

II 藥學系

第1章 薬学系の現状と課題

1. はじめに

1-1. 現状の概要

本学において「薬学系」とは、正式には教員組織の名称を指す。しかし、以下に述べるように、教員の所属組織の多様化と組織を横断した連携、担当する教育組織の細分化など、薬学の教育・研究に関連する体制が複雑化していることから、各組織を厳密に区別すると却って分かり難いことがある。そのため、関連する複数の組織の全体若しくは一部を指して「薬学系」と称するものとする。以下に薬学系の組織の現状を記す（平成27年9月現在）。

教員の所属組織は医薬保健研究域薬学系であり、ここに49名が所属している。この他に、理事・副学長1名、新学術創成研究機構所属の准教授1名、学際科学実験センター所属の准教授1名、脳・肝インターフェースメディシン研究センター所属の助教1名が、薬学系の教育・研究を担当している。これらの教員は専門とする教育研究分野並びに後述する教員配置計画にもとづいて17研究室と2研究グループに分かれ、個々の教育研究活動を担っている（別表。新学術創成研究機構並びに学際科学実験センター所属の教員については所属の教員配置計画による）。

学士教育課程としては、薬剤師教育を目的とする薬学類（6年制学士課程，入学定員35名）および創薬研究者の養成を目的とする創薬科学類（4年制学士課程，入学定員40名）の2学類がある。形式上は、11研究室が薬学類を、9研究室（分子生薬学の一部，及び語学系の国際薬科学研究室と2研究グループを含む）が創薬科学類をそれぞれ担当していることになっているが、実際には薬学系教員はこれらの区別なく両学類の学士教育をほぼ同等に担当している。例えば、本学では両学類を区別することなく一括で学生を入学させ、3年次後期から各学類に分かれる経過選択制を採っており、両学類に共通して必要な基礎薬学系を中心とする科目を3年次前期までは学類の区別なく開講している。また、卒業研究についても、薬学類は教授不在の研究室を除いた全ての研究室に、創薬科学類は一部の医療系と教授不在の研究室を除いた全ての研究室に、いずれも1名以上の学生を配属する制度をとっている。創薬科学類3年次のラボローテーション、薬学類4年次の共用試験なども担当学類に関係なく薬学系教員全体で担当している。

大学院教育課程は、平成24年度に、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程（入学定員38名）、同専攻博士後期課程（入学定員11名）、同研究科薬学専攻博士課程（入学定員4名）に改組され、現在に至っている。創薬科学専攻は一部の医療系を除く全教員が、薬学専攻は薬学系教員全員がそれぞれ担当している。創薬科学専攻博士前期課程は、本学創薬科学類並びに他大学薬学部4年制学科や他学部等の卒業生を対象とし、創薬科学者をはじめとする生命科学者の養成を目指している。創薬科学専攻博士後期課程は、さらに高度な知識や技能を養い、製薬企業等において新薬開発に関する研究や企画立案に携わる者、大学教員、公的機関での研究者、医療・厚生・薬事・環境等の分野での行政担当者などの育成・輩出を目的としている。薬学専攻博士課程は、薬学類をはじめとする6年制学科の卒業生を対象とし、臨床現場において指導的役割を果たす薬剤師、医療薬学教育・研究をリードする薬系大学教員、医療・厚生・薬事・環境等の行政担当者、新薬開発や臨

床試験等に携わる研究者などの人材育成を目指している。創薬科学専攻博士後期課程および薬学専攻博士課程には、後述するミッションの再定義にも記載されているとおり、創薬研究に従事している企業人や現職薬剤師などの社会人学生を積極的に受け入れている。

(別表)

薬学類 (類長：松下 良)

