

教育・研究年報

Annual Report

第 4 号

2009 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 4 号

2009 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4号の発刊にあたって

徳島文理大学香川薬学部 学部長 牧野 悠治

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。加えて、(株)センカ・ファーマシーのご寄付により、「センカ創薬実践科学寄付講座」が設置されましたことは、本学部の研究・技術開発力に対する社会の評価も得られつつある証左と存じます。さらに、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2学科制で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4号を発刊する運びとなりました。教員にとっては自己点検を行い、その結果を踏まえて更なる発展に資するために活用して頂くことを切望いたしております。加えて、香川薬学部内外との交流により活動の幅を広げるためにも有用と存じます。さて、香川薬学部はまだ発展途上にあります。この年報をご高覧頂いた全ての方々に、香川薬学部へのご理解とともにご意見やご要望を頂けましたらありがたく存じます。

今回第4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4号の発刊にあたって

学部長 牧野 悠治

I. 香川薬学部概況

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

II. 各講座の教育・研究業績概況

	医療薬学講座	29
	生薬・天然物化学講座	35
	解析化学講座	43
	有機物理化学講座	53
	薬事科学講座	57
	医薬化学講座	61
	生体防御学講座	65
	薬物治療学講座	71
	薬理学講座	75
	製剤学講座	81
	機能生物学講座	85
	生理化学講座	95
	分子生物学講座	103
	衛生薬学講座	109
	生物物理学講座	113
	病態生理学講座	125
	放射化学講座	131
	薬物動態学講座	135
	中央機器室	143
	センカ創薬実践科学（寄付講座）	145
	神経科学研究所	147

	Annual Report（英語版）	153
--	--------------------	-----

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.

組 織

(2009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)
-----------	------------

教育理念と現況

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課せられた第一の使命である。

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

2006年に、現代の高度な薬物治療を担う力量のある薬剤師を養成するために、学校教育法の一部改正がなされ、薬剤師養成のための薬学教育についてはその修業年限が6年となった。そこで、香川薬学部薬学科（入学定員130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、時代の要請に応じていく。

また、薬学は習得学問領域が広く、ライフサイエンス分野の基礎を形成する。疾病の予防・治療の将来を展望すると、予防への取り組み強化は必然であり、予防すなわち広義での健康の維持が重要となる。ライフサイエンスは健康維持に関する基礎学問である。歴史的にみて、薬学習得者の、創薬を始めとするライフサイエンス領域（バイオ、食品、化粧品等）への貢献度が高いことを鑑みると、今後もライフサイエンス分野における職業人養成に関して、薬学部に対する社会的要請は必須であると考えられる。さらに、前述の如く、より高度な薬学研究者・技術者が基礎科学振興に重要な役割を果たしてきたことを考慮すると、それら研究者・技術者育成のための基礎を4年間で教育することも薬学部課せられた使命である。こうした観点から、本学部の4年制薬科学科（入学定員20名）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拡底しているのが現状である。そこで、特に個体動物を対象とする薬理学研究に従事する人材を育成する。さらに、個体レベルでの薬理作用の理解のもとに、実際の医療現場での薬物治療に関して医療チームの一員として、ADMEおよび適正な薬物使用、薬歴管理、薬害防止に関わる事項を、医療従事者とコミュニケーションができる実力が身につくような教育と研究(薬理学、分子薬理学、薬物動態学、薬物治療学、製剤学、臨床薬理学、医薬品安全性学など)を充実させる。

④ 実務実習

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

⑤ 薬事法規・規制

医薬品にはその性格上、様々な規制が存在する。医薬品の適正使用にはそれら規制の意味とそれに基づく行政について理解することが重要である。本学には総合政策学部が設置されており、同学部と連携して、医薬品に関する規制や、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、物質と生体の相対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、工学部に情報システム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 卒業後も一生学び、生命科学、医療技術の最新の進歩をフォローできる基礎学力の身に付いた薬剤師を養成する。
- ③ 医療現場で医療チームの一員として全ての医療スタッフと対話できる薬剤師を養成する。
- ④ 医療現場あるいは薬局で患者とスムーズな対話ができる薬剤師を養成する。
- ⑤ 文学部、音楽学部と連携して豊かな情操教育を行い、ヒューマニズムに溢れた薬剤師を養成する。
- ⑥ 医薬品には様々な規制・基準があり、これらは公共政策学において取り扱われるものである。総合政策学部との連携により、この分野の教育を充実させる。

(2) 薬科学科

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

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

2. 教育課程の特色

(1) 薬学科

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

(2) 薬科学科

- ① ライフサイエンス基礎科目および薬学専門科目の充実

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

- ② 創薬における薬物動態、薬物送達システム（DDS）の教育・研究において同一キャンパス内の「ナノ物質工学科」との連携は、他の大学にない特色である。
- ③ 総合政策学部との連携により、薬事行政に関する教育を充実させることができる。
- ④ 総合大学であることの利点は、文学部・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に、平成22年度入試（募集人員は薬学科110、薬科学科10）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。

ここでは、平成20年度入試で導入された変更点を中心に、香川薬学部における平成22年度入試の全日程につき紹介する。

(1) AO入試（合意・出願後は専願扱いで、募集人員は薬学科15、薬科学科2）

本学では20年度入試で新設された入試制度で、「2010年度AO入試要項」には、香川薬学部のアドミッション・ポリシーが次のように記載されている。

1. 薬学科（6年制）

薬と医療のエキスパートである「薬剤師」を養成します。そのため、社会で医療人（薬剤師）として活躍したいという意欲のある人を募集します。

2. 薬科学科（4年制）

基礎薬学・基礎医学を中心とする生命科学の知識と研究能力（問題解決・自己表現能力を含む）を備えた「薬のサイエンティスト」を養成します。

そのため、生命科学の発展に尽力し、社会に科学の成果を還元しようという意識をもつことのできる人を募集します。

今年度のエントリー受付期間は2009年6月1日から2010年3月15日までで、面談日には事前に送付の薬学・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。

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、一昨年度から、いわゆる「入学前教育」を実施している。各人に入学までのチューターを割り当てるとともに、必要な教科書と課題を送り、毎月レポート提出を求めている。

さらに昨年度からスクーリングも実施し、昨年度はほとんど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。仕上げにはその年度の入試問題への解答提出を求めた。

すべての提出物にはチューターが指導上のコメントを付して返却した。

(2) 特別推薦（指定校制推薦）入試（専願で、募集人員は推薦入試全体で、薬学科45、薬科学科2）

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（募集人員は推薦入試全体で、薬学科45、薬科学科2）

香川薬学部でも昨年度からⅡ期に参入した。選考場は福岡、岡山、大阪、東京の4ヶ所で、徳島キャンパス薬

学部と同じ時間帯に実施した。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、昨年度から同じ日の午前（薬学部）と午後（本学部）に分かれての実施に変更された。

Ⅱ期の選考科目は（20年度入試で変更した）Ⅰ期と同じ1科目にしぼり、「化学Ⅰ、Ⅱ」「生物Ⅰ、Ⅱ」「英語Ⅰ、Ⅱ」の3科目のうちから1科目選択とした。これに加えて面接を行なった。出願条件のうち、高等学校全科目の評定平均値は全学共通で、3.0以上である。

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

選択科目に生物を加えた理由は、化学と生物が、化学物質である薬品と、ヒトへの薬品の作用を扱う薬学の基礎となるいわば両輪であり、化学が得意な人だけでなく生物の得意な人にも門戸を広げるためである。

また、英語だけでも受験できるようにした理由は、一般には中学校から学び始める英語の修得状況は、他の科目に対する取り組み方や勉強習慣をみる指標になりうるの判断にもとづき、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。）

22年度の受験者の選択割合をみると、生物と英語35%、化学30%（21年度入試では、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。

(4) 一般入試・Ⅰ期A日程、B日程（募集人員は薬学科30、薬科学科2）

20年度入試から試験科目を3科目から2科目にしぼった。

A日程では「化学Ⅰ、Ⅱ」が必修で、ほかに「英語Ⅰ、Ⅱ」または「数学Ⅰ・A、数学Ⅱ・B」のどちらかを選択して合計2科目、

B日程では「英語Ⅰ、Ⅱ」が必修で、ほかに「化学Ⅰ、Ⅱ」または「生物Ⅰ、Ⅱ」のどちらかを選択して合計2科目とした。

（平成19年度までは、薬学部と同じで、英語・数学・化学の3科目を課していた。）

薬学における基礎学力として求められる化学の重要性はいうまでもないが、B日程で、選択科目に生物を新規導入し、英語を必修扱いしたのは、(3)に記したように、読解力、表現力、コミュニケーション能力を重視し、なおかつ薬学基礎の両輪である化学と生物（薬と薬の作用）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。

21年度入試のA日程における選択比率は英語57%、数学43%（20年度入試では英語54%、数学46%）であった。B日程の選択比率は化学75%、生物25%（20年度は化学71%、生物29%）であった。

(5) 一般入試・Ⅱ期A日程、B日程（募集人員は薬学科10、薬科学科2）

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。21年度入試のA日程における選択比率は数学86%、英語14%（20年度入試では数学62.5%、英語37.5%）、B日程の選択比率は化学67%、生物33%（20年度入試では化学87.5%、生物12.5%）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5、Ⅱ期3、Ⅲ期2、薬科学科は3期合わせて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。)

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が利用できるようになった。

21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 32%、化学 26%、生物 20%、英語 12%、数学 8%、物理 2% であった。

(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22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名が編入学した。

他にも、募集人員が若干名の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)があるが、本学部への出願はなかった。

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 21 年度 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
薬学概論	1.5 必修	1年 前期	原山尚	薬学の歴史や薬学と社会の関わりを学び、薬学科と薬科学科における学習の意義を理解する。また、早期体験学習により、薬学専門職のイメージを得る。
基礎有機化学 1	1.5 必修	1年 前期	原山尚	高校で学習した化学を復習しつつ、原子の電子配置、軌道、共有結合の成り立ち、結合の極性と電気陰性度、さらに酸と塩基など有機化学の基礎となる知識を習得する。
基礎有機化学 2	1.5 選択	1年 後期	東屋功 富永昌英	化学結合の電子論を官能基に発展させ、置換、付加、脱離など、共有結合の切断および生成を伴う反応について学ぶ。
生物科学 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 松尾亮太	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。
有機化学 1	1.5 必修	1年 後期	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。
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。
分析化学 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。
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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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、カルボン酸誘導体に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。
生物科学2	1.5 選択	2年 前期	喜納克仁	物理化学・有機化学と関連させながら、生体内エネルギーの獲得と消費、及び生体内の構成成分の合成と消費（分解）について学ぶ。
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)
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。
化学実習	2 必修	2年 前期	医薬化学講座 放射化学講座	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
機能形態学 2	1.5 必修	2年 後期	渡邊正知	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「人体に必要な恒常性維持のための調節機構」を理解する。
物理化学 3	1.5 選択	2年 後期	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 1 (薬理学 A)	1.5 必修	2年 後期	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。
天然物化学	2 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。
医療倫理学	1.5 必修	2年 後期	立山善康	生命の尊さを認識し、人の誕生から死までの間に起こりうる出来事を医療の立場から対応するための倫理的基盤を学ぶ。
生物物理学 1	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 後期	東屋功 富永昌英 片桐幸輔 榎飛雄真 山口健太郎 檀上博史 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 (B)	2 必修	2年 後期	関田節子 代田修 岡田岳人 安元(森)加奈未	生薬の形態観察、日本薬局方の各試験、成分の分離精製、漢方薬の調剤により、生薬・漢方薬の理解を深める。

講義科目	単位数	学年	担当教員	科目内容
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。
薬学実習 1 C	2 必修	3年 前期	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。
薬学実習 2 (A)	2 必修	3年 前期	岩田誠 大岡嘉治 竹内一 横田彩 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 丸山徳見 野地裕美 大島隆幸 桐山賀充 榊原紀和	人の健康を維持するために、食品の安全性や環境衛生管理等に必要とされる基本的な知識、技能、態度を修得する。
衛生化学 2	1.5 選択	3年 前期	田元浩一	食品に含まれている栄養素の種類と代謝、生理機能など、栄養化学や食品化学についての基本的知識を理解・習得すると共に、食品衛生についての知識を習得する。
衛生化学 3	1.5 選択	3年 前期	大岡嘉治 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。
分子薬理学 1 (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	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	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。
薬学実習 3A	2 必修	3年 後期	小西史朗 富永貴志 栗生 俊彦 益岡尚由 宋時栄 中島健太郎 加藤千恵子	薬物治療学で取り上げた主要な疾患の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 2C	2 必修	3年 後期	伊藤康一 嶋本典夫 得丸博史 渡邊正知 清水千草 石原康宏	2・3年次の薬理学 A・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。
薬学実習 3(A)	2 必修	3年 後期	小西史朗 宋時栄 富永貴志 栗生俊彦 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	尾熊隆嘉 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	原山尚	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 尾熊隆嘉	薬物の生体内運命を理解するために、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得する。
医薬品情報学	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 後期	飯原なおみ	薬物治療に必要な情報の種類及びそれら情報の使用、評価、伝達、創出の基本的知識及び技法について学ぶ。
免疫学	1.5 必修	3年 後期	岩田誠	免疫系の仕組みの基本事項を理解し、その上でアレルギー、自己免疫、免疫不全、移植などについて学ぶ。
薬理学 2 (薬理学C)	1.5 必修	3年 後期	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。
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 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	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。
薬科学	3 選択	1年 後期	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。
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。
臨床免疫学	2 必修	3年 後期	岩田誠	免疫系の成り立ちと仕組みを学び、その上でアレルギー、自己免疫、免疫不全、移植などについての基本事項を理解する。
薬理学 D (分子薬理学 2)	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。
臨床薬剤学	1.5 必修	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	尾熊隆嘉	薬物を最も適切に使用するためには薬物の体内動態を正確に把握する事が重要であり、その解析手法を学ぶ。
薬物治療学 1	1.5 必修	4年 前期	伊藤康一 渡邊正知	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薬理作用・副作用を理解する。
薬物治療学 2	1.5 必修	4年 後期	伊藤康一 渡邊正知	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薬理作用・副作用を理解する。
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。
特許法	1 選択	4年 後期	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。
事前学習（薬学科学科）	12.5 必修	4年 通年	二宮昌樹	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 必修	3年～4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。

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 必修	4年 前期	原山尚	生体分子の機能と医薬品の作用を化学構造と関連づけて理解するため、生体成分の基本構造とその化学的性質に関する基本的知識を修得する。また、医薬品に含まれる代表的な化学構造単位とその性質に関する基本的知識を修得する。
生命科学特別講義	1.0 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	官澤宏	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。
特別実習 (薬科)	10 選択	4年～5 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。
薬品合成化学	1.5 必修	薬科 4年 後期	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 4年 後期	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 選択	薬科 4年 後期	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をするとともに、倫理や義務について討議する。

創薬学科

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
分子薬理学	1.5 必修	4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。
機能形態学 1	1.5 必修	4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。
化学療法学	1.5 必修	4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。
薬物治療学 1	1.5 必修	4年 前期	伊藤康一 渡邊正知	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薬理作用・副作用を理解する。
微生物学 1	1.5 必修	4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。
医療科学 2	1.5 必修	4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。
薬剤学	1.5 必修	4年 前期	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。
薬事関係法規	1.5 必修	4年 前期	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及びこれら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基本的知識を学ぶ。
品質管理学	1 選択	4年 前期	丸山徳見 関田節子	有効性、安全性とともに医薬品が具備すべき必須条件である品質の確保について、日本薬局方から規格や試験法等を学ぶ。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
医薬化学 特別講義	1 選択	4年 後期	原山尚	食品衛生学に関連した医薬品あるいは有機化合物について、それらの特徴、特性を有機化学の視点から概説し、医薬品開発の現状を理解する。
薬学概論	1.5 必修	4年	原山尚	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。
ゲノム創薬	1 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化学について、基礎となる手法から最先端の現状までを理解する。
臨床生化学	1 必修	4年 前期	小西史朗	疾患診断の基礎となる臓器の機能検査法や体液の生化学的検査法を学び、病気の仕組みを生化学的側面から理解する。
医薬品開発 特別講義	1 選択	4年 前期	嶋本典夫	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学ぶ。
薬学実習 5	5 必修	4年 前期	二宮 飯原	病院薬剤師の業務と責任を理解してチーム医療に参画できるようになるために、調剤、製剤および服薬指導などの薬剤師業務に関する基本的知識・態度・技能を修得するとともに、医療の担い手としての薬剤師に対する理解を深める。
特別実習	5 必修	3年後期 ～4年前 期	各講座教員	各講座に配属し、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・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。
総合薬学演習	2 必修	4年 前期～ 4年 後期	各講座教員	3年間にわたって学んできた基礎薬学・衛生薬学・医療薬学の各科目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演習で高める。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
卒業実習	15 必修	4年 前期～ 4年 後期	各講座教員	配属講座の研究テーマに従って専門的な実験研究を行い、創薬研究に必要とされる知識や技能を身に付け、応用する能力や調査能力を高める。

学生実習室

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

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

大学院 香川薬学研究科創薬科学専攻

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ている。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22年2月現在、秋入学者1名を含む33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修士課程終了者を輩出する予定である。平成22年2月12日現在、19名が修士学位申請を完了し、各申請者につき3名の審査員による学位審査が開始された。3月5、6日には論文審査を締めくくる修士論文発表会を開催する。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。

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る。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する予定である。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。

以下に平成21年度における博士課程前期および後期過程の授業科目等を示す。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。

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	

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
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	瀬高 涉	
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	
病態生理学特論	教授	小西史郎	2
	准教授	富永貴志	
放射化学特論	教授	谷口仁	2
薬物動態学特論	教授	尾熊隆嘉	2
	准教授	加藤善久	

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

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

化学系

一般名	装置名
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE700
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	UNITY INOVA500
核磁気共鳴装置 (NMR)	JNM-ECX400
質量分析装置 (MS)	APEXQ-94e
質量分析装置 (MS)	JMS-700

一般名	装置名
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
303,743 冊 ¹⁾ (8,600) (視聴覚資料：726)	和雑誌： 371 洋雑誌： 255

1) 2009年3月31日現在 登録数

職員数

(2009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
22	12	5	27・2	1	69	1	70

客員教授	非常勤職員等
2	22

学生数

(2009年5月1日現在)

	学部学生				計	大学院学生					計	合計
						前期課程		後期課程				
	1年	2年	3年	4年		1年	2年	1年	2年	3年		
定員	110 ²⁾ 10 ³⁾	130 ²⁾ 20 ³⁾	130 ²⁾ 20 ³⁾	130 ²⁾ 20 ³⁾	570	12	12	4	4	4	36	606
現員	108 ²⁾ 8 ³⁾	106 ²⁾ 3 ³⁾	97 ²⁾ 5 ³⁾	81 ¹⁾ 85 ²⁾ 6 ³⁾	499	12	21	0	0	0	33	532

1) 創薬学科 (旧課程)
2) 薬学科 (6年制)
3) 薬科学科 (4年制)

外部資金獲得状況

(平成 21 年度)

●日本学術振興会

科学研究費補助金

	件数	直接経費	間接経費
特定領域研究	3	¥12,200,000	
新学術領域研究	1	¥2,100,000	¥630,000
基盤研究(S)	1	¥3,000,000	¥900,000
基盤研究(B)	2	¥5,200,000	¥1,560,000
基盤研究(C)	9	¥6,870,000	¥2,061,000
挑戦的萌芽研究	2	¥4,300,000	
若手研究(B)	9	¥12,476,068	¥3,637,820
若手研究(スタートアップ)	4	¥1,200,000	¥360,000
計	28	¥47,346,068	¥9,148,820

二国間交流事業

韓国との共同研究	1	¥200,000	
----------	---	----------	--

ひらめき☆ときめきサイエンス

	1	¥530,000	
--	---	----------	--

●厚生労働省

科学研究費補助金

件数	
4	¥8,300,000

●その他

教育研究助成金

件数	直接経費	間接経費
13	¥62,665,734	¥12,580,966

奨学寄付金

6	¥8,970,000	¥330,000
---	------------	----------

	件数	直接経費	間接経費
計		¥128,011,802	¥22,059,786
総計	53	¥150,071,588	

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

准教授 飯原 なおみ 着任年月日：2005年4月1日

最終学歴：1983年3月東京理科大学薬学部薬学科卒業。

博士（薬学） 薬剤師

前職：香川大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任

助教 中妻 章 着任年月日：2005年4月1日

最終学歴：2001年3月岡山大学大学院自然科学研究科博士課程後期修了。博士（薬学） 薬剤師

前職：株式会社山口養蜂場研究開発部

客員教授 横田 ひとみ 着任年月日：2008年11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薬剤部長

教育の概要

担当科目：医薬品安全性学（二宮）

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

担当科目：臨床薬剤学（二宮）

臨床薬剤学（1.5単位）では、高度化する医療体制におけるチーム医療、地域保健によるセルフメディケーションの重要性を理解し、社会に貢献できる薬剤師の役割、使命を考察することができる能力の習得を目的としている。医薬品の管理

や調剤などの薬剤師業務、医薬品の臨床応用の具体例を学び、模擬症例を通して診療ガイドラインや添付文書から病態と処方内容を理解し、処方解析を行い、医薬品適正使用を実践するために必要な知識を習得できた。講義は、前期週1回15コマ行った。

担当科目：薬学概論（二宮）

薬学概論（1.5単位）では、早期体験学習として90分×3コマを担当し、病院内で医療業務を行っている職種の紹介と病院薬剤師の業務と他職種との連携について概説した。また、体験学習後のグループ討議・発表にタスクとして携わった。

担当科目：医療薬学特論（二宮、飯原）

医療薬学特論（2単位）では、安全で適正な薬物療法を実践するために、医療チームの中で薬剤師によるファーマシューティカル・ケアを実践するために必要な知識を習得することを目標とした。近年、開発の日覚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：事前実習（二宮、飯原、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85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（10月～11月）に調剤など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、実際に医療現場で使用されている製剤や薬物治療の事例などをもとにしたSGDや演習を行った。また、実務家みなし教員による講

義により、現在の薬剤師の医療への関わりについて理解を深めた。

後期の実技では、調剤業務関係において現役の薬剤師 4 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。さらに実習期間中は OSCE の実施に当たり、評価、運営に係わる全教員を対象とした実習の見学（支援）も行った。課題内容は、基本的に次年度の実習を前提としたが、OSCE の評価内容を考慮して一連の操作については事前に統一を図った。また、実習最終の週では教員（一部学生同上）による実技の評価を行い、学生自身が技能の修得が不十分な部分を理解し、自主的に練習できるようにした。実習全体を通じて、内容としては概ね良好であったと思われるが、実習が長時間にわたるため学生のモチベーション維持と学習内容の理解度・定着度の向上が今後の課題である。

担当科目：薬学実習 5（二宮、飯原、中妻）

薬学実習 5（3 単位）では、「病院実務実習」を通し、薬剤師が医療の担い手として良質かつ適切な医療を行う責務を有していること、また患者と医療に貢献するために必要な倫理観や使命感についてより一層の理解を深めることを目的としている。平成 21 年度は、香川県下をはじめ中国四国、近畿、九州地区の 24 施設で実施した。本年度は、薬学 4 年制過程での実務実習（1 ヶ月）は最後であったことから、施設に余裕があったが、2010 年度以降の長期実務実習に備え、学生が集中すると予想される地域の施設に分散して配属した。今年度は、2010 年度からの実務実習に関する依頼・説明のための訪問と重なったため、実習期間中の学生の状況確認を目的とした訪問は行えなかった。しかし、訪問時に実習態度に問題が指摘された学生については、配属先の指導教員を通じて注意を行った。2010 年度からの約 3 ヶ月にわたる実習においては、学生の実習状況の把握と指導をより細やかにしておく必要があり、施設との密な連携作りが今後の課題である。

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の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、GSTpi 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：クロニンゲン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真菌活性を示すが、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性とした内服液が新規承認されたが、その薬物動態についてはまだ不明な点が多い。血液がん病棟での服薬指導業務のなかで、骨髄移植を受けた患者で免疫抑制剤としてシクロスポリンとイトラコナゾール内服液を併用している患者について薬物動態から相互作用を検討した。その結果、カプセル剤を併用した場合と比較して、シクロスポリンの血中濃度が5から10倍上昇し、副作用防止のため減が必要となったことがわかった。この症例では、薬物血中濃度測定を通じて薬物療法の適正化に薬剤師の職能を発揮できた。

3. 薬物療法に対する患者の受け止め方と医療者のあり方に関する研究（飯原）

3-1 研究の達成目標、その意義と背景：医薬品は人の体内で作用する。ところが、その医薬品の投与を受け入れるか否かは、患者個人が医療者との関わりの中で決定している。患者は薬を飲み忘れ、薬の量を調節している。また、薬に関する疑問や自身の体の異変を医療者に十分に語れずにいる。このように薬物療法の実態は、しばしば医療者の思い描くものとは異なっており、この薬物療法の実態と医療者が描く治療像との乖離が個人の薬物療法の効果や安全性を大きく左右している。実際、慢性疾患で服薬している患者のほぼ半数が指示通りに服薬しておらず、治療効果を阻害し医療費を浪費している。患者と医療者との相互理解に基づく薬物療法の実現に向けて、様々な背景をもつ患者において薬物療法に対する考え方、受け止め方を解析している。

3-2 成果の概要：これまでに、日本人慢性疾患患者の服薬ノンコンプライアンスには、西洋人患者と同様に、人口学的因子よりも患者ビリーフおよび患者の合理的思考がより強く関連していたことを明らかにした。また意図的な自己判断による服薬調節と非意図的な飲み忘れとは要因が異なっている

ことを示し、これら2タイプを区別した医療者の介入が必要であることを提案した。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。

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

4. 電子処方せんネットワークシステムの開発（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、病名情報、臨床検査情報も付加して薬局に送信するとともに、薬局から病院に疑義照会内容、後発医薬品名、副作用発現情報などの情報をフィードバックするシステムを開発する。診療情報を、薬局を含めて病院、診療所で共有できれば、スムーズな地域医療連携のもとに一段と安全で有効な薬物療法の実現が可能となる。平成21年度に実証実験に着手し平成22年度に検証する予定である。

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-ラーニングコンテンツを平成20～22年度に構築する。

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

外部誌上発表

* 2005年以降 2009年まで

[原著論文]

2009

1. 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
2. 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.
3. 山口佳津騎、河添 仁、井上達也、田中裕章、加地雅人、二宮昌樹、福岡憲泰、芳地 一(2009)「イトラコナゾール内服液がシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響」日病薬誌, 45(11): 1494-1496.

2008

1. Iihara N, Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., and Morita S. (2008). Changes in attitudes among Japanese

patients after Pharmacist Law revision. *Pharmacy World & Science* 30, 258-264.

2. Iihara N., Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., Morita S., and Hori K. (2008). Comparison of individual perceptions of medication costs and benefits between intentional and unintentional medication non-adherence among Japanese patients. *Patient Educ Couns* 70, 292-299.
3. Iihara N., Kurosaki Y., Takada M., and Morita S. (2008). Risk of hypoglycemia associated with thyroid agents is increased in patients with liver impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46, 1-13.
4. 河添 仁、滝口祥令、井上達也、山口佳津騎、田中裕章、加地雅人、辻 繁子、二宮昌樹、福岡憲泰、大西宏明、石田俊彦、芳地 一。(2008)。「同種造血幹細胞移植患者における多剤耐性緑膿菌による感染症治療」*YAKUGAKU ZASSHI*, 128(4):657-661

2007

1. 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.

2006

1. Hidaka S., Okamoto Y., Uchiyama S., Nakatsuma A., Hashimoto K., Ohnishi T. S., Yamaguchi M. (2006). Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evidence-based Compl Alt Med*, 24 April.
2. 川添 仁, 久保智美, 飯原なおみ, 土居智明, 奥條真紀子, 福岡憲泰, 藤木さとし, 金地伸拓, 坂東修二, 石田俊彦, 滝口祥令, 芳地 一 (2006). 「患者参加型癌化学療法副作用モニタリングー患者の治療参加と情報の共有化ー」*YAKUGAKU ZASSHI*, 126(8): 629-642.

2005

1. Imai H., Era S., Hayashi T., Negawa T., Matsuyama Y., Okihara K., Nakatsuma A., Yamada H. (2005). Effect of propolis supplementation on redox state of human serum albumin during high-intensity *Kendo* training. *Adv Exerc Sporta physiol* 11, 109-113
2. 河添 仁, 飯原なおみ, 土居智明, 森田修之 (2005). 「診療報酬改訂に伴う「投与日数規制の原則廃止」の薬物療法管理に及ぼす影響」*YAKUGAKU ZASSHI*, 125(12): 959-969.

[著書・訳書]

1. 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
2. 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
3. 木尾哲朗, 富澤崇, 井上京子, 岡島千佳, 佐々木圭子, 村上美德, 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
4. 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
5. 飯原なおみ, H高慎二, 嶋澤るみ子 (2007)「医薬品医療機器総合機構」(岡野善郎ら編集「NEW 医薬品情報」) 廣川書店, pp. 96-102

[邦文総説・解説等]

1. 飯原なおみ (2009) 「副作用推論力を培うための「副作用

口頭発表・学会発表

*2009年のみ

1. 中妻章, 二宮昌樹, 深水啓明, 鈴木豊史, 古石誉之, 伴野和夫, 日高慎二(2009) 食品由来抗酸化成分 kaempferol 長期暴露による cisplatin 耐性に係わるグルタチオン転移酵素への影響 第129回日本薬学会年会 3月26日~28日, 京都.
2. 一瀬ひろみ, 水川奈己, 飯原なおみ, 二宮昌樹, 宇川英二, 小坂信二, 福岡憲泰, 芳地一 (2009) 高度な医療人をめざして~香川県での取り組み~ 第48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7日~8日, 徳島
3. 磯部芳江, 神崎久美子, 鈴木聖, 松岡栄徳, 香川雅俊, 小坂信二, 福岡憲泰, 飯原なおみ, 二宮昌樹, 芳地一 薬物療法における患者意識の個人差 第48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7日~8日, 徳島
4. 神崎久美子, 磯部芳江, 鈴木聖, 井上達也, 乗松真大, 小坂信二, 福岡憲泰, 飯原なおみ, 二宮昌樹, 芳地一 持参薬残薬から考えた患者別コンプライアンス是正策 第48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7日~8日, 徳島
5. 鈴木聖, 田中浩章, 加地雅人, 朝倉正登, 小坂信二, 福岡憲泰, 飯原なおみ, 二宮昌樹, 芳地一 (2009) 「オピオイドとガバペンチン併用時における疼痛コントロールの副作用」第3回日本緩和医療薬学会年会, 10月, 横浜市
6. 神崎久美子, 磯部芳江, 鈴木聖, 久保智美, 樋口和子, 小坂信二, 福岡憲泰, 飯原なおみ, 二宮昌樹, 芳地一 (2009) 「適正な薬物治療を目的とした臨床薬剤業務の在り方 (23) 一持参薬残薬数の多い患者の分析ー」第19回日本医療薬学会年会, 10月, 長崎市
7. 磯部芳江, 神崎久美子, 鈴木聖, 松岡栄徳, 香川雅俊, 小坂信二, 福岡憲泰, 飯原なおみ, 二宮昌樹, 芳地一 (2009) 「適正な薬物治療を目的とした臨床薬剤業務の在り方 (24) 一服薬や治療に対する患者の意識ー」第19回日本医療薬学会年会, 10月, 長崎市
8. 横田ひとみ, 飯原なおみ (2009) 「副作用に対する薬剤師の認識」第17回クリニカルファーマシーシンポジウム, 7月, 京都市

社会貢献

- 二宮: 香川県病院薬剤師会理事、
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 2009年4~2011年3月
「横紋筋融解症」文部科学省委託事業「副作用診断教育プログラム」21年度春期講座第3回, 2009年4-7月, e-ラーニング
- 飯原: 香川県血液疾患チーム医療研究会 世話人
「香川県における血液領域の病院間の垣根を越えた医療(座談会)」造血細胞移植 now&future, 2009年1月, 高松市
「リスクマネージャとしての薬剤師を養成する副作用診断



教育プログラムの開発と遠隔講義」平成20年度大学教育改革プログラム合同フォーラム、2009年1月、横浜市、(飯原・横田)

「副作用診断教育プログラムについて」平成20年度第2回生涯教育研修会、2009年2月、高松市

「薬剤師参画地域連携医療に向けた副作用診断教育プログラムについて」平成21年度薬系技術者研修会、2009年4月、高松市

「四国における医療のIT化への取り組みー特に3大学連携で取り組む調剤薬局の電子処方箋のネットワーク」地域IT化セミナー2009 in 高松、2009年6月、高松市

「電子処方箋の紹介とデモ」香川総合医療教育研究コンソーシアム第2回フォーラム、2009年12月、高松市

「副作用の分類と発生機序」文部科学省委託事業「副作用診断教育プログラム」21年度春期講座第1回、2009年4-7月、e-ラーニング

「無顆粒球症」文部科学省委託事業「副作用診断教育プログラム」21年度秋期講座第2回、2009年10-2010年2月、e-ラーニング

中妻：厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第25回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」タスクフォース、2009年11月22、23日、さぬき市

横田：「間質性肺炎」文部科学省委託事業「副作用診断教育プログラム」21年度春期講座第4回、2009年4-7月、e-ラーニング

「副作用・感染症報告制度、医薬品副作用被害救済制度など」文部科学省委託事業「副作用診断教育プログラム」21年度秋期講座第1回、2009年10-2010年2月、e-ラーニング

「消化性潰瘍」文部科学省委託事業「副作用診断教育プログラム」21年度秋期講座第3回、2009年10-2010年2月、e-ラーニング

「アナフィラキシー」文部科学省委託事業「副作用診断教育プログラム」21年度秋期講座第4回、2009年10-2010年2月、e-ラーニング

第1~5回オープンキャンパス 体験実習担当

飯原：OSCE委員会、予算委員会、セクシャルハラスメント防止委員会、薬友会、学び直し事業推進委員会(委員長)、戦略的大学連携支援事業推進委員会

薬学共用試験センターOSCE実施委員会 大学委員

実務実習教科担当教員会議 担当者

日本私立薬科大学協会 医療薬学部会委員

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

副作用診断教育プログラムに関する報道

2009年4月1日 GSK Pharmacist Journal 第7巻第2号

2009年7月1日 日本薬剤師研修センターニュース No182

2009年9月7日 薬事日報 第10730号

管理・運営に係ること

一宮：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、早期体験学習委員会委員、CBT委員会委員、香川県実務調整委員会委員、病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構委員、OSCE委員会オブザーバー、病院・薬局実務実習近畿地区調整機構オブザーバー



生薬・天然物化学講座

Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

教員

- 教授 関田 節子 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：1966年3月昭和薬科大学卒業。薬学博士（東京大学）
 前職：国立医薬品食品衛生研究所・筑波及び和歌山薬用植物栽培試験場 場長
- 准教授 代田 修 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：1994年3月東京薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻博士後期課程修了。博士（薬学）
 前職：国立医薬品食品衛生研究所生薬部主任研究官
- 助教 岡田 岳人 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2005年3月千葉大学大学院医学薬学府博士課程修了。博士（薬学）
- 助教 安元（森）加奈未 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2008年9月徳島大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。博士（薬学）

教育の概要

担当科目：薬用資源学（関田、代田）

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

1) 教育達成目標とその妥当性

天然資源から医薬品を開発する時、また、天然資源そのものを医薬品として用いる時に不可欠なことは資源となる素材の本質を正しく把握することである。本講義では植物の形態を基礎知識として分類体系を学び、「種」の認識を明確にするとともに、これらの資源の保存・保護の意味を学び、薬用資源の問題点と将来性を考える。また、遺伝子技術の発展に基づく植物バイオテクノロジーの基礎と応用を学ぶ。本講義は、生薬学、天然物化学の基礎となる。

2) 目的達成状況

ほぼ目標は達成できた。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促した。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

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促した。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。薬学修業者は職能として天然物の有用性、有害性を修得すべきである。今後も薬用植物園を活用する予定である。

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

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。薬学修業者は、地域に根ざした科学者として天然物の有用性、有害性を修得すべきである。今後も薬用植物園を活用する予定である。

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、動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ルズとなっている天然物について担当時間内で講義した。特に、国家試験に出題される生薬について詳細に理解を促した。

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った。今後は実物の展示に加えて写真も活用する。

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)

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

本年度より製本した補助資料を作成した。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。

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

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。国家試験の内容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：品質管理学(丸山、関田)

医薬品は、人または動物の疾病の診断、治療または予防に、さらに、人または動物の機能を復元、是正、または修正することを目的として製造、販売されるものと定義されている。したがって、医薬品が具備すべき必須条件は、有効性、安全性、さらには品質を適正に保つことである。この講座では、医薬品の品質管理の重要性を認識することを目的に、設定された規制や規格、その試験法等などについて講じている。

担当科目：薬学実習1B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：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ざ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

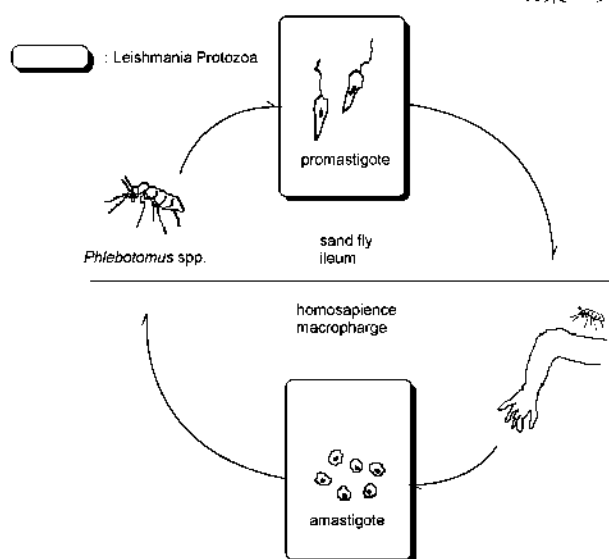
1. 「アルカロイド含有植物の生体内挙動に関する研究」（関田、代田）

窒素同位体である重窒素 (^{15}N) は、その濃縮品の製造における硫酸廃棄物の大量副生という問題のために製造量が少なく用途が限られている。本研究開発では非鉄製錬工場-硫酸工場ライン間への製造設備設置による ^{15}N 大量製造技術を確認し、ライフサイエンス分野や材料分野等での利用技術を研究することを目的として行われている。この一環として、 ^{15}N 標識プレカーサーを作成し、生合成経路を解明すると共に、本研究を通じて、薬用植物・生薬の医薬品として必須である含有成分の総合品質評価を目的に、有用部位の確定、栽培の適正な期間を検討する。

地域イノベーション創出研究開発事業「非鉄製錬フロー活用型窒素同位体分離・濃縮及び利用技術の開発」(2009年度 分担研究：75万円)

2. 「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ントミンが中核症状及び周辺症状をも改善する治療薬として認められている。天然由来の ChEI 活性を有する化合物は他にもマメ科植物の成分であるフィズスチグミンがあり、この化合物を基にネオスチグミン、ピリドスチグミン等の合成薬が開発されている。



リーシュマニア原虫のライフサイクル

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

そこで、トランスジェニック AD モデルマウスや AD 関連神経細胞を用いて ChAT mRNA、過リン酸化 tau タンパク分解酵素及びその mRNA、tau タンパクリン酸化酵素阻害活性を測定する系を組み立て、それらに作用する天然薬物及び漢方薬から治療薬を探索する。天然薬物及び漢方薬は ChA、セロトニン、DOPA、MAO 等に関連する成分、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 の諸症状に関連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。

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) 2009 年度 分担研究：100 万円)

3. 「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 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 *Diospyros burmanica* について検討を行った。その結果、15 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 5 種の化合物を見出した。

厚生労働科学研究費補助金(2009 年度 320 万円)

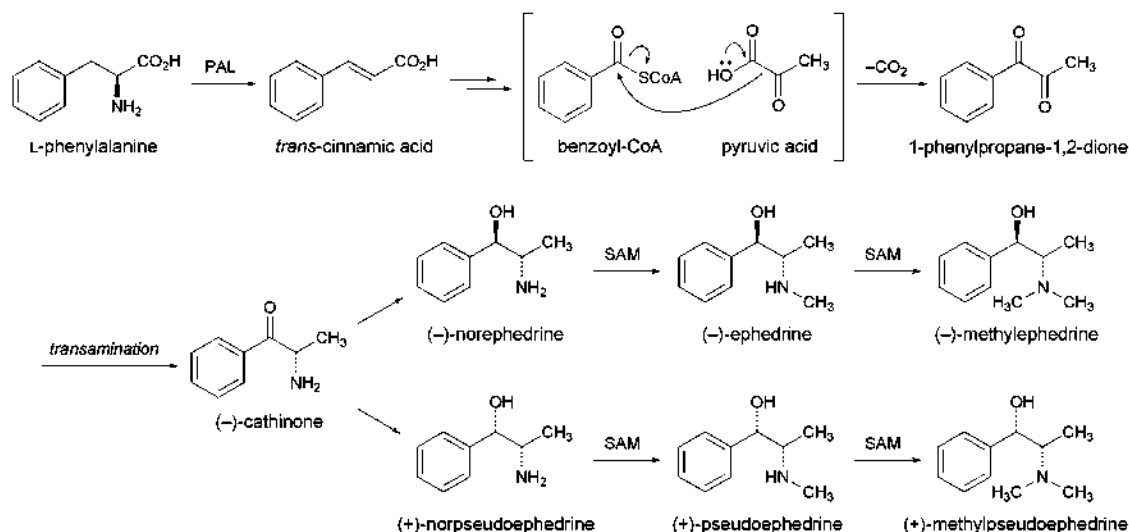
4. 「薬用植物の二次代謝産物生合成に関する分子生物学的・生化学的研究」(岡田、関田)

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。私たちのグループでは、そうしたものの一つである生薬マオウ(「麻黄」)の含有するエフェドリン系アルカロイドの生合成に焦点を当て、これ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 合成によるエフェドリン系アルカロイド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。

5. 「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。本講座では現在、生薬・薬用植物および漢方薬を対象としたメタボローム解析を行っている。代謝物分析は LC/MS、TOF-MS (インフュージョン測定) 等の複数の分析機器を用いて行い、研究対象に適した分析方法を使い分けている。更に、コンピューターを用いた分析データの変量解析による代謝物フィンガープリンティングやマーカー代謝物の探索を行っている。得られた研究結果は、薬用に優れた植物種・品種の選抜や鑑定、更には、生薬・漢方薬の含有する多様な成分とその薬効との関係解明へと応用する。

6. 「植物性違法ドラッグの成分に関する研究」(代田)



植物系薬物の分析に用いる標品として、カート (*Catha edulis*) の新鮮葉に含有される幻覚物質であるカチノン (cathinone) とその関連化合物であるエフェドリン類を全て合成し、HPLC による分析条件について検討を始めた。また、マジックマッシュルームに含有される幻覚物質であるシロシン、シロシピンの生体内での推定代謝物であるグルクロン酸抱合体の合成も検討した。

カート (khat) は、エチオピア、アフリカ東部・南部、イエメン等において自生、若しくは栽培される常緑灌木 *Catha edulis* (ニシキギ科) の新鮮葉であり、アフリカやアラビア諸国の多くの人々は、伝統的に興奮剤としてこの葉を噛んで使用しており、それにより空腹と疲労が和らぐと同時に幸福感も得られるとされる。しかし、長期使用により、高血圧、不眠症、躁病を引き起こすと共に、精神的依存性をもたらす。このカートの幻覚性成分は、1970年代末に生活性物質としてカチノン (cathinone) が同定されるまでは、d-ノルブソイドエフェドリン (d-norpseudoephedrine) が活性本態であると信じられていた。このカチノンは、「麻薬、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令第1条」により規制されており、合成中枢神経系刺激薬である (+) -アンフェタミン (amphetamine) と同様の作用があり、またその強さも同程度とされている。興味深いことは、漢方薬に配合される重要な生薬である麻黄 (*Ephedra sinica*) の主要薬効成分であるエフェドリン (ephedrine) の生合成経路は、このカチノンを經由していることが明らかにされている。しかし、麻黄とは属する科が異なるカートにおけるカチノンの生合成経路については、推定されているのみである。我々は、以前よりカートと同じニシキギ科植物の成分研究を行っており、現在までに多数の論文を発表しており、カートに含有されるカチノン以外の主要成分に類似する新規化合物を多数明らかにしている。近年、欧米においては、カートがソマリア、エチオピア、イエメンなどからの移民の間で流行し、その摂取量も増加しており、監視の強化が求められている。

厚生労働科学研究費補助金 (2009年度 100万円)

7. 「遠心分配クロマトグラフ法を用いた生活性天然有機化合物の大量精製法に関する研究」(関田、代田)

遠心分配クロマトグラフ法 (Centrifugal Partition Chromatography: CPC) の有用性を実証すべく、他の生活性天然有機化合物の簡易大量精製法を試みた。

ツルニンジン (*Codonopsis lanceolata*; キキョウ科) は、中国では解毒、去痰、催乳などの目的で用いられ、韓国では古くから滋養強壮を目的とした貴重な食材として広く使用されている。共同研究者により本植物の根の熱水抽出エキスから血中テストステロン濃度低下改善作用を有するサポニン、lancemaside A が単離され、その構造が明らかにされた。本化合物の急性毒性及び亜急性毒性試験を行うには、多量の精製された化合物が必要である。しかし、ツルニンジンの根の熱水抽出エキスおよびそのサポニン画分の HPLC 分析では、lancemaside A, B (以下、Lan A, B) は分離可能であるが、同条件の分取 HPLC では明瞭には分離分取できない。また、LC-MS による分析においては、同様の分析条件で Lan A, B 以外のサポニン (化合物 X) を Lan A とほぼ同じ保持時間に確認した。そこで今回、新たに CPC による分離分取法を確立し、化合物 X, Lan B, Lan A の順で完全に分離溶出させることが可能となった。得られた各粗精製物を分取 HPLC により最終精製することで、CPC 分離 1 回あたり 0.5 g のサポニン画分から、それぞれ約 5 mg, 12 mg, 85 mg を高い純度で単離できた ($n=6$)。これにより lancemaside 類の簡易分離分取法が確立できた。また、得られた化合物 X を、二次元 NMR 等の機器分析により解析することで、その構造を Lan B よりも末端 xylose が一つ少ない構造 (astersaponin Hb) であることを明らかにした。

8. 「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（参加者およそ100名）。

「第2回身近な薬用植物を知ろう」

平成21年7月11日薬用植物講演会、7月12日薬用植物観察会（屋島山頂）。平成21年度 特色ある教育研究（21教育-8）。

「第1回身近な薬用植物を知ろう」

平成20年6月7日薬用植物講演会、6月8日薬用植物観察会（香川県立公測森林公園）。平成20年度 特色ある教育研究（20特-60）。

外部誌上発表

* 2005年以降 2009年まで

[原著論文]

2009

- 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., Koder, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2009). Simultaneous determination of seven saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Nat Med* 63, 52-57.
- Matsushima, Y., Shirota, O., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., and Eguchi, F. (2009). Effects of *Psilocybe argentipes* on marble-burying behavior in mice. *Biosci, Biotechnol, Biochem* 73, 1866-1868.
- Oshimi, S., Deguchi, J., Hirasawa, Y., Ekasari, W., Widyawaruyanti, A., Wahyuni, T.S., Zaini, N.C., Shirota, O., and Morita, H. (2009). Cassiarins C-E, Antiplasmodial Alkaloids from the Flowers of *Cassia siamea*. *J Nat Prod* 72, 1899-1901.
- Suzuki, A., Shirota, O., Mori, K., Sekita, S., Fuchino, H., Takano, A., and Kuroyanagi, M. (2009). Leishmanicidal active constituents from Nepalese medicinal plant Tulsi (*Ocimum sanctum* L.). *Chem Pharm Bull* 57, 245-251.

2008

- Mori, K., Kawano, M., Fuchino, H., Agatsuma, Y., Satake, M., Kusumi, T., and Sekita, S. (2008). Antileishmanial compounds from a Myanmar Plant *Cordia fragrantissima*. *J Nat Prod* 71 (1), 18-21.
- Ushijima, M., Mizuno, I., Ohta, S., Sumihiro, M., Mouri, Y., Ichikawa, M., Hayama, M., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). *Codonopsis lanceolata* ameliorate plasma Testosterone Reduction Induced by Immobilization Stress in Middle-Aged Mice. *Pharmacometrics* 75 (1), 69-75.
- Fuchino, H., Sekita, S., Mori, K., Kawahara, N., Satake, M., and Kiuchi, 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.
- 牛島光保, 水野郁子, 鈴木千絵美, 犬安梨恵子, 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.
- 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.

2006

- Shirota, O., Nagamatsu, K., and Sekita, S. (2006). Neo-clerodane Diterpenes from the Hallucinogenic Sage *Salvia divinorum*. *J Nat Prod* 69, 1782-1786.
- Sekita, S., Arimoto, K., Kondo, S., Satake, M., Terabayashi, S., Moriyasu, M., Yamazaki, K., and Yamamoto, Y. (2006). Study of reference crude drug standards for quality testing. *Iyakuhin Kenkyu* 37, 515-540.
- Fuchino, H., Sekita, S., and Kiuchi, F. (2006). Methods for chemical identification of BENINCASAE Semen by TLC. *Iyakuhin Kenkyu* 37, 493-496.
- Somcya, K., Mikoshiba, S., Okumura, T., Takenaka, H., Ohdera, M., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2006). Suppressive effect of constituents isolated from kernel of *Prunus armeniaca* on 5 α -androst-16-en-3-one generated by microbial metabolism. *J Oleo Sci* 55, 353-364.
- Guo, Y., Tsuruga, A., Yamaguchi, S., Oba, K., Iwai, K., Sekita, S., and Mizukami, H. (2006). Sequence analysis of chloroplast chlB gene of medicinal *Ephedra* species and its



application to authentication of ephedra herb. Biol Pharm Bull 29, 1207-1211.

6. Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., Satake, M., and Kiuchi, F. (2006). In vitro leishmanicidal constituents of *Milletia pendula*. Chem Pharm Bull 54, 915-917.
7. Nakamura, Y., Yomura, K., Kammoto, T., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Niitsu, K., Terabayashi, S., Takeda, S., Sasaki, H., Arimoto, K., Okada, M., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2006). Physicochemical quality evaluation of natural compounds isolated from crude drugs. J Nat Med 60, 285-294.

2005

1. Yamasaki, K., Kawaguchi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2005). Identification test of *Polygonum multiflorum* (Heshouwu) root and its component determination. Iyakuin Kenkyu 36, 555-563.
2. Yamasaki, K., Kawaguchi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2005). Identification test of Citrus Unshiu peel (chinpi) and related crude drugs from *Citrus* species and quantification of flavonoid-glycosides in the crude drugs. Iyakuin Kenkyu 36, 545-554.
3. Yotoryama, M., Ishiharajima, E., Kato, Y., Nagato, A., Sekita, S., Watanabe, K., and Yamamoto, I. (2005). Identification and determination of cannabinoids in both commercially available and cannabis oils stored long term. J Health Sci 51, 483-487.
4. Takahashi, T., Tsuchida, T., Uno, T., Sekita, S., Satake, M., and Yoshida, N. (2005). Study on the botanical origins of "toki". Analysis of chemical constituents of wild *Angelica* species distributed in Hokkaido. Natural Medicines 59, 157-163.
5. Saito, K., Toyo'oka, T., Kato, M., Fukushima, T., Shirota, O., and Goda, Y. (2005). Determination of psilocybin in hallucinogenic mushrooms by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection. Talanta 66, 562-568.
6. Okada, T., Hirai, M. Y., Suzuki, H., Yamazaki, M., and Saito, K. (2005). Molecular characterization of a novel quinolizidine alkaloid *O*-tigloyltransferase: cDNA cloning, catalytic activity of recombinant protein and expression analysis in *Lupinus* plants. Plant Cell Physiol 46, 233-244.

[著書・訳書]

1. 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.
2. 関田節子 (2007) 分担執筆「新訂生薬学」(編集 木村五淳, 田中俊弘, 水上 元) 南江堂.
3. 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.
4. 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.
5. 関田節子, 代田 修 (2007) 分担執筆「最新天然物化学」(編集 奥山拓男) 廣川書店.
6. 関田節子, 代田 修 (2007) 分担執筆「最新生薬学」(編集 奥山拓男) 廣川書店.
7. 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.
8. 関田節子 (2005) 分担執筆「食品薬学」(編集 北川 勲) 講談社, pp. 22-33.
9. 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.
10. 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.
11. 関田節子, 五百川 仁, 野中潤 (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.

12. 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.
13. 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.
14. 関田節子 (2003) 共同執筆「作ってみよう薬局製剤」(編集 日本薬剤師会) 薬事日報社.
[邦文総説・解説等]
1. 代田 修 (2009) 「野菜・木の実等による食中毒」 公衆衛生, 73: 345-349
2. 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,
3. 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.
4. 関田節子 (2004). 「サプリメントの品質と安全性」 薬局, 55: 106-109.
5. 合田幸広, 代田 修, 丸山卓郎 (2003). 「生薬分析」 ぶんせき, 308-314.
6. 関田節子 (2001). 「生薬の微生物学的試験法」 薬局, 52: 51-55.

口頭発表・学会発表

*2009年のみ

1. 瀧野裕之, 安元(森)加奈未, 佐竹元吉, 関田節子 (2009), 紫雲膏の皮膚型リーシュマニア症に対する臨床試験について. 日本薬学会 129 年会, 平成 21 年 3 月, 京都.
2. 久保泰裕, 蓮田知代, 代田 修, 関田節子, 竹谷孝一, (2009). 幻覚性ジテルペン Salvinorin A をハブテンとする抗原の合成及びモノクローナル抗体の作製. 日本薬学会第 129 年会, 平成 21 年 3 月 26-28 日, 京都
3. 宮本裕子, 堀尾哲也, 山内大輔, 岡田岳人, 関田節子, 二村 典宏, 篠原健司, 藤本祐作, 中井朋則, 新免輝男, 嶋村正樹, 紅朋浩, 峰雪芳宣 (2009). 緑色植物進化過程における ャチュープリンのアミノ酸配列変化と機能変遷. 日本細胞生物学会第 61 回大会, 平成 21 年 6 月 2-4 日, 名古屋.
4. 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, (2009). マメ科 *Cassia siamea* より単離した新規アルカロイドの構造研究. 日本生薬学会代 6 回年会, 平成 21 年 10 月 3-4 日, 京都.
5. 出口 潤, 押見史織, 富沢裕一郎, 石川登希夫, 森田博史, 代田 修, Wiwied Ekasari, Noor Cholies Zaini, (2009). マメ科 *Cassia siamea* より単離した新規二量体アルカロイドの構造研究. 日本生薬学会代 6 回年会, 平成 21 年 10 月 3-4 日, 京都.
6. 百田貴紀, 長倉悠太, 細谷孝博, 平澤祐介, 森田博史, Abdul Rahman, Noor Cholies Zaini, 代田 修, (2009). センダン科 *Dysoxylum densiflorum* より単離した新規トリテルペンの構造研究. 日本生薬学会代 6 回年会, 平成 21 年 10 月 3-4 日, 京都.
7. 代田 修, 野地裕美, 田元浩一, 関田節子, 齋 政彦, 伊藤 建比古, (2009). ロイヤルゼリーのヒト骨肉腫細胞増殖抑制成分. 日本生薬学会代 6 回年会, 平成 21 年 10 月 3-4 日, 京都.
8. 安元(森)加奈未, 瀧野裕之, 我妻豊, 佐竹元吉, 関田節子 (2009), 抗リーシュマニア活性を有する有用植物の探索 (その 17) - ミャンマー産植物 *Diospyros burmanica* の成分について 2-. 日本生薬学会第 56 年

生薬・天然物化学講座

- 会, 平成21年10月3-4日, 京都.
9. 瀧野裕之, 木内文之, 川原信夫, 大野勝弘, 山中梓, 和田浩志, 佐竹元吉, 安元(森)加奈未, 関田節子 (2009). 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索 (その18) -ペルー産植物 *Barbasco* の成分について- . 日本生薬学会第56年会, 平成21年10月3-4日, 京都.
 10. 野地裕美, 代田 修, 齋 政彦, 関田節子, 伊藤建比古, 田元浩 (2009). ヒト骨肉腫細胞 MG63 の増殖を調節するロイヤルゼリー成分の検索. 第82回日本生化学会大会, 平成21年10月21-24日, 神戸.
 11. 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, (2009). パキスタン産 *Withania coagulans* の抗リーシュマニア活性ステロイド. 第53回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 平成21年11月7-9日, 奈良.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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) 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
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「香川県立公湖公園薬用植物園観察会講師(関田、安元)
- 2) 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)
- 3) 学外調査、研究会への貢献
「第二回身近な薬用植物を知ろう」主催. 2009年7月11, 12日(安元、関田、代田、岡田、黒柳)
- 4) 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)
金沢大学生涯教育講座講師(関田)
広島大学生涯教育講座講師(関田)

管理・運営に係ること

- ### 特許
1. 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
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 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 第2003-082480号.
 8. 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.
 9. 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
 10. 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.
 11. 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
 12. 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

- 関田: 学生委員、薬草園管理運営委員、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: 総務委員、入試委員、OSCE委員(ST2責任者)、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、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、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)



解析化学講座

Laboratory of Analytical Chemistry

教員

- 教授 山口健太郎 着任年月日：2004年4月1日
最終学歴：1975年3月電気通信大学卒業。薬学博士（東京大学）
前職：千葉大学准教授
- 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 川橋正俊 着任年月日：2006年4月1日
最終学歴：2006年3月徳島文理大学大学院博士課程修了。博士（薬学）
千葉大学大学院医学薬学部出身
- 助教 伊藤文博 着任年月日：2008年4月1日
最終学歴：2008年3月千葉大学大学院博士課程修了。博士（薬学）
- 研究補助員 山下夏子 着任年月日：2007年3月1日
最終学歴：2001年1月米国メリーランド州立
タウンソン大学卒業

教育の概要

分析化学2：山口健太郎

物理化学2：山口健太郎

物質の性質は、構成要素である原子や分子の配置に関して考えると理解し易い。これは、原子の配列と状態、およびお互いの結合形式に深く関係しているからである。また、原子配列は結合の特性に大きく影響されやすく、特に明確な方向性を持つ共有結合は分子の構造に関係している。原子の配列の観測、決定に基づく分子構造解析の手段として種々の物理分析的手法が生み出されてきたが、これらの基礎となる分光学についての理解が重要である。一方、分子の構造に大きく関わる事象として対称性がある。これは自然科学にとどまらずほとんどすべての領域に見出すことができる普遍的性質の一つで講義目的あり、分子構造の理解にとっても特に重要である。物理化学2では、前半に分光学の基礎的事項およびこれに基づく分析法について述べた。さらに、後半では分子構造に関連の深い対称性について、結晶構造を含めて論じた。

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、今年度は内容の更なる充実を計るため、昨年作成した教科書「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獨創性を担保するものとする。科学機器は科学知識の生産者であり、これ無しで科学の進歩はあり得ない。世界をリードするためには世界に通用する機器を創造する必要があることを念頭に置いて、これを実現できる人材の養成と併せて、新しい道具作りを指向した研究を推進したい。

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

研究概要

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

質量分析装置の開発：質量分析とは、文字通り「分子の質量」を測定する分析法である。具体的には様々な方法で化合物をイオン化し、電場によって加速する。これらを種々の方法によってふるい分け、イオンの質量に関する情報を得る。これによって注目する分子の分子量はもちろん、例えばタンパク質などの巨大な生体分子では、アミノ酸配列まで明らかにできる。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。

外部誌上発表

* 2005年以降 2009年まで

[原著論文]

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 (+)-Pinoresinol-4-O-[6"-O-Galloyl]-b-D-glucopyranoside, Macarangioides 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.



