

第1章 薬学系の現状と課題

1. 薬学系（6年制および4年生学科・学類）の現状と課題

[はじめに]

本稿においては、薬学類（6年制）と創薬科学類（4年制）をあわせて薬学系と称する。薬学類は薬剤師の職能教育を主たる目的としているのに対して、創薬科学類は創薬科学分野に特化した薬学研究者の養成を主たる目的としている。現在、薬学系は薬学類を担当する10研究室と創薬科学類を担当する8研究室から構成されている。別表に、各研究室の名称と構成員を記した（平成22年12月1日現在のデータ）。

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

「教育と研究の歩み 2011」には、過去2年間（平成21年1月～平成22年12月）を中心にして、その間の教育と研究の概要ならびに薬学系の現状と課題をまとめて記述した。

平成18年（2006年）から6年制の薬学科と4年制の創薬科学科が発足した。4年制学科の第一期生が平成22年3月に卒業した。また、平成22年度から実務実習が開始された。新制度6年制のもとで学んだ薬学科生は、平成24年3月に卒業する予定である。平成20年4月から、3学域・16学類が発足したため、平成22年末において、1年生～3年生は薬学類・創薬科学類に属しており、4年生～6年生は薬学科または創薬科学科に属している。

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

（別表）

薬学類（類長：中西 義信）

天然物化学	教授	太田 富久
	准教授	高野 文英
	助教	

国際保健薬学	教授	木村 和子
--------	----	-------

	准教授	清水 栄
	准教授	坪井 宏仁
	助教	吉田 直子

衛生化学	教授	早川 和一
	准教授	鳥羽 陽
	助教	亀田 貴之

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

分子薬物治療学	教授	加藤 将夫
	准教授	中道 範隆
	助教	杉浦 智子

薬物代謝学	教授	横井 毅
	准教授	中島 美紀
	助教	深見 達基

薬物学	教授	米田 幸雄
	准教授	檜井 栄一
	助教	宝田 剛志

臨床薬物情報学	教授	荒井 国三
	教授	松下 良
	准教授	石崎 純子
	講師	大柳 賀津夫
	助教	菅 幸生

生体防御応答学	教授	中西 義信
---------	----	-------

	准教授	平山（白土） 明子
	助教	永長 一茂

ワクチン・免疫科学	教授	吉田 栄人
	助教	伊従 光洋

創薬科学類（類長：向 智里）

臨床分析科学	教授	小谷 明
	准教授	小川 数馬
	助教	黄檗 達人

活性相関物理化学	教授	中垣 良一
	准教授	徳村 邦弘
	助教	福吉 修一

遺伝情報制御学	教授	松永 司
	准教授	山下 克美
	准教授	猪部 学
	助教	若杉 光生

精密分子構築学	教授	向 智里
	准教授	北垣 伸治
	助教	稲垣 冬彦

生物有機化学	教授	国嶋 崇隆
	助教	田中 弘之
	助教	山田 耕平

機能性分子設計学	教授	石橋 弘行
	准教授	松尾 淳一
	助教	谷口 剛史

薬物動態学	教授	玉井 郁巳
	准教授	中西 猛夫
	助教	白坂 善之

国際薬科学	准教授	Henrik Pallos
-------	-----	---------------

[学生募集・入学試験から学科選択まで]

平成 18 年（2006 年）から 6 年制の薬学科（現薬学類）と 4 年制の創薬科学科（現創薬科学類）の 2 学科制が導入された。前者の課程を卒業すると、薬剤師国家試験の受験資格が授与されるのに対して、後者には授与されない。当然、2 つの学科（学類）の求める学生像に違いがある。以下に期待する学生像を示す。

薬学類：本学類が目標とする高度な薬剤師となる意欲と素養を持つ人、また卒業後さらに博士課程に進学して医療薬学分野の教育研究者を目指す人など、薬を扱うプロとして活躍したい向上心のある学生諸君の入学を期待する。

創薬科学類：本学類は研究者育成を主たる目的としているため、卒業後に大学院（博士前期・後期課程）への進学を強く勧めており、創薬科学や生命科学に興味をもつ研究心旺盛な人で、人類の健康増進に貢献したい学生諸君の入学を期待する。

薬学系（薬学類・創薬科学類）では、学類別の入学試験を実施せず、一括して行なっている。入学後に十分に時間をかけて自分自身の適性や希望を見極めて、いずれの学科に進学するか決定することになっている。現状では、6 年制学類への進級を希望する学生が多数にのぼるため、学生の希望や適性だけでなく、適切な学類選択の基準を提示する必要がある。現段階では GPA 値（成績）が優先的に用いられている。学類選択のために、大学入学後も 2 年半にわたり GPA 値を上げるための勉強に専念するという事態が生じている。このような「点数至上主義」の弊害としては、暗記中心の高校レベルの勉強法を正しいものとして受け入れてしまうこと、すなわち、物事の本質を理解するための論理的な思考力が養成されにくくなることがあげられる。

平成 20 年度までの入学定員は、前期日程 55 名、後期日程 10 名、推薦入試 10 名であったが、平成 21 年度からは、前期日程 60 名、A0 入試 15 名に変更された。同時に、平成 21 年度入試から、前期日程に課す理科 2 科目が「物理」と「化学」に指定された。平成 21 年度前期日程入試の志願

倍率が例年になく低かった。全国的に薬学志願者が激減したのは事実であるが、本学薬学系においては入試科目が変更されたため、平成 21 年度の受験生の母集団が従来の母集団とは大きく異なっていたことを示唆している。また、A0 入試の志願者が定員の割には少なかったのは、高校側に対して A0 入試の趣旨を理解してもらうような啓蒙活動が充分に行われなかったためと解釈される。

平成 21 年度から薬学系の入学試験委員長（学生募集担当者）が交代した。平成 21 年度前期日程入試における低倍率を深刻に受けとめて、さまざまな点において改革を実行した。入学生から金沢大学薬学系を選んだ理由をアンケート調査した結果、平成 20 年度入学の学生では理科 1 科目（化学）で前期日程入試を受験できることや家から近い大学である点などをあげる者が多かった。これに対して、入試制度を変えた 21 年度入学生では、個別入試の配点に比べてセンター入試の配点が高い点などを選択の理由にあげていた。また、A0 入試では、高校側が従来の推薦入試と同程度の学力レベルの受験生を送り込んできたため、A0 入試に課されたセンター試験の足切りレベル（80%）をクリアできない受験生が多数にのぼった。入試改革に伴う入学生の質の低下を防ぐため、以下の対策を採用した。

1) 平成 21 年度、22 年度の 2 年間にわたり、薬学系教員が主要な高校を訪問して薬学系の入試制度を PR するとともに、受験動向の変化、新入試制度についてどのように受け止めているか進路指導教諭にインタビューを行った。

2) 平成 22 年度の A0 入試では、大学入試センター試験の足切りレベルを概ね 80%に設定して、センター試験の難易度に柔軟に対応できるようにした。

その結果、平成 22 年度の受験者は、その総数と出身地域で比較してみると、平成 20 年度とほぼ同じ受験者数と地域分布を示し、啓蒙活動が少なからず功を奏しているものと判断された。平成 21 年度の入学生の地域分布を解析すると、北陸 3 県出身者が半数を占めるという特徴が認められる。これは、この時期の米国のサブプライムローン金融危機に端を発した不景気によるところが大きいと見られる。不景気になると地元志向が強まることは平成 23 年度入学生にも見られ、入学者の半数を地元出身者が占めている。

平成 21 年度に高校訪問を行った結果、A0 入試に関する問題点が明確になった。その一つとして、毎年 12 月中旬に A0 入試が実施されるため、翌年 1 月のセンター試験勉強にとって妨げになるという指摘が高校側からなされた。そのため、平成 23 年度より A0 入試の実施時期を 1 月早めて 11 月中旬に設定し、平成 22 年度には高校訪問により入試改革の PR を行った。しかし、A0 入試の 2 次試験受験者数の推移で見ると平成 23 年度 21 名、22 年度 21 名、21 年度 20 名であって大きな変化はない。また、合格者の推移で見ると、平成 23 年度 7 名、22 年度 4 名、21 年度 5 名であって、定員 15 名を大きく下回っている。高校の進路指導体制が個別入試に力を入れて高校全体の大学入試合格者を増やすことを重視しているのに対して、手間のかかる A0 入試対策に時間を割く余裕のないことが高校訪問により明らかになった。今後とも、このような傾向が続くと判断し、過去 3 年間

の入学者実績から平成 24 年度の A0 入試の定員を従来の 15 名から 5 名にまで削減した。これに対応して、前期日程入試の定員を 10 名ふやして 70 名にした。A0 入試の改革は、薬剤師国家試験受験のためには高い学力が要求されることと対応している。大学入学センター試験に基づいた足切りレベルを設定することにより、一定程度の学力レベルを確保できると期待される。近年さまざまな大学において、大学入学センター試験を課して学力を確保する傾向が強まっているが、薬学系では先進的にそのような入試制度を構築してきたといえる。この観点から文科省通達に従って、アドミッションポリシーの具体化を行った。

平成 27 年度より高校カリキュラムの変更に伴う入試方法（科目設定など）を平成 23 年度内に高校へ告知することになっており、今後の重要検討課題の一つになっている。一方、入学志願者数の低減に伴い入学者の学力には、ゆるやかな低下傾向が認められており、さらなる入試改革と入学後の補習教育の充実が検討課題になるものと予想される。

[薬学共用試験 CBT について]

薬学教育 6 年制がスタートして 6 年目を迎えている。薬学類の学生は 5 年次に病院や保険薬局などの臨床現場で実務実習を行なわなければならない。薬剤師免許を持たない学生の質を大学として担保することが必要であるため、全国共通の共用試験を 4 年次修了時までに行い、合格したものについてのみ学外実務実習を受けることを認めることになっている。共用試験は知識を問う CBT（computer-based testing）と、技能と態度を問う OSCE（objective structured clinical examination；客観的臨床能力試験）からなり、薬学共用試験センターの管理下に行なわれ、その評価は各大学が行なうこととなっている。ここでは、CBT について本学 CBT 委員会（米田教授 [委員長]、清水准教授、小川准教授、内山准教授）と薬学学務係が担当して行った体験受験ならびに本試験結果をまとめる。

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

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

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

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

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

新たに導入された薬学共用試験センターサーバ・本学 CBT 中継サーバ、並びに受験用クライアント PC、それらをつなぐネットワークの下で CBT は運用される。リカバリー試験とは第 1 回本試験においてシステムトラブルが原因で本試験を中止し、日を換え行った試験である。全国でも本学だけで起きた事象であったが試験実施までのインストール作業マニュアルを見直すなど再発しないよう努めた。平成 22 年度は試験運営に関しトラブルなく実施できた。更に、中継サーバを利用し

第4期、第5期と薬学系教員全員が協力して問題作成も平行して行なってきた。また、「薬学自己学習システム」も運用し学生の自己学習に資している。加えて「OSCE 採点システム」にも活用している。

試験結果は21年度38名、22年度35名の受験生全員が合格し、未だ欠席者あるいは不合格者はなく追・再試験を行ったことはない。このことは6年制薬学モデルコアカリキュラムに沿った教育の水準が適正であることを証明するものであろう。CBTは3ゾーン（8:40から17:00）に分かれており、それぞれ主任監督者1名、監督者2名と正副実施責任者各1名、正副システム管理者各1名、他大学モニター1名などの人的資源を要した。更に、他大学へモニター員を派遣するという負担も伴った。平成23年度は主任監督者をCBT委員が兼ねる、CBT委員はモニター員を兼ねないなど負担軽減を図るため試行錯誤している。

今後の課題として、このCBTおよびOSCEは6年制の薬学類にとって避けて通れない関門であり、薬学共用試験センターCBT受験システムのシェイプアップと運用マニュアルの整備などを通じ、また、体験受験、本試験、追・再試験のそれぞれにテストランなどを実施する必要がある、CBTおよびOSCEの運営・実施がより少ない負担で行われるよう更なる見直しと工夫が望まれる。

[金沢大学薬学共用試験 OSCE 実施概要]

平成18(2006)年度より、薬学部に6年制が導入され、金沢大学でも4年制学科(創薬科学科)と6年制学科(薬学科)が併設された。薬学科では、実務実習期間を従来の4週間から5か月に延長し、見学型の実習から参加型の実習へと実務実習の充実が大きな変更点となっている。しかし、これまでの制度の下で、薬剤師免許を持たない薬学生が薬剤師業務を行うことはできない。そこで、薬学生が薬剤師業務の一端を経験するために、いくつかの要件を満たすことが求められた。

その要件の一つとして、「学生が適切な薬学知識、技能、態度を有すること（行為の妥当性）」が求められた。そこで、医学部の例に倣い、大学が患者や社会に対して、この3番目の「行為の妥当性」の保証をする一つの方法として薬学共用試験が採用された。そして、実務実習を行うのに必要かつ十分な基礎的知識や技能・態度が備わっているか評価するために、5年次の直前（4年後期）に実施されることとなった。これを受けて全国的にも国公私薬系大学関係者だけでなく、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、厚生労働省、文部科学省が共同し日本薬学会薬学教育改革大学人会議の下に準備が早急に進められた。

薬学共用試験のうち薬学生の技能、態度を問うOSCE(Objective Structured Clinical Examination: 客観的臨床能力試験)については、それまでに全く実績がなく、実施に向けて十分な準備が必要とされた。そこで、平成17(2005)年度より、日本薬学会薬学教育改革大学人会議においてOSCE関連委員会が組織され、順次、OSCEトライアルが実施された。

それに呼応して、金沢大学でも、いち早くトライアルを実施し、平成 21(2009)年の本番までに 3 回のトライアルを重ね万全を期した。

そして、薬学 6 年制第 1 期生 (38 名) を対象に、平成 21(2009)年 12 月 13 日に、第 1 回金沢大学薬学共用試験 OSCE 本試験を実施した。実施にあたっては、北陸地区薬剤師会、病院薬剤師会の協力を仰ぎ、また、富山大学、北陸大学と連携し、学内では医学系 SP(標準模擬患者)研究会の協力を得た。事前の薬学共用試験センターの審査にも対応した上で、薬学系全職員一丸となって取り組み、特に問題無く終了した。運営に関しては、薬学共用試験センターからも計画に従って公正且つ厳格に実施されたとの評価を受けた。また、再試験を経て、全対象学生が合格した。

第 2 回 OSCE 本試験は平成 22(2010)年 12 月 23 日に実施し、引き続き公正且つ厳格に実施され、対象学生(35 名)全員合格した。

現在は、新入教職員への対応等を通して、試験の客観性、厳格性、公平性を維持しながら、より効率的な運営を目指している。

一方、平成 22(2010)年には、薬学教育協議会の委嘱を受け「参加型実務実習の充実化に向けた薬学共用試験の在り方に関する調査・研究委員会」の委員を金沢大学より派遣し全国の OSCE 実施にも協力している。

薬学共用試験 OSCE は、大学として、高度な職能を持った薬剤師輩出のための評価の重要な一段階であり、それに真摯に取り組むとともに、それだけでなく、その前後の教育「実務実習事前学習」、「実務実習」の充実をもはかりながら、薬剤師および社会の期待に応えるべく大学として責任を持って継続的に取り組んでいる。

[導入教育とキャリアパス形成]

薬学類・創薬科学類では、新入 1 年次での大学教育導入とキャリアパス形成に力を入れている。高校のものとは大きく異なる大学の教育システムに新入生がうまく対応できるように、共通教育科目の中に導入科目としての「大学・社会生活論」と「初学者ゼミ」が必修科目として設けられている。前者では、単位習得の道筋 (授業に出席し、レポートを作成し、定期試験を受ける)、奨学金と授業料免除の申請、図書館の利用法、心と体の健康管理、およびキャンパスライフで起こるさまざまな問題への対処、などが詳しく説明される。後者では、4 年次から 1 年間 (創薬科学類) または 3 年間 (薬学類) の卒業研究を実施する場である、薬学系 17 研究室の紹介が行われる。

導入科目には位置づけられていないが、同じ共通教育科目として、「情報処理基礎」が必修科目として設定されている。ここでは、コンピューターの使い方から始まり、インターネットを利用した情報の検索・収集と発信、アカンサスポータルを通じた学務係との授業の履修や試験に関するやりとりなどを習得する。

専門導入科目として早期体験学習を目的とした「医薬保健学基礎」が設けられている。すなわち、附属病院薬剤部・アカンサス薬局・薬学系 17 研究室への訪問が行われ、また、製薬企業や調剤薬局に勤務する先輩を招いた講演会も行われる。新入生はこれを通じて、卒業・修了後の進路を模索し始めることになる。さらに、本科目では、英文および和文の読解力を養成するとともに、コミュニケーション能力を高めるための授業も実施されている。平成 21 年度からは、医学類・保健学類と合同で 400 名規模の授業が 4 回実施されている。これにより、薬学類・創薬科学類を含めて各学類が趣向を凝らした授業を実施し、入学したばかりの学生に学類を越えて討論する場を提供している。薬学類・創薬科学類が担当する 1 回の合同授業では薬害を取り上げ、被害者の方を講師に招いて、薬害の実態・被害者や遺族に対する国や製薬関連企業の対応・被害者や遺族への差別や偏見の問題について解説してもらっている。さらに、講師と受講生との討論の場を設けている。

2. 自然科学研究科博士前期課程生命薬学専攻・医療薬学専攻の現状と課題

医薬保健研究域薬学系の教員は、自然科学研究科博士後期課程の環境科学専攻に所属する 2 名の教員を除くと、全員博士後期課程生命科学専攻に所属している。また、生命科学専攻の構成員は、薬学系の教員だけでなく、理工研究域、がん研究所、学際科学実験センターなど複数の部局に所属している。従って、自然科学研究科にかかわる問題と薬学系独自の問題を明確に分離できないので、本白書では、博士後期課程の問題は扱わないこととする。

現在は、薬学系の大学院博士前期課程として、自然科学研究科に生命薬学専攻と医療薬学専攻の二専攻が設置されている。前者の専攻は主に研究職に就くことをめざす学生を受入れるのに対して、後者には薬剤師資格を使って病院薬剤師や公務員として働くことを希望する学生が入学している。しかし、薬学学士教育 6 年制の導入によって医療薬学専攻はその使命を終えており、平成 23 年度には専攻自体が廃止される予定である。それに伴って生命薬学専攻が改編され、平成 22 年度には、4 年制学士課程である創薬科学科（現創薬科学類）を卒業した学生を主な対象とする創薬科学専攻（博士前期課程）に生まれ変わった。さらに、本学全体での学域・学類制の導入に伴って、この専攻は医学系研究科の中に設置されることになっている。なお、創薬科学専攻（博士後期課程）および 6 年制学士課程の薬学類を卒業した学生を主な対象とする 4 年制博士課程である薬学専攻も医学系研究科内に設置される予定である。

6 年制の薬学科（学類）を卒業すると、薬剤師国家試験の受験資格が授与されるのに対して、4 年制の創薬科学科（学類）を卒業しても受験資格は授与されない。しかしながら、4 年制学科の卒業生が大学院博士前期（修士）課程を修了し、更に実務実習等を含む要件を満たした場合、厚生労働大臣の認定により国家試験受験資格が与えられることになっている。現在は、このコースを目指

す学生が将来国家試験受験の有資格者となるようなカリキュラムを作成し、整備する段階となっている。

3. 社会貢献と地域連携

[アカンサス薬局]

アカンサス薬局は特定非営利活動法人（NPO）が経営する教育機関で、平成 15 年 2 月に薬学教育を側面からサポートすることを主な目的として開局された。本薬局は、金沢大学附属病院の前に設置された保険薬局である。薬学系教授が薬局長を兼務し、現在講師 1 名、技術職員 1 名が側面から実務実習をサポートしている。非営利活動に係る実施事業として、金沢大学医薬保健学域・薬学類 1 年生の専門基礎科目「医薬保健学基礎」における薬局の訪問見学、平成 22 年度から開始された薬学 6 年制の金沢大学薬学部 5 年生の実務実習、同医薬保健学域・医学類の 5 年生の臨床実習を受け入れている。

地域貢献・地域交流事業としては、石川県薬剤師会実務実習薬剤師研修への協力だけでなく、くすりと健康に関する情報交換を通して市民とのコミュニケーションを図っている。即ち、ホームページ (<http://www.kanazawa-univ-pharm.jp/kenko/index.html>) が公開されており、市民からの薬に関する質問を受け付け、薬学系の教員が回答している。また、金沢大学公開講座として「薬局見学体験ツアー」を実施や、ジェネリック薬品に関する文献リストと抄録などを掲載するデータベース「GE 検索サイト」を立ち上げている。

[身近な薬草勉強会]

薬用植物園（資源生薬学研究室）では、毎回テーマを設定し市民公開講座「身近な薬草勉強会」を毎月 1 回開催している。本講座は平成 12 年から開講されており、平成 22 年 12 月までに 58 回を数えている。平成 21-22 年では本講座の年間 3 回が金沢大学公開講座に組み込まれた。参加者は年々増加する傾向にあり、近年では毎回約 50 名、多い時は 60 名を越える参加者を迎えている。金沢大学公開講座に組み込まれた回は特に好評で、会場がほぼ満席となる 80 名程の参加者を迎えて開催できた。

講座内容は、薬用植物園で見頃の薬用植物を中心にテーマを選び、植物形態、薬効成分や効能などを教室で講義およびスライドにより解説した後、薬用植物園に移動しテーマに選んだ植物ならびに里山や試験栽培圃場、ロックガーデンにおいて植物観察を行なっている。積雪のある冬でもマンサクやフユザクラが開花しており、雪解けとともにオウレン、フクジュソウが開花する。春から秋

の長期間にかけてロックガーデンではハーブ類が代わる代わる咲き誇っている。栽培圃場ではシャクヤク、ベニバナ、カノコソウやトリカブトなどの成長過程を観察している。薬として使われる状態、すなわち乾燥した生薬しか知らない参加者が初めて生きた植物を見たり、普段知っている植物が薬用に使用されていることを知ったりと薬用植物園における観察の大切さを実感している。また、テーマとした植物に関連する薬草茶やハーブティーを試飲し、年末には屠蘇散を試作するなどにより、味覚や嗅覚を動員して感じていただき、参加者の理解が深まるように工夫を加えている。

[オープンキャンパスについて]

平成 21 年度から、金沢大学全体で実施されるオープンキャンパス期間中に、従来の「薬学部一日体験」を廃止し、新たに「薬学系のオープンキャンパス」を設け、希望する高校生を受け入れる場とすることになった。実際には、大学全体のオープンキャンパスの一環として、高校生諸君に薬学という学問領域を知ってもらうことを目的とする「研究体験と研究室見学コース」を企画した。

平成 21 年度では 8 月 6 日（木）と 7 日（金）にオープンキャンパスが開催された。プログラムとしては A と B の 2 つのコースを設定した。A は一日がかりのコースであって、午前中は模擬講義、模擬薬局および研究室・施設見学を行い、午後は薬学系研究室において研究を体験する。一方、B は午前中みのみのコースで、内容は A コースと共通である。平成 21 年度のオープンキャンパスでは、薬物代謝化学研究室の横井教授・中島准教授と衛生化学研究室の鳥羽准教授が模擬講義を行った。また、研究体験は次の 7 研究室において実施された。臨床分析科学研究室、生体防御応答学研究室、薬物学研究室、薬物動態学研究室、資源生薬学研究室、活性相関物理化学研究室、機能性分子設計学研究室。

平成 22 年度では 8 月 5 日（木）と 6 日（金）にオープンキャンパスが開催された。プログラムとしては、平成 21 年度と同様に A と B の 2 つのコースを設定した。平成 21 年度のオープンキャンパスでは、活性相関物理化学研究室の中垣教授と国際保健薬学研究室の木村教授が模擬講義を行った。また、研究体験は次の 8 研究室において実施された。機能性分子設計学研究室、薬物動態学研究室、精密分子構築学研究室、遺伝情報制御学研究室、分子薬物治療学研究室、生物有機化学研究室、天然物化学研究室、衛生化学研究室。

[金沢大学薬学シンポジウム 20XX]

薬学系長からのメッセージ

「金沢大学薬学シンポジウム 20XX」の開催について

平成 18 年度より薬学に 6 年制学士課程が設置され、今まで以上に薬剤師教育の充実が求められて

いる。金沢大学でも、卒業と同時に薬剤師国家試験受験資格が付与される薬学類（6年制学士課程）を新設し、社会が求める薬剤師を世に送り出すべく、鋭意努力をしているところである。その一方で、日本の薬学は基礎研究に重きを置き発展してきた歴史を有している。本学でも、各研究室における教育・研究を通して、多くの優秀な創薬科学者・生命科学者を輩出してきたことは周知の事実である。先輩諸氏が築き上げた研究者養成の道筋を堅持すべく、教員の教育・研究活動を活性化し、それをもって創薬科学類（4年制学士課程）並びに大学院の充実を図って行きたいと祈念している。このような背景のもと、この度有機・天然物系、生物系、代謝・動態系、物理・分析・衛生系の4研究分野のシンポジウムを各々毎年開催し、医薬保健研究域薬学系の研究レベルの更なる向上を目指すことになった。初年度のシンポジウムは「金沢大学薬学シンポジウム 2009」と銘打って近々に開催する予定である。また、来年度以降も「金沢大学薬学シンポジウム 2010」等の冠のもと、継続的に開催したいと考えている。その都度、御案内を掲示いたしますので、多くの、皆様に御出席賜れば幸いである。

医薬保健研究域薬学系長

向 智里

[平成 21 年度～平成 22 年度に開催された薬学シンポジウム]

金沢大学薬学シンポジウム 2010

「生物時計の謎に挑む」（2010 年 12 月 2 日）

「薬学研究の駆動力ー天然物合成ー」（2010 年 9 月 10 日）

「創薬動態フォーラム in 金沢」（2010 年 5 月 28 日）

金沢大学薬学シンポジウム 2009

「生体機能の調節」（2010 年 2 月 12 日）

「物質の由来を知る科学ー食品産地や違法薬物密造ルートの証明、年代の推定ー（2010 年 1 月 23 日）

「生命科学の機軸となる有機化学」（2010 年 1 月 22 日）

「創薬動態フォーラム in 金沢」（2009 年 11 月 30 日）

4. 自己評価と F D 研修会

[「自己評価 21」について]

平成 22 年 4 月 10 日、薬学系のホームページにおいて「自己評価 21」が公表された。「自己評

価 21」の目的と概要を以下に述べる。

(目的)

平成 19 年 5 月に、「薬剤師養成のための薬学教育実務実習の実施方法について」が厚生労働省医薬食品局によってまとめられた。このまとめにおいて、薬剤師資格をもたない薬学生が参加型の実務実習を行う条件として「患者の同意」、「目的の正当性」、「行為の相当性」が要求されている。これらのうち、薬学生の「行為の相当性」を担保する条件の一つとして、「実務実習を行う薬学生の資質の確認があげられている。「実務実習を行う薬学生の資質の確認」のためには、「事前実習の十分かつ適切な実施」、「薬学共用試験の適正な実施」、「各大学の 6 年制薬学教育に対する第三者評価」が必要であるとされている。そのため、平成 22 年度に 6 年制薬学教育一期生の実務実習を実施するにあたって、上記の実務実習の実施条件を満たすには、平成 21 年度に、第三者評価もしくはそれに準ずる方法により、各大学（薬科大学・薬学部）において質の高い 6 年制薬学教育の行われていることを客観的に確認し、社会全体に対して説明責任を果たす必要がある。従って、平成 21 年度に各大学において「薬学教育（6 年制）第三者評価 評価基準—平成 19 年度版」に基づいた自己評価（「自己評価 21」）を実施することになった。

(概要)

1. 平成 18 年度以前に開設した大学においては、平成 21 年度内に「評価基準」に基づく自己評価を実施し、その結果を薬学教育評価機構に報告すると同時に、自ら公表する。
2. 「自己評価 21」では、薬学教育 6 年制が開始された平成 18 年度から平成 21 年 12 月末までの期間の教育研究活動について自己点検、自己評価を行う。
3. 「自己評価 21」の結果は、公表後、薬学教育評価機構により平成 22 年度以降に点検が行われる。
4. 初年度の入学者の卒業以前の段階において評価しえない部分については、「自己評価 21」の対象外とする。

[FD 研修会]

FD 研修会は、平成 11 年度から毎年開催され、現在に到っている。当初は講師以上の参加であったが、20 年度からは助教も参加している。平成 14 年度からは常設された FD 研修委員会が、22 年度からは同じく教育方法改善委員会が FD 研修会を主催している。研修会では、毎年委員会で決められたテーマに関して、講演や討論等がなされる。授業改善や GPA（グレードポイントアベレージ）制度の導入など、教育研究に直接関わる内容が扱われる。また、その成果は、毎年「FD 研修

会報告書」として公表されている。

平成 19 年度から学士課程に関して、平成 20 年度から大学院課程に関して、FD 研修を実施することが義務づけられた（大学設置基準および大学院設置基準に記載）。平成 21 年度および 22 年度の FD 研修会においては、次の通りである。学士課程と大学院課程の両方に共通するテーマについて議論された。

平成 21 年度：学士・大学院課程「教員相互の授業参観について考える」
「教員相互の授業評価について考える」

平成 22 年度：学士・大学院課程「アカンサスポータルの有効利用と双方向授業への新展開：
「仕方なく使っている」から「使いたくて仕方ない」への挑戦」

6 年制と 4 年制の並立が定着しつつある学部教育と国際化の潮流の中でより高度な能力をもつ研究者の育成が求められる大学院教育の双方において、教育と教員の質のさらなる向上が求められている。従って、今後の FD 研修会においては、以下に示す課題が論じられるものと予想される。「大学院における授業」、「英語による授業や実習」、「6 年制学生に対する卒業研究」、「TA（ティーチング・アシスタント）制度の有効活用」など。

博士後期課程 生命科学専攻 遺伝情報学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

遺伝情報制御学 Human Molecular Genetics

沿革 2002年、松永司教授の就任に始まる。金沢大学薬学部健康薬学講座・遺伝情報制御学研究室、2004年、金沢大学大学院自然科学研究科遺伝情報学講座・遺伝情報制御学研究室、2008年、金沢大学医薬保健研究域薬学系・遺伝情報制御学研究室となる。

教育 博士後期課程 「分子紫外線生物学」「遺伝情報維持制御学」「細胞増殖制御学」「細胞周期調節学」「受容体とシグナル伝達」「細胞遊走論」の講義を担当している。「自然科学特別研究」としての博士論文の研究指導のほか、「自然科学特別演習」として、毎週のセミナー（研究発表、ジャーナルクラブ）と隔週のグループミーティングを開催し、最近の研究成果の報告や文献の紹介を行い討論している。さらに、所属の院生を日本分子生物学会年会および国際シンポジウム・ワークショップ等に参加させ、研究内容を発表させている。 博士前期課程 「ゲノム安定性制御学」「タンパク質の機能制御機構」「免疫制御学」の講義を担当している。「創薬科学課題研究」として修士論文の研究指導を行うほか、「創薬科学演習」として上記のセミナーとグループミーティングを行い、博士後期学生と同様に学会や国際集会にも積極的に参加を促している。 薬学類・創薬科学類 共通教育科目として「生物学Ⅰ」「情報処理基礎」「ゲノムと細胞」、専門科目として1年前期に「細胞分子化学」、2年後期に「分子細胞生物学Ⅲ」、3年前期に「生体防御学」および「分子細胞生物学Ⅳ」、3年後期に「生命工学」、4年前期に「応用細胞機能学」（創薬科学類のみ）の講義科目を担当あるいは分担している。また、実習科目として3年前期に「生物の取扱いを学ぶⅠ」を分担し、培養哺乳類細胞および微生物の取扱い、染色体標本の調製と観察、ラジオアイソトープの取扱いと利用、遺伝子工学の基礎等を担当している。さらに、「薬学研究Ⅰ～Ⅳ」「創薬科学研究Ⅰ・Ⅱ」において卒業研究の指導を行っている。

研究 増殖細胞において、S期のDNA複製とM期の染色体分配における正確さはゲノムの安定性維持に極めて重要であり、細胞周期チェックポイント機構などの制御の仕組みがそれを保証している。一方、環境変異原で生じるDNA損傷もゲノムの安定性を脅かす大きな要因であり、これに対してもDNA修復をはじめとする様々な防御の仕組みが存在している。これらの仕組みの破綻はゲノムを不安定化させ、細胞のがん化を加速させる。当研究室では、DNA損傷やその他のストレスで活性化されるヒト細胞の応答反応を分子的に理解することを目指しており、当該期間には主に次のテーマの