衛生化学	教授	早川 和一
	准教授	鳥羽 陽
	助教	唐 寧

精密分子構築学	教授	向 智里
	准教授	稲垣 冬彦
	助教	安田 茂雄

生体防御応答学	教授	中西 義信
	准教授	平山(白土) 明子
	助教	野中さおり

国際保健薬学	教授	木村 和子
	准教授	坪井 宏仁
	助教	吉田 直子

遺伝情報制御学	教授	松永 司
	准教授	猪部 学
	助教	若杉 光生

臨床薬物情報学	教授	荒井 國三
	教授	松下 良
	准教授	石崎 純子
	講師	大柳賀津夫
	助教	菅 幸生

分子薬物治療学	教授	加藤 将夫
	准教授	中道 範隆
	助教	増尾 友佑

ワクチン・免疫科学	教授	吉田 栄人
-----------	----	-------

第1章 薬学系の現状と課題

	特任助教	伊従 光洋
	助教	田村 隆彦

薬物代謝安全性学	教授	中島 美紀
	准教授	深見 達基
	助教	後藤 紗希

薬理学	教授	金田 勝幸
	准教授	檜井 栄一
	助教	宝田 剛志

分子生薬学（薬用植物園）	准教授	佐々木陽平
	助教	安藤 広和

創薬科学類（類長：国嶋 崇隆）

生物有機化学	教授	国嶋 崇隆
	准教授	北村 正典
	助教	山田 耕平

臨床分析科学	教授	小谷 明
	准教授	小川 数馬
	助教	黄檗 達人

薬物動態学	教授	玉井 郁巳
	准教授	中西 猛夫
	助教	小森 久和

機能性分子合成学	教授	松尾 淳一
	准教授	吉村 智之
	助教	谷口 剛史

活性相関物理化学	准教授	小田 彰史
	助教	福吉 修一

分子生薬学	准教授	後藤(中川) 享子
	助教	斎藤 洋平

国際薬科学	准教授	Ross, Gary
山下研究グループ	准教授	山下 克美
内山研究グループ	准教授	内山 正彦

1-2. 課題と将来計画

研究面では、創薬科学・生命科学研究において世界をリードする優れた研究成果を継続的に発信できる体制を早急に構築・整備する必要がある。当面は教員配置計画（後述）に定めた二つの主要研究課題を中心に据え、各課題を担当する研究室毎あるいは研究者個人毎のアクティビティーの向上を図るとともに、研究室の枠組みを超えた分野横断的研究や異分野融合研究を推進し、将来は学内外の研究組織との共同研究や研究連携体制の構築を目指す。そのためには核となる研究分野の立ち上げや強化、さらにそれらをリードする若手研究者の育成が課題である。ミッションの再定義（後述）で強みとして掲げる環境・毒性学、薬物動態関連分野は、教員配置計画の各主要研究課題の中心に位置づけられており、具体的には、これら研究分野のいっそうの強化を図ることになる。すなわち環境・毒性学分野においては環日本海域環境研究センター等との協力関係構築はもちろん、アジア地域を中心に国際的な研究連携体制の構築を目指す。薬物動態関連分野については、平成 27 年度から実施している先魁プロジェクト（後述）を中心の一つに位置づけ、教員配置計画にとらわれない新たな研究の枠組みのあり方をも探りつつ、研究強化を進める。また、新学術創成研究機構・革新的バイオコア・創薬分子プローブユニット（後述）を中心に広く薬学系教員との異分野融合型研究を推進する。将来的には、これらから生み出される研究成果を基に新しい研究拠点を学内に形成し、これを通して学外、更には海外の研究機関・組織等との共同研究へと展開していく。優秀な若手研究者の育成については、既に実施しているとおり、教員人事の厳格な運用により、内外の優秀な人材の発掘・登用を進める。中でも、平成 27 年度採用予定のリサーチプロフェッサー 2 名（テニユア・トラック准教授およびテニユア・トラック助教各 1 名）および創薬分子プローブユニット所属の若手主任研究者 1 名（テニユア・トラック助教）については、異分野融合研究の推進の旗手となる、意欲にあふれた有能な研究者の採用と育成を目指す。

教育面については、薬学教育に共通の指標として改訂された薬学教育モデル・コアカリキュラムの項目を網羅しつつ、さらに薬学系の学士課程教育並びに大学院教育における教育方針である、アドミッションポリシー、カリキュラムポリシーおよびディプロマポリシーに準拠した教育並びに講義科目を提供することが求められる。また、国際化に対応するために、外国人教員による英語授業を引き続き維持するとともに、学類および大学院教育における専門科目についても英語による授業科目を導入する必要がある。今後はこれらの講義を担当できる専門性を有し、同時に上述の研究を推進できる人材を教員配置計画に沿って採用していく。また、スーパーグローバル大学創成支援の構想と方針に従って、海外派遣・留学プログラムやインターンシップ先等の開拓と、単位認定に関するカリキュラム制度の整備等を図る。

薬学4年制課程卒業者に薬剤師国家試験受験資格を与える経過措置に基づいて、受験資格取得を得た本学卒業生は、平成25年度は2名、平成26年度は5名であった。平成27年度及び平成28年度はそれぞれ4名及び5名が資格取得を希望して、現在各自の必要科目を履修している。この資格取得に対しては、修得する科目について正規生と同等の教育内容を保証することが求められている。薬学類の正規生（定員35名）全員が本学附属病院薬剤部ならびにアカンサス薬局で実務実習を行う薬学類のカリキュラムにおいて、同等の環境を提供しつつ教育の質を維持するためには、単年度あたりに追加できる履修人数には自ずと制限がかかる。そのため安易な動機による資格取得希望者が増えないように、創薬科学類卒業生の就職や進路などについて特にケアが必要である。

一方、この経過措置は平成29年度の4年制学士課程入学生をもって終了し、平成30年度入学生からは受験資格を取得する道が絶たれることが、全国の薬学部・薬科大学で大きな問題となっている。つまり、高校生から見れば、他の理工農学系の学部と比べ薬学4年制学士課程の意義が希薄になる可能性が否定できず、同課程への入学希望者数や、入学生の学力に少なからず影響を及ぼすと考えられる。その結果、4年制学士課程卒業生の進路となる大学院への進学者数の減少や同課程修了生の学問レベルの低下、ひいては、最終的な受け皿となる製薬企業などへの人材供給難という社会的な影響が懸念される。本薬学系のミッションの再定義で示されている「人類の健康増進や医薬品の創製につながる先端的な基礎研究・応用研究分野で活躍する、高度で専門的な知識と技能を身につけた多様な人材の養成」の使命を果たすためにも、この問題への適切な対応を検討していく必要がある。今後は社会的な動向を見ながら、薬学類・創薬科学類はもちろん大学院も含め、入学定員、入試制度、さらに教育制度等についても見直しを検討する必要がある。

2. 薬学系における教育と研究

2-1. ミッションの再定義

金沢大学薬学系における強みや特色などの役割は以下のとおりである。

- 医薬保健学域の理念等に基づき、豊かな人間性、高い倫理観、幅広い教養を身につけた主導的な薬剤師を養成するとともに、人類の健康増進や医薬品の創製につながる先端的な基礎研究・応用研究分野で活躍する、高度で専門的な知識と技能を身につけた多様な人材の養成を行う。
- 創薬研究に従事している企業人等を受け入れ、最先端の知識と高い研究能力を兼ね備えた博士人材を育成する。また、現職薬剤師を受け入れ、高度な医療薬学関連の専門知識・技術及び優れた研究能力を兼ね備え、北陸・中部地方で主導的な役割を担う薬剤師を養成する。
- 環境や毒性学分野、薬物動態関連分野を中心に、医学・保健学・理工学系とも連携した研究展開や若手を中心とした研究を組織的に推進するとともに、次代を担う人材を育成する。