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). 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.
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 D₃-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.
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 *α*-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...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.
- 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 Nitromines. *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 Triarylismuthanes 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 p-p interactions of 1-(2-methoxyphenyl)-*o*-carborane. *Tetrahedron* 63, 12160-12165.
 - Nakanishi, W.; Ogino, A.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2007). Asymmetric crystallization of bisguanidinobenzene derivatives. *Tetrahedron Lett* 48, 8526-8530.
 - Kumamoto, T.; Kitan, Y.; Tsuchiya, H.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Ishikawa, T. (2007). Total Synthesis of (\pm)-methyl-kinamycin C. *Tetrahedron* 63, 5189-5199.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sugauma, 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.
 - 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.
 - 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). Stereoccontrolled 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 Cyanophenylsilane-Water Cluster by Transient Infrared Spectroscopy. *Phys Chem* 9, 117.
- 2006**
1. Watanabe, Y.; Namba, A.; Umezawa, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Higuchi, T. (2006). Enhanced catalase-like activity of manganese salen complexes in water: effect of a three-dimensionally fixed auxiliary. *Chem Comm* 47, 4958-4960.
 2. Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K. (2006). Takayama, H. Three new phlegmarine-type lycopodium alkaloids, lycoposerramines-X, -Y and -Z, having a nitron residue, from lycopodium serratum. *Heterocycles* 69, 223-229.
 3. Konno, F.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Concise Synthesis of Arnottin I and (-)-Arnottin II. *J Org Chem* 71, 9818-9823.
 4. Yamamoto, Y.; Koizumi, T.; Katagiri, K.; Furuya, Y.; Danjo, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K. (2006). Facile Synthesis of Highly Congested 1,2-Diphosphinobenzenes from Bis(phosphine) boronium Salts. *Org Lett* 8(26), 6103-6106.
 5. 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.
 6. Masu, H.; Mizutani, I.; Kato, T.; Azumma, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S. (2006). Naphthalene- and Anthracene-Based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and Application to a chiral Photochromic Asystem Using Retro [4+4]Cycloaddition. *J Organomet Chem* 71, 8037-8044.
 7. Kato, T.; Okamoto, I.; Tanatani, A.; Hatano, T.; Uchiyama, M.; Kagechika, H.; Masu, H.; Katagiri, K.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2006). Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Chirality* 12, 269-277.
 8. Horikawa, M.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Takaoka, S.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; Kawase, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Tsunoda, T. (2006). Uroleuconaphthins A1 and B1, two red pigments from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive). *Tetrahedron* 62, 9072-9076.
 9. Dillip K. Chand, Biradha, K.; Kawano, M.; Sakamoto, K.; Yamaguchi, K.; Fujita, M., (2006). Dynamic Self-Assembly of an M3L6 Molecular Triangle and an M4L8 Tetrahedron from Naked Pd^{II}Ions and Bis(3-pyridyl)- Substituted Arenes. *Chem Asian J* 1-2, 82-90.
 10. Kawahata, M.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). 1,8-Bis (dimethylethyleneguanidino) naphthalene. *Acta Cryst E* 62, 4549-4550.
 11. Disadec, W.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Guanidinium Ylide Mediated Aziridination: Identification of a spiro Imidazolidine Oxazolidine Intermediate. *J Org Chem* 71(17), 6600-6603.
 12. Kawahata, M.; Saito, N.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). (4R, 5R)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenyl- imidazolidin-2-one. *Acta Cryst E* 62, 3488-3489.
 13. Nagao, Y.; Miyamoto, S.; Takeshige, H.; Hayashi, K.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2006). Highly Stereoselective Asymmetric Pummerer Reaction that Incorporate Intermolecular Nonbonded S interactions. *J. Am Chem Soc* 128, 9722-9729.
 14. Masu, H.; Mizutani, I.; Ono, Y.; Kishikawa, K.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2006). Phase-Dependent Emission of Naphthalene- Anthracene-Based Concave Shaped Molecules. *Cryst Growth Des* 6(9), 2086-2091.
 15. 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.
 16. Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Azuma, I.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H. (2006). Solvent dependent Conformational Switching of N-phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. *Crystal Growth & Design* 6(9), 2007-2010.
 17. Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ito, T.; Ishikawa, T. (2006). 2,2'-o-phenylenebis- (1,3-dimethyl- guanidine). *Acta Cryst E* 62, 3301-3302.
 18. Takeuchi, D.; Inoue, A.; Osakada, K.; Kobayashi, M.; Yamaguchi, K. (2006). Palladium- Complex-Promoted Living Polymerization of 2-Alkoxy-1-Methylene cyclo-cyclopropanes. Synthesis of Linear and cyclic polymers and block copolymers Having Alkoxy and vinylidene Groups. *J Org Chem* 71, 4062-4064.
 19. 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.
 20. Tominaga, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2006). Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocylic Framework and

- Lanthanum Cations. *Chem Lett* 30, 718-719.
21. Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. (2006). Structure and Reaction Pathway of TMP-Zincate: Amido Base or Alkyl Base? *J Am Chem Soc* 128(27), 8748-8750.
 22. 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.
 23. Mizuno, Y.; Alam, Md.; Tsuda, A.; Kinbara, K.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2006). Hermaphroditic Chirality of a D_2 -Symmetric Saddle-Shaped Porphyrin in Multicomponent Spontaneous Optical Resolution: Inclusion Cocrystals with Double-Helical Porphyrin Arrays. *Angew. Chem Int Ed* 45, 3786-3790.
 24. Ouchi, A.; Tashiro, K.; Yamaguchi, K.; Tsuchiya, T.; Akasaka, T.; Aida, T. (2006). A Self-Regulatory Host in an Oscillatory Guest Motion: Complexation of Fullerenes with a Short-Spaced Cyclic Dimer of an Organorhodium Porphyrin. *Angew Chem Int Ed* 45, 3542-3546.
 25. 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.
 26. Kohmoto, S.; Someya, Y.; Hyuma, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2006). Liquid Crystal and Crystal Structure of Octahomotetraoxacalix[4]arenes *J Org Chem* 71, 4509-4515.
 27. Kobayashi, K.; Shimaoka, R.; Kawahata, M.; Yamanaka, M.; Yamaguchi, K. (2006). Synthesis and Cofacial-Stacked Packing Arrangement of 6,13 Bis(alkylthio)pentacene. *Org Lett* 8, 385-288.
 28. Okamoto, N.; Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2006). Epoxysilane Rearrangement Induced by a Carbanion Generated by Conjugate Addition of Enolates of Chloroacetate and α -Chloro- acetamides: Formation of Functionalized Cyclopropane Derivatives *Org Lett* 8(9), 1889-1891.
 29. Moribe, K.; Tsuchiya, M.; Tozuka, Y.; Yamaguchi, K.; Oguchi, T.; Yamamoto, K. (2006). Equimolar Complex Formation of Urea or Thiourea with 2-alkoxy-benzamides: Structural Factors Required for the Equimolar Complex Formation. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 54, 9-16.
 30. 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.
 31. Imabeppu, F.; Katagiri, K.; Masu, H.; Kato, T.; Tominaga, M.; Therrien, B.; Takayanagi, H.; Kaji, E.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I. (2006). Calix[3]amides-bowl-shaped cyclic trimers toward building block for molecular recognition: self-complementary dimeric structure in the crystal. *Tetrahedron Lett* 47, 413-416.
 32. Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. *Chem Commun* 1136-1138.
 33. Suefuji, T.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. (2006). Complexation of diphenyl- (tetrafluoroborate)- I^3 -iodane with pyridines. *Heterocycle* 67(1), 391-397.
 34. 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.
 35. Kawahata, M.; Shikii, K.; Seki, H.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). Absolute Ordered Cluster Formation of an o -Bisguanidino- benzene Benzoic Acid Complexes. *Chem Pharm Bull* 54(1), 147-148.
 36. Kakusawa, N.; Tobiyasu, Y.; Yasuie, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita J. (2006). Hypervalent organoantimony compounds 12-ethynyl-tetrahydr odibenz [c.f][1,5]azastibocenes: Highly efficient new transmetallating agent for organic halides *J Organomet Chem* 691, 2953-2968.
 37. Yasuie, S.; Kishi, Y.; Kawara, S.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2006). Synthesis of enantiomerically pure Sb-chirogenic organoantimony compounds and their crystal structures. *J Organomet Chem* 691, 2213-2220.
 38. Kobayashi, Y.; D.; Danjo, H.; Uozumi, Y. (2006). A Combinatorial Approach to Heterogeneous Asymmetric Aquacatalysis with Amphiphilic Polymer- Supported Chiral Phoshine-Palladium Complexes. *Adv Synth Catal* 348, 1561-1566.
 39. Setaka, W.; Sato, K.; Ohkubo, A.; Kabuto, C.; Kira, M.; Mikami, N. (2006). Phenylene-Bridged polysilaalkane macrocycles as Framed Molecular Rotor. *Chem Lett* 35, 596-597.
 40. Setaka, W.; Kanai, S.; Kabuto, C.; Kira, M. (2006). TrimethylsilylSubstituted Dibenzodehydro[12]annulene Having High Thermal and Chemical Stability. *Chem Lett* 35, 1364-1367.
- 2005**
1. Park, S. J.; Shin, D. M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Chung, Y. K.; Lah, M. S.; Hong, J. (2005). Dynamic Equilibrium between Supramolecular Capsule and Bowl Generated by Inter- and Intramolecular Metal Clipping. *Chem Eur J* 11, 235-241.
 2. Kobayashi, K.; Masu, H.; Shuto, A.; Yamaguchi, K. (2005). Control of Face-to-Face-Stacked Packing Arrangement of Anthracene Rings via Chalcogen Interaction: 9,10-Bis(methylchalcogeno)anthracenes. *Chem Matter* 17, 6666-6673.
 3. Okugawa, S.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Nitrile Anion Cyclization with Epoxysilanes Followed by Brook Rearrangement/Ring-Opening of Cyclopropane Nitriles/Alkylation. *J Org Chem* 70(25), 9471-9488.
 4. Sasaki, M.; Higashi, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement Induced by a Chiral Carbanion Whose Chirality Was Transferred from an Epoxide. *Org Lett* 26, 5913-5915.
 5. Jin Jeon, Y.; Kim, S-Y.; Ko, Y-H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2005). Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug. *Org Bio Chem* 3, 2122-2125.



6. Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2005). P-Chiral *o*-Phosphinophenol as a P/O Hybrid Ligand: Preparation and Use in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Acyclic Enones. *J Org Chem* 70(22), 9009-9012.
7. Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem Eur J* 11, 5195-5204.
8. Yu, S-Y.; Huang, H-P.; Li, S-H.; Jiao, Q.; Li, Y-Z.; Wu, B.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Pan, Y- J.; Ma, H-W. (2005). Solution Self-Assembly, Spontaneous Deprotonation, and Crystal Structures of Bipyrazolate-Bridged Metallomacrocycles with Dimetal Centers. *Inorg Chem* 44, 947-9488.
9. Matori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. (2005). Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biologically Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry. *Chem Pharm Bull* 53(8), 1029-1033.
10. Tanaka, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Reaction of δ -silyl- γ,δ -epoxy- α,β -unsaturated acylsilanes with cyanide ion: possibility of the formation of silicate intermediate in anion-induced ring opening of epoxysilanes. *Tetrahedron Lett* 46, 6429-6432.
11. Okada, A.; Shibusuchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Enantio- and Diastereoselective Catalytic Mannich-Type Reaction of a Glycine Schiff Base Using a Chiral Two-Center Phase-Transfer Catalyst. *Angew Chem Int Ed* 44, 4564-4567.
12. Johnstone, K.; Yamaguchi, K.; Gunter, M. (2005). Flexible self-assembling porphyrin supramolecules. *Org Biomol Chem* 3, 3008-3017.
13. Sugimoto, T.; Sada, K.; Tateishi, Y.; Suzuki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sinkai, S. (2005). Template-assisted control of porphyrin aggregation by ladder-type supramolecular assemblies. *Tetrahedron Lett* 46, 5347-5350.
14. Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, Keiki.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Creation of Concave-Shaped Conformation in Crystal Structures Using an Iminodicarbonyl Linker. An Application to Solid-State Intramolecular [4+4]Photocyclo- addition Reactions of 2-Pyridone Derivatives. *Bull Chem Soc Jpn* 78, 1127-1131.
15. Li, H. S.; Huang, P. H.; Yu, Y. S.; Li, Z. Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2005). Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV). *Delton Trans* 2346-2348.
16. Tsuruta, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K.; Ilya, D.G. (2005). Evidence for the importance of conformational equilibria in Rh-diphosphine complex for the enantioselection in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron* 46, 2879-2882.
17. Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Crystal Structures of Aromatic Chain Imides Possessing a Concave-shaped Conformation. *Anal Sci* 21, 33-34.
18. Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2005). Nucleophilic aromatic substitution reactions of fluorobenzenechromium complexes with P-chiral secondary phosphine-boranes: synthesis of optically pure P-chiral (dialkyl) arylphosphine-boranes. *Tetrahedron* 61, 4701-4707.
19. Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2005). Intermolecular Hydrogen Bonding of Steroid Compounds: PFG NMR Diffusion Study, Cold-Spray Ionization(CSI)-MS and X-ray Analysis. *Chem Pharm Bull* 53(7), 792-795.
20. Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2005). Observation of Water Molecule Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry. *Anal Sci* 21, 449-451.
21. Kishimura, A.; Enomoto, M.; Yamashita, T.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2005). "Rewritable phosphorescent paper" by the control of competing kinetic and thermodynamic self-assembling events. *Nature materials* 4, 546-549.
22. Masu, H.; Sakai, M.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Structures and Optical Properties. *J Org Chem* 70(4), 1423-1431.
23. Hirayama, Y.; Nakamura, T.; Uehara, S.; Sakamoto, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Iwamura, M. (2005). Synthesis and Characterization of new Polyester Dendrimers from Acetoacetate and Acrylate. *Org Lett* 7(4), 525-528.
24. Hirayama, Y.; Sakamoto, Y.; Yamaguchi, K.; Sakamoto, S.; Iwamura, M. (2005). Synthesis of Polyester Dendrimers and Dendrons starting from Michael Reaction of Acrylates with 3-Hydroxyacetophenone. *Tetrahedron Lett* 7(4), 525-528.
25. Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Yamaguchi, K. (2005). Synthesis of Distorted Molecules Based on Spatial Control with Icosahedral Carboranes. *J Organomet Chem* 690, 2750-2756.
26. Kanlayavattanakul, M.; Ruangrunsi, N.; Watanabe, T.; Kawabata, M.; Therrien, B.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2005). *ent*-Halimane Diterpenes and a Guaiane Sesquiterpene from *Cladogynos orientalis*. *J Nat Prod* 68(1), 7-10.
27. Kobayashi, K.; Kobayashi, N.; Ikuta, M.; Therrien, B.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2005). Syntheses of Hexakis(4-functionalized-phenyl)-benzenes and Hexakis[4-(4'-functionalized-phenyl)-ethynyl]-phenyl]benzenes Directed to Host Molecules for Guest-Inclusion Networks. *J Org Chem* 70(2), 749-752.
28. Kajitani, T.; Masu, H.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2005). Generation of a Chiral Mesophase by Achiral Molecules: Absolute Chiral Induction in the Smectic C Phase of 4-Octyloxyphenyl 4-Octyloxybenzoate. *J Am Chem Soc* 127(4), 1124-1125.
29. Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Kaszynski, P.; Yamaguchi, K. (2005). Distorted Benzene Bearing Two Bulky Substituents on Adjacent Positions: Structure of 1,2-Bis(1,2-Dicarba-close-dodecaboran-1-yl)benzene. *Tetrahedron Lett* 46, 699-702.

30. Yasuike, S.; Kawara, S.; Okajima, S.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2005). Non-C₂-symmetrical antimony-phosphorus ligand, (*R/S*)-2-diphenylphosphano-2'-di(*p*-tolyl)-stibano-1,1'-binaphthyl (BINAPSb): preparation and its use for asymmetric reactions as a chiral auxiliary. *Tetrahedron Lett* 45, 9135-9138.
31. Katakawa, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Furihata, K.; Harayama, T.; Takayama, H. (2005). Structure Elucidation and Synthesis of Lycoposerramine-B, a Novel Oxime-Containing *Lycopodium* Alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. *J Org Chem* 70(2), 658-663.
32. Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2005). *o*-Bisguanidinobenzene, a Powerful Hydrogen Acceptor: Crystal Structures of Organic Complexes with Benzoic Acid, Phenol, and Benzyl Alcohol. *Cryst Growth Des* 5(1), 373-377.
33. Setaka, W.; Hamada, N.; Kabuto, C.; Kira, M. (2005). Intramolecular Charge-Transfer Fluorescence of 1-Phenylbicyclo[2.2.2] Octasilane. *Chem Commun* 37, 4666-4668.
34. Ishikawa, H.; Sugiyama, M.; Baba, I.; Setaka, W.; Kira, M.; Mikami, N. (2005). Determination of the Equilibrium Structure of the Charge-Transfer State of (*p*-Cyanophenyl) Pentamethyldisilane by Means of Transient Infrared Spectroscopy. *J Phys Chem A* 109, 8959-8961.
7. 吉田誠, 山口健太郎, (2009). 海綿由来プロモチロシニアルカロイドAplysamine6の全合成. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
8. 川幡正俊, 遠藤太佳嗣, 関宏子, 西川恵子, 山口健太郎 (2009). イオン液体の結晶多形. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
9. 細谷昌弘, 尾谷優子, 川幡正俊, 山口健太郎, 大和田智彦 (2009). 7-アザピシクロ[2. 2. 1]ヘプタン構造を有する非平面アミドの合成: 橋頭位の置換基効果によるシス-トランス平衡の制御. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
10. 山口健太郎, 白川久志, 中川貴之, 金子周司 (2009). TRPM2ノックアウトマウスの網羅的行動解析. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
11. 伊藤文博, 角本久美子, 中村朋子, 頼田聡子, 檀上博史, 山口健太郎 (2009). 生体高分子用多価イオン質量分析プローブの開発. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
12. 菊池貴, 佐藤宗太, 清悦久, 山口健太郎, 藤田誠 (2009). オリゴスクレオチドによるM_{12L₂}球状錯体の表面装飾. 日本化学会第89春季年会, 3月27日~30日, 千葉
13. 檀上博史, 平田和也, 吉開成棋, 渋田真裕美, 東屋功, 山口健太郎, (2009). 環状スピロボラート型超分子接合素子の創製と利用. 日本化学会第89春季年会, 3月27日~30日, 千葉
14. 川幡正俊, 遠藤太佳嗣, 関宏子, 西川恵子, 山口健太郎, (2009). イオン液体の結晶多形: Crystalline Polymorphism of 1-Isopropyl-3-methylimidazolium Bromide. 日本化学会第89春季年会, 3月27日~30日, 千葉
15. 阿部貞志, 大木聡一郎, 瀬高涉, 磯部寛之, 吉良満夫 (2009). 分子コンパスとしてのフラン架橋かご型ポリシラアルカンの合成と構造. 日本化学会第89春季年会, 3月27日~30日, 千葉
16. 山口健太郎 (2009). 超分子のMS. 第57回質量分析総合討論会, 5月13日~15日, 大阪
17. 清悦久, 山口健太郎 (2009). CyclodextrinのMS. 第57回質量分析総合討論会, 5月13日~15日, 大阪
18. 伊藤文博, 中村朋子, 頼田聡子, 檀上博史, 山口健太郎 (2009). 質量分析多価イオンプローブの開発. 第57回質量分析総合討論会, 5月13日~15日, 大阪
19. 檀上博史, 渋田真裕美, 平田和也, 吉開成棋, 山口健太郎 (2009). コールドスプレーイオン化質量分析によるテトラヒドロキシピナフテル類の段階的超分子高次構造構築の観測. 第57回質量分析総合討論会, 5月13日~15日, 大阪
20. 瀬高涉 (2009). 新規な分子ジャイロスコープの合成と構造. JSTさきがけ「物質と光作用」領域会議, 5月11日, 大分
21. 伊藤文博, 中村朋子, 頼田聡子, 檀上博史, 山口健太郎 (2009). 生体高分子用多価イオンプローブの開発. 第26回合同シンポジウム, 6月4日~5日, 埼玉
22. 檀上博史, 平田和也, 吉開成棋, 東屋功, 山口健太郎 (2009). ツインボウル型接合素子による超分子メタロポリマー構築. 第26回合同シンポジウム, 6月4日~5日, 埼玉
23. 山口健太郎 (2009). コールドスプレーイオン化質量分析法の開発. 東京コンファレンス2009, 9月2日~4日, 東京
24. Paetz, C.; Raharivelomanana, P.; Butaud, J-F.; Bianchini, P.; Schneider, B; Yamaguchi, K.; Asakawa,

[著書・訳書]

1. 山口健太郎 (2009) 「有機質量分析」
共立出版, 2009

口頭発表・学会発表

【一般講演】

1. 尾谷優子, 堀徹治, 川幡正俊, 山口健太郎, 大和田智彦 (2009). 7-アザピシクロ[2. 2. 1]ヘプタン骨格を用いた非平面チオアミドの創製とオリゴチオペプチドの構造解析. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
2. 渋田真裕美, 檀上博史, 平田和也, 吉開成棋, 東屋功, 山口健太郎 (2009). 環状スピロボラート型超分子接合素子の創製と利用. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
3. 山崎広人, 太田公規, 相澤光栄, 川幡正俊, 山口健太郎, 遠藤泰之 (2009). ホウ素クラスターを基本骨格とするクロライドアニオンレセプターの構築とイオンフォアへの応用. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
4. 八塩桂司, 川幡正俊, 檀上博史, 山口健太郎 (2009). 新規*p*-キラル多座ホスフィン配位子の創製と利用. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
5. 東屋功, 伊藤文博, 片桐幸輔, 川幡正俊, 清悦久, 檀上博史, 宮永昌英, 榊飛雄真, 吉田誠, 山口健太郎, (2009). 芳香族スルホンアミドの立体化学と分子間相互作用を用いたネットワーク構造の構築. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
6. 榊澤洋治, 坂巻祐子, 尾谷優子, 川幡正俊, 山口健太郎, 澤田光平, 大和田智彦 (2009). BK Chanel開口活性物質の創製~デヒドロアピエチン酸B環近傍の置換基効果~. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都



Y. (2009). Chemical Investigation of an Endemic Marquesan Tree: *Rauvolfia sachetiae* Fosberg. 11th Pacific Science Inter-Congress (Tahiti)

25. 瀬高 涉 (2009). 分子ジャイロスコープとしてのフェニレン架橋かご型ジシラルケンの合成と構造. 第20回基礎有機化学討論会, 群馬
26. 瀬高 涉 (2009). ケイ素置換基で機能された分子ジャイロスコープおよび分子ギアの合成と構造. 産業技術総合研究所講演会, 茨城
27. 瀬高 涉 (2009). 分子ジャイロスコープの合成・構造と複屈折. JSTさきがけ「物質と光作用」領域会議, 11月7日, 石川
28. 瀬高 涉 (2009). 典型元素の特長を利用した機能有機化学. 群馬大学工学部講演会, 11月9日, 群馬

【シンポジウム等】

1. 伊藤 文博, 中村 朋子, 頼田 聡子, 檀上 博史, 山口 健太郎 (2009). 生体高分子用多価イオン質量分析プローブの開発. 第26回合同シンポジウム, 6月4日~5日, 埼玉
2. 檀上 博史, 平田 和也, 吉開 成棋, 東屋 功, 山口 健太郎 (2009). Construction of supramolecular metallopolymers with twin bowl-type connecting modules. 第26回合同シンポジウム, 6月4日~5日, 埼玉
3. 川幡 正俊, 遠藤 佳佳嗣, 関 宏子, 西川 恵子, 山口 健太郎 (2009). イオン液体の結晶多形: 1-Isopropyl-3-methylimidazolium Bromide. Crystalline Polymorphism of 1-Isopropyl-3-methylimidazolium Bromide. 第26回合同シンポジウム, 6月4日~5日, 埼玉
4. 瀬高 涉, 山口 健太郎 (2009). 3つのアルケン鎖で架橋した1,4-ジシリルベンゼンの合成と構造. 第13回ケイ素化学協会シンポジウム, 10月30日, 佐賀

今木 恒雄

特許願 出願 2006-30520 (2006年2月18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

特許権者 科学技術振興機構

発明者 山口 健太郎 小林 稔

特許願 出願 2006-41931 (2006年2月20日)

特許 (日本)

質量分析用試料スプレー装置

特許権者 プルカー・ダルトニクス株式会社

社 日本サーマルエンジニアリング

発明者 山口 健太郎 三木 伸一 佐保 良二

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

特許権者 山口 健太郎 池田 宣征

発明者 山口 健太郎 佐保 良二 森山 正人

特許第 238892 号 (2005年8月19日)

U.S. Pat. 6,977,369 (Dec 20, 2005)

(同上) Yamaguchi, K., Kobayashi, T.

JST, JEOL

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

特許権者 科学技術振興機構 日本電子株式会社

発明者 山口 健太郎 小林 達次

特許第 3616780 号 (2004年11月)

特許

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

特許願 出願 2008-335877 (2008年12月2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

出願人 独立行政法人科学技術振興機構

発明者 山口 健太郎 檀上 博史 小泉 徹 今本 恒雄

特許願 出願 2006-30519 (2006年2月18日)

特許出願 (日本)

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

出願人 独立行政法人科学技術振興機構

発明者 山口 健太郎 檀上 博史 小泉 徹

社会貢献

山口: 有機微量分析研究懇談会 委員長

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

伊藤: 同機構 客員研究員

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

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・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：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 榊飛雄真 着任年月日：2005年4月1日
最終学歴：2004年3月千葉大学大学院自然科学研究科博士後期課程 単位取得満期退学。2005年3月博士（工学）
前職：科学技術振興機構 CREST 研究員（香川薬学部在籍）
- 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2（東屋、富永）、有機化学1（東屋、富永）、薬学概論（東屋；分担1コマ）、薬学実習1A（薬品分析化学実習；東屋、富永、榊、片桐；解析化学講座と分担）

<基礎有機化学2・有機化学1>

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：毎回の講義を EduCampus を用いて収録し、学内向けホームページ上で公開して学生が随時復習できるようにした。

<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に配慮した。

研究の概要

主な研究テーマ

1. ブロック分子のデザインと分子間に働く弱い相互作用を利用したナノ構造の構築：複数の結合性官能基をもつ分子を単位構造とし、これを共有結合で連結することにより特徴的な三次元構造をもつブロック分子を合成する。また、このブロック分子に水素結合や金属配位結合など分子間に働く弱い相互作用を作用させ、チャンネル構造やらせん構造などの特徴的な立体構造を自発的に構築させる。
2. 環状化合物を基本骨格とした分子認識分子の合成およびその機能解明：独自に開発した環状化合物の効率的合成法を用い、アニオンやキラル分子を特異的に認識する化合物や新規金属配位子を合成する。
3. 不斉結晶化および結晶多形に関する研究：不斉炭素などの不斉要素を持たないアキラルな化合物が、結晶化によってキラリティーを発生する不斉結晶化現象について、その機構を解明し、生命の持つキラリティーの起源との関連を調べる。また、単一の物質が条件により異なる分子配列をもつ結晶を与える結晶多形現象について、その条件と結晶形との関係を調べる。

研究資金等

- ・東屋：蓬庵社研究助成金、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）
- ・富永：徳島文理大学特色ある教育研究
- ・榊：科研費若手（B）、徳島文理大学特色ある教育研究
- ・片桐：徳島文理大学特色ある教育研究

共同研究（2009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

外部誌上発表

* 2005年以降 2009年まで

[原著論文]

2009

1. Yamasaki, R., Sotome, I., Komagawa, S., Azumaya, I., Masu, H., and Saito, S. (2009). Ni-catalyzed [3+2+2] cycloaddition of ethyl cyclopropylideneacetate and 1,3-diyne. 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.
 - Shibuc, T., Hirai, T., Okamoto, I., Morita, N., Masu, H., Azumaya, I., and Tamura, O. (2009). Stereoselective synthesis of tubuvaline 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] Cocyclization. Application to the Synthesis of Polycyclic Compounds. *J. Org. Chem.* *74*, 3323-3329.
 - Kohmoto, S., Kuroda, Y., Someya, Y., Kishikawa, K., Masu, H., Yamaguchi, K., and Azumaya, I. (2009). Hydrogen-Bonded Dimers of 3,5-Bis(hydroxymethyl)benzoic Acids: Novel Supramolecular Tectons. *Cryst. Growth Des.* *9*, 3457-3462.
 - Kohmoto, S., Kuroda, Y., Kishikawa, K., Masu, H., and Azumaya, I. (2009). Generation of Square-Shaped Cyclic Dimers vs Zigzag Hydrogen-Bonding Networks and Pseudoconformational Polymorphism of Tethered Benzoic Acids. *Cryst. Growth Des.* *9*, 5017-5020.
 - Katagiri, K., Tohaya, T., Masu, H., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2009). Effect of Aromatic-Aromatic Interactions on the Conformational Stabilities of Macrocyclic and Preorganized Structure during Macrocyclization. *J. Org. Chem.* *74*, 2804-2810.
 - Katagiri, K., Kato, T., Masu, H., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2009). Pseudopolymorph and Infinite Hydrogen Bonding Network of Cyclic Oligomers of m-Aminobenzenesulfonic Acid. *Cryst. Growth Des.* *9*, 1519-1524.
 - Katagiri, K., Ikeda, T., Muranaka, A., Uchiyama, M., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2009). Synthesis and chiral discrimination of cyclic aromatic amides and the determination of their absolute configuration by TD-DFT calculations. *Tetrahedron: Asymm.* *20*, 2646-2650.
 - Hirano, T., Osaki, T., Fujii, S., Komatsu, D., Azumaya, I., Tanatani, A., and Kagechika, H. (2009). Fluorescent visualization of the conformational change of aromatic amide or urea induced by N-methylation. *Tetrahedron Lett.* *50*, 488-491.
 - Fukusaki, Y., Miyazaki, J., Azumaya, I., Katagiri, K., Komagawa, S., Yamasaki, R., and Saito, S. (2009). Thermal and catalytic isomerization of exomethylenecycloheptadienes. Experimental and theoretical studies. *Tetrahedron* *65*, 10631-10636.
 - Danjo, H., Hirata, K., Yoshigai, S., Azumaya, I., and Yamaguchi, K. (2009). Back to Back Twin Bowls of D3-Symmetric Tris(spiroborate)s for Supramolecular Chain Structures. *J. Am. Chem. Soc.* *131*, 1638-1639.
- 2008**
- Nomiya, K., Azumaya, I., Chikarashi, 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., Takaya, 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., Takaya, 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.

2006

1. Tominaga, M., Hatano, T., Uchiyama, M., Masu, H., Kagechika, H., and Azumaya, I. (2006). Construction of anomalously bent biphenyl structure using conformational properties of calix[4]amide. *Tetrahedron Lett.* **47**, 9369–9371.
2. Kato, T., Okamoto, I., Tanatani, A., Hatano, T., Uchiyama, M., Kagechika, H., Masu, H., Katagiri K., Tominaga, M., Yamaguchi, K., and Azumaya, I. (2006). Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Org. Lett.* **8**, 5017–5020.
3. Masu, H., Mizutani, I., Kato, T., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kishikawa, K., and Kohmoto, S. (2006). Naphthalene and Anthracene based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and an Application to a Chiral Photochromic System Using Retro [4+4] Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **71**, 8037–8044.
4. Masu, H., Tominaga, M., Katagiri K., Kato, T., and Azumaya, I. (2006). 2-D Coordination Network of Cyclic Amide with Lanthanide Metal Cation and Its Columnar Stacking. *CrystEngComm* **578–580**, Cover page of issue 8, 2006.
5. Masu, H., Mizutani, I., Ono, Y., Kishikawa, K., Azumaya, I., Yamaguchi, K., and Kohmoto, S. (2006). Phase-Dependent Emission of Naphthalene-Anthracene-Based Concave-Shaped Molecules. *Crystal Growth & Design* **6**, 2086–2091.
6. Yamasaki, R., Tanatani, A., Azumaya, I., Masu, H., Yamaguchi, K., and Kagechika, H. (2006). Solvent-Dependent Conformational Switching of N-Phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. *Crystal Growth & Design* **6**, 2007–2010.
7. Kato, T., Masu, H., Takayanagi, H., Kaji, E., Katagiri K., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2006). Four different types of hydrogen bonds observed in 1,2-Bis(N-benzenesulfonylamino) benzenes due to conformational properties of the sulfonamide moiety. *Tetrahedron* **62**, 8458–8462.
8. Tominaga, M., Masu, H., Yamaguchi, K., and Azumaya, I. (2006). Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocyclic Framework and Lanthanum Cations. *Chem. Lett.* **35**, 718–719.
9. Munegumi T., Azumaya, I., Kato, T., Masu, H., and Saito, S. (2006). [3+2] Cross-Coupling Reactions of Aziridines with Isocyanates Catalyzed by Nickel(II) Iodide. *Org. Lett.* **8**, 379–382.
10. Masu, H., Okamoto, T., Kato, T., Katagiri K., Tominaga, M., Goda, H., Takayanagi, H., and Azumaya, I. (2006). Construction of Macrocyclic Structure Using Conformational Properties of Secondary and Tertiary Aromatic Amides. *Tetrahedron Lett.* **47**, 803–807.
11. Imabepu, F., Katagiri K., Masu, H., Kato, T., Tominaga, M., Therrien, B., Takayanagi, H., Kaji, E., Yamaguchi, K., Kagechika, H., and Azumaya, I. (2006). Calix[3]amides Bowl-Shaped Cyclic Trimers toward Building Block for Molecular Recognition: Self-Complementary Dimeric Structure in the Crystal. *Tetrahedron Lett.* **47**, 413–416.

2005

1. Tominaga, M., Masu, H., Katagiri K., Kato, T., and Azumaya, I. (2005). Triple Helicate Constructed by Covalent Bondings: Crystal Structure and Effective Synthesis Based on Propeller-like Substructures. *Org. Lett.* **7**, 3785–3787.
2. Tanatani, A., Yokoyama, A., Azumaya, I., Takakura, Y., Mitsui, C., Shiro, M., Uchiyama, M., Muranaka, A., Kobayashi, N., and Yokozawa, T. (2005). Helical Structures of N-Alkylated Poly(p-benzamide)s. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 8553–8561.

[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. 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

* 2009年のみ

[招待講演]

1. 東屋 功. (2009). 弱い分子内/分子間相互作用を利用したキラリティーの発現と制御. モレキュラー・キラリティー 2009, 5月12-13日, 大阪.
2. 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. 有機合成化学協会九州山口支部平成21年度第二回講演会, 11月20日, 長崎.

[学会発表]

1. 檀上博史, 平田和也, 渋谷真裕美, 東屋 功., 山口健太郎, 宮澤敏文. (2009). 環状スピロボラート型分子接合素子の分子認識挙動. 第29回有機合成若手セミナー, 11月24日, 兵庫. (ポスター)
2. 北村卓也, 前田京太郎, 山崎 龍, 斎藤慎一, 榊飛雄真, 東屋 功. (2009). ジェンインを用いた[4+3+2]型環化付加反応におけるジェン部位の置換基効果. 第35回反応と合成の進歩シンポジウム, 11月16-17日, 石川. (ポスター)
3. 東屋 功. (2009). 結晶多形・擬似結晶多形現象を用いた結晶内分子配列制御, 第18回有機結晶シンポジウム, 11月9-10日, 東京. (口頭)
4. 幸本重男, 黒田 有, 岸川圭希, 榊飛雄真, 東屋 功. (2009). 末端ジカルボン酸誘導体の立体配座に依存した結晶多形及び液晶性. 第18回有機結晶シンポジウム, 11月9-10日, 東京. (口頭)
5. 榊飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 影近弘之, 東屋 功. (2009). 球状芳香族アミド化合物を用いたネットワーク構造の構築. 第18回有機結晶シンポジウム, 11月9-10日, 東京. (ポスター)
6. 戸早太一, 加藤潤也, 片桐幸輔, 榊飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2009). McMurry couplingを利用した大環状化合物の合成と結晶構造. 第20回基礎有機化学討論会, 9月28-30日, 群馬. (ポスター)
7. 松村実生, 棚谷 綾, 藤本慎子, 小松大輔, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 東屋 功., 影近弘之. (2009). 芳香族環状トリアミド誘導体の立体特性と分子不斉. 第20回基礎有機化学討論会, 9月28-30日, 群馬. (ポスター)
8. 岡本 巖, 高橋優介, 澤村美香, 森田延嘉, 田村 修, 棚谷 綾, 榊飛雄真, 東屋 功., 影近弘之. (2009). 芳香族アミドの酸化還元による構造制御. 第20回基礎有機化学討論会, 9月28-30日, 群馬. (ポスター)
9. 山本純也, 北村祐樹, 橋本理乃, 古田 巧, 東屋 功., 榊飛雄真, 菅 敏幸, 川端猛夫. (2009). Pd触媒ドミノ型反応を利用したアザヘリセンおよび軸性不斉アミノ酸の合成と立体構造. 第20回基礎有機化学討論会, 9月28-30日, 群馬. (口頭)
10. Takahashi, Y., Okamoto, I., Sawamura, M., Morita, N., Tamura, O., Masu, H., Azumaya, I., Kagechika, H., and Tanatani, A. (2009). Redox-induced conformational alteration of aromatic

有機物理化学講座

- amides bearing quinone-hydroquinone system. Abstracts of Papers, 238th ACS National Meeting, Washington, DC, United States, August 16-20, 2009, ORGN-178.
11. 松村実生, 小松大輔, 榎飛雄真, 片桐幸輔, 東屋 功, 影近弘之, 棚谷 綾. (2009). 環状トリアミドの分子不斉とその動的挙動. モレキュラー・キラリティー2009, 5月12-13日, 大阪. (ポスター)
 12. 東屋 功, 伊藤文博, 片桐幸輔, 川幡正俊, 清 悦久, 檀上博史, 富永昌英, 榎飛雄真, 吉田 誠, 山口健太郎. (2009). 芳香族スルホンアミド立体化学と分子間相互作用を用いたネットワーク構造の構築. 日本薬学会第129年会, 3月26-28日, 京都. (ポスター)
 13. 高橋優介, 岡本 巖, 澤村美香, 森田延嘉, 田村 修, 棚谷綾, 榎飛雄真, 東屋 功, 影近弘之. (2009). N-アリアル-N-フェニル型芳香族アミドの酸化還元による立体構造変換. 日本薬学会第129年会, 3月26-28日, 京都. (ポスター)
 14. 渋谷真裕美, 檀上博史, 平田和也, 吉開成棋, 東屋 功, 山口健太郎. (2009). 環状スピロボラート型超分子接合素子の創製と利用. 日本薬学会第129年会, 3月26-28日, 京都. (ポスター)
 15. 池田隆志, 榎飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 松村実生, 棚谷綾, 東屋 功. (2009). 芳香族スルホンアミドの立体特性を用いたらせん構造の構築. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (口頭)
 16. 富永昌英, 榎飛雄真, 東屋 功. (2009). ピロガロール誘導体を有する環状分子の設計と電荷移動錯体の構築. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (口頭)
 17. 富永昌英, 東屋 功. (2009). 両親媒性環状分子の構築と水溶液中での自己組織化. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (口頭)
 18. 片桐幸輔, 榎飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2009). ホスフィンカリックス[3]アミドの合成と分子構造. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (口頭)
 19. 松村実生, 小松大輔, 榎飛雄真, 片桐幸輔, 東屋 功, 影近弘之, 棚谷 綾. (2009). 芳香族環状トリアミド: カルボン酸誘導体の合成と立体構造解析. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (口頭)
 20. 檀上博史, 平田和也, 吉開成棋, 渋谷真裕美, 東屋 功, 山口健太郎. (2009). 環状スピロボラート型超分子接合素子の創製と利用. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (口頭)
 21. 山崎 龍, 五月女郁夫, 寺島奈津希, 駒川晋輔, 榎飛雄真, 東屋 功, 斎藤慎一. (2009). 官能基化されたアルキンとエチルシクロプロピリデンアセテートとの[2+2+3]型7員環構築反応の検討. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (口頭)
 22. 小矢俊亮, 山野井健一, 山崎 龍, 東屋 功, 榎飛雄真, 斎藤慎一. (2009). ビニルアゼチジンを用いた8員環ウレア合成法の開発. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (口頭)
 23. 平野智也, 大崎 隆, 藤井晋也, 小松大輔, 東屋 功, 棚谷綾, 影近弘之. (2009). 蛍光センサー開発を志向した芳香族アミド, ウレア立体構造変化の可視化. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (口頭)
 24. 戸早太一, 片桐幸輔, 榎飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2009). McMurry coupling を利用した π 共役系大環状化合物の合成. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (ポスター)
 25. 富永昌英, 高松 聡, 片桐幸輔, 東屋 功. (2009). ジメトキシフェノールを有する二置換アダマンタン誘導体と

1,3,5-トリニトロベンゼンからなる電荷移動錯体の結晶構造. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (ポスター)

26. 幸木重男, 黒田 侑, 岸川主希, 榎飛雄真, 東屋 功. (2009). 末端ジカルボン酸誘導体による環状2量体型およびジグザグ型結晶配列制御. 日本化学会第89春季年会, 3月27-30日, 千葉. (ポスター)

社会貢献

東屋: 日本化学会中四国支部評議員、有機合成化学協会編集協力委員、モレキュラー・キラリティー2009 シンポジウム実行委員、CBT モニター員

東屋・富永・榎・片桐: ひらめき☆ときめきサイエンス〜つかみはOK!? 分子を分子で捕まえろ〜 (高校生対象の体験学習、科学研究費補助金獲得プロジェクト対象、解析化学講座と共同) 2009年10月25日, 徳島文理大学香川キャンパス

管理・運営に係ること

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



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：京大人生存圏研究所 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 創薬学科・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、また、後期に行われた模試の平均点も全国平均をわずかに上回ったことから、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（創薬学科4年生、選択、丸山徳見・関田節子）

品質管理学（丸山担当）では、医薬品の品質を規定している日本薬局方について、その概要を講義するとともに、その利用法を教授した。本試験では、受験者26名中24名が合格し、その多くは80以上の得点があり、一定の教育目的を達成した。選択科目であるが、創薬学科4年生の8割程度が受講した。適切な教科書がなく、日本薬局方について要約したプリントを配布した。従って、授業時間（3コマ）の少なくとも倍する時間を準備、試験問題作問、採点に要した。

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** を見だし、各種の学会で発表した。
- 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り、さらに神経細胞を活性化することが判明した。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、国内外の特許を申請している。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) 上記の成果を実用化に向けて努力するため、国内特許に申請し、さらに JST の助成を受けて PCT 国際特許を出願した。
- 5) 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～ 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」
- 6) 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）

- 1) 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。

- 2) これまでに細胞増殖や分化に関与する転写因子の SUMO 化を介した機能変換に関する研究を行ってきた。近年では、PPAR- γ の SUMO 化が SUMO 化 E3 リガゼである PIAS により亢進すると、その転写活性は著しく抑制されること、また SUMO 化されない変異体 PPAR- γ は、ある種のがん細胞に見られるリガンド添加によるアポトーシスの誘導を顕著に亢進させることを見出した。しかし SUMO 化を介した PPAR- γ の転写活性制御と脂肪細胞の分化に関する詳細は明らかにされていない。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。
- 3) 研究業績参照
- 4) 生体内での PPAR- γ の SUMO 化の意義を明らかにするために、現在、RNA 干渉法を利用した PPAR- γ 2 特異的ノックダウンマウスの作出とその機能解析を行っている。また HTLV-1 のマイナス鎖にコードされる転写制御因子 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。
- 5)
 - 2004-2005 年 文科省「特定領域」がん特別研究若手共同研究費
 - 2005-2006 年 文科省科学研究費 (若手 B)
 - 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)
 - 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)
 - 2009 年- 徳島文理大学特色ある教育研究 (代表)
- 6) 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、筑波大学 TARA センター、筑波大学基礎医学系、広島大学医学部、慶応大学医学部、群馬大学医

学部、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

神経突起伸長作用物質、ネオトロフィン類縁体の合成 (柳原)

- 1) ネオトロフィンは、中枢神経系の神経栄養因子 (NTF) の合成及び放出誘導作用を有することから、アルツハイマー病に対する予防・治療薬として期待されたが、臨床試験において、急性運動障害等の副作用が生じた。我々は、その副作用の軽減を目指し、ネオトロフィン類縁体を合成し、生物学的評価を行うこととした。
- 2) 既に 2 種類のネオトロフィン誘導体の合成が完了し、その合成法について 2010 年度日本薬学会第 130 年会 (岡山) にて発表する。
- 3) 合成した 2 種類のネオトロフィン類縁体は、ネオトロフィンに含まれるエチレン鎖をペントース環に置換した化合物であり、生物学的作用に興味を持たれることから、中枢神経系に対する作用を検討中である。
- 4) 上記以外にも種々のネオトロフィン誘導体の合成を試み、引き続きアルツハイマー治療薬を指向した研究を行う。

外部誌上発表

* 2005 年以降 2009 年まで

[原著論文]

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. Murata, T., Nakayama, S., Toyama, S., Noda, C., Hotta, N., Chiba, S., Kanda, T., Isomura, H., Ohshima, T., and Tsurumi, T. (2009). Sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 protein represses its transcriptional activity through interaction with histone deacetylase. *J. Virol.* In press

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

- 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

2006

- Maruyama, T., Kozai, S., Demizu, Y., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoecks, R., Andrei, G., and De Clercq, E. (2006). Synthesis and Anti-HIV-1 and Anti-HCMV Activity of 1-Substituted 3-(3,5-Dimethylbenzyl)uracil Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 325-333.
- Torii, T., Onishi, T., Izawa, K., Maruyama, T., Demizu, Y., Neyts, J., and De Clercq, E. (2006). Synthesis of 6-Arylthio Analogs of 2',3'-Dideoxy-3'-fluoroguanosine and Their Effect against Hepatitis B Virus Replication. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 25, 655-665.
- Yamaguchi T., Saneyoshi, M., Takahashi, H., Hirokawa, S., Amano, R., Liu, X., Inomata, M., and Maruyama, T. (2006). Synthetic Nucleosides and Nucleotides. 43. Inhibition of Vertebrate Telomerases by Carbocyclic Oxetanocin G (C.OXT-G) Triphosphate Analogues and Influence of C.OXT-G Treatment on Telomere Length in Human HL 60 Cells. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 25, 539-551.
- Torii, T., Onishi, T., Izawa, K. and Maruyama, T. (2006). A concise synthesis of 3'- α -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine (FddG) via 3'- α -selective fluorination of 8,2'-thioanhydronucleoside. *Tetrahedron Lett.*, 47, 6139-6141.

2005

- Maruyama, T., Moriwaka, N., Demizu, Y., and Ohtsuka, M.

(2005). Reaction of O6-Methylguanosine with Nitrite in the Presence of Carboxylic Acid: Synthesis of the Purin-2-yl Carboxylate. *Tetrahedron Lett.*, 46, 8225-8228.

- Matsumoto, J., Ohshima, T., Isono, O., and Shimotohno, K. (2005). Human T-cell leukemia virus type-1 bZIP factor, HBZ, suppresses AP-1 activity by impairing both the DNA-binding activity and the steady-state level of c-Jun protein. *Oncogene* 24, 1001-1010.
- Murata, T., Ohshima, T., Yamaji, M., Hosaka, M., Miyazaki, Y., Hijikata, M., and Shimotohno, K. (2005). Suppression of Hepatitis C Virus Replicon by TGF- β . *Virology* 331, 407-417.
- Fujita, H., Ohshima, T., Oishi, T., Aratani, S., Fujii, R., Fukamizu, A., and Nakajima, T. (2005). Relevance of Nuclear Localization and Functions of RNA Helicase A. *Int. J. Mol. Med.* 15, 555-560.
- Tokunaga, N., Sakakibara, N., Umezawa, T., Ito, Y., Fukuda, H., and Sato, Y. (2005). Involvement of Extracellular Dilignols in Lignification During Tracheary Element Differentiation of Isolated *Zinnia* Mesophyll Cells. *Plant Cell Physiol.* 46, 224-232.
- Tanaka, M., Demizu, Y., Anan, K., Kawabe, N., Takano, Y., Oba, M., Maruyama, T., Doi, M., Kurihara, M., Suemune, H. Relationship between α -amino acid chiral center and helical secondary structure of its oligopeptides. *Peptide Science* (2005), Volume Date 2004, 41st 45-46.

[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。

[邦文総説・解説等]

- Takamatsu, S., Maruyama, T., Izawa, K. Development of and industrial process for synthesizing lodenosine (FddA). *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* (2005), 63, 864-878.

口頭発表・学会発表

*2009年のみ

- 磯野洋平, 池尻呂宏, 大島隆幸, 榎原紀和, 丸山徳見 (2009) 1,3-置換-5-フルオロウラシルの合成とその抗 HCV 活性. 日本薬学会第 129 年会, 3 月, 京都 (ポスター)
- 丸山徳見, 池尻呂宏, 井澤邦輔, 大西智之 (2009). フッ素

薬事科学講座

化ヌクレオシド類におけるコンホメーションと生物活性. 第19回抗ウイルス療法研究会, 5月, 東京(口頭).