研究を行った。

A) ゲノム傷害に対する防御応答とその破綻による分子病態に関する研究

A-1. 紫外線誘発 DNA 損傷の新規検出定量系開発とその応用研究

ヌクレオチド除去修復は、太陽紫外線で生じるシクロブタン型ピリミジンダイマーや(6-4)光産物などの二量体型ピリミジン損傷や、アフラトキシン B1, ベンゾ[a]ピレン, シスプラチンなど多様な化学物質で生じる塩基付加体を取り除く普遍的な DNA 修復機構であり、ゲノムの安定化に重要な役割を果たしている。我々は、紫外線誘発二量体型ピリミジン損傷を特異的に認識するモノクローナル抗体を利用し、各種ヒト培養細胞のヌクレオチド除去修復能を評価する実験系を開発してきたが、今回新たに、少量の細胞でハイスループット解析が可能な microplate-formatted cell-based immunoassay (MF-CBIA) と、末梢血由来リンパ球を用いて各個人の修復能を簡便・迅速に測定できる FACS-formatted cell-based immunoassay (FF-CBIA) の開発に成功し、特許を出願した。

A-2. DNA 損傷応答における DDB1 複合体の多様な機能の解析

我々は、ニワトリ DT40 細胞を用いて DDB1 のコンディショナルノックアウト細胞株 V141 を作製し、DDB1 を欠損させると細胞周期進行の著しい抑制とその後にアポトーシスによる細胞死を起こすことを明らかにしたが (Wakasugi et al., 2007), この重篤な表現型が DDB1 のもつ多様な機能のいずれの喪失によるものかは不明であった。DDB1 は CUL4, ROC1 とともに E3 ユビキチンリガーゼ複合体を形成することから、CUL4 との相互作用のみを失活する DDB1 変異 W561A を同定し、V141 細胞にこの変異型 DDB1 を発現させたところ、上記の表現型を全くレスキューできないことがわかり、DDB1 の E3 ユビキチンリガーゼとしての機能が細胞の生存に必須であることを明らかにした。

A-3. DNA 損傷に伴う Chk1 キナーゼの活性化機構の解析

Chk1 (Checkpoint kinase 1) は DNA 損傷や DNA 複製ストレスで活性化される S 期や G2/M 期のチェックポイントで働く重要なプロテインキナーゼであるが、最近、我々はこの Chk1 がアポトーシス時にカスパーゼ 7 依存的に切断されることを見出した (Matsuura et al., 2008)。その切断部位は、N 末側のキナーゼドメインと C 末端の自己抑制ドメインの間に位置する 299 番目のアスパラギン酸であり (ヒトでは 351 番目のアスパラギン酸部位でも切断)、この切断によって自己抑制が解除されてキナーゼ活性が上昇することを実験的に証明した。また、N 末切断産物に相当する Chk1 (1-299) を内在 Chk1 レベルに発現させたところ、細胞分裂が起こらなくなり細胞が巨大化することがタイムラプス実験等により観察された。アポトーシス時に見られる Chk1 の切断は、少なくとも細胞周期の進行を著しく抑制する働きがあることが明らかになった。

A-4. 休止期細胞のヌクレオチド除去修復に伴う二次的 DNA 損傷生成に関する解析

我々は、血清飢餓により G0 期に同調したヒト細胞に紫外線を照射すると、ヌクレオチド除去修

復依存的にヒストン H2AX (H2A のバリエーションの一種) の Ser139 がリン酸化されることを見出し、G0 期では損傷切断過程後に一本鎖 DNA ギャップ中間体が生じやすく、これが ATR キナーゼを活性化して H2AX のリン酸化に至ることを以前に報告した (Matsumoto et al., 2007)。その後の解析から、この一本鎖 DNA ギャップ中間体の一部は DNA 二重鎖切断に変換され、ATM キナーゼを介した H2AX のリン酸化も起きていることがわかり、ヌクレオチド除去修復反応の副産物として生じた二次的 DNA 損傷により 2 つのシグナリング経路が活性化していることを明らかにした。生体内のほとんどの細胞が休止期の状態にあり、末梢リンパ球を用いたモデル実験でも同様の現象が見られており、これらの二次的 DNA 損傷の生成メカニズムや応答反応、またその生物学的影響に注目して解析を進めている。

B) Cdc25B の非遺伝毒性ストレス応答性ユビキチン化機構の研究

これまでの研究で、細胞周期エンジンである CDK を活性化する Cdc25B が、アニソマイシンや食塩等のゲノムに損傷を誘発しないストレス刺激により、JNK 等のストレス応答性 MAP キナーゼによりリン酸化され分解が誘発されることを明らかにした。さらにその分解には、 β TrCP を F-box タンパク質とする SCF ^{β TrCP} が直接関わることを判明した。即ち、*in vitro* のユビキチン化系で、 β TrCP 依存的に Cdc25B がユビキチン化され、また JNK 活性によりそのレベルが亢進した。さらに、 β TrCP1 と 2 を siRNA により除去すると、ストレス応答性の Cdc25B の分解が抑制された。興味深いことに、Cdc25B 分子における β TrCP 部位のコア配列は、不活性な突然変異型のコンセンサス配列であったが、これまでの研究により明らかにされた JNK や p38 によるリン酸化配列と、E および S リッチで P が存在しない非定型な PEST 配列に挟まれたものであった。さらに、この非定型 PEST 配列のリン酸化が β TrCP の結合に必須であることが明らかとなった。さらに、今回新たに私どもが発見した β TrCP 結合部位に突然変異を導入すると、定常状態 (非ストレス状態) での Cdc25B の安定化が見られた。また、リン酸化アミノ酸特異的抗体を用いた実験により、定常状態でもコア配列下流の部位がリン酸化されていることも明らかになった。以上のことから、これまでに報告のあった β TrCP 結合部位とは異なる新しい部位も、ストレス状態のみならず通常の細胞周期においても Cdc25B の安定性に深く関わるということが明らかとなった。

C) 末梢成熟 T 細胞の増殖特性に関する研究

G0 期にある末梢成熟 T 細胞は、抗原刺激により増殖するが、その増殖制御メカニズムは、その後の免疫応答の強弱を制御する重要な要因であると考えられる。マイトゲンで均一に刺激したマウス末梢 T 細胞は、G0 期から細胞周期への移行やその後の増殖速度において、ヘテロな集団として反応する。核酸前駆体の取り込みによる DNA 複製能の評価から、増殖が速い集団は DNA 合成が速いことがわかった。一方、CD4⁺ と CD8⁺ T 細胞間で比較すると、CD8⁺ T 細胞集団中には CD4⁺ T 細胞よりも増殖

の速い集団が存在し、そのことによって集団全体の増殖能が高いことがわかった。しかし、これは PMA+ionomycin で刺激した場合にのみ認められたことから、両者には PKC と Ca²⁺下流のシグナル伝達経路に相違があると考えられた。

研究内容のキーワード：ヌクレオチド除去修復，ストレス応答，細胞周期，がん，T細胞

教員リスト

教授：松永 司
准教授：山下 克美
准教授：猪部 学
助教：若杉 光生

大学院学生数

博士後期課程 2名
博士前期課程 8名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2009年	3(0)
2010年	2(0)
計	5(0)

1) Wakasugi M, Kasashima H, Fukase Y, Imura M, Imai R, Yamada S, Cleaver JE, Matsunaga T (2009) Physical and functional interaction between DDB and XPA in nucleotide excision repair. *Nucleic Acids Res.* 37: 516-525

2) Uchida S, Yoshioka K, Kizu R, Nakagama H, Matsunaga T, Ishizaka Y, Poon RYC, Yamashita K (2009) Stress-activated mitogen-activated protein kinases c-Jun NH₂-terminal kinase and p38 target Cdc25B for degradation. *Cancer Res* 69: 6438-6444

3) Isoda M, Kanemori Y, Nakajo N, Uchida S, Yamashita K, Ueno H, Sagata N (2009) The extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase pathway phosphorylates and targets Cdc25A for SCF^{TrCP}-dependent degradation for cell cycle arrest. *Mol. Biol. Cell* 20: 2186-2195

4) Ishigaki Y, Nagao A, Matsunaga T (2010) Optimized gene silencing by co-expression of multiple shRNAs in a single vector. *Methods Mol. Biol.* 623: 109-121

5) Yamashita Y, Kasugai I, Sato M, Tanuma N, Yamashita K, Nomura M, Sonoda Y, Kumabe T, Tominaga T, Katakura R, Shima H (2010) CDC25A mRNA levels significantly correlate with Ki-67 expression in human glioma samples. J. Neuro-oncol. 100: 43-49

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	0	0(0)	0	0(0)
2010年	0	0(0)	0	0(0)
計	0	0(0)	0	0(0)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	0(0)	2(1)	1(0)	9(4)	12(5)
2010年	1(0)	2(2)	2(0)	8(2)	13(4)
計	1(0)	4(3)	3(0)	17(6)	25(9)

共同研究

- 大阪医科大学 森脇真一 色素性乾皮症患者の QOL 改善を目指した早期診断法の開発と応用
- 理化学研究所 齋藤臣雄 Cell-based assay を用いた DNA 修復促進・阻害物質の探索
- スイス・Friedrich Miescher Institute N.Thomä DDB1 の構造と機能に関する解析
- 熊本大学 森岡弘志 紫外線誘発 DNA 損傷を認識する一本鎖化抗体の応用
- 金沢大学がん研究所 善岡克次 紫外線応答における足場タンパク質 JSAP1, JLP の役割とその分子メカニズム

科学研究費

- 2009年（平成21年度）厚生労働科学研究費補助金（代表・石坂幸人）山下克美
「高磁場 MRI とオールインワンナノデバイスによる微小癌病変の非侵襲的診断・治療システムの開発」（継続）

- 2009年（平成21年度）文部科学省科学研究費 基盤研究（C）（一般）若杉光生
「ゲノム損傷応答機構における Cu14-DDB1 ユビキチンリガーゼの新機能の解明」
- 2010年（平成22年度）厚生労働省科学研究費補助金（代表・中釜 斉）山下克美
「疾患モデル動物を用いた環境発がんの初期過程の分子機構および感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究」
- 2010年（平成22年度）文部科学省科学研究費 基盤研究（C）（一般）若杉光生
「ゲノム損傷応答機構における Cu14-DDB1 ユビキチンリガーゼの新機能の解明」（継続）

その他

- 2009年（平成21年度）株式会社マダム（共同研究）松永 司
「紫外線による表皮細胞のDNA修復機構に関する研究」（継続）
- 2009年（平成21年度）厚生労働省がん研究助成金（代表・益谷美都子）山下克美
「発がんにおけるゲノム異常誘発の誘因に関する研究」（継続）
- 2009年（平成21年度）重点地域研究開発プログラム（独立行政法人科学技術振興機構：シーズ発掘試験）山下克美
「化学物質の非遺伝毒性検出時間を大幅に短縮する方法の開発」
- 2009年（平成21年度）（財）コスメトロジー研究振興財団 山下克美
「皮膚老化・がん化を誘発するストレス性刺激を蛍光タンパク質断片の相互作用により検出するシステムの開発」
- 2010年（平成22年度）株式会社マダム（共同研究）松永 司
「紫外線による表皮細胞のDNA修復機構に関する研究」（継続）
- 2010年（平成22年度）厚生労働省がん研究助成金（代表・益谷美都子）山下克美
「発がんにおけるゲノム異常誘発の誘因に関する研究」（継続）
- 2010年（平成22年度）（独）国立国際医療研究センター研究委託費（代表：石坂幸人）山下克美
「当センターで開発されたペプチドベクターによる安全な形質転換法開発」

博士後期課程 環境科学専攻 環境動態講座
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

衛生化学 Hygienic Chemistry

沿革 1949年、金沢大学に薬学部が設置され、衛生学研究室の初代教授として平本実が就任した。1973年に平本の退官後、千葉大学薬学部から宮崎元一が着任した。1996年宮崎の退官後、早川和一が昇任し、現在に到る。

教育 **博士後期課程** 環境科学専攻に所属し、「環境化学物質学 I および II」, 「環境適合科学 I および II」を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナー（演習）を通して研究指導を行っている。**博士前期課程** 生命薬学専攻に所属し、「環境衛生化学」, 「物質・生体動態学」を担当している。セミナー（演習）や実験報告を通して研究指導を行っている。**総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 1年次の前期から4年次前期までに、「衛生化学 I」, 「衛生化学 II」, 「環境物理分析科学」の講義を担当している。3年次後期の創薬科学類の学生に対して実習「ラボローテーション III」を分担している。研究室配属後の学生に対しては、「創薬科学研究 I, II」, 「薬学研究 I, II, III, IV」を課している。

研究 私たちの身の回りには、微量でも極めて強い作用をもつ発がん物質や内分泌攪乱物質（いわゆる環境ホルモン）、あるいは違法薬毒物などが存在し、健康を脅かしている。これら有害化学物質の害を未然に防ぎ、健康を維持増進するためには、その由来や環境・生体中の挙動を明らかにするとともに、作用メカニズムを解明する必要がある。私たちの研究グループでは、これら有害化学物質の中から、大気や室内空気汚染の元凶と疑われているディーゼル排ガス粉塵やタバコ煙に多く含まれる多環芳香族炭化水素(PAH)とニトロ多環芳香族炭化水素(NPAH)、並びに乱用が社会問題になっている覚せい剤などに焦点を合わせて、主に次の研究を行っている。

1) 多環芳香族炭化水素類の環境動態に関する研究

PAHとは芳香環を2個以上もつ化合物の総称で、NPAHとはこれにニトロ基が結合したものである。いずれも、有機物の不完全燃焼によって生じ、空気中では微細な粉じんが付着した状態で浮遊している。これらの中には強い発がん性をもつものがあり、肺がんの原因物質の一つと考えられている。また最近、私たちはこれら PAH やその代謝物に内分泌攪乱作用（環境ホルモン作用）や活性酸素種過剰産生作用があることを発見して注目を集めている。PAH や NPAH は私たちの生活圏の

至る所に存在して、体内に取り込まれる可能性が非常に大きい物質である。ダイオキシンや PCB と同様に、早急に対策を考える必要があるといえる。そこで、私たちは PAH や NPAH の大気内挙動を解明することを目的として、高速液体クロマトグラフや質量分析装置を利用した超高感度分析法を開発した。次いで、金沢、富山、東京、札幌、北九州などの国内主要都市だけでなく、ロシア（ウラジオストク）、中国（北京、上海、瀋陽、鉄嶺、撫順）、韓国（ソウル、釜山）などの環日本海に位置する主要都市で大気総浮遊粒子状物質を捕集し、PAH と NPAH の大気中濃度を追跡している。その結果、その国のエネルギー事情や都市の産業構造、交通手段などを強く反映して、汚染状況や発生源が大きく異なっていること、冬季には中国大陸から日本へ長距離輸送されること、大気中で種々の化学変化を受けることなどが分かり、大気汚染の防止策の立案に大いに役立つと期待されている（文献 1, 3, 5, 6, 8, 10, 25）。

2) 多環芳香族炭化水素類の健康影響に関する研究

私たちは呼吸により PAH や NPAH を日常的に摂取しており、それらは体内で代謝されて糞便や尿中に排泄されるが、生成する PAH や NPAH の代謝物の中には、発がん作用だけでなく、環境ホルモン作用や活性酸素種生成作用をもつものがあることがわかってきた（文献 9, 11, 16, 23）。また、それらの尿中排泄体の高感度分析法を開発し、これらの種類と量を知ることで、人種や職業、習慣の異なる個人個人の曝露量を推定できることもわかってきた（文献 13, 15）。私たちは、上記の機器を用いて、それらの物質の尿中排泄量が喫煙により増加すること、毛髪や母乳中にも存在すること、さらに居住地大気や作業環境中の PAH や NPAH の濃度に依存して尿中排泄量も異なることを明らかにした。今後、人体への曝露と健康影響との関係をより詳しく明らかにできるであろう。一方、PAH の海洋汚染の生態系への影響に関する研究として、PAH 代謝物の魚類に及ぼす作用を見出している（文献 4, 21）。

3) 乱用薬物に関する研究

科学捜査では、古くから血痕の検出にルミノール化学発光という方法が使われている。私たちは過シュウ酸エステル化学発光という反応を検出に応用した装置で十兆分の一の濃度の覚せい剤を検出する超高感度な方法を開発した。さらに、覚せい剤の代謝物や類似化合物も一斉分析できるキャピラリー電気泳動-質量分析法を開発し、覚せい剤分析の性能が著しく向上した（文献 17, 24）。

研究内容のキーワード： 多環芳香族炭化水素、浮遊粒子状物質、発がん物質、環境ホルモン、覚せい剤、分析法

教員リスト

教授：早川 和一

准教授：鳥羽 陽

助教：唐 寧, 亀田 貴之

博士研究員：李 英, 塚本 友康, 山田 丸 (VBL)

研究員：洪 天祥

大学院学生数

博士後期課程 8名

博士前期課程 6名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	14(3)
2010年	11(5)
計	25(8)

1) Hayakawa K (2009) Current topics: Atmospheric pollution and its countermeasure in East Asia from the viewpoint of polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Health Sci.* 55: 870-878

2) Arato S, Ito H, Miyashita K, Hayakawa K, Itabashi Y (2009) A facile method for the detection of aldehydes in oxidized lipids using solid-phase microextraction fiber and gas chromatograph equipped with a septum-free injector. *J. Oleo. Sci.* 58: 17-22

3) Araki Y, Tang N, Ohno M, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2009) Analysis of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in gas/particle phases separately collected by a high-volume air sampler equipped with a column packed with XAD-4 resin. *J. Health Sci.* 55: 77-85

4) Suzuki N, Hayakawa K, Kameda T, Toriba A, Tang N., J.Tabata M, Takada K, Wada S, Omori K, K.Srivastav A, Mishima H, Hattori A (2009) Monohydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons inhibit both osteoclastic and osteoblastic activities in teleost scales. *Life Sci.* 84: 482-488

5) Yang X.-Y, Yamada M, Tang N, Lin J-M, Wang W, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2009) Long-range transport of fluoride in East Asia monitored at Noto Peninsula, Japan. *Sci. Total Environ.* 407: 4681-4686

6) Kameda T, Goto T, Toriba A, Tang N, Hayakawa K (2009) Determination of airborne particle-associated benz[*a*]anthracene-7, 12-quinone using high-performance liquid chromatography with

in-line reduction and fluorescence detection. *J. Chromatogr. A* 1216: 6758-6761

7) Kemmei T, Kodama S, Muramoto T, Fujishima H, Yamamoto A, Inoue Y, Hayakawa K (2009) Study of solid-phase extraction for the determination of sequestering agents in river water by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* 1216: 1109-1114

8) Tang N, Araki Y, Tamura K, Dong L, Zhang X, Lu Q, Ji R, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2009) Distribution and source of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in Tieling city, Liaoning province, a typical local city in northeast China. *Asian J. Atmos. Environ.* 3: 52-58

9) Bekki K, Takigami H, Suzuki G, Tang N, Hayakawa K (2009) Evaluation of Toxic Activities of Polycyclic Aromatic hydrocarbon derivatives using *in vitro* bioassays. *J. Health Sci.* 55: 601-610

10) Kameda T, Nakayama Y, Goto T, Koyanagi T, Bandow H, Fujimori K, Toriba A, Tang N, Hayakawa K (2009) Photochemical degradation of selected nitro- and oxy-polycyclic aromatic hydrocarbons on airborne particles under simulated solar UV-irradiation, *Airborne Particulates* (Ming Cheng and Wen Liu, eds.). Nova Science Publishers, NY, p. 291-307

11) Motoyama Y, Bekki K, Chung S-W, Tang N, Kameda T, Toriba A, Taguchi K, Hayakawa K (2009) Oxidative stress more strongly induced by *ortho*- than *para*-quinoid polycyclic aromatic hydrocarbons in A549 cells. *J. Health Sci* 55: 845-850

12) Tanaka H, Takino M, Sugita-Konishi Y, Tanaka T, Toriba A, Hayakawa K (2009) Determination of nivalenol and deoxynivalenol by liquid chromatography/atmospheric pressure photoionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass SP.* 23: 3119-3124

13) Ohno T, Toriba A, Kameda T, Tang N, Hayakawa K (2009) Determination of 1-nitropyrene in low volume ambient air samples by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. A* 1216: 4625-4628

14) Suzuki N, Kitamura K, Omori K, Nemoto T, Satoh Y, Tabata M, Ikegame M, Yamamoto T, Ijiri K, Furusawa Y, Kondo T, Takasaki I, Tabuchi Y, Wada S, Shimizu N, Sasayama Y, Endo M, Takeuchi T, Nara M, Somei M, Maruyama Y, Hayakawa K, Shimizu T, Shigeto Y, Yano S, Hattori A (2009) Response of osteoblasts and osteoclasts in regenerating scales to gravity loading. *Biol. Sci. Space* 23: 211-217

15) Miller-Schlze J P, Toriba A, Tang N, Hayakawa K, Tamura K, Dong L, Simpson C D. (2010) Exposures to particulate air pollution and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons among taxi drivers in Shenyang, China. *Environ Sci. Technol.* 44: 216-221

16) Yang X-Y, Igarashi K, Tang N, Lin J-M, Wang W, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2010) Indirect- and direct-acting mutagenicity of diesel, coal and wood burning-derived particulates and contribution of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutation Res.*

17) Iwamuro Y, Iio-Ishimaru R, Chinaka S, Takayama N, Kodama S, Hayakawa K (2010) Reproducible chiral capillary electrophoresis of methamphetamine and its related compounds using a chemically modified capillary having diol groups. *Forensic Toxi.* 28: 19-24

18) Maeda O, Oikawa C, Noguchi K, Shiomi N, Toriba A, Hayakawa K (2010) Quantification of iprodione in dry basil using silica gel supported titanium dioxide. *J. Agric. Food Chem.* 58: 1416-1419

19) Tanaka H, Sugita-Konishi Y, Takino M, Tanaka T, Toriba A, Hayakawa K (2010) A Survey of the occurrence of fusarium mycotoxins in biscuits in Japan by using LC/MS. *J. Health Sci.* 56: 188-194

20) Tanaka H, Takino M, Sugita-Konishi Y, Tanaka T, Leeman D, Toriba A, Hayakawa K (2010) Determination of Fusarium mycotoxins by liquid chromatography/tandem mass spectrometry coupled with immunoaffinity extraction. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 24: 2445-2452

21) Hayakawa K, Suzuki N, Kitamura K, Bekki K, Nakano J, Yoshita M, Toriba A, Kameda T, Tang N (2010) Toxic effect of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites on fish bone metabolism, in *Water Pollution X*, ed by Marinov, A. M. and Brebbia, C. A., WIT Press, Southampton, UK, p231-241

22) Hong C-S, Hayakawa K, Iwasaka Y, Kim Y-J, Lee K-H, Kang C-H, Lee D-I (2010) Layered structure of aerosol distributions caused by continental and marine air masses : observation at Gosan, Jeju island, Korea in spring 2001. *Earth Environ. Res.* 4: 27-39

23) Chujo S, Okamoto S, Sunahara R, Adachi M, Yamada K, Hayashi H, Takii T, Hayakawa K, Onozaki K (2010) Cigarette smoke condensate extracts augment collagen-induced arthritis in mice. *Int. Immunopharmacol.* 10: 1194-1199

24) Iwamuro Y, Iio-Ishimaru R, Chinaka S, Takayama N, Kodama S, Hayakawa K (2010) Analysis of phosphorus-containing amino acid-type herbicides by capillary electrophoresis/mass spectrometry using a chemically modified capillary having amino groups. *J. Health Sci.* 56: 606-612

25) Kameda T, Akiyama A, Toriba A, Tang N, Hayakawa K (2010) Determination of particle-associated hydroxynitropyrenes with correction for chemical degradation on a quartz fibre filter during high volume air sampling. *Inter. J. Environ. Anal. Chem.* 90: 976-987

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2009年	1	2(0)	0	3(0)
2010年	0	0(0)	1(0)	1(0)

計	1	2(0)	1(0)	4(0)
---	---	------	------	------

- 早川和一 (2009) 環境汚染物質の分解・処理について.薬学雑誌, 129, 35-43
- 早川和一 (2009) 国際モニタリングネットワークから見てきた東アジアの大気汚染. ファルマシア, 45: 797-801
- 早川和一 (分担執筆), 御影雅幸 (編著) (2009) ネパールの環境問題, その自然と文化を探るビスターリヒマラヤ, 京都廣川書店, p175-186
- 岸田真男, 今村 清, 亀田貴之, 早川和一, 坂東 博 (2010) GC-MS を用いた大気中多環芳香族炭化水素酸化物の分析法開発に関する基礎検討. 環境化学, 20: 173-181

学会の主催

- 2009 年 9 月 10 日 JENESYS-POMRAC-Kanazawa University Joint Symposium 2009; JSPS Exchange Program for East Asian Young Researchers -The Hottest Environmental Issues in East Asia- (早川和一 コーディネーター)
- 2009 年 10 月 30, 31 日 JSPS Asia and Africa Science Platform Program International Seminar “Environment and Health” (早川和一 コーディネーター)
- 2009 年 12 月 12 日 社団法人大気環境学会 平成 21 年度中部支部学術講演会 (早川和一 中部支部長)
- 2010 年 9 月 24, 25 日 JSPS Asia and Africa Science Platform Program International Seminar “Environment and Health” (早川和一 コーディネーター)
- 2010 年 11 月 27 日 社団法人大気環境学会 平成 22 年度中部支部学術講演会 (早川和一 中部支部長)

学会誌の発行

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

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009 年	2(0)	5(2)	6(0)	28(12)	41(14)
2010 年	1(0)	13(0)	5(0)	33(16)	52(16)
計	3(0)	18(2)	11(0)	61(28)	93(30)

共同研究

- ダイワボウノイ株式会社 黄砂の有害性及び防御に関する研究
- 日本フィルコン株式会社 臭気成分捕集用繊維状吸着材の開発
- ワシントン大学 Christopher Simpson ディーゼル排ガスの人体曝露指標を開発するための研究
- 復旦大学 Qing Wu 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- 瀋陽 CDC Lijun Dong 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- 福州大学 Zhenyu Lin 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- 中国科学院生態環境研究センター Lixia Zhao 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- 釜山大学 Hae Young Chung 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- ロシア科学アカデミー極東支部 Vyacheslav B. Lobanov, Mishukov Vasily 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究

科学研究費

- 2009年（平成21年度）文部科学省 科学研究費補助金 若手研究B 鳥羽 陽（代表）
「酸化ストレスを惹起するキノン系化合物の人体曝露評価法の開発」
- 2009年（平成21年度）文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究（領域提案型）早川和一（代表）
「東アジアにおけるエアロゾルの植物・人間系へのインパクト」A02-K04「東アジアにおけるエアロゾル中多環芳香族炭化水素類の挙動と発生源」
- 2009年（平成21年度）文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究（研究課題提案型）亀田貴之（代表）
「黄砂の触媒機能により生成する多環芳香族炭化水素誘導体の環境動態と健康影響」
- 2009年（平成21年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究A 早川和一（代表），鳥羽 陽（分担），亀田貴之（分担），唐 寧（分担）
「環日本海域の有害性多環芳香族炭化水素類の発生・輸送・反応と曝露の国際比較」
- 2009年（平成21年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究B 早川和一（代表）
「多環芳香族炭化水素類が環境・生体で新たに獲得する毒性に関する戦略研究」

- 2009 年（平成 21 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 C 唐 寧（代表）
「燃烧由来多環芳香族炭化水素類の長距離輸送と活性化反応」
- 2009 年（平成 21 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 早川和一（代表）
「重油汚染海水で孵化した魚の脊柱彎曲は多環芳香族炭化水素が原因か？」
- 2009 年（平成 21 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 特別研究員（李 英）奨励費（外国人）早川和一（代表）
「東アジアにおける多環芳香族炭化水素／ニトロ多環芳香族炭化水素の分析法と環境動態」
- 2009 年（平成 21 年度）環境省 ExTEND2005 基盤的研究フイージビリティースタディ研究 早川和一（代表）
「多環芳香族炭化水素類の内分泌かく乱作用の構造活性相関に基づく魚鱗の化学物質スクリーニング法に関する研究」
- 2009 年（平成 21 年度）環境省 地球環境研究総合推進費 早川和一（代表），鳥羽 陽（分担者），唐 寧（分担者）
「日本海域における有機汚染物質の潜在的脅威の把握」
- 2009 年（平成 21 年度）環境省 地球環境研究総合推進費 亀田貴之（代表）
「黄砂粒子上で二次生成する多環芳香族炭化水素誘導体による越境大気汚染と健康影響」
- 2009 年（平成 21 年度）日本学術振興会 二国間交流事業 日韓共同研究 鳥羽 陽（代表），早川和一（分担），川西琢也（分担），亀田貴之（分担），唐 寧（分担）
「東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性」
- 2010 年（平成 22 年度）文部科学省 科学研究費補助金 若手研究 B 鳥羽 陽（代表）
「酸化ストレスを惹起するキノン系化合物の人体曝露評価法の開発」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究（領域提案型）早川和一（代表）
「東アジアにおけるエアロゾルの植物・人間系へのインパクト」A02-K04「東アジアにおけるエアロゾル中多環芳香族炭化水素類の挙動と発生源」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究（研究課題提案型）亀田貴之（代表）
「黄砂の触媒機能により生成する多環芳香族炭化水素誘導体の環境動態と健康影響」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 A 早川和一（代表），鳥羽 陽（分担），亀田貴之（分担），唐 寧（分担）
「環日本海域の有害性多環芳香族炭化水素類の発生・輸送・反応と曝露の国際比較」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 早川和一（代表）
「多環芳香族炭化水素類が環境・生体で新たに獲得する毒性に関する戦略研究」（継続）

- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 C 唐 寧（代表）
「燃烧由来多環芳香族炭化水素類の長距離輸送と活性化反応」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 早川和一（代表）
「重油汚染海水で孵化した魚の脊柱彎曲は多環芳香族炭化水素が原因か？」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 特別研究員（李 英）奨励費（外国人）早川和一（代表）
「東アジアにおける多環芳香族炭化水素／ニトロ多環芳香族炭化水素の分析法と環境動態」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 C 亀田貴之（代表）
「含酸素 PAH 類の大気内二次生成機序ならびに環境動態解明と生体影響評価」
- 2010 年（平成 22 年度）厚生労働省平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）早川和一（代表）
「ステロイドホルモン受容体に作用する化学物質の構造活性相関に基づく毒性評価システム」
- 2010 年（平成 22 年度）環境省 ExTEND2005 基盤的研究フュージビリティースタディ研究 早川和一（代表）
「多環芳香族炭化水素類の内分泌かく乱作用の構造活性相関に基づく魚鱗の化学物質スクリーニング法に関する研究」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）環境省 環境研究総合推進費 H21 地球環境問題対応型研究課題 早川和一（代表），鳥羽 陽（分担者），唐 寧（分担者）
「日本海域における有機汚染物質の潜在的脅威の把握」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）環境省 環境研究総合推進費 亀田貴之（代表）
「黄砂粒子上で二次生成する多環芳香族炭化水素誘導体による越境大気汚染と健康影響」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 二国間交流事業 日韓共同研究 鳥羽 陽（代表），早川和一（分担），川西琢也（分担），亀田貴之（分担），唐 寧（分担）
「東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性」（継続）

その他

- 2009 年（平成 21 年度）（財）日本自動車研究所 早川和一（代表），唐 寧（分担）
「大気粒子中の PAH/NPAH 挙動に関する研究」
- 2009 年（平成 21 年度）（財）日本自動車研究所 早川和一（代表），亀田貴之（分担）
「大気内光反応により生成する 1-ニトロピレン水酸化体の探索」
- 2009 年（平成 21 年度）（財）島津科学技術振興財団 平成 21 年度研究開発助成金 鳥羽 陽
「尿中代謝物を指標とする発がん性多環芳香族炭化水素類の曝露評価法の開発」