2-2. 教員配置計画

本学薬学系における教育は、研究能力の素養を有した上で医療に直接貢献する「主導的薬剤師」の養成、創薬を通じて健康に貢献する生命科学の素養を持つ「生命創薬科学研究者」の養成、およびこれら将来の薬学系教育を担う「教育・研究者」の養成を目的としている。教員は、この目的を

達成するために各教育課程に定めた教育方針に準拠した教育を保証する義務を負う。一方で、薬学類の教育においては、薬剤師教育という大きな社会的使命を果たすために、全国の薬系大学で統一された「薬学教育モデル・コアカリキュラム」に記載されている内容を確実に教授しなければならない。薬学系においては、このように求められる教育内容や講義科目を提供できる多様かつ適切な専門分野の人材を、雇用上限数という制約の中で全て確保・維持していかなければならない。

このような多様な専門分野の教員で構成される薬学系において、全教員は個々の分野において最先端の研究を展開し優れた成果をあげることが求められる。その上で、分野間で連携・協力し、特徴ある研究へと発展させ、その成果を持って人類の健康と福祉の増進に貢献することを薬学研究の使命としている。このような観点から、本薬学系では研究分野を「創薬を目指した薬学研究分野」と「健康な長寿社会の実現を目指した薬学研究分野」に大きく分類し、それぞれを主要研究分野として掲げる。そして、各分野の中でより重みをかけた研究領域を選定し、分野内ならびに系内全体での重点領域研究に対する多角的なアプローチで本学の特徴を発揮できるような研究体制の構築を進める。各主要研究課題の具体的な内容を以下に示す。

主要研究課題 1：創薬を目指した物質の創製と生体作用に関する薬学研究

生体と化合物間の相互作用に関する分子論的な基礎研究を基盤とし、新薬創出に有用な薬理標的の探索、活性物質の合理的デザインと効率的合成、毒性・動態評価からドラッグデリバリーに至るイノベーションな研究を学内外との連携により学際的に推進する。具体的には、(1) 神経系やがん等の生物学的特性に関する基礎研究の推進による新しい薬理標的の発見、(2) 薬理活性化合物の理論的デザインと合成や生体機能解明等に有用な新規分子変換技術ならびに薬効・毒性評価に有用な分子マーカーの創製、(3) 医薬品の毒性と有効性を規定する薬物代謝や薬物動態機構とその特性の理解による安全性に優れた個別化医療への展開に関する研究を進める。

担当者：国嶋崇隆，他 24 名

主要研究課題 2：健康な長寿社会を目指した生体と外的因子との相互作用に関する薬学研究

疾患の特性と発症メカニズムならびに医薬品、環境物質、微生物、生薬等、外的因子の生体への作用メカニズムの理解に関する応用研究を基盤とし、広く地域・国際社会の健康の推進と長寿社会の実現に貢献できる疾病予防と薬物療法に関するグローバルな研究を推進する。具体的には、(1) 医薬品、環境物質および生体内物質の評価や生体反応をモニターできる分析技術の開発に関する研究、(2) 世界各地域を起源とする微生物や環境物質の生体への作用と生体防御反応の理解による予防医療と治療法に関する研究、(3) 生薬およびその生理活性成分など国内外由来天然物の生体への作用と有効利用に関する研究、(4) こどもから高齢者にいたる健康増進に寄与する臨床薬学研究を推進する。

担当者：松下 良，他 23 名

2-3. 財務状況

薬学系における平成 25 年度および平成 26 年度の科学研究費並びに外部資金の獲得状況は別表のとおりである。

第1章 薬学系の現状と課題

科学研究費補助金（間接経費を含む）

年度 研究種目	平成25年度		平成26年度	
	件数	金額	件数	金額
特定領域研究	0	0	0	0
新学術領域研究	0	0	2	7,670,000
基盤研究（S）	0	0	0	0
基盤研究（A）	1	6,110,000	0	0
基盤研究（B）	9	48,310,000	10	34,710,000
基盤研究（C）	11	17,070,000	16	27,170,000
挑戦的萌芽研究	5	8,450,000	9	15,730,000
若手研究（S）	0	0	0	0
若手研究（A）	1	7,020,000	0	0
若手研究（B）	4	6,570,000	7	14,170,000
研究活動スタート支援	1	1,430,000	0	0
奨励研究	0	0	0	0
特別研究員奨励費	6	1,800,000	7	7,300,000
合計	38	96,760,000	51	106,750,000

外部資金（間接経費を含む）

年度 研究種目	平成25年度		平成26年度	
	件数	金額	件数	金額
受託研究	12	53,101,000	8	73,164,300
受託事業経費	0	0	4	10,337,500
補助金	0	0	2	41,370,000
民間等との共同研究	19	30,464,000	16	26,987,100
寄附金	29	53,767,000	33	38,173,960
合計	60	137,332,000	63	190,032,860

2-4. 新学術創成研究機構，先魁研究

平成27年度から薬学系が中心となって進めている研究プロジェクトの概要を以下に示す。

新学術創成研究機構ユニット

ユニット名：革新的統合バイオ研究コア・創薬分子プローブ研究ユニット

研究の概要：各種疾患に関わる既存および新規標的分子の探索を行うとともに、各標的分子に選択性を有する分子プローブ化合物を設計・合成する。そして、各化合物の特性ならびに疾患の診断と治療への応用性評価を行い、分子プローブとしての特性情報を付与した「創薬分子プローブライブラリー」を創出する。さらに構築されたライブラリーの利用によって、新学術創成研究機構内の他の研究ユニットはもちろん、学内外の生命科学研究者や研究機関との新たな連携や異分野融合研究へと展開する。