- Ikuko Tsukamoto, Norikazu Sakakibara, Tokumi Maruyama, Junsuke Igarashi, Hiroaki Kosaka, Masaaki Tokuda, Yasuo Kubota and Ryoji Konishi. (2009). A nucleic acid analogue stimulated the tube formation of Human Umbilical Vein Endothelial cells (HUVEC). 第36回国際生理学会世界大会 (IUPS2009), 8月, 京都 (ポスター)
- Ikejiri, Masahiro; Ohshima, Takayuki; Fukushima, Akemi; Shimotohno, Kunitada; Maruyama, Tokumi. Synthesis and anti-HCV activity of 2',5'-deoxy-5'-phenacyladenine analogs. Nucleic Acids Symposium Series (2009), 53(1), 103-104.
- 塚本郁子, 榑原紀和, 丸山徳兄, 五十嵐淳介, 小坂博昭, 徳田雅明, 窪田泰夫, 小西良上 (2009). 核酸類似化合物 2C1-C. OXT-A の合成とその血管新生促進作用. 第28回メディシナルケミストリーシンポジウム, 11月, 東京(ポスター)
- 大島隆幸, 古賀裕上, 河田照男, 下遠野邦忠. (2009) RNA 干渉法を利用した PPAR- γ 2 特異的ノックダウンマウスの作出と機能解析. 第23回 日本糖尿病・肥満動物学会, 2月, 岡山国際交流センター (口頭)
- 向井理紗, 中原典絵, 松本潤, 磯野修, 小林祐輔, 高橋智, 下遠野邦忠, 大島隆幸. (2009) HTLV-1 HBZ と large Maf 転写因子群の相互作用とその活性制御機構. 第2回 HTLV-1 研究会/合同班会議, 8月, 東京大学医科学研究所 (ポスター)
- Takayuki Ohshima, and Kunitada Shimotohno. (2009) Functional regulation of PPAR- γ activity via the PML sumoylation. 21th IUBMB&12th FAOBMB (Shanghai, CHINA)
- Risa Mukai, Norie Nakahara, Jun Matsumoto, Osamu Isono, Yusuke Kobayashi, Kunitada Shimotohno, and Takayuki Ohshima. (2009) HTLV-1 HBZ interacts with transcription factors, c-Maf and MafB, and suppresses their transcriptional activity. 21th IUBMB&12th FAOBMB (Shanghai, CHINA)
- 向井理紗, 中原典絵, 松本潤, 磯野修, 小林祐輔, 高橋智, 下遠野邦忠, 大島隆幸. (2009) HTLV-1 HBZ は大 Maf 群と相互作用してその転写活性を抑制する. 第82回 日本生化学会大会, 10月, 神戸ポートアイランド (ポスター)

特許

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

社会貢献

丸山:

- 香川県薬剤師会会員
- 抗ウイルス療法研究会理事
- 放送大学面接授業 (放送大学徳島学習センター) 2月16日、17日
- 城北高校 出張講義 7月31日
- 岡山商科大学附属高校 出張講義 11月10日
- 徳島文理高校 キャリア教育推進事業 11月13日

大島:

- 徳島文理高校 キャリア教育推進事業「スーパースタディー」講演 10月5日
- 大学・高専連携シーズ発表会 (口頭), 12月16日, サンメッセ香川

管理・運営に係ること

丸山: O S C E 委員会委員長、教務委員、国試対策委員 (6年制国試及び4年制国試受験手続・宿泊手配担当)、C B T 対策委員、早期体験学習委員、自己評価報告書作成委員

大島:

早期体験学習委員

広報委員: オープンキャンパス総括 6, 8月

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

OSCE 委員 (ST4 責任者)

榑原: 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 ウエラ賞受賞
- にこまるテレビ「糖質ゼロの秘密にせまる」2009年2月26日, KBS 瀬戸内海放送
- ゆうどき香川ニュース「新型インフルエンザ対策とマスク」2009年5月26日, NHK
- おはよう日本 「新型インフルエンザ対策とマスク」2009年6月2日, NHK



医薬化学講座

Laboratory of Medicinal Chemistry

教員

教授 原山 尚 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：1968年3月京都大学大学院薬学研究科博士課程修了。薬学博士
 前職：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

准教授 藤島利江 博士（薬学）

助教 小林 祐輔 着任年月日：2008年4月1日
 最終学歴：2007年3月京都大学大学院薬学研究科博士課程修了。博士（薬学）
 前職：University of California, Berkeley 博士研究員
 （日本学術振興会特別研究員）

教育の概要

担当科目：医薬化学Ⅰ（原山）

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：試験の結果から判断すると、理解度は低く、まだ不十分であると考えている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：板書に努めたつもりであるが、学生アンケートからは不十分であるとの指摘である。重要点の繰り返しの説明に努める。

4) 教えるために使った時間：一回約7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。また、出来るだけ、パワーポイントを使用せず、板書するように努めている。

担当科目：基礎有機化学Ⅰ（原山）

1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の多くは有機化合物であり、生体もまた有機化合物である。これらの相互作用により、その作用を発現する。有機化学はこれらを理解するために根幹となる知識である。基礎有機化学Ⅰでは、まず、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。

2) 目的達成状況：試験結果から判断すると、毎授業の後の小テストの効果は期待したほど得られていないと判断せざるを得ない。さらに実施法を検討したい。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：毎授業の後に、小テストを行ない、次の最初にそれらを解説した。しかし、その効果については前述のように疑問である。

4) 教えるために使った時間：一回約7時間（プリント作成時間も含む）

5) その他：中間試験を実施し、小テスト及び課題の中から概ね問題を出したが、理解度は低い。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。パワーポイントを使用せず、板書するように努めている。

担当科目：医薬化学Ⅱ（原山）

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：試験の結果から判断すると、理解度は低く、まだ不十分であると考えている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：学生アンケートからは、なかなか理解が困難で有るとの指摘が多い。板書にも努め、重要点を繰り返し、繰り返し説明する必要がある。

4) 教えるために使った時間：一回約7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。また、出来るだけ、パワーポイントを使用せず、板書するように努めている。

担当科目：医薬化学特別講義（原山、藤島）

栄養素（ビタミン、ミネラルを含む）、食品添加物、食中毒起因物質（自然毒、マイコトキシンなど）を中心とした食品衛生学に関連した医薬品あるいは有機化合物について、それらの特徴、特性を有機化学の視点から概説し、医薬品開発の現状を理解する。薬剤師国家試験に対する十分な知識を習得する。

担当科目：有機化学Ⅲ（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Ⅰ-Ⅱ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

医薬化学講座

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：2年後期

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：4年後期（薬科学科）

担当科目：化学実習（原山、藤島、小林）

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、薬剤師国家試験にで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：2年前期・集中開講

担当科目：特別実習、卒業実習、総合薬学実習（原山、藤島、小林）

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：3年前期から4年後期（創薬学科・薬学科）

研究の概要

1. パラジウムによるピアリールカップリングを鍵反応とする縮合多環芳香族複素環化合物の合成研究（原山）

複素環化合物は医薬品の宝庫であり、特に縮合多環芳香族アルカロイドは種々の生物活性を有する事が知られている。縮合多環芳香族化合物を合成するにあたり、パラジウムを反応剤とする方法論を駆使する事により、以下の化合物類の簡便かつ効率的な合成法を確立するとともに、反応機構についても検討を加えた。

Pdによるピアリールのカップリング反応を *steganone*、*alternariol* の全合成研究に応用し、その目的を達すると共に、*toddaquinoline* については、その基本骨格の合成に成功した。これらの結果は学術誌に掲載され、所期の目的は達成出来たと考える。

2. 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。

3. 不活性結合の活性化を利用した効率的な反応の開発とその生物活性化化合物合成への応用（小林）

C-H結合などの不活性結合を直接修飾することができれば、従来の合成法よりも非常に効率的で廃棄物の少ない環境調和型の合成が可能になる。特に、操作が簡便で容易に大量合成可能な反応や、天然物・生物活性化化合物合成への応用が可能なる反応の開発を目指し、研究を行っている。

外部資金導入実績：

1) 文部科学省科学研究費補助金(若手研究・スタートアップ)

外部誌上発表

※ 2005年以降2009年まで

[原著論文]

2009



1. Abe, H., Kobayashi, N., Takeuchi, Y., Harayama, T. (2009) Synthesis of zanthoxylone and its related compounds: revision of the reported structure. *Heterocycles*, **80**, 873-877.
 2. Abe, H., Arai, M., Takeuchi, Y., Harayama, T. (2009) Preparation of 5*H*,7*H*-dibenz[*c,e*]oxepin-5-one derivative through reconstruction of the lactone ring. *Heterocycles*, **77**, 1409-1416.
 3. Kobayashi, Y., Harayama, T. (2009) Triflic anhydride-mediated tandem formylation/cyclization of cyanoacetanilides: a concise synthesis of glycoalkaloids. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6665-6667.
 4. Kobayashi, Y., Harayama, T. (2009) A concise and versatile synthesis of viridicatin alkaloids from cyanoacetanilides. *Org. Lett.*, **11**, 1603-1606.
 5. 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.
- 2008**
1. Serban, G., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). A new approach to the benzopyridoxepine core by metal mediated intramolecular biaryl ether formation. *Heterocycles*, **75**, 2949-2958.
 2. Sukamoto, S., Oshige, M., Sato, M., Mimura, K., Nishioka, H., Abe, Takashi H., Harayama, T., Takeuchi, Y. (2008). Concise asymmetric synthesis of (+)-febrifugine utilizing trans-selective intramolecular conjugate addition. *Synthesis*, 3081-3087.
 3. Abe, H., Arai, M., Nishioka, K., Kida, T., Shioe, K., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). Synthesis of highly oxygenated biphenyl derivative in an optically active form through palladium-mediated intramolecular biaryl coupling reaction. *Heterocycles*, **76**, 291-303.
 4. Abe, H., Sahara, Y., Matsuzaki, Y., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). Enantioselective synthesis of valoneic acid derivative. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 605-609.
- 2007**
1. Abe, H., Fukumoto, T., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Synthesis of alternariol through an intramolecular biaryl coupling reaction using palladium reagent. *Heterocycles*, **71**, 265-271.
 2. Serban, G., Shigeta, Y., Nishioka, H., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Studies toward the synthesis of toddaquinoline by intramolecular cyclization. *Heterocycles*, **71**, 1623-1630.
 3. Takeda, S., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Intramolecular biaryl coupling reaction of benzyl benzoate and phenyl benzoate derivatives, and its application to the formal synthesis of (-)-steganone. *Tetrahedron*, **63**, 396-408.
 4. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Takeda, H., Yasui, Y., Yanada, R., Takemoto, Y. (2007) Intramolecular cyanoamidation of unsaturated cyanoformamides catalyzed by palladium: an efficient synthesis of multi-functionalized lactams. *Tetrahedron*, **63**, 2978-2989.
- 2006**
1. Nishioka, H., Nagura, C., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2006). Biaryl coupling reaction of 3-methoxy-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-methylbenzamide and 3-methoxycarbonyl-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-methylbenzamide using palladium reagent. *Heterocycles*, **70**, 549-555.
 2. Abe, H., Fukumoto, T., Nishioka, K., Arai, M., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2006). Synthesis of ulocladol. *Heterocycles*, **69**, 217-222.
 3. Harayama, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2006). Regioselectivity of the biaryl coupling reactions of 1-[(1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-7-iodo-2,3-dihydroindole using palladium reagent. *Heterocycles*, **67**, 385-390.
 4. Fujishima, T., Tsutsumi, R., Negishi, Y., Fujii, S., Takayama, H., Kittaka, A., and Kurihara, M. (2006). Methyl-introduced A-ring analogues of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: Synthesis and biological evaluation. *Anticancer Research*, **26**, 2633-2636.
 5. Hourai, S., Fujishima, T., Kittaka, A., Suhara, Y., Takayama, H., Rochel, N., and Moras, D. (2006). Probing a water channel near the A-ring of receptor-bound 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ with selected 2 α -substituted analogues. *J. Med. Chem.*, **49**, 5199-5205.
 6. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Yanada, R., Takemoto, Y. (2006) Palladium-catalyzed intramolecular cyanoamidation of alkynyl and alkenyl cyanoformamides. *Org. Lett.*, **8**, 2711-2713.
- 2005**
1. Takeuchi, Y., Oshige, M., Azuma, K., Abe, H., and Harayama, T. (2005). Concise synthesis of *dl*-febrifugine. *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 868-869.
 2. Abe, H., Nishioka, K., Takeda, S., Arai, M., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2005). Synthesis of graphisilactones A-D through a palladium-mediated biaryl coupling reaction of phenyl benzoate derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3197-3200.
 3. Katakawa, K., Kitajima, M., Aimi, N., Seki, H., Yamaguchi, K., Furihata, K., Harayama, T., and Takayama, H. (2005). Structure elucidation and synthesis of lycoposerramine-B, a novel oxime-containing lycopodium alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. *J. Org. Chem.*, **70**, 658-663.
 4. Harayama, T., Kawata, Y., Nagura, C., Sato, T., Miyagoe, T., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2005). Effect of oxygen substituents on the regioselectivity of Pd-assisted biaryl coupling reaction of benzanilides. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6091-6094.
 5. Harayama, T., Sato, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2005). Palladium-assisted biaryl coupling reaction of 1-(2-iodobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Heterocycles*, **66**, 527-530.
 6. Honzawa, S., Hirasaka, K., Yamamoto, Y., Peleg, S., Fujishima, T., Kurihara, M., Saito, N., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2005). Design, synthesis and biological evaluation of novel 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues possessing aromatic ring on 2 α -position. *Tetrahedron*, **61**, 11253-11263.
 7. Miura, D., Norman, A. W., Mizwicki, M. T., Fujishima, T., Konno, K., Kittaka, A., Takayama, H., and Ishizuka, S. (2005). The antagonism between 2-methyl-1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 2-methyl-20-*epi*-1,25-dihydroxyvitamin D₃ in non-genomic pathway-mediated biological responses induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ assessed by NB4 cell differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **94**, 469-479.
 8. Abe, D., Sakaki, T., Kusudo, T., Kittaka, A., Saito, N., Suhara, Y., Fujishima, T., Takayama, H., Hamamoto, H., Kamakura, H., Ohta, M., and Inouye, K. (2005). Metabolism of 2 α -propoxy-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 2 α -(3-hydroxypropoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by human CYP27A1 and CYP24A1. *Drug Metabolism Disposition*, **33**, 778-784.
 9. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Yanada, R., Yanada, R., Takemoto, Y. (2005) A Convenient Synthesis of (*E*)- α -alkylidene- γ -lactams and (*E*)-3-alkylideneoxindoles by rhodium-catalyzed intramolecular hydroamidation. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7549-7552.
 10. Kobayashi, Y., Fukuda, A., Kimachi, T., Ju-ichi, M., Takemoto, Y. (2005) Asymmetric synthetic study of macrolactin analogues. *Tetrahedron*, **61**, 2607-2622.

[英文総説]

1. Abe, H., and Harayama, T. (2008) Palladium-mediated intramolecular biaryl coupling reaction for natural product synthesis. *Heterocycles*, **75**, 1305-1320.
2. Harayama, T. (2005). Synthesis of benzonaphthazepine and pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-mediated biaryl coupling reaction involving regioselective C-H activation by intramolecular coordination of a benzylamine to Pd. *Recent Res. Devel. Organic Chem.*, **9**, 15-25
3. Harayama, T. (2005). Synthesis of benzo[c]phenanthridine alkaloids using a palladium-catalyzed aryl-aryl coupling reaction. *Heterocycles*, **65**, 697-713.

[邦文総説・解説等]

1. 原山 尚 (2006). 「芳香族複素環化合物の合成研究」薬学雑誌, **126**; 543-564

口頭発表・学会発表

*2009年のみ

1. 藤島利江、原山尚 (2009). 「カルボキシル基をアンカーとする新規ビタミン D 受容体リガンドの合成」日本薬学会第129年会, 京都.
2. 小林祐輔、原山尚 (2009). 「viridicatin 類の迅速合成法の開発」日本薬学会第129年会, 京都.
3. 塩江一磨、佐原有亮、松崎由紀、阿部仁、原山尚、竹内靖雄 (2009). 「valoneoyl 基を有するエラジタンニン類の合成研究」日本薬学会第129年会, 京都.
4. 助本智史、大重美容、柄本品子、原山尚、佐々木健二、竹内靖雄 (2009). 「抗マラリア活性を有する Febrifagine 類縁体の合成」日本薬学会第129年会, 京都.
5. 前田和洋、竹内靖雄、阿部仁、原山尚 (2009). 「Pd 触媒系を用いた 6H-dibenzo[*b,d*]pyran-6-one 骨格の合成: 反応機構に関する検討」日本薬学会第129年会, 京都.
6. 藤島利江「カルボキシル基をアンカーとするビタミン D 受容体リガンドの創製」帝人ファーマ第5回ビタミン D セミナー, (東京, 2009年6月)
7. 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." 14th workshop on vitamin D, (Brugge, October 2009)
8. 辻愛美、上山教弘、近藤祐加、西岡弘美、竹内靖雄、原山尚 (2009). 「抗 HIV 活性を志向した新規クマリン類縁体の合成」第48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、徳島.
9. 小林祐輔、原山尚 (2009). 「多様性を指向した viridicatin 類の新規合成法の開発」第35回反応と合成の進歩シンポジウム、金沢.
10. 尾崎暁、竹内靖雄、原山尚 (2009). 「Acinetobactin の合成研究」第35回反応と合成の進歩シンポジウム、金沢.
11. 塩江一磨、佐原有亮、竹内靖雄、原山尚、阿部仁 (2009). 「Valoneic acid 誘導体の不斉構築と hexadecamethyl isorugosin B の合成」第35回反応と合成の進歩シンポジウム、金沢.
12. 藤島利江、原山尚 (2009). 「カルボキシル基をアンカーとする新規ビタミン D 誘導体のデザインと合成」第28回メディスナルケミストリーシンポジウム、東京.
13. 山田歩、富田景子、長野麻央、藤井晋也、原山尚、太田公規、遠藤泰之、影近弘之 (2009). 「変異 AR に対して有効なカルボラン含有新規 AR アンタゴニストの創製」第28回メディスナルケミストリーシンポジウム、東京.

特許

1. 藤島利江、原山尚「2 α 位に置換基を有するビタミン D 誘導体」, 特願 2009-178092.
2. Yamana K., Harada Y., Azuma Y., Saito H., Takenouchi K., Takayama, H., Kittaka, A., Saito N., Fujishima, T. (2006) Vitamin D₃ lactone derivatives for treatment of osteoporosis. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2006045109.
3. Takenouchi K., Anzai M., Saito, Okada K., Ishizuka S., Miura D., Takayama, H., Kittaka, A., Saito, H. N., Fujishima, T. (2004) Preparation of vitamin D₃ lactone derivatives for the treatment of Paget's bone diseases and hypercalcemia PCT Int. Appl. WO 2004067525.
4. Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., Saito, N. (2004) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl. WO 2004067504.
5. Takayama, H., Fujishima, T., Kittaka, A. (2003) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl. WO 2003055854.
6. Takayama, H., Kittaka, A., Sahara, Y., Fujishima, T. Preparation of vitamin D derivatives having substituent in 2-position. (2002) PCT Int. Appl. WO 2002066424.
7. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 1-methyl-20-epivitamin D derivative. PCT Int. Appl., WO 2002014268.
8. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 3-methyl-20-epi-vitamin D derivatives and their vitamin D receptor binding effects. PCT Int. Appl., WO 2002012182.
9. Takayama, H., Fujishima, T. (2001) Preparation of 5,6-trans-2-alkylvitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2001090061.
10. Takayama, H., Kittaka, A., Sahara, Y., Fujishima, T. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 α -position. PCT Int. Appl., WO 2001062723.
11. Takayama, H., Fujishima, T., Sahara, Y., Nihei K., Konno K. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 α -position. PCT Int. Appl., WO 2001016099.
12. Takayama, H., Fujishima, T., Liu Z., Konno K. (2000) Preparation of 2-alkylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000066548.
13. Takayama, H., Fujishima, T. (2000) Preparation of 3-methylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000064870.
14. Takayama, H., Konno K., Fujishima, T. (1998) Preparation of vitamin D₃ derivatives and their pharmaceutical uses. PCT Int. Appl., WO 9850353.

社会貢献

原山: 1) 出張講義 (香川中央高等学校), 2) 学外評価委員 (JST シーズ発掘試験査読評価委員、糖質バイオクラスター形成事業の事業推進検討委員会委員)、さいえんす茶房 in 讃岐

管理・運営に係ること

原山: 学部長
 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 実施委員 (香川薬学部), CBT 委員 (香川薬学部), 国家試験対策委員 (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

Biodefense Research

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部部長
- 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 横口 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（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、横口彩）

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、横口彩）

創薬学科4年生および薬学科3年生、4年生の卒業研究および実験、学習指導を行った。

研究の概要

リンパ球は血液やリンパ液の流れに乗って全身を巡回しているが、抗原と出会い活性化されるまでは二次リンパ系器官以外の組織内には移入できない。しかし、一旦、二次リンパ系器官で抗原と出会ってエフェクター/メモリー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、抗原と出会った二次リンパ系器官が所属する組織に特異的に移入（ホーミング）する傾向がある。例えば、小腸関連二次リンパ系器官（パイエル板や腸間膜リンパ節）で抗原刺激を受けたT細胞は、小腸に特異的にホーミングする傾向がある。この組織特異的なリンパ球ホーミングがどのような分子機序によって制御されているのか、謎であった。我々は、ビタミンA代謝産物のレチノイン酸が、T細胞に小腸へのホーミング特異性を賦与する因子であり、レチノイン酸受容体（RAR）を介してシグナルが伝達されることを発見した。さらに、パイエル板や腸間膜リンパ節の樹状細胞にはビタミン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し、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、小腸へのホーミング特異性をインプリントしていることを発見した。レチノイン酸生成能の鍵は酵素 retinal dehydrogenase (RALDH) が握っていた。さらに、粘膜免疫に重要なIgA抗体産生細胞の小腸組織へのホーミングも同様なメカニズムに基づいていることを見出した。樹状細胞の生成するレチノイン酸

生体防御学講座

は T 細胞非依存性の IgA 抗体産生反応そのものにも必須であった。

これらの樹状細胞が生成するレチノイン酸は、ナイーブ T 細胞から制御性 T 細胞への分化誘導を促進し、炎症促進性ヘルパー T 細胞 (Th17) への分化誘導を抑制することが多くのグループによって報告され、注目を集めた。このことは、リンパ球ホーミングの制御ばかりでなく、免疫・炎症反応の制御や経口免疫寛容の成立にも、腸の樹状細胞が生成するレチノイン酸が重要な役割を果たすことを示している。従って、腸の樹状細胞がどのようなメカニズムでレチノイン酸生成能を獲得するかを明らかにすることは、重要な課題である。我々は、まず、個々の樹状細胞におけるレチノイン酸生成活性を検定する系を確立し、小腸関連二次リンパ系器官の樹状細胞の 10% - 30%にあたる特定のポピュレーションがこの活性を有し、その活性が RALDH2 アイソフォーム酵素に担われていることを見出した。そして、樹状細胞にレチノイン酸生成能、つまり RALDH2 発現を誘導する小腸組織の微小環境要因を解析した結果、サイトカイン granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) が、RALDH2 発現誘導に主要な役割を果たすこと、そしてレチノイン酸自体も必須の補助的役割を果たすことを発見した。また、腸における免疫反応でしばしば発現誘導されるサイトカイン IL-4 についても、RALDH2 発現誘導作用とその GM-CSF との相乗効果を見出したが、IL-4 受容体欠損マウスでも腸間膜リンパ節の樹状細胞の RALDH2 酵素活性は低下しておらず、RALDH2 発現に必須ではないことが判明した。その他にも、腸内細菌などがもたらす Toll 様受容体刺激にも RALDH2 発現を促進する効果が認められた。また、*in vivo* における DC 機能とビタミン A レベルの関係についても解析を進めた。

レチノイン酸が T 細胞に小腸へのホーミング特異性をインプリントする分子メカニズムについても解析した。一般に、レチノイン酸の効果の多くは RAR とレチノイド X レセプター (RXR) のヘテロダイマーを介して発揮される。小腸特異的ホーミング受容体の $\alpha 4\beta 7$ インテグリンとケモカイン受容体 CCR9 のうち、 $\alpha 4\beta 7$ 発現の誘導については、RAR へのリガンド結合による刺激だけで充分であったが、CCR9 発現を効率良く誘導するためには、RAR と RXR 両者からの刺激が有効な場合が多いことが示唆された。トリプチルスズやトリフェニルスズなどの有機スズ化合物は、RXR への結合を介して CCR9 発現を促進する可能性があった。また、CCR9 遺伝子のプロモーター活性には、転写因子 NFAT が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、レチノイン酸の分解系についても解析し、これに関与する酵素を同定した。

外部資金導入実績

- 1) 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
- 2) 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

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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) 宋時栄教授、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) 門脇則光講師 (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)

外部誌上発表

* 2004年以降 2009年まで

[原著論文]

2009

1. Chang, S.-Y., Cha, H.-R., Chang, J.-H., Ko, H.-J., Yang, H., Malissen, B., Iwata, M., Kweon, M.-N. (2009). Lack of retinoic acid leads to increased langerin-expressing dendritic cells in gut-associated lymphoid tissues. *Gastroenterology* in press.
2. 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., Dong, 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.

2006

1. Mora*, J. R., Iwata*, M., Eksteen*, B., Song, S.-Y., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K. L., Yokota, A., Takeuchi, H., Ricciardi-Castagnoli, P., Rajewsky, K., Adams, D. H., and von Andrian, U. H. (2006). Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science* 314: 1157-1160.

*(これらの著者はこの研究に同等な貢献をした)

(この論文の主な紹介記事: *Science* STKE 2006(362):tw398 (2006). Editor's Choice. Directing the mucosal immune response. by S. Simpson.; *Nature Rev Immunol* 7:4 (2007). Research Highlights. Neighbourly help in the gut. by O. Leavy.; *Nature Immunol* 8:23 (2007). Research Highlights. Gut response. by L.A. Dempsey.; 四国新聞 2006年11月19日)

2005

1. Yamada, T., Ohoka, Y., Kogo, M., and Inagaki, S. (2005). Physical and functional interactions of the lysophosphatidic acid

receptors with PDZ domain-containing RhoGEFs. *J Biol Chem* 280: 19358-19363.

2. Takeuchi, H., Rigden, D. J., Ebrahimi, B., Turner, P. C., and Rees, H. H. (2005). Regulation of ecdysteroid signalling during *Drosophila* development: identification, characterization and modelling of ecdysone oxidase, an enzyme involved in control of ligand concentration. *Biochem J* 389: 637-645.
3. Yokota, A., Takeuchi, E., Iizuka, M., Ikegami, Y., Takayama, H., and Shinohara, N. (2005). Prominent dominant negative effect of a mutant Fas molecule lacking death domain on cell-mediated induction of apoptosis. *Mol Immunol* 42: 71-78.

[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]

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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).
6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.

口頭発表・学会発表

* 2009 年のみ

[招待講演]

1. 岩田誠 (2009). “ビタミン A は免疫力を向上させる” 戦略的学術連携支援事業 香川総合医療教育研究コンソーシアム 第 2 回フォーラム 3 大学学術交流会、12 月 17 日、サンポートホール高松、香川
2. Yokota, A. (2009). “Regulation of lymphocyte homing and differentiation by retinoic acid-producing dendritic cells in the intestine” 第 39 回日本免疫学会・学術集会シンポジウム、12 月 2 日、大阪国際会議場、大阪
3. 岩田誠 (2009). “レチノイン酸による免疫機能の制御” 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス (HBS) 研究部 「感染・免疫クラスター」ミニリポート、11 月 28 日、ウエスティンホテル淡路、兵庫
4. 岩田誠 (2009). “ビタミン A によるリンパ球のホーミングと機能の制御” 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会、10 月 31 日、秋ビューホテル・光琳、秋田
5. 岩田誠 (2009). “レチノイン酸によるリンパ球機能分化・動態の制御” 香川大学医学部、9 月 28 日、香川県 (特別講義・非常勤講師)
6. 岩田誠 (2009). “ビタミン A による免疫機能の制御” 香川大学医学部、6 月 8 日、香川県 (特別講義・非常勤講師)
7. 岩田誠 (2009). “ビタミン A による腸管免疫の制御” 日本食品免疫学会 設立 5 周年記念学術大会 (JAFI2009)、5 月 27 日、東京大学安田講堂、東京
8. Iwata, M. (2009). “Regulation of immunological functions by vitamin A” *International Symposium 2009*、1 月 23 日、徳島大学医学部、徳島

[学会発表]

1. 大岡嘉治、横田彩、竹内一、岩田誠 (2009). “CD4 陽性 T 細胞における NFAT とレチノイン酸受容体の機能的な協調作用による小腸特異的ホーミング受容体 CCR9 の発現制御” 第 39 回日本免疫学会・学術集会、12 月 2 日、大阪国際会議場、大阪
2. 竹内一、横田彩、大岡嘉治、宋時榮、岩田誠 (2009). “Retinoid X receptor agonists and organotins markedly enhance the retinoic acid-induced CCR9 expression of T cells” 第 39 回日本免疫学会・学術集会、12 月 2 日、大阪国際会議場、大阪
3. 竹内一、横田彩、大岡嘉治、宋時榮、岩田誠 (2009). “T 細

- 胞における小腸特異的ホーミング受容体発現へのレチノイド X 受容体 (RXR) アゴニストと有機スズの影響” 第 20 回日本レチノイド研究会・学術集会、11 月 20 日、東京慈恵医科大学、東京
4. 竹内一、横田彩、大岡嘉治、岩田誠 (2009). “Cyp26b1 による小腸ホーミング受容体 CCR9 の発現制御” 第 8 回四国免疫フォーラム、6 月 27 日、香川大学医学部、香川
 5. Takeuchi, H., Yokota, A., Ohoka, Y., Iwata, M. (2009). “Cyp26b1 regulates the expression of the gut-homing receptor CCR9 in T cells” 16th International Conference on Cytochrome P450、6 月 25 日、万国津梁館、沖縄

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) 独立行政法人科学技術振興機構 シーズ発掘試験査読評価委員 (岩田)
- 3) 経済産業省 地域技術開発事業に係る事前評価委員 (岩田)
- 4) 徳島大学医学部 非常勤講師、客員教授 (大学院医科学教育部) (岩田)
- 5) 香川大学医学部 非常勤講師 (免疫学) (岩田)
- 6) 第 39 回日本免疫学会学術集会・シンポジウム座長 (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
実務実習委員

人試問題出題・答案採点委員
オープンキャンパス体験学習
OSCE 評価者 (香川校)
OSCE 評価者 (徳島校)

大岡嘉治：学生実習委員
教務委員
国試対策委員
CBT 対策委員
OSCE 評価者 (香川校)
推薦入試 I 期試験監督 (岡山会場)

竹内 一：オープンキャンパス体験学習責任者
OSCE 評価者 (香川校)
OSCE 評価者 (徳島校)

横田 彩：香川薬学部動物実験委員
オープンキャンパス体験学習



OSCE 評価者 (香川校)

その他、新聞報道等



薬物治療学講座

Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience

教員

- 教授 伊藤 康一** 着任年月日：2004年04月01日
 最終学歴：1983年03月 昭和薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了。医学博士
 前職：(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・薬理研究部門、研究員
- 准教授 渡邊 正知** 着任年月日：2004年04月01日
 最終学歴：1998年03月 群馬大学大学院医学研究科博士課程修了。博士(医学)
 前職：獨協医科大学・衛生学、助手
- 助教 相川 義勝** 着任年月日：2005年04月01日
 2009年7月31日 退職

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)**
 ・薬学科/薬科学科・必修・45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：事前学習 (伊藤・渡邊)**
 ・薬学科・必修・6コマ

事前学習では、代表的な処方例を取り上げ、考案された薬物治療的的確さ(患者背景から推測して適切な処方なされているか?その用法・用量は適切か?副作用や併用禁忌の可能性はないか?など)をスモールグループディスカッションで討議する。限られた時間の中でも内容の濃いディスカッションをすることで、最終的にはプロダクトとして発表することができた。

- 担当科目：特別実習 (伊藤・渡邊)**
 ・薬学科・選択

特別実習では、「薬学部生が実務実習を行う意義、あるいは実務実習に必要な知識と技能」についてスモールグループディスカッションやプレナリーセッションを通じて互いに討議する。学生は、社会あるいは患者のニーズを意識するとともに、学生自身が必要なスキル・目標を再確認することができた。学生自身が掲げた目標に如何に達成できたかを自己評価し、更に学ぶ意識を高めるためにも、実務実習中や終了後に同様のスモールグループディスカッションを計画している。

- 担当科目：卒業実習 (伊藤・渡邊)**
 ・創薬学科・必修

卒業実習では、「てんかん発症」のメカニズムの解明に向け、神経生物学・薬理学・生化学・分子生物学などのあらゆる学問を結集させた実験研究を行う。また、研究発表会や輪読会を通じて、創薬研究に必要なとされる知識・プレゼンテーション能力を修得した。

研究の概要

【研究概要】

脳神経疾患(てんかん、脳卒中、水頭症、脱髄疾患など)の発症機構とそれらの治療法について研究を行っています。我々は分子レベルから生体での機能まで、余すところなく網羅的研究を行っています。

1. 全般性てんかん発症機構と一酸化窒素(NO)との関係

我々は、ペンチレンテトラゾールによる全般性てんかんモデルラットのキンドリング獲得過程に神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)の持続的高発現によるNO過剰産生が関与していることを明らかにした。現在、薬理学的・分子生物学的手法を駆使し、神経異常発火におけるNO-nNOS機構の関与するメカニズムを検討した。

2. てんかん発症機構関連タンパク質の検索

最近の調査により、薬物でコントロールできない難治性てんかんが、全ててんかんの30%にも達することが明らかとなった。このことから新しい作用機序を有した抗てんかん薬の開発が急務とされている。このような社会的背景を元に、てんかん発症機構における新たなる原因因子の探索を行っている。

3. 神経接着分子L1-CAMの品質管理機構

L1-CAMは、発生段階における神経系の組織構築に重要な接着分子である。それゆえ、様々な脳神経疾患とL1-CAMの機能異常との関連性が報告されている。しかしL1-CAMの機能は、L1-CAMの細胞膜への局在あるいはその分解によって制御されていると考えられるが、L1-CAMの品質管理機構に関しては不明である。そこで我々は、水頭症におけるL1-CAMの遺伝子異常に着目し、その分子動態の解析を行っている。最近、L1-CAMの遺伝子異常が、翻訳後修飾異常を伴う局在異常(機能異常)を誘発することを見出した。

4. 小動物MRIの創薬への応用 1

脳内出血(ICH)は脳卒中の1つに分類され、発症後80%以上の患者に後遺症が残り、その後の社会生活に多大な影響を及ぼしてしまう。しかし、その後遺症の発症を抑制する治療薬は現在のところ皆無である。そこで後遺症を軽減し、患者のQOLを高めるための薬物治療法についての研究を開始した。ICHに伴う後遺症の発症は出血による一次脳障害と浮腫や血腫などによる二次脳障害によると考えられている。我々は、二次脳障害に着目し、その発症機構について小動物用MRI(MRmini, 1.5T)を用い検討を開始した。さらに、二次脳障害を軽減する可能性のある薬物についての探索を行っている。

5. 小動物MRIの創薬への応用 2

ob^{lep}/ob^{lep}マウスにおける5% D-ブシコースの体重、内臓脂肪量への影響;都市エリア事業「特徴のある糖質の機能を生かした健康バイオ産業の創出」の「希少糖(D-ブシコース)の生理機能を有する特定保健用食品の開発」の研究の一環として肥満モデル動物であるob^{lep}/ob^{lep}マウスを用いD-ブシコースの抗肥満作用について検討している。特にMRIを用い内臓脂肪、および脂肪肝の評価法の開発を行いそれを用いてD-ブシコースの効果を検討した。

【外部資金導入実績】

平成21年度:日本学術振興会・科学研究費基盤C(分担伊藤)
平成21年度:財団法人かがわ産業支援財団「特徴のある糖質の機能を生かした健康バイオ産業の創出」(再委託伊藤)

外部誌上発表

* 2005年以降 2009年まで

[原著論文]

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 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.

2006

1. Watanabe, M., Sakurai, Y., Ichinose, T., Aikawa, Y., Kotani, M., and Itoh, K. (2006) Monoclonal Antibody Rip Specifically Recognizes 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in Oligodendrocytes, *J Neurosci Res*, 15 (84): 525-533.
2. Fujii, H., Aoki, M., Haishi, T., Itoh, K., and Sakata, M. (2006) Development of an ESR/MR Dual-imaging System as a Tool to Detect Bioradicals, *Mag Res Med Sci*, 5: 17-23.
3. Okahara, F., Itoh, K., Nakagawara, A., Murakami, M., Kanaho, Y., and Machama, T. (2006) Critical role of PICT-1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate signals and tumorigenic transformation, *Mol Biol Cell*, 17:4888-95.

2005

1. Itoh, K., Shimon, K., and Lemmon, V. (2005) Dephosphorylation of Neural Cell Adhesion Molecule L1 by Brief Theta Burst Stimulation to Induce LTP in Rat Hippocampus, *Mol Cell Neurosci*, 29: 245-249.
2. Cheng, L., Itoh, K., and Lemmon, V. (2005) L1 mediated branching is regulated by two ERM-binding sites -the



YRSLE motif and a novel juxtamembrane ERM-binding region, *J Neurosci*, 25: 395-403.

- Okahara, F., Itoh, K., Ebihara, M., Kobayashi, M., Maruyama, H., Kanaho, Y., and Maehama, T. (2005) Production of research-grade antibody by in vivo electroporation of DNA encoding target protein. *Anal Biochem*, 336: 138-140.

[邦文総説・解説等]

- 伊藤康一 (2009) NMDA 受容体の刺激による脳へのマンガン取り込みの増強, *生体の科学 特集「伝達物質と受容体」* 60: 364-365.
- 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]

- 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

* 2009 年のみ

- Fujisaki, K., and Itoh, K. (2009) Intracellular trafficking of pathological missense mutations of neural cell adhesion molecule L1 (L1-CAM). 第 32 回日本神経科学大会, 9 月 16-18 日, 名古屋.
- Hama, S., and Itoh, K. (2009) Spatiotemporal Changes of BBB Disruption in Experimental Intracerebral Hemorrhage. -Application to Pathophysiological MRI- 第 32 回日本神経科学大会, 9 月 16-18 日, 名古屋.
- Watanabe, M., Asuka, M., and Itoh, K. (2009) The study on stable/active nNOS homodimer formation *in vivo* and *in vitro*. 第 32 回日本神経科学大会, 9 月 16-18 日, 名古屋.
- 濱小百合, 石原康弘, 伊藤康一. (2009) 脳内出血による脳障害とその薬物治療の可能性, 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2009, 8 月 24 日, 東京.

特許

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

伊藤康一
: 広報委員長として進学説明会、進学相談会、高等学校での「薬学とは」「ドラッグ乱用」についての出張講義を、年間を通して行った。

渡邊正知

- : 認定実務実習指導薬剤師養成研修事業「第 17 回薬剤師のためのワークショップ (中国・四国) in 岡山」にタスクフォースとして参加, 2009 年 2 月 7-8 日, 就実大学 (岡山)
- : 認定実務実習指導薬剤師養成研修事業「第 23 回薬剤師のためのワークショップ (中国・四国) in 広島」にタスクフォースとして参加, 2009 年 9 月 13-14 日, 福山大学 (広島)
- : 認定実務実習指導薬剤師養成研修事業「第 25 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, 2009 年 11 月 22-23 日, 徳島文理大学 (香川)

管理・運営に係ること

- 教授: 広報委員長、動物実験委員会委員、ネットワーク委員
- 准教授: 広報委員、教育者育成ワークショップ委員、中央機器管理委員、学生実習委員

その他、新聞報道等



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、本日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、当方で絞り込んだ問題を解答させ、学生の理解度のチェックに努めた。その上で、問題の解説を行いつつ、理解が十分でない範囲、深く掘り下げた授業が必要であると思われる範囲をピックアップし、より丁寧に、詳細に解説した。授業には、板書、プリント等を目的に応じて使い分けて用いた。
- 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・石原康宏）

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付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・規範をわかりやすく十分に説明した。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、石原康宏）

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な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。物事について多方向から考え、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、石原康宏）

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）。現在、アポトーシスにおいて、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進めている。

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発見しました（Ishihara et al, 2006; Ishihara and Shimamoto, 2007）。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が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 I 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 I とも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 I 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。

外部誌上発表

* 2005 年以降 2009 年まで

[原著論文]

**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 I. *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.

2006

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2006). Involvement of endonuclease G in nucleosomal DNA fragmentation under sustained endogenous oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 281, 6726-6733.
2. Ishihara Y., Shiba D. and Shimamoto N. (2006). Enhancement of DMNQ-Induced Hepatocyte Toxicity by Cytochrome P450 Inhibition. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 214, 109-117.

2005

1. Ishihara Y., Shiba D. and Shimamoto N. (2005). Primary hepatocyte apoptosis is unlikely to relate to caspase-3 activity under sustained endogenous oxidative stress. *Free Radic. Res.* 39, 163-173.

[英文総説]**[著書・訳書]**

1. 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
2. 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) プレーン出版 第16章 急性冠動脈症候群 P385-P419

3. 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. 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

*2009年のみ

1. 清水-岡部千草, 篠原巧, 阿部輝雄, 得丸博史 「Complexin directly binds with calcium sensor synaptotagmin I」 第52回日本神経化学会, 2009年6月
2. 得丸博史, 清水-岡部千草, 篠原巧, 阿部輝雄 「Synaphin/complexin recruits calcium sensor synaptotagmin I to the SNARE-driven fusion machinery for synaptic vesicle exocytosis.」 第32回日本神経科学大会, 名古屋, 2009年9月
3. Luhmann H.J., Kilb W. Hanganu-Opatz I.L., Okabe A., Sava B.A., Shimizu-Okabe C., Fukuda A. 「Function of ligand-gated chloride channels in the newborn rodent cerebral cortex」 40th NIPS International Symposium - International Joint Symposium: PAT-CVR 2009年8月
4. Yasuhiro Ishihara, Satomi Ishii, Yufu Sakai and Norio Shimamoto. 「Enhancement of quinone-induced hepatotoxicity by cytochrome P450 inhibition in rats」 第82回日本薬理学会年会 2009年3月
5. 石原 康宏, 関根 雅也, 竹内 健治, 伊藤 文昭, 嶋本 典夫 「EGFR-ERK活性化を介する細胞死のシグナル伝達機構 -酸化ストレスによるBimの発現, 分解, 局在化制御-」 第62回日本酸化ストレス学会学術集会 2009年6月
6. 関根 雅也, 石原 康宏, 仲澤 幹雄, 嶋本 典夫 「チトクロムP450阻害薬による心筋虚血-再灌流障害の抑制」 第62回日本酸化ストレス学会学術集会 2009年6月
7. 石原 康宏, 関根 雅也, 嶋本 典夫 「チトクロムP450阻害薬の心筋虚血-再灌流障害抑制作用」 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2009年8月
8. 濱 小百合, 石原 康宏, 伊藤 康一 「脳内出血による脳障害とその薬物治療の可能性」 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2009年8月
9. 石原 康宏, 関根 雅也, 竹内 健治, 伊藤 文昭, 嶋本 典夫 「ERK活性化によるBimELの発現増大と肝細胞アポトーシス」 第82回日本生化学会大会 2009年10月

特許

1. 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
2. 嶋本典夫 他 (2000) 「含硫黄縮合ピリミジン誘導体」 特許第 03096047
3. 嶋本典夫 他 (1999) 「虚血性心疾患の予防・治療剤」

薬理学講座

特許第 02938129

4. 嶋本典夫 他 (1999) 「虚血性心疾患の予防・治療剤」
特許第 02938128
5. 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
6. 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
7. 嶋本典夫 他 (1992) 「抗腫瘍剤」特開平 4-128225
8. 嶋本典夫 他 (1991) 「降圧剤」
特開平 3-206042
9. 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
10. 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
11. 嶋本典夫 他 (1989) 「局所測定用多核NMRプローブ」
特開平 1-126532
12. 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〕ピリダジンを1, 4-ジオンの製造法」特開昭 50-46697

清水千草：

徳島文理大学香川薬学部 OSCE リカバリー担当、早期体験学習付き添い、オープンキャンパス模擬薬局体験学習担当、香川薬学部就職委員会 委員

石原康宏：

評価・FD 委員会 委員、OSCE ST5 リカバリー担当、OSCE ST5 評価員、第 2 回オープンキャンパス模擬薬局体験学習担当、早期体験学習付き添い

その他、新聞報道等

「日本神経科学学会 託児室を利用して」清水-岡部千草、岡部 明仁、神経科学ニュース、2009 年 11 月 No.6

社会貢献

嶋本典夫：

1. 学会、学外審査委員会
日本薬理学会 学術評議委員
2. 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：

1. 大川医師会附属看護学院 非常勤講師

石原康宏

1. 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

1. 香川キャンパス 図書館長
2. 自己点検評価委員会 委員
3. 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：

国家試験・CBT 対策委員、第 1～3 回オープンキャンパス進路相談、卒業試験実施委員、香川薬学部広報委員、薬剤師教育のためのタスクフォース (第 17 回薬剤師のためのワークショップ in 岡山、第 25 回 薬剤師のためのワークショップ in 香川)、香川薬学部 OSCE 評価員



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、物理薬剤学の基礎に重点を置いた。

担当科目：製剤学2（牧野）

薬学科・薬科学科（4年生前期：1.5単位）で講義。コアカリキュラムの学習到達目標（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：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、オクタゴンデジタルを用いて粉体の粒度について理解を深めた。

(2) 修士課程教育

担当科目：製剤学特論（牧野、栗田）

前期で、ペプチド、蛋白質、核酸などの生体分子及びそれらの類縁体であるバイオドラッグの物理化学的性質、生物薬剤学的性質、その投与方法などにつき、従来の低分子化合物薬物と対比して講義した。

(3) その他：外国人留学生教育（牧野、栗田）

アイスランド大学薬学部大学院修士課程院生 Dagrún Guðný Sævarsdóttir および Ragnheiður Kr Sigurðardóttir の修士論文作成のため実験を指導した（牧野、栗田）。留学生は2009.01～2009.03に本研究室に滞在し、2009.05にアイスランド大学薬学部修士論文を提出し受理された。修士論文名は次のとおり。

Dagrún Guðný Sævarsdóttir: Effect of diisopropanolamine and isostearic acid, an ionic liquid, on skin permeation enhancement of ibuprofen and lidocaine *in vitro*

Ragnheiður Kr Sigurðardóttir: Nobel Block Copolymer Self-Assembled Micelles as Nanocarriers for Drug Delivery: Preparation, Characterization and *In Vitro* Evaluation

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) 2007年度経産省地域新生コンソーシアム研究開発事業「“剣山”形無痛ワクチンデリバリーシステムの開発」によりマイクロニードルによる経皮ワクチン投与方法の研究を実施した（2007.09～2008.03.31：牧野；総括代表研究者、栗田；研究員）。2008.04以降は別途資金により継続中で、動物実験で抗体産生を確認している。

(2) 2006年度科学技術振興機構(JST)大学発ベンチャー創出推進事業「分子設計可能なデブシペプチド共重合体を用いた革新的DDS新薬の開発」(2006.04.01～2009.03.31：群馬大学医学部小濱一弘教授を開発代表者に実施；牧野、栗田；研究員)、および2009年度新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)大学発事業創出実用化研究開発事業「分子設計可能な新規薬物担体による難溶性薬物の可溶性製剤の開発」

製剤学講座

(2009.10 ~ 2011.03.31)に参加し新規ミセルによる薬物の徐放化などの研究を実施中。(牧野; 研究開発代表者、栗田; 研究員、井町; 院生、石原(波); 研究補助者)

(3) 2009年度新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)イノベーション実用化助成事業「イオン液体技術を応用した新規のがん疼痛緩和貼付剤の開発」(2009.10 ~ 2011.03.31)に参加し香川県企業メドレックスと共同でイオン液体を応用したモルヒネの貼付剤開発研究を実施中。(牧野、栗田; 研究員、山中; 梅メドレックス)

(4) 文部科学省科学技術振興調整費・地域再生人材創出拠点の形成「21世紀源内ものづくり塾」(香川大学工学部、医学部、香川県と共同)に参加(2008年度より)し、香川県の企業の若手研究員や大学院生の教育・研究を開始した。そのため、隋; 香川大研究員、石原(利); 同研究補助者の2名が常駐。

(5) 新規の錠剤製造法の開発研究
徳島県企業メシンパーツ(メシンT Tバイオファーマ)と共同で新規の表面処理を施した打錠機を用いて粉体の栓への付着が少ない新規錠剤製造法を研究中。(栗田)

(6) 企業からの受託研究

- ①製剤の溶出性の比較研究(A社より受託: 栗田、井町)
- ②新薬の経鼻吸収性研究(鼻腔から循環血及び脳への移行性など)(B社より受託: 牧野、栗田、隋、石原(利))

外部誌上発表

* 2005年以降 2009年まで

[原著論文]

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.

2006

2. Shirahata, T., Tsunoda, M., Santa, T., Kirino, Y., Watanabe, S. (2006). Depletion of serotonin selectively impairs short-term memory without affecting long-term memory in odor learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem.* 13(3):267-70
3. Kamiya, S., Nozawa, Y., Miyagishima, A., Kurita, T., Sadzuka, Y. and Sonobe, T. (2006). Physical Characteristics of Freeze-Dried Griseofulvin-Lipids Nanoparticles. *Chem. Pharm. Bull.*, 54(2), 181-184.

[著書・訳書]

1. 栗田拓朗 (2006) 共訳 「茶の効用と応用開発」 (伊勢村 護 監修) シーエムシー出版, pp.164-170
2. 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 [邦文総説・解説等]

1. 牧野悠治、栗田拓朗、山元浩一、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)
2. 小濱一弘、西山 利巳、牧野悠治、栗田拓朗、他 (2009) 「分子設計可能なデブシペプチド共重合体を用いた革新的D D S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

* 2009年のみ

1. 山中勝弘、栗田拓朗、牧野悠治、「イオン液体中の薬物の皮膚透過性の促進」日本薬学会第129年会(2009.3), 京都。
2. 岩尾康範、大島寛之、栗田拓朗、牧野悠治、宮城島惇夫、板井茂、「凍結乾燥脂質ナノ粒子製剤の調製と溶出特性に関する研究」日本薬学会第24年会(2009.5), 静岡。
3. 宮城島惇夫、神山晋太郎、栗田拓朗、岩尾康範、板井茂、「糖アルコール isomalt の錠剤特性改善効果の評価」日本薬学会第24年会(2009.5), 静岡。

特許

牧野悠治、栗田拓朗、濱本英利
「薬液担持用治具とそれを用いたマイクロニードルへの薬剤塗布方法」
(特願 2009-106535、株式会社メドレックス)

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ブライドバイオ科学・デバイス開発のための生命科学技術”講師 2009年5月29日、7月10日 香川県高松市、11月21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審査委員(2009.04.01~2011.3.31)

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ブライドバイオ科学・デバイス開発のための生命科学技術”講師 2009年7月10日 香川県高松市、11月21日 香川県さぬき市

栗田: (社)日本薬学会代議員

栗田: 日本私立薬科大学協会 臨床化学関連強化検討委員

管理・運営に係ること

牧野:
・薬学部長(2009.9~)



- ・2009年度薬学科長
- ・2009年度予算委員会
- ・2009年度就職委員会

栗田：

- ・2009年度 OSCE 委員会(ST5 責任者)
- ・2009年度実務実習指導薬剤師養成 WS 委員会
- ・2009年度入試委員会

その他学部生チュータ、府県別保護者会、オープンキャンパス、早期体験学習およびAO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
- ・学生実習委員会委員
- ・早期体験学習付き添い（かざしが丘調剤薬局、2009年5月15日）

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
博士研究員	村上 準
博士研究員	川合 亮
研究補佐員	山岸 美貴
研究補佐員	森川 美佳
研究補佐員	坂本 由紀
研究補佐員	多田 静美

教育の概要

担当科目：大学院機能生物学特論 (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：修士1年生に、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、本特論に加えて、神経科学特論、病態生理学特論、生物物理学特論の4つが組み合わせ「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。

2) 目的達成状況：ほぼ目標は達成できた。目標を達成するためには、受講生も指導教員も莫大な時間を費やした。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：教科書を熟読したあとに、そこで習ったことを具体的に実習の形で体験して、実際の神経応答なども観察してもらい理解を深めた。このコースは大変負担が大きい、得るものはそれ以上に大きいので、来年度以降も継続する予定である。

4) 教えるために使った時間：正規には15コマ×4特論=60コマであるが、英文を読むためにはとても多くの時間を費やさざるを得なかった。ほとんど英語の家庭教師状態であった。

担当科目：物理学AおよびB (一般総合科目) (伊藤悦朗・放射化学講座 谷口仁先生)

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

2) 目的達成状況：ほぼ目標は達成できた。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、実際に本年度は入学前教育の実施にも関わった。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：高校で物理学を履修してきた学生は「アドバンスト・コース」(谷口仁先生ご担当)に、未履修の学生は「スタンダード・コース」(伊藤悦朗担当)に分けて、講義を行った。また、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。スタンダード・コースの学生は、数学の基礎知識も不足している例が多く見られたので、その改善にも努力をした。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コマ分、都合30コマしかない。しかし、スタンダード・コースの学生に対しては、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、正規の4倍に当たる半期120コマ分程度の時間は費やした。

担当科目：物理化学1 (伊藤悦朗・松尾亮太)

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：ほぼ目標は達成できた。その理由は、2007度から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、国家試験レベルまでの知識を得てもらおうにした。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、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コマ分で済んだ。

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 谷口仁先生)と並行して

機能生物学講座

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、本科日のみがカバーしている範囲である。

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。ただ、モル伝導性および化学電池の分野については、国家試験での出題率が低いこともあり、難解かつ重要な範囲であるにもかかわらず十分な時間をかけることができなかった。

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 コマで、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：概ね良好であった。

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 コマで、当講座では後半部分の 3 コマを担当した。

担当科目：生物統計学 (伊藤悦朗)

1) 教育達成目標とその妥当性：基本的な生物統計学の手法を学び、それがどのように臨床で応用されているかを理解することを目標とした。また、疫学についても範囲に入れた。

2) 目的達成状況：100%達成した。

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 コマ分 (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箇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。本科日では、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：概ね良好であった。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：毎回まったく違った課題などを与えられた学生は、若干混乱しているようにもうかがえた。本講義を担当する他講座の教員とより密に連携し、より体系的だった科目へと改善してゆく必要があると感じた。

4) 教えるために使った時間：オムニバス形式で各教員が 1 回、1 コマ。

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日では、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、ナメタ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：概ね良好であった。

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 コマ。

担当科目：事前学習 (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：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：良好であった。
- 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2コマ。

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：おおむね達成した。学生の理解度についても概ね知ることができた。
- 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4コマを3週間にわたって行ない、さらに試験およびレポートを課した。本実習内容に対して十分であった。

担当科目：特別実習（伊藤悦朗、松尾亮太、小林卓、定本久世、そのほか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、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を狙っている。
- 2) 目的達成状況：国家試験に必要な内容は一通り教えることができた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：授業コマ数が多すぎて、授業や演習試験の復習の時間が十分に取れず、学生は自分の頭の中を整理できていないように思われる。国家試験の問題の中には、過去に出題された問題とよく似たものが出題されることがあり、復習は重要である。今後の改善が望まれる。
- 4) 教えるために使った時間：オムニバス形式。

担当科目：卒業実習（伊藤悦朗、松尾亮太、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を狙っている。
- 2) 目的達成状況：国家試験に必要な内容は一通り教えることができた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：授業コマ数が多すぎて、授業や演習試験の復習の時間が十分に取れず、学生は自分の頭の中を整理できていないように思われる。国家試験の問題の中には、過去に出題された問題とよく似たものが出題されることがあり、復習は重要である。今後の改善が望まれる。
- 4) 教えるために使った時間：オムニバス形式。

担当科目：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：ほぼ目標は達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生後期の開講であったが、高校で生物学を履修していない、ならびに1年生前期の時点で生物学の講義が無い、などの理由から、かなり初歩的な生物学の知見から教える必要があった。それでも、最低限、国家試験レベルまでの知識を得てもらうようにした。さらには中間試験の実施などで気を引き締めてもらった。
- 4) 教えるために使った時間：正規の半期15コマ分で済んだ。

なお上記以外にも、早期体験学習や卒業延期生特別講義、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、森川美佳、坂本由紀）

- 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・要素技術プログラム、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：企業ならびに複数の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：企業ならびに国内外他大学との共同研究。

【課題3】ナメクジ一酸化窒素合成酵素（NOS）の分子生物学的解析（松尾亮太）

- 1) 目的：ナメクジ嗅覚情報処理に重要な役割を果たしているNOの合成酵素の分子実体を明らかにし、その発現様式を知る。
- 2) 成果：ナメクジの脳には、少なくとも2種類の神経型NOSが発現していることが明らかになった。このうちの一方（limNOS2）は、嗅覚中枢である前脳葉に特異的に高発現しており、嗅覚学習やにおい介別に重要な役割を担っている可能性が示唆された。これらの結果は、2009年のBiochem Biophys Res Communに掲載された。

3) 今後の予定：本研究は概ね終了している。

- 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4】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。これらは倍数化を伴っていると考えられ、その意味と制御機構を明らかにすることを目的とした。
- 2) 成果：カタツムリと同様に、pedal ganglionやpleural ganglionのニューロンにおいて、内的DNA合成が成体で起こっていることを示す結果を得た。また、体が大きく成長した個体ほど、これらgangliaの体積が大きく、また内的DNA合成を起こすニューロンがたくさん含まれることを見出した。
- 3) 今後の予定：内的DNA合成を起こすニューロンの数や、Achatin I発現ニューロンのカウントにより、ニューロンの総数に変化していないかどうかなどについて、より定量的な組織化学的解析を進める。
- 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、徳島文理大学地域共同研究。

【課題5】感覚入力経路切断と再投射が前脳葉の機能と構造に及ぼす影響の解析（松尾亮太）

- 1) 目的：外科的切断による感覚入力の遮断は、その感覚を受ける中枢に生理学的、組織学的変化をもたらす。一方、ナメクジの触角は、切断されても一カ月程度で再生を果たすことが知られている。本研究では、触角切断による感覚神経の縮退、およびその再生に伴って、嗅覚中枢である前脳葉がどのような電気生理学的、組織学的変化を示すかを調べることを目的とした。
- 2) 成果：触角切断による感覚神経の縮退に伴い、切断後15日では同側の前脳葉のterminal mass層が縮小していた。同時に、記録される局所場電位振動の振動数が有意に低下していた。しかし、触角再生による神経再投射に伴い、切断後58日目および75日目では前脳葉terminal mass層の体積および局所場電位振動の振動数がともに回復していた。
- 3) 今後の予定：投射の再生をより明確に明らかにするため、免疫組織学的手法を用いて可視化を行う。また、terminal mass層の体積について、統計学的処理に耐え得るだけの個体数を調べる。

【課題6】ナメクジ前脳葉におけるグルタミン酸の役割の解析（松尾亮太）

- 1) 目的：ナメクジ前脳葉において、グルタミン酸が神経伝達物質として何らかの生理的役割を担っていることは示唆されているが、その存在そのもの、および神経伝達物質としての放出はこれまでに確認されていなかった。そこで本研究では組織学的、生理学的手法を用い、グルタミン酸の存在と役割を明らかにすることを目的とした。



2) 成果: グルタミン酸が神経伝達物質として機能していることのひとつの傍証として、グルタミン酸トランスポーター遺伝子が前脳葉において高レベルで発現していることを *in situ hybridization* 法によって示した。また、グルタミン酸に対する抗体が、免疫組織化学的に前脳葉を強く染めることも明らかにした。さらに、グルタミン酸プローブ EOS2 を用いて、取り出した前脳葉組織において、グルタミン酸の放出量が局所場電位と同期した律動を示すことが明らかになった。また、EOS2 シグナルの振動は、局所場電位振動を抑制する薬剤によって同様に阻害されることを見出した。これらの結果は、2009年の *J Neurosci Res* に掲載された。

3) 今後の予定: 本研究は概ね終了している。

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7】ナメクジ前脳葉破壊後の自発的回復メカニズムの解明 (松尾亮太)

1) 目的: ナメクジの嗅覚忌避学習に重要な役割を果たす脳部位である前脳葉が、破壊されてからその機能を如何に回復させるのか、そのメカニズムを解明する。

2) 成果: 前脳葉を物理的に破壊した後、一週間しか回復期間をおかなかった場合に見られる学習障害が、一ヶ月の回復期間をおくとほとんど認められなかった。また、一ヶ月の回復期間をおいた場合、一週間のものと比較して前脳葉の体積とそこに含まれるニューロン数が有意に増加していることを見出した。また、このニューロン数の増加は、前脳葉内における細胞分裂による結果であることを明らかにした。さらに、一ヶ月間回復させたものでは、前脳葉内における局所場電位振動も回復することが明らかになった。また、前脳葉の回復能力を利用して、前脳葉が嗅覚忌避記憶の貯蔵部位であることも示した。

3) 今後の予定: 上記の結果をまとめ、現在専門誌に投稿中である。

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。

【課題8】嗅覚忌避学習の記憶は、左右いずれか片方の前脳葉のみを用いて行われている (松尾亮太、山岸美貴)

1) 目的: ナメクジの嗅覚忌避学習は、左右いずれか片側のみの前脳葉を用いてなされている、とされる説が存在するが、これを直接的に証明した例はない。もしこの説が正しければ、片側の前脳葉のみを破壊されたナメクジが、両側を破壊された場合に比べて、その半数程度の個体でしか学習障害を示さないはずである。本研究では、これを確かめることを目的とした。

2) 成果: 両側の前脳葉を破壊された場合は、ほぼ全ての個体で学習障害が認められたが、条件付け後に左右いずれかの前脳葉を条件づけ後に破壊した場合は、約半数の個体で学習障害が認められた。しかし意外なことに、予め片側前脳葉を

破壊された場合にも同程度の割合の個体において学習障害が認められた。これは、片方の前脳葉を先に破壊された場合でも、残っている側を代わりに使用する、という補償メカニズムが存在しないことを示している。一方、破壊した前脳葉と同側の触角 (嗅覚器官) を同時に切除した場合は、学習障害が認められず、この場合残存している前脳葉を使用していることが示唆された。このことから、前脳葉使用に関する左右偏側性は、嗅覚情報が前脳葉に到達する前に決定されるという機構が存在することが示唆された。これらの結果は、*Neurobiol Learn Mem* に投稿し、受理された (印刷中)。

3) 今後の予定: 本研究は概ね終了している。

4) 外部資金導入実績: (独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題9】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) がにおいの情報処理過程でどのような役割を果たしているか明らかにする。

2) 成果: 嗅覚情報を司る前脳葉律動性神経活動に対する GABA 受容体および FMRFamide 受容体のアゴニストおよびアンタゴニストの効果について調べ、その律動性活動の周波数を調節し得ることを示した。また、その律動性活動を GABA が容量依存的に抑制することを発表した。

3) 今後の予定: 感覚受容器から嗅覚中枢までの嗅覚情報経路に関する組織学的な解析を行ないながら、においの嗅ぎ分けや学習・記憶を司る律動性神経活動に GABA ニューロンおよび FMRFamide ニューロンがどのように関わっているのかを生理学的・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10】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。

助金。

【課題1 1】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: コンピュータシミュレーションに必要な数理モデルを構築した。モデルはミツバチの行動を8つにカテゴリー化し、1次マルコフモデルを基本としたタイマー機能を持たせて、行動観察より得た遷移確率行列より状態変化するようにした。さらに、ダンスの生起確率、追従バチの採餌への飛行確率などを、ダンスバチが訪問した餌場の餌の質によって確率が変動するようにした。これによって、文献で報告されている過去の実験をほぼ忠実に再現できるようになった。さらに、ダンスをするミツバチコロニーはダンスをしないミツバチコロニーよりも有意に多くのミツバチが餌場に訪問することが明らかになった。
- 3) 今後の予定: さらに、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、餌場の分布などによるダンスの効果を明らかにしていきたい。それと平行に行動観察をさらに進め、実際に8の字ダンスの情報によってコロニーはどれくらい効率的に餌を集めてくることができるのかを計測し、シミュレーション結果と比較する。それらの結果から、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 2】モノアラガイ味覚嫌悪学習におけるインスリン様ペプチドの作用機序の解明 (村上準)

- 1) 目的: モノアラガイのインスリン様ペプチド II (MIP II) は、味覚嫌悪学習の学習成績により発現量が異なることが報告されており、学習に関与することが示唆されている。しかし、MIP II がどのような機序で学習に関与しているかは全く明らかになってない。本課題ではそれを明らかにする。
- 2) 成果: *in situ hybridization* と *real-time PCR* の結果より、MIP receptor の mRNA は中枢の各神経節に満遍なく発現していることが明らかになった。また、食餌リズム発生運動神経細胞と調節細胞間のシナプス連絡で、インスリンにより LTP が起こることを示した。
- 3) 今後の予定: インスリンにより LTP が起こる分子機構を明らかにしていく。
- 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。

【課題1 3】モノアラガイ咀嚼運動神経回路におけるセロトニン性シナプス伝達の解析 (川合亮)

- 1) 目的: モノアラガイ咀嚼運動の神経回路のうち、調節細

胞 CGC と唾液腺運動神経 B1 の神経伝達はセロトニン性であるが、神経伝達に関わる受容体のタイプはイオンチャネル型であるという報告と代謝型であるという報告があり、判然としない。薬理的・生理学的手法により受容体のタイプとその生理学的意義を明らかにする。

- 2) 成果: イオンチャネル型受容体・代謝型受容体のアンタゴニストのいずれもシナプス伝達を阻害するがその様相は異なり、B1 の EPSP においてイオンチャネル型アンタゴニストは速い成分を、代謝型受容体のアンタゴニストは遅い成分を抑えることが示唆された。従来報告とは異なるこれらの知見を元にした論文を、現在投稿中である。
- 3) 今後の予定: 本研究について追加実験と部分改定を完了し 2010 年初めを目処に論文が受理されることを目指す。
- 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1 4】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ーターに GFP と WGA を融合し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、そこから2対の神経軸索を伸ばし、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、そこから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 5】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50の情報とを参考に、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 で何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。

外部誌上発表

* 2005年以降 2009年まで

[原著論文]

2009

1. Matsuo, R., Kobayashi, S., Watanabe, S., Namiki, S., Iinuma, S., Sakamoto, H., Hirose, K., and Ito, E. (2009) Glutamatergic neurotransmission in the procerebrum (olfactory center) of a terrestrial mollusk. *J Neurosci Res* 87, 3011-3023.
2. Matsuo, R., and Ito, E. (2009) A novel nitric oxide synthase expressed specifically in the olfactory center. *Biochem Biophys Res Commun* 386, 724-728.
3. Okada, R., Awasaki, T., and Ito, K. (2009) Gamma-aminobutyric acid (GABA)-mediated neural connections in the *Drosophila* antennal lobe. *J Comp Neurol* 514, 74-91.
4. Ohashi, M., Okada, R., Kimura, T., and Ikeno, H. (2009) Observation system for the control of the hive environment by the honeybee (*Apis mellifera*). *Behav Res Methods* 41, 782-786.
5. Kusakabe, T., Takimoto, T., Jin, M., and Tsuda, M. (2009) Evolution and the origin of the visual retinoid cycle in vertebrates. *Phil Trans R Soc Lond B* 364, 2897-2910.
6. 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 dibutyryl cAMP-induced differentiation in C6 glioma cells. *Cell Mol Neurobiol* 28, 519-528.
 11. Sadamoto, H., Serfőző, 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. Nomura, Y., Hatakeyama, D., Horikoshi, T. and Sakakibara, M. (2008) Immunohistological studies on the distribution of learning-related peptides in the central nervous system of conditioned *Limnaea*. *Acta Biol Hung* 59, 81-92.
 15. Aono, K., ···, Okada, R., ···, and Ito, E. (2008) Speed of back-swimming of *Limnaea*. *Acta Biol Hung* 59, 105-109.
 16. 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.
 17. 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., Amaral, 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., 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.