- 2009年(平成21年度)(財)平和中島財団 2009(平成21)年度アジア地域重点学術研究助成 早川和一(代表), 鳥羽 陽(分担), 亀田貴之(分担)
「環日本海域における多環芳香族炭化水素類の発生・輸送・毒性化反応」
- 2009年(平成21年度)(財)鉄鋼業環境保全技術開発基金 2008年度研究助成(一般研究助成) 早川和一(代表), 鳥羽 陽(分担), 亀田貴之(分担), 唐 寧(分担)
「日本海域における有機エアロゾルの長距離輸送と変質反応に関する研究」(継続)
- 2009年(平成21年度)公益信託五峯ライフサイエンス国際基金研究助成 鳥羽 陽
「環境汚染物質曝露を評価するバイオマーカーの開発」
- 2009年(平成21年度)(独)日本学生支援機構(JASSO)21世紀東アジア青少年大交流計画(JENESYSプログラム)に基づくアセアン及び東アジア諸国等を対象とした学生交流支援事業 中村信一大学長(代表), 早川和一(プログラム担当者)
「東アジアの将来を担う若手環境リーダーの育成, 交流プログラム」
- 2009年(平成21年度)(独)日本学生支援機構(JASSO)平成21年度帰国外国人留学生研究指導事業 早川 和一 帰国者; 中国環境科学研究院 楊 小陽
- 2009年(平成21年度)日本学術振興会 若手研究者交流支援事業—東アジア首脳会議参加国からの招へい— 早川和一(コーディネーター)
「東南アジアの環境保全を目的とする若手研究者ネットワークの構築」
- 2009年(平成21年度)金沢大学重点研究経費科研費採択支援-大型・中型研究費採択支援 鳥羽 陽
「バイオマーカープロファイルの網羅的解析による大気汚染曝露と健康影響評価」
- 2009年(平成21年度)金沢大学重点研究経費 海外共同研究 唐 寧
「中国分室で結ぶ日中共同大気環境研究」
- 2010年(平成22年度)(財)日本自動車研究所 早川和一(代表), 唐 寧(分担)
「大気粒子中のPAH/NPAH挙動に関する研究」
- 2010年(平成22年度)(財)日本自動車研究所 早川和一(代表), 鳥羽 陽(分担)
「多環芳香族炭化水素キノン誘導体のヒト尿中代謝物分析法の開発」
- 2010年(平成22年度)(財)日中医学協会 調査・共同研究助成 唐 寧
「中国上海における多環芳香族炭化水素/ニトロ多環芳香族炭化水素の大気汚染と生殖発生毒性との関連に関する基礎研究」
- 2010年(平成22年度)(財)喫煙科学研究財団 研究助成金 鳥羽 陽(代表), 早川和一, 亀田貴之, 唐 寧(共同)
「たばこ煙中に含まれる酸化ストレス誘導キノン系化合物の同定と人体曝露評価マーカーの開発」

○ 2010 年（平成 22 年度）鉄鋼業環境保全技術開発基金 2010 年度研究助成（一般研究助成）鳥羽
陽

「東アジアにおける大気粉じん中有機汚染物質の粒径別分布と変質反応」

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

活性相関物理化学 Physical Chemistry

沿革 1967年、薬学部製薬化学科に薬品物理化学講座が設置され、細谷東一郎が初代教授に就任した。1976年、細谷東一郎が千葉大学薬学部に転出したため、東京大学薬学部から伊藤道也が第二代教授に着任した。1996年の組織改革に伴い、研究室名を活性相関物理化学研究室に改称した。1997年に中垣良一が昇任して今日に到る。

教育 博士後期課程 「活性分子物性論」、「活性分子反応論」、「活性分子動力学」、「活性分子構造論」を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナー（演習）を通して研究指導を行っている。博士前期課程 「応用構造解析学」、「励起分子構造論」、「活性相関分子科学」の講義を担当している。セミナー（演習）や定期的な実験報告、論文紹介などを通して研究指導を行っている。

総合薬学科／薬学類・創薬科学類 2年次の前期から4年次前期までに、「物理化学Ⅰ」、「物理化学Ⅱ」、「物理化学Ⅲ」、「環境物理分析科学」の講義、実習「測定法と分析法を学ぶⅡ」を担当している。この他に、1年次の前期において「化学Ⅰ」、「初学者ゼミ」、「医薬保健学基礎」の講義を担当している。また、3年次後期の創薬科学類の学生に対して実習「ラボローテーションⅡ」を分担している。講義内容は、主として化学結合論、反応速度論、化学熱力学、構造解析に対応しており、実習の内容は分光測定、放射線計測、反応速度、コロイド化学などから構成されている。研究室配属後の学生に対しては、「創薬科学研究Ⅰ、Ⅱ」、「薬学研究Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ」を課している。

研究 反応性の制御において重要な役割を演ずる官能基や構成要素に着目して、反応機構の解明、反応性の制御について研究している。手法としては、合成、構造解析、物性評価、理論計算などを行っており、創薬科学に関する幅広い研究背景が学べるような環境を整備している。

A) 二官能性鎖状分子の光化学、反応性と反応機構

メチレン鎖の両末端に異なる芳香族骨格や官能基を連結させた二官能性鎖状分子では、分子内反応に特有の反応性を示すことがある。一般に、メチレン鎖の末端部位に反応に関与する官能基（芳香族骨格）をもつ分子内反応系と対応する芳香族化合物から成る分子間反応系の間には良い対応関係がある。光照射により反応が進行する場合、反応に関与する官能基や反応部位の配向や距離が分子間反応系と分子内反応系とで完全に一致するわけではないので、全く対応のつかない分子内反応

生成物が得られることがある。メチレン鎖の鎖長によって分子内の反応経路が切り替わる例も知られている。ニトロ芳香族骨格とアニリノ基またはアルキルアミノ基を数個のメチレン基で連結させた化合物について、光求核置換反応と光酸化還元反応を研究している。実際には、前立腺ガン治療薬であるフルタミドのもつN-(4-ニトロフェニル)アシルアミド骨格とアニリノ基を連結した化合物について検討を進めている。

B) 芳香族ニトロ化合物の光誘起ニトロ-ニトリト転位

芳香族ニトロ化合物，例えば9-ニトロアントラセンは光照射によりアントロンに変化する。反応途中では，ニトロ-ニトリト転位により9-ヒドキシアントラセンが生成するものと考えられている。4-フルオロニトロベンゼンのベンゼン溶液に光照射すると，ニトロ-ニトリト転位により生じたと考えられる亜硝酸フェニルの分解生成物（フェノール誘導体）が生成してくる。当研究室では，4-フルオロニトロベンゼンとフルタミドの光誘起転位について検討している。

現在のところ，光誘起ニトロ-ニトリト転位の初期過程については，次の2つの反応機構が提案されているが，確定的なことは知られていない。

(1) 励起状態においてニトロ基から二酸化窒素が脱離して， $\cdot\text{NO}_2$ ラジカルとフェニルラジカルから成るラジカル対が生成する（前期解離機構）。

(2) スピロ型3員環を経由する機構。

(2)の機構で生じるニトリト体（亜硝酸エステル）は直ちに分解して $\cdot\text{NO}$ ラジカルとフェノキシラジカルになる。このため，芳香族ニトロ化合物は，潜在的に $\cdot\text{NO}$ ラジカルを放出する前駆物質と見なされている。

C) ニトロ多環芳香族炭化水素の二面角と量子化学計算

ニトロ多環芳香族炭化水素（NPAH）は，ディーゼルエンジンの運転や化石燃料の燃焼などにより生成する大気汚染物質である。NPAHはニトロ基をもたない多環芳香族化合物に比べて，変異原性や発ガン性が高いので，特に注目されている。NPAHの変異原性や質量分析に関するデータと半経験的分子軌道法計算（PM3法）から得られるニトロ基と芳香環のなす二面角の間に相関関係があり，この二面角は光誘起ニトロ-ニトリト転位の反応性とも相関関係を示すと報告されていた。当研究室で一連のNPAHについてDFT理論計算により二面角を求めたところ，X線結晶構造解析により得られた二面角をほぼ再現できた。これに対してPM3法では，DFT理論計算に比べて二面角が約 30° 過大に見積もられることが判明した。

D) フォトクロミック化合物の物性研究

光照射によって物質の色が可逆的に変化する現象をフォトクロミズムと言う。このような性質を

もつ物質は光記憶媒体や液晶モニタなどへの実用化が期待されている。フォトクロミズムを示す一連のジニトロベンジルピリジン誘導体を合成し、フォトクロミズムと分子構造との相関関係を検討している。ピリジン環のかわりにフェナントロリン骨格を分子内に持つ誘導体では、着色体の寿命が大幅に伸長することが判明した。この化合物について X 線結晶構造解析を行い、結晶内における分子のパッキングを解明した。

E) フルタミドの光化学

ニトロ芳香族化合物であるフルタミドは、前立腺ガンの治療薬として用いられており、副作用の一つとして光線過敏症が知られている。フルタミドは、光照射によりニトロニトリト転位や光酸化還元を起こす。当研究室でミセル溶液中の光反応について、かご内過程により生じる光還元生成物（ニトロソ芳香族化合物）に対する外部磁場効果を調べたところ、磁場の印加により生成物収量の低下することが認められた。この事実は、フルタミドの光還元反応は励起三重項状態を経由する機構により進行することを示している。*In Vitro* の照射実験により生成する化合物の構造を確定させたので、今後は光線過敏症の発症機構との関連を検討する予定である。

研究内容のキーワード：光反応，芳香族ニトロ化合物，理論計算，フォトクロミズム，反応性制御

教員リスト

教授：中垣 良一

准教授：徳村 邦弘

助教：福吉 修一

大学院学生数

博士後期課程 1名 (社会人)

博士前期課程 1名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009 年	0 (0)
2010 年	1 (0)
計	1 (0)

1) Fukuyoshi, S, Ooi, T, Nakagaki, R (2010) Crystal structure of

2-[1-(2,4-dinitrophenyl)ethyl]-1,10-phenanthroline, Analytical Science, X-ray Structure Analysis Online, 26:55-56.

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	0	0(0)	0	0(0)
2010年	0	0(0)	0	0(0)
計	0	0(0)	0	0(0)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	0(0)	0(0)	0	3(0)	3(0)
2010年	0(0)	0(0)	0	4(1)	4(1)
計	0(0)	0(0)	0	7(1)	7(1)

共同研究

- 兵庫医療大学 甲谷 繁 光触媒反応
- 徳島大学 大井 高 有機化合物の X 線結晶構造解析
- ドイツ マックスプランク研究所 K. Zacchariasse DMABN 二重蛍光の機構

科学研究費

- 2009年（平成 21 年度）文部科学省科学研究費 基盤研究(C) 中垣 良一
「ジニトロベンジル基をもつ複素環化合物の光反応」（継続）
- 2010年（平成 22 年度）文部科学省科学研究費 基盤研究(C) 中垣 良一
「ジニトロベンジル基をもつ複素環化合物の光反応」（継続）

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

機能性分子設計学 Synthetic Organic Chemistry

沿革 1967年(昭和42年),薬学部製薬化学科に「薬品合成化学講座」が設置された。2002年(平成14年),薬学科と製薬化学科が総合薬学科に改組されると同時に創薬科学講座「機能性分子設計学」分野となり,2008年(平成20年),金沢大学医薬保健研究域薬学系機能性分子設計学研究室となった。

教育 **博士後期課程** 自然科学研究科生命科学専攻の総合科目として「生理活性物質科学概論」を,同専攻生理活性物質科学講座の授業科目として「反応活性中間体化学」,「最新有機反応機構論」,「高エンナンチオ制御合成化学」および「軌道対称性理論と有機合成」を分担している。当研究室所属の院生は,学外では,「日本薬学会年会」および「日本薬学会北陸支部例会」や日本薬学会化学系薬学部会主催の「反応と合成の進歩シンポジウム」および有機合成化学協会関西支部主催の「北陸セミナー」等に積極的に参加し,研究内容を発表している。また,学内では,博士論文の研究指導を受け,また,自然科学特別研究・演習として毎週3回,約2時間の勉強会を行っている。勉強会の内容は,他の研究者・院生の研究成果を討論しあうこと,未知の有機化学をさぐるなど多岐にわたっている。**博士前期課程** 医薬保健総合研究科創薬科学専攻の授業科目として「薬品合成化学」と「精密合成化学」を分担している。当研究室所属の院生は,博士後期(博士)課程の院生と同じように,学会に積極的に参加し,研究内容を発表している。また,学内では,修士論文の研究指導を受け,生命薬学演習として,博士後期(博士)課程の院生と同じように勉強会を行っている。

創薬科学類 専門科目の授業科目として,2年次前期には「有機化学Ⅲ」と「有機化学演習Ⅲ」を,2年次後期には「有機化合物の扱い方を学ぶ」を分担し,学生に,有機化学の基礎を学んでもらおうとしている。3年次後期には「創薬科学」および「ラボローテーションⅠ」を,4年次前期には「創薬合成科学」と「創薬科学研究Ⅰ」を,4年次後期には創薬科学研究Ⅱ」を,4年次通年で「創薬科学演習」を分担し,学生に,有機化学の面白さを伝えている。さらに,博士課程に進学してより高度な有機化学者になることを薦めている。**薬学類** 専門科目の授業科目としては,3年次後期の「創薬科学」までは創薬科学類と同じであり,4年次後期に「薬学研究Ⅰ」を,5年次前期と後期に,それぞれ「薬学研究Ⅱ」と「薬学研究Ⅲ」を,6年次通年に「薬学研究Ⅳ」と「総合薬学演習」を分担し,学生に,課題探求力および問題解決力に優れた薬剤師になるよう教育をしている。また,博士課程に進学してより高度な薬剤師となることを薦めている。

研究 当研究室は典型的な有機化学の研究室のひとつであり、有機合成に関することなら何でも行う。基本的には、新しい高選択的合成反応を開発し、それらを医薬品等生理活性化合物の合成に応用することを目的とする。高選択的合成反応の中には新しい複素環化合物合成も含まれる。また、生理活性化合物の中には天然有機化合物も含まれる。「硫黄原子に隣接する炭素陽イオンを用いる炭素-炭素結合生成反応」を補足することから始まった「ラジカル種を用いる炭素-炭素結合生成反応」においては、種々のラジカル環化反応様式を見出し、含窒素複素環化合物・テルペン類の新しい合成法を明らかにしてきた。また、それらを医薬品・天然有機化合物等生理活性化合物の合成にも応用してきた。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) ラジカルカスケードに関する研究

ラジカル種とアルケン（オレフィン）等不飽和基との反応、所謂ラジカル環化反応において、ひとつの環化反応によって生じたラジカル種をさらに別の環化反応に応用する研究、すなわち、ラジカルカスケードに関する研究を行っている。例えば、アリールラジカルのエナミドオレフィンへの 6-endo 選択的環化反応と、引き続く、生じた α -アミドイルラジカルへの 5-endo 環化反応を利用するピロロイソキノリン類の合成とアリールラジカルのエナミドオレフィンへの 7-endo 選択的環化反応と、引き続く、生じた α -アミドイルラジカルへの 5-endo 環化反応を利用するピロロベンズアゼピン類の合成およびアルキルラジカルのエナミドオレフィンへの 7-endo 選択的環化反応と、引き続く、生じた α -アミドイルラジカルへの 5-endo 環化反応を利用するピロロアゼピン類の簡便な合成法を見出し、それぞれを、13a-methylphenanthroindolizidine 類、cephalotaxine, stemonamide 等生理活性アルカロイドの合成に応用した。

B) 新しい合成手法の開発

有機合成化学では、新しい合成反応の開発と反応を組み合わせることで目的物を効率的に合成する合成経路の開発という2点が重要である。我々は、「新しい有機合成反応の開発」を中心課題として研究を行っている。そのアプローチの一つとして、自由な発想で生理活性天然有機化合物の全合成研究を行いながら新しい反応の探索を行っている。全合成研究にも様々なアプローチがあるが、我々にはできるだけチャレンジングな合成経路を選択し、全合成研究を行っている。このような全合成研究では、既存の反応では十分に目的を果たさない場合が多く、既存の反応に取って代わる合成反応を開発している。また、合成研究を行っている中で偶然見出される反応を、実用的なレベルの反応に展開していくことも行っている。最近、我々は顕著な抗菌活性をもつ platensimycin の形式全合成を達成したが、その中で、シクロブタノンを活性化することによって、アルデヒド、ケトン、アリルシラン、シリルエーノールエーテルなどと新しい [4 + 2] 型の環化付加反応が進行することを見出した。

研究内容のキーワード:ラジカルカスケード, アルカロイド, 一電子移動反応, 環化付加反応, 天然物合成

教員リスト

教授: 石橋 弘行

准教授: 松尾 淳一

助教: 谷口 剛史

大学院学生数

博士後期課程 3名

博士前期課程 7名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	8 (0)
2010年	14 (2)
計	22 (2)

1) Tsuyoshi Taniguchi, Hisaaki Zaimoku, and Hiroyuki Ishibashi: 8-Endo-Selective Aryl Radical Cyclization Leading to 3-Benzazocines. *Heterocycles*, 77, 575-585 (2009).

2) Jun-ichi Matsuo, Mizuki Kawano, Kosuke Takeuchi, Hiroyuki Tanaka, and Hiroyuki Ishibashi: Asymmetric Synthesis of 2-Alkyl-4-hydroxycyclohex-2-en-1-ones by Scandium(III) Triflate-catalyzed Fragmentation of 2-Alkyl-3-iodo-1-oxo-cyclohexan-2,4-carbolactones. *Tetrahedron Lett.*, 50, 1917-1919 (2009).

3) Tsuyoshi Taniguchi, Hisaaki Zaimoku, and Hiroyuki Ishibashi: Formal Total Synthesis of Haouamine A. *J. Org. Chem.*, 74, 2624-2626 (2009).

4) Tsuyoshi Taniguchi, Naoya Goto, and Hiroyuki Ishibashi: Novel Synthesis of 3-Aminopropionitriles by Ring Opening of 2-Oxazolidinones with Cyanide Ion. *Tetrahedron Lett.*, 50, 4857-4858 (2009).

5) Tsuyoshi Taniguchi, Tatsuya Fujii, Atsushi Idota, and Hiroyuki Ishibashi: Reductive Addition of the Benzenethiyl Radical to Alkynes by Amine-Mediated Single Electron Transfer Reaction to Diphenyl Disulfide. *Org. Lett.*, 11, 3298-3301 (2009).

6) Jun-ichi Matsuo, Shun Sasaki, Takaya Hoshikawa, and Hiroyuki Ishibashi: Tin(IV)

Chloride-Catalyzed Cycloaddition Reactions Between 3-Ethoxycyclobutanones and Allylsilanes. *Org. Lett.*, 11, 3822-3825 (2009).

7) Jun-ichi Matsuo, Shoko Negishi, and Hiroyuki Ishibashi: Formal [4+2] Cycloaddition between 3-Ethoxycyclobutanones and Silyl Enol Ethers. *Tetrahedron Lett.*, 50, 5831-5833 (2009).

8) Tsuyoshi Taniguchi, Shin-ichi Yokoyama, and Hiroyuki Ishibashi: Asymmetric Total Synthesis and Revised Structure of Cephalozomine H. *J. Org. Chem.*, 74, 7592-7594 (2009).

9) Tsuyoshi Taniguchi, Masamichi Sasaki, and Hiroyuki Ishibashi: Water in Amine-Mediated Single Electron Transfer Reaction of *N*-Allylic Trichloroacetamide. *Heterocycles*, 80, 657-662 (2010).

10) Tsuyoshi Taniguchi, Naoya Goto, Asami Nishibata, and Hiroyuki Ishibashi: Iron-Catalyzed Redox Radical Cyclizations of 1,6-Dienes and Enynes. *Org. Lett.*, 12, 112-115 (2010).

11) Tsuyoshi Taniguchi and Hiroyuki Ishibashi: Iron-Mediated Radical Nitro-Cyclization Reaction of 1,6-Dienes. *Org. Lett.*, 12, 124-126 (2010).

12) Jun-ichi Matsuo, Shun Sasaki, Takaya Hoshikawa and Hiroyuki Ishibashi: Intramolecular Formal [4+2] Cycloaddition of 3-Ethoxycyclobutanones and Alkenes. *Chem. Commun.*, 2010, 934-936 (2010).

13) Jun-ichi Matsuo, Takaya Hoshikawa, Shun Sasaki, and Hiroyuki Ishibashi: Trialkylamine-Mediated Intramolecular Acylation of Alkenes with Carboxylic Acid Chlorides. *Chem. Pharm. Bull.*, 58, 591-592 (2010).

14) Ying-Yi Li, Ying-Ying Wang, Tsuyoshi Taniguchi, Takayuki Kawakami, Tomohisa Baba, Hiroyuki Ishibashi, and Naofumi Mukaida: Identification of Stemonamide Synthetic Intermediates as a Novel Potent Anti-Cancer Drug with an Apoptosis-Inducing Ability. *Int. J. Cancer*, 127, 474-484 (2010).

15) Jun-Ichi Matsuo, Yu Hattori, and Hiroyuki Ishibashi: Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Reduction of Ketones and Acyl Silanes Using Chiral anti-Pentane-2,4-diol. *Org. Lett.*, 12, 2294-2297 (2010).

16) Jun-Ichi Matsuo, Ryosuke Okuno, Kosuke Takeuchi, Mizuki Kawano, and Hiroyuki Ishibashi: An Efficient Procedure for Preparation of 2-Monoalkyl or 2-Monoaryl-3-ethoxycyclobutanones. *Tetrahedron Lett.*, 51, 3736-3737 (2010).

17) Jun-Ichi Matsuo, Ryohei Okado, and Hiroyuki Ishibashi: A New Synthesis of 2,3-Di- or 2,3,3-Trisubstituted 2,3-Dihydro-4-pyridones by Reaction of 3-Ethoxycyclobutanones and *N-p*-Toluenesulfonyl Imines Using Titanium(IV) Chloride: Synthesis of (±)-Bremazocine. *Org. Lett.*, 12, 3266-3268 (2010).

18) Jun-Ichi Matsuo, Yu Hattori, Mio Hashizume, and Hiroyuki Ishibashi: Asymmetric Reduction of Aliphatic Ketones and Acyl Silanes Using Chiral *anti*-Pentane-4-diol and A Catalytic Amount of 2,4-Dinitrobenzenesulfonic acid. *Tetrahedron*, 66, 6062-6069 (2010).

19) Jun-Ichi Matsuo, Mizuki Kawano, Ryosuke Okuno, and Hiroyuki Ishibashi: Titanium(IV) Chloride-Mediated Carbon–Carbon Bond-Forming Reaction Between 3,3-Dialkylcyclobutanones and Aldehydes. *Org. Lett.*, 12, 3960-3962 (2010).

20) Shoko Negishi, Hiroyuki Ishibashi, and Jun-ichi Matsuo: Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydro-4-pyranones by Reaction of Chiral 3-Alkoxycyclobutanone and Aldehyde *Org. Lett.*, 12, 4984-4987 (2010).

21) Tsuyoshi Taniguchi, Tatsuya Fujii, and Hiroyuki Ishibashi: Iron-Mediated Radical Halo-Nitration of Alkenes. *J. Org. Chem.*, 75, 8126-8132 (2010).

22) Tsuyoshi Taniguchi, Yuki Sugiura, Hisaaki Zaimoku, and Hiroyuki Ishibashi: Iron-Catalyzed Oxidative Addition of Alkoxy carbonyl Radical to Alkenes with Carbazates and Air. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 10154-10157 (2010).

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	1(0)	2(0)	0(0)	21(18)	24(18)
2010年	0(0)	0(0)	0(0)	25(21)	25(21)
計	1(0)	2(0)	0(0)	46(39)	49(39)

共同研究

- 2009年度(平成21年度) 帝人ファーマ株式会社 24-オキシコレステロール類の新規不斉還元法の実用化研究

科学研究費

- 2009年度(平成21年度) 文部科学省科学研究費 若手研究(A) 松尾淳一 「1,4-双極性活性種を用いる新しい環化付加反応の開発と生理活性物質合成への応用」(新規)
- 2009年度(平成21年度) 文部科学省科学研究費 若手研究(B) 谷口剛史 「カスケード環化反応を基盤とする抗腫瘍性アルカロイド Haouamine 類の合成研究」
- 2010年度(平成22年度) 文部科学省科学研究費 新学術領域研究 石橋弘行 「タンデムラジ

カル環化反応を用いるアルカロイド合成」(新規)

- 2010年度(平成22年度)文部科学省科学研究費 若手研究(A) 松尾淳一 「1,4-双極性活性種を用いる新しい環化付加反応の開発と生理活性物質合成への応用」(継続)
- 2010年度(平成22年度)文部科学省科学研究費 若手研究(B) 谷口剛史 「カスケード環化反応を基盤とする抗腫瘍性アルカロイド Haouamine 類の合成研究」(継続)

その他

- 2009年度(平成21年度)サントリー生物有機科学研究助成 SUNBOR GRANT 松尾淳一 「新しい1,4-双極性活性種を用いる環化付加反応の開発およびその生理活性物質合成への応用」
- 2009年度(平成21年度)独立行政法人科学技術振興機構(JST) シーズ発掘研究、松尾淳一 「新しい高純度有機酸化試薬の開発」
- 2009年度(平成21年度)独立行政法人科学技術振興機構(JST) シーズ発掘研究、谷口剛史 「ラジカル反応を基盤とする新規な分子標的型抗がん剤の創生」
- 2010年度(平成22年度)サントリー生物有機科学研究助成 SUNBOR GRANT 松尾淳一 「新しい1,4-双極性活性種を用いる環化付加反応の開発およびその生理活性物質合成への応用」
- 2010年度(平成22年度)山田科学振興財団 長期間派遣援助 松尾淳一 「触媒的 C-H 活性化による有機合成反応の開発」
- 2010年度(平成22年度)三共生命科学振興財団 海外共同研究支援助成 松尾淳一 「光学活性スルフィニルイミンとシクロブタノンとの不斉環化付加反応の開発およびその生理活性化合物合成への応用」
- 2010年度(平成22年度)財団法人持田記念医学薬学振興財団 海外留学補助金 松尾淳一 「新しい化合物ライブラリ構築法とスクリーニング法の組み合わせによる酵素阻害剤の探索に関する研究」

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座
博士前期課程 医療薬学専攻 医療薬学講座

国際保健薬学 Drug Management and Policy

沿革 2000年 自然科学研究科医療薬学専攻国際保健薬学研究室は木村和子の就任に始まる。
2008年 医薬保健研究域薬学系国際保健薬学研究室となる。

教育 **博士後期課程** 生命科学専攻分子作用学講座において「国際社会薬学」,「医療経済学」「臨床統計学」,「臨床データ解析演習」の講義を担当している。所属の院生を日本薬学会, 国際保健医療学会等に参加させ,研究内容を発表させている。「自然科学特別研究」として,博士論文の研究指導のほか,「自然科学特別演習」として毎週1回約2時間勉強会を行っている。領域は国際保健薬学, 社会疫学,医薬品管理政策学, 社会薬学, 分析学など学際的である。論文抄読や各自が最近の研究成果を発表し,全員で討議している。**博士前期課程**「製薬と法」の講義を担当している。「課題研究」として修士論文の研究指導を行っている。また「創薬科学演習」として抄読会,成果発表会を行っている。**薬学類・創薬科学類 講義**:1年前期には「大学社会生活論」の中で「薬物問題を考える」を全学類対象に講義しているほか,「初学者ゼミ」で「くすりと社会」を薬学類・創薬科学類に講義している。3年後期は薬学類の「薬事関係法規」,「薬剤疫学」を担当している。4年前期薬学類の「国際保健薬学」及び「医薬品経済学」講義を担当し,創薬科学類の「基礎創薬論」を分担している。**実習,演習**:3年後期薬学類の「臨床薬学演習Ⅰ」を分担,4年前期薬学類「臨床薬学演習Ⅱ」並びに4年後期薬学類の実務実習事前学習「医療における薬を学ぶⅢ」及び「薬物治療演習」を分担している。薬学類5年生6年生の薬局実習Ⅰ及びⅡ,並びに病院実習Ⅰ及びⅡの分担研究室である。認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップも分担している。**研究指導**:薬学類4,5,6年生の「薬学研究Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ」の研究指導を分担している。

研究 医薬品,医療機器の管理,政策に関する調査研究を行い,国内外の政府・薬事当局等の講ずる諸施策の科学的根拠の提供に努めている。具体的な研究内容は次の通りである。

1. 偽造医薬品(カウンターフィットドラッグ)及び不良医薬品(サブスタンダードドラッグ)の蔓延実態調査研究

偽造医薬品が国際的に大きな問題となり IMPACT など取組み体制が整備されたが,その実態を示す科学的データは極めて少ない。医薬品流通市場から収集した医薬品の真正性確認方法を

製造販売業者,薬事当局の協力の下に確立し,2003-5 年ラオスにおいて (JICWELS Combating Counterfeit Drug Project) ,2004-2005 年はコートジボワール(科研 B 海外)において調査研究を実施した。2006-2011 年はカンボジアにおいて実態調査と影響因子の解析を行った (JPMA /MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia)。 不良医薬品(規格外医薬品)についても併せて調査し,偽造医薬品よりもさらに深刻な状況であることを実証した。

2. 医薬品・医療機器の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究

一般人がインターネットを通じて外国医薬品等を個人輸入することが容易となり,有害物含有等による健康被害も報じられている。医薬品・医療機器の個人輸入に関する消費者実態調査,試買による保健衛生実態調査と品質試験並びにネット販売の国際規制の調査研究を行っている。試買調査では偽造品,承認取消品,無評価薬,禁止品が検出されたほか,出所不明の日本語説明書,税関虚偽申告,未承認医薬品広告,大量販売など保健衛生上多くの問題が検出された。

3. 一般用医薬品販売の薬剤師教育に関する研究

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

4. 未承認 HIV 自己検査キットに関する研究

ネットを通じて個人輸入される我が国未承認の HIV 自己検査キットについて試買,及び消費者実態調査により保健衛生上の観点から調査研究している。偽造品,詐取品,虚偽表示,使用法不鮮明,カウンセリングの欠如など多くの問題を含んでいる。ウインドウ期や確認試験の必要性を認識せずに使用した者もいたが,OGI に参加した使用経験者は確認検査の必要性を認識しながらも実際には受けていなかった。未承認 HIV 自己検査キットの精度,安全性や情報提供,指導状況から,一般に使用は好ましくなく,保健所等での検査について啓発し誘導する必要がある。

研究内容のキーワード: 偽造医薬品 (カウンターフィット薬),不良医薬品, 薬事制度, 個人輸入,セルフメディケーション

教員リスト

教授:木村 和子

准教授:清水 栄

准教授:奥村 順子 (2009年5月まで) 赤沢 学 (2009年7月—2010年6月)

助教:本間 隆之 (2009年5月まで) 吉田 直子 (2009年11月—)

大学院学生数

博士後期課程 1名

博士前期課程 1名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	1(0)
2010年	2(1)
計	3(1)

1) J.Okumura, M. Taga, S. Tey, Y. Kataoka, N. Nam, K. Kimura, High failure rate of the dissolution tests for 500-mg amoxicillin capsules sold in Cambodia: is it because of the product or the test method?, *Tropical Medicine and International Health*, vol. 15 No. 11, 1340–1346, Nov. 2010

2) Mohiuddin Hussain Khan, Junko Okumura, Tey Sovannarith, Nam Nivanna, Manabu Akazawa, Kazuko Kimura, Prevalence of counterfeit anthelmintic medicines: a cross-sectional survey in Cambodia, *Tropical Medicine and International Health*, Vol.15, No.5, 639-644, May. 2010.

3) Junko Okumura, Tatsuro Kai, Zinatul Hayati, Fadrial Karmil, Kazuko Kimura, Yasuhiro Yamamoto. Antimicrobial therapy for water-associated wound infections in a disaster setting: Gram-negative bacilli in an aquatic environment and lessons from Banda Aceh, *Prehospital and Disaster Medicine* 24 (3): 189-196, 2009.