ユニット構成員：小川数馬（専任研究員，ユニットリーダー，准教授），三代憲司（専任若手主任研究員，テニユア・トラック助教，平成28年1月採用），国嶋崇隆 他8名（兼任研究員）

先魁プロジェクト（部局研究力強化型）

プロジェクト課題：研究領域間融合と研究教育の融合を目指した拠点形成による金沢薬学ブランドの創出（Core of Interdisciplinary Pharmaceutical Research in Kanazawa University）

研究の概要：毒性学・薬物動態学分野の強化と若手人材の登用・育成を目的とし、薬物、代謝物、栄養物、環境物質などの測定と、得られた結果の解析による生命現象の解明や産業界への応用を柱とする研究拠点の形成を目指す。若手研究員（リサーチプロフェッサー）1名が研究の中核を担い、形成された新たな拠点は、学内外共同研究の推進役として機能すると同時に、多様な研究者の輩出を担う学類・大学院生の教育の場を提供する。

プロジェクト構成員：加藤将夫（プロジェクトリーダー、教授）、若手研究員（テニユア・トラック助教、平成27年9月現在選考中）、玉井郁巳 他8名（プロジェクト担当者）

3. 学士課程（薬学類，創薬科学類）の現状と課題

3-1. カリキュラム

薬学類（6年制）と創薬科学類（4年制）は、学類別の入学試験を実施せず、一括した入学試験の後、3年前期まで共通のカリキュラムに従う。これにより、入学後に十分な時間をかけて自分自身の適正、興味、希望を見極めた上で、どちらの学類に進学するかを決定することができる。現状では、薬学類進学希望者数が定員より多いため、必ずしも学生の適正や希望だけでなく、その成績によって進学先が決まるケースがある。そのため、学業の本来の目的よりも、Grade Point Average (GPA) 値を上げることに主眼を置いた点数至上主義が経過選択制の弊害となっている。一方で、公正な成績判定や成績基準の透明化が、学生の進学先に大きく影響するため、薬学系ではシラバスの質の向上に早くから取り組んでいる。すべての学生に対し公平な教育機会と成績判定を与えることができるよう細心の注意を払っている。

薬学教育の改革を目指した新しい薬学教育モデル・コアカリキュラムが文部科学省から発表され、薬学系では、平成27年度からのカリキュラム改訂を行うための準備を進めてきた。このモデル・コアカリキュラムは、薬系大学を卒業し薬剤師免許を取得した薬剤師が持つべき資質を前提として必要な教育カリキュラムの内容を定めたものであり、本学では薬学類のみが対象となる。しかし、経過選択性のため創薬科学類に進学する学生も影響を受けるため、創薬科学類のカリキュラムも併せて改訂することとした。薬学類においては特に、実務実習や事前学習の内容が大きく変更となった新しいカリキュラムが、平成27年度から実施される予定である。

3-2. 学生募集・入学試験

平成18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学科制と入学時は一括で3年生後期から分かれる経過選択制が導入された。6年制課程を卒業すると、薬剤師国家試験の受験資格が授与されるのに対して、4年制課程卒業者のほぼすべてが大学院に進学する。したがって、2つの学科（学類）の求める人材には違いがある。従来、入試、その他で、それぞれが異なるアドミッションポリシーとなっていたのを改めて6年制と4年制のものに統一した。

薬学類

- ・チーム医療の一員として薬を用いた医療に主導的に関わる薬剤師を目指す人
- ・生命薬学の領域において国内外で活躍する研究者を目指す人

創薬科学類

- ・人類の健康増進や医薬品の創製を通じて社会に貢献することを希望する人
- ・生命科学の領域において国内外で活躍する研究者を目指す人

なお、AP改正の際には将来的にAPを元に様々な目標を定めることになるので簡潔にすることを心掛けた。

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、一括して入試を行なっている。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もらい、いずれの学科に進学するか自身で決定するためである。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おり、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事態が生じている。この事態は本学の薬剤師国家試験合格率の高さの原因の一つと考えられる反面、大学がスーパーグローバル事業として1,2年生に提供しようとしている海外留学制度には目を向けられない可能性もある。また、暗記中心の勉強を推進してしまうこと、すなわち、物事を広くとらえて本質を理解するための論理的な思考・判断力が養成されにくくなる負の面が考えられる。

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、Admission Office（AO）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が「化学」1科目から「物理」と「化学」2科目に指定された。変更直後の平成21年度前期日程入試における低倍率を深刻に受けとめ、平成21年度、22年度に薬学系教員の高校訪問による啓蒙と調査を行った。同時にAO試験については以下の改革を実行した。1) センター試験の難易度に柔軟に対応するため、平成22年度からAO入試の大学入試センター試験足切りレベルを80%から概ね80%に設定、2) AO入試の実施時期を平成23年度より1月早めて11月中～下旬に設定、文化祭等高校の9月行事との重なりを避けてAO出願を9月から平成24年度以降10月に、延期した。しかし、AO入試の2次試験受験者数は平成21年度より20名、21名、21名に対して、合格者は5名、4名、7名と、定員15名を大きく下回ったため、平成24年度のAO入試の定員を従来の15名から5名に削減し、前期日程入試の定員を10名増やして70名にした。平成24年度以降AO入試の2次試験受験者数は、10名、17名、16名、13名とやや減少したのに対し、合格者は4名、3名、2名、1名、と漸減している。AOのスクリーニングテストではそれなりの点を取っているのだが、センター試験で概ね80%が取れていない割合が増えている。ゆとり教育の受験生の学力低下、高校の進路指導が手間のかかるAO入試に生徒を振り向けない等が推定される。当AOが、実験を課す等一般に行われているAOとは一味違ったAOであることも影響しているかもしれない。現在文科省で議論されている高大接続システムでは、従来の資質・能力を統合した主体的な探求活動が模索されており、当AOスクリーニング試験はその手始めともいえる内容を持っている。平成28年度からは、自己推薦書なし、つまり高校の先生の指導なしで応募ができる