2006

1. Sayer, J. A., ..., Tsuda, M., ..., and Hildebrandt, F. (2006) The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nature Genet* 38, 678-681.
2. Boero, M., Ikeda, T., Ito, E., and Terakura, K. (2006) Hsc70 ATPase: an insight into water dissociation and joint catalytic role of K^+ and Mg^{2+} metal cations in the hydrolysis reaction. *J Amer Chem Soc* 128, 16798-16807.
3. Hatakeyama, D., Sadamoto, H., Watanabe, T., Wagatsuma, A., Kobayashi, S., Fujito, Y., Yamashita, M., Sakakibara, M., Kemmcs, G., and Ito, E. (2006) Requirement of new protein synthesis of a transcription factor for memory consolidation: paradoxical changes in mRNA and protein levels of C/EBP. *J Mol Biol* 356, 569-577.
4. Kasai, Y., Watanabe, S., Kirino, Y., and Matsuo, R. (2006) The procererebrum is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.
5. Tian, L. M., Kawai, R., and Crow, T. (2006) Serotonin-immunoreactive CPT interneurons in *Hermisenda*: identification of sensory input and motor projections. *J Neurophysiol* 96, 327-335.
6. Kinoshita, M., Ito, E., Urano, A., Ito, H., and Yamamoto, N. (2006) Periventricular efferent neurons in the optic tectum of rainbow trout. *J Comp Neurol* 499, 546-564.
7. Azami, S., Wagatsuma, A., Sadamoto, H., Hatakeyama, D., Usami, T., Fujie, M., Koyanagi, R., Azumi, K., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2006) Altered gene activity correlated with long-term memory formation of conditioned taste aversion in *Lymnaea*. *J Neurosci Res* 84, 1610-1620.
8. Wagatsuma, A., Azami, S., Sakura, M., Hatakeyama, D., Aonuma, H., and Ito, E. (2006) De novo synthesis of CREB in a presynaptic neuron is required for synaptic enhancement involved in memory consolidation. *J Neurosci Res* 84, 954-960.
9. Shiga, H., Murakami, J., Nagao, T., Tanaka, M., Kawahara, K., Matsuoka, I., and Ito, E. (2006) Glutamate release from astrocytes is stimulated via the appearance of exocytosis during cyclic AMP-induced morphological changes. *J Neurosci Res* 84, 338-347.
10. Matsuyama, K., Kobayashi, S., and Aoki, M. (2006) Projection patterns of lamina VII commissural neurons in the lumbar spinal cord of the adult cat an anterograde neural tracing study. *Neuroscience* 140, 203-218.
11. Fukunaga, S., Matsuo, R., Hoshino, S., and Kirino, Y. (2006) Novel kruppel-like factor is induced by neuronal activity and by sensory input in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Neurobiol* 66, 169-181.
12. Sugai, R., Shiga, H., Azami, S., Watanabe, T., Sadamoto, H., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2006) Taste discrimination in conditioned taste aversion of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *J Exp Biol* 209, 826-833.
13. Kataoka, M., Kuwahara, R., Matsuo, R., Sekiguchi, M., Inokuchi, K., and Takahashi, M. (2006) Development- and activity-dependent regulation of SNAP-25 phosphorylation in rat brain. *Neurosci Lett* 407, 258-262.
14. Yan, H., Shiga, H., Ito, E., Nakagaki, T., Takagi, S., Ueda, T., and Tsujii, K. (2006) Super water-repellent surfaces with fractal structures and their potential application to biological studies. *Colloid Surf A* 284-285, 490-494.
15. Odai, K., Kubo, M., Shiomitsu, E., Sugimoto, T., and Ito, E.

(2006) Theoretical study of molecular recognition and activation mechanism of the glutamate receptor. *Information* 9, 75-82.

16. Takimoto, N., Kusakabe, T., Horie, T., Miyamoto, Y., and Tsuda, M. (2006) Origin of the vertebrate visual cycle: III. Distinct distribution of RPE65 and β -carotene 5,15'-monooxygenase homologues in *Ciona intestinalis*. *Photochem Photobiol* 82, 1468-1474.

2005

1. Otto, E. A., ..., Tsuda, M., ..., and Hildebrandt, F. (2005) Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nature Genet* 37, 282-288.
2. Barran, P. E., Roeske, R. W., Pawson, A. J., Sellar, R., Bowers, M. T., Morgan, K., Lu, Z.-L., Tsuda, M., Kusakabe, T., and Millar, R. P. (2005) Evolution of constrained GnRH ligand conformation and receptor sensitivity. *J Biol Chem* 280, 38569-38575.
3. Jiang, D., Tresser, J. W., Horie, T., Tsuda, M., and Smith, W. C. (2005) Pigmentation in the sensory organs of the ascidian larva is essential for normal behavior. *J Exp Biol* 208, 433-438.
4. Kinoshita, M., Fukaya, M., Tojima, T., Kojima, S., Ando, H., Watanabe, M., Urano, A. and Ito, E. (2005) Retinotectal transmission in the optic tectum of rainbow trout. *J Comp Neurol* 484, 249-259.
5. Shiga, H., Yamane, Y., Kubo, M., Sakurai, Y., Asou, H., and Ito, E. (2005) Differentiation of immature oligodendrocytes is regulated by phosphorylation of cyclic AMP-response element binding protein by a protein kinase C signaling cascade. *J Neurosci Res* 80, 767-776.
6. Fujie, S., Yamamoto, T., Murakami, J., Hatakeyama, D., Shiga, H., Suzuki, N., and Ito, E. (2005) Nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase underlying the modulation of electrical oscillations in a central olfactory organ. *J Neurobiol* 62, 14-30.
7. Wagatsuma, A., Sadamoto, H., Kitahashi, T., Lukowiak, K., Urano, A., and Ito, E. (2005) Determination of the exact copy numbers of particular mRNAs in a single cell by quantitative real-time RT-PCR. *J Exp Biol* 208, 2389-2398.
8. Kobayashi, S., Fujito, Y., Matsuyama, K., and Aoki, M. (2005) Comparison of midazolam effects on inhibitory postsynaptic currents in hippocampal CA3 with those in CA1. *Neuroreport* 16, 1003-1007.
9. Shiga, H., Asou, H., and Ito, E. (2005) Advancement of differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by a cascade including protein kinase A and cyclic AMP-response element binding protein. *Neurosci Res* 53, 436-441.
10. Murakami, J., Kidachi, T., Haseyama, M., Shimozaawa, T. (2005) Sample size dependence of estimation error of information carried by neuronal spike train. *Systems and Computers in Japan* 36, 84-95.

[英文総説]

1. Kinoshita, M., and Ito, E. (2006) Roles of periventricular neurons in retinotectal transmission in the optic tectum. *Progress Neurobiol* 79, 112-121.
2. Odai, K., Kubo, M., Shiomitsu, E., Sugimoto, T., and Ito, E. (2006) Theoretical study of molecular recognition and activation mechanism of the glutamate receptor. *Information* 9, 75-82.
3. Shiga, H., and Ito, E. (2005) Cellular mechanism of calcium signaling and gliotransmitter release of astrocytes. *Recent Res Dev Biophys.* 4, 19-33.

[著書・訳書]



1. 伊藤悦朗, 松尾亮太 (2009)「動物の多様な生き方」共立出版.
2. 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 ブラナリア, モノアラガイ・ナメクジ, ミミズ」三共出版.
3. 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.
4. 杉本徹, 山口泰一, 伊藤悦朗 (2009)「基礎物理」東京教学社.
5. 岡田龍一 (2009)「分子昆虫学—ポストゲノムの昆虫研究」共立出版.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 伊藤悦朗訳 (2006)「レーヴン/ジョンソン生物学」(原著者 P. Raven, G. Johnson, J. Losos, S. Slinger) 培風館.
11. 津田基之 (2005)「物理学辞典」培風館.
- social behavior. The Fifth International Conference on Information, November 6, Kyoto, Japan.
5. Sadamoto, H., Ito, E. (2009) Neuronal Nitric Oxide Synthase in the Pond Snail, *Lymnaea stagnalis*. Neuroscience 2009 - Society for Neuroscience, October 21, Chicago, USA.
6. 伊藤悦朗「極微量タンパク質の超高感度測定法」BioJapan2009 (横浜) 2009年10月8日
7. 伊藤悦朗「成茂記念動物科学シンポジウム 動物学の“進化”この10年の概念と技術の進展」日本動物学会第80回大会 (静岡) 2009年9月17日
8. 伊藤悦朗「1つのニューロンの変化から見た動物行動の変容」九州動物生理学談話会 (大分) 2009年8月1日 (招待講演)
9. Ito, E., Hatakeyama, D., Mita, K., Kobayashi, S., Hiripi, L., Elekes, K. (2009) Glutamate uptake system in *Lymnaea stagnalis*. The Annual Main Meeting 2009 - Society for Experimental Biology, June 30, Glasgow, UK.
10. 伊藤悦朗, 池野英利, 大橋瑞江, 木村敏文, 岡田龍一 (2009) 社会性適応のための行動変容機構の研究, 第4回移動知シンポジウム (松島) 2009年3月3日
11. 木村敏文, 池野英利, 大橋瑞江, 岡田龍一, 伊藤悦朗 (2009) ミツバチに関する複数個体の追跡と巣板内状態の継続的計測, 第4回移動知シンポジウム (松島) 2009年3月3日
12. Matsuo, R. (2009) Spontaneous recovery of olfactory center from injury in the terrestrial slug *Limax*. The 2nd Molluscan Neuroscience Meeting -Recent Advances and New Vistas-, February 12-15, 2009, Old San Juan, Puerto Rico.

[邦文総説・解説等]

1. 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.
2. 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.
3. 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—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.
4. 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.
5. 伊藤悦朗, 渡部聡, 伊藤敬二, 米山祐樹 (2006)「1個の細胞の中の1個のタンパク質の定量を目指して」バイオテクノロジージャーナル 6, 609-612.
6. 松尾亮太 (2005)「ナメクジがもつ高度な学習・記憶能力」科学 10, 1194-1198.
7. 日下部岳広, 堀江健生, 川上功, 大月恒, 津田基之 (2005)「ホヤ脳神経系の分子行動遺伝学: 感覚受容から運動制御まで」月刊海洋 41, 52-60.

口頭発表・学会発表

* 2009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. 伊藤悦朗「極微量タンパク質の超高感度測定法」次世代医療システム産業化フォーラム第9回例会 (大阪) 2009年12月15日 (経済産業省・四国経済産業局推薦、招待講演)
2. Okada R., Ikeno H., Ohashi M., Kimura T., Ito E. (2009) Observations and computer simulation of the social behavior in the honeybee. The 3rd International Symposium on Mobiligence, November 20, Awaji, Japan.
3. Iwata, K., Ohashi, M., Akamatsu, T., Okada, R., Ikeno, H. (2009) Carbon cycling of a honeybee colony under the environmental variation. The 3rd International Symposium on Mobiligence, November 20, Awaji, Japan.
4. Ito, E., Okada, R. (2009) Markov model of the honeybee

特許

1. 伊藤悦朗 (2009) 特許出願1件.
2. 伊藤悦朗 (2008) 特許出願2件 (うち1件は国際特許出願).
3. 伊藤悦朗 (2007) 特許出願4件.
4. 伊藤悦朗 (2006) 特許出願1件.
5. 井ノ口馨, 松尾亮太 (2003)「新規タンパク質およびそれをコードするDNA」特開2003-116564号
6. Alkon, D.L., Etcheberrigaray, R., Ito, E. et al. (1994)「Cell test for Alzheimer's disease」PCT/US94/04754

社会貢献

出張講義・体験学習など

1. 伊藤悦朗 高知県立清水高等学校出張授業 2009年11月24日 高知県上佐清水市.
2. 伊藤悦朗 香川県立高松北高等学校出張授業 2009年11月20日 香川県高松市.
3. 伊藤悦朗 英明高等学校出張授業 2009年10月22日 香川県高松市.
4. 伊藤悦朗 愛媛県立新居浜東高等学校出張授業 2009年10月9日 愛媛県新居浜市.
5. 伊藤悦朗 高知県立高知北高等学校出張授業 2009年10月2日 高知県高知市.
6. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世, 山岸美貴 高校生のサイエンスキャンプでの指導 2009年8月30日 香川薬学部内.
7. 松尾亮太, 小林卓, 伊藤悦朗 高等学校教員免許更新講習 Iwata K., Ohashi M., Akar

機能生物学講座

習会での指導 2009年8月4日 香川薬学部内.

8. 伊藤悦朗, 小林卓 生物チャレンジ2009の1次試験の監督 2009年7月19日 香川薬学部内.
9. 伊藤悦朗 香川県立高松高等学校体験学習の指導 (SPP事業) 2009年2月14日 香川薬学部内.
10. 伊藤悦朗 香川県立高松高等学校出張授業 (SPP事業) 2009年2月12日 香川県高松市.
11. 伊藤悦朗 さぬき市婦人団体連絡協議会講演会 2009年2月5日 香川キャンパス内.

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. 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, Council Member; 日本生物物理学会, 運営委員; 日本比較生理生化学会, 将来計画委員会委員長・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, 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.

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

1. 伊藤悦朗 RI 実験センター管理委員会 (委員長)、人試委員会 (AO ならびに入学前教育担当)
2. 松尾亮太 全学教育課程委員会, 大学院委員会, 図書委員会
3. 小林卓 学生実習委員会, OSCE 委員会
4. 定本久世 RI 実験センター管理委員会 (管理主任者)

オープンキャンパス

1. 伊藤悦朗 第4回オープンキャンパス 進路相談担当 2009年10月4日.

その他、新聞報道等

マスコミ発表

1. 岡田龍一 「ミツバチのダンス」 四国新聞「月曜随想」 2009年3月30日.
2. 岡田龍一 「ミツバチの謎に挑む」 毎日新聞 2009年2月18日.
3. 岡田龍一 「ミツバチのダンス研究」 四国新聞 2009年1月15日.



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
 国際科学振興財団兼任研究員
 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
- 助教 大平 幸 (旧姓 田中)
 着任年月日：2005年4月1日 2008年3月31日退職

教育の概要

担当科目：

- 創薬学科：特別実習（生理化学講座全教員）
 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）・薬学実習2B（生理化学講座全教員）・文理学（三井）・入学前教育（三井）
 香川薬学研究科博士前期課程：生理化学特論・創薬科学演習I・創薬科学特別実験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）、配偶子をつくるしくみ（減数分裂）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、今年度は、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た。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、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10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、講義の終わりに行き、知識の定着をはかっている。また、中間試験を取り入れることにより、勉強量が定期試験直前だけに集中しないよう配慮している。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。

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にひき続いて行われる細胞生物学2では、個々の細胞が構築する組織・臓器の高次構造について学ぶ。具体的には、組織を構築する細胞の種類、細胞間のコミュニケーション（細胞間接着構造、接着分子の種類と特徴）、情報伝達のしくみ、細胞周期の制御（細胞の増殖と分化・幹細胞の概念）、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に工夫している。中間試験を期間内に取り入れることにより、勉

生理化学講座

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

4) 教えるために使った時間

おおよそ1コマあたり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向上でコミュニケーションを取る際、心得ておかなければならないこと、知らなければならぬことを講義する。総論では、患者さんを支える医療チームの中で薬剤師がどのような立場にあるのかを理解する。各論では、各々の診療科の特性を知り、特徴的な検査法、治療法について理解する。薬学部では外科的疾患に対する理解がうすくなりがちであるため、代表的な外科的疾患の概念や簡単な術式を含めた治療法についてもなるべく講義し、医療を包括的にとらえられるよう概説する。

2) 目的達成状況

定期試験の結果より講義内容の理解度は、少数の学生をのぞいて満足のものであった。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。

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、事前講義を行なった。2009年1月7日（創薬学科3年生対象）、12月16日（薬学科4年生対象）の計2回、見学の指導と引率を行った。

4. 薬学実習2B

1) 教育達成目標とその妥当性

薬学実習2B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

実験法の確立と実習書の作製に約半年、実施にあたっては、約1か月の準備期間と、実施後、約半月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て、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創薬学科4年生は3名で、薬学科4年生は4名、薬科学科4年生は1名である。教員との相談の上、創薬学科4年生のうち1名が実験研究を選択し、2名は調査研究を選択した。また、薬学科3名と薬科学科1名は実験研究を選択した。薬学科・薬科学科4年生の特別実習は現在進行中である。

実験研究を行っている学生は、与えられた各々のテーマに沿って、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。

創薬学科4年生は2009年6月15日、7月21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。また、特別研究の目標である卒業研究論文の完成を、全ての学生が成し遂げることができた。

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～(2008.07.06)の企画・運営の指導・応援をおこなった。

創薬学科では約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られる。教員としては、個々の学生の個性や長所を、身をもって知ることができ、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. 生理化学特論

1) 教育達成目標とその妥当性

生理化学特論では、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。

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、「Telomeres and Telomerase in Aging, Disease and Cancer」(K. L. Rudolph; Springer, 2008)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、担当者はPCを用いて資料を作成し、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。

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

7. 創薬科学演習 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、担当者を決め、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。

8. 創薬科学特別実験

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

前期博士課程に在籍する生理化学講座の学生は2年生3名、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「体細胞の老化・不死化」あるいは「生殖細胞の自己再生と分化」の中から選択した。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。

5) その他、とくにアピールしたいこと

院生に学会発表の指導を行なった。2009年3月26日、日本薬学会第129回年会(京都)では、「精巣特異的タンパク質テスミンのシステインリッチドメインに関する研究」のタイトルでポスター発表を行なった(2年栗田裕美子)。また、10月16日に行われた徳島文理大学主催の第2回学生ポスターセッションコンテストでは、2年鎌田瑞菜が「細胞の不死化に成功!」のタイトルでポスター発表を行った。その成果は高く評価され、研究活動・地域活性化アイディア部門で最優秀賞を受賞することができた。

院生に就職活動指導・支援を行なった。就職試験前、実践形式で模擬集団討論会を3度実施した。出題が予想されるテーマを教員があらかじめ選択し、集団討論を行い、その際司会者役、書記役、発表役、討論者役をそれぞれの学生が体験した。討論後、教員が評価項目に従って学生を評価し、自己アピールするための方策を指導した。また、小論文の作文指導を行った。出題が予想されるテーマを教員があらかじめ選択し、学生が時間内で作文を行った。その後教員が添削し、そのやりとりを何回か繰り返した(主に三井が担当)。その努力の結果、本人が希望した香川県職員、神戸市職員、県内私立病院に全員就職が内定している。

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成る反面、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) 不死化に成功した細胞については、癌化に関わる遺伝子の発見、3) 生体内への移植に依る臓器機能再生の実現を目指している。<主要な成果と今後の研究計画>

1) 不死化技術に関しては、

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、hTert 遺伝子や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事を想定するにいたっている。これら細胞の不死化に至る長期の継代培養のプロセスで、細胞周期やアポトーシスに関わる遺伝子がどのように発現変動するかをDNA マイクロアレイで明らかにした。

今後は、不死化に必須な別の遺伝子を明らかにし、ヒト正常細胞を不死化する効率を飛躍的に高める事を課題とする。またその技術を活用して、ヒト臓器内の各種の機能細胞を培養系で不死化し、その機能を制御できる系を確立する事をねらう。

2) 癌化に関わる遺伝子の研究については、

ヒトBリンパ球に対して、EBV ウイルスを感染させて不死化した細胞を用いて、その長期培養により造腫瘍性を獲得した細胞の分離に成功した。この造腫瘍性の獲得のあいだに、どのような遺伝子が大きく変動しているかをジーンチップ、およびRT-PCRで明らかにした。一方、我々の樹立した不死化ヒト繊維芽細胞に対して、或る特定遺伝子(yu 遺伝子と仮称する)を過剰発現すると、形質転換を起こすという共同研究者の予備的な知見が得られている。

今後は、遺伝子発現が大きく亢進している機能未知遺伝子について、人間のリンパ腫瘍での高発現を確認した上、当該遺伝子の機能を解明し、癌化との関連さらに、癌マーカーとしての有効性を確認する。

3) 細胞移植に依る臓器再生については

ヒト血管内皮細胞を不死化する事に成功しており、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事を明らかにした。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、毛細管用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、頸動脈内へ当該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。

2. 生殖細胞の分化を制御する遺伝子の研究



<目的>

体細胞と違って生殖細胞は減数分裂をおこない、次世代に遺伝子を伝達する。そのため体細胞と異なるユニークな遺伝子発現と特異な細胞分化をとげる。テロメラーゼが発現していることも分裂寿命の面で異なる運命を示唆する。しかし、これらの分子的な機序は、不明のままである。一方、当研究室では、生殖細胞で特異的に発現する遺伝子、テスミン等を発見し、その機能解明を進めて来た。

本研究では、テスミン分子が生体内で果たす役割を解明して、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を明らかにする事、2) テスミン分子のリン酸化の意義および金属イオン配位の意義を明らかにする事、さらに、3) テスミン分子と相互作用するタンパク質、核酸配列を明らかにする事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は、テスミン分子が、生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事を明らかにした。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事を見いだした。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、テスミン分子の変異分子を作成し、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) テスミン分子のリン酸化と金属イオン配位の意義に関してはテスミン分子が生体内でリン酸化されており、細胞への刺激で変動する事が予備実験で予想された。また、分子中に金属イオンが配位する構造が見られ、結合能力が確認された。

今後は、分子中のリン酸化されるアミノ酸とその配列位置を確定し、それに関わるキナーゼおよびリガンドの同定をおこない、リン酸化に伴う機能変化の解析を行う。金属イオンの配位位置を決定するとともに、構造変化と局在や機能変化との関係を明らかにする。

3) テスミン分子と相互作用するタンパク、DNAについては哺乳動物でのテスミンの機能は未知であるが、植物のテスミン類似分子は花芽形成に関わり、転写制御因子として働く事が示唆されて来た。機能が判明している遺伝子やタンパクとの結合を通じて、テスミンが生物作用を発揮している可能性がある。

今後はテスミン分子が結合する DNA 断片を探索し、その塩基配列を決定したのち、下流の遺伝子発現を左右するか否かをつきとめる。また免疫抗体や Two hybrid 法等を活用して、結合するタンパクを同定し、その機能への影響を解析する。

外部資金導入実績

【研究助成】

科学技術による地域活性化戦略の調査研究(科学技術振興機

構) 2008.12.01~2009.2.28.

【奨学研究】

- 1) 三洋電機
「細胞の生理活性物質と遺伝子」
- 2) 山之内製薬株式会社中央研究所
「器官細胞の機能発現の研究」
- 3) 日本ロシュ株式会社研究所
「血管形成に関わる分子生物学」
- 4) 三共株式会社
「器官細胞の増殖因子に関する研究」
- 5) 東亜合成株式会社つくば研究所
「血管新生因子」
- 6) ホスバル株式会社
「内皮細胞の機能の制御」
- 7) エスエス製薬株式会社
「血管と神経の細胞に関する研究」

内部・外部との共同研究

1. 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
2. 摂南大学薬学部 臨床分析化学研究室 秋澤俊史
「テスミンの金属結合能に関する研究」

外部誌上発表

* 2005年以降 2009年まで

【原著論文】

2008

1. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiromi Masuda, Yoji 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, Hiromi Masuda, Yoji 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.

2006

1. Kainou, T., Shinzato, T., Sasaki, K., Mitsui, Y., Giga-Hama, Y., Kumagai, H., Uemura, H. (2006). Spsg1, a new essential gene of Schizosaccharomyces pombe, is involved in carbohydrate metabolism. Yeast 23: 35-53.

2005

1. Hiyama, K., Otani, K., Ohtaki, M., Satoh, K., Kumazaki, T., Takahashi, T., Mitsui, Y., Okazaki, Y., and Hayashizaki, Y., Omatsu, H., Noguchi, T., Tanimoto, K., and Nishiyama, M. (2005). Differentially expressed genes throughout the cellular immortalization processes are quite different between normal human fibroblasts and endothelial cells. Int J Oncol. 27(1) 87-95.

2. Katayama, K., Hashimoto, N., Tanaka, Y., Ozawa, T., Emi, Y., Ikeda, T., Katayama, M., Nomura, S., Kitajima, I., Nakano, T., and Imanaka, T. (2005). Identification of a novel amino acid deletion mutation and a very rare single nucleotide variant in a Japanese family with type I antithrombin deficiency. Thromb Res. 116(3), 215-221.

3. Tanaka, Y., Ueda, K., Ozawa, T., Kitajima, I., Okamura, S., Morita, M., Yokota, S., and Imanaka, T. (2005). Mutation study of antithrombin: the roles of disulfide bonds in intracellular accumulation and formation of russell body-like structures. J. Biochem. (Tokyo) 137(3), 273-285.

4. Takahashi, T. Kawabc, T., Okazaki, Y., Itoh, C., Noda, K., Tajima, M., Satoh, M., Goto, M., Mitsui, Y., Tabara, H., Ide, T., Furuichi, Y., and Sugimoto, M. (2005). In vitro establishment of tumorigenic human B-lymphoblastoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. DNA Cell Biol. 24, 476.

[著書・訳書]

1. 三井洋司 (2009)共著, 「アカデミアと社会とを繋ぐ」菅原努編, (財) 体質研究所発行「老化研究と放射線・生物医学での接点」25-26.

[邦文総説・解説等]

1. 三井洋司, 高橋知子 (2009)「生物の寿命: その再生力と起源」環境と健康, 22(3): 289-295

2. 三井洋司 (2009)「老化研究事始め-抗酸化で寿命延長のウツ, ホント」基礎老化研究, 33(1): 32-34

3. 三井洋司 (2009)「老化研究事始め-低カロリーで霊長類の寿命延長」基礎老化研究, 33(3): 31-32

4. 三井洋司 (2009)「老化研究事始め-本格化したヒト寿命延伸の試み」基礎老化研究, 33(4): 31-32

5. 三井洋司 (2009)「寿命の選択」日本人間ドック学会誌, 23(5): 102-111

口頭発表・学会発表

* 2009年のみ

1. 三井洋司, 第 12 回いのちの科学記念フォーラム「老化の研究～元気で長生きするために」 「生物の寿命: その再生力と起源」2009年2月21日京都大学(招待講演)

2. 栗田裕美子, 倉田早矢香, 鎌田瑞菜, 松尾平, 熊崎努, 高橋知子, 三井洋司, 日本薬学会第 129 年会「精巢特異的タンパク質テスミンのシステインリッチドメインに関する研究」2009年3月26日京都

3. 三井洋司, 第 19 回日本臨床工学会「生命の継続性—再生力と寿命の起源から—」2009年5月9日徳島(招待講演)

4. 三井洋司, 第 47 回日本生物物理学会年会「未来を開く生命科学研究～神経・記憶・長寿研究最前線」 「命の継続性を考える: 寿命の起源と再生力から」2009年11月3日徳島文理大学徳島キャンパス(招待講演) .

特許

1. 後藤勝年, 木村定雄, 三井洋司, 矢崎義雄, 柳沢正史, 栗原裕基, 真崎知生 (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. 石田直理雄, 斎田要, 三井洋司 (2000) 「プレプロ VIC 遺伝子」特許第 3051904 号

7. 三井洋司, 鈴木理, 伊藤文洋, 原寛 (1992) 「肝細胞増殖因子」特許開 H4-120097 号

8. 三井洋司, 鈴木理, 伊藤文洋 (2000) 「肝機能改善剤」特許願平 5-163796 号

9. 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

10. 三井洋司, Sunil C. Kaul, Renu Wadhwa, 杉原崇 (1998) 「精巢特異発現性分化制御因子」特許願 H10.219856 号

11. 三井洋司, Sunil C. Kaul, Renu Wadhwa, 杉原崇 (1999) 「精巢特異発現性分化制御因子」PCT/JP99/03859

12. 三井洋司, 田中靖生, 桜井勝清 (2000) 「平滑筋細胞増殖促進剤」特許願 2000-83637 号

13. 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」特許願第 2000-150425 号

14. Shibuya, M., Takahashi, T., Furuya, A., Shitara, K. Title: Substance which inhibites biding of information transfer molecule for 1175-tyrosine phosphorylated KDR/Flk-land usages of the same Application Number: 60/263, 512 (米国特許申請) 日本特許同上 Application Number: P. 2000-303694

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

1. 三本松高校・外部研修「讃岐コーチンの心臓の拍動で薬の効果を体験しよう!!」2009年11月11日徳島文理大学香川キャンパス(三井・高橋・松尾)

2. 第3回「サイエンス茶房 in 讃岐」座長, 2009年3月14日(三井)

3. 第4回「サイエンス茶房 in 讃岐」座長, 2009年6月21日(三井)

4. 第5回「サイエンス茶房 in 讃岐」座長, 2009年10月4日(三井)



5. 「副作用診断教育プログラム」平成21年度春期テーマ, 第2回ステイプンス・ジョンソン症候群, 講師 (高橋)
6. 生理化学講座公開セミナー「テロメアとテロメラーゼ-ゾウリムシからヒトまで-&光るプラシトロン」竹中康浩博士 (産業技術総合研究所・健康工学研究センター) 2009年7月17日

2) 学会・学外審議会委員会への貢献

- ・日本基礎老化学会 理事 (三井)
- ・肝細胞研究会 顧問 (三井)
- ・日本組織培養学会 評議員 (三井)
- ・日本血管生物医学会 評議員 (三井)
- ・国際科学振興財団 諮問委員 (三井)
- ・経産省地域技術開発事業に係る事前評価委員 (三井)
- ・JST サテライト徳島 アドバイザー (三井)

3) 学外調査、研究会への貢献

- ・調査研究「健康寿命の延長を口指した完全栄養ダイエット美食の創造と実証システムの構築」徳島県庁, 香川県庁, 米国 National Institute of Aging (NIA), Washinton University in St. Louise. School of Medicine, Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, Pennington Biomedical Research Center での聞き取り調査。

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長、入試委員会委員、第3回オープンキャンパス (実習担当)
- 高橋: 遺伝子組換え実験安全委員会委員、セクシュアルハラスメント相談員、学生委員会委員、第3回オープンキャンパス (実習担当), OSCE 実施委員
- 松尾: 第3回オープンキャンパス (実習担当)

その他、新聞報道等

1. テレビ出演と放映「ここまでわかった長生きの秘密と真実」日本テレビ 2009年5月3日
2. テレビ出演と放映「サタバリュ 不可思議探偵団」日本テレビ 2009年11月7日
3. 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。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した。

担当科目：化学療法学（宮澤）

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

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

担当科目：薬学概論（宮澤）

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

した。

担当科目：ゲノム創薬（宮澤）

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

担当科目：化学A（喜納）

高校で化学を選択していない学生もいることを前提に、まず化学という学問が一番身近であり、現代の錬金術であることを解説した。また、この世のものは全て元素からなっており、それに周期性があること、元素の組み合わせによって分子が生成することを学んだ。また「錬金術」の目的に重なるという意味で最も重要な化学反応について、分子の組換えであることを述べた。こうした元素および分子の話の中で、代表的な無機化学化合物や反応についてふれた。次に、医学で行わず薬学で行なう学問は有機化学であることを述べ、有機化学をマスターすることが、薬剤師が医者に唯一有利にたてる点であることを述べ、有機化学はマスターしなければならないことを意識づけることに最大限の努力を行なった。具体的には安価な原料から高価な化合物（薬）を得るには何が必要か、それは官能基変換と炭素鎖増大反応であることを述べた。その上で、単なる暗記科目ではなくするために、電子の流れを記述する決まりや、共鳴の考え方について述べた。化学Aで化学を好きになってもらうという意味をこめ、単なる暗記科目でないことを一番理解してもらいたかったために、試験は何を持ち込んででも可とした。

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。授業中に随時テストを行い、80%以上を獲得できた学生については、本試験受験を免除し、学生の自主的で積極的な姿勢を誘導した。そのおかげでかなりの学生が本試験前に80%を獲得できる実力が備わった。(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。おそらく別の講義でもより詳細に行なうであろうが、量子化学に関しては何回聞いても有効であるので、有機化学と連動できる共鳴と芳香族性について、量子化学から導けることを示した。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。

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い、題材として、アルコール分解酵素の遺伝子を髪の毛から抽出・増幅させ、アルコールの耐性と関連させる。

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

- ・レポートは1回のみ提出とし、計画立てて行わせることをねらいとした。
- ・レポートの採点は考察のみを重視し、答えが正しくはなくても論理的に書けており人と異なったことを記述していればボーナス点を加点した。

- ・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点した。

担当科目：薬科学（喜納分担）

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、具体例をあげて提示した。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）

薬科学科対象の科目である。研究室の雰囲気にもふれさせ、研究を身近に体感させた。なお、講義終了後および長期休暇中に実施した。いきなり難解な技術や知識を要求するのではなく、実験が楽しくなるよう努めた。同時に未知のものに取り組みわけであり、新しい発見には苦しむことも必要であることを経験させた。

担当科目：事前学習（宮澤）

4年生を対象に、「血漿分画製剤・輸血用血液製剤の管理および取扱い」「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。また優秀な学生には、学会で発表させ、プレゼンテーション能力を高めるための指導を行った。

担当科目：総合薬学演習（宮澤・喜納分担分）

薬剤師国家試験（生化学・薬物治療学の分野）を詳細に解析した上で、薬剤師の卵としての必要な知識および考察力を、演習で高めた。

研究の概要

1. 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。

2. 神経細胞への分化誘導機構の解明（小森・宮澤）

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

我々はこの系を用いて、未分化細胞から組織特異的細胞への分化にかかわる分子機構を明らかにしようとしている。近年の研究により、分化には増殖因子や分化誘導因子による刺

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

我々はまず、レチノイン酸添加によってP19細胞が神経細胞へと分化する条件について検討した。レチノイン酸処理時間と分化誘導率を調べ、最も効率よく神経細胞へと分化させる条件を確立した。次に、レチノイン酸添加後、分化に必要なシグナルが誘導され始めると考えられた時点において、DNAマイクロアレイ解析・SAGE解析を行い、レチノイン酸添加・非添加群間で発現が異なる遺伝子を網羅的に探索した。この解析により、分化に重要な役割を果たすと考えられる遺伝子の候補がいくつか得られたので、現在はこれらの遺伝子に注目した研究を進めている。それぞれの遺伝子について、レチノイン酸添加後の発現変動パターンを明らかにするとともに、タンパク質レベルでの発現解析を行っている。また、これらの遺伝子をP19細胞において強制的に発現させた場合、あるいは逆に発現を抑制した場合に、分化にどのような影響がみられるかについての解析を進めている。これらの遺伝子の機能や他の因子との相互作用を解析することによって、分化の分子機構解明につなげていきたいと考えている。

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の相手にグアニンが取り込まれることを示した。よって、Izは8-oxoG

とともに生体内で生成し、グアニンからシトシンへの突然変異をひき起こしている可能性を初めて提唱できた。現在は、グアニジノヒダントイン(Gh)やスピノヒダントイン(Sp)もグアニンからシトシンへの突然変異を引き起こすことが報告されており、これらがグアニンと塩基対形成の可能性のあることを示した。

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 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：徳島文理大学共同研究費（喜納）
- ・平成 16 年度：徳島文理大学共同研究費（喜納）

【主な共同研究先】理化学研究所、京都大学、大阪大学、神戸大学、静岡大学、学習院大学、北陸先端科学技術大学

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

NF-κB は、様々なシグナル応答の調節に中心的な役割を果たす転写因子の一つである。NF-κB による転写調節のみだれは、様々な病気と関わりがあると考えられており、NF-κB の特異的阻害剤は、シグナルの収束段階を制御できることから、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-κB の結合を阻害する低分子化合物の同定を目的として、*in silico* での docking study により低分子化合物候補を選定し、それらの化合物による DNA と NF-κB との結合阻害能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-κB との結合を阻害する低分子化合物候補を選定した。次に、選んだ化

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

【共同研究先】東京理科大学

5. 志度湾におけるカキの安全性向上に関する研究

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ことを目的とする。志度湾のカキの養殖場所 2 か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。

【外部研究資金】

20 年度、21 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

* 2005 年以降 2009 年まで

[原著論文]

2009

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

2008

6. 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.
- 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) Uscr-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.
- 2005**
- Takagi, Y., Kitsunozaki, S., Ohkido, T., Komori, R. (2005) How *Paramecium* cells die under a cover glass? *Jpn. J. Protozool.*, 38(2), 153-161.
 - Komori, R., Sato, H., Harumoto, T., Takagi, Y. (2005) A new mutation in the timing of autogamy in *Paramecium tetraurelia*. *Mech. Ageing Dev.*, 126(6-7), 752-759.
 - Yamamoto, N., Komori, R., Takagi, Y. (2005) Abrupt increase in UV sensitivity at late log-phase of growth in *Paramecium tetraurelia*. *J. Eukaryot. Microbiol.*, 52(3), 218-222.
- [英文総説]
- Kino, K., Sugiyama, H. (2005). UVR-induced G-C to C-G transversions from oxidative DNA damage. *Mutat. Res.*, 571, 22-42.
- [著書・訳書]
- 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
 - 板部洋之、堅田利明、北川裕之、小宮山忠純、桜井光一、佐々木有亮、新木敏正、菅原一幸、高橋朋子、富田基郎、中陳静男、仁田一雄、平岡修、藤本幸男、皆川信子、宮澤宏、渡辺渡 (2006) NEW 生化学 (第2版) 廣川書店、東京、pp. 75-100, 417-463.
- [邦文総説・解説等]
- 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.
 - 板東俊和、喜納克仁、宮澤宏、杉山弘 (2005) 配列特異的アルキル化剤の医薬品としての可能性 医薬品研究, 36: 1-12.
- 喜納克仁 (2009) 「グアニン酸化損傷の発生、変異、修復」12月、京都大学 [依頼講演]
 - 小森理絵、湯藤由香里、石田聖、鈴木雅代、小林隆信、大島隆幸、喜納克仁、宮澤宏 (2009) "Analysis of genes involved in induction of neural differentiation in mouse embryonic carcinoma P19 cells." 第32回日本分子生物学会年会 12月、横浜
 - 徐菲、白川綾音、谷口弘慈、小林輝彦、喜納克仁、宮澤宏、岩井成憲、横井雅幸、花岡文雄 (2009) "DNA polymerase eta is required for UVA damage tolerance in human cells." 第32回日本分子生物学会年会 12月、横浜
 - 鈴木雅代、小森理絵、石田聖、湯藤由香里、小林隆信、喜納克仁、宮澤宏 (2009) 「マウス胚性腫瘍細胞 P19 の神経細胞への分化過程で発現変動する転写因子の解析」第48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、徳島
 - Kino K, Kobayashi T, Komori R, Miyazawa H. (2009) "Ab initio calculation of base pairs containing oxazolone." 日本環境変異原学会第38回大会 11月、静岡
 - 喜納克仁、森川雅行、小林輝彦、小森理絵、小林隆信、清悦久、宮澤宏 (2009) 「ヨウ素による8オキソグアニンの酸化反応」第12回ヨウ素学会シンポジウム 10月、千葉大学
 - 小林隆信、吉森篤史、喜納克仁、小森理絵、田沼靖一、宮澤宏 (2009) 「NF-κBにおけるDNA結合を阻害する低分子化合物の同定」第82回日本生化学会大会 10月、神戸
 - Morikawa M, Kobayashi T, Kobayashi T, Komori R, Sei Y, Miyazawa H, Kino K. (2009) "The oxidation of 2'-deoxy-8-oxoguanosine by iodine." 6th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry, 9-10月、高山
 - 喜納克仁 (2009) 「フラビン誘導体の簡易合成法の開発」第3回医薬品原料国際展 7月、東京ビッグサイト [依頼講演]
 - 喜納克仁、森川雅行、小林輝彦、小森理絵、小林隆信、清悦久、宮澤宏 (2009) 「グアニン光酸化生成物の新規生成反応とその解析」第31回日本光医学・光生物学会 7月、大阪
 - Yokoi, M., Shirakawa, A., Taniguchi, K., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, M., Iwai, S., Hanaoka, F. (2009) "Evaluation of phototoxic properties of UVA using NER or TLS deficient human cells." ASM Conference on DNA Repair & Mutagenesis: From Molecular Structure to Human Disease, May-June, Whistler, Canada
 - 小林輝彦、喜納克仁、小林隆信、小森理絵、宮澤宏 (2009) 「ルミフラビンの新しい作成法」日本化学会第89春季年会 3月、船橋
 - 高濱謙太郎、喜納克仁、内山裕美子、長橋真弓、大古崇文 (2009) 「核酸結合タンパク質EWSのDNA結合性の解析」日本化学会第89春季年会 3月、船橋
 - 森川雅行、小林輝彦、喜納克仁、小林隆信、小森理絵、宮澤宏 (2009) 「ルミクロームの新しい作成法」日本薬学会第129年会 3月、京都
 - 小林隆信、吉森篤史、角田綾子、喜納克仁、小森理絵、田沼靖一、宮澤宏 (2009) 「NF-κBのDNA結合を阻害する低分子化合物の同定」日本薬学会第129年会 3月、京都
 - 鈴木雅代、和田彩、実井綾、矢田知見、山内沙也香、小森理絵、小林隆信、喜納克仁、宮澤宏 (2009) 「マウス胚性腫瘍細胞 P19 の神経細胞への分化過程で発現変動する遺伝子の解析」日本薬学会第129年会 3月、京都

特許

なし

社会貢献

宮澤：独立行政法人科学技術振興機構 シーズ発掘試験査読
評価委員

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

香川薬学部教務委員会委員長

喜納：

教務委員、国家試験対策委員、CBT 対策委員、図書委員、放
射線取扱主任者（RI 委員）

小森：

認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員、第 4 回オ
ープンキャンパス模擬薬局体験学習担当

その他、新聞報道等

喜納：NABiT SF 2.0 というソフトウェアを、池田&岡本（理
研）と共同で、プログラミング開発した。



衛生薬学講座

Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences

教員

- 教授 山元 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る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てき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ので、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・習得すること、さらに、食品に含まれる微生物や有害物質が生体に及ぼす影響を理解し、食品衛生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、これらの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するように講義した。なお、これらの内容は、生化学や微生物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、学生が学習して理解度を深めるためには、教科書や参考書を読み、内容をまとめて書くことが、もっとも基本となることである。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・復習することによって理解しやすくなるように講義を進めた。講義のはじめには先ず前回の講義内容をまとめて説明し、次いで新しい部分に進むようにすると共に、講義の最後の5分間でミニテストを行って、学生の理解度をチェックするように努めた。さらに学生に疑問、質問がある場合には、講義時間以外に個別に対応して指導した。その結果、学生の習熟度を定期試験と再試験で評価した際に、「医療科学2」では90%以上の学生が合格点に達することができた。

なお、理解不足の学生の理解度を深めるための個別指導にも努めるようにした。

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、代謝変化を受けた、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、特に重要である。

「薬品代謝化学」の講義では、これらの点を踏まえて薬毒物の1) 体内動態、2) 代謝に関与する酵素と反応機構、3) 代謝による薬効・毒性の変化、4) 薬物代謝に影響を及ぼす因子、5) 薬物相互作用、さらに6) 化学物質の毒性について、薬剤学、薬理学、生理化学、生化学、有機化学で学習した内容を関連づけながらプリントを利用して解説した。

電子黒板を利用する新たな試みも行ったが、受講した学生は本講義内容を理解するのに時間を要し、理解不足の学生が多く見受けられた。本講義を受講するにあたり、既に履修した科目の復習すべき学習内容を具体的に提示するとともに、ミニテスト等を行い学生の理解度を確かめながら講義を進めていく工夫が必要である。

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）

「衛生化学2」で学習したように、私達の健康を維持するためには、食品から栄養素を摂取する必要がある。しかし、食品中に有毒物質が混入した場合には、私達の健康を脅かす

衛生薬学講座

原因となる。従って、安全な食環境を維持することは、私達の健康を守る上で非常に重要である。

「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、理解しにくい項目については、プリントを作成し、イラストを交えた板書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、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に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85%の学生は合格点に達したが、およそ15%の学生が合格点に達することが出来なかった。

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

「特別実習」では、講座に配属した3年生を対象に、以下の研究課題に関する実習を行った。ラットの好塩基球にある種の抗アレルギー薬を作用させると細胞内に巨大顆粒が形成され、それに伴ってI型アレルギー反応が抑制される。巨大顆粒形成のしくみを分子レベルで解明するためには、細胞内膜輸送機構に関する様々なタンパク質の発現と細胞内での挙

動について解析することが必要である。さらに我々の最近の研究から、オートファジーのしくみが巨大顆粒の形成に関与していることを示唆するデータが得られている。そこで、本実習では、巨大顆粒形成におけるオートファジーの役割を明らかにすることが重要であると考えられるので、オートファジーの重要なマーカータンパク質である ATG8 ファミリーの LC3、Gabarap、GabarapL1、GabarapL2 に着目してこれらのタンパク質の遺伝子のコード領域全長を EGFP あるいは mCherry の発現ベクターに挿入し、EGFP あるいは mCherry 融合タンパク質発現ベクターを作製した。各々の融合タンパク質発現ベクターの塩基配列は、シーケンシングにより確認した。作製した融合タンパク質発現ベクターは、肥満細胞モデル細胞（好塩基球性白血病細胞 RBL-2H3）にトランスフェクトし、細胞内での発現と局在を蛍光顕微鏡下で検討した。なお、本実習では、先ず、課題の遂行に必要とされる実験手技を正確に実施できるように繰り返し学習させた。これらの実験手技には、ピペッティング操作、種々の緩衝液の作製、細胞培養用培地の調製、細胞培養、細胞の計数、正立および倒立顕微鏡、蛍光顕微鏡下での細胞の観察、培養細胞からの DNA や mRNA の分離精製、核酸の寒天ゲル電気泳動による分離と精製、細胞の可溶化、細胞内タンパク質の SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動による分離、Western ブロットによる細胞内タンパク質の検出、polymerase chain reaction による発現遺伝子の増幅、real-time polymerase chain reaction による mRNA の検出、発現ベクターへの特定遺伝子の組込みと大腸菌への導入、増幅された特定遺伝子の培養細胞への導入、化学発光法によるタンパク質の検出、などが含まれる。これらの実験手法の一部分は、すでに3年生までの学生実習で経験しているが、未習得の手法と併せて、個々の学生がより正確に操作することができるように指導した。最終的に、RBL-2H3 細胞に導入後、Transient に発現する4種類の有用な融合タンパク質の発現ベクターが得られた。この実習を通じて、単に実験手法を習得させるだけでなく、研究に必要とされる心構え、実験結果の解釈のしかたと次のステップに進展させるための考え方、目標に到達できた際の達成感など、座学や通常の学生実習では十分に学習したり感じることができない部分についても指導することができ、学生の向上心を醸成する上で役立った。

担当科目（対象学年、実施時期：担当者）：総合薬学演習（4年、後期：田元、野地）

「総合薬学演習」（創薬学科）では、4年生前期までに終了した科目の総まとめとして、それまでに習得した多くの知識を総合的に応用して問題解決にあたる演習を行い、到達度を判定した。田元は、2年次と3年次の「衛生化学」と「医療科学2」に関連する知識を応用した演習を担当し、野地は3年次の「薬品代謝化学」に関連する知識を応用した演習を担当した。

担当科目（対象学年、実施時期：担当者）：卒業実習（4年、



通年：田元、野地、桐山)

「卒業実習」(創薬学科)では、文献の調査研究を指導した。衛生薬学分野と薬理学分野に関連した課題について、図書館やインターネット、新聞報道などを利用した調査研究を継続的に実施して、得られた情報を整理して取り纏め、研究室で口頭発表させた。本実習の2つの課題は下記の通りである：

- (1) 関節リウマチの病態形成と治療薬の作用機構について、
 - (2) T1型アレルギーのしくみと治療薬の作用機構について、
- その結果、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上で役立った。

研究の概要

1. 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。

2. 細胞内膜輸送機構の解析(桐山、野地、田元)：

マクロファージなどの食細胞や好塩基球が炎症反応やアレルギー反応の過程で細胞機能を発揮する際には、細胞内膜輸送 (endocytosis, exocytosis, 食胞の形成、細胞内顆粒と細胞膜の融合など) のしくみが重要な役割を果たしているが、その詳細については不明の点が多い。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を好塩基球性白血病細胞に作用させると細胞内に巨大顆粒が形成され、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、これらの反応過程を詳細に解析したところ、この薬物が作用することによりオートファジー関連遺伝子が誘導され、巨大顆粒の形成やアポトーシスの過程にオートファジーのしくみが密接に関与していることが示唆され、非常に興味深い。この薬物によってオートファジーが誘導されるしくみを明らかにすることは、好塩基球の細胞内に侵入した異物の除去や炎症反応における細胞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、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)：

医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

サプリメント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・天然物化学講座、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実施している。

外部誌上発表

* 2005年以降 2009年まで

[原著論文]

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.

2006

1. Nochi, H., Shinomiya T., and Tamoto, K. (2006). Characterization of hyaluronan-binding proteins on guinea pig polymorphonuclear leukocytes: Possible involvement of complement receptor type 3 (CR3, CD11b/CD18) in the hyaluronan-leukocyte interaction. *J Biochem.*, 139, 59-70.

2005

1. Zhong B., Tajima M., Takahara H., Nochi, H., Tamoto, K., Tamura N., Kobayashi S., Tamura Y., Ikeda M., Akimoto T., Yoshino S., Hashimoto H. (2005). Inhibitory effect of mizoribine on matrix metalloproteinase-1 production in synovial fibroblasts and THP-1 macrophages. *Mod Rheumatol.*, 15, 264-268.
2. Damirin A., Tomura H., Komachi M., Tobo M., Sato K., Mogi C., Nochi, H., Tamoto, K., Okajima F. (2005). Sphingosine 1-phosphate receptors mediate the lipid-induced cAMP accumulation through cyclooxygenase-2/prostaglandin I₂ pathway in human coronary artery smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.*, 67, 1177-1185.
3. Sato K., Malchinkhuu E., Muraki T., Ishikawa K., Hayashi K., Tosaka M., Mochiduki A., Inoue K., Tomura H., Mogi C., Nochi, H., Tamoto, K., Okajima F. (2005). Identification of autotaxin as a neurite retraction-inducing factor of PC12 cells in cerebrospinal fluid and its possible sources. *J Neurochem.*, 92, 904-914.
4. 野地裕美, 八木直美, 小田康弘, 岩館克治, 田元浩一, 関川彬. (2005). 「室温保存可能な新規高分子ヒアルロン酸ナトリウム製剤の生物学的同等性試験」薬理と治療, 33, 303-312.

衛生薬学 講座

[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.
2. 野地裕美, 田中信行, 田元浩一. (2005). 「高分子量ヒアルロン酸による炎症応答の調節: 高分子量ヒアルロン酸は静かな巨人」臨床リウマチ: 17, 118-125.

口頭発表・学会発表

*2009年のみ

1. 代田 修、野地裕美、田元浩一、関田節子、齋 政彦、伊藤建比古 (2008) 「ロイヤルゼリーのヒト骨肉腫細胞増殖抑制成分」日本生薬学会第56年会、京都
2. 野地裕美、代田 修、齋 政彦、関田節子、伊藤建比古、田元浩一、(2008) 「ヒト骨肉腫細胞 MG63 の増殖を調節するロイヤルゼリー成分の検索」第82回日本生化学会大会、神戸

特許

1. 徳光幸子、田元浩一ほか (1998) 「白血病治療剤」特開平 11-335298.
2. 三浦敏明、田元浩一ほか (2005) 「オレイン酸アルキルエステルオゾンドからなる抗炎症外用薬」特開 2005-112796.