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2009年	5(0)	0(0)	1(0)	6(0)
2010年	7(0)	0(0)	6(4)	13(4)
計	12(0)	0(0)	7(4)	19(4)

○ 木村和子,個人輸入される HIV 自己検査キットの保健衛生の実態,日本エイズ学会誌,第12巻 第3号,162-169,2010年8月

- 宮重徹也,藤井敦,木村和子,スイス製薬企業の成長モデルーロッシュ社の事例ー,実践経営学会関西西部会,関西実践経営 第39号,35-44,2010年5月22日
- 堀雄史,吉田直子,奥村友則,岡村康史,川上純一: 口腔内崩壊錠の無包装での安定性と使用性に関する評価法: アムロジピンベシル酸塩製剤を用いた検討. 薬学雑誌 130: 1029-1040, 2010.
- 木村和子,カウンターフィット薬(偽造医薬品)の現状,日本薬学会,ファルマシア,328-332 Vol.46 No.4 2010
- 荒木理沙,奥村順子,赤沢学,木村和子,医薬品個人輸入に関する消費者の意識調査,社会薬学, 134-135,Vol28 No.3,Mar. 2010
- 高尾知里,安井将和,本間隆之,赤沢学,谷本剛,木村和子,インターネットを介した個人輸入による“ダイエット用薬”試買調査,社会薬学 (Japanese Journal of Social Pharmacy) 144-145,Vol28 No.3,Mar. 2010
- 清水佳一郎,奥村順子,赤沢学,木村和子,カンボジア王国の民間薬局における品質管理とその要因の検討,社会薬学, 148-149,Vol28 No.3,Mar. 2010
- 木村和子,偽造医薬品(カウンターフィット薬)の現状と対策,偽造医薬品対策特集 2,PHARM TECH JAPAN,13-17, Vol.26 No.3,2010
- 青柳伸男,奥田秀毅,木村和子,小嶋茂雄,寺尾允男(司会),座談会,わが国における今後の医薬品の品質確保について,医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス,Vol.41,No.1,4-18, 2010,財団法人日本公定書協会
- 清水栄,木村和子,吉田直子,中西容子,インターネットを介する個人輸入ダイエット医薬品の品質について,8-24, 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究」,主任研究者 木村和子,平成21年度研究報告書,2010年3月31日
- 木村和子,赤沢学,吉田直子,田畑仁美,医療機器個人輸入の実態調査,38-88, 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究」,主任研究者 木村和子,平成21年度研究報告書,2010年3月31日
- 木村和子,吉田直子,WHO及びヨーロッパの偽造医療品対策の動向,89-101,厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究」,主任研究者 木村和子,平成21年度研究報告書,2010年3月31日
- 中村健,白神誠,木村和子,編集,薬事法規・制度マニュアル 改訂9版,株式会社 南山堂,2009年4月1日
- 木村和子,本間隆之,腰山豊,厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイ

エンス総合研究事業 一般用医薬品の販売にあたっての情報提供のあり方に関する研究,「第一類一般用医薬品における薬剤師向け情報の充実に関する研究」,主任研究者 古澤康秀,平成 20 年度総括研究年度終了報告書, 2009 年 3 月 31 日

- 木村和子, 奥村順子,本間隆之,谷本剛,山内雄二,河野伊保,荒木理沙,高尾知里,安井将和,畑仲希良々,厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 「医薬品の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究」,主任研究者 木村和子,平成 20 年度研究報告書,1-67,2009 年 3 月 31 日
- 木村和子,奥村順子,本間隆之,徳田貴裕,村田志乃,厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究,「HIV 自己検査キットの個人輸入の保健衛生の調査研究」主任研究者 今井光信,平成 18-20 年度総合研究報告書, 187-197,2009 年 3 月 31 日
- 木村和子,奥村順子,本間隆之,村田志乃,厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究,「個人輸入 HIV 自己検査キットの保健衛生の調査研究」主任研究者 今井光信,平成 20 年度研究報告書, 116-129,2009 年 3 月 31 日
- 木村和子,奥村順子,本間隆之,大澤隆志,荒木理沙,谷本剛,インターネット輸入代行で個人輸入した医薬品の保健衛生上のインパクト,財団法人 医療科学研究所,医療と社会 Vol.18 No.4,459-472,2009 年 1 月
- 吉田直子, 川上純一 (分担執筆): 根拠がわかる! 押さえておくべきポイント. 薬の運命 (体内動態); 知識がつながる! 薬のなぜ?. 薬の処方に関するなぜ?; 薬の副作用のなぜ?; 薬の注意事項のなぜ?, 折井孝男 (編) 説明力 UP! 臨床で役立つ薬の知識改訂版, 学習研究社, 2009

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009 年	0(0)	1(1)	5(0)	8(7)	14(8)
2010 年	0(0)	3(2)	4(0)	8(4)	15(6)
計	0(0)	4(3)	9(0)	16(11)	29(14)

共同研究

- 谷本剛 (同志社女子大学薬学部) 及び Nam Nivanna Prof. Dr & Tey Sovanarithm (National Health Product Quality Control Laboratory, Cambodia) JPMA/MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia, 2006-2012

- 谷本剛（同志社女子大学薬学部）及び Nam Nivanna Prof. Dr & Tey Sovanarithm（National Health Product Quality Control Laboratory, Cambodia） 「カウンターフィットドラッグのグローバル化とその対策に関する研究」, 2010－2012)
- 谷本剛（同志社女子大学薬学部）及び 赤沢学（明治薬科大学）「医薬品の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究」 2008-2011

科学研究費

- 2010-2012 独立行政法人 日本学術振興会 平成 22 年度科学研究費補助金（基盤研究(B)）, 「カウンターフィットドラッグのグローバル化とその対策に関する研究」, 木村和子（代表）, 坪井宏人（分担）, 吉田直子（分担）, （新規）
- :2010-2012 独立行政法人 日本学術振興会平成 22 年度科学研究費補助金（若手研究（B））がん化学療法における併用薬の使用実態調査と相互作用の予測に基づく安全性の確立, 吉田直子（代表）, （新規）
- 2009-2011 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 検査相談体制の充実と活用に関する研究」, 主任研究者：加藤真吾（慶応義塾大）, 木村和子（分担）, （継続）
- 2008-2010 平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品等の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究」木村和子（代表）, 清水栄（2009 分担）, 赤沢学（2010 分担）.坪井宏人（2010 分担）, 吉田直子（2010 分担）谷本 剛(分担)
- 2008-2009 厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「一般医薬品の販売にあたっての情報提供のあり方に関する研究」, 主任研究者：古澤康秀（明治薬科大）, 木村和子（分担）

その他

- 2010 財団法人 平和中島財団,平成 22 年度アジア地球重点学術研究助成,「中近東のカウンターフィット薬の蔓延実態調査研究」木村和子（代表）
- 2006-2012 日本製薬工業協会,国際協力事業,JPMA/MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia 木村和子（継続）

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

資源生薬学 Medicinal Plant Resources

沿革 わが国では大学設置基準第 41 条により、薬学系部局に薬用植物園の設置が義務付けられている。本学には昭和 44 年に薬用植物園研究施設が付設され、2 年後に薬用植物園が設置された。本学部（学類）ではそれ以前から独自に薬用植物園を有しており、学部の敷地が移転するに従って園も移転し、昭和 28 年に宝町キャンパスに移転したが、道路拡幅工事などで縮小され、面積は 3,170 m²になり、温室は 26 m²で、薬学部付属の薬用植物園の中では最も小さいものであった。平成 16 年の薬学部移転に伴い、薬用植物園も角間地区に移転し、現在まだ管理棟や温室は完成していないが、面積は約 39,000 m²を有し、キャンパス内設置の薬用植物園としては国内随一となり、現在は園の充実とともに大規模な薬草栽培研究を開始している。研究室としては、従来は助教授 1 名、助手 1 名の規模であったが、2002 年から教授を含めた 3 人体制となり、薬用植物園研究室から資源生薬学研究室へと改名し、現在に至っている。

教育 **博士後期課程** 生命科学専攻生理活性物質科学講座において、「細胞機能構造論」、「植物環境生理学」、「生物多様性解析論」および「機能分子生物学」の講義を担当し、とくに生物多様性に基因する生薬の品質のばらつき、その実態と問題点、生薬品質の分析方法、今後目指すべき研究方向などに重点を置いて教育している。演習においては、自身の研究テーマのほか、修士課程および学類生の卒業研究の指導をも課し、また定期的なゼミでは主導的立場で後輩の指導を課しているほか、海外における学術交流やシンポジウムなどにも積極的に参加させている。 **博士前期課程** 生命薬学専攻創薬科学講座において、「創薬資源学」と「生薬資源解析学」の講義を担当している。演習においては、研究室の定期的なゼミを開催して、豊富な資料を利用して生薬に関する基礎知識の習得に務めている。また、希望に応じて 2 年時には海外学術調査や市場調査に参加させ、世界的な視野を培えるよう教育している。また、学会やシンポジウムにおいて研究業績を積極的に発表させている。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 2 年時の「生薬学」、3 年時の「東洋医学」および「生物有機化学」の講義、また 3 年次の実習『医療における薬を学ぶ I』を担当している。「生薬学」の名称は明治時代に加賀藩出身の大井玄洞が提唱した用語であり、生薬学発祥の地を自負して基礎から専門まで、実習をも含めて総合的な教育を行なっている。2009 年にはより分かりやすい教科書を目指して南江堂から『伝統医薬学・生薬学』を上梓した。実習では薬用植物園内での耕作栽培実験をも行なっている。「東洋医学」では中国医学、漢方の理論や薬物学のみならず、インド伝

統医学アーユルヴェーダに関する講義も行い、広く伝統医学に関する知識が得られる内容にしている。「生物有機化学」では、生体成分の化学構造および生体化学反応を学び、生物を研究する際に必要な基本的な知識の習得を目指してきた。また、「薬学英语演習Ⅲ」を分担教育してきた。4年次からの卒業研究では、DNA 解析や組織培養を始めとする先端技術を駆使した研究のみならず、文献考証や市場調査など、基礎的知識の習得にも時間をかけている。研究室では個人の研究発表が毎週定期的に行なわれ、全員で討論会を行っている。また、大学院生主導による学生たちによる昼ゼミは関連知識の習得のみならず、自主性を培うのにも役立っている。その他 教養教育では総合科目「ヒマラヤ風土記」をコーディネーターとして平成9年度から継続して担当してきた。2009年にはその内容をまとめ、京都廣川出版社から単行本『ビスターリ・ヒマラヤ』を出版した。その他「薬の開発」や短期留学生に対する KUSEP 科目「Nature of Japan –Environmental Monitoring and Preservation–」をも分担講義してきた。

研究 生薬に関する研究領域はきわめて広い。「栽培から DNA まで」を研究室のモットーにして、以下に示すような幅広い研究を行っている。(1) 本草考証学的研究：古文献をひもとき、個々の生薬の歴史的変遷を調査し、真の基源（使用すべき原植物や薬用部位）を追求する。(2) 組織形態学的研究：生薬の内部形態を検討することにより、肉眼では鑑別困難な生薬の鑑定方法を明らかにする。(3) 化学的研究：生薬の品質を含有する化学成分の種類や多寡によって検討する。(4) 栽培研究：より優れた薬用植物の栽培方法、品種選抜方法、種苗生産研究などを行う。(5) DNA 塩基配列の研究：生薬組織の断片やまた分類困難な植物群に由来する生薬では種の鑑別が困難なことが多い。そうした生薬の原植物の鑑別を DNA 塩基配列の特定領域の相違を利用して行なう。(6) 海外学術調査：世界各地で実験材料の最終を行っている他、各地で生薬市場調査を行ない、現在使用される生薬の基源を明確にするとともに、各伝統医学間の相互影響を研究している。以上の研究内容は実際には独立したものではなく、互いに関連した総合的なものである。当該期間内の主な成果を以下に示す。

A) *Ephedra* 属植物（麻黄）に関する学際的研究

従来、*E. intermedia* と *E. sinica* は、組織学的には大維管束の数やクチクラ瘤の量が異なり、また化学的には前者の方がアルカロイド含量が高く、また組成的にエフェドリンよりもプソイドエフェドリンが多いと報告され、両種の化学分類のよりどころとされてきた。今回、広範な地域で採集した両種について組織学的また化学的に検討した結果、乾燥地帯に生育する *E. sinica* は組織学的にも化学的にも *E. intermedia* と区別し得ないことが明らかになった。すなわち、これらの形質は遺伝的要因以上に生育環境の違い、とくに水分環境に大きな影響を受けていることが明らかになり、従来の組織学的また化学的分類は不十分であることが明らかになった（文献 11）。中国においてマオウ

属植物種が多様化している四川省および雲南省で調査した資料について検討した結果、アルカロイド含量や組成から、*Ephedra likiangensis* が漢方生薬「麻黄」として優れており、利用可能であることを報告した（文献2）。モンゴル産の *Ephedra* 属について、分子生物学的な多様性を解析した（文献3）。ヒマラヤ地域におけるマオウ属植物に関するこれまでの研究成果を、東京大学ヒマラヤ植物調査50周年記念行事（於東京大学総合研究博物館）で発表した。

B) アケビ科植物のDNA配列解析研究

アケビ科 *Akebia* 属植物のうち日本に自生するものに、アケビ *Akebia quinata* およびミツバアケビ *A. trifoliata* と、これら2種の雑種と考えられているゴヨウアケビ *Akebia × pentaphylla* があり、3分類群は葉の数、形、花の形態、色により区別される。前2種の茎は第16改正日本薬局方において漢方生薬「木通」の原植物に規定されているが、薬材としての分類群の区別はされておらず、市場にゴヨウアケビ由来の「木通」が流通している可能性は高いと考えられる。そこで、分子遺伝学的に *Akebia* 属植物3分類群の関係を明らかにするとともに、腎障害を及ぼすウマノスズクサ科の *Aristolochia manshuriensis* 由来の関木通やキンポウゲ科の *Clematis* 属植物由来の川木通などの類似生薬と *Akebia* 属植物の判別及び *Akebia* 属植物3分類群の判別方法について検討した。その結果、*Akebia* 属植物の3分類群はDNA配列によって区別することができ、DNA配列解析結果を用いて、PCR-RFLP法により類似生薬と *Akebia* 属植物の判別法及び *Akebia* 属植物3分類群の判別法を開発した。またDNA配列の特徴により、生薬「木通」の産地の特定を行うことが可能であることを明らかにした（文献4, 5）。

C) 本草考証学的研究

漢方生薬「芍薬」には「白芍薬」と「赤芍薬」の区別があり、相違点についてはこれまで、花の色、野生種と栽培種、原植物の違い、加工方法の違いなど、種々の説があった。今回、本草書ならびに医方書を詳細に検討した結果、「白芍薬」は根を軽く湯通しして外皮を去ったもの、「赤芍薬」は根をそのまま乾燥したものであることを明らかにした。薬用に栽培される種は白花系の *Paeonia lactiflora* であり野生種は赤花系の *P. veichii* などであること、栽培品の方が根が肥大して加工しやすいことなどから、先に示した種々の説が生まれたと考察した。

D) 大黄の修治に関する研究

中国では古来、漢方生薬「大黄」を酒などで加工（修治）した後に利用してきたが、修治による薬効変化については研究されてこなかった。今回、古文献の記載内容を調査し、種々の酒製品の薬効ならびに使用した修治品の歴史の変遷を明らかにした。次に、酒を16%エタノールで代用し、それぞれの修治による主成分含量の変化を検討した結果、酒洗は瀉下作用、酒浸および酒炒は駆瘀

血作用を期待した修治であることが明らかになった（文献 8, 10）。また、これらの主成分変化はアルコール度に依存していることが明らかになり、駆瘀血作用を期待した酒浸大黄を調製するために黄酒のようなアルコール度が低い酒を使用してきたと判断した（文献 1）。更に、蒸製（蒸、酒蒸）による薬効変化についても明らかにする（文献 9）など、大黄の修治の意義を科学的に解明した。

E) ロシア沿海州における有用植物の調査研究

金沢大学 21 世紀 COE プログラム「環日本海域の環境計測と長期・短期変動予測」の一環として、2004 年から 3 年間に渡り、ロシア科学アカデミー極東支部の協力で、ロシア沿海州の有用植物を主体とした植生調査を行なった。これらの調査で採集された 2000 点を超える標本について、同定可能であった 417 種についてのリストを作成し、本学紀要である『日本海域研究』第 41 巻に若干の考察を加えて報告した。

研究内容のキーワード：生薬，品質評価，DNA，漢方，アーユルヴェーダ

教員リスト

教授：御影 雅幸

准教授：垣内 信子（22 年 3 月末まで）、佐々木 陽平（22 年 8 月から）

助教：毛利 千香（22 年 9 月末まで）、三宅 克典（22 年 12 月から）

大学院学生数

博士後期課程 8 名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2009 年	5(5)
2010 年	6(5)
計	11(10)

1) Doui M, Kakiuchi N and Mikage M (2009) Studies on rhubarb processed with liquor -The reason why rhubarb is processed with huangjiu: the liquor contains a small amount of alcohol-. J.Trad.Med., 26 (4): 160-168

- 2) Inoko A, Kakiuchi N, Yoshimitsu M, Cai SQ, and Mikage M (2009) Ephedra Resource in Sichuan and Yunnan Provinces 2007. Biol. Pharm. Bull. 32(9), 1621-1623
- 3) Kitani Y, Zhu S, Omote T, Tanaka K, Batkhuu J, Sanchir C, Fushimi H, Mikage M, and Komatsu K (2009) Molecular Analysis and Chemical Evaluation of *Ephedra* Plants in Mongolia. Biol. Pharm. Bull. 32(7), 1235-1243
- 4) Kitaoka F, Kakiuchi N, Long CF, Itoga M, Yoshimatsu J, Mitsue A, Atsumi T, Mouri C and Mikage M (2009) Difference of ITS sequences of *Akebia* plants growing in various parts of Japan. J. Nat. Med., 63(3), 368-374 (2009)
- 5) Kitaoka F, Kakiuchi N, Long CF, Itoga M, Mitsue A, Atsumi T, Mouri C and Mikage M (2009) Molecular Characterization of *Akebia* Plants and the Derived Traditional Herbal Medicine. Biol. Pharm. Bull, 32(4), 665-670 (2009)
- 6) Park JH, Ahn MJ, Bae JY and Mikage M (2010) Pharmacognostical Study of the Korean Folk Medicine “Da Rae Jul Ki”. Journal of Traditional Medicines, 27(5/6), 204-209(2010)
- 7) Zhang X, Mouri C, Mikage M and Laursen R (2010) Identification of Sources of Protoberberine Alkaloids used as Yellow Dyes in Asian Objects of Historical Interest. Studies in Conservation, 55, 177-185 (2010)
- 8) Doui M, Kakiuchi N and Mikage M (2010) Chemical changes in rhubarb heated after processed with liquor. Journal of Traditional Medicines, 27(4), 143-147(2010)
- 9) Doui M, Kakiuchi N and Mikage M (2010) Chemical differences between steamed rhubarbs with or without pre-processing with liquor. Journal of Traditional Medicines, 27(3), 109-114 (2010)
- 10) Doui M, Kakiuchi N, Ebara T and Mikage M (2010) A Herbological Study on the Medicinal Effects and Employments of Rhubarb Processed with Liquor (2), Comparison of Principal Compound Contents in the Liquor-dipped Rhubarb and Liquor-soaked Rhubarb. Kampo Medicine, 61(2), 133-137 (2010)
- 11) Wang LL, Kakiuchi N and Mikage M (2010) Studies of *Ephedra* Plants in Asia. Part 6. Geographical changes of anatomical features and alkaloids content of *Ephedra sinica*. J.Nat.Med., 64 (1), 63-69 (2010)

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	2	0	3(1)	5(1)

2010年	2	0	3(2)	5(2)
計	4	0	6(3)	10(3)

- 堂井美里, 御影雅幸 (2009) 酒製大黃の薬効及び使用に関する史的考察 (1). 日本東洋医学雑誌, 60(4), 429-434 (2009)
- 御影雅幸, 小野直美 (2009) 赤芍と白芍に関する史的考察. 日本東洋医学雑誌, 60(4), 419-428
- 川原信夫, 安食菜穂子, 細江潤子, 金益輝, 池崎秀和, 御影雅幸, 合田幸広 (2009) 生薬中の残留二酸化硫黄が味に与える影響について. 医薬品研究, 40 (3) : 129-135
- 御影雅幸 (2009) ビスタリー ヒマラヤ, 京都廣川書店, 東京, 2009年, 編著
- 御影雅幸 (2009) 伝統医薬学・生薬学, 分担編集, 南江堂, 東京
- 堂井美里, 安藤広和, 五井千尋, 垣内信子, 御影雅幸 (2010) 「大黃」と「芒硝」の薬対に関する史的考察. 薬史学雑誌, 45 (2) , 106-111
- 堂井美里, 江原利彰, 五井千尋, 安藤広和, 垣内信子, 御影雅幸 (2010) 「大黃」の古来の煎じ時間に関する考察. 日本東洋医学雑誌, 61(3) : 282-288 (2010)
- 御影雅幸, 米倉浩司, 池田博, 伏見直子, 秋山忍, 大場秀章 (2010) ロシア沿海州で採集された植物リスト -金沢大学21世紀COEプログラム成果報告-. 日本海域研究, 41 : 89-97 (2010)
- 御影雅幸 (2010) 地球環境学事典, 立本成文・日高敏隆監修, 弘文堂, 東京, 2010年, 分担 (生薬の多様性)
- 御影雅幸 (2010) ヒマラヤホットスポット—東京大学ヒマラヤ植物調査50周年, 池田博・能城修一編集, 東京大学総合研究博物館, 東京, 2010年, 分担 (学際的研究が解くヒマラヤ植物の多様性 —マオウ属植物を例にして—)

学会誌の発行

- 薬学雑誌 御影雅幸 (編集委員)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	1	0	2(0)	13(11)	16(11)
2010年	3	0	2(0)	16(14)	21(14)
計	4	0	4(0)	29(25)	37(25)

共同研究

- 北京大学 蔡少青 *Ephedra* 属植物に関する学際的研究
- 徳島文理大学 関田節子 *Ephedra* 属植物に関する学際的研究
- 富山大学 小松かつ子 *Ephedra* 属植物に関する学際的研究
- 昭和大学 鳥居塚和夫 東洋医学で使用される薬物に関する研究
- 国立医薬品食品衛生研究所 合田幸広, 川原信夫 生薬の品質評価研究
- 東京大学 大場秀章, 池田博 有用植物資源の地理分類学的研究
- 国立科学博物館 秋山忍 有用植物資源の地理分類学的研究
- 森林総合研究所 能城修一 組織形態に関する研究

科学研究費

- 2009年(平成21年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 A 御影雅幸
「マオウ属植物の多様性の解析と種分類に関する調査研究」(代表・継続)
- 2009年(平成22年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 A 御影雅幸
「高解像度衛星データ活用のための東アジアの植生調査」(分担・継続)
- 2010年(平成22年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 A 御影雅幸
「マオウ属植物の多様性の解析と種分類に関する調査研究」(代表・継続)
- 2010年(平成22年度) 厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業) 御影雅幸
「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究」
(分担・新規)
- 2010年(平成22年度) 厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業) 御影雅幸
「生薬を用いた東アジア地区伝統医学と漢方医学の構成薬物及び配合比, 表記法などに関する比較研究とデータベース作成」(分担・新規)

博士課程 循環医科学専攻 機能性分子医薬学講座

博士後期課程 生命科学専攻 動態生理学講座

博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

生体防御応答学

Molecular and Cellular Biochemistry

沿革 1998年4月に、中西義信が当時の薬学部生物薬品化学教室の教授となった。2001年4月に医学部大学院が部局化された際に、中西と平山(白土)明子が配置換えとなって、医学系研究科内に生体防御応答学分野が発足した。そして、2008年4月の学域・学類制の施行によって、医薬保健研究域薬学系の生体防御応答学研究室となるに至った。2010年4月現在は、中西と平山(白土)(准教授)に永長一茂(助教)を加えた3名の教員が同研究室に所属している。また、医学系研究科博士課程の大学院生、自然科学研究科博士後期課程の大学院生、医学系研究科博士前期課程の大学院生、及び薬学類の卒業研究生が在籍している。

教育 博士課程 中西と平山(白土)は大学院博士課程では医学系研究科の専任であり、講義科目「生体防御応答学特論」,「食細胞循環機構論」,及び「細胞貪食論」を共同で開講する。中西,平山(白土),及び永長は、「生体防御応答学特論」と「循環医科学専攻 up-to-date セミナー・大学院特別講義:生命科学関連の最新の話題に触れる」を担当する。さらに中西は、国際総合医学コースでの講義を他教員とともに担当する。**博士後期課程** 中西と平山(白土)は自然科学研究科博士後期課程生命科学専攻を兼任しており、中西は「ウイルスと人類の戦い」と「哺乳動物の精子形成機構学」を、平山(白土)は「貪食機構論」と「細胞死機構論」を開講する。**博士前期課程** 中西,平山(白土),及び永長は、医学系研究科創薬科学専攻博士前期課程の専任である。講義科目は、本研究室の3人が他教員とともに「創薬科学基礎」を、中西と平山(白土)が「自然免疫と生体防御」を担当する。**薬学類・創薬科学類** 共通教育科目(基礎科目)においては、中西と平山(白土)が他教員とともに「生物学 I」を開講し、中西は他教員とともに「初学者ゼミ」を受け持つ。また、共通教育科目(テーマ別科目)の「ゲノムと細胞」を中西と平山(白土)が他教員と分担担当している。専門科目では、中西は「医薬保健学基礎」を、中西と永長は「分子細胞生物学 I」を、平山(白土)は「分子細胞生物学 IV」を、それぞれ担当する。また、本研究室の3人は他教員とともに、講義科目「応用細胞機能学」及び学生実習「生物の取扱いを学ぶ I」を担当する。

研究 研究室全体の研究課題は、「生体恒常性維持機構としての自然免疫の研究」である。より具体的には、生体内に生じた要除去細胞が貪食される反応の仕組みと意義、及び細菌感染時の宿主

と病原体との相互作用の実体と意義について解析を行う。平成 21～22 年度の期間においては、次のような研究成果が得られた。

A) 哺乳類の精巣における免疫反応に関する研究 (文献 4)

哺乳類の精巣には精細管と呼ばれる管状の器官があり、ここで精子形成が進行する。精細管の管壁には精巣内の上皮系体細胞であるセルトリ細胞が密着結合による血液精巣関門を形成しており、このために血中の免疫細胞は精細管内に侵入することができず、管の内部は免疫寛容を保つと知られている。しかし、精細管内での抗微生物物質の生産や微生物を認識する受容体の発現と機能が判明したことから、精細管内に免疫を担う働きが存在すると考えられた。

私たちは、精細管内の免疫反応の実体を検証するために、精細管内部に大腸菌を注入して、菌の増殖、免疫反応、及び精子形成の程度を測定した (文献 4)。大腸菌は、注入直後から活発に増殖して一日足らずで最大数に達し、その後 5 日目くらいから減少を始めて 2 ヶ月後にはほぼ完全に消失した。免疫反応の所見に関しては、注入半日後に、精細管の外側への好中球の集積が観察されたが、精細管内部への好中球の侵入の検出には一日を要した。一方、精子形成は、細菌を注入して一日後から低下が認められ、大腸菌が消失した後にも回復することはなかった。これらの結果は、精細管内部における侵入細菌を感知する免疫の存在を示唆するが、それは精子形成反応の維持にはつながらないと考えられた。

B) 貪食による変性自己細胞除去の仕組みと意義に関する研究 (文献 1, 2, 5, 7, 9, 10)

私たちの体内では、変性した自己細胞が頻繁に出現する。そのような細胞には、組織や臓器の形作りの際に物理的な障害となる細胞、老化した細胞、役割を終えた細胞、及び病変した細胞などが含まれる。これらの“要除去細胞”は、食細胞と呼ばれるある種の免疫細胞による貪食 (どんしょく) で除去される。要除去細胞には生理学的細胞死のアポトーシスが誘導され、これに伴って正常時には存在しない物質が表層に出現して目印分子となる。食細胞は、特異的な受容体を使って“目印分子”をリガンドとして認識し、アポトーシス細胞を選択的に貪食する。要除去細胞の貪食がうまく行われないと、形作りや組織再生に不具合が生じるだけでなく、自己免疫疾患や癌などの発症につながる可能性がある。しかし、変性自己細胞が貪食される反応の仕組みと意義については未解明の点が多く残されている。

線虫、昆虫から哺乳類まで、生物種を越えてアポトーシス細胞貪食に共通に働く受容体の存在が知られている。しかし、この受容体が認識する目印分子 (=リガンド) の実体は不明であった。私たちは、遺伝学が適用可能なキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を利用して、貪食誘導性膜受容体 Draper のリガンドの同定を試みた (文献 7)。Draper の細胞外領域に結合するタンパク質の探索から、私たちが Pretaporter と名付けたタンパク質を同定した。Pretaporter は通常は小

胞体に存在するが、アポトーシス誘導に伴って細胞表層に移動した。また、Pretaporter を欠損したショウジョウバエではアポトーシス細胞貪食の程度が顕著に低下していた。さらに、Pretaporter の結合により Draper がリン酸化されることが示された。これらの結果より、Pretaporter が Draper のリガンドであると結論づけられた。Pretaporter のカウンターパートに相当するタンパク質が線虫や哺乳類にも存在することから、他の生物種でもこれと類似したタンパク質が貪食受容体のリガンドとして働くと予想される。

C) 自然免疫による感染症防止の仕組みに関する研究 (文献 3, 6, 8, 11)

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

私たちは、細菌の感知に働く哺乳類の自然免疫受容体 TLR-2 が、マウスのマクロファージによる黄色ブドウ球菌の殺傷を抑える働きを示し、その際に、細菌細胞壁成分の壁タイコ酸の D アラニン化が重要な役割を果たすことを見いだした (文献 8)。一方、自然免疫における細菌貪食では、一般に抗体や補体などの血清成分が細菌と食細胞との間を橋渡しする。しかし、橋渡し分子を必要としない細菌貪食も起こることがわかり、細菌成分を認識する受容体とそのリガンドの同定が新たな課題となっている。私たちは、自然免疫のみを持つショウジョウバエを利用した解析により、アポトーシス細胞の貪食受容体として同定されている Draper が細菌の受容体としても働き、細胞壁成分のリポタイコ酸がリガンドとなって、黄色ブドウ球菌が貪食されることを示した (文献 6)。また、黄色ブドウ球菌細胞壁の D アラニン化された壁タイコ酸が、ショウジョウバエの免疫系によるペプチドグリカンの認識を抑制することが見いだされた (文献 11)。

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

教員リスト

教授：中西 義信

准教授：平山(白土) 明子

助 教：永長 一茂

大学院学生数

博士課程 3名

博士後期課程 3名

博士前期課程 5名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	7 (3)
2010年	4 (1)
計	11 (4)

1) Shiratsuchi A, Ichiki M, Okamoto Y, Ueda N, Sugimoto N, Takuwa Y, Nakanishi Y (2009) Inhibitory effect of *N*-palmitoylphosphatidylethanolamine on macrophage phagocytosis through inhibition of Rac1 and Cdc42. *J Biochem* 145:43-50

2) Osada Y, Sunatani T, Kim I-S, Nakanishi Y, Shiratsuchi A (2009) Signaling pathway involving GULP, MAPK, and Rac1 for SR-BI-induced phagocytosis of apoptotic cells. *J Biochem* 145:387-394

3) Kurokawa K, Lee H, Roh K-B, Asanuma M, Kim Y S, Nakayama H, Shiratsuchi A, Choi Y, Takeuchi O, Kang H J, Dohmae N, Nakanishi Y, Akira S, Sekimizu K, Lee B L (2009) The triacylated ATP binding cluster transporter substrate-binding lipoprotein of *Staphylococcus aureus* functions as a native ligand for the Toll-like receptor 2. *J Biol Chem* 284:8406-8411

4) Nagaosa K, Nakashima C, Kishimoto A, Nakanishi Y (2009) Immune response to bacteria in seminiferous epithelium. *Reproduction* 137:879-888

5) Nakanishi Y, Henson P M, Shiratsuchi A (2009) Review: Pattern recognition in phagocytic clearance of altered self. *Adv Exp Med Biol* 653:129-138

6) Hashimoto Y, Tabuchi Y, Sakurai K, Kutsuna M, Kurokawa K, Awasaki T, Sekimizu K, Nakanishi Y, Shiratsuchi A (2009) Identification of lipoteichoic acid as a ligand for Draper in the phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by *Drosophila* hemocytes. *J Immunol* 183:7451-7460

7) Kuraishi T, Nakagawa Y, Nagaosa K, Hashimoto Y, Ishimoto T, Moki T, Fujita Y, Nakayama H, Dohmae N, Shiratsuchi A, Yamamoto N, Ueda K, Yamaguchi M, Awasaki T, Nakanishi Y (2009) Pretaporter, a *Drosophila* protein serving as a ligand for Draper in the phagocytosis of apoptotic cells. *EMBO J* 28:3868-3878