ようにして生徒が応募しやすいように改善した。一方、前期受験者は平成 24 年度以降 193 名 (2.8 倍), 158 名 (2.3 倍), 187 名 (2.7 倍), 183 名 (2.6 倍) と大学が目標としている 3 倍には達していない。当学類は物理的な考え方が薬の理解には必須と考え、理科を医学部と同じ「物理」「化学」指定にしておき「生物」では受験できないことが影響しているかと思われる。が、単に倍率を上げるために安易に科目を減らすべきではないと考えている。平成 25 年度の低倍率はセンター数学 I, 国語が難化し平均点が 26 点低下し、受験生が安全策をとったためと考えられたため、センター試験で失敗しても取り戻す機会ができるよう、平成 27 年度入試から前期個別試験配点を、センター 800 点、個別 800 点の計 1600 点から、前期個別入試科目の数、物、化、英をそれぞれ 100 点プラスしてセンター 800 点、個別 1200 点の計 2000 点に変更した。結果、個別試験の高得点組が合格するパターンは従来と同じであるが、センターで高得点を上げたにもかかわらず不合格となる生徒数が増加していた。帰国子女入試及び私費外国人留学生入試についても、前期同様の配点変更がなされた。前期合格者は 74 名, 74 名, 76 名, 77 名であった。

AO 入試が始まった平成 21 年度より、AO 合格者と前期個別合格者のセンター入試成績を比較し、毎年 AO 合格者が前期個別合格者以上の成績を取っていることを確認している。最近では、AO と前期のダブル受験組が増え、前期合格組を含めると比較的高い合格率を示している。AO 合格者の入学後の成績は、前期入学者と同様入試成績には無関係である。これは、入学後の成績が本人達のモチベーションに大きく依存することを示唆するものと考えられる。近年全国の大学において、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、当薬学系では当初からセンター試験による学力確保を確保する先進的な入試制度を採用しており、今後は生徒のモチベーションが入試に反映されるような AO 入試制度の改革が望まれる。前期試験については、文科省が平成 31 年からセンター試験を新しい試験に変更すること、大学が行っている個別試験を大学自身が改革するよう要求しており、今後改革を進めていくことになると予想される。

入学生の地域分布を解析すると、平成 21 年度、23 年度、25 年度、27 年度と隔年ごとに北陸 3 県出身者が半数を占めるという特徴が認められる。

平成 27 年度より理数科目の高校カリキュラムの変更に伴う入試方法 (科目設定など) をこれまでの入試に揃える形で決定し、平成 23 年度に高校へ告知した。また、平成 28 年度より変更となる国社英についても同様に高校へ告知した。平成 27 年度入試における新カリキュラムの影響は、センター得点が旧カリ組に大きく有利であったため不明である。理科に関しては高校で実験を行っていない生徒数が増えていた。文科省が目指す多様な選抜の平成 32 年度開始に向けて、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。

3-3. 学類選択

薬学類・創薬科学類は、入学時に一括で募集され、3 年前期終了後に各学類へ配属される。それぞれの定員は入学者数に応じ、入学年度ごとに決定されるため、他の学年の学生に配属先が左右されることはない。学類配属は、学生の希望と 3 年前期までの学類選択 GPA の順位により決定される。学類選択 GPA とは、全科目 GPA とは異なり、GPA 算出の対象となる科目を共通教育における基礎科目、専門基礎科目、専門科目に限定したものである。また、学類配属後の円滑な教育を担保する

ため、学類配属要件として共通教育科目および専門科目の履修ならびに修得要件が厳密に定められている。

3-4. 薬学共用試験

本学では、6年制薬学教育が導入された平成18年度に、4年制学士課程の創薬科学類と6年制学士課程である薬学類が併設された。このうち薬学類では、大学で学んだことを深く理解し実践する場として、医療現場における“参加型”の実務実習が必修科目として設けられている。また薬剤師資格を持たない学生が病院や薬局において参加型実習を実施するための必須要件として、患者の同意はもとより、「学生が薬学の適切な知識、技能、態度を有すること（行為の妥当性）」という資質の確認が求められた。そこで、実務実習に臨む学生は薬学共用試験で一定基準を上回る成績を修めることが実務実習を行う必須条件である。薬学類の4年次修了までにこれを受験し、合格した者のみに学外実務実習を受けることが認められる。薬学共用試験は「知識および問題解決能力を評価する客観試験」(Computer-Based Testing: CBT)と「技能・態度を評価する客観的臨床能力試験」(Objective Structured Clinical Examination: OSCE)からなり、薬学共用試験センターの管理下に各大学で実施される。

今後の課題として、薬学共用試験センターの管理体制が改善されて CBT と OSCE の実施にかかる教職員への負担が軽減されることが挙げられる。

薬学共用試験 CBT

CBT の運営は、平成19年度に薬学部（現薬学系）内委員会として設置された「CBT 委員会」が担当している。試験は実施時間が異なる3つのゾーンに分かれており、それぞれに主任監督者1名、監督者2名、正副実施責任者各1名、正副システム管理者各1名、および共用試験センターから派遣されるモニター1名が配置される。現在では、CBT 委員会の委員だけでなく、薬学の全教員がなんらかの役割で CBT の実施に関わるようになってきている。なお、本学教員も他大学で実施される CBT におけるモニター員として共用試験センターへ供出されている。