社会貢献

田元浩一：日本薬学会環境・衛生部会委員 (2006年～)
衛生薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員 (2006年～)
日本私立薬科大学協会薬剤師国家試験問題検討委員会衛生薬学部会委員 (2006年～)
地域再生人材創出拠点の形成「源内ものづくり塾」講師 (文部科学省科学技術振興費、2009年7月～11月、於：高松市香川大学工学部、さぬき市徳島文理大学香川薬学部)
県立坂出高校高 校内ガイダンス 講師 「薬学を生かす仕事」 (2009年9月18日、香川県坂出市)

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～)
地域再生人材創出拠点の形成「源内ものづくり塾」実験指導 (文部科学省科学技術振興費、2009年11月21日、於：さぬき市徳島文理大学香川薬学部)

桐山賀充：地域再生人材創出拠点の形成「源内ものづくり塾」実験指導 (文部科学省科学技術振興費、2009年11月21日、於：さぬき市徳島文理大学香川薬学部)

管理・運営に係ること

田元浩一：総務委員長、学生実習委員長、予算委員、事前学習委員、広報委員
第2回および第4回オープンキャンパス 進路相談担当
OSCE 評価者 (香川薬学部および薬学部)

野地裕美：教務委員、OSCE委員、就職委員
第2回オープンキャンパス 体験実習 (模擬薬局) 担当

桐山賀充：総務委員
第3回オープンキャンパス 体験実習 (模擬薬局) 担当
OSCE 評価者 (香川薬学部および薬学部)

その他、新聞報道等

1. 田元浩一：「現場の危機意識が不足」(医療機関における採血器具の使い回しに関するインタビュー) 四国新聞 2008年6月14日



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）
 2001-2003年 三菱化学生命科学研究科特別研究員
 2003-2005年 日本学術振興会特別研究員（PD）（大阪大学医学部、金沢大学医学部、NIH/NIMH）
- 助教 窪田剛志 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2005年3月 九州大学大学院薬学府博士課程修了。博士（薬学）
 前職：九州大学大学院生（薬学府 博士課程）

教育の概要

担当科目：薬学概論（薬・薬科学科1年生対象、担当者：原山 尚、桐野 豊、牧野悠治、関田節子、東屋 功、宮澤 宏、丸山徳見、二宮昌樹、飯原なおみ）

- 【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：有機化合物医薬品
- 【5】薬学と医薬品：生物学的医薬品
- 【6】製薬企業における薬の開発
- 【7】薬局方とは
- 【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1
- 【11】早期体験学習予備学習2
- 【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】実験の一般的な注意
- 【2】溶液の濃度1
- 【3】溶液の濃度2
- 【4】緩衝液の理論1
- 【5】緩衝液の理論2
- 【6】試薬の調整1
- 【7】試薬の調整2
- 【8】生理食塩水の性質（pH、浸透圧）1
- 【9】生理食塩水の性質（pH、浸透圧）2
- 【10】細胞の物理化学的性質1
- 【11】細胞の物理化学的性質2
- 【12】一般的なレポートの書き方
- 【13】演習1
- 【14】演習2
- 【15】確認テスト

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、松尾亮太、北村美一郎)

- 【1】生物物理学とは
- 【2】生命現象を担う分子
- 【3】アミノ酸、ペプチド
- 【4】タンパク質の構造
- 【5】タンパク質の分類
- 【6】タンパク質の分離・精製
- 【7】タンパク質の機能 1
- 【8】タンパク質の機能 2
- 【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、桐野 豊、伊藤悦朗、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・アミン
- 【4】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・アミノ酸ほか
- 【5】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・

ペプチド

- 【6】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 1
- 【7】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 2
- 【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・受容体 1
- 【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 2
- 【11】生体診断技術 1
- 【12】生体診断技術 2
- 【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 (薬学科 4 年生対象、伊藤悦朗、桐野 豊、小西史朗、宋 時榮、得丸博史、富永貴志、北村美一郎、松尾亮太)

- 【1】I. 序論 脳の階層性、神経科学の歴史
- 【2】II. イオンチャネルイオンチャネルの一般的性質、電位依存性イオンチャネル
- 【3】II. イオンチャネル神経伝達物質受容体イオンチャネル
- 【4】III. シナプス伝達 ニューロン、プレシナプス
- 【5】III. シナプス伝達 ポストシナプス
- 【6】III. シナプス伝達 シナプス可塑性
- 【7】IV. 感覚系と運動系 五感と運動
- 【8】V. 脳高次機能 学習と記憶—行動レベル
- 【9】V. 脳高次機能 学習と記憶—シナプスレベル、分子レベル
- 【10】V. 脳高次機能 脳とこころの病気

1) 教育達成目標とその妥当性: 神経科学は、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。本講義では、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：オムニバス形式の講義で担当者が多く、様々な視点から神経科学と薬学のつながりを紹介することができたが、同一のテキストを使用していなかったこともあり、1つの講義としての統一感が欠けていたことは否めない。次年度からは使用するテキストを統一することで改善を試みる。
- 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（創薬研究に関する実験・調査など）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：大学院・生物物理学特論（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. 遺伝子ターゲット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、因試対策講義、CBT対策講義、卒業延期生向け特別授業など多くの講義に、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。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・パ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、瞬目反射連合学習 (Eyeblink Conditioning; EBC) をモデル系として取り上げ、行動学から分子レベルまでにわたる知見を統合して、学習・記憶のメカニズムを解明し、神経系の病気の解明に貢献したいと考えている。

研究課題

課題 1. マウスの瞬目反射条件付け

1) 研究の達成目標、その意義・背景

EBC は、条件刺激 (CS、音) と無条件刺激 (US、まぶたへの電気ショック) 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、海馬が必須である。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、モルモット等の小型齧歯類を用いた研究を約 15 年前に開始し、継続中である。

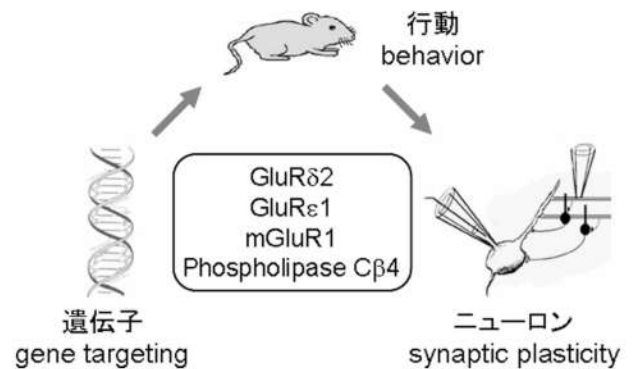
2) 目標達成状況

瞬目反射学習のメカニズムに関しては「小脳の長期抑圧 (LTD)」説という有力な仮説がある。この仮説の検証には、LTD を特異的に欠損するノックアウト (KO) マウスの学習能力を調べることが最も有効である。そこで、1994 年に利根川進 (MIT) は、PKC γ 、あるいは、mGluR1 の KO マウスを作出した。しかしながら、これらの分子は、小脳以外の組織にも広く分布しているため、小脳 LTD を特異的に阻害したマウスと言えず、LTD 仮説の検証に至らなかった。ところが、三品昌美 (東大医) は、グルタミン酸受容体サブユニット $\delta 2$ (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も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、EBC 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。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、EBC 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パーゼ C $\beta 4$ -KO マウスを作出し、EBC 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。

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的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。



3) 成果の概要と自己評価

2009 年度における主要な成果としては、以下の 3 点があげられる。

i) チロシンキナーゼ受容体のアダプタータンパクとして知られる Shc ファミリーの小脳機能における役割を検討した。Shc 関連遺伝子には 3 つの分子 (ShcA, ShcB, ShcC) がある。ShcA は全身組織に分布するのにに対し ShcB および ShcC は末梢・中枢神経系に豊富に存在し、特に ShcB は小脳組織に強く発現している。そこで ShcB の遺伝子ノックアウトマウスの小脳機能を調べたところ、小脳のシナプス可塑性 (平行線維-プルキンエ細胞間の長期抑圧) および瞬目反射条件付けの成立が著明に障害されていた。この結果は、TrkA 受容体に結合し Ras-MAPK 経路にシグナルを伝える分子としての Shc が、小脳の分子基盤として重要であることを示すものである。

ii) 内在性カンナビノイドの候補物質である 2-AG の分解酵素 (モノアシルグリセロールリパーゼ) や合成酵素 (ジアシルグリセロール) を薬理的、および遺伝的に阻害した時に、瞬目反射条件付けの獲得あるいは消去に顕著な変化が現れることを明らかにした。また、小脳プルキンエ細胞特異的に 2-AG を欠失させたマウスでは瞬目反射条件付けの獲得が損なわれていることを示した。これらは、瞬目反射条件付けの記憶獲得に関わる内在性カンナビノイドシグナリングの少なくとも



その一部を、2-AG が担っていることを示唆するものとなった。

iii) エチレンと酢酸ビニルの共重合樹脂である EVA 樹脂 (ethylene-vinyl acetate copolymer) を用いて、学習実験中に、薬物を小脳皮質特異的かつ持続的に投与する方法を開発した。EVA 樹脂の利点として、薬物を投与する組織、期間を自由に調整でき、投与したい面積によって薬物シートの大きさを変更することができる、慢性的な薬物投与が可能である点が挙げられる。この方法を用いて、内在性カンナビノイドのもう一つの候補物質であるアナンダミドの小脳学習における寄与を検討した。アナンダミドの分解酵素 (fatty acid amide hydrolase; FAAH) の阻害薬である URB597 を含有させた EVA 樹脂を小脳皮質に被せて持続投与したところ、瞬目反射条件付けは有意に更新することが示された。またこの効果は CB1 受容体の拮抗薬である AM251 によって阻害された。これらの結果は、瞬目反射条件付けの記憶獲得に関わる内在性カンナビノイドシグナリングにアナンダミドも関与していることを示すものであり興味深いものである。

4) 今後の課題

瞬目反射条件付け消去の制御と発現機構の解明

非空間的学習における海馬の役割の解明

課題 2. 除脳モルモット

1) 研究の達成目標、その意義・背景

変異マウスを用いた研究から、従来提唱されてきた神経回路メカニズムとは異なる学習メカニズムが存在する可能性が示唆された。そこで、小脳と脳幹に存在する EBC に必須の基本回路の再検討を行った。この基本回路は上位中枢 (海馬や大脳皮質) による種々の修飾を受ける可能性があるため、まず最初に、基本回路が有する固有の機能を明らかにするためのモデル系の開発を目標とした。

2) 目標達成状況

小脳と脳幹以外の上位中枢を除去した「除脳動物標本」をマウス、ラットを用いて試みたが、成功しなかった。次いで、大規模な手術に耐える脳を有するモルモットを対象として、小脳と脳幹以外の上位中枢を除去した除脳モルモット学習標本を開発することができた。

3) 成果の概要と自己評価

除脳モルモット標本は intact 個体動物では不可能な、休養無しの「連続条件付け」が可能であるので、小脳神経細胞の活動の、学習に伴う変化を記録できるようになった。そして、遅延課題において、小脳プルキンエ細胞の神経活動に、学習成立に伴って、小脳 LTD 仮説に沿った変化が観測された。また、様々な課題を行わせた実験結果から、小脳-脳幹の基本回路だけで、全てのタイプの EBC 学習を行う能力があるが、小脳にとって難度の高い課題においては、上位中枢の寄与が増大するという結論を得た。

4) 今後の課題

除脳モルモット標本の特長を活用した電気生理学実験の展開

課題 3. ラット脳を用いた、記憶固定化の研究

1) 研究の達成目標、その意義・背景

以上に示されたように、EBC は、従来考えられていたような単なる「小脳運動学習」ではなく、上位中枢との様々な相互作用を含んでいる。従って、EBC は、小脳と相互作用する上位中枢の研究に積極的に利用すべき有意義な系でもある。特に非空間学習における上位中枢部位の役割の研究に有用である。そこで、外科手術や薬物の局所注入が容易なラット脳を対象とし、EBC トレース条件付け (非空間学習) における海馬、前頭前野の機能を調べることを目標とした。

2) 目標達成状況

宣言的記憶の 1 種である EBC トレース条件付けにおいて、海馬の機能と前頭前野の新しい機能を明らかにすることが出来た。

3) 成果の概要と自己評価

まず、海馬除去を学習直後に行うと記憶が失われるが、学習の 1 ヶ月後に行っても記憶は失われないことを示した。これは、瞬目反射以外の空間学習における結果と一致する。しかしながら、これまで、長期記憶を担う脳領域は特定されていなかったため、短期記憶から長期記憶への移行過程 (記憶の固定化) に関する知識は乏しかった。

我々は、長期記憶に内側前頭前野 (mPFC) が必須であることを初めて示した。すなわち、mPFC の除去を EBC 学習後 2 週間以内に行っても記憶は保持されるが、1 ヶ月後に行うと記憶は失われた。そして、mPFC に長期記憶が形成されるためには、学習直後から 2 週間以内に、海馬から mPFC へ投射している神経の NMDA 依存性シナプスの LTP が必須であることも示した。

4) 今後の課題

mPFC における多数の神経細胞からの活動記録に基づく、記憶固定化プロセスの解析

課題 1~3 のまとめ

以上の通り、課題 1~3 の結果は、瞬目反射条件付けが単なる小脳における運動学習ではなく、小脳と上位中枢との相互作用を通じて、学習・記憶における小脳外領域の役割を解明するための良い実験系であることを示した。特にトレース条件付けは海馬の非空間学習における役割を解明する上で、有用な実験系である。また、学習のメカニズムの多重性と脳の柔軟性を示す結果が諸処に見られ、脳機能研究の方法論についても多くの示唆を得ることができた。

5) 共同研究

富山大学大学院理工学研究部 (工学) 川原茂敬教授

高麗大学心理学科 Prof. Kim, Hyun-Taek, Choi, June-Seek

課題 4. 老化およびヒト中枢疾患モデルマウスの開発と評価・治療法の探索

1) 研究の達成目標、その意義・背景

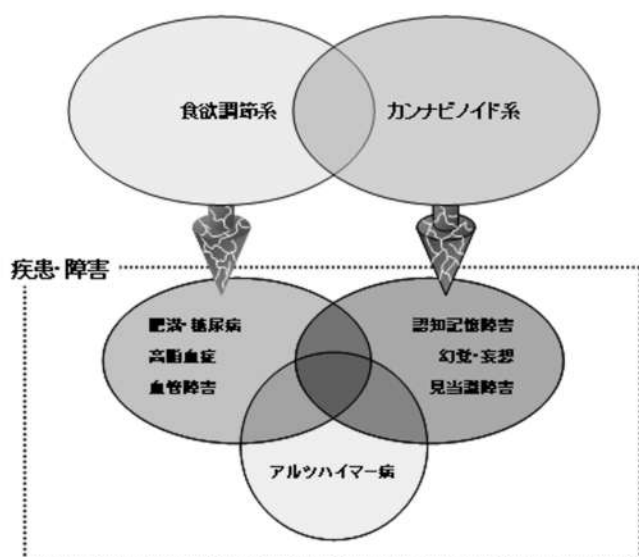
アルツハイマー病 (AD) は人口の高齢化が著しい先進国

で大きい問題となっている。AD 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。

瞬目反射学習は動物からヒトまで全く同一の実験を行うことができ、メカニズムも動物種を超えて共通であると考えられるので、病態動物モデルの結果をヒトの病態に対応づけることができる。また、AD 患者の 95%において瞬目反射学習が障害されているという報告がある。

AD 動物モデルにおける学習障害を考える上で、正常な老化による学習障害をまず調べる必要がある。実際、C57BL および CBA/J マウスは、老化に伴い脳内 $\alpha 7$ nAChR の発現量が減少することが知られている。従って、本研究の目的は、老化マウス及び AD マウスモデルにおける瞬目反射条件付けの学習障害（個体レベル）を詳細に調べるとともに、 $\alpha 7$ 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。

また、AD は、記憶や認知機能に障害をきたす疾患であるが、インスリン抵抗性とといった遺伝的背景に過食や運動不足等が加わり発症する 2 型糖尿病が AD のリスクファクターであることが示唆されている。また、カンナビノイドは認知障害を惹起するだけでなく、食欲増進作用も併せ持ち、2 型糖尿病と AD を繋ぐ分子として注目される。以上より、カンナビノイド系を含む瞬目反射条件付けの神経機構を詳しく調べることは新規な AD 診断法や治療薬の開発に寄与するものと考えられる。



2) 目標達成状況

i) 記憶・学習における肥満の影響

C57BL/6J 系雌性マウスに対し、2 か月間に渡り脂肪 60% を含有する高脂肪食を与えて作成した肥満マウスをもちいて、EBC 実験を行っている。小脳依存性である遅延課題においては、肥満モデルマウスで学習障害が認められなかったのに対して、海馬や大脳皮質などの上位中枢の関与が示唆されてい

る。トレース課題の学習では著名な学習障害が認められた。ゆえに、肥満は海馬や大脳皮質といった部位を選択的に障害する可能性が示唆された。大脳皮質、海馬および小脳における CB1 受容体の発現量を Western blotting により定量したところ、大脳皮質および海馬において発現量が増加していたことから、トレース課題における学習障害は、これらの部位におけるカンナビノイド系の活性化によるものである可能性が示唆された。

ii) 加齢によるマウス聴性脳幹反応の変化

ヒトの聴力は老化に伴って低下することが一般的に知られているが、この変化はマウスにも共通して起こることがわかっている。そのため、マウスにおいても、聴力は老化の指標を示すパラメータとして利用できる。そこで、我々は野生型マウス (C57BL/6J) の老化に伴う聴力変化を詳しく調べるため、音刺激に対する聴性脳幹反応 (auditory brainstem response : ABR) の経時的変化を長期に渡って調べた。また、老化促進モデルマウス (senescence-accelerated mouse : SAM) の 1 つである SAMP-8 についても、ABR (閾値、周波数特性) を調べた。我々は、以前より、老化や神経変性疾患における瞬目反射連合学習障害を調べているが、このパラダイムにおいては聴力の減退の有無を調べるのが重要である。

野生型マウスの ABR 測定結果より、加齢に伴って聴力が低下 (閾値が上昇) することが示された。ごく低周波数 (1 kHz) のトーン音刺激を用いた場合、9~60 週令ではほとんど閾値に差はなかったが、70~80 週令では閾値が大きく上昇していた。比較的、高周波数 (click : 10 kHz) の場合では、加齢に伴って徐々に閾値が上昇することがわかった。これまでにもマウスにおいて老化に伴う高周波域での聴力変化は報告されていたが、ごく低周波域での応答変化について調べられたのは今回が初めてのことである。

老化促進モデル SAMP8 (10 週令) の ABR は、野生型マウス (8 週令) との間に差は見られなかった。これまで我々のグループの実験によって 2 ヶ月令 (≒10 週令) の SAMP8 は瞬目反射学習ができないことがわかっているが、この学習障害は決して聴力の低下によって条件刺激 (CS) である音が聞こえていないわけではなく、老化に伴う何らかの脳機能の障害に依存するものと結論づけられた。また、これまで SAM グループの ABR については、唯一 SAMP-1 に関する結果が過去に 1 件報告されているだけで、他の SAM グループのものは皆無であった。今回、我々が得た結果は、老化モデル動物として SAM を用いる際に、有用な知見となりうるものと考えられる。

C57BL マウス、及び、老化促進マウス SAMP8 の EBC 学習 (トレース条件付け、及び遅延条件付け) 能力が加齢と共に低下する過程を調べた。

iii) 老化マウス及びアルツハイマー病マウスモデルの学習におけるニコチン受容体の関与

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 量体からなるニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ 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。AD 原因物質と想定されている β -amyloid ペプチド(A β) は α 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 AD 後期には α 7 nAChR の発現が減少することも報告されており、AD と α 7 nAChR の関連性を更に明らかにすることは、AD 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。12 か月齢マウスにおいて α 7 nAChR の発現量を定量したところ、大脳皮質、海馬および小脳において有意な発現減少が認められた。この老化マウスは遅延課題の学習に著明な障害が認められており、これらの部位の α 7 nAChR の発現量減少が、遅延課題の学習障害に関与する可能性が考えられる。中枢性コリンエステラーゼ阻害薬であるガラントミンを投与したところ、老化マウスの学習障害は改善された。 α 7 nAChR 選択的アゴニストである PNU282987 の単独投与によっても遅延課題の学習獲得に改善が認められた。従って、老化マウスの学習能力低下には、 α 7 nAChR の機能低下が関与していることが示唆された。しかしながら、PNU282987 単独投与ではガラントミン単独投与よりも学習率の改善が小さいこと、及び、ガラントミン投与による学習の改善が α 7 nAChR 拮抗薬であるメチルリカコニチン投与により完全に拮抗されないことを明らかにし、 α 7 nAChR 以外の AChR も遅延条件付け学習の獲得に寄与していることも示唆した。ガラントミンは α 7 nAChR だけでなく、 α 4 nAChR に直接アゴニストとして作用すること、及び、ムスカリン性 AChR(mAChR)阻害薬が様々な学習課題において学習を促進する作用を有することを考え合わせると、ガラントミンによる学習改善効果の一部は α 4 nAChR もしくはmAChR を介したものであるのかもしれない。

AD モデル動物として、変異型ヒトアミロイド前駆体タンパク質およびプレセニン-1 を過剰発現させ A β 産生を促進したトランスジェニックマウス 2 系統 (B6C3-Tg(APP^{swe},PSEN1^{dE9})85Dbo/J および B6SJL-Tg(APP^{swe},PSEN1^{M146L}*L286V)6799Vas/J) を用い、瞬目反射条件付けの応答獲得を検討したところ、6 か月例の AD モデルマウスにおいて著しい学習低下が認められた。

3) 成果の概要と自己評価

C57BL マウスの自然な老化においては、以前にトレース条件付けの方が遅延条件付けよりも早期に障害が現れることを見出している(Kishimoto *et al.*, 2001)。しかしながら今回、実験条件によっては、遅延条件付けの方がより早く学習障害を呈するという示唆が得られた。このような学習障害が、加齢に伴う聴力の低下に依存している可能性を確認する必要がある。

SAMP8 では、早期に現れる脳幹における障害が学習障害に寄与していることを示唆する結果を得た。

4) 今後の課題

加齢に伴う聴力の変化

AD マウスモデルの EBC 障害に対するアセチルコリン系の関与を明らかにする

5) 共同研究

富山大学大学院理工学研究部 (工学) 川原茂敬教授

外部資金導入状況

日本学術振興会 科学研究費補助金・若手研究 (B)

日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤(S)

武田科学振興財団薬学系研究奨励

喫煙科学財団 研究助成金

都市エリア産官学連携促進事業 (発展型) 研究助成金

外部誌上発表

[原著論文]

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.

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., Tczuka, 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*
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.

2006

1. Ito, I., Watanabe, S., and Kirino, Y. Air movement evokes electro-olfactogram oscillations in the olfactory epithelium and modulates the olfactory processing in a slug. *J Neurophysiol* 96, 1939-1948.
2. Fukunaga, S., Matsuo, R., Hoshino, S., and Kirino, Y. (2006). A novel kruppel-like factor is induced by neuronal activity and by sensory input in the central nervous system of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Neurobiol* 66, 169-81.
3. Kotani, S., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2006). Purkinje cell activity during classical eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs. *Brain Res* 1068, 70-81.
4. Kishimoto, Y., Nakazawa, K., Tonegawa, S., Kirino, Y., and Kano, M. (2006). Hippocampal CA3 NMDA Receptors Are Crucial for Adaptive Timing of Trace Eyeblink Conditioned Response. *J Neurosci* 26, 1562-1570.
5. Kishimoto, Y., and Kano, M. (2006). Endogenous cannabinoid signaling through the CB1 receptor is essential for cerebellum-dependent discrete motor learning. *J Neurosci* 26, 8829-8837.
6. Takehara-Nishiuchi, K., Nakao, K., Kawahara, S., Matsuki, N., and Kirino, Y. (2006). Systems Consolidation Requires Postlearning Activation of NMDA Receptors in the Medial Prefrontal Cortex in Trace Eyeblink Conditioning. *J Neurosci* 26, 5049 – 5058.
7. Inoue, T., Murakami, M., Watanabe, S., Inokuma Y., and Kirino, Y. (2006). *In Vitro* Odor-Aversion Conditioning in a Terrestrial Mollusk.” *J Neurophysiol* 95, 3898-3903.
8. Ito, I., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2006). Mapping of odor-related neuronal activity using a fluorescent derivative of glucose. *Neurosci Lett* 398, 224-229.
9. Shirahata, T., Tsunoda, M., Santa, T., Kirino, Y., and Watanabe, S. (2006). Depletion of serotonin selectively impairs short-term memory without affecting long-term memory in odor learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 267-270.
10. Kasai, Y., Watanabe, S., Kirino, Y., and Matsuo, R. (2006). The protocerebrum is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.
11. Homma, K., Kitamura, Y., Ogawa, H., and Oka, K. (2006). Serotonin induces the increase in intracellular Ca^{2+} which enhances neurite outgrowth in PC12 cells via the activation of 5-HT₃ receptors and voltage-gated calcium channels. *J Neurosci Res* 84, 316-325.

2005

1. Asaumi, M., Iijima, K., Sumioka, A., Ando-Iijima, K., Kirino, Y., Nakaya, T., and Suzuki, T. (2005). Interaction of N-terminal

acetyltransferase with the cytoplasmic domain of β -amyloid precursor protein and its effect on A β secretion. *J Biochem* 137, 147-155.

2. Sakamoto, T., Takatsuki, K., Kawahara, S., Kirino, Y., Niki, H., Mishina, M. (2005). Role of hippocampal NMDA receptors in trace eyeblink conditioning. *Brain Res* 1039, 130-136.
3. Murakami, M., Kashiwadani, H., Kirino, Y., and Mori, K. (2005). State-Dependent Sensory Gating in Olfactory Cortex. *Neuron* 46, 285-296.
4. Kato, Y., Takatsuki, K., Kawahara, S., Fukunaga, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptors play important roles in acquisition and expression of the eyeblink conditioned response in glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice. *Neuroscience* 135, 1017-1023.
5. Takehara-Nishiuchi, K., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptor-dependent processes in the medial prefrontal cortex are important for acquisition and early stage of consolidation during trace but not delay eyeblink conditioning. *Learn Mem* 12, 606-614.
6. Takatsuki, K., Kawahara, S., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). Characterization of hippocampal theta rhythm in wild-type mice and glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice during eyeblink conditioning with a short trace interval. *Brain Res* 1063, 159-167.
7. Kubota, T., Shindo, Y., Tokuno, K., Komatsu, H., Ogawa, H., Kudo, S., Kitamura, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2005). Mitochondria are intracellular magnesium stores: investigation by simultaneous fluorescent imagings in PC12 cells. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res* 1744, 19-28.
8. Watanabe, H., Takaya, T., Ogawa, H., Kitamura, Y., and Oka, K. (2005). Influence of mRNA and protein synthesis inhibitors on the long-term memory acquisition of classically conditioned earthworms. *Neurobiol Learn Mem* 83, 151-157.
9. Komatsu, H., Miki, T., Citterio, D., Kubota, T., Shindoh, Y., Kitamura, Y., Oka, K., and Suzuki, K. (2005). Single molecular multianalyte (Ca^{2+} , Mg^{2+}) fluorescent probe and applications to bioimaging. *J Am Chem Soc* 127, 10798-10799.

[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 .

[邦文総説]

1. 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 (印刷中).

[著書・訳書]



1. 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) ブラナリア・モノアラガイ・ナメクジ・ミミズ, 三共出版.

【論説等、その他の出版物】

1. 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
2. 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一現状とこれから」かがやく (香川県薬剤師会報) 社団法人化 60 周年記念号
3. 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)
4. 桐野 豊 (2009) 「鶴尾 隆さんを憶う」鶴尾 隆博士記念誌
5. 桐野 豊 (2009) 「会長挨拶」徳島文理大学薬友会会報
6. 桐野 豊 (2009) 「大学ランキング」徳島文理大学通信 58
7. 桐野 豊 (2009) 「社会事業 Table for Two」徳島文理大学通信 59
8. 桐野 豊 (2009) 「個の力で日本を変えるー今こそ「地域」への原点回帰を！」序文
9. 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
10. 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！」序文
11. 桐野 豊 (2008) 「Boys, be ambitious！」徳島文理大学通信 54 号
12. 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)
13. 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
14. 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
15. 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
16. 桐野 豊 (2008) 「大学での勉強について」徳島文理大学通信 56 号
17. 北村美一郎 (2008). 徳島文理大学香川薬学部における「早期体験学習」への取り組みー伸び続ける、真に実力のある薬学人の育成を目指して. 香川県薬剤師会誌・かがやく 第 130 号, 64-65.
18. 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
19. 桐野 豊 (2007) 「論壇：21 世紀型の短期大学を日指して」全私学新聞, 5 月
20. 桐野 豊 (2006) 「巻頭言：外国人留学生の受け入れに

ついて」かがらばし (徳島地域留学生交流推進協議会機関誌) 第 16 号, p.1

21. 桐野 豊 (2005) 「薬学教育 6 年制が育てる薬剤師ー基礎薬学の取り組み」(特集：薬学教育の新時代) 月刊薬事 47: 33-37.

口頭発表・学会発表

- 岸本泰司 (2009) 「Neural mechanisms responsible for eyeblink conditioning evidenced by gene-manipulation studies in mice (国際シンポジウム)」日本生物物理学会第 47 回年会、10 月 30 日-11 月 1 日、アスティとくしま、徳島市.
- 岸本泰司, 中尾晴美, 饗場篤, 桐野 豊 (2009) 「瞬目条件反射の獲得と発現における代謝型グルタミン酸受容体 1 (mGluR1) の役割」日本生物物理学会第 47 回年会、10 月 30 日-11 月 1 日、アスティとくしま、徳島市.
- 中山順子, 岸本泰司, 奥 郁子, 桐野 豊 (2009) 「瞬目反射条件付けの記憶獲得および消去に關与する内在性カンナビノイドの同定」日本生物物理学会第 47 回年会、10 月 30 日-11 月 1 日、アスティとくしま、徳島市.
- 窪田剛志, 桐野 豊 (2009) 「Contribution of nicotinic acetylcholine receptor to the classical eyeblink conditioning in aged mice and Alzheimer's disease model mice」日本生物物理学会第 47 回年会、10 月 30 日-11 月 1 日、アスティ徳島、徳島市.
- 北村美一郎, 中山順子, 桐野 豊 (2009) 「マウス瞬目反射条件付けにおける一酸化窒素 (NO) の役割」日本生物物理学会第 47 回年会、10 月 30 日-11 月 1 日、アスティとくしま、徳島市.
- Kishimoto, Y., Nakao, H., Aiba, A., Kirino, Y. (2009) "The role of mGluR1 within cerebellar PCs in eyeblink conditioning as evidenced by reversible and cell-type restricted manipulation" The 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Oct. 17-22, 2009, McCormick Place, Chicago, USA.
- 岸本泰司, 桐野 豊 (2009) "The molecular basis of eyeblink conditioning: based on subregional analysis using cerebellar cell-type specific gene manipulations" 第 32 回日本神経科学学会大会、9 月 16 日-9 月 18 日、名古屋国際会議場、名古屋市.
- 中尾 晴美, 岸本泰司, 橋本浩一、中尾和貴、狩野方伸、桐野 豊, 饗場篤 (2009) 「mGluR1 は瞬目反射条件付け記憶の獲得に必要であり、その発現や保持には必要ではない」第 32 回日本神経科学学会大会、9 月 16 日-9 月 18 日、名古屋国際会議場、名古屋市.
- 高岸芳子、宮田真理子、岸本泰司, GJ Augustine, EA Finch, L Khiroug, 橋本浩一、中尾和貴、狩野方伸 (2009) "Myosin Va mutations in mice and rats cause deficits in synaptic plasticity and motor learning" 第 32 回日本神経科学学会大会サテライトシンポジウム 9 月 15 日

生物物理学講座

桐野 豊、窪田剛志、北村美一郎、岸本泰司「老化マウス及びアルツハイマー病マウスモデルにおける瞬目反射条件付けに対するニコチンの効果」喫煙科学研究財団 助成研究発表会、2009年7月16日、虎ノ門パストラル、東京

社会貢献

桐野 豊

1) 公開講座、講演、啓発活動
年始挨拶 香川県「県民グラフ」
徳島文理大学公開講座2009「個の力で日本を変える」(連続6回の講演)の企画、司会、出版
講演「地域における病院と薬局の連携～生涯健康記録の活用に向けて～」一般社団法人 薬学教育評価機構設立記念市民公開シンポジウム2009年12月18日、有楽町朝日ホール、東京
講義「科学・技術と社会」今治北高校特別講義、2009年12月14日、今治市
講演「医療IT化の最前線と情報の標準化－医療データベースの戦略的活用方法を探る－Ⅱ. 電子処方箋の試みについて」シルバー&ヘルスケアビジネス戦略特別セミナー、2009年11月27日、新社会システム総合研究所、東京
講演「香川県におけるチーム医療とIT化－病院・診療所と薬局をつなぐ電子処方箋」ボーイズ・ビー・アンビシャス会、2009年11月22日、リーガホテルゼスト高松、高松市
講演「生命科学と社会」日本生物物理学学会第47回年会 市民講演会2009年11月3日、徳島文理大学むらさきホール、徳島市
講演「脳科学の進歩と社会」徳島県高等学校教育研究会理科学会講演会、2009年8月21日、徳島文理大学アカンサスホール、徳島市
執筆「第47回日本生物物理学学会年会の開催に当たって(年会実行委員長挨拶)」第47回日本生物物理学学会年会(徳島)予稿集
インタビュー「自由人・会社人」KSB瀬戸内海放送TV、2009年6月25日放映
講演「医療情報のIT化による薬局薬剤師業務の支援～地域医療に対する調剤薬局薬剤師の貢献増大の方策～」第21回徳島文理大学卒業教育講座、2009年6月13日、徳島文理大学薬学部13号館4階大講義室、徳島市
講演「地域活性化を担う人材=人財について」高松法人会 青年部会 通常総会 講演会、2009年5月21日、リーガホテルゼスト高松、高松市
講演「患者の医療情報をもっと薬局薬剤師へ～地域医療に対する調剤薬局薬剤師の貢献増大の方策～」高松市薬剤師会 第100回学術研修会、平成21年2月26日、香川県社会福祉総合センター、高松市
講演「香川県の医療情報ネットワークの現状と展望～地域医療に対する調剤薬局薬剤師の貢献増大の方策～」日本医

療情報総合研究所 勉強会、2009年2月24日、東京大学山上会館、東京
パネル討論「大学間連携のこれからの展開」文部科学省主催・大学教育改革プログラム合同フォーラム「戦略的・大学連携支援事業」分科会、平成21年1月12日、パシフィコ横浜、横浜
講義「瞬目反射学習の分子神経機構」長崎大学薬学部特別講義1、2009年1月8日、長崎大学、長崎
講演「医療のIT化による薬局薬剤師業務支援」長崎大学薬学部特別講義2、2009年1月8日、長崎大学、長崎

2) 学会、学外審議会等
日本生物物理学学会四国支部長、平成21年度年会実行委員長
日本神経化学会 評議員
日本生化学会 評議員
(社)日本薬学会「薬学教育改革大学人会議」幹事
(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
(財)徳島県文化振興財団理事
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
(独)科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業 さきがけ研究」領域アドバイザー
(独)産業技術総合研究所機関発生活工学研究ラボ 外部評価委員会委員長
香川県「瀬戸内国際芸術祭実行委員会」委員
(財)蓬庵社 理事
文部科学省「戦略的・大学連携支援事業選定委員会」委員
(財)かがわ産業支援財団「都市エリア産学官連携促進事業(発展型)－特徴ある糖質の機能を生かした健康バイオ産業の創出」外部評価委員会・委員長
経済産業省・四国産業振興局「地域イノベーション創出研究開発事業(非鉄精錬フロー活用型窒素同位体分離・濃縮及び利用技術の開発)」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
(社)薬学教育評価機構 理事

北村美一郎

日本生物物理学学会 編集委員
日本生物物理学学会 中国四国支部 役員(庶務)
日本生物物理学学会第47回年会 実行委員(経理)
独立行政法人 科学技術振興機構 平成21年度 地域の科学会推進事業・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」 助手



岸本泰司

サイエンスキャンプ講師「ノックアウトマウスを用いた情動の観察」(H21年度JST)
第47回日本生物物理学会年会 実行委員(庶務)
平成21年度香川県県政モニター

窪田剛志

高校生のためのサイエンスキャンプ講師
大学入試センター試験・試験監督
日本生物物理学会第47回年会実行委員

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
香川キャンパス合同教授懇談会 議長
徳島文理中学高等学校 卒業式 来賓挨拶
徳島文理小学校 卒業式 来賓出席
徳島文理大学付属幼稚園 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)
2009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
徳島文理大学付属幼稚園 入園式 学長挨拶
文部科学省「戦略的・大学連携支援事業・高度な医療人養成のための地域連携型総合医療教育研究コンソーシアム」事業統括
文部科学省「社会人の学び直しニーズ対応教育推進プログラム・現職・離退職薬剤師を対象とした副作用診断教育プログラム」評価委員
山城祭パンフレット 学長挨拶
杏樹祭パンフレット 学長挨拶
記者懇談会 6月8日(徳島)、6月24日(香川)
私立薬科大学協会総会 6月2日、11月24日
「保護者会・後援会」役員会 6月9日
徳島ブロック進学説明会 7月7日
高松ブロック進学説明会 7月17日

保護者会愛媛支部総会 8月24日
保護者会香川支部総会 8月23日
保護者会福岡支部総会 8月27日
保護者会大阪支部総会 8月28日
保護者会徳島支部総会 8月29日
サイエンスキャンプ香川キャンパス 8月30日
保護者会高知支部総会 9月4日
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) 9月11日
オープンキャンパス(香川キャンパス、徳島キャンパス)

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
香川薬学部・総務委員
第3回オープンキャンパス体験実習担当

岸本泰司

香川薬学部・早期体験学習
第3回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

窪田剛志

香川薬学部・早期体験学習
徳島文理大学香川薬学部 OSCE 実施委員
徳島文理大学薬学部 OSCE 実施委員
第3回オープンキャンパス体験実習担当

その他、新聞報道等



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)
- 博士研究員 朱 小明
 実験補助員 得丸慶子
 実験補助員 富永洋子
- 大学院博士課程 D3 Xue Jiugang (薛 久剛)
 大学院修士課程 M2 柏野政紀・重岡宏奈・米本将人
 大学院修士課程 M1 田端 賢・池田 亮・彼杆 隆

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・益岡)
 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

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のようで概ね好評であったが、時間的制約のため不十分であった。(4) 講義教材の内容と、それをどのように提供するのが効果的であるかは、引き続き検討すべきである。昨年度と同様に講義スライドのPDFファイルをウェブ上に載せ、事前に学生がアクセスして予習できるようにした。(5) 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。

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。また薬学生に最適の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。

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、単なる過去問の丸暗記ではなく、理解することを目指した。しかし、講座に所属する学生の教育、研究の進め方については、引き続き重要な検討課題の一つである。

研究の概要

一昨年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。

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・益岡)、(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・益岡）。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・益岡）。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、これまででもっぱら興奮性信号を受け渡すと考えられてきたAMPA型グルタミン酸受容体によって仲介されることが示され、この受容体が刺激されると前シナプス終末の電位依存性カルシウムチャネル活性が抑制されGABA放出阻害にいたることが明らかにされた。

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

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

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、主に二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。

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 James Tam 学部長、Alex Gong 助教授と共同で実施している(小西)。また、Nanyang T. 科大学の Visiting Professor として「Neurobiology コース」の講義、演習および博士課程学生の指導を担当している。

(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おり、共同研究「海馬神経回路における周期性神経活動による記憶形成機構の解明」(2005年~2009年)を行う共同研究経費を理化学研究所より受けている。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。ま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開始し、2008年の始めに論文が出版された。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。

平成21年の「特色ある教育研究」では、徳島文理大学「特色ある教育」レクチャーコース「神経活動の VSD 光計測の最先端-原理から応用まで」を開催した。2009年2月12日、13日に香川薬学部にて国内外あわせて7名の講師を招いたが、国立医薬品食品衛生研究所、産業総合研究所、マウントサイナイホスピタル、アステラス製薬、ブレインビジョン株式会社、オリンパス技術研究所など、各界の第一線の研究者を集結し非常に内容の濃いものとなった。2日目には実習室にて実際に実習を行い、レクチャーを行っていただいた講師陣と香川大学医学部、岡山理科大学の教員、本学の教員が参加して実際の実習について体験した。

(3) 栗生は、東京大学大学院医学系研究科・医学部 岡部繁男教授との共同研究「興奮性シナプス足場蛋白質

GKAP/SAPAPの動態制御機構」、「微小管結合蛋白DCLK1の神経細胞内機能」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。本年度より、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」についての共同研究を開始した。

競争的外部研究資金

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) 基盤研究 (A) 「抑制性シナプス制御機構の解明と創薬基盤の探索」 (課題番号 18200026) 2006年～2009年 (代表者・小西史朗)
- (2) 特定領域研究 (神経回路機能) 「抑制性シナプスの長期増強を仲介する分子機構の解明」 (課題番号 20021027) 2008年～2010年 (代表・小西史朗)
- (3) 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)
- (4) 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)
- (5) 平成21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) 「化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性的評価法に関する研究-特に遅発性影響の評価系のメカニズム解明による確立-」 (H20-化学-一般-009) 2008年～2010年 (分担: 富永貴志)
- (6) 平成21年度 特色ある教育研究「新規光計測装置を用いた新しい「一目瞭然の」脳神経実習カリキュラムの開発」 (富永貴志・小西史朗)
- (7) 平成21年度 武田科学振興財団研究助成金・薬学系研究奨励「分子動態イメージング法を用いた抑制性シナプス制御機構の解明と創薬への応用」2008年～2010年 (栗生俊彦)
- (8) 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)

外部誌上発表

[原著論文]

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.
5. Satake, S., Song, S.-Y., Konishi, S.* and Imoto, K. (2010) Role of neuronal glutamate transporters in extrasynaptic transmitter diffusion underlying climbing fibre-mediated presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission. *J Physiol (in press)*.

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

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

2006

1. Satake, S., Song, S. Y., Cao, Q., Satoh, H., Rusakov, D. A., Yanagawa, Y., Ling, E. A., Imoto, K., and Konishi, S. (2006). Characterization of AMPA receptors targeted by the



climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J Neurosci* 26, 2278-2289.

2. Nagano, M., Saitow, F., Haneda, E., Konishi, S., Hayashi, M., and Suzuki, H. (2006). Distribution and pharmacological characterization of primate NK-1 and NK-3 tachykinin receptors in the central nervous system of the rhesus monkey. *Br J Pharmacol* 147, 316-323.
3. Kuriu, T., Inoue, A., Bito, H., Sobue, K., and Okabe, S. (2006). Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and -independent mechanisms. *J Neurosci* 26, 7693-7706.
4. Masuoka, T., Fujii, Y., and Kamei, C. (2006) Effect of scopolamine on the hippocampal theta rhythm during an eight-arm radial maze task in rats. *Eur J Pharmacol* 539(1-2), 76-80.
5. Masuoka, T., Fujii, Y., and Kamei, C. (2006) Participation of the hippocampal theta rhythm in memory formation for an eight-arm radial maze task in rats. *Brain Res* 1103(1), 159-163.
6. Masuoka, N., Sugiyama, H., Ishibashi, N., Wang, D.H., Masuoka, T., Kodama, H., and Nakano, T. (2006) Characterization of acatalasemic erythrocytes treated with low and high dose hydrogen peroxide: Hemolysis and aggregation. *J Biol Chem* 281, 21728-21734.
7. Takiguchi, A., Masuoka, T., Yamamoto, Y., Mikami, A., and Kamei, C. (2006) Potentiation of ethanol in spatial memory deficits induced by some benzodiazepines. *J Pharmacol Sci* 101(4), 325-328.

2005

1. Saitow, F., Suzuki, H., and Konishi, S. (2005). beta-Adrenoceptor-mediated long-term up-regulation of the release machinery at rat cerebellar GABAergic synapses. *J Physiol* 565, 487-502.
2. Saitow, F., Murakoshi, T., Suzuki, H., and Konishi, S. (2005). Metabotropic P2Y purinoceptor-mediated presynaptic and postsynaptic enhancement of cerebellar GABAergic transmission. *J Neurosci* 25, 2108-2116.
3. Rusakov, D. A., Saitow, F., Lehre, K. P., and Konishi, S. (2005). Modulation of presynaptic Ca²⁺ entry by AMPA receptors at individual GABAergic synapses in the cerebellum. *J Neurosci* 25, 4930-4940.
4. Mann, E. O., Tominaga, T., Ichikawa, M., and Greenfield, S. A. (2005). Cholinergic modulation of the spatiotemporal pattern of hippocampal activity in vitro. *Neuropharmacology* 48, 118-133.
5. Iwamoto, M., Sugino, K., Allen, R. D. and Naitoh, Y. (2005) Cell volume control in *Paramecium*: factors that activate the control mechanisms. *J. Exp. Biol.* 208, 523-537.
6. Shinomiya, K., Inoue, T., Utsu, Y., Tokunaga, S., Masuoka, T., Ohmori, A., and Kamei, C. (2005) Effects of kava-kava extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Psychopharmacology (Berl)* 180(3), 564-569.
7. Shinomiya, K., Inoue, T., Utsu, Y., Tokunaga, S., Masuoka, T., Ohmori, A., and Kamei, C. (2005) Hypnotic activities of chamomile and passiflora extracts in sleep-disturbed rats. *Biol Pharm Bull* 28(5), 808-810

(*記号はコレスポネンス著者を示す。)

[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. 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
2. 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.
3. 亀井千晃, 四宮一昭, 益岡尚由, 安達 豊, 加藤晶子, 山元善子(2004). 「黒豆茶による肥満抑制効果について; 第1章 SHRの体重および血圧に対する影響 (分担執筆)」 *New Food Industry*, 46(9):16-19.

口頭発表・学会発表

*2009年のみ

1. Xue J., Gong G., Chen K.-S., Law S.-K., and Konishi S. (2009) Impairments of synaptic plasticity in cerebellar Purkinje neurons of *UBE3A* mutation mice. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), July 27-August 1, Kyoto, Japan (ポスター)
2. Xue J., Law S.-K., and Konishi S. (2009) NMDA receptor activation enhances inhibitory synaptic transmission in hippocampal pyramidal neurons. 32nd Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, September 16-18, Nagoya, Japan (ポスター)
3. Konishi, S. (2009) Multiple forms of synaptic plasticity around inhibitory GABAergic synapses. In Symposium 3Sa3 “Multiple mechanisms of memory and synaptic plasticity underlying learning” organized by Kawahara S. and Konishi S. 47th Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, October 30-November 1, Tokushima, Japan (オーガナイザー・招待講演)
4. Tominaga, T. and Tominaga, Y. (2009) Simultaneous optical VSD-imaging of un-caging stimulation induced neuronal activity with a newly developed patterned stimulation microscope 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago: Society for Neuroscience, 2009. Online.
5. Tominaga, T. and Tominaga, Y. (2009) Specific mode of inhibitory activity enables preferential transmission of theta oscillatory activity in area CA1 of rat hippocampal slices, 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), July 27-August 1, Kyoto, Japan
6. Tominaga, T. and Tominaga, Y. (2009) Modulation of feed-forward inhibition on CA1 pyramidal cells by patterned synaptic input probed with voltage-sensitive dye imaging in rat hippocampal slices. 32nd Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, September 16-18, Nagoya, Japan (ポスター)
7. Tominaga, T. and Tominaga, Y. (2009) Layer dependent recruitment of feed-forward inhibition revealed by fast VSD-imaging in area CA1 of rat hippocampal slice preparation. Annual Meeting of Biophysical Society of Japan, October 30-November 1, Tokushima, Japan
8. Kuriu T., Yanagawa Y. and Konishi S. (2009) Simultaneous

imaging of the motility of presynaptic varicosities and postsynaptic scaffolding proteins at inhibitory synapses. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), July 27-August 1, Kyoto, Japan (ポスター)

9. 益岡尚由、亀井千晃、小西史朗 (2009) ヒスタミン H₂ 受容体遮断薬により誘発された空間作業記憶障害における海馬グルタミン酸受容体の関与、第 13 回活性アミンに関するワークショップ、August 28, 三重
10. 益岡尚由 (2009) 薬物誘発空間記憶障害と海馬 θ 波の関連性 玉川大学脳科学研究所若手の会談話会、November 27, 東京 (招待講演)

特許

1. 柳川右千夫・小西史朗ほか(2005) 「小脳 GABA トランスポーター遺伝子欠損マウス」特許 2005-35361
2. 小西史朗・鈴木秀典・柳川右千夫(2002) 「非ヒト遺伝子改変動物およびその応用」特許 342969
3. Tominaga T, Ichikawa M (2002) Experimental apparatus for sliced specimen of biological tissue and specimen holder US 6,448,063 B2 US patent
4. 富永貴志、山口整 (1999) 生体試料観察装置. 特許 3405252 号、特許公開 2000-235147 特許平 11-037739 号. 日本.
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) 学術雑誌 (Eur J Neurosci, J Neurophysiol, J Physiol, Neuroscience) の論文査読 (小西)
- 2) シンガポール国立 Nanyang 工科大学・生物科学部の客員教授として学部 3 年生「Neurobiology コース」の講義、演習および博士課程学生の指導を担当 (小西)
- 3) ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI・研究成果の社会還元・普及事業 (徳島文理大学・JST 共催) で「よ～く見てみよう! 脳と神経のかたちとはたらき」を実施 (小西・富永・栗生・益岡)
- 4) 第 47 回生物物理学会年会(徳島)の大会実行委員会として運営にあたった。(富永)

管理・運営に係ること

- 1) 小西: 薬科学科長、図書委員長、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) 国家試験対策委員、年報編集委員、CBT 委員、CBT 実施委員、入試委員 (富永)。
- 3) JST に後援されたサイエンスキャンプ「脳神経研究の面白さを満喫しよう」で実習を担当した。内容は以下の概要で実施した。(1) 海馬スライスによる神経活動のイメージング、(2) 培養単一ニューロンにおける神経伝達物質受容体局在の共焦点レーザー顕微鏡による観察、(3) ラット脊髄単離標本を用いてシナプスを試験管内で活かす (小西・富永・栗生・益岡・大学院生)。
- 4) ワークショップ委員 (益岡)。

その他、新聞報道等



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（兼任）【2006年4月山口大学名誉教授】

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

教育の概要

担当科目ごとの概要は次のとおりである。

1年前期「物理学A」（谷口）：

薬学を学ぶ上で必要な物理学のうち、力学と波動、および物理学B（アドバンストコース）の量子化学のもとになる量子力学の基礎的知識・考え方の修得を目的とする。

物理学Aと物理学Bは時間割の上では週に1回ずつの授業になっているが、実際には両方をあわせた週2コマ分で、前期の前半に物理学A、後半に物理学Bの講義を行う。この措置は、1年生の後期から始まる専門科目への移行を楽にするために特別に配慮されたためである。物理学の受講生は、前期開始直後のクラス分けによって、①スタンダードコースと②アドバンストコース（谷口担当）とに分かれる。

アドバンストコースの物理学Aの単位認定範囲は、力学、波動と量子力学の基礎である。講義内容の理解を深めるために毎回演習問題を課す。授業の翌朝9時までに提出された解答は、できるだけ添削して次回に返却するとともに、次回には解答例を配布して説明する。

1年前期「物理学B」（谷口）：

薬学を学ぶ上で必要な量子化学と熱力学の基礎的知識・考え方の修得を目的とする。

アドバンストコースの物理学Bの単位認定範囲は、量子化学と熱力学である。量子化学では、専門科目で学ぶ化学結合や化学反応の基礎を学ぶ。

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」（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」（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時までに提出された解答は、できるだけ添削して次回に返却するとともに、次回には解答例を配布して説明する。

大学院後期「放射化学特論」（谷口）：

学部で学んだ「放射化学」をもとにして、薬学分野でも広く利用されている放射線の性質や作用についての理解をさらに深めることを目標とする。

この講義ではまず放射線そのものや、放射線と物質（とくに生体のモデルでもある水溶液）との相互作用の物理的、化学的基礎を詳説する。次に、担当者が主に従事してきたF S Rを利用した研究からわかった、放射線による生体関連分子への作用につき概説し、最後に放射線の生体への影響や、放射線関連の最近のトピックスにも触れる。

その他、次の分担授業などがある。

3年後期-4年前期「特別実習」（谷口、植木）

4年「実務実習事前学習」（谷口、植木）

4年「総合薬学演習」（谷口）

4年「卒業実習」（谷口、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 $e_{aq}^- + \text{N}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{N}_2 + \text{OH}^-$)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。

2006年10月に教員2名が揃ったが、どちらも ESR を主な研究手段にしていたので、ESR 測定装置の導入が急がれた。幸い2008年9月にブルカー社製 E500 型 ESR 分光計が中央機器室に設置されて稼動するに至った。

「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、東北大学の入庭准教授と共同で、K-band パルス装置を用いた多量子コヒーレンス ESR 法による長距離測定の研究も行っている。

現在は大阪大学理学研究科の荒山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

* 2005 年以降 2009 年まで

[原著論文]

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.



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.

2005

1. Ueki, S., Nakamura, M., Komori, T. and Arata, T. (2005).
Site-directed spin labeling electron paramagnetic resonance study of the calcium-induced structural transition in the N-domain of human cardiac troponin C complexed with troponin I. *Biochemistry* 44, 411-416.
2. Nakamura, M., Ueki, S., Hara, H. and Arata, T. (2005).
Calcium structural transition of human cardiac troponin C in reconstituted muscle fibers as studied by site-directed spin labeling. *J. Mol. Biol.* 348, 127-137.

[邦文総説・解説等]

1. 原英之, 荒田敏昭, 植木正二, 中村志芳 (2005). 「パルス電子2重共鳴法による人心筋トロポニンCの構造解析」
分光研究, 54: 245

口頭発表・学会発表

* 2009年のみ

1. Ueki, S., Abe, J., Ohba, Y. and Arata, T. (2009). The influence of the spin label mobility on the distance measurement of SDSL EPR in protein structure. 47th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Oct. 30 – Nov. 1, Tokushima, Japan.
2. Abe, J., Ohba, Y., Ueki, S., Arata, T. and Yamauchi, S. (2009). Structural analysis of troponin in regulation of muscle contraction by double quantum coherence ESR. 47th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Oct. 30 – Nov. 1, Tokushima, Japan.
3. 植田啓介, 木邑(崎川)智恵子, 三木正雄, 植木正二, 荒田敏昭 (2009). 同位体スピンラベルを用いた筋肉フィラメントのトロポミオシン-アクチン間 ESR 距離計測. 第48回電子スピンサイエンス学会, 10月10-12, 神戸.
4. 阿部淳, 大庭裕範, 植木正二, 荒田敏昭, 山内清語 (2009). 量子コヒーレンス法を用いたトロポニン複合体の構造解析. 第48回電子スピンサイエンス学会, 10月10-12, 神戸.