8) Shiratsuchi A, Shimizu K, Watanabe I, Hashimoto Y, Kurokawa K, Razanajatovo I M, Park K H, Park H K, Lee B L, Sekimizu K, Nakanishi Y (2010) Auxiliary role for D-alanylated wall teichoic acid in Toll-like receptor 2-mediated survival of *Staphylococcus aureus* in macrophages. *Immunology* 129:268-277

9) Wu Z, Ma H M, Kukita T, Nakanishi Y, Nakanishi H (2010) Phosphatidylserine-containing liposomes inhibit the differentiation of osteoclasts and trabecular bone loss. *J Immunol* 184:3191-3201

10) Takizawa T, Nakanishi Y (2010) Review: Role and pathological significance of apoptosis induced by influenza virus infections. *Open Antimicrobial Agents Journal* 2:22-25

11) Tabuchi Y, Shiratsuchi A, Kurokawa K, Gong J H, Sekimizu K, Lee B L, Nakanishi Y (2010) Inhibitory role for D-alanylation of wall teichoic acid in activation of insect Toll pathway by peptidoglycan of *Staphylococcus aureus*. *J Immunol* 185:2424-2431

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	0 (0)	2 (0)	0 (0)	2 (0)
2010年	1 (0)	1 (0)	0 (0)	2 (0)
計	1 (0)	3 (0)	0 (0)	4 (0)

- 白土明子, 中西義信 (2009) リン脂質を介したアポトーシス細胞の貪食除去. *オレオサイエンス* 9:465-471
- 白土明子 (2009) 微生物および微生物感染細胞の貪食除去反応の機構と意義に関する研究. *金沢大学十全医学会雑誌* 118:9-12
- 白土明子, 中西義信 (2010) アポトーシス依存的な細胞貪食による生体恒常性の維持. *実験医学* 28:1055-1061
- 大熊勝治, 中西義信 編 (2010) 細胞の構造とオルガネラ. *生物薬科学実験講座* 5, 廣川書店, 全 271 ページ

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	

2009年	1 (1)	6 (4)	0 (0)	6 (4)	13 (9)
2010年	0 (0)	0 (0)	1 (0)	5 (3)	6 (3)
計	1 (1)	6 (4)	1 (0)	11 (7)	19 (12)

共同研究

- 東京大学 関水と久 自然免疫における細菌の貪食除去の仕組みに関する研究
- 熊本大学 山中邦俊 線虫におけるアポトーシス細胞貪食の仕組みに関する研究
- 理化学研究所 中山洋 アポトーシス細胞貪食に関わるタンパク質の質量分析による同定
- 釜山国立大学（韓国） 李福律，黒川健児 自然免疫による感染症防御に関する研究
- Baylor 医科大学（米国） Zheng Zhou 線虫におけるアポトーシス細胞貪食の仕組みに関する研究

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2009年（平成21年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 中西義信
「ショウジョウバエ貪食受容体 Draper を介した変性自己細胞除去の仕組み」（継続）
- 2009年（平成21年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 白土明子
「微生物および変性自己細胞の食細胞による貪食機構と意義」（新規）
- 2010年（平成22年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 中西義信
「ショウジョウバエのマルチリガンド受容体 Draper による貪食機構の解析」（新規）
- 2010年（平成22年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 白土明子
「微生物および変性自己細胞の食細胞による貪食機構と意義」（継続）
- 2010年（平成22年度）日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 中西義信
「Cell Competition の不具合に起因する癌発症機構の研究」（新規）

その他の研究費

- 2009年（平成21年度）財団法人不二たん白質研究振興財団：平成21年度研究助成 永長一茂
「大豆成分によるがん細胞の貪食促進効果およびその分子機構の解析」
- 2010年（平成22年度）金沢大学平成22年度重点研究経費：科研費採択支援 永長一茂
「ショウジョウバエにおけるアポトーシス細胞の貪食時に誘導される情報伝達経路の解析」
- 2010年（平成22年度）金沢大学平成22年度重点研究経費：政策課題対応型研究推進 白土明子
「宿主感染時の病原性発揮・多剤耐性獲得を導く細菌遺伝子発現制御の網羅的解析」
- 2010年（平成22年度）公益信託林女性自然科学者研究助成基金：2010研究助成 白土明子

「マクロファージによる貪食殺菌の回避に働く細菌因子に関する研究」

- 2010年（平成22年度）公益財団法人アステラス病態代謝研究会：平成22年度アステラス病態代謝助成金 白土明子

「自然免疫としての貪食殺菌からの抵抗を制御する大腸菌および黄色ブドウ球菌遺伝子の網羅的解析」

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

生物有機化学 Bioorganic Chemistry

沿革 2008年3月金沢大学大学院自然科学研究科に開設(国嶋崇隆教授)。同年4月金沢大学医薬保健研究域・薬学系・生物有機化学研究室となる。

教育 **博士後期課程** 生命科学専攻科目として、「水中有機合成」および「生体機能解明を志向した有機反応」の講義を担当している。博士論文の研究指導に当たっては、研究の進捗状況に関する報告会を毎週実施し、他の教員や学生を交えて意見交換をしている。研究成果は、日本薬学会年会および関連のシンポジウム等において適宜発表させている。 **博士前期課程** 生命薬学専攻において「生物有機化学特論」の講義を担当している。修士論文の研究指導に当たっては、上記のような報告会を実施している。研究成果は、日本薬学会の支部会、同年会等において適宜発表させている。「生命薬学演習」として、最新の英文論文を紹介するセミナーと英文の有機化学の教科書を用いた輪読会を毎週行っている。セミナーでは全合成とケミカルバイオロジー関連の2項目にテーマを定めてその両方についてそれぞれ紹介させ、基礎となる有機化学と研究に関連する応用分野の両方の学力を向上させることにつとめている。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 3年前期「生物有機化学」の講義を担当している。創薬科学科3年次後期のラボローテーションIを分担している。所属の4年生についても上記のセミナーや輪読会に参加させると共に基礎学力を向上させる目的で早朝勉強会を実施した。 **共通教育** 「化学エクササイズI」及び「化学エクササイズII」を担当している。薬学の1年次生を対象とした「化学I」、「初学者ゼミ」を分担している。

研究 有機合成はもちろん創薬科学や生命科学研究にも役立つ反応技術開発として、水中で進行する脱水縮合反応を基盤とする様々な応用展開を行っている。我々が独自に開発した脱水縮合剤DMT-MMを用いた化学変換反応、自動合成などのハイスループット合成に利用できる固定化試薬の開発、ホスト化合物や界面場における分子認識を利用した人工酵素の開発、脂質やタンパク質などの生体分子の化学修飾法の開発とその応用などについて研究している。

当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) 固定化脱水縮合剤の開発

優れた固定化脱水縮合剤は創薬研究等において開発が望まれている。従来の固定化脱水縮合剤はい

ずれも既存の固相担体に反応剤を担持するため、その合成効率が悪く担体由来の廃棄物は全質量の5割を大きく超えている。我々はこの問題を解決する新しい固定化縮合剤として、求核置換反応を利用した交互共重合法、あるいは開環メタセシス重合法を用いて縮合剤自身をモノマーとして重合したポリマー縮合剤を開発している。研究期間内においては、既に開発したこれらの反応剤の医薬品開発における有用性を高める目的で、特に反応自動化剤としての利用を目指した物性並びに構造の改善を行った。また、トリアジン型縮合剤の特徴である溶媒多様性に即した溶媒親和性の改善を行った。

B) トリアジン環の特性を利用した反応並びに機能性分子の開発

トリアジンを基盤とする多様な縮合剤やアミノ基保護基導入剤の開発には、トリアジノンの簡便合成が必要であるが、原料となる塩化物の加水分解はうまく進行しない。そこで、新たな加水分解法を見出すと共に、この反応を効率的に行うための、固相反応系を開発することに成功した（文献1）。一方、新しい機能性ホスト分子の開発を目指して、電子不足なトリアジン環を環状に繋いだ新規なシクロファン型化合物の合成を行った。すなわち、4位にアルコキシを導入したトリアジンとm-ジアミノベンゼンとを交互に環状に繋ぐことによって新しいカリクサジン誘導体の合成に成功した。反応は一般的なシクロファン合成と比べて収率良く閉環反応が進行し、更に得られた環状化合物はカリックスアレーンのようにコーン型を取らず、むしろポルフィリンのように共役系が伸びた平面構造を取っていることが明らかとなった（文献2）。

C) 薬物標的タンパク質の簡便標識化反応

薬物標的タンパク質を特定することは、医薬品の薬理作用や毒性発現機構の解明など、創薬に必須の技術である。弱く可逆的な相互作用に基づく標的タンパク質を特定することは非常に困難であり、この目的に適う最も優れた方法としてアフィニティーラベル化法が上げられる。しかし従前の方法では、標識化に用いるアフィニティープローブと呼ばれる薬物由来の低分子化合物の設計合成が一般に難しく、高度な有機化学の知識と反応技術がなければこれを開発することは、多く場合困難である。そこで、我々は水中で触媒的に進行するトリアジン型脱水縮合反応を用いて、酸性アミノ酸残基を標的とする全く新しい方法論の開発を行った。すなわち、高い親和性で知られているアビジン／ビオチン系をモデルに用いて検討した結果、リガンドの化学修飾が短工程・簡便であり、目的に応じて標識剤を自在に変えることのできる多様性を有し、高収率かつ高特異的にアビジンだけを標識化する技術を開発することに成功した。本法はその特徴からモジュール式アフィニティーラベル化法（MoAL法）と名付けた（文献3）。また、その標識化反応に関する詳細な速度論的検討を行い、その特性を明らかにした（文献5）。

研究内容のキーワード： 脱水縮合，アミド，トリアジン，タンパク質，ポリマー

教員リスト

教授：国嶋 崇隆

特任助教：田中 弘之

助教：盛崎 大貴（2010年3月退職），山田 耕平（2010年4月着任）

大学院学生数

博士後期課程 1名

博士前期課程 8名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2009年	3(0)
2010年	2(1)
計	5(1)

1). Hioki K, Ohshima K, Sota Y, Tanaka M, Kunishima M (2009) A simple practical method for synthesis of 4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2(1H)-one using dimethylamine-functionalized solid-phase reagents. *Synthesis*: 542-544.

2) Tanaka H, Wada A, Shiro M, Hioki K, Morisaki D, Kunishima M (2009) Synthesis of aza-bridged calix(4-methoxy)triazines toward flattened π -conjugated macrocycles. *Heterocycles* 79: 609-616.

3) Kunishima M, Nakanishi S, Nishida J, Tanaka H, Morisaki D, Hioki K, Nomoto H (2009) Convenient modular method for affinity labeling (MoAL method) based on a catalytic amidation. *Chem Commun*: 5597-5599.

4) Miyamoto K, Okubo T, Hirobe M, Kunishima M, Ochiai M (2010) Effects of stereochemistry and β -substituents on the rates of vinylic S_N2 reaction of hypervalent vinyl(phenyl)- λ 3-iodanes with tetrabutylammonium halides. *Tetrahedron* 66: 5819-5826.

5) Nakanishi S, Tanaka H, Hioki K, Yamada K, Kunishima M (2010) Labeling study of avidin by modular method for affinity labeling (MoAL). *Bioorg Med Chem Lett* 20: 7050-7053.

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	0	0(0)	0	0(0)
2010年	0	0(0)	0	0(0)
計	0	0(0)	0	0(0)

学会の主催

- 2009年11月27日 フルオラス科学研究会第2回シンポジウム（会長 柳日馨）

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	0	1(0)	1(0)	13(2)	15(2)
2010年	1(0)	2(0)	1(0)	9(4)	13(4)
計	1(0)	3(0)	2(0)	22(6)	28(6)

共同研究

- 神戸学院大学 日置和人 脱水縮合反応並びに関連反応に関する研究
- 神戸学院大学 北條恵子 ペプチドを基盤とする人工酵素開発に関する研究
- 松山大学 野元 裕 タンパク質の化学修飾法に関する研究

科学研究費

- 2009年度（平成21年度）～2010年度（平成22年度）科学研究費 基盤研究B 国嶋崇隆
「トリアジンを基盤とする脱水縮合反応場の開拓と新技術の創成」（継続）
- 2009年度（平成21年度）日本学術振興会科学研究費 若手研究 スタートアップ 盛崎大貴
「簡便なアフィニティーラベル化法の確立とフラボノイド標的タンパク質同定への展開」（継続）
- 2010年度（平成22年度）日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究B 田中弘之
「光学活性プロパルギルアジド誘導体の合成を目的とした不斉ニコラス反応の開発」（新規）
- 2010年度（平成22年度）日本学術振興会科学研究費補助金 研究活動スタート支援 山田耕

平

「アミノ基を SN2 反応の脱離基に変換する実用的な反応の開発」(新規)

その他

- 2009 年度(平成 21 年度)～2010 年度(平成 22 年度) 文部科学省 私立大学学術高度化推進事業 学術フロンティア推進事業「高齢化社会における加齢性疾患の予防・治療薬と機能性食品の開発」分担 国嶋崇隆

「タンパク質ならびに生体分子の構造解析と利用を志向した新規化学修飾法の開発」(継続)

- 2009 年度(平成 21 年度) 独立行政法人科学技術振興機構 シーズ発掘試験研究 国嶋崇隆
「医薬品開発に有用な自動縮合反応剤の開発」(新規)
- 2010 年度(平成 22 年度) 独立行政法人科学技術振興機構 研究成果最適展開支援事業 フィー
ーグビリティスタディステージ【FS】探索タイプ 国嶋崇隆
「医薬品の迅速合成を可能とする刺激応答性ポリマー縮合剤の開発」(新規)

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

精密分子構築学 Pharmaceutical and Organic Chemistry

沿革 1952年、薬学部薬学科に薬品製造学講座が開設され、1966年、製薬化学科の増設に伴い製薬化学科薬品製造化学講座となる。2002年、精密分子構築学研究室に名称変更。

教育 **博士後期課程** 生理活性物質合成化学研究分野開設科目として、「立体制御反応論」、「生理活性物質立体制御合成」、「合成医薬品化学」、及び「生理活性物質反応化学」を担当している。博士論文の研究指導のほか、博士前期課程の学生も含めて毎週1回、約2時間の研究成果報告会を行っている。更に、月ごとの研究を纏めた「Monthly Report」の提出に加え、7月と12月に研究発表会を開催し、研究の進捗状況を詳細に確認すると共に研究成果の共有を図っている。また、学生を日本薬学会主催学会および国内外の共催学会等に参加させ、研究内容を発表させている。 **博士前期課程** 創薬科学専攻開設科目として、「大学院有機化学 I」と「大学院有機化学 IV」を担当している。また、「創薬科学演習」及び「創薬科学課題研究」として、修士論文の研究指導を行っている。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 1年次前期及び後期の「有機化学 I」、「有機化学 II」、並びに対応する各演習を担当している。2年次後期に、「有機化合物の扱い方を学ぶ」の実習を分担し、基礎的な有機合成反応の実験指導を行っている。3年次前期の「有機反応化学」及び3年次後期の「有機金属化学」を担当し、薬学類・創薬科学類4～6年生の卒業論文の研究指導を行っている。

研究 有機金属錯体を活用する新規反応の開発研究、アレンの sp 混成炭素の特性を活用する新規反応の開発研究、及びそれらを基盤とする天然物や関連生理活性物質の全合成研究を主なテーマとして進めている。

A) コバルト及びロジウムを用いる分子内[2+2+1]型環化付加反応を利用した天然物合成

鎖状のアルケン-アルキン体（エンイン体）をジコバルトオクタカルボニルと処理すると、アルキン-コバルト錯体が形成した後に分子内[2+2+1]型環化付加反応（分子内 Pauson-Khand 反応）が進行し、対応するビシクロ[m.3.0]誘導体(m=3,4)が一挙に得られる。我々は本反応に着目し、これまでに高立体選択的な分子内 Pauson-Khand 反応および新規な各種分子内 Pauson-Khand 型反応を開発している。当該期間にはそれらを基盤とする天然物合成を行い、有用性を実証した。即ち、(i) ジヒ

ドロピロールのエナミン部を 2π 成分とした高立体選択的分子内 Pauson-Khand 反応による三環性コア構造の構築と新規フラン環形成法を開発し, (+)-nakadomarin A の全合成を達成した (文献 7)。(ii) 以前報告した Pauson-Khand 反応を用いる 3 種の *Lycopodium* アルカロイド((-)-magellanine, (+)-magellaninone, (+)-paniculatine)の全合成において鍵合成中間体であった化合物を利用し, アゾナン骨格の効率的構築法を開発することで, 新たに 2 種の *Lycopodium* アルカロイド, (+)-fawcettimine と(+)-lycposerramine-B の全合成を完成させた (文献 9)。(iii) ロジウム(I)錯体を用いたプロパルギルスルフィナートの[2,3]シグマトロピー転位によるスルホニルアレン生成と一酸化炭素雰囲気下でのスルホニルアレン-アルキン体の分子内 Pauson-Khand 型反応を one-pot で行う手法を活用し, 海洋性偏性菌 *Salinispora pacifica* から単離された cyanosporaside 類のコア骨格の合成に成功した (文献 2)。

B) アレンを利用したその他の環化付加反応の開発

ビス(スルホニルアレン)化合物とロジウム(I)錯体を一酸化炭素雰囲気下で混ぜ合わせると, 分子内 Pauson-Khand 型反応が比較的穏和な条件で進行し, ビシクロ[m.3.0]誘導体(m=4~6)が高収率で得られることを見出した。また, 一酸化炭素の代わりに窒素雰囲気下で反応を行うと環化異性化が進行し, 1,2-ジメチレン基を有する七~九員環化合物が良好な収率で得られることを明らかにした (文献 1, 8)。本法は, 高希釈濃度条件でさえ一般に構築困難な八~九員環を通常の濃度条件で収率良く合成することができる。さらに, アレン末端にシクロプロピル基の置換したアレニンからは, 分子内[5+2]型環化異性化反応が進行し, 対応するビシクロ[5.4.0]あるいはビシクロ[5.5.0]誘導体が見出された (文献 6)。

C) アレンの特性を活用する新規閉環反応の開発と応用

これまでに, N-アシル-2-ヨードアニリンとアレニルスタナンの連続的 Stille カップリング-エンド型閉環反応による 2,3-二置換インドールの効率的合成法の開発に成功している。当該期間には, 本反応のアザインドール合成への適用系拡張 (文献 4) とインドール-2,3-キノジメタン形成反応への応用研究 (文献 3) を行った。後者では, 求ジエン体共存下に各種テトラヒドロカルバゾールが得られる。また, 分子内の適当な位置に脱離基やアルデヒドを有するスルホニルアレンでは, 穏和な塩基性条件下でアレニル/プロパルギルアニオンの形成を経て閉環反応が進行することを既に見出していたが, 当該期間には, 本反応の反応系拡張と反応機構の解明に関する研究を行うとともに, 塩基の触媒量化に成功した (文献 5)。

研究内容のキーワード: アレン, 環化付加反応, ロジウム触媒, , コバルト錯体, 天然物合成

教員リスト

教授：向 智里

准教授：北垣 伸治

助教：稲垣 冬彦

大学院学生数

博士後期課程 8名

博士前期課程 11名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	3(1)
2010年	7(3)
計	10(4)

1) Inagaki F, Narita S, Hasegawa T, Kitagaki S, Mukai C (2009) Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular Carbonylative [2+2+1] Cycloaddition of Bis(allene)s: Bicyclo[6.3.0]undecadienones and Bicyclo[5.3.0]decadienones. *Angew Chem Int Ed* 48:2007-2011

2) Aburano D, Inagaki F, Tomonaga S, Mukai C (2009) Synthesis of a Core Carbon Framework of Cyanosporasides A and B. *J Org Chem* 74:5590-5594

3) Inagaki F, Mizutani M, Kuroda N, Mukai C (2009) Generation of N-(tert-Butoxycarbonyl)indole-2,3-quinodimethane and Its [4+2]-Type Cycloaddition. *J Org Chem* 74:6402-6405

4) Shaykoon M. S. A, Inagaki F, Mukai C (2010) A New Entry for Preparation of 2-Substituted Azaindoles. *Heterocycles* 80: 133-139.

5) Kitagaki S, Teramoto S, Ohta Y, Kobayashi H, Takabe M, Mukai C (2010) Chemistry of Allenic/propargylic Anions Generated by Base Treatment of Sulfonylallenes: Synthesis of 1-Alkynyl-1-sulfonylcycloalkanes and Cycloalkanols. *Tetrahedron* 66:3687-3694

6) Inagaki F, Sugikubo K, Miyashita Y, Mukai C (2010) Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular [5+2] Cycloaddition Reactions of Alkynes and Allenylcyclopropanes: Construction of Bicyclo[5.4.0]undecatrienes and Bicyclo[5.5.0]dodecatrienes. *Angew Chem Int Ed* 49:2206-2210

7) Inagaki F, Kinebuchi M, Miyakoshi N, Mukai C (2010) Formal Synthesis of (+)-Nakadomarin A. *Org Lett* 12:1800-1803

8) Kawamura T, Inagaki F, Narita S, Takahashi Y, Hirata S, Kitagaki S, Mukai C (2010)

Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular Carbonylative [2+2+1] Cycloadditions and Cycloisomerizations of Bis(sulfonylallene)s. Chem–Eur J 16:5173-5183

9) Otsuka Y, Inagaki F, Mukai C (2010) Total Syntheses of (+)-Fawcettimine and (+)-Lycoposerramine-B. J Org Chem 75:3420-3426

10) Sai Y, Nishimura T, Ochi K, Tanaka N, Takagi A, Tomi M, Kose N, Kobayashi Y, Miyakoshi N, Kitagaki S, Mukai C, Nakashima E (2010) Proton-Coupled Erythromycin Antiport at Rat Blood-Placenta Barrier. Drug Metab Dispos 38:1576-1581

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	1(0)	0	0	1(0)
2010年	0	0	0	0
計	1(0)	0	0	1(0)

○ 北垣伸治, 稲垣冬彦, 向 智里 (2009) アレンと多重結合間の分子内付加環化反応, 有機合成化学協会誌, 67巻, pp. 618-627

学会の主催

○ 2010年9月10日 金沢大学薬学シンポジウム2010 (会頭 向 智里)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	1(0)	1(0)	0(0)	13(7)	15(7)
2010年	0(0)	0(0)	1(0)	13(5)	14(5)
計	1(0)	1(0)	1(0)	26(12)	29(12)

科学研究費

○ 2009～2010年（平成21～22年度）文部科学省科学研究費 基盤研究C 向 智里
「アレンの特性を活用する新規有用反応の開発とその天然物合成への応用研究」（新規）

- 2009～2010 年（平成 21～22 年度）文部科学省科学研究費 基盤研究 C 北垣伸治
「[2.2]パラシクロファン骨格を利用した反応場の創製」（新規）
- 2009～2010 年（平成 21～22 年度）文部科学省科学研究費 若手研究 B 稲垣冬彦
「ナカドマリン A の不斉全合成研究」（新規）

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

天然物化学

Pharmacognosy and Chemistry of Natural Products

沿革 1997年、金沢大学薬学部生薬学講座としてスタートする。2002年、金沢大学大学院自然科学研究科・生命科学専攻・生理活性物質学講座・天然物化学研究室となる。

教育 博士後期課程「天然性活性物質探索法」、「天然機能分子構造解析」、「天然物化学特別実習」及び「天然物化学特別演習」の講義を担当している。「自然科学特別演習」及び「自然科学特別研究」において、博士論文の研究指導のほか、毎週1回、約2時間の勉強会を行っている。内容は天然物化学及び天然薬物学に関連する最新の英文論文を紹介する抄読会が中心であるが、同時に、研究者・院生各自が定期的に最近の研究成果を報告し、全員で検討を加えている。

博士前期課程 1, 2年生を対象に、「天然薬物学」及び「天然薬物応用学」の講義を担当している。「生命薬学演習」として、勉強会及び修士論文の研究指導を行っている。総合薬学科／薬学類・創薬科学類 全学年を対象に前期共通教育科目として「薬の開発」及び「機能性食品学」の講義を担当している。2年次後期科目として、「生薬学」の講義を分担し、2年次後期「有機化合物の取り扱い方を学ぶ」の実習では「実習IV」を分担している。3年次前期の「天然物科学」を担当している。

研究 主たる研究テーマは、生物活性を示す天然有機化合物の探索と生物活性評価、DNA マイクロアレイ法を用いた漢方薬や食品の薬効解析、薬物代謝に影響する天然物と成分の探索、及び医薬品・機能性食品素材の医食同源と薬効評価である。生物活性評価法はパイエル板が関与する消化管免疫活性、単球系細胞が関与する免疫活性、骨髄細胞増殖活性を指標とする造血活性、ケラチノサイトの増殖活性、メラニン産生細胞を用いるメラニン産生制御活性、さらには生理学的、生化学的及び遺伝子科学的評価に基づく抗肥満活性などを用い、医薬品・食品・化粧品素材などに由来する天然物の探索、有効性評価及び作用メカニズムの解析を行っている。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) DNA マイクロアレイ法を用いた漢方薬の薬効解析

複数の生薬の組合せからなる漢方薬は、症状に応じた治療が基本とされ（随証治療）、西洋医学的には同一疾患であっても、患者個々の症状が異なれば、それに応じた漢方処方が適用される。臨床にお

ける漢方方剤の鑑別には、東洋医学的な診断法が要求され、西洋医学的診断法による薬剤選択では鑑別が困難を極める。そこで、基礎的研究成果が蓄積している種々の疾患における遺伝子群の変動と、漢方処方薬の薬理学的作用機序における制御パターンを比較することにより、鑑別を容易にさせるアイデアを考案し、研究を行っている。すなわち、漢方薬で制御される遺伝子パターンを網羅的に解析してデータベースを作成し、臨床における患者の遺伝子診断のデータから制御パターンが一致、あるいは近似するものを探し出し、有効性のあると考えられる漢方処方を的確に見出す方法の開発である。本研究室では、この研究の一環として複数の漢方薬処方の発現遺伝子に及ぼす影響をDNA マイクロアレイ法により解析して制御遺伝子をプロファイリングしデータベースを作成している。さらに、薬食同源の観点から、食品による生理活性評価とあわせてDNA マイクロアレイ法で解析し、食効に関する遺伝子変動を調べている。

B) 薬物代謝消化管免疫に影響する天然物と成分の探索

多くの食品や生薬・ハーブには、消化管免疫に影響する物質が含まれていることが知られていて、消化管での免疫制御や腸内環境の改善から身体機能の正常化や健康維持に寄与している。これまでに多くの食品や天然物抽出物に消化管免疫応答を制御する活性があることを見出し、活性成分の精製と構造解析を行っており、これまでに植物や食品、生薬など天然資源から、消化管免疫のうちサイトカイン制御活性や抗体産生に影響する成分をいくつか見出している。(文献 1, 3)。

C) 医食同源と薬効評価

補完代替医療(だいたいりょう)とは、現代西洋医学を補うもので、近年、アメリカを始めとして世界各地で注目されるようになってきた医療体系の一つである。補完代替医療で用いられる治療法の一つとして「伝統・伝承医療」があり、わが国の場合、漢方薬は一部保険適用の処方薬として用いられている。「食事療法」あるいは「漢方」で用いられる天然素材の薬理学的機能性や安全性を評価し、それらに由来する天然有機化合物を探索している。(文献 4 他)

研究内容のキーワード： 天然物, 消化管免疫, 骨髄細胞, 遺伝子, 食効

教員リスト

教授：太田 富久

准教授：高野 文英

助教：加藤 光 (2010 年まで)

大学院学生数

博士後期課程 3名

博士前期課程 9名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	3(1)
2010年	3(3)
計	6(4)

1) M. Yamaguchi, N. Yahagi, H. Kato, F. Takano, T. Ohta. Capsicum extract and its constituents modulated the production of immunoglobulins in Peyer's patch cells ex vivo. *Journal of Functional Foods*, 2(4): 255-262 (2010)

2) M. Mostafa, F. Takano, T. Ohta, Unique phenyl ether type biflavonoids, zizyflavosides A and B with biomimetic synthesis for zizyflavoside A. *Heterocycles*, 81(11), 2497-2509 (2010)

3) M. Yamaguchi, I. Hasegawa, N. Yahagi, Y. Ishigaki, F. Takano, T. Ohta. Carotenoids modulate cytokine production in Peyer's patch cells ex vivo. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58: 8566-8572, (2010)

4) H. Hayashi, Y. Ohta, T. Arai, Y. Shimano, F. Takano, J. M. Strong, T. Enomoto, K. Uebaba, T. Ohta, N. Suzuki. Acute oral toxicity test of hot water extract of *Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf in rat. *JJCAM*, 6(2): 105-110, (2009)

5) T. Takata, T. Hasegawa, T. Tatsuno, J. Date, Y. Ishigaki, Y. Nakamura, N. Tomosugid, F. Takano, T. Ohta. Isolation of N-acetylneuraminic acid and N-glycolylneuraminic acid from *Pleurocybella porrigens*. *Journal of Health Science*, 55(3): 373-379, (2009)

6) F. Takano, Y. Ohta, T. Tanaka, K. Sasaki, K. Kobayashi, T. Takahashi, N. Yahagi, F. Yoshizaki, S. Fushiya, T. Ohta, Oral administration of Ren-Shen-Yang-Rong-Tang "Ninjin'yoeito" protects against hematotoxicity and induces immature erythroid progenitor cells in 5-fluorouracil-induced anemia. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine (eCAM)*, 6(2): 247-256 (2009)

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計

2009年	2	0(0)	2	4(0)
2010年	0	0(0)	0	0(0)
計	2	0(0)	2	4(0)

- 高橋孝, 石垣靖人, 高野文英. 「スタチンの免疫調節作用」. Medical Practice, 26(4): 681, (2009).
- 矢萩信夫, 矢萩禮美子, 漆坂繁則, 高野文英, 太田富久. 「ヒメオオクワガタ (*Dorcus montivagus* (Lewis)) 成虫から発生した *Paecilomyces* sp. とその寒天培養における分生子柄束形成について」. 日本菌学会報, 50: 52-55, (2009).
- 太田富久, 「パートナー天然物化学」海老塚豊, 森田博史 編, 共著, 南江堂, 2009.
- 太田富久, 「天然薬物化学」奥山徹 編, 共著, 医歯薬出版株式会社, 2009.

学会の主催

- 太田富久, 薬学シンポジウム, 金沢, 2.12, 2010.