CBT は、薬学共用試験センターサーバ、本学 CBT 中継サーバ、受験用クライアント PC、およびそれらをつなぐネットワークを利用して行われる。これらシステムの保守管理が重要であり、平成24年度にドメインコントローラーのサーバ類の更新や学生用端末 PC の OS アップグレードなどが行われ、平成25～26年度にはシステムやソフトウェアの保守管理を行った。本試験の4ヶ月前に“体験受験”が実施され、システム作動状況の確認とともに、受験する学生と実施にあたる教員の準備が行われる。さらに、体験受験、本試験並びに（必要であれば）追・再試験の直前にテストランを行い、システムトラブルの発生を未然に防ぐよう努めている。第1回本試験（平成21年度）においてシステムトラブルが原因で、本試験を中止し、後日、リカバー試験を行うこととなったが、平成22年度以降はトラブルなく実施している。

中継サーバを利用して行われた CBT 問題作成の第4期（平成21年度）から第6期（平成23年度）までは薬学系教員全員が協力してこれに取り組んだが、薬学共用試験センターの問題作成システムの変更により、今後は5年毎に各大学が作成することとなっている。本学は、第7期（平成24年度）に担当した。

平成 25～26 年度の体験受験および本試験の実施状況は以下の通りである。平成 21 年度の第 1 回から平成 26 年度の第 6 回まで受験生全員が合格しており、また欠席者もなく、まだ追・再試験は実施されていない。

○平成 25 年 9 月 12 日（木）第 5 回体験受験実施：受験生 39 名

○平成 26 年 1 月 16 日（木）第 5 回本試験実施：受験生 40 名（うち科目等履修生 5 名）

○平成 26 年 9 月 11 日（木）第 6 回体験受験実施：受験生 40 名

○平成 27 年 1 月 15 日（木）第 6 回本試験実施：受験生 40 名（うち博士後期課程学生 1 名および科目等履修生 3 名）

薬学共用試験 OSCE

OSCE は、薬学内の「OSCE 委員会」が運営し、薬学全教職員の協力のもとに実施されている。さらに、北陸地区薬剤師会や病院薬剤師会から評価者の派遣、富山大学および北陸大学との連携、および本学医学系の標準模擬患者研究会の協力など、さまざまな機関からの助力を得ている。そして、薬学共用試験センターから計画実施の公正性などの評価を受け、試験の客観性、厳格性、および公平性が維持されている。一方、本学から薬学共用試験センターの OSCE 実施委員会に委員を派遣してセンター運営に協力している。平成 25 年度は 40 名受験して全員合格、平成 26 年度では 40 名受験して全員合格と、高い実績が得られている。

3-5. 実務実習

本学では、豊かな人間性と高い倫理観を持った職業人としての薬剤師養成と同時に次世代の医療薬学教育研究者養成を目指し、薬学類の 4 年次生に対して全国薬科大学・薬学部に共通の試験として薬学共用試験を実施している。これに合格した学生は、5 年次に 22 週間にわたる薬局（11 週）と病院（11 週）での実務実習を受講する。なお、平成 18 年度に薬学 6 年制が導入された際に、経過措置として創薬科学類卒業生が薬剤師国家試験受験資格を取得できる制度が設けられた。本学ではその枠を 5 名程度設定しており、その制度に適合した創薬科学類卒業生も実務実習に加わる。実務実習では、薬学系の臨床系教員等が金沢大学附属病院薬剤部や各病棟のスタッフ、アカンサス薬局、および市中薬局の薬剤師との連携を密にはかることにより、実習の水準維持と標準化、および問題解決能力の醸成を担保している。

「薬局実習 I」はアカンサス薬局にて実施され、大学臨床系教員と指導薬剤師が開局薬剤師としての基本的なスキル（院外処方せんの応需、患者への服薬指導、調剤業務等）の教育にあたっている。これに続く「薬局実習 II」は市中薬局で行われ、臨床指導薬剤師の称号を付与された指導薬剤師が指導にあたり、受講生は市中薬局での通常の薬剤師業務に加え、在宅医療、学校薬剤師業務、および一般用医薬品の服薬指導も体験する。実習終了時に臨床指導薬剤師も参加する薬局実習報告会が開催され、受講生による発表が行われる。このように、形態の異なる二つの薬局で学ぶことにより学生が多様な臨床経験をえられる教育体制がとられている。

金沢大学附属病院での「病院実習 I」では、まず約 3 週間にわたる基礎薬剤業務実務実習が実施され、受講生は各部署（医療安全、一般調剤、注射薬調剤、一般製剤、無菌製剤、治験薬の調剤と管理、医薬品管理、中毒医療、副作用回避、医薬品情報（Drug Information; DI）、外来化学療法、フィ

ジカルアセスメント)を体験する。約8週間の病棟実務実習がこれに続き、学生は1病棟に1名ずつ配属されて病棟専任の指導薬剤師からマンツーマンの指導を受ける。さらに、病棟グループ内の他病棟の業務も体験できるよう工夫がなされている。この間に、病棟カンファレンスや栄養サポートチーム (Nutrition Support Team; NST), 感染対策チーム (Infection Control Team; ICT), 緩和ケア等の各種チーム医療ラウンドやカンファレンスへの参加が行われ、さらに実症例での薬物治療モニタリング・投与設計 (Therapeutic Drug Monitoring; TDM), プレアボイド事例報告, および救急部実習なども実施される。最後に、病棟実習での症例のサマリーを SOAP (Subjective data, Objective data, Assessment, and Planning) 形式でまとめ、症例報告会で発表する。この会には指導薬剤師と学内教員も参加し、学生の臨床能力に加えて、課題解決能力、発表能力、および質疑応答能力の評価が行われる。

「病院実習Ⅰ」を履修後、より深く学びたい学生を対象として、アドバンスト実務実習としての「病院実習Ⅱ」を実施している。学生は同一または異なる病棟に3か月間配属されてチーム医療に参加し、経験した症例を踏まえて薬剤部での症例検討会において臨症的な課題あるいは業務上の改善について課題を設定して発表する。このプログラムの教育効果は大きいですが、選択科目であるため、卒業研究との関係で履修者の少ないことが課題である。