社会貢献

放射薬学教育検討協議会会員 (谷口)
日本薬学会中国四国支部大学代表幹事 (谷口)
ファルマシア(日本薬学会誌)地区通信委員 (谷口)

管理・運営に係ること

谷口: 入試委員長・編入学、社会人入試担当 (学部内)、
全学入試委員、入試制度検討部会委員、
大学入試センター試験実施委員、
評価・FD委員・自己評価報告書作成委員 (学部内)、
全学自己点検評価委員会学生支援部会委員、
チューター (大学院修士課程1名、4年生1名、3年生5名、2年生2名、1年生3名担当)、
早期体験学習付き添い (5月8日香川大学医学部附属病院)、
第2回オープンキャンパス (8月2日) 進路相談担当
第3回オープンキャンパス (8月22日) 進路相談担当
府県別保護者会 (8月23日・高松) 面談担当

植木: 国試対策ケア委員、ネットワーク委員、
早期体験学習付き添い (5月15日)
第1回オープンキャンパス(6月21日) 体験学習担当



薬物動態学講座

Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

教員

教授 尾熊 隆嘉 着任年月日：2006年9月1日
 最終学歴：東京大学大学院博士課程修了。薬学博士、薬剤師
 前職：塩野義製薬株式会社 元新薬研究所所長

准教授 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准教授
 前職：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Ⅰ（薬学科・薬科学科）、薬剤学（創薬学科）（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がけている。授業には、図やグラフを多用することにより、講義の説明が理解しやすいように工夫している。また、薬物動態学、製剤学、衛生化学、薬理学などと関連づけて理解できるように関連事項についての内容を取り入れている。さらに、関連したSBOsごとにキーワードを設けて解説し、演習問題を行い、学習したことが確実に身につけているかの確認を行

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。

担当科目：薬剤学Ⅱ（薬学科・薬科学科）（加藤善久、尾熊隆嘉）

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Ⅰと同様の取り組みを実施している。

担当科目：薬学実習Ⅲ(C)（薬学科・薬科学科）（尾熊隆嘉、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。

医薬品の生体内動態に関する実験手技（血中濃度の測定、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（医薬品の消化管吸収、薬物速度論解析、体内動態の解析と投与設計、血中濃度の測定）に関する基本的知識、技能、態度を修得するために、小人数グループ（5～6人1組）できめ細やかな実習を行っている。

担当科目：薬物動態学（薬学科・薬科学科）（尾熊 隆嘉）

1) 教育達成目標とその妥当性

薬剤師は患者に対し、薬剤を処方するが、患者の病氣治療を最も効果的に実現できるように、適切な薬剤を処方するとともに、薬剤の適切な使用方法も指導することが必要である。

薬物の適正使用とは最大の効果を引き出し、副作用を最小限に抑制することである。その為には作用部位と濃度平衡が成立している血中濃度を適正に保つことが必要である。血中濃度推移はいわゆる、吸収・分布・代謝・排泄の体内動態によって支配されている。これらの動態特性を把握し、血中濃

薬物動態学講座

度をコントロールできる投与量、投与法を決定する方法が薬物動態学である。薬物の体内動態を解析し、適正な投与法を設定する方法を理解することが重要である。

2) 教育内容面での取り組み

講義においては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、それらを机上で解析させることにより、動態学の実用性を体験させる。更に、薬学実習との連動で、解析プログラムでの解析を経験させる。

担当科目：特別実習および卒業実習（創薬学科）（尾熊隆嘉、加藤善久、跡部一孝）、事前学習および特別実習（薬学科）（尾熊隆嘉、加藤善久、跡部一孝）、CBT 対策講義（薬剤学、薬物動態学）（加藤善久、尾熊隆嘉）、薬剤師国家試験対策講義（薬剤学、薬物動態学）（加藤善久、尾熊隆嘉）、特別クラス 薬剤・製剤学講義（加藤善久、尾熊隆嘉）

1) 教育達成目標とその妥当性

論文紹介、課題に対するグループ討論および卒業実習を通して科学的思考能力を醸成させたいと考えている。また、第3者に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、国家試験に対する問題解決能力を養いたいと考えている。

2) 教育内容面での取り組み

CBT 対策講義および薬剤師国家試験対策講義では、薬剤学、薬物動態学の分野において、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、過去の国家試験問題を分野別に整理して小テストとその解説を毎時間行い、理解度の確認を行なっている。講座配属の学生に対しては、個々に研究テーマを与え、実験研究あるいは調査研究に取り組ませている。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週1回実施している。

薬学は薬に関する総合的学問であるがゆえに、有機化学、衛生化学、薬理学、薬剤学、薬物動態学、製剤学、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：薬物動態学特論（香川薬学研究科創薬科学専攻博士前期課程）（加藤善久、尾熊隆嘉）

1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、実データに基づいた血中濃度の解析法を理解し、その解析結果を用いた投与設計法を修得できるような授業を行なう。また、学習者が、薬物の治療効果や副作用の発現を薬物動態と関連づけて理解し、医薬品の体内動態の速度論的解析法、および薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムについて取得できるような授業を行なう。

適正な薬物治療を実施するためには、薬物の血中濃度を適

切にコントロールする必要がある。そのためには、薬物の体内動態特性を正確に把握し、それに基づいた投与設計を行なうことが重要である。また、薬物の治療効果や副作用の発現を薬物動態と関連づけて理解し、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、PC を活用した実データの血中濃度解析や投与設計の演習を行なうとともに、個々のテーマごとにプレゼンテーションおよびグループディスカッションを行い、課題設定能力や問題解決能力を養う訓練を実施している。

担当科目：創薬科学演習Ⅰ、創薬科学特別実験Ⅰ、研究指導（香川薬学研究科創薬科学専攻博士前期課程）（加藤善久、尾熊隆嘉）

1) 教育達成目標とその妥当性

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、生命に関わる物質及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研究者、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

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、実験に取り組ませている。また、実験データを論理的に解釈できるように、教員とのディスカッションを毎日のように実施している。また、効果的なプレゼンテーションの仕方が身につくように、講座内でのプレゼンテーションや学会発表の機会を定期的に設けている。さらに、学術論文を作成する能力を体得できるように、論文を読む訓練、実験データに基づいた結果と考察を書く訓練を実施している。

研究の概要

主な研究テーマ

1. 医薬品の体内動態の速度論的解析に関する研究
2. 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
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. 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
5. 癌の克服を目指した抗癌剤封入リボ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）と薬効及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. 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、尾熊隆嘉)

B-1. 研究の背景と達成目標

環境中には、天然物由来の生理活性を有する成分が数多く存在し、それらを利用した創薬研究がさかんに行われている。そのうち、サンゴや海藻から抗菌活性を有するハロゲン含有フェノール性化合物が多く単離され、医薬品素材開発の基盤となっている。最近の調査では、海洋生物のうち海綿動物から抽出された成分のなかには、脂溶性の高いハロゲン化合物があることが報告されている。

すでに、環境汚染物質として知られる PCB や臭素系難燃剤、polybrominated diphenyl ether (PBDE) のようなジフェニル骨格やジフェニルエーテル骨格を有する天然臭素系化合物が海産物中に分布していること、また、ジメチルピピロール骨格を有するハロゲン化合物が食物連鎖上位の海洋哺乳動物に蓄積していることが明らかにされている。それらは海綿などに共生する微生物の代謝産物と考えられ、PCB と同様の脂溶性を示す。その中で、6-methoxy-2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (6-MeO-BDE47) およびその同族体は、海藻や海綿から多数単離され、抗菌活性 (抗グラム陽性菌、抗グラム陰性菌) や抗炎症作用を有することが報告されている。しかし、これらの成分の抗菌スペクトルおよびそれらの産生菌は、明らかにされていない。また、1,1'-dimethyl-3,3',4,4'-tetrabromo-5,5'-dichloro-2,2'-bipyrrole (Br₄Cl₂-DBP) が、日本近海の鯨類の脂肪組織に PCB より高濃度で蓄積していることが、報告されている。これらは 1999 年にカナダの海鳥の卵から発見され、海洋の微生物 (*Pseudoalteromonas* 属) に由来すると考えられている。しかし、その抗菌活性、毒性及びその産生メカニズムは明らかにされていない。そこで、パラオのサンゴ礁の海底には、種によって異なる未知の生理活性成分が眠っていると考えられるので、その素材を入手し、そこから得られる生理活性成分より有効な医薬品開発を試みたいと考えている。

一方、近年、多くの抗菌剤が開発されているが、耐性菌の出現頻度も高く、より強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有し、中枢神経系などに対する毒性が低い、バランスのとれた抗菌剤が望まれている。また、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌などに対する強力な抗菌剤の開発は急務である。このような背景から、本研究では、「天然物由来の生体残留性ハロゲン化合物」及び「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、新規抗菌薬及び新規感染症治療薬の開発に応用することを目的として研究を行なっている。

B-2. 研究成果の概要

我々は、天然の臭素化ジフェニルエーテル(BDEs)関連化合物の創薬への応用を目指して、atmospheric pressure chemical ionization(APCI)(-)LC/MS/MS を用いて、海綿から BDEs、methoxy(MeO-)BDEs 及び hydroxy(OH-)BDEs の同時定量法の確立を試みた。また、海綿より BDEs の骨格を有する構造類似体の探索を試みた。目的物質の Q1 (precursor ion の m/z) と Q3 (product ion の m/z) の組合せから測定する multiple reaction monitoring モードを用いて、定量条件の最適化を行い、FC-ODS(150×4.6 mm)カラム及び移動相に 90%アセトニトリルを用いて、2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47)、2,3',4,5'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-68)、3,3',5,5'-tetrabromobiphenyl の各 MeO 体及び OH 体、計 9 化合物を約 20 分で同時定量する方法を確立した。この方法により、海綿から、2'-OH-BDE68、2'-MeO-BDE68、6-OH-BDE47 が検出された。また、precursor ion scan 及び enhanced product ion scan を用いて、海綿に含まれる BDEs の関連化合物の解析を行った結果、2',6-diOH-BDE68、2',6-diMeO-BDE68、OH-MeO-tetraBDE、OH-diMeO-tetraBDE、diOH-pentaBDE、diOH-hexaBDE が存在することが示唆された。

以上、GC/MS と同程度の感度を示し、GC/MS より前処理が簡便で、BDEs の MeO 体と OH 体を同時定量することができる APCI(-)LC/MS/MS による定量法を確立し、新規化合物として、OH-MeO-tetraBDE、OH-diMeO-tetraBDE、diOH-pentaBDE、diOH-hexaBDE を推定した。

C. 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 (加藤善久)

C-1. 研究の背景と達成目標

ラットでは、polychlorinated biphenyl (PCB) 投与により血中サイロキシン(T₄)濃度が低下することが報告され、ヒトにおいても PCB 曝露により甲状腺ホルモンの攪乱が引き起こされている可能性が指摘されている。一般に、PCB によるラットでの血中 T₄濃度の低下は、肝臓の UDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-GT)が誘導され、T₄のグルクロン酸抱合が促進されること、あるいは PCB の水酸化代謝物が血中 T₄の輸送タンパクであるトランスサイレチン(TTR)と親和性を持ち、T₄と競合的に結合することが、血中 T₄の標的器官への輸送を攪乱し、血中 T₄濃度を低下させると報告されている。しかし、ヒトのみならず実験動物においても PCB による血中 T₄濃度の低下作用機構は十分に解明されていない。そこで、PCB による血清中 T₄濃度の低下作用機構およびその作用機構における動物種差について解明するために本研究を行った。

C-2. 研究成果の概要

マウス、ハムスター、ラット、モルモットにおいて、PCB による血清中 T₄濃度の低下は、T₄-UDP-GT の誘導によって起こるのではなく、主に T₄の肝臓への蓄積(血清から肝臓への移行)の増加に起因していることが示された。さらに、PCB による肝臓への T₄の蓄積の増加は、血中 T₄と TTR との結合阻害によって起こることが示唆された。

[原著論文]

D. 耐性癌細胞への効果増大を日指したりボソームの開発に関する研究 (跡部一孝、加藤善久、尾熊隆嘉)

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。

リボ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、リボ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ニックリボソームは、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。そこで今回、我々はカチオニックリボソームを用いることで、癌細胞への結合性および膜融合を高め、さらに内封した抗癌剤ドキシソルピシンの細胞内への放出性を高めることで、従来のリボソームに比べ高い殺細胞効果、および抗腫瘍効果をもつことができると考え、本研究を行った。

D-2. 研究成果の概要

今回用いたリボソームには、約 10% のカチオン脂質を含ませた。これにより *in vitro* の条件化で癌細胞への十分な結合性を持つことが明らかとなった。またドキシソルピシンを封入した HSPC (水素添加大豆フォスファチジルコリン) をベースとしたカチオニックリボソームは、中性のリボソームに比べ、高い殺細胞効果を持ち、さらに細胞内に速やかに内在化することが明らかとなった。また、本リボソームの殺細胞効果は、培養時間により異なり、より長く培養した方が Free ドキシソルピシンの効果に近づくことが明らかとなった。このことは、本リボソームは細胞内に内在化後、緩やかに薬物を放出しているためであると考えられる。そこで現在、カチオニックリボ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 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 20~22 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(C))
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 日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(B))

外部誌上発表

* 2005 年以降 2009 年まで

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-hcptachlorobiphenyl-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. 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.
8. 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.
9. 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)のウサギ肝ミクロソームによる代謝」 *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.

5. 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.
6. 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. 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-glucuronosyltransferase 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., Matsuoka, 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 太田千穂、森岡樹子、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.
10. 藤部一孝 (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.

2006

1. Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Tamaki, S., Haraguchi, K., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2006). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats. *Organohalogen Compds* 68, 1442-1445.
2. Ikushiro, S., Emi, Y., Kato, Y., Yamada, S., and Sakaki, T. (2006). Monospecific anti-peptide antibodies against human hepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily

(UGT1A) isoforms. *Drug Metab Pharmacokinet* 21, 70-74.

3. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Mari, O., and Koga, N. (2006). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters. *Organohalogen Compds* 68, 1733-1736.
4. Ishida T., Atobe K., Wang X., and Kiwada H. (2006). Accelerated blood clearance of PEGylated liposomes upon repeated injections: Effect of doxorubicin-encapsulation and high-dose first injection. *J Control Release* 115, 251-258.

2005

1. Ohnishi, A., Yano, Y., Ishibashi, T., Katube, T., and Oguma, T. (2005). Evaluation of bayesian predictability of Vancomycin concentration using population pharmacokinetic parameters in pediatric patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 26, 415-422.
2. Kato, Y., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Kimura, R., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2005). The decrease in level of serum thyroxine by 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl in rats and mice: No correlation with formation of methylsulfonyl metabolites. *Drug Metab Dispos* 33, 1661-1665.
3. Kato, Y., Suzuki, H., Ikushiro, S., Yamada, S., and Degawa, M. (2005). Decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rats is not necessarily dependent on increase in hepatic UDP-glucuronosyltransferase. *Drug Metab Dispos* 33, 1608-1612.
4. Haraguchi, K., Kato, Y., Koga, N., and Degawa, M. (2005). Species differences in the tissue distribution of catechol and methylsulphonyl metabolites of 2,4,5,2',5'-penta- and 2,3,4,2',3',6'-hexachlorobiphenyl in rats, mice, hamsters and guinea pigs. *Xenobiotica* 35, 85-96.
5. Haraguchi, K., Koga, N., and Kato, Y. (2005). Comparative metabolism of polychlorinated biphenyls and tissue distribution of persistent metabolites in rats, hamsters and guinea pigs. *Drug Metab Dispos* 33, 373-380.
6. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. *Xenobiotica* 35, 319-330.
7. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). *In vivo* metabolism of 2,2',3,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) in guinea pigs. *Organohalogen Compds* 67, 2343-2345.
8. 太田千穂、原口浩一、加藤善久、古賀信幸 (2005)。「2,3',4,4',5'-五塩素化ビフェニル (CB118) のモルモット肝ミクロゾームによる代謝」*福岡医学雑誌* 96: 232-240.

[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.
3. 加藤善久 (2005). 甲状腺ホルモン攪乱物質の生体作用の動物種差「生体統御システムと内分泌攪乱」(井上 達, 井口泰泉編) シェプリンガー・フェアラーク東京, pp.123-129.

[邦文総説・解説等]

1. 太田千穂, 森岡樹子, 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.
2. 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>
3. 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
4. 加藤善久 「薬剤師に聞く(22) 化学物質のリスクも管理」 静岡新聞 2006年3月20日
5. 加藤善久 「薬剤師に聞く(4) 薬効の個人差、遺伝子絡む」 静岡新聞 2005年10月24日

[研究報告書]

1. 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.
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.
3. 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.
4. 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.
5. 加藤善久 (分担), 「海綿由来の抗菌活性物質の探索および感染症治療薬リード化合物の創製」平成19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.
6. 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 科学研究費補助金(基盤研究(C)) 研究実績報告書, pp.1-2.
7. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱化学物質(ダイオキシン類を含む)の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究: 甲状腺ホルモンかく乱物質の作用機構の解明: ラットからヒトへ」平成18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) 総括・分担研究報告書, pp.53-57.
8. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱化学物質(ダイオキシン類を含む)の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究: 甲状腺ホルモンかく乱物質の作用機構の解明: ラットからヒトへ」平成16~18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) 総合研究報告書, pp.1-618.
9. 加藤善久 (代表個人), 「PCBの甲状腺ホルモン攪乱作用における動物種差とその作用機構の解明」平成15年度~平成17年度 科学研究費補助金(基盤研究(C)) 研究成果報告書, pp.1-131.
10. 加藤善久 (代表個人), 「PCBの甲状腺ホルモン攪乱作用における動物種差とその作用機構の解明」平成17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.
11. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱化学物質(ダイオキシン

類を含む)の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究: 甲状腺ホルモンかく乱物質の作用機構の解明: ラットからヒトへ」平成17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) 総括・分担研究報告書, pp.77-84.

[その他の刊行物]

1. 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 In 近畿(京都薬科大学) 報告書, p.1-2
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
3. 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
4. 加藤善久 (2006). 「概要と感想 第2日目午後」第11回 全国薬学教育者ワークショップ(名城大学) 報告書, p.19

口頭発表・学会発表

*2009年のみ

1. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 森岡樹子, 古賀信幸 (2009). 「六塩素化ビフェニルのヒト肝ミクロゾームによる代謝」日本薬学会第129年会, 講演要旨集3, p.247, 3月26~28日, 京都
2. 松原大, 大坪仁子, 平川裕子, 立石大樹, 吉浜麻生, 剣持直哉, 加藤善久, 遠藤哲也, 原口浩一 (2009). 「海綿に生息する細菌の16S rRNA 遺伝子解析による系統分類」日本薬学会第129年会, 講演要旨集3, p.269, 3月26~28日, 京都
3. 跡部一孝, 加藤善久, 尾熊隆義 (2009). 「細胞内での速やかな薬物放出を目指したカチオンリポソームの開発」日本薬学会第24年会, 講演要旨集, p.197, 5月21~23日, 静岡
4. 加藤善久, 原口浩一, 久保田力紀子, 古賀信幸, 山田静雄, 出川雅邦 (2009). 「4-OH-2,2',3,4',5,5',6'-heptachlorobiphenyl による血中甲状腺ホルモン濃度の低下作用機構の解明」第36回日本トキシコロジー学会学術年会, 講演要旨集, J. Toxicol. Sci., 34 Supp., S104, 7月6~8日, 盛岡
5. 加藤善久, 岡田将平, 跡部一孝, 松原大, 遠藤哲也, 尾熊隆義, 原口浩一 (2009). 「APCI-LC/MS/MSによる臭素系汚染物質、polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), methoxy PBDEs, hydroxy (OH-) PBDEsの同時定量法の確立: サメ肝臓より OH-PBDEs を検出」第36回日本トキシコロジー学会学術年会, 講演要旨集, J. Toxicol. Sci., 34 Supp., S146, 7月6~8日, 盛岡
6. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2009) Metabolism of 2,2',3,4',5,5',6'-hexachlorobiphenyl (CB149) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. 29th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abstracts Book p.166, August 23-28, Beijing, China
7. 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. 29th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abstracts Book p.173, August 23-28, Beijing, China



8. 松原 大, 加藤善久, 尾熊隆嘉, 小瀧裕一, 遠藤哲也, 太田千穂, 古賀信幸, 原口浩一 (2009). 「海綿由来フェノール性臭素化合物の細菌増殖抑制効果: 抗菌薬の開発をめざして」 フォーラム 2009: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.186, 11月5~6日, 沖縄
9. 久道洋輔, 遠藤哲也, 木村 治, 小瀧裕一, 加藤善久, 古賀信幸, 太田千穂, 原口浩一 (2009). 「日本近海で捕獲したアブラツノザメの水銀汚染の性差について - 体長および安定同位体濃度 (^{13}C と ^{15}N) との相関性-」 フォーラム 2009: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.280, 11月5~6日, 沖縄
10. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2009). 「2,2',3,4,4',5,5'-七塩素化ジフェニル(PCB180)の動物肝ミクロゾームによる in vitro 代謝」 フォーラム 2009: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.306, 11月5~6日, 沖縄
11. 岩瀬恵理, 佐能正剛, 今岡 進, 岡田和嗣, 加藤善久, 小島弘幸, 浦丸直人, 杉原教美, 北村繁幸, 黒木広明, 太田 茂 (2009). 「TR, PDI への親和性に対する臭素化難燃剤の構造活性相関」 フォーラム 2009: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.314, 11月5~6日, 沖縄
12. 岡田将平, 加藤善久, 跡部一孝, 松原 大, 遠藤哲也, 尾熊隆嘉, 原口浩一 (2009). 「APCI-LC/MS/MS による天然のポリ臭素化ジフェニルエーテル関連化合物の探索: 海綿抽出物から創薬への応用を目指して」 第48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, 講演要旨集, p.189, 11月7~8日, 徳島
13. 内山智晴, 関本征史, 加藤善久, 原口浩一, 山田景太, 根本清光, 出川雅邦 (2009). 「PCB 水酸化体(4-OH-CB187) 投与による雄性マウスでの腎重量の増加」 日本病院薬剤師会東海ブロック 日本薬学会東海支部 合同学術大会 2009, 講演要旨集, p.100, 11月23日, 三重
14. 佐能正剛, 岩瀬恵理, 杉原教美, 加藤善久, 浦丸直人, 藤本成明, 北村繁幸, 太田 茂 (2009). 「環境化学物質の甲状腺ホルモン受容体結合活性とその代謝変動」 環境ホルモン学会第12回研究発表会, 講演要旨集, p.124, 12月7~8日, 東京

- 学部門におけるセミナー「肝ホルモン代謝と甲状腺系ホルモンオスタシス」(7月24日)
- 9) 加藤善久: 厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第25回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」(11月22、23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。
 - 10) 加藤善久, 岡田将平, 跡部一孝, 尾熊隆嘉 (2009). 「APCI-LC/MS/MS による臭素化ジフェニルエーテル関連化合物、polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)、methoxy PBDEs、hydroxy PBDEs の同時定量法の確立: サメ肝臓より hydroxy-PBDEs を検出」 香川発大学・高専連携シーズ発表会, 12月16日, 香川
 - 11) 跡部一孝: 日本薬剤学会第25年会 組織運営委員
 - 12) 跡部一孝: 厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第17回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 岡山」(2月7、8日)(分担) を開催し、タスクフォースとして指導に従事した。
 - 13) 跡部一孝: 厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第18回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 広島」(5月3、4日)(分担) を開催し、タスクフォースとして指導に従事した。
 - 14) 跡部一孝: 厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第25回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」(11月22、23日)(分担) を開催し、タスクフォースとして指導に従事した。
 - 15) 田中伸一郎, 跡部一孝, 加藤善久, 尾熊隆嘉 (2009). 「薬物放出性の高いカチオニックリポソームを用いたより強い抗腫瘍効果実現への検討」 香川発大学・高専連携シーズ発表会, 12月16日, 香川

管理・運営に係ること

尾熊隆嘉:

- 早期体験学習実施委員会委員長
- 就職委員
- 事前学習委員
- 認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員
- チューター (薬学科1年生3名担当、薬学科2年生2名担当、薬学科3年生5名担当、薬学科4年生5名担当、創薬学科4年生2名担当)
- 早期体験学習付添い (5月15日、香川県薬剤師会調剤薬局)
- 早期体験学習付添い (6月6日、総合病院・坂出私立病院)
- 早期体験学習付添い (6月19日、老人介護施設)
- 早期体験学習付添い (7月3日、救命救急講習会)
- 早期体験学習付添い (7月10日、大塚製薬(株)工場見学)
- 第2回 香川薬学部オープンキャンパス (8月2日) 物理系薬学体験学習担当
- 府県別保護者会 (8月23日、高松) 面談担当

加藤善久

- 認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ実施委員長

特許

該当なし

社会貢献

- 1) 尾熊隆嘉: 薬剤学教科検討委員
- 2) 尾熊隆嘉: 日本薬剤学会第25年会 組織委員
- 3) 加藤善久: 環境省環境リスク評価室 PCBの毒性評価に関するワーキンググループ委員
- 4) 加藤善久: 日本トキシコロジー学会評議員
- 5) 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
- 6) 加藤善久: 日本薬剤学会第25年会 組織運営委員
- 7) 加藤善久: 厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第17回 薬剤師のためのワークショップ (中国・四国) in 岡山」(2月7、8日)(分担) を開催し、タスクフォースとして指導に従事した。
- 8) 加藤善久: 広島大学原爆放射線医科学研究所放射線再生医

薬物動態学講座

CBT 委員（薬剤・製剤学分野責任者）

国家試験対策委員（薬剤・製剤学分野責任者）

卒業試験実施委員（薬剤・製剤学分野責任者）

白衛消防隊西地区隊避難誘導・安全防護班班長

チューター（薬学科 1 年生 4 名担当、薬学科 2 年生 1 名担当、薬学科 3 年生 5 名担当、薬学科 3 年生 5 名担当、創薬学科 4 年生 4 名担当）

早期体験学習付添い（5 月 16 日、NP 高松築港調剤薬局）

早期体験学習付添い（6 月 5 日、医療法人社団光風会三光病院）

第 2 回 香川薬学部オープンキャンパス（8 月 2 日）物理系薬学体験実習担当

府県別保護者会（9 月 4 日、高知）保護者個別面談担当

跡部一孝：

認定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

早期体験学習付添い（5 月 29 日、ファーマシィたかまつ薬局）

早期体験学習付添い（6 月 12 日、NP 三谷調剤薬局）

早期体験学習付添い（6 月 19 日、老人保健施設さわやか荘）

早期体験学習付添い（7 月 3 日、救命救急講習会）

早期体験学習付添い（7 月 10 日、大塚製薬(株)工場見学）

第 5 回 香川薬学部オープンキャンパス（3 月 14 日）模擬薬局体験学習担当

第 2 回 香川薬学部オープンキャンパス（8 月 2 日）物理系薬学体験学習担当

第 4 回 香川薬学部オープンキャンパス（10 月 4 日）模擬薬局体験学習担当

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

教育の概要

清: 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、タンパク質-タンパク質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。

外部誌上发表

* 2005年以降 2009年まで

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.
- 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.
- 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.

2008

- 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.
- Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabepazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.
- Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicon* 51, 1496-1498.
- 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

- Yu, S.; Jiao, Q.; Li, S.; Huang, H.; Li, Y.; Pan, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Self-Assembly of Tripyrazolate-Linked Macrocyclic M_2L_4 Cages with Dimetallic Clips. *Org Lett* 9(7), 1379-1382.
- 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.
- Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sugauma, 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-Protected-amino-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.
2. Tsuge, A.; Matsubara, M.; Moriguchi, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Self-assembled coordination cage derived from small-size pyridinophane. Tetrahedron Lett 47, 6607-6609.
 3. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Evaluation of energy transfer in perylene-cored anthracene Dendrimers. Chem Comm 3084-3086.
 4. Kuzuhara, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2006). DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins. J Bio Chem 281(25), 17446-17456.
 5. Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. (2006) Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis. J Am Chem Soc 128(21), 6678- 6669.
 6. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Construction of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks. Tetrahedron 62, 3065-3074.
 7. Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. Chem Commun 1136-1138.
 8. Yamanaka, M.; Yamada, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Selective Formation of Self-Assembling Homo or Hetero Cavitando Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control. J Am Chem Soc 128, 1531-1539.
- 2005**
1. Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. Chem Eur J 11, 5195-5204.
 2. Yu, S-Y.; Huang, H-P.; Li, S-H.; Jiao, Q.; Li, Y-Z.; Wu, B.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Pan, Y- J.; Ma, H-W. (2005). Solution Self-Assembly, Spontaneous Deprotonation, and Crystal Structures of Bipyrazolate-Bridged Metallomacrocycles with Dimetal Centers. Inorg Chem 44, 947-9488.
 3. Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. (2005). Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biological Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry. Chem Pharm Bull 53(8), 1029-1033.
 4. Sugimoto, T.; Sada, K.; Tateishi, Y.; Suzuki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sinkai, S. (2005). Template-assisted control of porphyrin aggregation by ladder-type supramolecular assemblies. Tetrahedron Lett 46, 5347-5350.
 5. Li, H, S.; Huang, P, H.; Yu, Y, S.; Li, Z, Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2005). Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV). Dalton Trans 2346-2348.
 6. Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2005). Intermolecular Hydrogen Bonding of Steroid Compounds: PFG NMR Diffusion Study, Cold-Spray Ionization(CSI)-MS and X-ray Analysis. Chem Pharm Bull 53(7), 792-795.
 7. Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2005). Observation of Water Molecule Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry. Anal Sci 21, 449-451.
 8. Hirayama, Y.; Nakamura, T.; Uehara, S.; Sakamoto, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Iwamura, M. (2005). Synthesis and Characterization of new Polyester Dendrimers from Acetoacetate and Acrylate. Org Lett 7(4), 525-528.

 口頭発表・学会発表

【一般講演】

1. 東屋功, 伊藤文博, 片桐幸輔, 川橋正俊, 清悦久, 檀上博史, 富永昌英, 榎飛雄真, 古田誠, 山口健太郎, (2009). 芳香族スルホンアミドの立体化学と分子間相互作用を用いたネットワーク構造の構築. 日本薬学会第129年会, 3月26日~28日, 京都
2. 菊池貴, 佐藤宗太, 清悦久, 山口健太郎, 藤田誠 (2009). オリゴヌクレオチドによるM₁₂L₂球状錯体の表面装飾. 日本化学会第89春季年会, 3月27日~30日, 千葉
3. 清悦久, 山口健太郎 (2009). CyclodextrinのMS. 第57回質量分析総合討論会, 5月13日~15日, 大阪

社会貢献

清：東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構
客員研究員



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

研究員 吉田 誠 着任年月日：2006年10月1日

最終学歴：2003年3月千葉大学大学院薬学研究科博士後
期課程終了。博士（薬学）

前職：解析化学講座博士研究員

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気に展開するため、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

* 2005年以降 2009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】

1. 東原功, 伊藤文博, 片桐幸輔, 川幡正俊, 清悦久, 檀上博史, 富永昌英, 榎飛雄真, 吉田誠, 山口健太郎, (2009). 芳香族スルホンアミドの立体化学と分子間相互作用を用いたネットワーク構造の構築. 日本薬学会第129年会, 3月26日～28日, 京都
2. 吉田誠, 山口健太郎, (2009). 海綿由来プロモチロシンアルカロイドAplysamine6の全合成. 日本薬学会第129年会, 3月26日～28日, 京都



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. 事前学習（分担）薬学科4年生対象（前期）（宋 時栄）
2. 病態生理学（分担）薬学科3年生対象（前期）（宋 時栄）
3. 薬科学（分担）薬科学科1年生対象（後期）（宋 時栄）
4. 免疫学（分担）薬学科3年生、臨床工学科3年生対象（後期）（宋 時栄）
5. CBT 対策講義（分担）薬学科4年生対象（後期）（宋 時栄）
6. 薬学実習3A 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）
7. 総合薬学演習および卒業実習（病態と薬物治療 精神神経疾患、腎・泌尿生殖器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患）創薬学科4年生対象（後期）（宋 時栄）
8. 特別講義（病態と薬物治療 精神神経疾患、腎・泌尿生殖器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患）秋期卒業生対象（前期）（宋 時栄）
9. 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）

この他、講座配属学生に対する少人数教育として創薬学科4年生、薬学科3、4年生対象の特別実習を担当した。

1) 教育達成目標とその妥当性

担当科目全体に共通する課題として、適切な薬物治療を理解し、学部での最終段階である総合薬学演習および卒業実習において薬物治療を統合的に理解するために、人の病気がどのような仕組みで様々な病像を示すのか、その病態を理解することの重要性は言を俟たない。この点は本研究室で担当した教育活動の中で一貫して重視してきた点であり、講義においては、そうした病態の理解の基礎となる解剖学的、生理学的、薬理的、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3Aにおいて行なった病理組織学実習は、実習面からそうした目標の達成を目指したものである。従来薬学教育では、病気の学習は上として講義を通じて行なわれており、用いる教科書にも図は少なく、文章による叙述中心で、とすれば疾患のイメージがつかみにくかった。従来型教育のこうした通弊を打破すべく、この病理組織学実習では、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。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化を目指すものであるが、その教育目標の達成にも、こうした実習が貢献するものと期待される。また、こうした資料は、創薬学科4年生対象の総合薬学演習、卒業実習における教材の充実にも生かす事ができた。一方で薬科学科1年生対象の薬科学講義においては、高学年での学習において薬物の作用を理解するうえでの必須の重要な要素である受容体、細胞内シグナル伝達系、（最終）効果器の3つについて、具体的なイメージをつかんでもらうよう、時間をかけて薬物開発の事例を交えて解説した。

博士前期課程における教育では、昨年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創設した。本学には神経科学の多様な分野における研究者が在籍しており、21世紀において大きな進展が期待される神経科学に強い学生を育成することには大きな意義があると考えられる。本年度の神経科学コースでは原書購読として、L. R. Squire & E. R. Kandel の手になる“Memory: From Mind to Molecules”の改訂版について、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。こうした輪講だけでなく、関連する学習内容の実習を4講座で分担して行った。本研究室では神経病理組織学実習を担当し、アルツハイマー病、パーキンソン病の剖検標本を用い、研究室のスタッフ全員による少人数教育を行った。また、外来講師として東京大学 大学院新領域創成科学研究科 ゲノム制御医科学分野 菅野純夫教授をお迎えし、特別講義「次世代シーケンサーのゲノム医科学へのインパクト」を行った。

2) 目的達成状況

担当科目の講義を通じて、ヒト疾患の薬物治療を理解するうえで基礎となる解剖学的、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、関連な暗記でなく筋道の通った理解をすることの重要性を繰り返し強調してきた。ま

た定期試験は、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。総合薬学演習および卒業実習は国家試験対策という側面が強いが、薬物治療学と教育上の到達目標は共通している。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。講義の当初は内容が過重ではないかと感じた学生も、国試受験が近づくとその重要性に気づき、改めて質問に訪れることも多い。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、今後の大きな課題である。

薬学科3,4年生対象の特別実習は少数教育の良い機会であり、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の錬成の場とし、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した。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おり、今後こうした少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するためには、単なる講義だけでは十分でないことは明らかである。特に、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は、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 4回
2. 病態生理学 (分担) の講義 90分 (1回あたり) x 3回
3. 薬科学 (分担) の講義 90分 (1回あたり) x 3回
4. 免疫学 (分担) の講義 90分 (1回あたり) x 1回
5. CBT 対策講義 (分担) の講義 90分 (1回あたり) x 2回
3. 特別講義 4時間 (1回あたり) x 2回
4. 薬学実習 3A の講義 90分 (1回あたり) x 6回, 実習指

導 6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 22回、実習 120分 (1回) x 1回

(準備に要した時間はこれらの時間数の 10 倍以上であるが、算定は不能である。)

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 (岡崎雅史、中島健太郎、藤井祐太、加藤千恵子、宋時榮)

Lanosterol 14- α Demethylase (LDM, CYP51) は、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酵素で、真核生物におけるステロール合成経路に必須である。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。成熟ラットの各臓器から抽出した蛋白の Western blot により、広範な臓器で LDM の発現が確認され、肝臓や副腎、精巣、卵巣、小腸での発現は強く、大脳皮質、小脳、坐骨神経では中等度の発現が認められた。LDM の神経系における機能的役割は不明の点が多い。抗 LDM 抗体を用いた成熟ラット脳での免疫組織化学的検索によって、LDM 免疫活性は、オリゴデンドログリアのマーカーである CNP (2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase) の免疫活性や、神経線維を取り巻く髄鞘のマーカー蛋白である MBP (myelin basic protein) 免疫活性と共存していた。幼弱ラットでは神経細胞でも免疫活性が認められた。Laser capture microdissection (LCM) 顕微鏡によって取り分けた生後各週齢のラットの脳皮質、白質から抽出したタンパクを用いて、それぞれの部位における LDM の生後変化を Western blot によって比較したところ、皮質では出生直後から認められ、この発現レベルは P14 までほとんど変化が認められず、その後の生後発達過程で減少し、生後 8 週では痕跡的な発現しか認められなくなるのに対し、白質では出生直後の発現は弱く、P14 まで次第に増加した後、減少していった。生後各週齢のラット大脳の免疫組織学的解析では、大脳皮質、白質においてこの Western blot の所見と符合する LDM 免疫活性の変化が認められた。一方、スナネズミの片側総頸動脈を 10 分間クリッピングして脳虚血状態にした後に、血流を再開した。この後の回復過程で、脳虚血負荷側大脳白質では対側の正常対照脳に比べて LDM 免疫活性が増加した。また cuprizone 誘発脱髄後の髄鞘再生モデルマウス脳では、脱髄の進行に伴う白質での LDM 免疫活性の減少と髄鞘再生過程での増大が観察された。こうした LDM 免疫活性の変化は、MBP 免疫活性の変化と概ね相関していた。これらの結果は、LDM



と髄鞘形成の関わりを示唆する。そこで、*in vitro* で明瞭な髄鞘形成が認められる、神経細胞とグリア細胞から成る *aggregate culture* を樹立し、髄鞘形成に伴う LDM の発現変化や、LDM 阻害剤の髄鞘形成に与える影響を検討している。

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 (藤井祐太、中島健太郎、岡崎雅史、加藤千恵子、宋時榮)

Stearoyl-CoA desaturase(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、ヒトでは2つのアイソフォーム (SCD1とSCD5)、マウスでは4つのアイソフォーム(SCD1-SCD4)が特定されている。マウス大脳の total RNA から得た cDNA を用い、マウス SCD の4つのアイソフォームそれぞれに特異的なプライマーで PCR を行い、発現を検討した結果、大脳では、SCD1とSCD2が主に発現している事がわかった。抗 SCD 抗体での Western blotting によって、脳での 40kDa 蛋白発現を確認した。SCD1 の mRNA とタンパクは、軸索を切断したニューロンの再生過程において発現が上昇する事が報告されており、神経系の損傷からの再生過程における SCD の関与が考えられる。一方でオレイン酸は髄鞘の主要な構成成分であり、その合成の key enzyme である SCD が、髄鞘の形成や再生に関与している可能性が考えられる。Cuprizone をマウスに経口投与すると脱髄が惹起され、投与を中止し正常餌に戻すと髄鞘再生が起こる。Cuprizone 投与6週例では、海馬 CA1 領域、大脳皮質、大脳白質いずれの部位においても、対照例に比べて SCD 免疫活性が顕著に上昇しており、正常餌に代えて5週目でも、比較的高いレベルを維持していた。大脳皮質、海馬では神経細胞の細胞体での発現が増大しており、一部では SCD と MAP2 の二重染色を行ったところ、この2つは共存していたことから、樹状突起での発現も増大していることがわかった。また cuprizone 投与マウスの大脳白質において、抗 SCD 抗体と抗 S100 抗体による二重免疫染色を行ったところ共存していたことから、大脳白質ではアストロサイトでの発現が確認された。これと合致して、SCD2 mRNA に対する DIG 標識された RNA probe を用いた *in situ hybridization* によって大脳白質に検出できた特異的なシグナルの一部は GFAP との共存が確認された。Cuprizone 投与後の脱髄、髄鞘再生過程での SCD1、2 の mRNA の変化を定量的 PCR によって解析している。スナネズミの片側総頸動脈を10分間クリッピングして脳虚血状態にした後に、血流を再開し脳虚血状態にした。この脳虚血賦課側の大脳半球と、反対側大脳半球を対照として、SCD 免疫活性の変化をみた。その結果、脳虚血側では対照側に比べて有意に SCD 免疫活性が上昇していた。これらのことから、SCD は脳に対する多様な侵襲が加わった際に発現が増大するものと考えられ、その機能的意義が注目される。

3. p45Bcnt 蛋白の機能解析 (中島健太郎、岡崎雅史、藤井祐太、加藤千恵子、宋時榮)

Bcnt (*bcnt^{trj}*) は酵母からヒトまで広範な生物種で保存されている遺伝子であり、*bcnt* の遺伝子重複とレトロトランスポソンの挿入により生じたと考えられるパラログ遺伝子 (*bcnt^{trj}*) は反芻類特異的な遺伝子である。近年、我々は、*bcnt^{trj}* がさらに重複してできたと考えられる *bcnt^{trj}-2* を同定し、報告した。生物進化過程において、このような機構により創出された分子が、それぞれ遺伝子として保存されるためには、新たな機能の獲得が重要と考えられるが、これまでにこれらの遺伝子の機能的役割の違いは明らかになっていない。ヤギにおいて、3つの遺伝子がコードするタンパク質の発現解析の結果、脳と精巣で共通して、3つのタンパク質全てが発現していた。特に脳では p45Bcnt、p97Bcnt、p97Bcnt-2 が、それぞれ神経細胞の細胞質、核、軸索と異なった細胞内局在を示した。このような局在の違いは機能的差異を反映していると考えられるため、生物進化過程において重要な分子多様化に、新たな機能獲得が必要であることが示唆される。一方、これまでの初代培養アストロサイトをを用いた *bcnt^{trj}* とレポーター遺伝子の導入実験において、p45Bcnt は核に局在することから、p45Bcnt は他の分子との相互作用により、核・細胞質間輸送しているのではないかと考えられる。現在、詳細な機能解析のために必要な抗 p45Bcnt 抗体の作製と、Yeast-two hybrid 法による相互作用タンパク質の同定を検討している。

2) 目標達成状況

課題 1、2: 学会発表 (第 32 回日本分子生物学会年会) 修士論文として、英文論文を作成中。

課題 3: 学会発表 (第 32 回日本分子生物学会年会) これまでのデータをまとめて、英文論文 2 報を作成中。

3) 成果の概要と自己評価

個別課題の成果概要は 1) 参照。

修士課程学生の課題のまとめに相当程度のエネルギーを要したが、ようやくまとめられる段階まで来た点、それらの研究に用いる為の laser capture microdissection を用いた解析技法、微量の病理検体からの遺伝子発現に関する情報を得る為の技術的工夫に進歩があった点は評価できる。ただし、全体として論文投稿が予定より遅れがちになっている点は反省すべきで、5段階での自己評価は 3 となる。

4) 今後の課題

分子生物学的手法など解析手段の多様化が見込まれ、オーソドックスな組織学的手法によって同定した個体レベルでの病変を、分子レベルでの解析につなげていくことが大きな課題であったが、このために必要な、3) に記載したような技法の面で進歩があり、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での解析を加速する必要がある。

5) 外部資金導入実績

a. 平成 21 年度厚生労働省長寿医療研究委託事業

神経科学研究所

課題番号 21 指-6 「筋再生メカニズムに基づいた高齢者の尿失禁に対する新しい治療法の開発」 分担研究「ヒト筋幹細胞を用いた再生医療の安全性、安定性評価に関する病理組織学的研究」 300 万円

b.平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 課題番号 H19-長寿-一般-001「高齢者の切迫性尿失禁に対する膀胱壁内 A 型ボツリストキシン注入療法の実施施設臨床試験と腹圧性尿失禁に対する新規治療法の開発」 分担研究「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」 50 万円

c.平成 21 年度科学研究費補助金(基盤研究 C) 課題番号 20500347 「グリア細胞における脂質代謝が仲介する脳病変制御および修復機構の解明」 117 万円(間接経費、共同研究者への分担金を含む)

d.平成 21 年度科学研究費補助金(基盤研究 C) 課題番号 21580247 「海洋深層水中の COX - I 抑制物質の探索」(研究代表 高知大・教育研究部医療学系 笹栗志朗教授) 分担研究 10 万円

e.平成 20 年度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

6) 内部・外部との共同研究

a. 木学生体防御学講座(岩田教授): 課題「種々のホルモンやビタミン A,D 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関する研究」

b. 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」

c. 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rotein E 発現からみた神経疾患の病態と制御」

d. いわき明星大学 薬学部 岩下新太郎教授: 課題「Bent フォスホリラー蛋白の機能的役割に関する研究」

外部誌上発表

2009

- 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).
- 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 Immunology* 21:361-77 (2009).

2007

- 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).

- Moritake S., Taira S., Ichihayashi Y., Morone N., Song S.-Y., Hatanaka T., Yuasa S., and Setou M. Functionalized ultrananomagnetic particles for an in vivo delivery system. *J Nanosci Nanotechnol* 7: 937-944 (2007).
- 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).
- 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 bullectomy-induced cholinergic neurodegeneration in mice. *J Pharmacol Sci*,105: 122-6 (2007).
- 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)
- 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)
- Iwashita S., Song S.-Y. RasGAPs: A master regulator of extracellular stimuli for homeostasis of cellular functions. *Molecular BioSystems*, in press.

2006

- Uchihara T., Sanjo N., Nakamura A., Han K., Song S.-Y., St. George-Hyslop P. and Fraser P.E. (2006) Transient abundance of presenilin 1 fragments/nicastrin complex associated with synaptogenesis during development in rat cerebellum. *Neurobiol Aging* 27: 88-97.
- Satake S., Song S.-Y., Cao Q., Satoh H., Rusakov D.A., Yanagawa Y., Ling, E.-A., Imoto K., and Konishi S. (2006) Characterization of AMPA receptors targeted by the climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J Neurosci*. 26: 2278-2289

- Iwashita S., Ueno S., Nakashima K., Song S.-Y., Ohshima K., Tanaka K., Endo H., Kimura J., Kurohmaru M., Fukuda K., David L., and Osada N. (2006) A tandem gene duplication followed by recruitment of a retrotransposon created the paralogous bucentaur gene (*bcent⁹⁷*) in the ancestral ruminant. *Mol Biol Evol*. 23: 798-806

- Mora J.R., Iwata M., Eksteen B., Song S.-Y., Junt T., Senman B., Otipoby K.L., Yokota A., Takeuchi H., Ricciardi-Castagnoli P., Rajewsky K., Adams D.H., von Andrian U.H. (2006). Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science*, 314: 1157-1160

2005

- Kitazawa M., Yamakuni T., Song S.-Y., Kato C., Tsuchiya R., Ishida M., Suzuki N., Adachi E., Iwashita S., Ueno S., Yanagihara N., Taoka M., Isobe T., Ohizumi Y. (2005) Intracellular cAMP controls a physical association of V-1 with



CapZ in cultured mammalian endocrine cells. *BBRC* 331, 181-186.

ついで考えよう」 11月11日

(宋 時榮、中島健太郎、岡崎雅史、藤井祐太、加藤千恵子)

2. Osada T, Tamamaki N, Song S-Y, Kakazu N, Yamazaki Y, Makino H, Sasaki A, Hirayama T, Hamada S, Nave K-A, Yanagimachi R and Yagi K. (2005) Developmental pluripotency of the nuclei of neurons in the cerebral cortex of juvenile mice. *J Neurosci*, 25: 8368-8374.
3. Bravou V., Nishitani H., Song S-Y, Taraviras S. and Varakis J. (2005) Expression of the licensing factors Cdt1 and Geminin in human colon cancer. *Int J Oncol* 27: 1511-1518.

管理・運営に係ること

宋：実験動物委員会、生命倫理委員会、学生委員会 委員

[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. Iwashita S., Sakamoto T., Nakashima K., Kato C., Ohno-Iwashita Y., Song S-Y, and Kohno T. (2009) Bcnt family members are intrinsically disordered and calmodulin-associated proteins. The 82st Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society. October 21-24, Kobe, Japan.
2. Okazaki M., Nakashima K., Fujii Y., Kato C., Song S-Y. (2009). Expression of Lanosterol 14- α Demethylase in the brain and its changes during myelination and remyelination. The 32st Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. December 8-12, Yokohama, Japan.
3. Fujii Y., Nakashima K., Okazaki M., Chieko Kato., Song S-Y. (2009) Expression of Stearoyl-CoA desaturase isoforms in the brain and their changes during the processes of experimental demyelination and remyelination. The 32st Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. December 8-12, Yokohama, Japan.
4. Nakashima K., Iwashita S., Kato C., Song S-Y. (2009). Functional diversity of Bcnt family genes, and intracellular localization of ancestral Bcnt in the nervous system. The 32st Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. December 8-12, 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) 香川県立三木松高等学校 1年生対象 「総合的な学習の時間」(校外体験学習) 「ピンチ! 地域の健康問題に

ANNUAL REPORT

2009

VOLUME 4

**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 fourth 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 fourth 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.

Yuji Makino, Ph.D., Dean
Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

Contents

Preface to the second issue of *The Annual Report*

Short History of *The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences* 155

Reports

Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics 157
Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry 159
Laboratory of Analytical Chemistry 163
Laboratory of Physical Organic Chemistry 171
Laboratory of Pharmaceutical Sciences 175
Laboratory of Medicinal Chemistry 179
Laboratory of Biodefense Research 181
Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience 183
Laboratory of Pharmacology 185
Laboratory of Pharmaceutics 187
Laboratory of Functional Biology 189
Laboratory of Physiological Chemistry 195
Laboratory of Molecular Biology 199
Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences 203
Laboratory of Neurobiophysics 205
Laboratory of Neurophysiology 209
Laboratory of Radiochemistry 213
Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 215
Center for Instrumental Analysis 219
SENKA Endowed Laboratory of Practical Drug Discovery and Development 221
Institute of Neurosciences	
Division of Histopathology 223

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.



Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Staff

Masaki Ninomiya, Ph. D.

Professor since 2008

Doctor of medical science, University of Kagawa, 1995

Naomi Iihara, Ph. D.

Associate Professor since 2005

Pharm.D. University of Okayama, 2004

Akira Nakatsuma, Ph. D.

Research associate since 2005

Pharm.D. University of Okayama, 2001

Hitomi Yokota

Visiting Professor since 2009

School of Pharmaceutical Sciences, Osaka university, 1970

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

Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics

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

* 2005-2009

[Original papers]

2009

1. 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.
2. 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
3. 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.

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.

2006

1. Kawazoe, H., Kubo, T., Iihara, N., Doi, C., Okujyoh, M., Fukuoka, N., Fujimoto, S., Kanaji, N., Bandoh, S., Ishida, T., Takiguchi, Y., and Houchi, H. (2006). Monitoring the side effects of cancer chemotherapy with patients—The participation of patients in cancer therapy and sharing patient information—. *YAKUGAKU ZASSHI* 126, 629-642.
2. Hidaka S., Okamoto Y., Uchiyama S., Nakatsuma A.,

Hashimoto K., Ohnishi T. S., Yamaguchi M. (2006). Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evidence-based Compl Alt Med*, 24 April.

2005

1. Kawazoe, H., Iihara, N., Doi, C., and Morita, S. (2005). Impact of prescription-term deregulation with revised medical service fees on drug therapy management. *YAKUGAKU ZASSHI* 125, 959-969.
2. Imai H., Era S., Hayashi T., Negawa T., Matsuyama Y., Okihara K., Nakatsuma A., Yamada H. (2005). Effect of propolis supplementation on redox state of human serum albumin during high-intensity *Kendo* training. *Adv Exerc Sporta physiol* 11, 109-113.

[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 (currently known as Tokyo University of
Pharmacy and Life Sciences), 1994

Taketo Okada, Ph. D.

Assistant Professor since 2005

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

Kanami Mori-Yasumoto, Ph. D

Research Associate since 2005

Ph. D., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of
Tokushima, 2008

Research

We conduct chemical and biological research on the components of medicinal plants and crude drugs in order to advance the development of therapeutic pharmaceuticals. The lab focuses on determining the structure of potential compounds, the relationship between that structure and their biological activity, and the role of genes in the biosynthesis of compounds and their function in human physiology. In addition, new avenues in systems biology and metabolomics are being explored and there is ongoing research on the prevention of illegal drug circulation and use, and on the evaluation of drug quality.

I. 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 *L. major*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, and *L. peruviana*, exhibited significant activity against the pathogenic protozoan, and newly assay method. Recently, we isolated leishmanicidal benzoquinones and hydroquinones from *Diospyros burmanica*.

IV. Research on Medicinal Plants and Traditional Medicines 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 resources including plants, and their mixtures are known as "traditional Chinese medicine", or "Kampo medicines" in Japan. They have been used as drugs because they have pharmacological effects due to the various biologically active metabolites they contain.

The *Ephedra* plant, or 'Ma Huang' of traditional Chinese medicine, is one of the oldest medicinal plants known to mankind. More than 45 species of *Ephedra* plants exist and 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 *Ephedra* plants.

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. Metabolomics of Medicinal Plants and Traditional Medicines: Metabolite Fingerprinting and Identification of Marker Metabolites by Comprehensive Metabolite Analysis and Multivariate Analysis

Metabolomics is comprehensive and global analysis of diverse metabolites produced in cells and organisms and has greatly expanded the metabolite fingerprinting and profiling, and the selection and identification of marker metabolites. The methodology of metabolomics typically employs the two principal analysis techniques. One is the analytical chemistry aiming at comprehensive, simultaneous, high-throughput and accurate metabolite analysis. The other is the computational sciences of the multivariate analysis to statistically process the massive amount of analytical chemistry data, and the bioinformatics for numerical analysis to assign analytical chemistry data to known metabolites and chemical structures. In our current research, the comprehensive metabolite analysis has been demonstrated to 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 analyses such as principal component analysis (PCA) and self-organizing map (SOM) analysis. By a metabolomic approach to medicinal plants and traditional medicines, we hope that the correlation between the chemically diverse metabolites and the pharmacological effects and biological activities 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' 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.

VI. Research on development of preparative separation method of biologically active natural products by centrifugal partition chromatography

The roots of *Codonopsis* sp. (Campanulaceae) have been used in folk medicine in China, Korea, and Japan for the treatment of bronchitis, cough, spasm, and inflammation. Recently, it was demonstrated that a hot water extract of *C. lanceolata* roots promoted spermatogenesis and improved sexual motion. Moreover, three phenylpropanoids were identified as the active compounds that promoted spermatogenesis, while several saponins, including lancemaside A, were isolated, and lancemaside A was identified as the active compound that improves sexual motion. Although it is assumed that *C. lanceolata* roots are highly safe since they have been used for a long time, general and specific toxicity tests for safety assurance of the active integrants are required. In general, a large amount of purified compounds is required to assess the effectiveness and to perform safety tests. Therefore we attempted to develop a simple and efficient method for the preparative isolation of lancemaside A from the hot water extract of *C. lanceolata* roots, and resulted in the successful preparative separation of lancemaside A along with two other saponins from the saponin fraction of *C. lanceolata* by CPC.

Publications

* 2005-2009

[Original papers]

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., Koderu, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2009). Simultaneous determination of seven saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Nat Med* 63, 52-57.
3. Matsushima, Y., Shirota, O., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., and Eguchi, F. (2009). Effects of *Psilocybe argentipes* on marble-burying behavior in mice. *Biosci, Biotechnol, Biochem* 73, 1866-1868.
4. Oshimi, S., Deguchi, J., Hirasawa, Y., Ekasari, W., Widyawaruyanti, A., Wahyuni, T.S., Zaini, N.C., Shirota, O.,



- and Morita, H. (2009). Cassiarins C-E, Antiplasmodial Alkaloids from the Flowers of *Cassia siamea*. *J Nat Prod* 72, 1899-1901.
5. Suzuki, A., Shirota, O., Mori, K., Sekita, S., Fuchino, H., Takano, A., and Kuroyanagi, M. (2009). Leishmanicidal active constituents from Nepalese medicinal plant Tulsi (*Ocimum sanctum* L.). *Chem Pharm Bull* 57, 245-251.
- 2008**
6. 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.
 7. 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.
 8. Fuchino, H., Sekita, S., Mori, K., Kawahara, N., Satake, M., and Kiuchi, K. (2008). A New Leishmanicidal Saponin from *Brunfelsia grandiflora*. *Chem Pharm Bull* 56 (1) 93-96
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Ichikawa, M., Ohta, S., Komoto, N., Ushijima, M., Kodera, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). Rapid identification of triterpenoid saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Nat Med* 62 (4), 423-429.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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**
1. 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.
 2. 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.
- 2006**
3. Shirota, O., Nagamatsu, K., and Sekita, S. (2006). Neo-clerodane Diterpenes from the Hallucinogenic Sage *Salvia divinorum*. *J Nat Prod* 69, 1782-1786.
 4. Sekita, S., Arimoto, K., Kondo, S., Satake, M., Terabayashi, S., Moriyasu, M., Yamazaki, K., and Yamamoto, Y. (2006). Study of reference crude drug standards for quality testing. *Iyakuhin Kenkyu* 37, 515-540.
 5. Fuchino, H., Sekita, S., and Kiuchi, F. (2006). Methods for chemical identification of BENINCASAE Semen by TLC. *Iyakuhin Kenkyu* 37, 493-496.
 6. Someya, K., Mikoshiba, S., Okumura, T., Takenaka, H., Ohdera, M., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2006). Suppressive effect of constituents isolated from kernel of *Prunus armeniaca* on 5 α -androst-16-en-3-one generated by microbial metabolism. *J Oleo Sci* 55, 353-364.
 7. Guo, Y., Tsuruga, A., Yamaguchi, S., Oba, K., Iwai, K., Sekita, S., and Mizukami, H. (2006). Sequence analysis of chloroplast chlB gene of medicinal *Ephedra* species and its application to authentication of ephedra herb. *Biol Pharm Bull* 29, 1207-1211.
 8. Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., Satake, M., and Kiuchi, F. (2006). In vitro leishmanicidal constituents of *Milletia pendula*. *Chem Pharm Bull* 54, 915-917.
 9. Nakamura, Y., Yomura, K., Kamoto, T., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Niitsu, K., Terabayashi, S., Takeda, S., Sasaki, H., Arimoto, K., Okada, M., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2006). Physicochemical quality evaluation of natural compounds isolated from crude drugs. *J Nat Med* 60, 285-294.
- 2005**
10. Yamasaki, K., Kawaguchi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2005). Identification test of *Polygonum multiflorum* (Heshouwu) root and its component determination. *Iyakuhin Kenkyu* 36, 555-563.
 11. Yamasaki, K., Kawaguchi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2005). Identification test of Citrus Unshiu peel (chimpi) and related crude drugs from *Citrus* species and quantification of flavonoid-glycosides in the crude drugs. *Iyakuhin Kenkyu* 36, 545-554.
 12. Yotoriyama, M., Ishihara, E., Kato, Y., Nagato, A., Sekita, S., Watanabe, K., and Yamamoto, I. (2005). Identification and determination of cannabinoids in both commercially available and cannabis oils stored long term. *J Health Sci* 51, 483-487.
 13. Takahashi, T., Tsuchida, T., Uno, T., Sekita, S., Satake, M., and Yoshida, N. (2005). Study on the botanical origins of "toki". Analysis of chemical constituents of wild *Angelica* species distributed in Hokkaido. *Natural Medicines* 59, 157-163.
 14. Saito, K., Toyo'oka, T., Kato, M., Fukushima, T., Shirota, O., and Goda, Y. (2005). Determination of psilocybin in hallucinogenic mushrooms by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection. *Talanta* 66, 562-568.
 15. Okada, T., Hirai, M. Y., Suzuki, H., Yamazaki, M., and Saito, K. (2005). Molecular characterization of a novel quinolizidine alkaloid *O*-tigloyltransferase: cDNA cloning, catalytic activity of recombinant protein and expression analysis in *Lupinus* plants. *Plant Cell Physiol* 46, 233-244.



Staff

Professor: Kentaro Yamaguchi, Ph. D (Apr. 2004)

Educational History:

Graduated from University of
Electrocommunications in Mar. 1975
Ph. D (Tokyo University)

Latest Work Record:

Associate Professor in Chiba University

Associate Professor: Wataru Setaka, DS (Apr. 2009)

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tohoku University in Mar.
1999

Latest Work Record:

Assistant Professor in Tohoku University

Assistant Professor: Masatoshi Kawahata, Ph. D

Educational History:

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

Assistant Professor: Fumihito Ito, Ph. D

Educational History:

Graduated from Graduate School of Chiba
University in Mar. 2008

Research

Laboratory of Analytical chemistry has designated that it contributes to pharmaceutical technology with analyzing molecular structures, physical properties, chemical reactivity, and functions. The connection between dynamic behavior of biomolecules and its reactivity-function relationship as well as the detection of unstable reaction intermediate in solution are our major subjects. We have been engaged in the study to produce new analysis method, which reveals the generating mechanism of the outstanding functionalities and the physical properties of the materials in solution based on microanalysis in the atomic resolution. We also develop the analytical and chemical technique in solution that is based on quantum mechanics and statistical mechanics. These results might be applied to pharmaceutical organic synthesis.