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	0(0)	3(0)	0(0)	13(10)	10(10)
2010年	0(0)	2(0)	0(0)	12(9)	10(9)
計	0(0)	5(0)	0(0)	25(19)	20(19)

共同研究

【2009-2010年: 14題】

- 太田富久, 高野文英 域伝統発酵食品に学ぶ先進的発酵システム構築と新規高機能食品開発
石川県立大学, 2009-2010年.
- 太田富久, 高野文英 マメ科植物種子に由来する健康リスク軽減成分の探索
ソントン食品工業株式会社, 2009年
- 太田富久 代謝症候群の危険因子を低減する食品成分に関する研究
丸善食品工業株式会社 2009-2010年.
- 太田富久, 「不溶化剤の安全性に関する研究」
クマケン工業株式会社 2009年
- 太田 富久, 「有用植物由来薬効物質の探索」

科学研究費

- 2009年（平成21年度）文部科学省科学研究費 基盤研究C 太田富久
「急性脳症を誘発するスギヒラタケの脳症起因物質の探索」（継続）
- 2010年（平成22年度）文部科学省科学研究費 基盤研究C 太田富久
「急性脳症を誘発するスギヒラタケの脳症起因物質の探索」（継続）
- 2010年（平成22年度）文部科学省科学研究費 基盤研究C 高野文英
「消化管免疫応答を制御する冬虫夏草属菌由来の高分子アジュバントに関する研究」（新規）
- 2010年（平成22年度）文部科学省科学研究費 基盤研究C 高野文英
「消化管免疫応答を制御する冬虫夏草属菌由来の高分子アジュバントに関する研究」（新規）
- 2010年（平成22年度）文部科学省科学研究費 基盤研究C 高野文英（分担），（研究代表：元雄良治 金沢医科大学）「オキサリプラチンの末梢神経障害に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構」（新規）
- 2010年（平成22年度）文部科学省科学研究費 基盤研究B 高野文英（分担），（研究代表者：高橋 孝 北里大学大学院感染制御科学府）「ウイルス感染に対するスタチン系薬作用の分子基盤の解明」，研究分担，（継続）
- 2010年（平成22年度）文部科学省科学研究費 若手研究A 加藤 光
「微生物への生合成前駆体の取り込み実験により非天然型生物活性物質の探索（新規）

その他

- 2009年（平成21年度）文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム 太田富久，高野文英
「域伝統発酵食品に学ぶ先進的発酵システム構築と新規高機能食品開発」（新規）
- 2010年（平成22年度）文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム 太田富久，高野文英
「域伝統発酵食品に学ぶ先進的発酵システム構築と新規高機能食品開発」（継続）
- 2010年（平成22年度）ものづくり中小企業製品開発等支援補助事業 受託研究 太田富久，高野文英
「有機JAS認定「彦一にんにく」の抗高脂血症等作用に対する含有成分調査」（新規）
- 2010年（平成22年度）ものづくり中小企業製品開発等支援補助金事業 受託研究 太田富久，高野文英

「イチゴに含まれる抗肥満作用を有する成分の特定およびそのメカニズムの解明」（新規）

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

分子薬物治療学 Molecular Pharmacotherapeutics

沿革 2008年、初代(現)教授の就任に始まる。

教育 博士後期課程 「分子薬動学」、「細胞動態学」、「分子薬力学」、「細胞薬理学」の講義を担当している。 博士前期課程 「創薬治療学」の講義を担当している。修士論文の研究指導を行っている。 薬学類・創薬科学類 1年次前半の「初学者ゼミ」を分担している。2年次前半の「生体の構造」を担当している。3年次前半の「薬物治療学 I」、3年次後半の「薬物治療学 II」を担当している。薬学類 4年次前半の事前実務実習に相当する「臨床薬学演習 II」を分担している。4年次後半の事前実務実習に相当する「薬物治療演習」、「医療における薬を学ぶ III」を分担している。創薬科学類 4年次前半の「基礎創薬論」を分担している。

研究 ヒトにおける最適な薬物治療を目指した基礎および応用研究を行っている。特に、生体膜薬物透過機構の解明に関する研究を、トランスポーターとその結合タンパク質(アダプター)の役割に着目して展開している。遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* 個体レベルでの薬効、毒性、薬物動態解析、マウスおよびヒト単離細胞や遺伝子発現細胞を用いた *in vitro* 試験、大腸菌や酵母に発現させた組換えタンパク質を用いた相互作用解析等を行っている。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) カルニチン/有機カチオントランスポーター(OCTN)の薬理学的役割

OCTN1/SLC22A4はsolute carrier (SLC) superfamilyに属するトランスポーターである。OCTN1は種々の有機カチオンを細胞内に取り込み、ubiquitousな臓器に発現することが知られていたが、その生体内での役割は不明であった。我々はOCTN1の遺伝子欠損マウスを作製し、メタボローム解析からOCTN1の生体内基質が食物由来抗酸化物質 ergothioneine (ERGO)であることを見出した(業績10)。さらにOCTN1がヒトおよびマウス小腸刷子縁膜に発現し、ERGOの吸収に働くことを見出した(業績8)。現在、他の基質薬物の消化管吸収に及ぼすOCTN1の役割を研究中である。また、OCTN1遺伝子欠損マウスを用い、肝臓や脳におけるOCTN1の機能的発現も示しており、これら臓器におけるOCTN1の役割を解明中である。

OCTN2/SLC22A5はOCTN1のホモログであり、ビタミン様物質 carnitine の小腸での吸収、腎臓で

の再吸収に働く。OCTN2 はヒト全身性 carnitine 欠乏症の原因遺伝子であり、carnitine のホメオスタシスにおける重要性が解明されている一方、薬物動態学的役割は不明であった。我々は、OCTN2 遺伝子変異マウスとヒト OCTN2 遺伝子発現細胞を用い、OCTN2 が腎臓における cephaloridine の分泌（業績 6）と心臓への pyrilmamine の分布（業績 5）に関与することを示した。Cephaloridine は腎毒性、pyrilmamine は心毒性が知られており、OCTN2 がこれら臓器における薬物の膜透過、ひいては細胞内への薬物の暴露を決めることにより、副作用の大小と関係することが示唆された。

B) 消化管薬物トランスポーターのアダプター分子による機能制御

消化管には薬物を細胞内に取り込むトランスポーター、薬物を細胞外に排出するトランスポーターが種々発現している。このうち後者の分子機構は、P-糖タンパク質や breast cancer resistance protein などの存在や機能が解明されつつある一方、前者の解明は遅れている。我々は、薬物を細胞内に取り込むトランスポーターが消化管で機能することを実証する一つのツールとして、SLC superfamily に属する複数のトランスポーターと直接結合する PDZ アダプター PDZK1、複数の SLC トランスポーターの小腸刷子縁膜への sorting に働く低分子量 GTP 結合タンパク質 Rab8 に着目し、これらの遺伝子欠損による消化管薬物吸収への影響を検討した。その結果、PDZK1 の欠損は estrone sulfate の吸収と estrone sulfate を基質とするトランスポーター Oatp (organic anion transporting polypeptide) 1A の発現低下を、Rab8 の欠損は cefixime の吸収と cefixime を基質とするトランスポーター PEPT (oligopeptide transporter) 1 の発現低下を起こすことを示した（業績 2, 9）。以上の結果は、小腸上皮細胞にこれらトランスポーターが機能的に発現し、一部の薬物の細胞内への取り込みと血液中への吸収に働くことを示す。

C) 排出トランスポーター欠損マウスを用いた消化管取り込みトランスポーターの解明

消化管で薬物を細胞内に取り込むトランスポーターの実体や機能解明が遅れている背景として、排出に働くトランスポーターが共存することにより、取り込みトランスポーターの働きをマスクしていることが考えられる。そこで我々は、排出トランスポーターである P-糖タンパク質欠損マウスを用いることで、排出トランスポーターの影響を除いた系で、取り込みトランスポーターの実体解明を試みた。その結果、消化管における β 遮断薬 celiprolol の取り込みトランスポーターとして Oatp1a の関与を示唆した（業績 3）。

研究内容のキーワード： 薬物治療, 細胞膜透過, タンパク質間相互作用

教員リスト

教授：加藤 将夫
准教授：中道 範隆
助教：杉浦 智子

大学院学生数

博士後期課程 0名
博士前期課程 10名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2009年	7(4)
2010年	6(3)
計	13(7)

1) Mitsuoka K, Tamai I, Morohashi Y, Kubo Y, Saitoh R, Tsuji A, Kato Y (2009) Direct evidence for efficient transport and minimal metabolism of l-Cephalexin by PEPT1 in budded baculovirus fraction. *Biol Pharm Bull* 32: 1459-1461.

2) Kato Y, Sugiura T, Nakadera Y, Sugiura M, Kubo Y, Sato T, Harada A, Tsuji A (2009) Investigation of the role of oligopeptide transporter PEPT1 and sodium/glucose cotransporter SGLT1 in intestinal absorption of their substrates using small GTP-binding protein Rab8 null mice. *Drug Metab Dispos* 37: 602-607.

3) Kato Y, Miyazaki T, Kano T, Sugiura T, Kubo Y, Tsuji A (2009) Involvement of influx and efflux transport systems in gastrointestinal absorption of celiprolol. *J Pharm Sci* 98: 2529-2539.

4) Kato S, Ito K, Kato Y, Wakayama T, Kubo Y, Iseki S, Tsuji A (2009) Involvement of multidrug resistance-associated protein 1 in intestinal toxicity of methotrexate. *Pharm Res* 26: 1467-1476.

5) Kato S, Kato Y, Nakamura T, Sugiura T, Kubo Y, Deguchi Y, Tsuji A (2009) Genetic deficiency of carnitine/organic cation transporter 2 (slc22a5) is associated with altered tissue distribution of its substrate pyrilamine in mice. *Biopharm Drug Dispos* 30: 495-507.

6) Kano T, Kato Y, Ito K, Ogihara T, Kubo Y, Tsuji A (2009) Carnitine/organic cation transporter OCTN2 (Slc22a5) is responsible for renal secretion of cephalexin in mice. *Drug Metab Dispos* 37: 1009-1016.

7) Kato Y. Efforts to overcome in vitro/in vivo discrepancy (2009) *Drug Metab Pharmacokinet (Editorial)* 24: 409-410.

8) Sugiura T, Kato S, Shimizu T, Wakayama T, Nakamichi N, Kubo Y, Iwata D, Suzuki K, Soga T,

Asano M, Iseki S, Tamai I, Tsuji A, Kato Y (2010) Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in mouse small intestine and liver. *Drug Metab Dispos* 38: 1665-1672.

9) Sugiura T, Otake T, Shimizu T, Wakayama T, Silver DL, Utsumi R, Nishimura T, Iseki S, Nakamichi N, Kubo Y, Tsuji A, Kato Y (2010) PDZK1 regulates organic anion transporting polypeptide Oatp1a in mouse small intestine. *Drug Metab Pharmacokinet* 25: 588-598.

10) Kato Y, Kubo Y, Iwata D, Kato S, Sudo T, Sugiura T, Kagaya T, Wakayama T, Hirayama A, Sugimoto M, Sugihara K, Kaneko S, Soga T, Asano M, Tomita M, Matsui T, Wada M, Tsuji A (2010) Gene knockout and metabolome analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN1. *Pharm Res* 27: 832-840.

11) Furuichi Y, Sugiura T, Kato Y, Shimada Y, Masuda K (2010) OCTN2 is associated with carnitine transport capacity of rat skeletal muscles. *Acta Physiologica* 200: 57-64.

12) Meng Q, Liu Q, Wang C, Sun H, Kaku T, Kato Y, Liu K (2010) Molecular mechanisms of biliary excretion of cefditoren and the effects of cefditoren on the expression levels of hepatic transporters. *Drug Metab Pharmacokinet* 25: 320-327.

13) Mitsuoka K, Kato Y, Miyoshi S, Murakami Y, Hiraiwa M, Kubo Y, Nishimura S, Tsuji A (2010) Inhibition of oligopeptide transporter suppress growth of human pancreatic cancer cells. *Eur J Pharm Sci* 40: 202-208.

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	1(0)	1(0)	0	2(0)
2010年	0(0)	2(0)	0	2(0)
計	1(0)	3(0)	0	4(0)

○ 杉浦智子, 加藤将夫 (2009) メタボロミクスによる orphan SLC トランスポーターの生体内基質探索. *医薬のあゆみ* 231: 1176-1182.

○ 杉浦智子, 加藤将夫 (2009) 薬物動態関連トランスポーターと相互作用するタンパク質. *遺伝子医学 MOOK(12)最新トランスポーター研究*: 76-82.

○ 杉浦智子, 加藤将夫 (2010) 有機カチオントランスポーター-OCTN1/SLC22A4 によるエルゴチオネイン輸送. *ビタミン* 84: 465-471.

○ 加藤将夫 (2010) 薬剤学を基盤とする薬物治療学 *薬剤学* 70: 109-114.

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	1(0)	0(0)	2(0)	5(1)	8(1)
2010年	0(0)	2(0)	1(0)	5(4)	8(4)
計	1(0)	2(0)	3(0)	10(5)	16(5)

共同研究

- 金沢大学 井関尚一, 若山友彦 トランスポーターの組織内局在（業績4, 8, 9, 10）
- 金沢大学 増田和実 筋肉のカルニチントランスポーター（業績11）
- 慶應大学 曾我朋義 メタボローム解析によるトランスポーター生体内基質探索
（業績8, 10）
- 大連医学院 劉 克辛 消化管のペプチドトランスポーター（業績12）
- Albert Einstein 医科大学 David L. Silver トランスポーターアダプターPDZK1（業績9）

科学研究費

- 2009-2010年（平成21-22年度）文部科学省科学研究費 基盤研究B 加藤将夫
「医薬品の薬効・毒性標的としてのトランスポーター・アダプターネットワーク」（継続）
- 2009-2010年（平成21-22年度）文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究 加藤将夫
「トランスポートフォトコンバーター: 多様な薬の生体膜透過を光に変換する新規計測技術」（新規）
- 2009年（平成21年度）文部科学省科学研究費 若手研究B 中道範隆
「グルタミントランスポーターによる脳内細胞生存調節機構」（継続）
- 2010年（平成22年度）文部科学省科学研究費 基盤研究C 中道範隆
「SLCトランスポーターによる神経系前駆細胞の増殖・分化能制御」（新規）
- 2009年（平成21年度）文部科学省科学研究費 若手スタートアップ 杉浦智子
「アダプター欠損マウスを用いた薬物の消化管吸収機構と疾患発症のインビボ解析」（新規）
- 2010年（平成22年度）文部科学省科学研究費 若手研究B 杉浦智子
「アダプター・MDR1欠損マウスを用いた消化管薬物吸収機構のインビボ解明」（新規）

その他

- 2009年（平成21年度）独立行政法人科学技術振興機構（JST）シーズ発掘試験（発掘型）研究
加藤将夫 「創薬支援ツールとしてのトランスポーター中和抗体作成技術の開発」（新規）

- 2009年(平成21年度)第41回内藤記念科学奨励金 加藤将夫
「薬物の消化管吸収排除の振り分けを決めるトランスポーター・タンパク質間相互作用」(新規)
- 2009年(平成21年度)第22回財団法人中富健康科学振興財団研究助成金 加藤将夫
「薬物の経皮吸収と皮膚への分布に関与するP-糖タンパク質の薬物治療学的役割」(新規)
- 2010年(平成22年度)公益財団法人小林がん学術振興会第4回研究助成 加藤将夫
「腫瘍細胞に高発現するペプチドトランスポーターを標的としたがんの診断と治療」(新規)
- 2010年(平成22年度)財団法人金原一郎記念医学医療振興財団第25回基礎医学医療研究助成金
加藤将夫 「ヒト消化管に発現するトランスポーターOCTN1を利用した炎症性腸疾患の標的治療」
(新規)
- 2010年(平成22年度)第28回持田記念研究助成金 加藤将夫
「異物吸排トランスポーターとアダプターの同時欠損動物を用いた消化管薬物吸収機構の探索」(新規)
- 2010年(平成22年度)第30回島津科学技術振興財団研究開発助成 加藤将夫
「トランスポーター基質を利用した炎症性消化器疾患の早期診断法開発」(新規)
- 2010年(平成22年度)第2回北陸銀行若手研究者助成金 中道範隆
「薬物トランスポーターによる神経系前駆細胞の増殖・分化能制御機構」(新規)

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

薬物学

Molecular Pharmacology

沿革 1999年、現教授の米田幸雄が摂南大学薬学部より赴任した。
2004年、自然科学研究科生命科学専攻分子作用学講座となる。

教育 **博士後期課程** 「分子情報薬理学」・「分子薬効解析学」(米田教授), 「硬組織薬理学」・「統合薬理学」(檜井准教授)の講義を担当している。専攻共通科目として, 所属の大学院生を神経精神薬理学会, 神経化学会, 骨代謝学会, 日本薬学会, あるいは日本薬理学会等に参加させ, 研究内容を発表させている。博士論文の研究指導のほか, 毎週1回, 約2時間の勉強会を行っている。 **博士前期課程** 「分子薬物学特論」(米田教授), 「骨代謝学」(檜井准教授)の講義を担当している。所属の大学院生を神経精神薬理学会, 神経化学会, 骨代謝学会, 日本薬学会, あるいは日本薬理学会等に参加させ, 研究内容を発表させている。修士論文の研究指導のほか, 毎週1回, 約2時間の勉強会を行っている。 **薬学類・創薬科学類** 一年次後期「生体の機能」(米田教授), 2年次の前期「薬理学Ⅰ」(米田教授), 2年次後期「薬理学Ⅱ」(檜井准教授), 3年次前期「生物の取り扱いを学ぶⅡ」を担当している。また, 1年次前期の「初学者ゼミ」(米田教授)と4年次前期「基礎創薬論」(米田教授)をそれぞれ分担担当している。卒業研究の研究指導のほか, 毎週1回, 約2時間の勉強会を行っている。

研究

A) 細胞膜シグナリング

細胞外信号としてのグルタミン酸を, 細胞内信号へと変換するために細胞膜に設置された特殊装置である, グルタミン酸レセプターの特性解明研究に従事しています。さらに, 細胞膜に存在するグルタミン酸トランスポーターによる, 刺激応答性放出や高親和性取り込み機構の解析にも精力を注いでいるところです。また, グルタミン酸の開口放出に関与する, シナプス小胞膜上のグルタミン酸トランスポーターについても, 分子生物学と神経化学の融合を基盤とする新しい研究を開始しています。このような特定のレセプターやトランスポーター群について, 実験動物組織とともに培養神経細胞や培養グリア細胞を用いて, 色々な分子生物学的研究テクニックを利用して検討しています。

B) 細胞質内シグナリング

細胞外ファーストメッセンジャーとしてのグルタミン酸シグナルは、細胞膜レセプターにより細胞内シグナルに変換されるので、細胞内セカンドメッセンジャーへのシグナル変換メカニズムを追究しています。細胞内信号測定のために、細胞質内に見出される特定蛋白質のリン酸化や、あるいは細胞内蛋白質のユビキチン化とその後の分解過程についても、グルタミン酸シグナリングの影響を解析中です。さらに、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、培養神経細胞や培養グリア細胞におけるグルタミン酸シグナル応答性細胞内 Ca 濃度変化を測定しています。

C) 細胞核内シグナリング

一過性のグルタミン酸信号の受容は、時として増幅されたのちに長期間にわたって、神経細胞やグリア細胞に固定される場合が見受けられます。このことが、例えば記憶や学習のような、長期的あるいは永続的な脳機能変動の出現に関与する可能性は高いと思われます。遺伝子転写は、細胞核内 DNA 上に刻まれた遺伝情報を、mRNA 生成を通じて蛋白質に変換するためには必須の現象です。そのために、転写制御因子の動態解析を通じて、グルタミン酸信号に応答性を示す特定の機能蛋白質の発現メカニズム解明研究を実施中です。一過性のグルタミン酸信号受容を長期間固定するには、細胞核内において蛋白質発現へのシグナル変換が必須であると思われます。

D) 非神経組織内シグナリング

上述のように、グルタミン酸は脳機能維持に極めて重要な働きを持つアミノ酸ですが、私たちの生体内では脳以外にも殆ど全ての組織にグルタミン酸は見出されます。それは、グルタミン酸が情報物質としてだけでなく、エネルギー源やあるいは蛋白質成分として利用されるからに他なりません。しかしながら、私たちは脳以外の組織にも、グルタミン酸レセプターが存在する可能性を世界に先駆けて報告しました(1986年)。以来、非神経組織におけるグルタミン酸の特殊機能にも注目しています。例えば、最近では骨組織におけるグルタミン酸信号の重要性を提唱しているところです。骨組織のリモデリングは、骨質を破壊する破骨細胞と、骨質を分泌する骨芽細胞のバランス調節により行われていますが、破骨細胞が破壊した骨質と同じ量の骨質を形成すると、骨芽細胞は活動を停止して、自ら分泌した骨質内に埋もれたのち、骨細胞となって増殖能力を失うと理解されています。私たちは、この骨芽細胞とともに軟骨細胞にも、グルタミン酸レセプターやトランスポーター、あるいは細胞内信号伝達系が、存在する事実を世界で初めて突き止めました。私たちは、骨粗鬆症をはじめとする代謝性骨疾患の発症原因の解明研究や、治療方法開発研究のうえでも、グルタミン酸は極めて大きな病態生理学的意義を持つと考えています。骨粗鬆症は、単位面積あたりの骨量が全身性および進行性に減少して、骨格の脆弱性を来す代謝性の骨疾患です。その臨床的発現は主に骨折ですが、高齢者では骨折の結果、寝たきりあるいは痴呆へと傾斜する 경우가非常に多く、極めて深刻な社会問題となっています。現在は、グルタミン酸信号の機能を修飾することで、骨芽細胞や骨細胞の成長を促進させる骨

再生療法の可能性を追究しています。同じように,慢性関節リュウマチや変形性関節症などの発症にも,グルタミン酸信号異常が関係する可能性が考えられます。さらに,骨組織以外にもグルタミン酸信号が働いている組織を,色々な先端技術を応用して探しています。

E) 行動変化

グルタミン酸信号受容に伴う実験動物の行動変化を,自発運動や協調運動だけでなく,迷路学習や報酬行動,回避行動,さらには抗侵害効果など,多面的解析の実施を計画中です。

F) 薬物探索

グルタミン酸信号に特異性の高い反応について,化学物質による修飾を試みることで,特定の神経変性疾患あるいは精神神経疾患の治療薬と治療方法を探索しています。特に,特異性の高いレセプターへの結合反応や,あるいは核酸・蛋白質相互作用を創薬の標的にしています。同様の研究戦略を用いて,骨折や骨粗鬆症の治療方法開発にも精力を注いでいるところです。

研究内容のキーワード： アミノ酸,遺伝子制御,神経細胞,グリア細胞,骨芽細胞

教員リスト

教授：米田 幸雄

准教授：檜井 栄一

助教：宝田 剛志

大学院学生数

博士後期課程 14名

博士前期課程 13名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	15(2)
2010年	10(3)
計	25(5)

1) Ryo Fukumori, Takeshi Takarada, Noritaka Nakamichi, Yuki Kambe, Hirofumi Kawagoe, Ryota Nakazato and Yukio Yoneda (2010) Requirement of both NR3A and NR3B subunits for dominant negative

properties on Ca²⁺ mobilization mediated by acquired N-methyl-D-aspartate receptor channels into mitochondria. *Neurochem Int* . *Neurochem Int*. 57: 730-737

2) Mika Takarada-Iemata, Takeshi Takarada , Yukari Nakamura , Eri Nakatani , Osamu Hori and Yukio Yoneda (2010) Glutamate preferentially suppresses osteoblastogenesis than adipogenesis through the cystine/glutamate antiporter in mesenchymal stem cells. *J. Cell. Physiol*. 226: 652-665

3) Yun Jaesuk, Koike Hiroyuki, Ibi Daisuke, Toth Erika, Mizoguchi Hiroyuki, Nitta Atsumi, Yoneyama Masanori, Ogita Kiyokazu, Yoneda Yukio, Nabeshima Toshitaka, Nagai Taku and Yamada Kiyofumi (2010) Chronic restraint stress impairs neurogenesis and hippocampus-dependent fear memory in mice: possible involvement of a brain-specific transcription factor Npas4. *J Neurochem*. 114:1840-1851

4) Noritaka Nakamichi*, Ryo Fukumori*, Takeshi Takarada, Yuki Kambe, Tomomi Yamamoto, Nomuyuki Matsushima, Nobuaki Moriguchi and Yukio Yoneda (2010) Preferential inhibition by antidiarrheic 2-methoxy-4-methylphenol of Ca²⁺ influx across acquired N-methyl-D-aspartate receptor channels composed of NR1/NR2B subunit assembly. *J. Neurosci.Res* 88:2483-2493.*Equal contribution.

5) Ko-hei Akazawa, Yilong Cui, Masaaki Tanaka , Yosky Kataoka, Yukio Yoneda and Yasuyoshi Watanabe (2010) Mapping of regional brain activation in response to fatigue-load and recovery in rats with c-Fos immunohistochemistry. *Neurosci Res*. 66:372-379

6) Yuki Kambe, Noritaka Nakamichi, Takeshi Takarada, Ryo Fukumori and Yukio Yoneda (2010) Induced tolerance to glutamate neurotoxicity through downregulation of NR2 subunits of N-methyl-D-aspartate receptors in cultured rat striatal neurons. *J. Neurosci. Res*. 88: 2177-2187.

7) Ryo Fukumori*, Noritaka Nakamichi*, Takeshi Takarada, Yuki Kambe, Nobuyuki Matsushima, Nobuaki Moriguchi and Yukio Yoneda (2010) Inhibition by 2-methoxy-4-ethylphenol of Ca²⁺ influx through acquired and native N-methyl-D-aspartate receptor channels. *J. Pharmacol. Sci* 112:273-281. *Equal contribution.

8) Haruhide Kimura, Hiroshi Yukitake, Yasukazu Tajima, Hirobumi Suzuki, Tomoko Chikatsu, Shinji Morimoto, Yasunori Funabashi, Hiroaki Omae, Takashi Ito, Yukio Yoneda and Masayuki Takizawa. (2010) ITZ-1 a client-selective Hsp90 inhibitor efficiently induces heat shock factor 1 activation. *Chemistry and Biology* 17: 18-27.

9) Katsuki Tsuritani, Junko Takeda, Junko Sakagami, Aiko Ishii, Tore Eriksson, Toshifumi Hara, Hideaki Ishibashi, Yasuko Koshihara, Kiyofumi Yamada and Yukio Yoneda (2010) Cytokine receptor-like factor 1 is highly expressed in damaged human knee osteoarthritic cartilage and is involved in osteoarthritis downstream of TGF- β . *Calcified Tissue Int*. 86:47-57.

10) Daisuke Ibi, Taku Nagai, Hiroyuki Koike, Yuko Kitahara, Hiroyuki Mizoguchi, Minae Niwa, Jaaro-Peled Hanna, Atsumi Nitta, Yukio Yoneda, Toshitaka Nabeshima, Akira Sawa, Kiyofumi Yamada.

(2010) Combined effect of neonatal immune activation and mutant DISC1 on phenotypic changes in adulthood. *Behav Brain Res* 206:32-37.

11) Akiko Nakatani-Pawlak, Kazumasa Yamaguchi, Yoshimi Tatsumi, Hiroyuki Mizoguchi, Yukio Yoneda. (2009) Neonatal phencyclidine treatment in mice induces behavioral, histological and neurochemical abnormalities in adulthood. *Biol Pharm Bull* 32:1576-1583.

12) Noboru Otsuka, Katsuki Tsuritani, Takanobu Sakurai, Kikuya Kato, Ryo Matoba, Jiro Itoh, Shigeru Okuyama, Kiyofumi Yamada and Yukio Yoneda. (2009) Transcriptional induction and translational inhibition of Arc and Cugbp2 in mice hippocampus after transient global ischemia under normothermic condition. *Brain Res* 1287:136-145.

13) Takeshi Takarada*, Keisuke Tamaki*, Toru Takumi, Masato Ogura, Yuma Ito, Noritaka Nakamichi and Yukio Yoneda (2009) A protein-protein interaction of stress-responsive myosin VI endowed to inhibit neural progenitor self-replication with RNA binding protein, TLS, in murine hippocampus. *J Neurochem* 110: 1457-1468 *Equally contributed.

14) Daisuke Ibi, Taku Nagai, Yuko Kitahara, Hiroyuki Mizoguchi, Hiroyuki Koike, Anna Shiraki, Kazuhiro Takuma, Hiroyuki Kamei, Yukihiro Noda, Atsumi Nitta, Toshitaka Nabeshima, Yukio Yoneda and Kiyofumi Yamada (2009) Neonatal polyI:C treatment in mice results in schizophrenia-like behavioral and neurochemical abnormalities in adulthood. *Neurosci Res* 64: 297-305.

15) Takeshi Takarada, Hironori Hojo, Mika Iemata, Koichi Sahara, Ayumi Kodama, Nobuhiro Nakamura, Eiichi Hinoi and Yukio Yoneda (2009) Interference by adrenaline with chondrogenic differentiation through suppression of gene transactivation mediated by Sox9 family members. *Bone* 45:568-578.

16) Hiroyuki Koike, Daisuke Ibi, Hiroyuki Mizoguchi, Taku Nagai, Atsumi Nitta, Kazuhiro Takuma, Toshitaka Nabeshima, Yukio Yoneda and Kiyofumi Yamada (2009) Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice. *Behav. Brain Res* 202: 114-121.

17) Takeshi Takarada, Yoshifumi Takahata, Mika Iemata, Eiichi Hinoi, Kyosuke Uno, Takao Hirai, Tomomi Yamamoto and Yukio Yoneda (2009) Interference with cellular differentiation by D-serine through antagonism at N-methyl-D-aspartate receptors composed of NR1 and NR3A subunits in chondrocytes. *J Cell Physiol* 220: 756-764.

18) Noritaka Nakamichi, Yukichi Ishioka, Takao Hirai, Shusuke Ozawa, Masaki Tachibana, Nobuhiro Nakamura, Takeshi Takarada and Yukio Yoneda (2009) Possible promotion of neuronal differentiation in fetal rat brain neural progenitor cells after sustained exposure to static magnetism. *J. Neurosci. Res.* 87: 2406-2417.

19)Yukari Nakamura*, Takeshi Takarada*, Ayumi Kodama, Eiichi Hinoi and Yukio Yoneda (2009) Predominant promotion by tacrolimus of chondrogenic differentiation to proliferating chondrocytes. J Pharmacol Sci 109: 413-423. *Equally contributed.

20)Shin Ein-Joo, Jeong Ji Hoon, Kim A-Young, Koh Young Ho, Nah Seung-Yeoul, Kim Won-Ki, Ko Kwang Ho, Kim Hyun Ji, Wie Myung-Bok, Kwon Yong Soo, Yukio Yoneda and Kim Hyoung-Chun (2009) Protection against kainate neurotoxicity by ginsenosides: Attenuation of convulsive behavior, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress. J. Neurosci. Res. 87: 710-722.

21)Masashi Maeda, Yasuhisa Furuichi, Takahisa Noto, Nobuya Matsuoka, Seitaro Mutoh and Yukio Yoneda (2009) Tacrolimus (FK506) suppresses rt-PA-induced hemorrhagic transformation in a rat thrombotic ischemia stroke model. Brain Res 1254: 99-108.

22)Takeshi Takarada and Yukio Yoneda (2009) Transactivation by runt related factor-2 of matrix metalloproteinase-13 in astrocytes. Neurosci Lett 451: 99-104.

23)Yutaka Nakanishi, Dale Kobayashi, Yasuo Asano, Takanobu Sakurai, Masato Kashimura, Shigeru Okuyama, Yukio Yoneda, Steven D. Shapiro and Kiyoshi Takayama (2009) Clarithromycin Prevents Smoke-induced Emphysema in Mice. Am J Respir Crit Care Med 179: 271-278.

24)Bin Gu*, Noritaka Nakamichi*, Wen-Sheng Zhang, Yukary Nakamura, Yuki Kambe, Ryo Fukumori, Kazuhiro Takuma, Kiyofumi Yamada, Takeshi Takarada, Hideo Taniura and Yukio Yoneda (2009) Possible protection by notoginsenoside R1 against neurotoxicity of N-methyl-D-aspartate receptor composed of an NR1/NR2B heteromeric assembly. J Neurosci Res 87: 2145-2156. *Equally contributed.

25)Yoshifumi Takahata*, Takeshi Takarada*, Mika Iemata, Tomomi Yamamoto, Yukary Nakamura, Ayumi Kodama and Yukio Yoneda (2009) Functional expression of beta2 adrenergic receptors responsible for protection against oxidative stress through promotion of glutathione synthesis after Nrf2 upregulation in undifferentiated mesenchymal C3H10T1/2 stem cells. J Cell Physiol 218: 268-275. *Equally contributed.