平成25年12月に薬学教育モデル・コアカリキュラムが改訂された。本学では、平成26年度にこれに沿ってカリキュラムを見直した。特に、医療の進歩と複雑化を反映させて、実務実習体制の大幅な改訂を行った。新カリキュラムでは、学習成果基盤型教育の考えに基づき、各教科と「学生の学習目標」との関連性を明確化し、学生の学習体制と教員の教育業務の便宜を図った。平成27年4月から新カリキュラムでの教育が開始されており、順次授業内容の充実を図っている。

3-6. 薬剤師国家試験

平成23年度(2012年3月)に最初の薬学6年制学生が卒業し、すでに4期生まで卒業している。この間、本学での新卒者の合格率は100-97.1-97.2-94.3%と推移し、高い数値を維持している。平成26年度の合格率94.3%は全国薬学系大学の中で第2位である。全体の平均合格率が平成23年度の95.3%から平成26年度では72.7%と年々低下する傾向にあるのに対して、本学が高い合格率を堅持していることは特筆すべきことである。平均合格率の低下は、国家試験では知識だけが問われるのではなく問題解決能力を問いかける傾向が強くなったためと予想される。本学卒業生の好成績は、3年次の学類選択まで継続して勉学に取り組むことによって得た基礎学力と、金沢大学附属病院における指導薬剤師による実務実習生へのマンツーマンの臨床教育が効果的な学習成果を与えているためだと考えられる。今後は、薬学教育モデル・コアカリキュラムの改訂で増加した臨床教育を、これまでと同じ期間に卒業研究と両立しながら効率的に教授する教育体制の構築が必要である。

4. 大学院課程(薬学専攻, 創薬科学専攻(博士前期・後期))の現状と課題

医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程は、平成22年度に改組された大学院医学系研究

科創薬科学専攻を経て、また創薬科学専攻博士後期課程と薬学専攻博士課程は平成 24 年度に改組し、現在に至っている。平成 26 年度に博士後期課程の第一期生が修了し、平成 27 年度には薬学博士課程の第一期生が修了した。

4-1. カリキュラム

博士前期課程は、導入、基礎、発展、先端、および実践科目群として階層化し、受講順序を推奨している。また、全科目を化学系、生物系、薬剤系、環境・分析系として 4 分野に分けるとともに、分野間で相互関連する科目を指示し、受講科目選択の参考とさせている。博士後期課程は、前期課程に比べ高い専門性を有する選択科目を用意して、受講者に選択を判断させている。薬学博士課程は、初期総合カリキュラム及び専門科目を医学系の教員とともに開講している。本専攻に適すると考えられる推奨科目を具体的に指示し、履修の参考とさせている。多様な科目を設けており、受講者の希望で選択可能である。いずれのカリキュラムについても、英語化への対応は 26 年度に 28 年度以降英語での授業科目を増やす基本方針を立てているが、今後は 4 学期制に向けた対応が必要である。博士後期課程と薬学博士課程については 3 年ないし 4 年間での受講であるため、受講年度の調整により長期の学外研修への対応は可能である。博士前期課程については、必修の 1 および 2 単位科目があるため二年以内の長期学外研修が容易ではないため、今後の具体的検討が必要である。

4-2. 学生募集・入学試験、定員充足

医薬保健学総合研究科創薬科学専攻（博士前期課程、及び博士後期課程）ならびに薬学専攻博士課程（4 年制課程）は、それまでの大学院自然科学研究科から改組し、博士前期課程は平成 22 年度から大学院医学系研究科創薬科学専攻を経て、また博士後期課程と薬学専攻博士課程は平成 24 年度に改組し、現在に至っている。それまでの理学・工学系専攻と共存していた自然科学研究科から、医学系および保健学系と薬学系を統合した現研究科への改組は、薬学・創薬科学研究の医学・医療への指向性をより明確に示したことになる。創薬科学専攻の博士前期課程（定員 38 名）は、本学の 4 年制創薬科学類並びに他大学の薬学部 4 年制学科や他学部の卒業生を対象としており、創薬を含む生命科学研究者の養成を目指している。平成 25、26 年度入試では各 37 名、36 名が入学して定員を概ね満たしており、修了後の進路は製薬企業を中心に研究開発職に就職した者が依然多い。一方、創薬研究者や大学教員、環境・衛生行政専門家等の養成を目指す博士後期課程（定員 11 名）は、平成 25 年度に 11 名が入学し、平成 26 年度には 10 月期入学を開始して 20 名が入学した（うち 7 名は外国人留学生）。しかし、博士前期課程からの内部進学者は 4 名（25 年度）と 3 名（26 年度）に留まっており、改善が求められる。次に、医療機関における指導的薬剤師や医療薬学教育・研究を担う薬系大学教員等の養成を目指す薬学専攻博士課程（定員 4 名）は、平成 25 年度に 5 名が入学したものの、平成 26 年度には 2 名しか入学せず、定員が少ないこともあって充足率に変動がある。特に、本学薬学類を卒業した内部進学者が 0 名（25 年度）、1 名（26 年度）であるのは望ましくない。これらの対策として、平成 26 年度に初めて博士後期課程・博士課程進学説明会を開催したほか、中部地区の国立大学法人附属病院薬剤部に対して臨床連携研究の提案と社会人博士課程募集の案内を送付した。より抜本的には、学類において研究マインドや将来への高い意欲を有する人材の確保・育