Development in the field of mass spectrometry:

In the laboratory, we have succeeded in the development of the 'Cold-Spray Ionization (CSI)' method. CSI is designed for mass spectrometric detection of labile organic species. It may be an appropriate method to analyze in solution the structures of biomolecular complexes, labile organic species including Grignard reagents, asymmetric catalysis, and supermolecules. The method, a variant of Electrospray ionization (ESI)-MS, operates at low temperature, allow simple and precise characterization of labile non-covalent complexes that are difficult or impossible to observe by conventional MS techniques, including fast atom bombardment (FAB), and matrix

assisted laser desorption ionization (MALDI), as well as ESI.

Biopolymer analysis:

The behavior of important in vivo molecule such as protein, nucleic acid, and lipid, will be made clear by using our newly developed method CSI mass spectrometry. The structure of multistranded DNA of duplex, triplex and quadruplex DNA have been examined by electrospray ionization (ESI) MS. However, non-covalent complexes of multiply stranded DNA are difficult to observe by conventional methods, because of their low melting temperature (T_m). The characterization of triple- and quadruple-stranded oligodeoxynucleotides was carried out by means of CSI-MS. In consequence, it is proved that DNA has been made clear to take hyper-stranded structures combining various multiply stranded helical components.

Analysis of organic reaction mechanism:

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

Publications

* 2005-2009

2009

1. Honjo, T.; Tsumura, T.; Sano, S.; Nagao, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2009). A Chiral Bifunctional Sulfonamide as an organocatalyst: Alcoholysis of *s*-Symmetric Cyclic Dicarboxylic Anhydrides. *Synlett* 20, 3279-3282.
2. Kohmoto, S.; Kuroda, Y.; Someya, Y.; Kishikawa, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2009). Hydrogen-Bonded Dimers of 3,5-Bis(hydroxymethyl)benzoic Acids: Novel Supramolecular Tectons. *Crystal Growth & Design* 9(8), 3457-3462.
3. Kawahata, M.; Endo, T.; Seki, H.; Nishikawa, K.; Yamaguchi, K. (2009). Polymorphic Properties of Ionic Liquid of 1-Isopropyl-3-methylimidazolium Bromide. *Chem. Lett.* 38(12), 1136-1137.
4. Yasuike, S.; Hagiwara, J.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Kakusawa, K.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2009). Synthesis of Optically Active P-Chirogenic Ferrocene-Fused Benzophosphole by Diastereoselective Intramolecular Cyclization of phosphanylferrocene Derivatives. *Heterocycles* 78(12), 3001-3010.
5. Yoshida, M.; Yamaguchi, K. (2009). Total Synthesis of the Marine Bromotyrosine Alkaloid Moloka'iakitamide. *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.
- 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). Iodomethyl-Catalyzed Oxidative Cleavage of Carbon-Carbon Double and Triple Bonds Using *m*-Chloroperbenzoic Acid as a Terminal Oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 1382-1383.
 - Kawakami, S.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2009). Chemical Constituents of Imported *Rosae Fructus*. *J. Nat. Med.* 63, 46-51.
 - Danjo, H.; Hirata, K.; Yoshigai, S.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K. (2009). Back to Back Twin Bowls of D_3 -Symmetric Tris(spiroborate)s for Supramolecular Chain Structures. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 1638-1639.
 - Suda, K.; Saito, N.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ogura, Y.; Suzuki, K. T.; Ishikawa, T. (2009). Semi-quantitative Approaches to the Coordination Ability of *o*-Bisguanidinobenzenes with Metal Salts. *Heterocycles* 77(1), 375-387.
 - Ito, F.; Kumamoto, T.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2009). Synthetic Studies Toward Miroestols: Trials for Elongation of the Methyl Group of 5-Substituted 2-Methyl-2-Cyclohexanone to 3-Methyl-2-Butenyl Function. *Tetrahedron* 771-785.
 - Sasaki, M.; Ikemoto, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2009). [2,3]-Wittig Rearrangement of Enantiomerically Enriched 3-Substituted 1-Propenyloxy-1-phenyl-2-propen-1-yl Carbanions: Effect of Heteroatoms and Conjugating Groups on Planarization of an α -Oxy-Benzylcarbanion Through a Double Bond. *Chem. A European Journal* 155, 4663-4666.
 - Yashio, K.; Kawahata, M.; Danjyo, H.; Yamaguchi, K.; Nakamura, M.; Imamoto, T. (2009). Construction of Optically Active Multimetallic Systems of Rhodium(I), Palladium(II), and Ruthenium(II) with a P-chiral Tetrakisphosphine Ligand. *J. Organomet. Chem.* 97-102.
 - 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-Dichlorodehydroabiatic Acid: Design, Synthesis and BK Channel-Opening Activity. *Bioorg & Med Chem Lett* 6386-6389.
 - Yamamoto, Y.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2008). Formation of 1,4-diphosphinobenzenes via *Tele*-substitution on Fluorobenzenechromium Complexes. *J Organomet Chem* 3546-3552.
 - Hori, T.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2008). Nonplanar Structures of Thioamides Derived from 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane. Electronically Tunable Planarity of Thioamides. *J Org Chem* 9102-9108.
 - Kato, T.; Okamoto, I.; Masu, H.; Katagiri, K.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I. (2008). Polymorphism and Pseudopolymorphism of an Aromatic Amide: Spontaneous Resolution and Crystal to Crystal Phase Transition. *Crystal Growth & Design* 8(10), 3871-3877.
 - Mandal, B. K.; Suzuki, K. T.; Anzai, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2008). A SEC-HPLC-ICP MS Hyphenated Technique for Identification of Sulfur-Containing Arenic Metabolites in Biological Samples. *J Chromatogr B* 874, 64-76.
 - Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B. (2008). Encapsulation of Aromatic Molecules in Hexanuclear Arene Ruthenium Cages: A Strategy to Build Up Organometallic Carceplex Prisms with a Dangling Arm Standing Out. *Organometallics* 27, 4346-4356.
 - Akhtarul A.; Tsuda, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2008). Translation of Helical Chirality from Polymer into monomer: Supramolecular Polymerization of a Chirality-Memory Molecule with an Asymmetric Pd(II) Complex. *Tetrahedron* 64, 8264-8270.
 - Yoshida M.; Yamaguchi, K. (2008). Total Synthesis of Dispyrin, Purpurealidin E, and Aplysamine-1. *Chem Pharm Bull* 56(9), 1362-1363.
 - Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Chirality Transfer from Epoxide to Carbanion: Base-Induced Alkylation of *o*-carbamoyl Cyanohydrins of β -Silyl- α,β -epoxy Aldehyde. *Eur J Org Chem* 3061-3064.
 - Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabeprazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.
 - Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicon* 51, 1496-1498.
 - Sasaki, M.; Hashimoto, A.; Tanaka, K.; Kawahata, M.;



- Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Diastereoselective Brook Rearrangement-Mediated [3+4] Annulation: Application to a Formal Synthesis of (+)-Laurallene. *Org Lett* 2049-2051.
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 Nitromines. *Tetrahedron* 64, 1388-1396.
 17. Qin, W.; Yasuike, S.; Kakusawa, N.; Sugawara, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2008). Triarylantimony Dicarboxylates as Pseudo-halides for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction with Arylboronic Acids and 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 Cyanophenyldisilane-(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...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 p-p 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 M₁₂L₄ 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.; Sugauma, 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.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Setaka, W.; Ohmizu, S.; Kabuto, C.; Kira, M. (2007). A Molecular gyroscope Having Phenylene Rotaxanes without Polar Functional Groups. *Chem Lett* 36, 1076-1077.
 - Phan, S.T.; Setaka, W.; Kira, M. (2007). Ring-Closing Metathesis for the Synthesis of Phenylene-Bridged Silamacrocycles. *Chem Lett* 36, 1180-1181.
 - 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.
- 2006**
- Watanabe, Y.; Namba, A.; Umezawa, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Higuchi, T. (2006). Enhanced catalase-like activity of manganese salen complexes in water: effect of a three-dimensionally fixed auxiliary. *Chem Comm* 47, 4958-4960.
 - Katahara, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K. (2006). Takayama, H. Three new phlegmarine-type lycopodium alkaloids, lycoposerramines-X, -Y and -Z, having a nitron residue, from lycopodium serratum. *Heterocycles* 69, 223-229.
 - Konno, F.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Concise Synthesis of Arnottin I and (-)-Arnottin II. *J Org Chem* 71, 9818-9823.
 - Yamamoto, Y.; Koizumi, T.; Katagiri, K.; Furuya, Y.; Danjo, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K. (2006). Facile Synthesis of Highly Congested 1,2-Diphosphenobenzenes from Bis(phosphine) boronium Salts. *Org Lett* 8(26), 6103-6106.
 - 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.
 - Masu, H.; Mizutani, I.; Kato, T.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S. (2006). Naphthalene- and Anthracene-Based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and Application to a chiral Photochromic Asystem Using Retro [4+4]Cycloaddition. *J Organomet Chem* 71, 8037-8044.
 - Kato, T.; Okamoto, I.; Tanatani, A.; Hatano, T.; Uchiyama, M.; Kagechika, H.; Masu, H.; Katagiri, K.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2006). Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Chirality* 12, 269-277.
 - Horikawa, M.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Takaoka, S.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; Kawase, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Tsunoda, T. (2006). Uroleuconaphins A1 and B1, two red pigments from the aphid Uroleucon nigrotuberculatum (Olive). *Tetrahedron* 62, 9072-9076.
 - Dillip K. Chand, Biradha, K.; Kawano, M.; Sakamoto, K.; Yamaguchi, K.; Fujita, M., (2006). Dynamic Self-Assembly of an M3L6 Molecular Triangle and an M4L8 Tetrahedron from Naked Pd^{II}Ions and Bis(3-pyridyl)- Substituted Arenes. *Chem Asian J* 1-2, 82-90.
 - Kawahata, M.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). 1,8-Bis (dimethylethyleneguanidino) naphthalene. *Acta Cryst E* 62, 4549-4550.
 - Disadee, W.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Guanidinium Ylide Mediated Aziridination: Identification of a spiro Imidazolidine Oxazolidine Intermediate. *J Org Chem* 71(17), 6600-6603.
 - Kawahata, M.; Saito, N.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). (4R, 5R)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenyl- imidazolidin-2-one. *Acta Cryst E* 62, 3488- 3489.
 - Nagao, Y.; Miyamoto, S.; Takeshige, H.; Hayashi, K.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2006). Highly Stereoselective Asymmetric Pummerer Reaction that Incorporate Intermolecular Nonbonded S interactions. *J. Am Chem Soc* 128, 9722-9729.
 - Masu, H.; Mizutani, I.; Ono, Y.; Kishikawa, K.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2006). Phase-Dependent Emission of Naphthalen- Anthracene-Based Concave Shaped Molecules. *Cryst Growth Des* 6(9), 2086-2091.
 - 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.
 - Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Azuma, I.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H. (2006). Solvent dependent Conformational Switching of *N*-phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. *Crystal Growth&Design* 6(9), 2007-2010.
 - Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ito, T.; Ishikawa, T. (2006). 2,2'-o-phenylenebis- (1,3-dimethyl- guanidine). *Acta Cryst E* 62, 3301-3302.
 - Takeuchi, D.; Inoue, A.; Osakada, K.; Kobayashi, M.; Yamaguchi, K. (2006). Palladium- Complex-Promoted Living Polymerization of 2-Alkoxy-1-Methylene cyclo-cyclopropanes. Synthesis of Linear and cyclic polymers and block copolymers Having Alkoxy and vinylidene Groups. *J Org Chem* 25, 4062-4064.
 - 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.
20. Tominaga, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2006). Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocyclic Framework and Lanthanum Cations. *Chem Lett* 30, 718-719.
 21. Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. (2006). Structure and Reaction Pathway of TMP-Zincate: Amido Base or Alkyl Base? *J Am Chem Soc* 128(27), 8748-8750.
 22. 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.
 23. Mizuno, Y.; Alam, Md.; Tsuda, A.; Kinbara, K.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2006). Hermaphroditic Chirality of a D_2 -Symmetric Saddle-Shaped Porphyrin in Multicomponent Spontaneous Optical Resolution: Inclusion Cocrystals with Double-Helical Porphyrin Arrays. *Angew. Chem Int Ed* 45, 3786-3790.
 24. Ouchi, A.; Tashiro, K.; Yamaguchi, K.; Tsuchiya, T.; Akasaka, T.; Aida, T. (2006). A Self-Regulatory Host in an Oscillatory Guest Motion: Complexation of Fullerenes with a Short-Spaced Cyclic Dimer of an Organorhodium Porphyrin. *Angew Chem Int Ed* 45, 3542-3546.
 25. 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.
 26. Kohmoto, S.; Someya, Y.; Hyuma, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2006). Liquid Crystal and Crystal Structure of Octahomotetraoxalix[4]arenes *J Org Chem* 71, 4509-4515.
 27. Kobayashi, K.; Shimaoka, R.; Kawahata, M.; Yamanaka, M.; Yamaguchi, K. (2006). Synthesis and Cofacial-Stacked Packing Arrangement of 6,13 Bis(alkylthio)pentacene. *Org Lett* 8, 385-288.
 28. Okamoto, N.; Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2006). Epoxysilane Rearrangement Induced by a Carbanion Generated by Conjugate Addition of Enolates of Chloroacetate and α -Chloro- acetamides: Formation of Functionalized Cyclopropane Derivatives *Org Lett* 8(9), 1889-1891.
 29. Moribe, K.; Tsuchiya, M.; Tozuka, Y.; Yamaguchi, K.; Oguchi, T.; Yamamoto, K. (2006). Equimolar Complex Formation of Urea or Thiourea with 2-alkoxy-benzamides: Structural Factors Required for the Equimolar Complex Formation. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 54, 9-16.
 30. 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.
 31. Imabeppu, F.; Katagiri, K.; Masu, H.; Kato, T.; Tominaga, M.; Therrien, B.; Takayanagi, H.; Kaji, E.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I. (2006). Calix[3]amides-bowl-shaped cyclic trimers toward building block for molecular recognition: self-complementary dimeric structure in the crystal. *Tetrahedron Lett* 47, 413-416.
 32. Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. *Chem Commun* 1136-1138.
 33. Suefujii, T.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. (2006). Complexation of diphenyl- (tetrafluoroborato)- I^3 -iodane with pyridines. *Heterocycle* 67(1), 391-397.
 34. 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.
 35. Kawahata, M.; Shikii, K.; Scki, H.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). Absolute Ordered Cluster Formation of an *o*-Bisguanidino- benzene Benzoic Acid Complexes. *Chem Pharm Bull* 54(1), 147-148.
 36. Kakusawa, N.; Tobiyasu, Y.; Yasuie, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita J. (2006). Hypervalent organoantimony compounds 12-ethynyl-tetrahyr odibenz [c,] [1,5]azastibocines: Highly efficient new transmetallating agent for organic halides *J Organomet Chem* 691, 2953-2968.
 37. Yasuie, S.; Kishi, Y.; Kawara, S.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2006). Synthesis of enantiomerically pure Sb-chirogenic organoantimony compounds and their crystal structures. *J Organomet Chem* 691, 2213-2220.
 38. Kobayashi, Y.; D.; Danjo, H.; Uozumi, Y. (2006). A Combinatorial Approach to Heterogeneous Asymmetric Aquacatalysis with Amphiphilic Polymer- Supported Chiral Phoshine-Palladium Complexes. *Adv Synth Catal* 348, 1561-1566.
 39. Setaka, W.; Sato, K.; Ohkubo, A.; Kabuto, C.; Kira, M; Mikami, N. (2006). Phenylene-Bridged polysilaalkane macrocycles as Framed Molecular Rotor. *Chem Lett* 35, 596-597.
 40. Setaka, W.; Kanai, S.; Kabuto, C.; Kira, M. (2006). TrimethylsilylSubstituted Dibenzodehydro[12]annulene Having High Thermal and Chemical Stability. *Chem Lett* 35, 1364-1367.
- 2005**
1. Park, S. J.; Shin, D. M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Chung, Y. K.; Lah, M. S.; Hong, J. (2005). Dynamic Equilibrium between Supramolecular Capsule and Bowl Generated by Inter- and Intramolecular Metal Clipping. *Chem Eur J* 11, 235-241.
 2. Kobayashi, K.; Masu, H.; Shuto, A.; Yamaguchi, K. (2005). Control of Face-to-Face-Stacked Packing Arrangement of Anthracene Rings via Chalcogen Interaction: 9,10-Bis(methylchalcogeno)anthracenes. *Chem Matter* 17, 6666-6673.
 3. Okugawa, S.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Nitrile Anion Cyclization with Epoxysilanes Followed by Brook Rearrangement/Ring-Opening of Cyclopropane Nitriles/Alkylation. *J Org Chem* 70(25), 9471-9488.
 4. Sasaki, M.; Higashi, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement Induced by a Chiral Carbanion Whose Chirality Was Transferred from an Epoxide. *Org Lett* 26, 5913-5915.
 5. Jin Jeon, Y.; Kim, S-Y.; Ko, Y-H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2005). Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and itseffects

- on stability and reactivity of the drug. *Org Bio Chem* 3, 2122-2125.
- Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2005). P-Chiral *o*-Phosphinophenol as a P/O Hybrid Ligand: Preparation and Use in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Acyclic Enones. *J Org Chem* 70(22), 9009-9012.
 - Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem Eur J* 11, 5195-5204.
 - Yu, S.-Y.; Huang, H.-P.; Li, S.-H.; Jiao, Q.; Li, Y.-Z.; Wu, B.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Pan, Y.-J.; Ma, H.-W. (2005). Solution Self-Assembly, Spontaneous Deprotonation, and Crystal Structures of Bipyrazolate-Bridged Metallomacrocycles with Dimetal Centers. *Inorg Chem* 44, 947-9488.
 - Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. (2005). Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biological Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry. *Chem Pharm Bull* 53(8), 1029-1033.
 - Tanaka, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Reaction of δ -silyl- γ,δ -epoxy- α,β -unsaturated acylsilanes with cyanide ion: possibility of the formation of silicate intermediate in anion-induced ring opening of epoxysilanes. *Tetrahedron Lett* 46, 6429-6432.
 - Okada, A.; Shibusuchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Enantio- and Diastereoselective Catalytic Mannich-Type Reaction of a Glycine Schiff Base Using a Chiral Two-Center Phase-Transfer Catalyst. *Angew Chem Int Ed* 44, 4564-4567.
 - Johnstone, K.; Yamaguchi, K.; Gunter, M. (2005). Flexible self-assembling porphyrin supramolecules. *Org Biomol Chem* 3, 3008-3017.
 - Sugimoto, T.; Sada, K.; Tateishi, Y.; Suzuki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sinkai, S. (2005). Template-assisted control of porphyrin aggregation by ladder-type supramolecular assemblies. *Tetrahedron Lett* 46, 5347-5350.
 - Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Creation of Concave-Shaped Conformation in Crystal Structures Using an Iminodicarbonyl Linker. An Application to Slid-State Intramolecular [4+4] Photocyclo- addition Reactions of 2-Pyridone Derivatives. *Bull Chem Soc Jpn* 78, 1127-1131.
 - Li, H. S.; Huang, P. H.; Yu, Y. S.; Li, Z. Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2005). Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV). *Delton Trans* 2346-2348.
 - Tsuruta, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K.; Ilya, D.G. (2005). Evidence for the importance of conformational equilibria in Rh-diphosphine complex for the enantioselection in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron* 46, 2879-2882.
 - Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Crystal Structures of Aromatic Chain Imides Possessing a Concave-shaped Conformation. *Anal Sci* 21, 33-34.
 - Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2005). Nucleophilic aromatic substitution reactions of fluorobenzenechromium complexes with P-chiral secondary phosphine-boranes: synthesis of optically pure P-chiral (dialkyl) arylphosphine-boranes. *Tetrahedron* 61, 4701-4707.
 - Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2005). Intermolecular Hydrogen Bonding of Steroid Compounds: PFG NMR Diffusion Study, Cold-Spray Ionization(CSI)-MS and X-ray Analysis. *Chem Pharm Bull* 53(7), 792-795.
 - Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2005). Observation of Water Molecule Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry. *Anal Sci* 21, 449-451.
 - Kishimura, A.; Enomoto, M.; Yamashita, T.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2005). "Rewritable phosphorescent paper" by the control of competing kinetic and thermodynamic self-assembling events. *Nature materials* 4, 546-549.
 - Masu, H.; Sakai, M.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Structures and Optical Properties. *J Org Chem* 70(4), 1423-1431.
 - Hirayama, Y., Nakamura, T., Uehara, S., Sakamoto, Y., Yamaguchi, K., Sei, Y., Iwamura, M. (2005). Synthesis and Characterization of new Polyester Dendrimers from Acetoacetate and Acrylate. *Org Lett* 7(4), 525-528.
 - Hirayama, Y.; Sakamoto, Y.; Yamaguchi, K., Sakamoto, S., Iwamura, M. (2005). Synthesis of Polyester Dendrimers and Dendrons starting from Michael Reaction of Acrylates with 3-Hydroxyacetophenone. *Tetrahedron Lett* 7(4), 525-528.
 - Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Yamaguchi, K. (2005). Synthesis of Distorted Molecules Based on Spatial Control with Icosahedral Carboranes. *J Organomet Chem* 690, 2750-2756.
 - Kanlayavattanakul, M.; Ruangrunsi, N.; Watanabe, T.; Kawahata, M.; Therrien, B.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2005). *ent*-Halimane Diterpenes and a Guaiane Sesquiterpene from *Cladogynos orientalis*. *J Nat Prod* 68(1), 7-10.
 - Kobayashi, K.; Kobayashi, N.; Ikuta, M.; Therrien, B.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2005). Syntheses of Hexakis(4-functionalized-phenyl)-benzenes and Hexakis[4-(4'-functionalized-phenyl-ethynyl)-phenyl]benzenes Directed to Host Molecules for Guest-Inclusion Networks. *J Org Chem* 70(2), 749-752.
 - Kajitani, T.; Masu, H.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2005). Generation of a Chiral Mesophase by Achiral Molecules: Absolute Chiral Induction in the Smectic C Phase of 4-Octyloxyphenyl 4-Octyloxybenzoate. *J Am Chem Soc* 127(4), 1124-1125.
 - Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Kaszynski, P.; Yamaguchi, K. (2005). Distorted Benzene Bearing Two Bulky Substituents on Adjacent Positions: Structure of



1,2-Bis(1,2-Dicarba-closo-dodecaboran-1-yl)benzene.

Tetrahedron Lett 46, 699-702.

30. Yasuike, S.; Kawara, S.; Okajima, S.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2005). Non- C_2 -symmetrical antimony-phosphorus ligand, (*R/S*)-2-diphenylphosphano-2'-di(*p*-tolyl)-stibano-1,1'-binaphthyl (BINAPSB): preparation and its use for asymmetric reactions as a chiral auxiliary. Tetrahedron Lett 45, 9135-9138.
31. Katakawa, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Furihata, K.; Harayama, T.; Takayama, H. (2005). Structure Elucidation and Synthesis of Lycoposerramine-B, a Novel Oxime-Containing *Lycopodium* Alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. J Org Chem 70(2), 658-663.
32. Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2005). *o*-Bisguanidinobenzene, a Powerful Hydrogen Acceptor: Crystal Structures of Organic Complexes with Benzoic Acid, Phenol, and Benzyl Alcohol. Cryst Growth Des 5(1), 373-377.
33. Setaka, W.; Hamada, N.; Kabuto, C.; Kira, M. (2005). Intramolecular Charge-Transfer Fluorescence of 1-Phenylbicyclo[2.2.2] Octasilane. Chem Commun 37, 4666-4668.
34. Ishikawa, H.; Sugiyama, M.; Baba, I.; Setaka, W.; Kira, M.; Mikami, N. (2005). Determination of the Equilibrium Structure of the Charge-Transfer State of (*p*-Cyanophenyl) Pentamethyldisilane by Means of Transient Infrared Spectroscopy. J Phys Chem A 109, 8959-8961.

[Books]

1. Yamaguchi, K. (2009). Experts Series for Analytical Chemistry Instrumentation Analysis: Vol.16 Mass Spectrometry for Organic Substances.



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

Hyuma MASU, Ph. D.
Assistant Professor since 2005
D. Eng. Chiba University, 2005

Kosuke KATAGIRI, Ph. D.
Assistant Professor since 2005
D.Sc. Chiba University, 2005

Research

Spontaneous Resolution of Optical Activity

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

Functionalized Cyclic Compounds with Molecular Recognition Ability

Macrocyclic structures with a cavity are often seen in compounds that have molecular recognition abilities. In the course of our studies on the stereochemistry of aromatic amides, we found that a cyclic structure could easily be constructed using conformational alternation by N-alkylation of aromatic amides from trans to cis.

Using this structural property, functionalized 3-(methylamino)benzoic acids are coupled with itself by a one-step reaction using dichlorotriphenylphosphorane to give a mixture consisting mainly of cyclized trimer of the monomer. The trimer has a bowl-shape with a small cavity, which may be suitable to construct a molecular recognition site. These cyclic aromatic amides would be classified as "calixamide" and are a suitable skeleton for producing a new class of cyclic oligomers toward molecular recognition.

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

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

Publications

* 2005-2009

[Original papers]

2009

1. Yamasaki, R., Sotome, I., Komagawa, S., Azumaya, I., Masu, H., and Saito, S. (2009). Ni-catalyzed [3+2+2] cycloaddition of ethyl cyclopropylideneacetate and 1,3-diyne: application to the three-component cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* *50*, 1143-1145.
2. Watarai, N., Kawasaki, H., Azumaya, I., Yamasaki, R., and Saito, S. (2009). Synthesis, structure and catalytic activity of macrocyclic NHC Pd pincer complexes. *Heterocycles* *79*, 531-548.
3. Tominaga, M., Masu, H., and Azumaya, I. (2009). Construction and Charge-Transfer Complexation of Adamantane-Based Macrocycles and a Cage with Aromatic Ring Moieties. *J. Org. Chem.* *74*, 8754-8760.
4. Tominaga, M., Katagiri, K., and Azumaya, I. (2009). Pseudopolymorph and Charge-Transfer Co-Crystal of Disubstituted Adamantane containing Dimethoxyphenol Moieties. *Cryst. Growth Des.* *9*, 3692-3696.
5. Shibue, T., Hirai, T., Okamoto, I., Morita, N., Masu, H., Azumaya, I., and Tamura, O. (2009). Stereoselective synthesis of tubovaline methyl ester and tubuphenylalanine, components of tubulysins, tubulin polymerization inhibitors. *Tetrahedron Lett* *50*, 3845-3848.
6. Kudo, M., Hanashima, T., Muranaka, A., Sato, H., Uchiyama, M., Azumaya, I., Hirano, T., Kagechika, H., and Tanatani, A.

Laboratory of Physical Organic Chemistry

- (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 exomethylcycloheptadienes. 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.
- 2006**
1. Tominaga, M., Hatano, T., Uchiyama, M., Masu, H., Kagechika, H., and Azumaya, I. (2006). Construction of anomalously bent biphenyl structure using conformational properties of calix[4]amide. *Tetrahedron Lett.* **47**, 9369–9371.
 2. Kato, T., Okamoto, I., Tanatani, A., Hatano, T., Uchiyama, M., Kagechika, H., Masu, H., Katagiri K., Tominaga, M., Yamaguchi, K., and Azumaya, I. (2006). Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Org. Lett.* **8**, 5017–5020.
 3. Masu, H., Mizutani, I., Kato, T., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kishikawa, K., and Kohmoto, S. (2006). Naphthalene and Anthracene based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and an Application to a Chiral Photochromic System Using Retro [4+4] Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **71**, 8037–8044.



4. Masu, H., Tominaga, M., Katagiri K., Kato, T., and Azumaya, I. (2006). 2-D Coordination Network of Cyclic Amide with Lanthanide Metal Cation and Its Columnar Stacking. *CrystEngComm* 578–580, Cover page of issue 8, 2006.
5. Masu, H., Mizutani, I., Ono, Y., Kishikawa, K., Azumaya, I., Yamaguchi, K., and Kohmoto, S. (2006). Phase-Dependent Emission of Naphthalene-Anthracene-Based Concave-Shaped Molecules. *Crystal Growth & Design* 6, 2086–2091.
6. Yamasaki, R., Tanatani, A., Azumaya, I., Masu, H., Yamaguchi, K., and Kagechika, H. (2006). Solvent-Dependent Conformational Switching of N-Phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. *Crystal Growth & Design* 6, 2007–2010.
7. Kato, T., Masu, H., Takayanagi, H., Kaji, E., Katagiri K., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2006). Four different types of hydrogen bonds observed in 1,2-Bis(N-benzenesulfonylamino) benzenes due to conformational properties of the sulfonamide moiety. *Tetrahedron* 62, 8458–8462.
8. Tominaga, M., Masu, H., Yamaguchi, K., and Azumaya, I. (2006). Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocyclic Framework and Lanthanum Cations. *Chem. Lett.* 35, 718–719.
9. Munegumi T., Azumaya, I., Kato, T., Masu, H., and Saito, S. (2006). [3+2] Cross-Coupling Reactions of Aziridines with Isocyanates Catalyzed by Nickel(II) Iodide. *Org. Lett.* 8, 379–382.
10. Masu, H., Okamoto, T., Kato, T., Katagiri K., Tominaga, M., Goda, H., Takayanagi, H., and Azumaya, I. (2006). Construction of Macrocyclic Structure Using Conformational Properties of Secondary and Tertiary Aromatic Amides. *Tetrahedron Lett.* 47, 803–807.
11. Imabecppu, F., Katagiri K., Masu, H., Kato, T., Tominaga, M., Therrien, B., Takayanagi, H., Kaji, E., Yamaguchi, K., Kagechika, H., and Azumaya, I. (2006). Calix[3]amides Bowl-Shaped Cyclic Trimers toward Building Block for Molecular Recognition: Self-Complementary Dimeric Structure in the Crystal. *Tetrahedron Lett.* 47, 413–416.

2005

1. Tominaga, M., Masu, H., Katagiri K., Kato, T., and Azumaya, I. (2005). Triple Helicate Constructed by Covalent Bondings: Crystal Structure and Effective Synthesis Based on Propeller-like Substructures. *Org. Lett.* 7, 3785–3787.
2. Tanatani, A., Yokoyama, A., Azumaya, I., Takakura, Y., Mitsui, C., Shiro, M., Uchiyama, M., Muranaka, A., Kobayashi, N., and Yokozawa, T. (2005). Helical Structures of N-Alkylated Poly(p-benzamide)s. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 8553–8561.

[Review articles]

1. 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, scentrin, 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).

Studies on anti-Alzheimer's activities of Neotrofin derivatives (Sakakibara)

Neotrofin is a hypoxanthine derivative with neuroprotective and nootropic effects. It stimulates release of nerve growth factors and enhances survival of neurons in the brain, and is under development as a potential treatment for neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease. However, the therapeutic value of the clinical trials has been compromised largely due to adverse effects.

Therefore, we embarked upon systematic investigation of Neotrofin derivatives and/or analogs in the hope of developing of

effective anti-Alzheimer's drugs, and these studies are still in progress.

Publications

* 2005-2009

[Original papers]

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. Murata, T., Nakayama, S., Toyama, S., Noda, C., Hotta, N., Chiba, S., Kanda, T., Isomura, H., Ohshima, T., and Tsurumi, T. (2009). Sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 protein represses its transcriptional activity through interaction with histone deacetylase. *J. Virol.* in press

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

2006

1. Maruyama, T., Kozai, S., Demizu, Y., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoecks, R., Andrei, G., and De Clercq, E. (2006). Synthesis and Anti-HIV-1 and Anti-HCMV Activity of 1-Substituted 3-(3,5-Dimethylbenzyl)uracil Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 325-333.
2. Torii, T., Onishi, T., Izawa, K., Maruyama, T., Demizu, Y., Neyts, J., and De Clercq, E. (2006). Synthesis of 6-Arylthio Analogs of 2',3'-Dideoxy-3'-fluoroguanosine and Their Effect against Hepatitis B Virus Replication. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 25, 655-665.
3. Yamaguchi T., Saneyoshi, M., Takahashi, H., Hirokawa, S., Amano, R., Liu, X., Inomata, M., and Maruyama, T. (2006). Synthetic Nucleosides and Nucleotides. 43. Inhibition of Vertebrate Telomerases by Carbocyclic Oxetanocin G (C.OXT-G) Triphosphate Analogues and Influence of C.OXT-G Treatment on Telomere Length in Human HL 60 Cells. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 25, 539-551.
4. Torii, T., Onishi, T., Izawa, K. and Maruyama, T. (2006). A concise synthesis of 3'- α -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine (FddG) via 3'- α -selective fluorination of 8,2'-thioanhydronucleoside. *Tetrahedron Lett.*, 47, 6139-6141.

2005

1. Maruyama, T., Moriwaka, N., Demizu, Y., and Ohtsuka, M. (2005). Reaction of O6-Methylguanosine with Nitrite in the Presence of Carboxylic Acid: Synthesis of the Purin-2-yl Carboxylate, *Tetrahedron Lett.*, 46, 8225-8228.
2. Matsumoto, J., Ohshima, T., Isono, O., and Shimotohno, K. (2005). Human T-cell leukemia virus type-1 bZIP factor, HBZ, suppresses AP-1 activity by impairing both the DNA-binding activity and the steady-state level of c-Jun protein. *Oncogene* 24, 1001-1010.
3. Murata, T., Ohshima, T., Yamaji, M., Hosaka, M., Miyanari, Y., Hijikata, M., and Shimotohno, K. (2005). Suppression of Hepatitis C Virus Replicon by TGF- β . *Virology* 331, 407-417.
4. Fujita, H., Ohshima, T., Oishi, T., Aratani, S., Fujii, R., Fukamizu, A., and Nakajima, T. (2005). Relevance of Nuclear Localization and Functions of RNA Helicase A. *Int. J. Mol. Med.* 15, 555-560.
5. Tokunaga, N., Sakakibara, N., Umezawa, T., Ito, Y., Fukuda, H., and Sato, Y. (2005). Involvement of Extracellular Dilignols in Lignification During Tracheary Element Differentiation of Isolated *Zinnia* Mesophyll Cells. *Plant Cell Physiol.* 46, 224-232.
6. Tanaka, M., Demizu, Y., Anan, K., Kawabe, N., Takano, Y., Oba, M., Maruyama, T., Doi, M., Kurihara, M., Suemune, H. Relationship between α -amino acid chiral center and



helical secondary structure of its oligopeptides. Peptide
Science (2005), Volume Date 2004, 41st 45-46.

[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.
2. Takamatsu, S., Maruyama, T. Izawa, K. Development of and industrial process for synthesizing lodenosine (FddA). Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (2005), 63, 864-878.

[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.



Staff

Takashi Harayama, Ph. D.
Professor since 2006. 4. 1

Toshie Fujishima, Ph.D.
Associate Professor

Yusuke Kobayashi, Ph.D.
Assistant Professor since 2008.4.1

Research

1) Synthesis of heterocycles using a Pd-mediated aryl-aryl coupling reaction involving regioselective C–H activation

Palladium-mediated biaryl coupling reactions have been used to synthesize many polycyclic aromatic compounds. Our recent reports showed that the intramolecular biaryl coupling reaction of 2-halo-*N*-arylbenzamides to (benzo[*c*])phenanthridones using palladium reagents was a convenient and versatile method of synthesizing condensed aromatic lactams, some of which could be transformed into polycyclic aromatic alkaloids such as (benzo[*c*])phenanthridines. Moreover, benzonaphthazepine, which is a new skeletal compound, and pyrrolophenanthridine (Amaryllidaceae) alkaloids were successfully synthesized utilizing a Pd-mediated biaryl coupling reaction with regioselective C–H activation *via* the intramolecular coordination of an amine to Pd.

Subsequently, preliminary synthetic studies of toddaquinoline, a benzo[*h*]quinoline alkaloid, were examined. Intramolecular benzene-pyridine coupling reactions using a Pd reagent and Cu gave the desired product. Steganone and alternariol were synthesized by the biaryl coupling reaction using Pd.

2) 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.

3) Development of C–H bond functionalization and its application to the synthesis of biologically active compounds

Recently, the organic reactions utilizing C–H bond

functionalization have attracted much attention in terms of atom economy. Among these, we are interested in the concise and readily scalable reactions as well as the reactions that can be applied to the synthesis of natural products or biologically active compounds.

Publications

* 2005-2009

[Original papers]

2009

1. Abe, H., Kobayashi, N., Takeuchi, Y., Harayama, T. (2009) Synthesis of zanthoxyline and its related compounds: revision of the reported structure. *Heterocycles*, **80**, 873-877.
2. Abe, H., Arai, M., Takeuchi, Y., Harayama, T. (2009) Preparation of 5*H*,7*H*-dibenz[*c,e*]oxepin-5-one derivative through reconstruction of the lactone ring. *Heterocycles*, **77**, 1409-1416.
3. Kobayashi, Y., Harayama, T. (2009) Triflic anhydride-mediated tandem formylation/cyclization of cyanoacetanilides: a concise synthesis of glycoctilone alkaloids. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6665-6667.
4. Kobayashi, Y., Harayama, T. (2009) A concise and versatile synthesis of viridicatin alkaloids from cyanoacetanilides. *Org. Lett.*, **11**, 1603-1606.
5. 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.

2008

1. Serban, G., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). A new approach to the benzopyridoxepine core by metal mediated intramolecular biaryl ether formation. *Heterocycles*, **75**, 2949-2958.
2. Sukemoto, S., Oshige, M., Sato, M., Mimura, K., Nishioka, H., Abe, Takashi H., Harayama, T., Takeuchi, Y. (2008). Concise asymmetric synthesis of (+)-febrifugine utilizing trans-selective intramolecular conjugate addition. *Synthesis*, 3081-3087.
3. Abe, H., Arai, M., Nishioka, K., Kida, T., Shioe, K., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). Synthesis of highly oxygenated biphenyl derivative in an optically active form through palladium-mediated intramolecular biaryl coupling reaction. *Heterocycles*, **76**, 291-303.
4. Abe, H., Sahara, Y., Matsuzaki, Y., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). Enantioselective synthesis of valoneic acid derivative. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 605-609.

2007

1. Abe, H., Fukumoto, T., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Synthesis of alternariol through an intramolecular biaryl coupling reaction using palladium reagent. *Heterocycles*, **71**, 265-271.
2. Serban, G., Shigeta, Y., Nishioka, H., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Studies toward the synthesis of toddaquinoline by intramolecular cyclization. *Heterocycles*, **71**, 1623-1630.
3. Takeda, S., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Intramolecular biaryl coupling reaction of benzyl benzoate and phenyl benzoate derivatives, and its application to the formal synthesis of (-)-steganone. *Tetrahedron*, **63**, 396-408.

4. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Takeda, H., Yasui, Y., Yanada, R., Takemoto, Y. (2007) Intramolecular cyanoamidation of unsaturated cyanoformamides catalyzed by palladium: an efficient synthesis of multi-functionalized lactams. *Tetrahedron*, **63**, 2978-2989.
- 2006**
1. Nishioka, H., Nagura, C., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2006). Biaryl coupling reaction of 3-methoxy-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-methylbenzamide and 3-methoxycarbonyl-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-methylbenzamide using palladium reagent. *Heterocycles*, **70**, 549-555.
 2. Abe, H., Fukumoto, T., Nishioka, K., Arai, M., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2006). Synthesis of ulocladol. *Heterocycles*, **69**, 217-222.
 3. Harayama, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2006). Regioselectivity of the biaryl coupling reactions of 1-[(1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-7-iodo-2,3-dihydroindole using palladium reagent. *Heterocycles*, **67**, 385-390.
 4. Fujishima, T., Tsutsumi, R., Negishi, Y., Fujii, S., Takayama, H., Kittaka, A., and Kurihara, M. (2006). Methyl-introduced A-ring analogues of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: Synthesis and biological evaluation. *Anticancer Research*, **26**, 2633-2636.
 5. Hourai, S., Fujishima, T., Kittaka, A., Suhara, Y., Takayama, H., Rochel, N., and Moras, D. (2006). Probing a water channel near the A-ring of receptor-bound 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ with selected 2 α -substituted analogues. *J. Med. Chem.*, **49**, 5199-5205.
 6. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Yanada, R., Takemoto, Y. (2006) Palladium-catalyzed intramolecular cyanoamidation of alkynyl and alkenyl cyanoformamides. *Org. Lett.*, **8**, 2711-2713.
- 2005**
1. Takuchi, Y., Oshige, M., Azuma, K., Abe, H., and Harayama, T. (2005). Concise synthesis of *dl*-febrifugine. *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 868-869.
 2. Abe, H., Nishioka, K., Takeda, S., Arai, M., Takuchi, Y., and Harayama, T. (2005). Synthesis of graphis lactones A-D through a palladium-mediated biaryl coupling reaction of phenyl benzoate derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3197-3200.
 3. Katakawa, K., Kitajima, M., Aimi, N., Seki, H., Yamaguchi, K., Furihata, K., Harayama, T., and Takayama, H. (2005). Structure elucidation and synthesis of lycoposerramine-B, a novel oxime-containing lycopodium alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. *J. Org. Chem.*, **70**, 658-663.
 4. Harayama, T., Kawata, Y., Nagura, C., Sato, T., Miyagoe, T., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2005). Effect of oxygen substituents on the regioselectivity of Pd-assisted biaryl coupling reaction of benzanilides. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6091-6094.
 5. Harayama, T., Sato, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2005). Palladium-assisted biaryl coupling reaction of 1-(2-iodobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Heterocycles*, **66**, 527-530.
 6. Honzawa, S., Hirasaka, K., Yamamoto, Y., Peleg, S., Fujishima, T., Kurihara, M., Saito, N., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2005). Design, synthesis and biological evaluation of novel 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues possessing aromatic ring on 2 α -position. *Tetrahedron*, **61**, 11253-11263.
 7. Miura, D., Norman, A. W., Mizwicki, M. T., Fujishima, T., Konno, K., Kittaka, A., Takayama, H., and Ishizuka, S. (2005). The antagonism between 2-methyl-1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 2-methyl-20-*epi*-1,25-dihydroxyvitamin D₃ in non-genomic pathway-mediated biological responses induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ assessed by NB4 cell differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **94**, 469-479.
 8. Abe, D., Sakaki, T., Kusudo, T., Kittaka, A., Saito, N., Suhara, Y., Fujishima, T., Takayama, H., Hamamoto, H., Kamakura, H., Ohta, M., and Inouye, K. (2005). Metabolism of 2 α -propoxy-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 2 α -(3-hydroxypropoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by human CYP27A1 and CYP24A1. *Drug Metabolism Disposition*, **33**, 778-784.
 9. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Yanada, K., Yanada, R., Takemoto, Y. (2005) A Convenient Synthesis of (*E*)- α -alkylidene- γ -lactams and (*E*)-3-alkylideneoxindoles by rhodium-catalyzed intramolecular hydroamidation. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7549-7552.
 10. Kobayashi, Y., Fukuda, A., Kimachi, T., Ju-ichi, M., Takemoto, Y. (2005) Asymmetric synthetic study of macrolactin analogues. *Tetrahedron*, **61**, 2607-2622.
- [Review articles]**
1. Abe, H., and Harayama, T. (2008) Palladium-mediated intramolecular biaryl coupling reaction for natural product synthesis. *Heterocycles*, **75**, 1305-1320.
 2. Harayama, T. (2005). Synthesis of benzonaphthazepine and pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-mediated biaryl coupling reaction involving regioselective C-H activation by intramolecular coordination of a benzylamine to Pd. *Recent Res. Devel. Organic Chem.*, **9**, 15-25
 3. Harayama, T. (2005). Synthesis of benzo[*c*]phenanthridine alkaloids using a palladium-catalyzed aryl-aryl coupling reaction. *Heterocycles*, **65**, 697-713.



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, Ph.D.
Assistant Professor since 2006
Ph.D. Kitasato University, 2004

Research

To clarify the mechanisms of immune cell differentiation and immune system development is our main theme. Especially, we study roles of nuclear receptor ligands including various hormones and vitamin A & D in regulating immune functions. By pursuing these biologically fundamental questions, we set a goal to establish a solid basis of new remedies and drug discovery for various diseases.

Lymphocytes 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 to be effector or memory 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. For example, T cells that are activated with antigen in the small intestine-associated secondary lymphoid organs, Peyer's patches and mesenteric lymph nodes, tend to migrate into small intestinal tissues. The molecular mechanism of the imprinting of homing specificity on lymphocytes has been a puzzle. We found that vitamin A-derived retinoic acid is a regulator or "imprinter" of the gut-homing specificity on T cells. Dendritic cells in Peyer's patches and mesenteric lymph nodes were capable of producing retinoic acid from vitamin A (retinol). The retinoic acid-producing capacity was dependent on the expression of retinal dehydrogenase (RALDH). Thus, these dendritic cells imprint T cells with the gut-homing specificity by delivering retinoic acid to T cells during antigen presentation. The homing of IgA-producing cells into gut tissues appeared to be dependent on a similar mechanism. Retinoic

acid produced by dendritic cells was essential for IgA antibody production itself.

Several groups have reported that retinoic acid produced by gut dendritic cells is a critical factor to enhance the differentiation of naïve T cells to regulatory T cells and to suppress that to pro-inflammatory Th17 cells, suggesting that the retinoic acid production by these dendritic cells is critical not only for lymphocyte trafficking but also for the regulation of immune responses and oral tolerance. Therefore, it is quite important to determine how gut dendritic cells acquire the capacity to produce retinoic acid. Thus, we first established a method to estimate the retinoic acid-producing capacity by assessing RALDH activity using an aldehyde dehydrogenase-dependent fluorochrome and flow cytometry. We found that 10 - 30% of dendritic cells in Peyer's patches and mesenteric lymph nodes exhibited the activity, and that the activity was exclusively dependent on the expression of RALDH2 isoform in specific pathogen-free mice. Then we searched for the microenvironmental factors in the small intestinal tissues, which induce the expression of RALDH2 in dendritic cells. We found that GM-CSF and retinoic acid itself are important factors for the induction of RALDH2 expression in dendritic cells. IL-4 that can be induced in the gut especially during immune response, also induced RALDH2 expression. IL-4 and GM-CSF synergistically enhanced the expression. However, analyses with IL-4 receptor-deficient mice indicated that IL-4-dependent signals were dispensable for the expression in vivo. Toll-like receptor ligands that can be brought by intestinal bacteria also enhanced the RALDH2 expression.

We also analyzed the molecular mechanism of retinoic acid-dependent imprinting of gut-homing specificity on T cells and that of retinoic acid-catabolizing mechanism in T cells. Furthermore, we found some environmental chemicals affected the retinoic acid effects on T cell homing.

Publications

* 2004-2009

[Original papers]

2009

1. Chang, S.-Y., Cha, H.-R., Chang, J.-H., Ko, H.-J., Yang, H., Malissen, B., Iwata, M., Kweon, M.-N. (2009). Lack of retinoic acid leads to increased langerin-expressing dendritic cells in gut-associated lymphoid tissues. *Gastroenterology* in press.
2. 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. (This article was selected as

Featured Article of the Month.)

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

2006

1. Mora*, J. R., Iwata*, M., Eksteen*, B., Song, S.-Y., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K. L., Yokota, A., Takeuchi, H., Ricciardi-Castagnoli, P., Rajewsky, K., Adams, D. H., and von Andrian, U. H. (2006). Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science* 314: 1157-1160. (*These authors contributed equally to this work.)

2005

1. Yamada, T., Ohoka, Y., Kogo, M., and Inagaki, S. (2005). Physical and functional interactions of the lysophosphatidic acid receptors with PDZ domain-containing RhoGEFs. *J Biol Chem* 280: 19358-19363.
2. Takeuchi, H., Rigden, D. J., Ebrahimi, B., Turner, P. C., and Rees, H. H. (2005). Regulation of ecdysteroid signalling during *Drosophila* development: identification, characterization and modelling of ecdysone oxidase, an enzyme involved in control of ligand concentration. *Biochem J* 389: 637-645.
3. Yokota, A., Takeuchi, E., Iizuka, M., Ikegami, Y., Takayama, H., and Shinohara, N. (2005). Prominent dominant negative effect of a mutant Fas molecule lacking death domain on cell-mediated induction of apoptosis. *Mol Immunol* 42: 71-78.

[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. (2009). Regulation of lymphocyte homing and differentiation by vitamin A. *Vitamins (Japan)* 83(8): 441-452.
2. Iwata, M. (2009). Tissue-specific lymphocyte homing. *Encyclopedia of Inflammation & Regenerative Medicine*. 195-197.
3. 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.
4. Iwata, M. (2008). The role of vitamin A in gut immunity. *Japanese Journal of Nutritional Assessment* 25: 59-62.
5. 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).
6. Iwata, M. (2007). Regulation of lymphocyte trafficking by retinoids. *Annual Review Immunology* 2008 154-161.
7. Iwata, M. (2007). Role of vitamin A in the gut immunity. *Journal of Intestinal Microbiology* 21: 297-304.
8. 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.
9. Iwata, M. (2006). Vitamin A is essential for the gut immunity. *Journal of Clinical and Experimental Medicine (Igaku No Ayumi)* 219(10): 795-796.
10. Iwata, M. (2006). Role and Mechanism of Action of Vitamin A in Gut Immunity. *Seikagaku* 78(8): 738-748.
11. Iwata, M. (2006). Role of vitamin A in immune surveillance: Regulation of lymphocyte homing. *Infection Inflammation Immunity (Kansen Ensho Men-eki)* 36: 22-32.
12. Iwata, M. (2005). Regulation of lymphocyte homing by retinoic acid. *Molecular Medicine Extra Edition Immunity* 2006 42: 22-28.
13. Iwata, M. (2005). Induction of T cell homing to the gut with retinoic acid. *Clinical Immunology (Rinsho Men-eki)* 44: 299-301.
14. Iwata, M. (2005). Regulatory mechanism of gut tissue-specific T cell homing. *Pharmacia* 41(6): 513-517.



Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience

Staff

Kouichi Itoh, Ph. D.

Professor since April 01, 2004.

Ph. D. Showa College of Pharmaceutical Sciences graduate school of pharmacology, 1983.

Previous occupation: The Tokyo metropolitan organization for medical research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, the division of pharmacology, Researcher.

Masatomo Watanabe, Ph. D.

Associate Professor since April 01, 2004.

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

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

Research

[Research aims]

Brain makes possible to conduct higher-order functions such as learning and memory forming a complicated network which is composed of hundred billion neuronal and glial cells. Our lab aims to clear the molecular mechanism for the development of epileptogenesis during the abnormal neuronal activity. To achieve this goal, we are working on the cranial nerve functions involved in the neuronal activity by basic studies included the genetics, the proteomics, the cell biology, and the study of behavior.

[Research Scopes]

1. Study on the relation between the mechanism of generalized epilepsy and nitric oxide.

We previously clarified that excessive NO generated by the continuous highly expressing neuronal NO (nNOS) is involved in the development of pentylenetetrazol- kindling as an animal model of primary generalized epilepsy. We are examining the mechanism which is involved in NO-nNOS pathway during abnormal neuronal activity using pharmacological and molecular biological techniques.

2. Search for the critical factor related to epileptogenesis.

The excessive amount of NO induction is involved in the generalized epileptogenesis, suggesting the abnormal function of proteins changed by NO. We are focusing on the

posttranslational nitrotyrosination and S-nitrosylation modified by NO and searching for the critical factor in the development of epileptogenesis.

3. Study on the function of cell adhesion molecule (CAM) in the development of temporal lobe epilepsy (TLE).

In the temporal lobe epilepsy, an abnormal branching of a moss fiber (mossy fiber sprouting) is thought to be one of main causes of the development of TLE. Since the CAM play an important role in the organization of neuronal circuits and the functional expression, we are working on the molecular mechanism of mossy fiber sprouting, focusing on the CAM.

4. Application of MRI for small sized animal to drug development.

The magnetic resonance imaging (MRI) is a powerful tool in terms of performing spatiotemporal anatomical and functional observation without invading. MRI is able to obtain the body information without using the radiation etc, such as CT and PET by imaging the localization and movement of proton. We are developing the contrast medium to detect the relations between the neuronal activity, molecular change in the inside of the body (especially brain) and pharmacokinetics under no anesthetizing.

5. The effect of rare sugar on the central nervous system.

D-Allose, one of rare sugar, has an antioxidative effect. Since active oxygen is involved in the epileptogenesis, we are examining the effect of D-Allose on the epilepsy. A part of this study is performed in collaboration with professor Tokuda who is principal investigator at the Kagawa Rare Sugar Cluster at Kagawa University.

Publications

* 2005-2009

[Original papers]

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) Supercresolution 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.

Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience

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.

2006

1. Watanabe, M., Sakurai, Y., Ichinose, T., Aikawa, Y., Kotani, M., and Itoh, K. (2006) Monoclonal Antibody Rip Specifically Recognizes 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in Oligodendrocytes. *J Neurosci Res*, 15 (84): 525-533.
2. Fujii, H., Aoki, M., Haishi, T., Itoh, K., and Sakata, M. (2006) Development of an ESR/MR Dual-imaging System as a Tool to Detect Bioradicals. *Mag Res Med Sci*, 5: 17-23.
3. Okahara, F., Itoh, K., Nakagawara, A., Murakami, M., Kanaho, Y., and Maehama, T. (2006) Critical role of PICT-1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate signals and tumorigenic transformation. *Mol Biol Cell*, 17:4888-95.

2005

1. Itoh, K., Shimono, K., and Lemmon, V. (2005) Dephosphorylation of Neural Cell Adhesion Molecule L1 by Brief Theta Burst Stimulation to Induce LTP in Rat Hippocampus. *Mol Cell Neurosci*, 29: 245-249.
2. Cheng, L., Itoh, K., and Lemmon, V. (2005) L1 mediated branching is regulated by two ERM-binding sites -the YRSLE motif and a novel juxtamembrane ERM-binding region. *J Neurosci*, 25: 395-403.
3. Okahara, F., Itoh, K., Ebihara, M., Kobayashi, M., Maruyama, H., Kanaho, Y., and Maehama, T. (2005) Production of research-grade antibody by in vivo electroporation of DNA encoding target protein. *Anal Biochem*, 336: 138-140.



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 (submilliseconds), 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

* 2005-2009

[Original papers]

2009

1. Takahashi T, Zhu Y, Hata T, Shimizu-Okabe C, Suzuki K, Nakahara D. (2009). Intracranial self-stimulation enhances

Laboratory of Pharmacology

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.

2006

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2006). Involvement of endonuclease G in nucleosomal DNA fragmentation under sustained endogenous oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 281, 6726-6733.
2. Ishihara Y., Shiba D. and Shimamoto N. (2006). Enhancement of DMNQ-Induced Hepatocyte Toxicity by Cytochrome P450 Inhibition. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 214, 109-117.

2005

1. Ishihara Y., Shiba D. and Shimamoto N. (2005). Primary hepatocyte apoptosis is unlikely to relate to caspase-3 activity under sustained endogenous oxidative stress. *Free Radic. Res.* 39, 163-173.

[Review articles]

[Books]

1. 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. Development of "KENZAN" type vaccine delivery systems (2007 METI project : with Kagawa Univ. and Medrex Co'ltd. : Makino, Kurita)
2. Design of novel drug delivery systems composed of newly synthesized depsipeptide copolymers-PEG conjugates (2006-2008 JST project, 2009-2011 NEDO project : with Gunma Univ. and Tokyo CRO Co'ltd. : Makino, Kurita)
3. Development of new enhancement methods for transdermal absorption (2009-2010 NEDO project : Makino, Kurita with Dr. Yamanaka of Medrex Co'ltd)
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, Dr. Sui and Ms. Ishihara of the university joined our laboratory. (Makino, Kurita)

Publications

* 2005-2009

[Original papers]

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.

2006

1. Shirahata, T., Tsunoda, M., Santa, T., Kirino, Y., Watanabe, S. (2006). Depletion of serotonin selectively impairs short-term memory without affecting long-term memory in odor learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem.* 13(3):267-70
2. Kamiya, S., Nozawa, Y., Miyagishima, A., Kurita, T., Sadzuka, Y. and Sonobe, T. (2006). Physical Characteristics of Freeze-Dried Griseofulvin-Lipids Nanoparticles. *Chem. Pharm. Bull.*, 54(2),181-184.



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

Jun Murakami, Ph.D.
Postdoctoral Fellow

Ryo Kawai, Ph.D.
Postdoctoral Fellow

Miki Yamagishi
Research Assistant

Mika Morikawa
Research Assistant

Yuki Sakamoto
Research Assistant

Shizumi Tada
Research Assistant

Research

Theme 1. Quantification of small amount of protein (Etsuro Ito, Mika Morikawa, Yuki Sakamoto)

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 enable us to pave the way for the new drug development. We succeeded in the determination of important physical parameters in the ligand recognition and the receptor activation. The dynamics of ligand-receptor binding will be investigated more precisely in the near future.

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

Collaborations: With private companies and other universities.