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2009年	0	3	0	3(0)
2010年	0	2	0	2(0)
計	0	5	0	5(0)

- 宝田剛志, 米田 幸雄 (2010) Jun ファミリー. 生体の科学 61 (5) pp.522-523. 医学書院
- 宝田剛志, 米田 幸雄 (2010) Fos ファミリー. 生体の科学 61 (5) pp.524-526. 医学書院
- 宝田剛志, 米田 幸雄 (2009) NMDA 受容体のポリアミン部位と神経突起の伸長. 生体の科学 60 (5) pp.358-359. 医学書院
- 宝田剛志, 米田 幸雄 (2009) 代謝調節型グルタミン酸受容体のサブタイプ. 生体の科学 60 (5) pp.368-369. 医学書院
- 宝田剛志, 米田 幸雄 (2009) 未分化神経細胞における繊毛性神経栄養因子 (CNTF) 受容体の GABAA 受容体による発現増. 生体の科学 60 (5) pp.384-385. 医学書院

学会の主催

- 2009 年 6 月 26 日 第 115 回日本薬理学会近畿部会 金沢 (会長 米田幸雄)
- 2009 年 7 月 11 日 日本薬学会北陸支部平成 21 年度第 1 回総会及び第 120 回例会 金沢 (会長 米田幸雄)
- 2009 年 11 月 13 日～15 日 第 39 回日本神経精神薬理学会年会 京都 (会長 米田幸雄)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009 年	0 (0)	28 (26)	0 (0)	49 (45)	77 (71)
2010 年	1 (0)	12 (10)	5 (0)	65 (57)	77 (67)
計	1 (0)	40 (36)	5 (0)	114 (102)	154 (138)

科学研究費

- 2009 年 (平成 21 年度) 日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦萌芽 米田幸雄
「ミトコンドリアと神経細胞死」(新規)
- 2009 年 (平成 21 年度) 日本学術振興会 科学研究費補助金 若手 (B) 宝田剛志
「関節疾患と計遺伝子」(継続)
- 2010 年 (平成 22 年度) 日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦萌芽 米田幸雄
「ミトコンドリアと神経細胞死」(継続)
- 2010 年 (平成 22 年度) 文部科学省 科学研究費補助金 特定領域研究 米田幸雄
「ゴルジ体膜内分解制御機構の解明」(継続)

- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（C）（代表：宝田）
檜井栄一「骨制御分子 Runx2 による中枢制御機構の解明」（新規）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦萌芽 檜井栄一
「内分泌器官としての骨組織」（新規）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤（C） 宝田剛志
「骨制御分子 Runx2 による中枢制御機構の解明」（新規）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦萌芽（代表：檜井）
宝田剛志「内分泌器官としての骨組織」（新規）

その他

- 2009 年（平成 21 年度）独立行政法人科学技術振興機構 シーズ発掘試験 米田幸雄
「ニンニクを起源とする骨粗鬆症予防食品の開発研究」
- 2009 年（平成 21 年度）（財）神澤医学研究振興財団 神澤医学研究助成金 檜井栄一
「骨組織に発現するシスチン・グルタミン酸交換輸送体による骨代謝調節機構の解明研究」
- 2010 年（平成 22 年度）（財）喫煙科学研究財団 平成 22 年度特定研究助成 米田幸雄
ニコチンの神経伝達調節作用に関する研究」
- 2010 年（平成 22 年度）ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
ノボノルディスク成長・発達研究賞 2010 檜井栄一
「生体リズム異常による成長発達障害の発症機構解明研究」
- 2010 年（平成 22 年度）内藤記念科学振興財団 内藤記念特定研究助成金 宝田剛志
「グリアワールドから見た脳」

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

薬物代謝化学

Drug Metabolism and Toxicology

沿革 1997年、金沢大学薬学部製薬化学科医薬品化学講座薬物代謝化学研究室として発足した。2001年、金沢大学大学院医学系研究科・循環医科学専攻・薬物代謝化学研究分野となり、薬学部を兼任した。2008年、金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物代謝化学研究室となる。

教育 医学博士課程 「薬物代謝化学特論」、「薬物代謝機能調整論」および「薬物解毒活性化機構論」を担当している。博士後期課程「薬物代謝分子機構学」、「病態代謝細胞情報学」、「薬物相互作用学」および「薬理遺伝学」を担当している。博士前期課程「薬物代謝学」を担当している。毎週月曜の午後と土曜日の午前、薬物代謝、薬物動態および毒性学に関連する最新の論文を紹介する文献紹介、ならびに個々の研究成果を発表ならびに討論する研究報告を行うセミナーを実施している。**総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 3年前期の「臨床薬物代謝学」および3年後期の「毒性学」を担当し、1年前期の「大学・社会生活論」と「初学者ゼミ」、2年前期の「薬学英语演習Ⅱ」ならびに4年前期の「基礎創薬論」の講義を分担している。また、3年前期の「医療における薬を学ぶⅡ」の実習を分担している。

研究 生体内に投与された薬物が受ける様々な代謝反応、代謝酵素の精製、遺伝子の単離、発現系構築や発現調節機構の解明などの基礎的研究から、ヒトにおける代謝反応の個体差、人種差、薬物相互作用および薬の安全性の評価と予測などの臨床薬理学的研究まで、薬物治療に有用となり、社会に貢献できる研究を指向している。

A) 薬物代謝に関与する新規加水分解酵素の研究

薬物の加水分解反応について、これまでは限られた酵素しか研究されていなかった。近年、薬物誘導性臓器障害における薬物代謝の関与が解明されつつあり、フルタミドやフェナセチンなどの薬物による毒性発症機序に加水分解反応が関与することが示唆されているにも関わらず、その反応を触媒する酵素は解明されていなかった。薬物代謝への関与がこれまで解明されていなかった arylacetamide deacetylase (AADAC)がこれらの薬物の加水分解を担うことを明らかにし、薬物代謝および毒性メカニズムに新たな情報を提供した。

B) 薬物動態関連因子のマイクロ RNA による発現調節とその意義に関する研究

薬物代謝酵素の発現量の個人差は薬効や副作用発症の個人差の大きな原因となっている。これまで転写因子を介した転写調節が中心に解析されてきたが、新たに転写後調節を担う因子としてマイクロ RNA の関与が考えられた。肝臓における多くの遺伝子の発現を制御しているマスターレギュレーターhepatocyte nuclear receptor 4 α やビタミンDをリガンドとしてCYP3A4やCYP24ならびに多くの遺伝子の発現を制御しているビタミンD受容体,さらにはアセトアミノフェンや四塩化炭素などの代謝に関与するCYP2E1がマイクロ RNA によって発現制御を受けていることを明らかにし,生体外異物の代謝や内因性化合物の生合成における意義を解明した。

C) 薬物による肝障害発症機構

薬の副作用として稀に重篤な肝障害が発症する。実験動物を用いた検討で予測可能なものもあるが,臨床試験または上市後にヒト特異的に発症することがあり,薬の開発・臨床使用における弊害となっている。毒性を有する代謝物を生成する反応を *in vitro* で, またはげっ歯類を用いた *in vivo* で予測する従来の検出系ではヒト *in vivo* の予測には不十分であり,最近では免疫学的因子の関与を明らかにすることが肝要と言われるようになってきた。ハロタン,ジクロフェナク,フルタミド,ジクロキサシリン,メチマゾールなどの薬による肝障害に Th17 細胞や Th2 細胞が関わる免疫反応が関与していることを明らかにした。医薬品開発の後期における主たる中止理由となっている肝障害発症のメカニズムに新たな情報を与え,検出システムを確立した。

研究内容のキーワード：薬物代謝酵素,薬の体内動態,個人差,発現調節,薬物誘発性肝障害

教員リスト

教授：横井 毅

准教授：中島 美紀

助教：深見 達基

大学院学生数

博士後期課程 3名

博士前期課程 18名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
--	-------------

2009 年	14 (13)
2010 年	12 (8)
計	26 (21)

- 1) Fujiwara R, Nakajima M, Yamanaka H, Yokoi T (2009). Key amino acid residues responsible for the differences in substrate specificity of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 and UGT1A8. *Drug Metab Dispos* 37:41-46
- 2) Mizuno K, Katoh M, Okumura H, Nakagawa N, Nakajima M, Yokoi T (2009). Metabolic activation of benzodiazepines by CYP3A4. *Drug Metab Dispos* 37:345-351
- 3) Fujiwara R, Nakajima M, Yamamoto T, Nagao H, Yokoi T (2009). In silico and in vitro approaches to elucidate the thermal stability of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9. *Drug Metab Pharmacokinet* 24:235-244
- 4) Takahashi S, Katoh M, Saitoh T, Nakajima M, Yokoi T (2009). Different inhibitory effects in rat and human carboxylesterases. *Drug Metab Dispos* 37:956-961
- 5) Volotinen M, Mäenpää J, Kankuri E, Oksala O, Pelkonen O, Nakajima M, Yokoi T, Hakkola J. Expression of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human non-pigmented ciliary epithelial cells; induction of CYP1B1 expression by TCDD. *Invest Ophth Vis Sci* 50:3099-3105
- 6) Mohri T, Nakajima M, Takagi S, Komagata S, Yokoi T (2009). MicroRNA regulates human vitamin D receptor. *Int J Cancer* 125:1328-1333
- 7) Watanabe A, Fukami T, Nakajima M, Takamiya M, Aoki Y, Yokoi T (2009). Human arylacetamide deacetylase is a principal enzyme in flutamide hydrolysis. *Drug Metab Dispos* 37:1513-1520
- 8) Izukawa T, Nakajima M, Fujiwara R, Yamanaka H, Fukami T, Takamiya M, Aoki Y, Ikushiro S, Sakaki T, Yokoi T (2009). Quantitative analysis of UGT1A and UGT2B expression levels in human livers. *Drug Metab Dispos* 37:1759-1768
- 9) Morita M, Akai S, Hosomi H, Tsuneyama K, Nakajima M, Yokoi T (2009). Drug-induced hepatotoxicity test using γ -glutamylcysteine synthetase knockdown rat. *Toxicol Lett* 189:159-165
- 10) Yoshikawa Y, Hosomi H, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2009). Establishment of knockdown of superoxide dismutase 2 and expression of CYP3A4 cell system to evaluate drug-induced cytotoxicity. *Toxicol In Vitro* 23:1179-1187
- 11) Komagata S, Nakajima M, Takagi S, Mohri T, Taniya T, Yokoi T (2009). Human CYP24 catalyzing the inactivation of calcitriol is post-transcriptionally regulated by miR-125b. *Mol Pharmacol* 76:702-709
- 12) Kobayashi E, Kobayashi M, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2009). Halothane-induced liver injury is mediated by interleukin-17 in mice. *Toxicol Sci* 111:302-310
- 13) Yoshikawa Y, Morita M, Hosomi H, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2009)

Knockdown of superoxide dismutase 2 enhances acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat. *Toxicology* 264:89-95

14) Nakagawa N, Katoh M, Yoshioka Y, Nakajima M, Yokoi T (2009) Inhibitory effects of Kampo medicine on human UGT2B7 activity. *Drug Metab Pharmacokinet* 24:490-499

15) Yokoi T (2010) Troglitazone. *Handb Exp Pharmacol* 2010:419-435

16) Fujiwara R, Nakajima M, Oda S, Yamanaka H, Ikushiro S, Sakaki T, Yokoi T (2010) Interactions between human UDP-glucuronosyltransferase (UGT)2B7 and UGT1A enzymes. *J Pharm Sci* 99:442-454

17) Maruichi T, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2010) Transcriptional regulation of human carboxylesterase 1A1 by nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (Nrf2). *Biochem Pharmacol* 79:288-295

18) Mohri T, Nakajima M, Fukami T, Takamiya M, Aoki Y, Yokoi T (2010) Human CYP2E1 is regulated by miR-378. *Biochem Pharmacol* 79:1045-1052

19) Nakajima M, Koga T, Sakai H, Yamanaka H, Fujiwara R, Yokoi T (2010) N-Glycosylation plays a role in protein folding of human UGT1A9. *Biochem Pharmacol* 79:1165-1172

20) Hosomi H, Akai S, Minami K, Yoshikawa Y, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2010) An in vitro drug-induced hepatotoxicity screening system using CYP3A4-expressing and γ -glutamylcysteine synthetase knockdown cells. *Toxicol In Vitro* 24:1032-1038

21) Takagi S, Nakajima M, Kida K, Yamaura Y, Fukami T, Yokoi T (2010) MicroRNAs regulate human hepatocyte nuclear factor 4 β modulating the expression of metabolic enzymes and cellular cycle. *J Biol Chem* 285:4415-4422

22) Fukami T, Nakajima M, Matsumoto I, Zen Y, Oda M, Yokoi T (2010) Immunohistochemical analysis of CYP2A13 in various types of human lung cancers. *Cancer Sci* 101:1024-1028

23) Kobayashi M, Higuchi S, Mizuno K, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2010) Interleukin-17 is involved in α -naphthylisothiocyanate-induced liver injury in mice. *Toxicology* 275:50-57

24) Watanabe A, Fukami T, Takahashi S, Kobayashi Y, Nakagawa N, Nakajima M, Yokoi T (2010) Arylacetamide deacetylase is a determinant enzyme for the difference in hydrolase activities of phenacetin and acetaminophen. *Drug Metab Dispos* 38:1532-1537

25) Mizuno K, Fukami T, Toyoda Y, Nakajima M, and Yokoi T (2010) Terbinafine stimulates the pro-inflammatory responses in human monocytic THP-1 cells through an ERK signaling pathway. *Life Sci* 87:537-544

26) Fukami T, Takahashi S, Nakagawa N, Maruichi T, Nakajima M, Yokoi T (2010) In vitro evaluation of inhibitory effects of antidiabetic and antihyperlipidemic drugs on human carboxylesterase activities. *Drug Metab Dispos* 38:2172-2178

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	3	4(0)	0	7(0)
2010年	4	3(0)	0	7(0)
計	7	7(0)	0	14(0)

- 横井 毅（2009）薬物動態と医薬品の薬効・副作用：代謝を中心として. 治療学 43:1262-1266
- 横井 毅（2009）第 II 相代謝の評価と創薬. 日本薬理学雑誌 134:334-337
- 中島美紀（2010）ニコチン代謝と遺伝子多型. 内分泌・糖尿病・代謝内科 30:260-266

学会誌の発行

- The Protein Journal, Tsuyoshi Yokoi (Associate editor)
- Drug Metabolism Reviews, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)
- Xenobiotica, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)
- Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Miki Nakajima (Editorial board)
- Journal of Pharmaceutical Sciences, Miki Nakajima (Editorial board)

学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	4(0)	8(5)	7(0)	16(14)	35(19)
2010年	2(0)	5(4)	12(0)	24(23)	43(27)
計	6(0)	13(9)	19(0)	40(37)	78(46)

共同研究

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

科学研究費

- 2009 年（平成 21 年度）厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）横井 毅，中島美紀
「特異体質性薬物誘導性肝障害のバイオマーカーの検討」（継続）
- 2009 年（平成 21 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 横井 毅，深見達基
「薬物誘導性肝障害におけるマイクロ RNA の役割とバイオマーカーとしての評価検討」（新規）
- 2009 年（平成 21 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 中島美紀
「ヒト肝薬物代謝能を制御する microRNA：個人差解明のための革新的基盤研究」（新規）
- 2009 年（平成 21 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 中島美紀
「喫煙によるヒト microRNA の発現変動と生体に及ぼす影響」（新規）
- 2009 年（平成 21 年度）文部科学省 科学研究費補助金 若手研究 B 深見達基
「ヒトオーファンカルボキシエステラーゼの薬物動態および毒性発現における関与」（新規）
- 2010 年（平成 22 年度）厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）横井 毅，中島美紀
「特異体質性薬物誘導性肝障害のバイオマーカーの検討」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 横井 毅，深見達基
「薬物誘導性肝障害におけるマイクロ RNA の役割とバイオマーカーとしての評価検討」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 中島美紀
「ヒト肝薬物代謝能を制御する microRNA：個人差解明のための革新的基盤研究」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 横井 毅
「ヒト間葉系幹細胞からの肝細胞様細胞の作成と薬物動態毒性学的評価研究」（新規）
- 2010 年（平成 22 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 中島美紀
「喫煙によるヒト microRNA の発現変動と生体に及ぼす影響」（継続）
- 2010 年（平成 22 年度）文部科学省 科学研究費補助金 若手研究 B 深見達基
「ヒトオーファンカルボキシエステラーゼの薬物動態および毒性発現における関与」（継続）

その他

- 2009 年（平成 21 年度）財団法人喫煙科学研究財団研究助成金 中島美紀，横井 毅
「ニコチン代謝酵素 CYP2A6 の機能および発現制御に関する研究」（継続）

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

薬物動態学

Membrane Transport and Biopharmaceutics

沿革 本研究室は、1952年「薬剤学講座」（主任教授、田辺 晋）の設置に始まり、1966年に「製剤学講座」（主任教授、山名月中ならびに辻彰）、2002年に「創剤科学研究室」（主任教授 辻彰）を経て、2008年「薬物動態学研究室」（主任教授、玉井郁巳）となり、現在に至っている。2011年現在では、准教授中西猛夫、助教白坂善之を合わせた教員3名、博士後期課程大学院生8名（うち社会人5名、ならびに外国人留学生1名）、博士前期修士課程大学院生10名、ならびに8名の卒業研究生(6年制学生含む)が在籍している。

教育 **博士後期課程** 薬物動態学、細胞膜輸送学、薬物送達学、薬物輸送学を担当している。**博士前期課程** 薬物動態学ならびに分子薬物動態学を担当している。毎週一回の論文紹介のセミナーならびに研究グループごとの研究報告セミナー、ならびに毎月一回の研究室員全員と製薬企業や学内外からのシニアな研究者を交えた研究報告会を行って。 **薬学類・創薬科学類** 薬物動態、ファーマコキネティクス、剤形、ドラッグデリバリーなどに関する教育を行う、薬剤学1、薬剤学2、製剤学、基礎創薬論、医療における薬学を学ぶ II などの専門科目授業と実習、ならびに初学者ゼミ、医薬保健学基礎、および総合科目放射能・放射線とその利用の一部を担当している。

研究 キーワードを「トランスポーター」と「薬物動態」とする研究を基盤に、創薬と薬物療法の最適化を目指した研究を展開している。トランスポーターは400種類以上の分子がヒトにおいて細胞内外の物質交換に働いており、遺伝性疾患と関連づけられるなど重要性が明確になりつつある。しかし、各分子の生理的役割は不明なものが多く、輸送される基質が見つかって、本来の基質であるか否かや生理的意義はあいまいな点が多い。したがって、各分子について多様な観点からの研究展開が可能であり、生理学的・薬理的・薬物動態的意義の発見による創薬ターゲットやDDSへの応用など高いポテンシャルがある。研究室としてはまだ日が浅いが、具体的には以下の研究を展開・計画している。

1：尿酸トランスポーター：血清中尿酸濃度の上昇は痛風のみならず高血圧などのリスクファクターとなるなど、その調節異常は問題となる。尿酸排泄は主に腎であるがその調節機構は明確ではなく、また医薬品による尿酸値変動が問題となっている。古い物質であるが、尿酸調節機構の分子的実

体はわずか2002年に緒についたばかりであり、腎臓を中心に尿酸調節に働くトランスポーター分子の同定・解析、医薬品等による尿酸値変動機構の解明、尿酸動態変動予測スクリーニング系構築を目的とした研究を展開している。本成果は、尿酸排泄促進剤の探索・開発や尿酸値変動回避手法の提唱に貢献している。

2：消化管吸収トランスポーター：経口剤の開発は患者 QOL の観点から強く望まれるが、消化管で吸収されるための条件である溶解性・安定性・膜透過性に優れた医薬品の開発は極めて困難である。私たちは、膜透過性を調節する、吸収あるいは吸収バリエーションとして働くトランスポーター分子実体の解明を介して、吸収促進への応用展開を試みている。吸収・分泌に働く複数のトランスポーターの関与により吸収動態が決定される医薬品は数多くある可能性が示されている。飲食物との相互作用もトランスポーターへの作用で説明できる。OATP や PEPT など吸収トランスポーター研究は世界的にも少なく、吸収機構の解析、効率的な吸収性評価系、吸収動態変動予測など医薬品の有効性の向上と適正使用への情報提供に貢献している。

3：肺トランスポーター：肺は医薬品の作用や組織内動態などの情報が極めて少ない臓器である。しかし、肺疾患には、医薬品が吸入などによっても投与され有効である。また、多くの医薬品が肺毒性を示す。肺毒性を回避し、肺での有効性を高めるための気道を含めた肺組織トランスポーターの解析を進めている。医薬品の肺動態にもトランスポーターの関与する事実が見つかり始めており、新しい肺へのデリバリーと経肺投与の合理化、ならびに医薬品誘導型肺機能異常の発生機序の提案を考えている。

4：トランスポーター活性を利用したドラッグデリバリー：トランスポーターは程度の差はあるが、活性や発現部位・発現調節機構に選択性がある。特定の組織やある種のがんに活性が高い場合も見つかっている。その活性を利用した医薬品の選択的・効率的デリバリーへの応用性が期待できる。特に腫瘍組織は正常組織との区別化が化学療法のキーとなるため、トランスポーターの利用は期待できる。実際に画像診断や放射線内照射療法もトランスポーター活性の利用に基づいており、さらに多様ながん種への対応が求められる。競争の激しい分野であるが、異分野連携による共同研究によって応用性を目指したトランスポーター研究を展開中である。新しい画像診断や治療法の提案を目指す。

5：トランスポーター活性可視化に基づく薬物相互作用評価スクリーニング系の提唱：従来のトランスポーター活性の定量的測定は、試験系として用いた細胞、膜小胞、組織などから試験物質を抽出し、さらに放射能や UV・蛍光などから測定するものであり、多段階処理を経た煩雑なものであった。

しかも実際の試験化合物の細胞内局在性も問題であり,新たなプローブ化合物を用いた可視化によるトランスポーター活性の定量解析手法の樹立を試みている。現在は,肝細胞のサンドイッチ培養系を用いた胆管腔側細胞膜トランスポーターの定量的評価法 Quantitative Time Lapse Imaging(QTLI)法によるMRP2やBSEPなどABCトランスポーター上での薬物間,薬物-生体物質間相互作用の解析法の樹立と創薬・医薬品開発研究スクリーニング法としての提案研究を進めている。

研究内容のキーワード: 薬物動態, トランスポーター, 尿酸, ドラッグデリバリー, 薬物吸収, がんターゲティング, 機能イメージング

教員リスト

教授: 玉井 郁巳

准教授: 中西 猛夫

助教: 白坂 善之

大学院学生数

博士後期課程 8名

博士前期課程 10名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	9 (6)
2010年	12 (4)
計	21 (10)

2009年

1) Sakuma S, Sagawa T, Masaoka Y, Kataoka M, Yamashita S, Shirasaka Y, Tamai I, Ikumi Y, Kida T, Akashi M. Stabilization of enzyme-susceptible glucoside bonds of phloridzin through conjugation with poly(γ -glutamic acid). *J. Cont. Rel.*, 133(2):125-131 (2009).

2) Shirasaka Y, Li Y, Shibue Y, Kuraoka E, Spahn-Langguth H, Kato Y, Langguth P, Tamai I. Concentration-Dependent Effect of Naringin on Intestinal Absorption of beta(1)-Adrenoceptor Antagonist Talinolol Mediated by P-Glycoprotein and Organic Anion Transporting Polypeptide (Oatp). *Pharm. Res.*, 26(3): 560-570 (2009)

3) Mitsuoka K, Shirasaka Y, Fukushi A, Sato M, Nakamura T, Nakanishi T, Tamai I. Transport characteristics of L-citrulline in renal apical membrane of proximal tubular cells. *Biopharm Drug Dispos.*, 30(3):126-137 (2009).

4) Kato R, Maeda T, Akaike T, Tamai I. Characterization of nucleobase transport by mouse Sertoli cell line TM4. *Biol Pharm Bull.*, 32(3):450-455 (2009).

5) Nakakariya M, Shima Y, Shirasaka Y, Mitsuoka K, Nakanishi T, Tamai I. Organic Anion Transporter OAT1 Is Involved in Renal Handling of Citrulline. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 297(1):F71-F79. (2009).

6) Ogihara T, Kano T, Wagatsuma T, Wada S, Yabuuchi H, Enomoto S, Morimoto K, Shirasaka Y, Kobayashi S, Tamai I. Oseltamivir (TamifluTM) is a substrate of PEPT1. *Drug Metab. Dispos.*, 37(8): 1676-1681 (2009).

7) Mitsuoka K, Tamai I, Morohashi Y, Kubo Y, Saitoh R, Tsuji A, Kato Y. Direct evidence for efficient transport and minimal metabolism of L-cephalexin by oligopeptide transporter 1 in budded baculovirus fraction. *Biol Pharm Bull.*, 32(8):1459-1461 (2009).

8) Fujita M, Nakanishi T, Shibue Y, Kobayashi D, Moseley RH, Shirasaka Y, Tamai I. Hepatic Uptake of γ -Butyrobetaine, a Precursor of Carnitine Biosynthesis, in Rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.*, 297:681-686 (2009).

9) Sato M., Anzai N., Tamai I., Angiotensin II Receptor Blockers Induce Alteration of Serum Uric Acid Level via Renal Uric Acid Transporters, A Review of the Authors' Current Research, *Gout and Nucleic Acid Research*, 33, 149-161(2009).

2010年

10)Maeda T., Irokawa M., Arakawa H., Kuraoka E., Nozawa T., Tateoka R., Itoh Y., Nakaishi T., Tamai I.: Uptake transporter organic anion transporting polypeptide 1B3 contributes to the growth of estrogen-dependent breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 22: 180-185 (2010).

11)Fukuda H., Ohashi R., Ohashi N., Yabuuchi H., Tamai I.: Estimation of transporters involved in the hepatobiliary transport of TA-0201CA using sandwich-cultured rat hepatocytes from normal and Mrp2-deficient rats. *Drug Metab. Dispos.*, 38: 1505-1513 (2010).

12)Nakamura T., Nakanishi T., Haruta T., Shirasaka Y., Keogh JP., Tamai I.: Transport of ipratropium, an anti-chronic obstructive pulmonary disease drug, is mediated by organic cation/carnitine transporters in human bronchial epithelial cells: implications for carrier-mediated pulmonary absorption. *Mol. Pharm.*, 7: 187-195 (2010).

13)Shirasaka Y., Kuraoka E., Spahn-Langguth H., Nakanishi T., Langguth P., Tamai I.: Species

difference in the effect of grapefruit juice on intestinal absorption of talinolol between human and rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 332: 181-189 (2010).

14)Shirasaka Y., Suzuki K., Nakanishi T., Tamai I.: Intestinal absorption of HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin mediated by organic anion transporting polypeptide. *Pharm. Res.*, 27: 2141-2149 (2010).

15)Sakuma S., Teraoka Y., Sagawa T., Masaoka Y., Kataoka M., Yamashita S., Shirasaka Y., Tamai I., Ikumi Y., Kida T., Akashi M.: Carboxyl group-terminated polyamidoamine dendrimers bearing glucoside s inhibit intestinal hexose transporter-mediated D-glucose uptake. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 75(3):366-374 (2010).

16)Li Y., Shirasaka Y., Langguth P., Tamai I.: Quantitation of Talinolol in Rat Plasma By LC-MS-MS. *J. Chromatogr. Sci.*, 48: 367-370 (2010).

17)Fan X., Ross D.D., Arakawa H., Ganapathy V., Tamai I., Nakanishi T.: Impact of System L amino acid transporter 1 (LAT1) on proliferation of human ovarian cancer cells: A possible target for combination therapy with antiproliferative aminopeptidase inhibitors. *Biochem Pharmacol.*, 80(6):811-818 (2010).

18)Sugiura T., Kato S., Shimizu T., Wakayama T., Nakamichi N., Kubo Y., Iwata D., Suzuki K., Soga T., Asano M., Iseki S., Tamai I., Tsuji A., Kato Y.: Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in mouse small intestine and liver. *Drug Metab. Dispos.*, 38:1665-1572 (2010).

19)Sato M., Mamada H., Anzai N., Shirasaka Y., Nakanishi T., Tamai I. Renal secretion of uric acid by organic anion transporter 2 (OAT2/SLC22A7), *Biol. Pharm. Bull.*, 33(3): 498-503 (2010).

20)Nakamura T., Ishiguro N., Oyabu M., Nakanishi T., Shirasaka Y., Maeda T., Tamai I. Involvement of choline transporter-like (CTL) proteins, CTL1 and CTL2, in glucocorticoid-induced acceleration of phosphatidylcholine syntesis via increased choline uptake. *Biol. Pharm. Bull.*, 33(4), 691-696 (2010).

21)Nakanishi T, Haruta T, Shirasaka Y, Tamai I. Organic cation transporter-mediated renal secretion of ipratropium and tiotropium in rats and humans. *Drug Metab Dispos.*, 39(1):117-22 (2010).

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	1	4(0)	0	5(0)
2010年	2	0(0)	0	2(0)

計	3	4(0)	0	7(0)
---	---	------	---	------

- 玉井郁巳,肝臓での分布・排泄,「臨床薬物動態学」,澤田康文編集,医学書院,pp92-101,2009年.
- 玉井郁巳,動態における薬物トランスポーターの役割,消化管と肝臓,(株)メディカルドゥ,pp.120-127,2009年
- 玉井郁巳,OCTN 遺伝子機能欠損とカルニチン欠乏症,「薬物トランスポーター活用ライブラリー」,乾賢一編集,羊土社,pp183-185,2009年.
- 玉井郁巳,中西猛夫,The organic cation/anion/zwitterions transporter family, SLC22A4, 「薬物トランスポーター活用ライブラリー」,乾賢一編集,羊土社,pp77-79,2009年.
- 玉井郁巳,中西猛夫,The organic cation/anion/zwitterions transporter family, SLC22A5, 「薬物トランスポーター活用ライブラリー」,乾賢一編集,羊土社,pp80-83,2009年.
- 玉井郁巳,崔吉道,細胞膜と膜輸送活性,「生物薬科学講座,細胞の構造とオルガネラ」,大熊勝治,中西義信編集,廣川書店,pp.104-116,2010年。
- 玉井郁巳,薬物のクリアランスとトランスポーター,「薬物代謝学:医療薬学と医薬品開発の基礎として」,加藤竜一,山添康,横井毅編集,東京化学同人,pp83-100,2010年。

学会誌の発行

- Drug Metabolism and Pharmacokinetics (Editor in Chief, 2010-2013) 玉井郁巳
- Biopharmaceutics & Drug Disposition (Associate Editor, 2008-) 玉井郁巳
- Pharmaceutical Research (Editorial Board) 玉井郁巳
- Journal of Pharmaceutical Science (Editorial Board) 玉井郁巳
- Molecular Pharmaceutics (Editorial Board) 玉井郁巳

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	4 (0)	4 (3)	6 (0)	14 (12)	28 (15)
2010年	4 (0)	3 (1)	5 (0)	11 (6)	23 (7)
計	8 (0)	7 (4)	11 (0)	25 (18)	51 (22)

共同研究

- 理化学研究所: 尿酸及びグルコーストランスポーター研究

- 摂南大学 薬学部： 消化管トランスポーター研究
- ドイツマインツ大学 薬学部：薬物の消化管吸収機構と促進手法に関する研究

科学研究費

- 2009年（平成21年度）日本学術振興会科学研究費 挑戦的萌芽研究 玉井郁巳「細胞内オルガネラ膜トランスポーター活性の定量的可視化による薬物の細胞毒性評価」（新規）
- 2009年（平成21年度）日本学術振興会科学研究費 基盤研究(B) 玉井郁巳「尿酸動態調節機構の解明に基づく血清尿酸値変動評価システムの樹立」（新規）
- 2009年（平成21年度）日本学術振興会科学研究費 若手研究(B) 白坂善之「吸収／排泄型トランスポーターの相殺性に基づく薬物吸収動態予測」（新規）
- 2009年（平成21年度）日本学術振興会科学研究費 若手研究(スタートアップ) 中西猛夫「腫瘍組織選択的5-アミノレブリン酸誘導プロトポルフィリン蓄積メカニズムの解明」（新規）
- 2010年（平成22年度）日本学術振興会科学研究費 挑戦的萌芽研究 玉井郁巳「細胞内オルガネラ膜トランスポーター活性の定量的可視化による薬物の細胞毒性評価」（継続）
- 2010年（平成22年度）日本学術振興会科学研究費 基盤研究(B) 玉井郁巳「尿酸動態調節機構の解明に基づく血清尿酸値変動評価システムの樹立」（継続）
- 2010年（平成22年度）日本学術振興会科学研究費 若手研究(B) 白坂善之「吸収／排泄型トランスポーターの相殺性に基づく薬物吸収動態予測」（継続）
- 2010年（平成22年度）日本学術振興会科学研究費 若手研究(スタートアップ) 中西猛夫「腫瘍組織選択的5-アミノレブリン酸誘導プロトポルフィリン蓄積メカニズムの解明」（継続）

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

臨床分析科学 Clinical and Analytical Sciences

沿革 分析化学初代教授鶴飼貞二教授より、1952年水野義久教授、1955年高橋幸太郎教授、1980年山内脩教授、1987年島田和武教授、と続き、2008年より、小谷明教授が赴任し、現在に至っている。この間に研究室名は、分析学、薬品分析学、臨床分析科学と変わってきた。

教育 博士後期課程 「化学測定学」、「錯体化学」、「放射線科学」、「分子イメージング学」を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナーを通じた研究指導を行っている。内容は最新の英文論文を紹介する抄読会および、研究者・院生の最近の研究成果の報告、討論である。所属の院生を薬学会、化学会関連の全国学術集会および地方会等に参加させ、研究内容を発表させている。