Theme 3. Expression analysis of nitric oxide synthase in the slug brain (Ryota Matsuo)

Nitric oxide plays important roles in odor information processing in the slug. To elucidate the molecular entity of nitric oxide synthase (NOS) in the slug, we analyzed the expression of NOS of the land slug *Limax*. Apart from the NOS that we have previously reported (limNOS1, Matsuo et al., 2008), we identified a novel NOS gene (limNOS2) expressed specifically in the procerbrum (PC) of the slug. Taking into account our observation that the enzymatic activity of NOS is the strongest in the internal mass layer of the PC, limNOS2 is the NO generating enzyme responsible for the production of nitric oxide in the PC. These results have been reported in *Biochem Biophys Res Commun* (vol. 286, pp 724-728 (2009)).

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

Theme 4. 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 or only a part of the genome is amplified as in the case of a polytene chromosome in a larval salivary gland of *Drosophila*.

Laboratory of Functional Biology

It has been hypothesized by Gillette (1991) that endoreplication is an adaptive response of motor neurons to adjust their nerve extendings and protein synthesis ability to an increasing body size during the growth of an animal. To test this hypothesis, we prepared the slugs whose body weights were 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. These results strongly support the notion that DNA endoreplication is triggered by an increase in body weight.

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

Theme 5. The effects of deafferentiation and reinnervation of olfactory inputs on the PC (Ryota Matsuo)

Artificial deafferentiation often brings about structural and functional changes to the primary and secondary centers. Tentacles of the slug have been known to regenerate spontaneously if they are amputated. Here we analyzed the structural and electrophysiological changes in the PC caused by deafferentiation (tentacle amputation), and also by reinnervation (tentacle regeneration). The deafferentiation (15 days following the surgical removal of tentacles) resulted in the shrinkage of the terminal mass layer, where the most of the olfactory inputs project. The frequency of LFP oscillation in the PC was down-regulated. However, at 75 days following the surgery, the volume of the terminal mass layer recovered substantially, and the oscillatory frequency returned to the original level. Moreover, the regenerated tentacles were almost indistinguishable from un-operated ones at this stage. Our results suggest that the tentacle regeneration accompanies the reinnervation of the afferents to the PC, and also suggest that the oscillatory frequency of LFP is continuously up-regulated by basal sensory inputs even in the absence of physiological sensory inputs. Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 6. Role of the glutamatergic neurotransmission in the procerebrum of slugs (Ryota Matsuo)

Glutamate is involved in the neurotransmission in the procerebrum (PC) of *Limax*. However, neither the distribution nor the functional role of glutamate is understood. We investigated the role of glutamate in the brain of *Limax* by immunohistological and physiological techniques. Most of the neurons in the PC were immunoreactive to the antibody against glutamate, and were stained by an antisense cRNA probe against vesicular glutamate transporter (vGluT) mRNA. In the dissected PC, we observed

oscillatory activity (~0.6 Hz) in the amount of the released glutamate using a glutamate probe EOS2 (glutamate optical sensor 2). The oscillatory frequency was synchronous with the local field potential (LFP) oscillation in the PC, and the both shared the same pharmacological characteristics. These results suggest that the LFP oscillation is driven by the synchronous release of glutamate within the PC. These results have been published in *J Neurosci Res* (vol. 87, pp 3011-3023 (2009)).

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

Collaborations: With other universities.

Theme 7. Spontaneous recovery of the procerebrum from injury in the terrestrial slug (Ryota Matsuo)

The procerebrum (PC) of the slug is indispensable for odor aversion learning. It is also known that there are progenitor neurons capable of dividing and creating new neurons continuously in the PC even in adult. During the course of the experiments to investigate the role of the PC in the odor-aversion learning (Kasai et al., 2006), we happened to observe that slugs could learn normally after 1 month recovery period from the PC ablation (Matsuo and Ito, 2008). We reasoned that this functional recovery owes to the progenitor neurons in the PC and analyzed the recovering PC histologically. After 1 month recovery period, the size of the PC became significantly larger in comparison with that of the PC with 1 week recovery. We also found that this recovery was based on the cell division by BrdU-labeling experiments. Furthermore, we demonstrated that the PC is the memory storage locus by exploiting its recoverability.

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

Theme 8. Lateralized use of the PC for learning in the slug (Ryota Matsuo, Miki Yamagishi)

It has been hypothesized that only the unilateral PC is used for odor-aversion learning. But this hypothesis is grounded solely on indirect observations. Here we demonstrated that the number of the slugs with intact memory performance was reduced by approximately fifty percent when the PC was surgically ablated only unilaterally before or after conditioning. There was no difference in the memory performance of the right versus the left PC-ablated slugs. However, memory deficit from unilateral PC ablation was not observed when the ipsilateral tentacles were also amputated at the same time. We also showed that there was no lateral memory transfer from one PC to the other, after up to 7 days post- conditioning. Our results demonstrated clearly that either the left or right PC is randomly used for olfactory learning, and that the side of use is determined at the level of the olfactory ascending pathway to the PC. These results are published in *Neurobiol Learn Mem* (in press).

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science.



Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 9. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by neurotransmitter and neuropeptide in odor information processing (Suguru Kobayashi)

We study GABAergic and FMRFamideergic neurotransmission in odor information processing in the land slug *Limax valentianus*. GABA neurons are capable of controlling network oscillations and their patterns in the widely divergent species. Oscillatory activity of the PC in *Limax* is considered to encode the odor information, and we found that GABA and FMRFamide are present in the PC and these synaptic transmissions are involved in the oscillatory neural network of the PC. 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 10. 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 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 11. 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 our model express actual bee foraging by comparing our results with previous studies in which actual bees were used for biological experiments. In addition, our simulation showed that significantly higher number of bees of a colony in which bee dance and transfer positional information each other visited food sources than bees of a colony in

which bee did not dance. 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.

Collaborations: With other universities.

Theme 12. The role of the molluscan insulin related peptide II (MIP II) in the conditioned taste aversion of *Lymnaea stagnalis* (Jun Murakami)

It has been known that quantity of mRNA of the MIP II in the *Lymnaea* central nervous system (CNS) changes during the performance of the conditioned taste aversion (CTA). Good performers express higher MIP II than poor performers. But it is not clear whether MIP II is directly involved in the performance of the CTA learning. The aim of my study is to clarify this point. For this purpose, we first examined which cells expressed the MIP receptor (MIPR) in the CNS by in situ hybridization and then determined the quantity of mRNA at the ganglion level by real-time PCR. MIPR was found to distribute in the whole CNS including the buccal ganglia. Further, we found that application of insulin evoked long-term potentiation at the synapses between the cerebral giant cells and the B1 cells that are buccal motoneurons.

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

Theme 13. Post-synaptic receptors of serotonergic transmission in the feeding system of *Lymnaea stagnalis* (Ryo Kawai)

The serotonin receptor types are still unclear at synaptic transmission between the cerebral giant cell (CGC) and the B1 cell in *Lymnaea* feeding system. We examined the CGC-B1 synaptic transmission by pharmacological manipulations combined with intracellular recording. MDL72222 (100 μ M), the antagonist for ionotropic receptors decreased amplitude of excitatory post-synaptic potentials (EPSPs) and caused delay of post-synaptic response at the B1 cell. Cinanserin (100 μ M), the antagonist for metabotropic receptors also decreased the amplitude of EPSPs, but the antagonist did not cause delay of response. These results suggest that 2 different types of receptors are involved in the CGC-B1 transmission at least, and they contribute for generation of postsynaptic responses with different roles, respectively.

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

Theme 14. 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

* 2005-2009

[Original papers]

2009

1. Matsuo, R., Kobayashi, S., Watanabe, S., Namiki, S., Iinuma, S., Sakamoto, H., Hirose, K., and Ito, E. (2009) Glutamatergic neurotransmission in the procerebrum (olfactory center) of a terrestrial mollusk. *J Neurosci Res* 87, 3011-3023.
2. Matsuo, R., and Ito, E. (2009) A novel nitric oxide synthase expressed specifically in the olfactory center. *Biochem Biophys Res Commun* 386, 724-728.
3. Okada, R., Awasaki, T., and Ito, K. (2009) Gamma-aminobutyric acid (GABA)-mediated neural connections in the *Drosophila* antennal lobe. *J Comp Neurol* 514, 74-91.
4. Ohashi, M., Okada, R., Kimura, T., and Ikeno, H. (2009) Observation system for the control of the hive environment by the honeybee (*Apis mellifera*). *Behav Res Methods* 41, 782-786.
5. Kusakabe, T., Takimoto, T., Jin, M., and Tsuda, M. (2009) Evolution and the origin of the visual retinoid cycle in vertebrates. *Phil Trans R Soc Lond B* 364, 2897-2910.
6. 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 dibutyryl 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. Nomura, Y., Hatakeyama, D., Horikoshi, T. and Sakakibara, M. (2008) Immunohistological studies on the distribution of learning-related peptides in the central nervous system of conditioned *Lymnaea*. *Acta Biol Hung* 59, 81-92.
15. Aono, K., ···, Okada, R., ···, and Ito, E. (2008) Speed of back-swimming of *Lymnaea*. *Acta Biol Hung* 59, 105-109.
16. 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.
17. 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.
- 2006**
1. Sayer, J. A., ..., Tsuda, M., ..., and Hildebrandt, F. (2006) The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nature Genet* 38, 678-681.
 2. Boero, M., Ikeda, T., Ito, E., and Terakura, K. (2006) Hsc70 ATPase: an insight into water dissociation and joint catalytic role of K^+ and Mg^{2+} metal cations in the hydrolysis reaction. *J Amer Chem Soc* 128, 16798-16807.
 3. Hatakeyama, D., Sadamoto, H., Watanabe, T., Wagatsuma, A., Kobayashi, S., Fujito, Y., Yamashita, M., Sakakibara, M., Kemenes, G., and Ito, E. (2006) Requirement of new protein synthesis of a transcription factor for memory consolidation: paradoxical changes in mRNA and protein levels of C/EBP. *J Mol Biol* 356, 569-577.
 4. Kasai, Y., Watanabe, S., Kirino, Y., and Matsuo, R. (2006) The procerobrium is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.
 5. Tian, L. M., Kawai, R., and Crow, T. (2006) Serotonin-immunoreactive CPT interneurons in *Hermisenda*: identification of sensory input and motor projections. *J Neurophysiol* 96, 327-335.
 6. Kinoshita, M., Ito, E., Urano, A., Ito, H., and Yamamoto, N. (2006) Periventricular efferent neurons in the optic tectum of rainbow trout. *J Comp Neurol* 499, 546-564.
 7. Azami, S., Wagatsuma, A., Sadamoto, H., Hatakeyama, D., Usami, T., Fujie, M., Koyanagi, R., Azumi, K., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2006) Altered gene activity correlated with long-term memory formation of conditioned taste aversion in *Lymnaea*. *J Neurosci Res* 84, 1610-1620.
 8. Wagatsuma, A., Azami, S., Sakura, M., Hatakeyama, D., Aonuma, H., and Ito, E. (2006) De novo synthesis of CREB in a presynaptic neuron is required for synaptic enhancement involved in memory consolidation. *J Neurosci Res* 84, 954-960.
 9. Shiga, H., Murakami, J., Nagao, T., Tanaka, M., Kawahara, K., Matsuoka, I., and Ito, E. (2006) Glutamate release from astrocytes is stimulated via the appearance of exocytosis during cyclic AMP-induced morphological changes. *J Neurosci Res* 84, 338-347.
 10. Matsuyama, K., Kobayashi, S., and Aoki, M. (2006) Projection patterns of lamina VII commissural neurons in the lumbar spinal cord of the adult cat an anterograde neural tracing study. *Neuroscience* 140, 203-218.
 11. Fukunaga, S., Matsuo, R., Hoshino, S., and Kirino, Y. (2006) Novel kruppel-like factor is induced by neuronal activity and by sensory input in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Neurobiol* 66, 169-181.
 12. Sugai, R., Shiga, H., Azami, S., Watanabe, T., Sadamoto, H., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2006) Taste discrimination in conditioned taste aversion of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *J Exp Biol* 209, 826-833.
 13. Kataoka, M., Kuwahara, R., Matsuo, R., Sekiguchi, M., Inokuchi, K., and Takahashi, M. (2006) Development- and activity-dependent regulation of SNAP-25 phosphorylation in rat brain. *Neurosci Lett* 407, 258-262.
 14. Yan, H., Shiga, H., Ito, E., Nakagaki, T., Takagi, S., Ueda, T., and Tsujii, K. (2006) Super water-repellent surfaces with fractal structures and their potential application to biological studies. *Colloid Surf A* 284-285, 490-494.
 15. Odai, K., Kubo, M., Shiomitsu, E., Sugimoto, T., and Ito, E. (2006) Theoretical study of molecular recognition and activation mechanism of the glutamate receptor. *Information* 9, 75-82.
 16. Takimoto, N., Kusakabe, T., Horie, T., Miyamoto, Y., and Tsuda, M. (2006) Origin of the vertebrate visual cycle: III. Distinct distribution of RPE65 and β -carotene 5,15'-monooxygenase homologues in *Ciona intestinalis*. *Photochem Photobiol* 82, 1468-1474.
- 2005**
1. Otto, E. A., ..., Tsuda, M., ..., and Hildebrandt, F. (2005) Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nature Genet* 37, 282-288.
 2. Barran, P. E., Roeske, R. W., Pawson, A. J., Sellar, R., Bowers, M. T., Morgan, K., Lu, Z.-L., Tsuda, M., Kusakabe, T., and Millar, R. P. (2005) Evolution of constrained GnRH ligand conformation and receptor sensitivity. *J Biol Chem* 280, 38569-38575.
 3. Jiang, D., Tresser, J. W., Horie, T., Tsuda, M., and Smith, W. C. (2005) Pigmentation in the sensory organs of the ascidian larva is essential for normal behavior. *J Exp Biol* 208, 433-438.
 4. Kinoshita, M., Fukaya, M., Tojima, T., Kojima, S., Ando, H., Watanabe, M., Urano, A. and Ito, E. (2005) Retinotectal transmission in the optic tectum of rainbow trout. *J Comp Neurol* 484, 249-259.
 5. Shiga, H., Yamane, Y., Kubo, M., Sakurai, Y., Asou, H., and Ito, E. (2005) Differentiation of immature oligodendrocytes is regulated by phosphorylation of cyclic AMP-response element binding protein by a protein kinase C signaling cascade. *J Neurosci Res* 80, 767-776.
 6. Fujie, S., Yamamoto, T., Murakami, J., Hatakeyama, D., Shiga, H., Suzuki, N., and Ito, E. (2005) Nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase underlying the modulation of electrical oscillations in a central olfactory organ. *J Neurobiol* 62, 14-30.
 7. Wagatsuma, A., Sadamoto, H., Kitahashi, T., Lukowiak, K., Urano, A., and Ito, E. (2005) Determination of the exact copy numbers of particular mRNAs in a single cell by quantitative real-time RT-PCR. *J Exp Biol* 208, 2389-2398.
 8. Kobayashi, S., Fujito, Y., Matsuyama, K., and Aoki, M. (2005) Comparison of midazolam effects on inhibitory postsynaptic currents in hippocampal CA3 with those in CA1. *Neuroreport* 16, 1003-1007.
 9. Shiga, H., Asou, H., and Ito, E. (2005) Advancement of differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by a cascade including protein kinase A and cyclic AMP-response element binding protein. *Neurosci Res* 53, 436-441.
 10. Murakami, J., Kidachi, T., Haseyama, M., Shimoizawa, T. (2005) Sample size dependence of estimation error of information carried by neuronal spike train, *Systems and*

[Review articles]

1. Kinoshita, M., and Ito, E. (2006) Roles of periventricular neurons in retinotectal transmission in the optic tectum. *Progress Neurobiol* 79, 112-121.
2. Odai, K., Kubo, M., Shiomitsu, E., Sugimoto, T., and Ito, E. (2006) Theoretical study of molecular recognition and activation mechanism of the glutamate receptor. *Information* 9, 75-82.
3. Shiga, H., and Ito, E. (2005) Cellular mechanism of calcium signaling and gliotransmitter release of astrocytes. *Recent Res Dev Biophys.* 4, 19-33.



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

Yuki TANAKA, Ph.D., Pharmacologist

Assistant Professor 2005-2008

Ph.D. Toyama Medical and Pharmaceutical University (University of Toyama), 2005

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).

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

* 2005-2009

[Original papers]

2008

1. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiromi Masuda, Yoji 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, Hiromi Masuda, Yoji 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). VmcAB, an RND-type multidrug efflux transporter in *Vibrio parahaemolyticus*. *Microbiology.* 153(Pt 12), 4129-4137.

2006

1. Kainou, T., Shinzato, T., Sasaki, K., Mitsui, Y., Giga-Hama, Y., Kumagai, H., Uemura, H. (2006). Spsg1, a new essential gene of *Schizosaccharomyces pombe*, is involved in carbohydrate metabolism. *Yeast* 23: 35-53.

2005

1. Hiyama, K., Otani, K., Ohtaki, M., Satoh, K., Kumazaki, T., Takahashi, T., Mitsui, Y., Okazaki, Y., and Hayashizaki, Y., Omatsu, H., Noguchi, T., Tanimoto, K., and Nishiyama, M. (2005). Differentially expressed genes throughout the cellular immortalization processes are quite different between normal human fibroblasts and endothelial cells. *Int J Oncol.* 27(1) 87-95.
2. Katayama, K., Hashimoto, N., Tanaka, Y., Ozawa, T., Emi, Y., Ikeda, T., Katayama, M., Nomura, S., Kitajima, I., Nakano, T., and Imanaka, T. (2005). Identification of a novel amino acid deletion mutation and a very rare single nucleotide variant in a Japanese family with type I antithrombin deficiency. *Thromb Res.* 116(3), 215-221.
3. Tanaka, Y., Ueda, K., Ozawa, T., Kitajima, I., Okamura, S., Morita, M., Yokota, S., and Imanaka, T. (2005). Mutation study of antithrombin: the roles of disulfide bonds in



intracellular accumulation and formation of russell body-like structures. *J. Biochem. (Tokyo)* 137(3), 273-285.

4. Takahashi, T., Kawabe, T., Okazaki, Y., Itoh, C., Noda, K., Tajima, M., Satoh, M., Goto, M., Mitsui, Y., Tahara, H., Ide, T., Furuichi, Y., and Sugimoto, M. (2005). In vitro establishment of tumorigenic human B-lymphoblastoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. *DNA Cell Biol.* 24, 476.

[Review articles]

1. Youji Mitsui & Tomoko Takahashi (2009). "Lenth of Life; Its regenerative power and origin." *Environment and Health*, 22(3): 289-295.
2. Youji Mitsui (2009). "Are antioxidative agents effective for lengthening of life span?" *Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology*, 33(1): 32-34.
3. Youji Mitsui (2009). "Low calory diet results in length of life span in primates." *Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology*, 33(3): 31-32.
4. Youji Mitsui (2009). "Trials for human maximal life span shift into high gear." *Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology*, 33(4): 31-32.
5. Youji Mitsui (2009). "Selection of life span." *Official Journal of Japan Society for Ningen Dock*, 23(5): 102-111.
6. Youji Mitsui (2006). "Immortalization of human cells" *Newton Mook, Mechanism of regulation of human body*, 62-63.
7. Yasuhiro Takenaka, Youji Mitsui (2006). "Teromere ends and DNA injury • repair" *Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology*, 30(1): 3-7.
8. Youji Mitsui (2005). "Telomerase plays an important role in cardial myocytes." *Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology*, 29(3): 35-37.
9. Youji Mitsui, Tomoko Takahashi (2005). "Telomere and immortalization of human cells." *Anti-Aging Medicine*, 1(2): 41-48.
10. Youji Mitsui (2004). "Functional recovery of aged cells" *Gerontology*, 16(2): 15-17.



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. 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.

II. Gene expression analysis of mouse embryonic carcinoma P19 cells induced to form neural cells. (Rie Komori 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 retinoic acid, 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 retinoic acid. We used Serial Analysis of Gene Expression (Long SAGE) and microarrays to explore large-scale gene expression and confirmed the sequential expression patterns of some genes over the course of 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.

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 via Hole Transfer.

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.

2. Point Mutation by Guanine Oxidation.

The guanine base (G) in genomic DNA is highly susceptible to oxidative stress because it has the lowest oxidation potential. Therefore, G-C→T-A and G-C→C-G transversion mutations frequently occur under oxidative conditions. One typical lesion of G is 8-oxoguanine (8-oxoG), which can pair with A, and this pairing may cause G-C→T-A transversion mutations. Although the number of G-C→C-G transversions is rather high under specific oxidation conditions such as riboflavin photosensitization, the molecular basis of G-C→C-G transversions is not known.

We have shown that Iz is a key oxidation product of G when 8-oxoG in DNA photosensitized with riboflavin or anthraquinone. Primer extension experiments have demonstrated that Iz can specifically pair with G in vitro. Thus, specific Iz-G base pair formation can explain the G-C→C-G transversion mutations that appear under oxidative conditions.

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-κB to DNA (Takanobu Kobayashi)

The nuclear transcription factor-κB (NF-κB) is one of the central regulators of an organism's response to various stress signals. In response to an extracellular signal, NF-κB translocates into the nucleus, binds to DNA, and activates the transcription of specific genes. NF-κB regulates the transcription of a number of genes involved in immune and inflammatory pathways and in apoptosis. Dysregulation of NF-κB contributes to a variety of pathological conditions. Therefore, the down-modulators of NF-κB could have important therapeutic implications. One of the strategies for the down-regulation of NF-κB transcriptional activity is the specific inhibition of the DNA binding of NF-κB.

We have screened a virtual library using our structure-based computational screening method, thus enabling us to identify several compounds that inhibit DNA-NF-κB 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-κB interaction. We expect that these compounds may down-modulate the transcriptional function of NF-κB.

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

* 2005-2009

[Original papers]

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

6. 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.
7. 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.
8. 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

9. Kino, K., Miyazawa, H., Sugiyama, H. (2007) User-friendly synthesis and photoirradiation of a flavin-linked oligomer. *Genes Environment*, 29(1), 23-28.
10. Kitsunozaki, S., Komori, R., Harumoto, T. (2007) Bioconvection and front formation of *Paramecium tetraurelia*. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 76, 046301.
11. 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.

2005

12. Takagi, Y., Kitsunozaki, S., Ohkido, T., Komori, R. (2005) How *Paramecium* cells die under a cover glass? *Jpn. J. Protozool.*, 38(2), 153-161.
13. Komori, R., Sato, H., Harumoto, T., Takagi, Y. (2005) A new mutation in the timing of autogamy in *Paramecium tetraurelia*. *Mech. Ageing Dev.*, 126(6-7), 752-759.
14. Yamamoto, N., Komori, R., Takagi, Y. (2005) Abrupt increase in UV sensitivity at late log-phase of growth in *Paramecium tetraurelia*. *J. Eukaryot. Microbiol.*, 52(3), 218-222.

[Review articles]

1. Kino, K., Miyazawa, H., Sugiyama, H. (2008). Simple synthesis of a flavin-linked oligomer and analysis of photoreaction. *Vitamine*, 82, 35-37.
2. Kino, K., Sugiyama, H. (2005). UVR-induced G-C to C-G

transversions from oxidative DNA damage. *Mutat. Res.*, 571, 22-42.

3. Bando, T., Kino, K., Miyazawa, H., Sugiyama, H. (2005). The possibility of sequence-specific DNA alkylation toward therapeutic drugs. *Pharm. Regul. Sci.*, 36 (1), 1-12. (Japanese)



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 Kiriyaama, Ph.D.

Assistant Professor since 2005.

Previous position: Postdoctoral Researcher at McGill University Health Centre (Canada).

Research

I. Structural and functional analyses of guinea pig CR3, which acts as an HA binding protein.

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; it is involved in leukocyte adhesion reactions through its binding to a variety of ligand molecules, including iC3b, fibrinogen, factor X, ICAM-1, β -glucan, lipopolysaccharide, and heparin. Recently, we have found that guinea pig CR3 can act as an HA binding protein. However, the localization of the ligand binding site on this molecule has not been studied. Since the amino acid sequences of the α and the β subunits were not clear, 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. The BX₇B motif has been 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.

II. Analysis of the mechanism by which anti-allergic agents regulate leukocyte functions through giant granule formation.

Investigators: Yoshimitsu Kiriyaama, 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 anti-allergic agents on leukocytes, we found that certain anti-allergic agents induced giant granules formation correlated with inhibition of degranulation in leukocytes. Moreover, we found that high concentration of these agents induced autophagy and apoptosis. Further studies on the mechanism of giant granule formation and induction of autophagy and apoptosis are under way.

III. Isolation and identification of active components in royal jelly which regulate cell growth of human osteosarcoma MG-63 cells.

Investigators: Hiromi Nochi and Koichi Tamoto.

Royal jelly contains a variety of molecules biologically active towards various types of cells. We recently found that an water-soluble extract of royal jelly inhibited COX-2 expression and cellular proliferation in osteosarcoma MG-63 cells. To identify active components in royal jelly that regulate cellular proliferation of MG-63 cells, an water-soluble extract of royal jelly was separated by HPLC using trifluoroacetic acid containing a decreasing concentration of acetonitril as eluate. The molecular structure of substances thus isolated was analysed by Q-ToF Micromass and ¹H-NMR. The structures of 10 substances were determined. AMP N1-oxide and adenosine N1-oxide were found to be active component in royal jelly that inhibits cellular proliferation by inducing G₀/G₁ cell cycle arrest in MG-63 cells. These results suggest that AMP N1-oxide and adenosine N1-oxide existing in royal jelly might be a useful therapeutic agent for treatment of bone cancer. Further studies on the action mechanism of the compound are now under way. (Collaborations with Associate Prof. Osamu Shirota and Prof. Setsuko Sekita at Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, and Mr. Masahiko Sai and Dr. Tatsuhiko Itoh at Institute of Health Care, Morinaga & Co. Ltd.)

Publications

* 2005-2009

[Original papers]

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

probuconol-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.

2006

1. Nochi H., Shinomiya T., and Tamoto K. (2006). Characterization of hyaluronan-binding proteins on guinea pig polymorphonuclear leukocytes: Possible involvement of complement receptor type 3 (CR3, CD11b/CD18) in the hyaluronan-leukocyte interaction. *J. Biochem.*, 139, 59-70.

2005

1. Zhong B., Tajima M., Takahara H., Nochi H., Tamoto K., Tamura N., Kobayashi S., Tamura Y., Ikeda M., Akimoto T., Yoshino S., Hashimoto H. (2005). Inhibitory effect of mizoribine on matrix metalloproteinase-1 production in synovial fibroblasts and THP-1 macrophages. *Mod. Rheumatol.*, 15, 264-268.

2. Damirin A., Tomura H., Komachi M., Tobo M., Sato K., Mogi C., Nochi H., Tamoto K., Okajima F. (2005). Sphingosine 1-phosphate receptors mediate the lipid-induced cAMP accumulation through cyclooxygenase-2/prostaglandin I₂ pathway in human coronary artery smooth muscle cells. *Mol. Pharmacol.*, 67, 1177-1185.

3. Sato K., Malchinkhuu E., Muraki T., Ishikawa K., Hayashi K., Tosaka M., Mochiduki A., Inoue K., Tomura H., Mogi C., Nochi H., Tamoto K., Okajima F. (2005). Identification of autotaxin as a neurite retraction-inducing factor of PC12 cells in cerebrospinal fluid and its possible sources. *J. Neurochem.*, 92, 904-914.

4. Nochi H., Yagi N., Oda Y., Iwadate K., Tamoto K., Sekikawa H. (2005). Bioequivalence test of new high-molecular-weight hyaluronan preparation that can be stored at room temperature. *Jpn. Pharmacol. Ther.* 33, 303-312 (in Japanese).

[Others]

1. Nochi H., Tanaka N., Tamoto K. (2005). Action mechanism of high-molecular-weight hyaluronan in inflammatory responses: High-molecular-weight hyaluronan is a modest giant. *Clin. Rheumatol.* 17, 118-125 (in Japanese).



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.

Reorganization of Brain Circuitry during Memory

Consolidation: Previous studies, including those described above, have confirmed the time-limited involvement of the hippocampus in mnemonic processes and have suggested that there is reorganization of the responsible brain circuitry during memory consolidation. For temporal characterization of such reorganization, we carried out EBCC experiments with a trace interval of 500 ms in rats with ablation of one of three brain regions: the hippocampus, the mPFC, or the cerebellum. At various time intervals after establishing the trace conditioned response (CR), rats receive an aspiration of one of these regions. After recovery, the animals are tested for their retention of the CR. When ablated one day after the learning, both the hippocampal lesion and the cerebellar lesion groups exhibit severe impairment in their retention of the CR, whereas the mPFC lesion group show only a small decline. As we increase the interval between the lesion and the learning, the effect of the hippocampal lesion decreases and that of the mPFC lesion increases. When ablated 4 weeks after the learning, the hippocampal lesion group exhibits CRs that are as robust as those of the corresponding control group. In contrast, the mPFC lesion and cerebellar lesion groups fail to retain the CRs. These results indicate that the hippocampus and the cerebellum, but only marginally the mPFC, constitute a brain circuitry that mediates recently acquired memory. As time elapses, the circuitry is reorganized to use mainly the mPFC and the cerebellum, but not the hippocampus, for remotely acquired memory.

Application of EBCC to Studies of Human Memory Loss: In addition to its great advantage as a model system for learning and memory, EBCC is expected to have wide potential application to clinical studies, including motor impairment (e.g. Parkinson's disease), dementia (e.g. Alzheimer's disease), and other psychopathologies. Such studies using mouse models of human memory loss (experiments using aged animals, senescence-accelerated SAMP8 mice, obese mice and animals injected with β -amyloid peptide) are currently under way.

Publications

[Original papers]

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*
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.

2006

1. Ito, I., Watanabe, S., and Kirino, Y. Air movement evokes electro-olfactogram oscillations in the olfactory epithelium and modulates the olfactory processing in a slug. *J Neurophysiol* 96, 1939-1948.
2. Kishimoto, Y., and Kano, M. (2006). Endogenous cannabinoid signaling through the CB1 receptor is essential for

cerebellum-dependent discrete motor learning. *J Neurosci* 26, 8829-8837.

3. Fukunaga, S., Matsuo, R., Hoshino, S., and Kirino, Y. (2006). A novel kruppel-like factor is induced by neuronal activity and by sensory input in the central nervous system of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Neurobiol* 66,169-81.
4. Kotani, S., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2006). Purkinje cell activity during classical eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs. *Brain Res* 1068, 70-81.
5. Kishimoto, Y., Nakazawa, K., Tonegawa, S., Kirino, Y., and Kano, M. (2006). Hippocampal CA3 NMDA Receptors Are Crucial for Adaptive Timing of Trace Eyeblink Conditioned Response. *J Neurosci* 26, 1562-1570.
6. Takehara-Nishiuchi, K., Nakao, K., Kawahara, S., Matsuki, N., and Kirino, Y. (2006). Systems Consolidation Requires Postlearning Activation of NMDA Receptors in the Medial Prefrontal Cortex in Trace Eyeblink Conditioning. *J Neurosci* 26, 5049 – 5058.
7. Inoue, T., Murakami, M., Watanabe, S., Inokuma Y., and Kirino, Y. (2006). *In Vitro* Odor-Aversion Conditioning in a Terrestrial Mollusk," *J Neurophysiol* 95, 3898-3903.
8. Ito, I., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2006). Mapping of odor-related neuronal activity using a fluorescent derivative of glucose. *Neurosci Lett* 398, 224-229.
9. Shirahata, T., Tsunoda, M., Santa, T., Kirino, Y., and Watanabe, S. (2006). Depletion of serotonin selectively impairs short-term memory without affecting long-term memory in odor learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 267-270.
10. Kasai, Y., Watanabe, S., Kirino, Y., and Matsuo, R. (2006). The procererebrum is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.
11. Homma, K., Kitamura, Y., Ogawa, H., and Oka, K. (2006). Serotonin induces the increase in intracellular Ca²⁺ which enhances neurite outgrowth in PC12 cells via the activation of 5-HT₃ receptors and voltage-gated calcium channels. *J Neurosci Res* 84, 316-325.

2005

1. Asaumi, M., Iijima, K., Sumioka, A., Ando-Iijima, K., Kirino, Y., Nakaya, T., and Suzuki, T. (2005). Interaction of N-terminal acetyltransferase with the cytoplasmic domain of β -amyloid precursor protein and its effect on A β secretion. *J Biochem* 137, 147-155.
2. Sakamoto, T., Takatsuki, K., Kawahara, S., Kirino, Y., Niki, H., Mishina, M. (2005). Role of hippocampal NMDA receptors in trace eyeblink conditioning. *Brain Res* 1039, 130-136.
3. Murakami, M., Kashiwadani, H., Kirino, Y., and Mori, K. (2005). State-Dependent Sensory Gating in Olfactory Cortex.

Neuron 46, 285-296.

4. Kato, Y., Takatsuki, K., Kawahara, S., Fukunaga, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptors play important roles in acquisition and expression of the eyeblink conditioned response in glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice. *Neuroscience* 135, 1017-1023.
5. Takehara-Nisiuchi, K., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptor-dependent processes in the medial prefrontal cortex are important for acquisition and early stage of consolidation during trace but not delay eyeblink conditioning. *Learn Mem* 12, 606-614.
6. Takatsuki, K., Kawahara, S., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). Characterization of hippocampal theta rhythm in wild-type mice and glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice during eyeblink conditioning with a short trace interval. *Brain Res* 1063, 159-167.
7. Kubota, T., Shindo, Y., Tokuno, K., Komatsu, H., Ogawa, H., Kudo, S., Kitamura, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2005). Mitochondria are intracellular magnesium stores: investigation by simultaneous fluorescent imagings in PC12 cells. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res* 1744, 19-28.
8. Watanabe, H., Takaya, T., Ogawa, H., Kitamura, Y., and Oka, K. (2005). Influence of mRNA and protein synthesis inhibitors on the long-term memory acquisition of classically conditioned earthworms. *Neurobiol Learn Mem* 83, 151-157.
9. Komatsu, H., Miki, T., Citterio, D., Kubota, T., Shindoh, Y., Kitamura, Y., Oka, K., and Suzuki, K. (2005). Single molecular multianalyte (Ca^{2+} , Mg^{2+}) fluorescent probe and applications to bioimaging. *J Am Chem Soc* 127, 10798-10799.

[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. Kishimoto, Y. Experimental verification of classical conditioning models by inducible on/off control of gene expression (in press)

[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

Zhu Xiaoming, Ph.D.

Postdoctoral Fellow since 2007

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.

Our research is 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.

Publications

* 2005-2009

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 H_1 antagonist-induced memory and hippocampal theta disruptions are prevented by the H_3 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
5. Satake, S., Song, S.-Y., Konishi, S.* and Imoto, K. (2010) Role of neuronal glutamate transporters in extrasynaptic transmitter diffusion underlying climbing fibre-mediated presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission. *J Physiol* (in press).

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 H_1 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. Kajiwarra, 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 H_1 receptors in radial maze performance and in hippocampal theta activity in rats. *Brain Res Bull* 73(4-6), 231-237.



- 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.
- 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.
- 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.
- Ohmori, A., and Kamei, C. (2005) Effects of kava-kava extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. Psychopharmacology (Berl) 180(3), 564-569.
- Shinomiya, K., Inoue, T., Utsu, Y., Tokunaga, S., Masuoka, T., Ohmori, A., and Kamei, C. (2005) Hypnotic activities of chamomile and passiflora extracts in sleep-disturbed rats. Biol Pharm Bull 28(5), 808-810.

[Review articles]

2006

- Satake, S., Song, S. Y., Cao, Q., Satoh, H., Rusakov, D. A., Yanagawa, Y., Ling, E. A., Imoto, K., and Konishi, S. (2006). Characterization of AMPA receptors targeted by the climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. J Neurosci 26, 2278-2289.
- Nagano, M., Saitow, F., Haneda, E., Konishi, S., Hayashi, M., and Suzuki, H. (2006). Distribution and pharmacological characterization of primate NK-1 and NK-3 tachykinin receptors in the central nervous system of the rhesus monkey. Br J Pharmacol 147, 316-323.
- Kuriu, T., Inoue, A., Bito, H., Sobue, K., and Okabe, S. (2006). Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and -independent mechanisms. J Neurosci 26, 7693-7706.
- Masuoka, T., Fujii, Y., and Kamei, C. (2006) Effect of scopolamine on the hippocampal theta rhythm during an eight-arm radial maze task in rats. Eur J Pharmacol 539(1-2), 76-80.
- Masuoka, T., Fujii, Y., and Kamei, C. (2006) Participation of the hippocampal theta rhythm in memory formation for an eight-arm radial maze task in rats. Brain Res 1103(1), 159-163.
- Masuoka, N., Sugiyama, H., Ishibashi, N., Wang, D.H., Masuoka, T., Kodama, H., and Nakano, T. (2006) Characterization of acatalasemic erythrocytes treated with low and high dose hydrogen peroxide: Hemolysis and aggregation. J Biol Chem 281, 21728-21734.
- Takiguchi, A., Masuoka, T., Yamamoto, Y., Mikami, A., and Kamei, C. (2006) Potentiation of ethanol in spatial memory deficits induced by some benzodiazepines. J Pharmacol Sci 101(4), 325-328.

2005

- Saitow, F., Suzuki, H., and Konishi, S. (2005). beta-Adrenoceptor-mediated long-term up-regulation of the release machinery at rat cerebellar GABAergic synapses. J Physiol 565, 487-502.
- Saitow, F., Murakoshi, T., Suzuki, H., and Konishi, S. (2005). Metabotropic P2Y purinoceptor-mediated presynaptic and postsynaptic enhancement of cerebellar GABAergic transmission. J Neurosci 25, 2108-2116.
- Rusakov, D. A., Saitow, F., Lehre, K. P., and Konishi, S. (2005). Modulation of presynaptic Ca²⁺ entry by AMPA receptors at individual GABAergic synapses in the cerebellum. J Neurosci 25, 4930-4940.
- Mann, E. O., Tominaga, T., Ichikawa, M., and Greenfield, S. A. (2005). Cholinergic modulation of the spatiotemporal pattern of hippocampal activity in vitro. Neuropharmacology 48, 118-133.
- Iwamoto, M., Sugino, K., Allen, R. D. and Naitoh, Y. (2005) Cell volume control in *Paramecium*: factors that activate the control mechanisms. J. Exp. Biol. 208, 523-537.
- Shinomiya, K., Inoue, T., Utsu, Y., Tokunaga, S., Masuoka, T.



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 ($\text{H}_2\text{O}_2 + h\nu \rightarrow 2 \cdot\text{OH}$), 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

* 2005-2009

[Original papers]

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.

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.

2005

1. Ueki, S., Nakamura, M., Komori, T. and Arata, T. (2005).
Site-directed spin labeling electron paramagnetic resonance study of the calcium-induced structural transition in the N-domain of human cardiac troponin C complexed with troponin I. *Biochemistry* 44, 411-416.
2. Nakamura, M., Ueki, S., Hara, H. and Arata, T. (2005).
Calcium structural transition of human cardiac troponin C in reconstituted muscle fibers as studied by site-directed spin labeling. *J. Mol. Biol.* 348, 127-137.



Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Staff

Takayoshi Oguma, Ph. D., Pharmacist

Professor since 2006

Ph. D. University of Tokyo, 1974

Yoshihisa Kato, Ph.D., Pharmacist

Associate Professor since 2006

Visiting Associate 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

* 2005-2009

[Original papers]

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. 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.
8. 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.
9. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2009). Metabolism of 2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl (CB52) by rabbit liver microsomes. *Fukuoka Acta Medica* 100, 200-209.

2008

1. Kato, Y., Ikushiro, S., Emi, Y., Tamaki, S., Suzuki, H., Sakaki, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). Hepatic UDP-glucuronosyltransferases responsible for glucuronidation of thyroxine in humans. *Drug Metab. Dispos.* 36, 51-55.
2. Kageyama, A., Fujino, T., Taki, Y., Kato, Y., Nozawa, Y., Ito, Y., and Yamada, S. (2008). Alteration of muscarinic and purinergic receptors in urinary bladder of rats with cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Neuroscience Letters* 436, 81-84.
3. Endo, T., Hisamichi, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., and

Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

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.
- 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.
- 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

- 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., Matsuoka, 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.
- 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.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2007). The distribution of metabolites of 2,2',3,4,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 69, 1761-1764.
- 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.
- 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.
- Ohta, C., Matsuoka, M., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2007). Metabolism of 2,2',4,5,5',5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes of rats, hamsters and guinea pig. *Fukuoka Acta Medica* 98, 236-244.

2006

- Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Tamaki, S., Haraguchi, K., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2006).

A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats. *Organohalogen Compds* 68, 1442-1445.

- Ikushiro, S., Emi, Y., Kato, Y., Yamada, S., and Sakaki, T. (2006). Monospecific anti-peptide antibodies against human hepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily (UGT1A) isoforms. *Drug Metab Pharmacokinet* 21, 70-74.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Mari, O., and Koga, N. (2006). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters. *Organohalogen Compds* 68, 1733-1736.
- Ishida, T., Atobe, K., Wang X., and Kiwada H. (2006). Accelerated blood clearance of PEGylated liposomes upon repeated injections: Effect of doxorubicin-encapsulation and high-dose first injection. *J Control Release* 115, 251-258.

2005

- Ohnishi, A., Yano, Y., Ishibashi, T., Katube, T., and Oguma, T. (2005). Evaluation of bayesian predictability of Vancomycin concentration using population pharmacokinetic parameters in pediatric patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 26, 415-422.
- Kato, Y., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Kimura, R., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2005). The decrease in level of serum thyroxine by 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl in rats and mice: No correlation with formation of methylsulfonyl metabolites. *Drug Metab Dispos* 33, 1661-1665.
- Kato, Y., Suzuki, H., Ikushiro, S., Yamada, S., and Degawa, M. (2005). Decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rats is not necessarily dependent on increase in hepatic UDP-glucuronosyltransferase. *Drug Metab Dispos* 33, 1608-1612.
- Haraguchi, K., Kato, Y., Koga, N., and Degawa, M. (2005). Species differences in the tissue distribution of catechol and methylsulfonyl metabolites of 2,4,5,2',5'-penta- and 2,3,4,2',3',6'-hexachlorobiphenyl in rats, mice, hamsters and guinea pigs. *Xenobiotica* 35, 85-96.
- Haraguchi, K., Koga, N., and Kato, Y. (2005). Comparative metabolism of polychlorinated biphenyls and tissue distribution of persistent metabolites in rats, hamsters and guinea pigs. *Drug Metab Dispos* 33, 373-380.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. *Xenobiotica* 35, 319-330.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). *In vivo* metabolism of 2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) in guinea pigs. *Organohalogen Compds* 67, 2343-2345.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). Metabolism of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in guinea pig microsomes. *Fukuoka Acta Medica* 96, 232-240.

[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',5,5',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.
- Kato, Y. (2005). Species differences in the response of bio-control systems by thyroid hormone disruptors. In:



Bio-control systems and endocrine disruptors. Inoue, T., and Iguchi, T., (eds), pp.123-129, Spriger-Verlag Tokyo.

[Others]

1. Ohta, C., Matsuoka, M., Ohta, H., Kato, Y., and Koga, N. (2009). *In vitro* metabolism of diazinon and Hesperetin by rat liver microsomes. Bulletin of Nakamura Gakuen Univ. and Nakamura Gakuen Univ. Junior Coll. 41, 247-254.
2. 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>.



Staff

Professor: Kentaro Yamaguchi, Ph. D (Apr. 2004)(LAC)

Associate Professor: Masatomo Watanabe (LMCN)

Assistant Professor: Yoshihisa Sei, Ph. D (Apr. 2004)

Educational History:

Graduated from Tokyo Polytechnic University in Mar.
1992

Ph. D (Tokushima Bunri University)

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

* 2005-2009

[Original papers]

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 M₂L₄ Cages with Dimetallic Clips. *Org Lett* 9(7), 1379-1382.
2. Kobayashi, K.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Suematsu, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Orientational Isomerism Controlled by the Difference in Electronic Environments of a Self-Assembling Hetero dimeric Capsule. *J Org Chem* 72(9), 3242-3246.
3. Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2007). Synergistic Effects of Multiple Treatments, and Both DNA and RNA Direct Bindings on, Green Tea Catechins. *Molecular Carcinogenesis* 46, 640-645.
4. Honjo, T.; Nakano, M.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2007). Nonenzymatic Enantio selective Monoacetylation of Prochiral 2-Protectedamino-2-alkyl-1,3-propanediols Utilizing a Chiral Sulfonamide-Zn Complex Catalyst *Org Lett* 9(3), 509-512.

2006

1. Otuki, J.; Okabe, J.; Eitaki, S.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Supramolecular Fibers and Microbelts from a Phthalhydrazide Derivative of Crown Ether with Alkyl Chains *Chem Lett* 35(11), 1256-1257.
2. Tsuge, A.; Matsubara, M.; Moriguchi, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Self-assembled coordination cage derived from small-size pyridinophane. *Tetrahedron Lett* 47, 6607-6609.
3. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Evaluation of energy transfer in perylene-cored anthracene Dendrimers. *Chem Comm* 3084-3086.

4. Kuzuhara, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2006). DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins. *J Bio Chem* 281(25), 17446-17456.
5. Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. (2006) Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis. *J Am Chem Soc* 128(21), 6678- 6669.
6. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Construction of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks. *Tetrahedron* 62, 3065-3074.
7. Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. *Chem Commun* 1136-1138.
8. Yamanaka, M.; Yamada, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Selective Formation of Self-Assembling Homo or Hetero Cavitando Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control. *J Am Chem Soc* 128, 1531-1539.

2005

1. Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem Eur J* 11, 5195-5204.
2. Yu, S-Y.; Huang, H-P.; Li, S-H.; Jiao, Q.; Li, Y-Z.; Wu, B.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Pan, Y- J.; Ma, H-W. (2005). Solution Self-Assembly, Spontaneous Deprotonation, and Crystal Structures of Bipyrazolate-Bridged Metallomacrocycles with Dimetal Centers. *Inorg Chem* 44, 947-9488.
3. Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. (2005). Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biological Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry. *Chem Pharm Bull* 53(8), 1029-1033.
4. Sugimoto, T.; Sada, K.; Tateishi, Y.; Suzuki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sinkai, S. (2005). Template-assisted control of porphyrin aggregation by ladder-type supramolecular assemblies. *Tetrahedron Lett* 46, 5347-5350.
5. Li, H, S.; Huang, P, H.; Yu, Y, S.; Li, Z, Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2005). Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV). *Delton Trans* 2346-2348.
6. Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2005). Intermolecular Hydrogen Bonding of Steroid Compounds: PFG NMR Diffusion Study, Cold-Spray Ionization(CSI)-MS and X-ray Analysis. *Chem Pharm Bull* 53(7), 792-795.
7. Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2005). Observation of Water Molecule Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry. *Anal Sci* 21, 449-451.
8. Hirayama, Y.; Nakamura, T.; Uehara, S.; Sakamoto, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Iwamura, M. (2005). Synthesis and Characterization of new Polyester Dendrimers from Acetoacetate and Acrylate. *Org Lett* 7(4), 525-528.



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 Associate: Makoto Yoshida, Ph. D (Oct.2005)

Educational History:

Graduated from Chiba University in Mar. 2003

Ph. D

Latest Work Record:

Research Associate in LAC

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 assey 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

* 2005-2009

[Original papers]

2009

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

2008

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



Staff

Si-Young Song, M.D., D. Med. Sci.

Professor since April 1, 2006

Visiting Scientist of Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience

Doctor of Medical Science of Tokyo Medical and Dental University,
1983

Kentaro Nakashima, M.E.

Research assistant since Nov. 1, 2006

Master of Engineering of Yokohama National University, 2005

Chieko KATO

Laboratory assistant since April 1, 2006

Research

Recent progress in life science markedly affected medical researches with respect to the identification of responsible genes and the understanding of molecular pathophysiology of various human diseases, which were described as unknown etiology in a textbook published only ten years ago. 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, progress in molecular biological techniques have enabled us to use quite highly beneficial experimental tools such as gene-targeted mice and transgenic mice. From the analyses of these gene-manipulated 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 gene-manipulated animals as well as traditional experimental animal models. These analyses require systemic approaches from macroscopic anatomy, conventional histological methods, immuno- and *in situ* hybridization histochemical methods using light microscopy and electron microscopy. 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 14- α Demethylase in the brain and its changes during myelination and remyelination.

Lanosterol 14 α -Demethylase (LDM, CYP51) demethylates lanosterol, catalyzes its metabolism to follicular fluid meiosis-activating sterol (FF-MAS) and is an essential enzyme of cholesterol synthesis in eukaryotes. Inhibitors of LDM are known to decrease cholesterol synthesis and expected to work as drugs to lower serum cholesterol level. The expression of LDM was confirmed in various organs of mature rat by Western blot analysis of extracted proteins from them. The expression of LDM was high in the liver, adrenal gland, testis and ovary. Moderate expression was confirmed in the cerebrum, cerebellum and sciatic nerve, but functional roles of LDM in the nervous system remain to be clarified. Immunohistochemical analyses of mature rat brain using anti-LDM antibody indicated that LDM-immunoreactivity was co-localized with 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNP)-immunoreactivity, a marker of oligodendroglia, or with myelin basic protein (MBP)-immunoreactivity, a marker of myelin sheath. LDM-immunoreactivity was also detected in neurons of newborn rat, though the immunoreactivity decreased during postnatal development. Cerebral cortex and white matter of 0 - 8 weeks rat brain by laser capture microdissection (LCM) microscope. Western blot of extracted proteins from these samples indicated that LDM-immunoreactivity in the cerebral cortex was stably expressed until postnatal 2 weeks, gradually decreased thereafter and only trace amount was detected at postnatal 8 weeks. On the other hand, LDM-immunoreactivity in the white matter was detected at low level at birth, increased during the postnatal development and reached a peak at postnatal 2 - 3 weeks, then decreased similarly as in the cerebral cortex. Immunohistochemical analysis of rat cerebrum revealed changes in LDM-immunoreactivity during postnatal development, which correlates with those findings of Western blot analysis. The brain of Mongolian gerbil was loaded with ischemic insult for 10 minutes by clipping of a unilateral common carotid artery, then, reperfused. More increased LDM-immunoreactivity was detected in the cerebral white matter of the ischemic side than contra lateral control side. Further, LDM-immunoreactivity was decreased in the cerebral white matter of ICR mice during the progress in demyelination induced by the treatment with cuprizone, then, increased during the process of remyelination induced by changing normal diet. Such a change in LDM-immunoreactivity was grossly correlated with that of MBP-immunoreactivity. These data suggest that LDM may be involved in *de novo* myelination and remyelination. Now we are examining the functional roles of LDM in aggregate culture system composed of neurons and glial

cells where *in vitro* myelination can be observed clearly.

2. Expression of Stearoyl-CoA desaturase isoforms in the brain and their changes during the processes of experimental demyelination and remyelination.

Stearoyl-CoA desaturase (SCD) is an enzyme involved in the synthesis of monounsaturated fatty acid such as oleic acid from saturated fatty acid such as stearic acid. Two isoforms (SCD1 and SCD5) and four isoforms (SCD1 – 4) were identified in human and mice, respectively. Expression of these isoforms was examined in mice brain by PCR using cDNAs synthesized from total RNA isolated from mice cerebrum and specific primers for each isoform. SCD1 and SCD2 were mainly expressed in mice brain. Western blot analyses using anti-SCD antibody identified a 40kDa protein in the mouse and rat brain. It has been reported that the expression of the SCD1 protein and SCD1 mRNA was increased in axotomized neurons, suggesting that SCD1 may be involved in the recovery processes from neuronal injury. On the other hand, oleic acid is a major component of the myelin sheath and SCD, a key enzyme of its synthesis, may be involved in the formation and regeneration of myelin sheath. Experimental demyelination can be induced in ICR mice by feeding with cuprizone containing diet for 6 weeks and remyelination occurs by changing to normal diet. Immunohistochemical analyses of these animals using antibody specific for SCD1 and SCD2 indicated that SCD-immunoreactivity was markedly increased in the hippocampal CA1 region, cerebral cortex and cerebral white matter at 6 weeks after cuprizone treatment and relatively higher expression was also observed during the processes of remyelination at 5 weeks after changing to normal diet. Increased SCD-immunoreactivity was observed in the cytoplasm of neurons of the cerebral cortex and hippocampus. Increased SCD- and MAP2-immunoreactivity was colocalized in a part of CA1 region, suggesting that SCD-immunoreactivity is also increased in a part of dendrites. SCD-immunoreactivity was colocalized with S100-immunoreactivity in the cerebral white matter of mice treated with cuprizone, suggesting that astrocytes express SCD. In accordance with this finding, *in situ* hybridization histochemistry using DIG-labeled RNA probe for SCD2 mRNA detected specific positive signal in the white matter, which was colocalized with GFAP- immunoreactivity. We are examining quantitative change in the expression of SCD mRNAs during the processes of cuprizone-induced demyelination and following remyelination by real-time PCR using multiple internal controls. The brain of Mongolian gerbil was loaded with ischemic insult for 10 minutes by clipping of a unilateral common carotid artery, then, reperfused. More increased SCD-immunoreactivity was detected in the cerebral white matter of the ischemic side than contralateral control side. These data suggest that the expression of SCD is increased when the brain is damaged by various tissue injuries.

3. Functional diversity of Bcnt family genes, and intracellular localization of ancestral Bcnt in the nervous system.

Bcnt (*bcnt^{tr45}*) gene is ubiquitously conserved beyond species from yeast to mammals including mouse and human, while *bcnt^{tr97}*, which is considered to be produced by the duplication of *bcnt* gene and insertion of a retrotransposon, is ruminant specific genes. Recently, we identified and reported *bcnt^{tr97-2}*, which is generated by duplication of *bcnt^{tr97}*. In evolution, gain of new function(s) is important for those generated genes to be conserved in the genome. However, functional differences of these genes and their correlation are not clear to date. In the expression analyses of the proteins encoded by these three genes in adult-goat, all of Bcnt family proteins were expressed in the brain and testis. Especially in the brain, p45Bcnt, p97Bcnt, and p97Bcnt-2 were localized in cytoplasm, nuclei, and axon of neuron, respectively. These distinct localizations of each protein may reflect their functional differences, suggesting that acquisition of new function(s) is essential for molecular diversity in biological evolution. On the other hand, in our previous studies to transfect a transgene of p45Bcnt and fluorescence protein in primary cultured astrocytes, p45Bcnt was localized in nuclei. Therefore, we assume that p45Bcnt is subject to nucleocytoplasmic shuttling through an interaction with other molecules. Presently, we are trying to establish anti-p45Bcnt antibodies that are necessary for detailed functional analysis, and to identify protein(s) that interact with p45Bcnt by yeast two-hybrid method.

Publications

[Original papers]

2009

1. Iwashita S., Nakashima K., Sasaki M., Osada N. and Song S.-Y. Multiple duplication of the *bucenotaur* 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., Ichiyanagi Y., Morone N., Song S.-Y., Hatanaka T., Yuasa S., and Setou M. Functionalized ultrananoparticles 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 bullectomy-induced cholinergic neurodegeneration in mice. *J Pharmacol Sci*, 105: 122-6 (2007).

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

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)

7. Iwashita S., Song S-Y. RasGAPs: A master regulator of extracellular stimuli for homeostasis of cellular functions. *Molecular BioSystems*, in press.

2006

1. Uchihara T., Sanjo N., Nakamura A., Han K., Song S-Y, St. George-Hyslop P. and Fraser P.E. (2006) Transient abundance of presenilin 1 fragments/nicastrin complex associated with synaptogenesis during development in rat cerebellum. *Neurobiol Aging* 27: 88-97.

2. Satake S., Song S-Y, Cao Q., Satoh H., Rusakov D.A., Yanagawa Y., Ling, E.-A., Imoto K., and Konishi S. (2006) Characterization of AMPA receptors targeted by the climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J Neurosci*. 26: 2278-2289

3. Iwashita S., Ueno S., Nakashima K., Song S-Y, Ohshima K., Tanaka K., Endo H., Kimura J., Kurohmaru M., Fukuta K., David L., and Osada N. (2006) A tandem gene duplication followed by recruitment of a retrotransposon created the paralogous bucentaur gene (*bcnt⁹⁷*) in the ancestral ruminant. *Mol Biol Evol*. 23: 798-806

4. Mora J.R., Iwata M., Eksteen B., Song S-Y, Junt T., Senman B., Otipoby K.L., Yokota A., Takeuchi H., Ricciardi-Castagnoli P., Rajewsky K., Adams D.H., von Andrian U.H. (2006). Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science*, 314: 1157-1160

2005

1. Kitazawa M., Yamakuni T., Song S-Y, Kato C., Tsuchiya R., Ishida M., Suzuki N., Adachi E., Iwashita S., Ueno S., Yanagihara N., Taoka M., Isobe T., Ohizumi Y. (2005) Intracellular cAMP controls a physical association of V-1 with CapZ in cultured mammalian endocrine cells. *BBRC* 331, 181-186.

2. Osada T. Tamamaki N. Song S-Y, Kakazu N, Yamazaki Y, Makino H, Sasaki A, Hirayama T, Hamada S, Nave K-A, Yanagimachi R and Yagi K. (2005) Developmental pluripotency of the nuclei of neurons in the cerebral cortex of juvenile mice. *J Neurosci*. 25: 8368-8374.

3. Bravou V., Nishitani H., Song S-Y, Taraviras S. and Varakis J. (2005) Expression of the licensing factors Cdt1 and Geminin in human colon cancer. *Int J Oncol* 27: 1511-1518.

[Review articles]

2008