博士前期課程 「生物無機化学」「放射性薬品学」の講義を担当している。他、博士課程と同様にセミナーを通じた研究指導、学会発表を行っている。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 1年次の後期から順に、「分析化学Ⅰ」「分析化学Ⅱ」の講義、実習「測定法と分析法を学ぶⅠ」、「無機薬化学」を担当し、他に「臨床検査学」、「応用構造解析学」、「環境物理分析学」、「化学Ⅰ」、「初学者ゼミ」の講義、実習「ラボローテーションⅡ」を分担している。内容は分析化学と生体金属・金属薬に関する無機化学、臨床分析化学、および分析化学実習からなる。研究室配属後は、「創薬科学研究Ⅰ、Ⅱ」、「薬学研究ⅠⅡⅢⅣ」を担当している。

研究 生命機能において重要な役割を演ずる金属イオンの機能に着目して、機能解明、発現、局在およびその制御について研究している。手法としては、合成、物性評価、生理活性評価を行っており、学生に創薬に関する幅広い研究背景を学ぶ環境を提供している。

A) 白金抗癌剤の創薬開発

現在、日本人の5人に2人は癌で死亡しており1位を占める。また、2003年4月世界保健機関WHOは癌の発生が2020年には今の1.5倍に急増する恐れがあると警告しており、抗癌剤の開発は日本人の健康を守る上で大変重要になってきている。シスプラチンに代表される白金錯体は現在、抗癌剤の約20%使用されており、年々増加している。これは様々な抗癌剤が組合されて使われている現状にあって、注目に値する。白金錯体は癌全般によく効く点では他の追従を許さない。このような優れた長所を保ったまま選択的に癌をたたけば副作用の少ない抗癌剤の開発が可能となる。骨に親

和性のある骨粗鬆症薬ビスホスホネートやフィチン酸 IP6 と白金抗癌剤を組み合わせ、骨転移癌に効く抗癌剤の開発を行っている。また、非共有結合で作用する新しい抗癌金属錯体も開発中である。

B) 薬物の血漿タンパク結合の解明と創薬への応用

薬物は血中のタンパク質に結合して、組織へと運ばれる。薬物の血中のタンパク質への結合の強弱は薬物の有効血中濃度を決定する。我々は世界に先駆けてタンパク質の多元平衡を明らかにする手法を開発した。この手法を応用して種々の薬物、金属（ミネラル）の血漿タンパク質への結合および金属・薬物間相互作用を定量的に明らかにし、薬物やミネラルの結合の解明と予測、薬の飲み合せを分子レベルで研究を行っている。

C) 癌の診断・治療を目的とした放射性薬剤の開発研究

癌に過剰発現している抗原や受容体をターゲットとして、その抗体やリガンドを輸送担体として、放射性同位元素 (RI) で標識した化合物を投与することにより、その RI が透過性の高いガンマ線放出核種であれば診断が、細胞殺傷性が高いベータ線を用いれば治療を行うことができる。このような RI 標識化合物を投与して体外から PET や SPECT といったカメラで RI を画像として検出する核医学的診断は、CT などの形態診断画像とは異なり、生体の機能を画像として観察することができるため、治療効果予測や悪性度診断などといった質的診断が可能であるといった大きなメリットを有す。また、核医学的治療においては、副作用が少なく、1 回の投与で長期間の効果が期待でき、原発巣のみならず全身の転移巣までを体中から放射線治療を行う新しい治療法となっている。癌の診断・治療を目的とした核医学診断・治療薬剤の新規開発、評価研究を行っている。

研究内容のキーワード：生物無機化学，放射化学，創薬，癌，金属イオン

教員リスト

教授：小谷 明

准教授：小川 数馬

助教：黄檗 達人

大学院学生数

博士前期課程 3 名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	11(1)
2010年	3(0)
計	14(1)

- 1) M. Hamada-Kanazawa, M. Kouda, A. Odani, K. Matsuyama, K. Kanazawa, T. Hasegawa, M. Narahara, M. Miyake "Beta-Citryl-L-glutamate Is an Endogenous Iron Chelator That Occurs Naturally in the Developing Brain." *Biol Pharm Bull.* 33(5) 729-737 (2010)
- 2) J. Taki, A. Inaki, H. Wakabayashi, K. Imanaka-Yoshida, K. Ogawa, M. Hiroe, K. Shiba, T. Yoshida, S. Kinuya "Dynamic expression of tenascin-C after myocardial ischemia and reperfusion: assessment by ¹²⁵I-anti-tenascin-C antibody imaging." *J Nucl Med.* 51(7), 1116-1122 (2010)
- 3) A. Pal, J. Balatoni, U. Mukhopadhyay, K. Ogawa, C. Gonzalez-Lepera, A. Shavrin, A. Volgin, W. Tong, MM. Alauddin, JG. Gelovani "Radiosynthesis and Initial In Vitro Evaluation of [¹⁸F]F-PEG6-IPQA - a Novel PET Radiotracer for Imaging EGFR Expression-Activity in Lung Carcinomas." *Mol Imaging Biol.* 2010 Sep 22. [Epub ahead of print] (2010)
- 4) Y. Shibayama, T. Higashi, K. Shimada, A. Odani, A. Mizokami, H. Konaka, E. Koh, M. Namiki "Simultaneous determination of salivary testosterone and dehydroepiandrosterone using LC-MS/MS: Method development and evaluation of applicability for diagnosis and medication for late-onset hypogonadism." *J Chromatogr B.* 877(25), 2615-2623 (2009)
- 5) Y. Nakabayashi, M. Tashiro, T. Yajima, M. Takani, A. Tani, T. Motoyama, A. Odani, O. Yamauchi "Adduct formation between ternary Pt(II)-amino acid-aromatic diimine complexes and flavin mononucleotide and its effect on redox properties." *Inorg Chim Acta.* 362, 777-783(2009)
- 6) K. Ogawa, K. Shiba, N. Akhter, M. Yoshimoto, K. Washiyama, S. Kinuya, K. Kawai, H. Mori "Evaluation of radioiodinated vesamicol analogs for sigma receptor imaging in tumor and radionuclide receptor therapy." *Cancer Sci.* 100(11), 2188-2192 (2009)
- 7) K. Ogawa, H. Kawashima, S. Kinuya, K. Shiba, M. Onoguchi, H. Kimura, K. Hashimoto, A. Odani, H. Saji "Preparation and evaluation of ^{186/188}Re-labeled antibody (A7) for radioimmunotherapy with rhenium(I) tricarbonyl core as a chelate site." *Ann Nucl Med.* 23(10), 843-848 (2009)
- 8) K. Ogawa, H. Kawashima, K. Shiba, K. Washiyama, M. Yoshimoto, Y. Kiyono, M. Ueda, H. Mori, H. Saji "Development of [⁹⁰Y]DOTA-conjugated bisphosphonate for treatment of painful bone metastases." *Nucl Med Biol.* 36(2), 129-135, (2009)
- 9) K. Ogawa, T. Mukai, K. Kawai, N. Takamura, H. Hanaoka, K. Hashimoto, K. Shiba, H. Mori, H. Saji. "Usefulness of competitive inhibitors of protein binding for improving the pharmacokinetics of

¹⁸⁶Re-MAG3-conjugated bisphosphonate (¹⁸⁶Re-MAG3-HBP), an agent for treatment of painful bone metastases." Eur J Nucl Med Mol Imaging. 36(1), 115-121 (2009)

10)K. Ogawa, T. Mukai. "Targeted imaging and therapy for bone metastases: Control of pharmacokinetics of bone-targeted radiopharmaceuticals." J Drug Del Sci Tech. 2009 19(3):171-176

11)K. Shiba, S. Nishiyama, H. Tsukada, K. Ishiwata, K. Kawamura, K. Ogawa, H. Mori "The potential of (-)-o-[¹¹C]methylvesamicol for diagnosing cholinergic deficit dementia." Synapse. 63(2), 167-171 (2009)

12)K. Shiba, T. Torashima, H. Hirai, K. Ogawa, N. Akhter, K. Nakajima, S. Kinuya, H. Mori "Potential usefulness of D₂R reporter gene imaging by IBF as gene therapy monitoring for cerebellar neurodegenerative diseases." J Cereb Blood Flow Metab. 29(2), 434-440 (2009)

13)G. Murasawa, H. Cho, K. Ogawa "Nonlinear electric reaction arising in dry bone subjected to 4-point bending." Mech Mater. 41(7), 810-819 (2009)

14)K. Ogawa "Technetium-99m radiopharmaceuticals : status and trends." CHAPTER 14. RADIOPHARMACEUTICALS FOR BONE METASTASIS IMAGING, (IAEA radioisotopes and radiopharmaceuticals series, ISSN 2077-6462 ; no. 1) 281-290 (2009)

日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2009年	2(0)	0	0	2(0)
2010年	0	0	0	0
計	2(0)	0	0	2(0)

○ 小谷明(他 11名) "元素 111 の新知識第 2 版"桜井弘編, 講談社, pp.218-219, 255-301 (2009)

○ 志賀英明, 鷺山幸信, 小川数馬, 山口博司, 間賀田泰寛, 天野良平, 古川 侃, 三輪高喜 "SPECT/CT を用いた嗅神経イメージング" 日本鼻科学会誌 48(2), 138-141 (2009)

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	2(0)	5(0)	2(0)	7(6)	16(6)
2010年	1(0)	5(1)	1(0)	15(11)	22(12)

計	3(0)	10(1)	3(0)	22(17)	38(18)
---	------	-------	------	--------	--------

共同研究

- 金沢大医 土屋弘行 新規白金抗がん剤の骨肉腫への応用
- 金沢大学際 柴 和弘 シグマ受容体標的放射性薬剤
- 金沢大医 滝 淳一 心機能イメージング
- 放医研 花木 昭 銅輸送経路
- 早稲田大 石原 浩二 ボロン酸
- ポーランド アダムミッキェビッツ大学 L.Lomozik ポリアミン-ポリリン酸基間相互作用
- スイス バーゼル大学 H. Sigel オリゴヌクレオチド金属錯体の pH 滴定による錯形成解析

科学研究費

- 2009 年(平成 21 年度) 文部科学省科学研究費 基盤(C) 小谷 明
「シスプラチン耐性に有効な白金錯体の化学特性と抗がん剤への応用」
- 2009 年(平成 21 年度) 文部科学省科学研究費 若手研究(B) 小川 数馬
「新規放射性薬剤を用いた包括的転移性骨腫瘍診断治療法の確立を目指した研究」

その他

- 2009 年(平成 21 年度) 第 23 回北國がん基金研究活動助成 小川 数馬
「癌の分子イメージングによる包括的癌診断・治療法の確立」
- 2009 年(平成 21 年度) 財団法人テルモ科学技術振興財団 一般研究助成 小川 数馬
「PET 分子イメージングによる癌骨転位の包括的診断治療法の確立」
- 2009 年(平成 21 年度) 第 21 回加藤記念研究助成 小川 数馬
「シグマ受容体を標的とした PET 薬剤の開発と包括的癌治療法の確立を目指した研究」
- 2010 年(平成 22 年度) 二国間交流事業共同研究 小谷 明
「生体系における水溶液中での非共有結合性相互作用の特異性の定量」
- 2010 年(平成 22 年度) 第 24 回北國がん基金研究活動助成 小谷 明・黄檗達人
「シスプラチンの体内作用形に着目した低副作用白金抗がん剤の開発」
- 2010 年(平成 22 年度) 研究成果最適展開支援事業 フィージビリティスタディ【FS】ステージ
小谷 明
「従来の問題点を克服した骨がん治療白金抗がん剤の開発」
- 2010 年(平成 22 年度) 研究成果最適展開支援事業 フィージビリティスタディ【FS】ステージ
小川 数馬

「PET 診断と放射線内照射治療のカップリングを可能とする転移性骨腫瘍用薬剤の開発研究」

特許

- 小谷明 “金属錯体およびこれを有効成分として含有する抗がん剤”特願 PCT/JP2011/ 58352, 特願 2010-08343
- 小谷明 “タンパク質とリガンドとの会合体の安定度定数を求める方法”特願 2010-000263
- 小谷明 “ビスホスホネート錯体”特許番号 P4463274

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座
博士前期課程 医療薬学専攻 医療薬学講座

臨床薬物情報学 Clinical Drug Informatics

沿革 薬学教育6年制の開始に伴い、2007年10月に実務実習を担当する臨床講座として教授1名、准教授1名、助教1名の構成で発足した。2009年4月に薬学系組織内の改編に伴い、教員2名が参加した。2010年4月に松下が教授に昇任、現在、教授2名、准教授1名、講師1名、助教1名で構成されている。

教育 博士前期課程 医療薬学専攻の講義「医薬品安全性学」「臨床薬物動態学」「医療コミュニケーション学」「薬剤経済学」と、臨床実習「臨床実務実習」を担当している。また、生命薬学専攻の「分子細胞生理学」を担当している。修士論文の研究指導を「臨床薬学情報学課題研究」として行っている。「医療薬学演習」として、医療薬学に関連する論文紹介、ならびに個々の研究成果を発表する週1回のセミナー・コロキウムを、また、「症例解析」に関する勉強会を週1回行っている。

薬学類 1年次において「細胞分子科学」「初学者ゼミ」、2年次「機能形態学 III」、3年次「薬剤学 II」「製剤学」「薬局経営論」「基礎創薬論」、4年次「調剤学総論」の講義を担当または分担している。また、3年次「臨床薬学演習 I」、4年次「臨床薬学演習 II」「医療における薬を学ぶ III」「薬物治療演習」の演習・実習を、5年次「薬局実習 I」「薬局実習 II」「病院実習 I」、6年次「病院実習 II」の演習・実習も担当する。4年次からの卒業研究である「薬学研究」を担当している。

研究 市販後の医薬品の臨床における使用で起こる様々な問題点の解決と、薬物治療の最適化に資する科学的根拠を明らかにため、薬物動態や生化学的検討を行っている。また、ファーマシューティカルケアを実践でき、問題発見・解決力に優れた薬剤師育成のための教育プログラム開発も行っている。このほか、医薬品適正使用の推進と地域医療への貢献に寄与するための薬剤師業務の社会的な調査と今後の方向性についても研究している。以下に現在の研究テーマについて記載する。

1) ミコフェノール酸およびバルプロ酸の成長過程における体内動態変動要因

- ・ミコフェノール酸は臓器移植後のGVHD回避に使用される。本剤のPK/PDについて情報が乏しく、個体間・個体内変動が大きい薬剤でもある。また、成長過程で体内動態変動を示唆する結果が得られている。この現象はラットでも見られ、その要因が腸肝循環能の変化によることを明らかにした。
- ・抗てんかん薬バルプロ酸はTDMにより血漿中薬物濃度の管理が必要な薬物で、小児から成人まで

広く汎用されている。本剤はミコフェノール酸と同様にグルクロン酸抱合を受けて腸肝循環される薬剤で、成長過程で体内動態が変動していると考えられ、現在、臨床情報の解析と基礎的検討を行っている。

2) Poloxmer 407 誘発脂質異常症モデルラットにおける薬物動態変動因子の解明

脂質異常症患者に対して合併症等の薬物療法をどのように個別に調節するか、その指針は無い。そこで、Poloxmer 407 誘発脂質異常症モデルラットを用いて薬物動態変動因子の検討を行った。その結果、①脂質異常によって肝血流律速薬物のプロプラノロールのバイオアベイラビリティが上昇する、②クリアランス律速薬物のプロブコールの AUC が上昇することを明らかにし、その機構として、血流量、各薬物の血漿蛋白結合率、胆汁排泄の変動が関与する知見を得た。

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

LEMS が希少疾患であるため、3, 4-DAP の適切な投与量や薬物動態に関する情報が殆ど知られていなかったが、3, 4 - DAP がラット血漿中からの消失が早いにもかかわらず筋肉内組織濃度が高く維持されていることを明らかにした。その機構を明らかにするとともに、患者および健常人での服薬タイミングと薬物動態変動について更なる検討を行っている。

4) 吸入製剤の服薬指導に貢献するための科学的根拠の構築

懸濁性吸入製剤はデバイスの操作方法の適切な指導が治療上重要であるが、その操作方法は経験的でありまな点があり、科学的根拠に乏しい。これまでの検討で、吸入製剤の振とう回数、振盪方法の違いによって噴霧量が変動することを定量的に明らかにしてきた。今後、その結果を服薬指導へのフィードバックを目指している。

5) ゲムシタビン投与時に生じる血管痛の発現機序の解明

代謝拮抗剤であるゲムシタビン (GEM) は、特徴的な有害事象として投与中に血管痛が生じるが、その発現機序は明らかになっていない。そこで、血管痛動物モデルを用いて、GEM 誘発性血管痛の発現機序と予防対策の検討を行っている。

6) がん化学療法施行患者における嗅覚異常の実態調査と栄養状態との関連

抗癌剤の投与により生じることがある嗅覚異常は生命予後に大きく影響を及ぼさない有害事象であるため、見過ごされている可能性が高い。そこで、簡易型嗅覚機能検査キットを用いてがん化学療法施行患者における嗅覚異常の実態を調査した。また、嗅覚異常と低栄養状態に関連があることを示唆する報告もあるため、がん化学療法施行患者の嗅覚機能と栄養状態の関連を検討している。

7) 乳がんにおける癌関連分子発現と化学療法奏効率の相関

乳がんのアントラサイクリン系抗がん剤の治療予測について、乳癌幹細胞のマーカーALDH1 (aldehyde dehydrogenase 1) の発現する症例において化学療法耐性を示すことから、アントラサイクリン系の効果予測因子になることが示唆された。

8) ニプラジロールのラット視神経保護作用

一酸化窒素 (NO) 放出作用を持つ抗緑内障治療薬であるニプラジロールによる NO 放出が視神経細胞生存効果及びヘムオキシゲナーゼ-1 発現誘導, 軸索伸長促進に関与していることが示唆された。

9) Am80 による中枢神経再生作用とそのメカニズム

レチノイド系薬 Am80 (タミバロテン) が視神経細胞に働きミッドカイン (MK) を介して軸索伸長促進作用を示すことを明らかにした。また, Am80 の軸索伸長促進作用には Akt リン酸化が関与していると考えられる。

10) 在宅医療における薬剤師の役割

在宅医療における保険薬局および薬剤師の役割が重要になってきている。現在, 高齢者の居宅における薬剤管理の実態と薬剤師の介入について調査している。

11) 薬学6年制における薬剤師実務実習の確立

医療現場で貢献できる問題解決能力のある臨床薬剤師の育成を目指し, 6年制薬学における実務実習の附属病院薬剤部およびアカンサス薬局における実習で, 実務実習モデル・コアカリキュラムの実施法を確立した。

研究内容のキーワード: 薬物動態, 薬物治療モニタリング, がん化学療法, 神経再生, 薬学教育, 在宅医療

教員リスト

教授: 荒井 國三, 松下 良,

准教授: 石崎 純子

講師: 大柳賀津夫

助教: 菅 幸生

大学院学生数

博士前期課程 5名

博士後期課程 1名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2009年	5 (2)
2010年	4 (1)
計	9 (3)

1) J. Ishizaki, Y. Waki, T. Takahashi-Nishioka, K. Yokogawa, K. Miyamoto: Selective drug delivery to bone using acidic oligopeptides. *J. Bone Miner Metab.* 27(1), 1-8 (2009)

2) Y. Matsuo, T. Ishihara, J. Ishizaki, K. Miyamoto, M. Higaki, N. Yamashita: Effect of betamethasone phosphate loaded polymeric nanoparticles on a murine asthma model. *Cell. Immunol.*,260(1), 33-38 (2009)

3) S. Ohno, S. Kyo, S. Myojo, S. Dohi, J. Ishizaki, K. Miyamoto, S. Morita, J. Sakamoto, T. Enomoto, T. Kimura, Y. Oka, A. Tsuboi, H. Sugiyama, M. Inoue: Wilms' Tumor 1 (WT1) Peptide Immunotherapy for Gynecological Malignancy. *Anticancer Res.* 29(11), 4779-4784 (2009)

4) M. Fujimoto, K. Mihara, J. A. Jorgenson, K. Otsuka, M. Aburada, T. Kawada, J. Ishizaki, K. Miyamoto, M. Otsuka: Effect of paddle-shaft position on the dissolution rate of sodium diclofenac tablets and the equivalence assessment of a generic product. *Dissolution Technol.* 16(4), 29-34(2009)

5) M. Banno, H. Ibata, T. Niimi, S. Sato, R. Matsushita The Usefulness of Inspiratory Flow Rate during Inhalation Corticosteroid Therapy in Asthma. *Respiration* 78(4):387-392(2009)

6) J. Ishizaki, A. Fukaiishi, C. Fukuwa, S. Yamazaki, M. Tabata, T. Ishida, Y. Suga, K. Arai, K. Yokogawa, K. Miyamoto: Evaluation of Selective Competitive Binding of Basic Drugs to α 1-Acid Glycoprotein Variants. *Biol. Pharm. Bull.* 33(1), 95-99 (2010)

7) M. Fujimoto, K. Mihara, J. A. Jorgenson, K. Otsuka, M. Aburada, T. Kawada, J. Ishizaki, K. Miyamoto, M. Otsuka: Effect of paddle-shaft position and inclination of dissolution apparatus on the dissolution rate of carbamazepine tablets and the equivalence assessment of generic drugs. *Dissolution Technol.* 17(2), 36-45(2010)

8) H. Sashida, H. Satoh, K. Ohyanagi, M. Kaname. Novel Oxidative Ring Opening Reaction of 1*H*-Isotelluro-chromenes to Bis(*o*-formylstyryl) Ditellurides. *Molecules*, 15: 1466–1472(2010)

9) H. Sashida, M. Kaname, K. Ohyanagi. Tin-Tellurium Exchange Reaction in Tin-Containing Heterocycles: A New Entry for the Preparation of Tellurium Heterocycles. *Heterocycles* 82: 441–447 (2010)

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	0	0(0)	2(0)	2(0)
2010年	1	0(0)	3(0)	4(0)
計	1	0(0)	5(0)	6(0)

- 菅 幸生, 熊崎雅史, 西上 潤, 竹田和喜, 川岸篤史, 石崎純子, 井口雅史, 宮本謙一, 荒井國三 エピルビシン液体製剤から凍結乾燥製剤への変更による静脈炎軽減効果の検討 癌と化学療法, 36 (1) , 93-96 (2009)
- 林 誠, 杉村勇人, 菅 幸生, 河原昌美, 相宮光二, 宮本謙一 シスプラチン化学療法における吃逆の危険因子に関する検討 医療薬学, 35, 89-95 (2009)
- 伊藤さつき, 石崎純子, 小柴美紀恵, 五十嵐康郎, 長田直人, 菅 幸生, 西村良成, 前馬秀明, 小泉晶一, 中尾眞二, 横川弘一, 崔 吉道, 宮本謙一: 小児と成人におけるポリコナゾールの血中濃度解析の比較 医療薬学, 36(4), 213-219 (2010)
- 大柳賀津夫, 新谷一博, 古閑健二郎 グリチルリチン高含有 PLGA マイクロスフェアの調製およびラット皮下投与後のグリチルリチンの胆汁中への排泄 薬学雑誌, 130(1), 103-111 (2010)
- 宮本悦子, 毎田千恵子, 脇屋義文, 多田昭博, 大柳賀津夫, 中川輝昭 学生の自己評価による「薬局実習到達目標」調査から見たコア・カリキュラム実施状況 日本薬剤師会雑誌, 62(3), 349-352 (2010)
- 疾患別薬物療法管理マニュアル
宮本謙一 監修, 荒井 國三 他編集 石崎純子, 菅 幸生他著 じほう (2010)

学会発表

計	総数（うち学生筆頭）				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009年	0(0)	0(0)	1(0)	18(7)	19(7)
2010年	0(0)	0(0)	0(0)	14(5)	14(5)
計	0(0)	0(0)	1(0)	32(12)	33(12)

共同研究

- 早稲田大学 大野 智, 大阪大学 杉山治夫 WT 1 ペプチドを用いた悪性腫瘍に対する免疫療法の第 I・II 相臨床試験
- 国立病院機構医王病院 駒井清暢 3,4-ジアミノピリジンの体内動態とその変動因子の検討

博士後期課程 生命科学専攻 動態生理学講座

ワクチン・免疫科学 Vaccinology and Applied Immunology

沿革 2010年10月、新設研究室として開設。

教育 博士後期課程 生命科学専攻 研究分野開設科目として、「寄生虫の生物学」および「ワクチン開発の現状と問題点」を担当している。博士前期課程 創薬科学専攻の総合科目「ワクチン概論」を担当している。総合薬学科／薬学類・創薬科学類 1年次前期「細胞分子化学」を分担している。2年次前期「分子細胞生物学 II」を担当している。3年次前期「生体防御学」を分担している。3年次前期「生物の扱い方を学ぶ I」の実習を分担し、基礎的な分子生物学の実験指導を行っている。創薬科学類4年次前期の「応用細胞機能学」を分担している。創薬科学類4年生の卒業論文の研究指導を行っている。

研究 本研究室の最も大きな研究目的はマラリアワクチンの臨床応用を実現することである。マラリア原虫はヒトと蚊という全く異なる宿主の中で多彩な増殖ステージを持ち、薬剤に対しても速やかに耐性を獲得する能力をもっている。マラリアの蔓延する地域では発展途上国が多く、高価なマラリア治療薬の導入は難しい上に、マラリア感染を媒介する伝播性の高いハマダラカの存在はマラリアのコントロールをいっそう困難にしている。本研究室では、分子生物学的手法、免疫学的手法ならびに応用昆虫学的手法を駆使し、画期的なマラリアワクチンを開発し、国際予防医療に寄与することを最終ゴールと考えている。

A) 次世代ワクチンベクターの開発研究

本研究室では昆虫ウイルスであるバキュロウィルスのワクチンベクター化 (BACULOVIRUS-BASED VACCINE; BBV) に取り組み、マウスマラリアモデルでその効果を証明した (*Virology* 2003)。現在、製薬企業と共同で細胞性、液性両免疫をともに活性化する改良型 BBV ベクターを開発し (2008年国際特許取得済)、マウスマラリアモデルで100%の完全な感染防御効果を確認している (*Infect Immun* 2009, 2010)。この成績は、過去の文献上でも最高の感染防御率である。BBV はアジュバントなしで単独で有効性を発揮することが可能であり、注射器を用いない点鼻接種により感染防御免疫を誘導する大きな利点があり、しかも宿主特異性があるためヒトに感染しない安全性の高いワクチンとして期待される (*Infect Immun* 2010, *PLoS ONE* 2010)。

B) マラリア伝播阻止ワクチンに関する研究

マラリア伝播阻止ワクチンは蚊の中に移行したマラリア原虫の受精やオオキネート／オオシストの形成を阻止する。本研究室ではインペリアル大学（イギリス）、ジョンズホプキンス大学（アメリカ）の研究グループと共同で新規の伝播阻止BBVワクチンの作製を行っている。本BBVワクチンを接種したマウスをマラリアに感染させた後、ケージの中でこのマウスを吸血した蚊の中腸内を調べてみたところ、対照群と比較して顕著にマラリア原虫数が減少していることが実証された。本ワクチンはマラリア蔓延地域において、さらなる感染の拡大を防ぐ予防用ワクチンとして期待される（*Vaccine* 2010a, b）。

C) ハマダラカ唾液に含まれる血小板凝集阻害分子の創薬への応用

吸血昆虫のうち、ヒトを吸血する蚊は高度に進化した戦略を持っている。蚊が吸血する際、口針を皮膚内に刺入し、末梢血管より吸血を行う。末梢血管を探り当てるために幾度となくプロービングとよばれる刺入出行動を繰り返すが、この作業をできるだけ短時間で終わらせるために、唾液を分泌し、血管拡張を促進する物質で血管の感知を容易にしていると考えられている。一方、プロービングにより鋭利な口針によって、末梢血管が傷つき鬱血する場合がしばしば見られる。このように蚊唾液中には血管拡張因子、血液凝固阻害因子、鬱血を許す血小板凝集阻害因子が含まれていることが知られているが、個々の分子についてはほとんど解明されていない。本研究でハマダラカのメスの唾液腺に特異的に発現している新規タンパク質 *Anopheline Anti-Platelet Protein (AAPP)* を発見した（*Blood* 2008）。AAPP はコラーゲン刺激による血小板凝集を著しく阻害し、ラットに静脈内投与するとコラーゲン刺激の *ex vivo* 血小板凝集を投与量依存的に抑制した。このように AAPP は新規抗血栓薬としての可能性を有しており、現在国際特許を取得し、製薬企業と共同で創薬研究を行っている（総説血液・腫瘍科 2009）。

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

教員リスト

教授：吉田 栄人

特任助教：伊従 光洋

大学院学生数

博士後期課程 0名

博士前期課程 0名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2009年	1(0)
2010年	6(0)
計	7(0)

1) Yoshida S, Nagumo H, Yokomine T, Araki H, Suzuki A, Matsuoka H.: *Plasmodium berghei* circumvents immune responses induced by merozoite surface protein 1- and apical membrane antigen 1-based vaccines. *PLoS ONE* 5:e13727, 2010.

2) Mlambo G, Kumar N, Yoshida S.: Functional immunogenicity of baculovirus expressing Pfs25, a human malaria transmission blocking vaccine candidate antigen. *Vaccine* 28:7025-9, 2010

3) Blagborough AM, Yoshida S, Sattabongkot J, Tsuboi T, Sinden RE.: Intranasal and intramuscular immunization with Baculovirus Dual Expression System-based Pvs25 vaccine substantially blocks *Plasmodium vivax* transmission. *Vaccine* 28:6014-20, 2010

4) Yamamoto DS, Nagumo H, Yoshida S.: Flying Vaccinator; a transgenic mosquito delivers a *Leishmania* vaccine via blood feeding. *Insect Mol Biol* 13: 391-9, 2010.

5) Yoshida S, Araki H, Yokomine T.: Baculovirus-based nasal drop vaccine confers complete protection against malaria by natural boosting of vaccine-induced antibodies in mice. *Infect Immun* 78:595-602, 2010.

6) Shamsul HM, Hasebe A, Iyori M, Ohtani M, Kiura K, Zhang D, Totsuka Y, Shibata K.: The Toll-like receptor 2 (TLR2) ligand FSL-1 is internalized via the clathrin-dependent endocytic pathway triggered by CD14 and CD36 but not by TLR2. *Immunology* 130:262-72, 2010.

7) Yoshida S, Kawasaki M, Hariguchi N, Hirota K, Matsumoto M.: A Baculovirus Dual Expression System-based malaria vaccine induces strong protection against *Plasmodium berghei* sporozoite challenge in mice. *Infect Immun* 77:1782-9, 2009.

日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2009年	0	1(0)	0	1(0)
2010年	0	0	0	0

計	0	1(0)	0	1(0)
---	---	------	---	------

- 周藤俊樹,吉田栄人: マラリア媒介蚊唾液腺由来抗血小板因子 AAPP の機能解析 (総説). 血液・腫瘍科 58:463-7, 2009.

学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2009 年	1(0)	0(0)	1(0)	7(3)	9(3)
2010 年	0(0)	2(0)	0(0)	4(1)	6(1)
計	1(0)	2(0)	1(0)	11(4)	15(4)

科学研究費

- 平成 21-23 年度ヒューマン・サイエンス政策創薬総合研究・国際共同研究 吉田栄人 (分担)
「新しい結核治療ワクチンの開発 (ヒトの結核感染に最も類似のカニクイザル・モデルを用いた)」
- 平成 21-24 年度文部科学省科学研究補助金 (基盤研究 B) 吉田栄人 (代表)
「トランスジェニック蚊を用いたマラリア原虫-唾液腺の相互作用の解明」
- 平成 21 年度 JST A-STEP FS ステージ 探索テーマ 吉田栄人 (代表)
「バキュロウイルスデュアル発現システムを用いた次世代マラリアワクチンの開発」
- 平成 21-22 年度日本学術振興会二国間交流事業共同研究 (英国) 吉田栄人 (代表)
「Pvs25 発現マウスマラリア原虫を用いた新規三日熱マラリア伝播阻止ワクチンの評価」
- 平成 18-21 年度文部科学省科学研究補助金 (基盤研究 B) 吉田栄人 (分担)
「新しい結核ワクチンによる強力な結核感染治療効果とキラー T 細胞分化誘導機構の解明」

その他

- 平成 21-22 年度大塚製薬株式会社学術研究寄附金 吉田栄人
「Vaccine Development for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases」
- 平成 21-22 年度大塚製薬株式会社学術研究寄附金 吉田栄人
「ハマダラ蚊由来の新規タンパク質 Anopheles Anti-Platelet Protein (AAPP) の機能評価」