成の試みや、大学院博士前期の教育課程見直し等も考えられ、現在議論を行っている。

現在、創薬科学類卒業でかつ博士前期課程修了者に対しては、時限措置としてその後に必要な科目や実習の単位を取得すれば薬剤師国家試験受験資格を厚生労働省に申請できる。その受け入れ体制はほぼできているが、本来の薬学類の実習・演習などの教育の質を保ちつつ、希望者に同じ教育を提供するためには人数制限が必要である。今後、既卒生を含む希望者がさらに増加した場合の対応を整備する必要がある。

4-3. 学位授与

平成26年度に創薬科学専攻博士後期課程第一期生が修了した。入学者12名に対して10名が修了し学位授与率は83%であった。残りの2名のうち、1名は平成27年度も在籍中であり、残り1名は平成26年3月満期退学であった。規定年限内に学位授与に至らなかった状況を確認し、今後の受け入れや入学後の指導について対応すべきことがあるか検討することが課題である。博士前期課程については、入学者36名に対して修了者32名(89%)であった。残り4名のうち1名は在籍中であるが、3名は退学あるいは除籍であり、後期課程同様に受入れ・指導について適切であるか検討することが求められる。なお、薬学博士課程は平成27年度に第一期生が修了予定である。

5. 卒業修了生の就職

平成26年度薬学類卒業生のうち進学は3名、就職した32名の内訳は、病院薬剤師20名(63%)、調剤薬局6名(19%)、公務員4名(13%)、製薬企業2名(6%)であった。大学院創薬科学専攻博士前期課程修了生のうち進学は3名、就職した学生28名の内訳は、企業研究・開発・技術職24名(86%)、営業・総合職3名(11%)、薬剤師1名(4%、医学系研究科)であった。博士後期課程修了生10名は、製薬企業の研究・開発/技術職6名(60%)、公的研究機関1名(10%)、教員・ポストドク3名(39%)であった。薬学類の卒業生の90%は薬剤師として採用されている。なお、創薬科学類卒業生37名中35名は大学院創薬科学専攻博士前期課程に進学している。全体として概ね、本来の教育目標に沿った就職状況と判断できるが、薬学教育に携わる教員や指導的薬剤師の輩出も必要であり、大学院博士後期課程や薬学博士課程への進学者の増大による各方面への人材輩出が課題である。

薬学・創薬科学学生の就職活動支援として、リクルート、マイナビ、およびファーマウェブ各社から講師を招き、採用試験日程の概要、エントリーシート作成、面接対応、個人適性判断等々についてのセミナーを複数回にわたって開催した。薬学企業合同説明会は平成26年度については解禁直後の3月の実施は日程上の都合から平成27年4月に開催し、10病院を含む68社がブースを設けて学生に説明を行った。就職協定の改訂によって採用試験開始日の変更されることから、学生が対応について不安を感じており、採用試験動向に関する最新の情報を学生が得られる場を与える必要がある。また、就職活動を適切に進められるように、就職に関するセミナーや企業説明会の開催時期とその内容について状況を調査し、必要に応じて対応する必要がある。

6. 社会貢献と地域・国際連携

6-1. アカンサス薬局

アカンサス薬局は、薬学6年制が導入される以前の平成15年2月に、特定非営利活動法人(NPO)が経営する薬局として開局された。これは、当時の薬学部が臨床薬学教育を行える薬局の必要性を考え、石川県薬剤師会をはじめ多くの機関や個人の協力を得て実現した。薬学系の教授が薬局長を兼務する本薬局では、大学教員も加わって積極的に診療現場での教育が行える環境が整えられてきた。アカンサス薬局で実施される実務実習「薬局実習 I」においては、薬学系教員と実務実習指導薬剤師が実習生の指導にあたる。これにより、続いて市中薬局で行われる「薬局実習 II」にスムーズに移行することが可能となる。このように、本学の薬局実習では学生がアカンサス薬局と市中薬局という体制の異なる二つの薬局を経験することができる。実務実習以外にも、本薬局では薬学類・創薬科学類1年生を受講生とする専門基礎科目「医薬保健学基礎」における訪問見学、医学類5年生の臨床実習、および北陸大学薬学部生の早期体験学習が実施されている。平成26年10月には、運営体制の強化をはかるため他薬局勤務の薬剤師の協力を得ることとなったが、NPO法人による管理体制は維持されている。

アカンサス薬局は、診療を通じて地域医療に貢献するとともに、石川県薬剤師会実務実習薬剤師研修に協力して、地域の薬剤師が情報交換できる場を提供している。さらに、金沢大学公開講座の一環として一般市民向けの「薬局見学体験ツアー」を実施し、ジェネリック医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」の提供を平成21年に開始した。これらの事業にはアカンサス薬局職員と大学教員が連携して当たっており、本薬局は大学が社会と接点を持つ上で貴重な施設と位置づけられる。

新しい薬学教育モデル・コアカリキュラムでは在宅医療やプライマリケア等の実務実習の充実が求められ、大学が主体的に関与できる実習施設としてアカンサス薬局の必要性はさらに高まると予想される。

6-2. 身近な薬草勉強会

薬用植物園(分子生薬学研究室)では、毎月最終土曜日を基本に市民開放講座「身近な薬草勉強会」を開催している。自然に親しむことおよび正しい薬草・生薬の知識を市民に啓蒙することを目的に実施しており、開催は平成27年7月までに107回を数えている。参加者は毎回50~70名で、その内訳は市民(90%)の他、薬剤師や製薬企業の研究者、学生などである。薬剤師には日本薬剤師研修センターの受講シールが付与されるので、薬剤師の卒後教育の場ともなっている。参加者の住所は石川県が中心であるが、富山県や奈良県などからの参加者もいる。年1回は外部講師を招へいし、「加賀・能登の薬草シンポジウム」として野外観察会を含めた2日間の企画も設定している。

通常の定例会は午前10時から12時の2時間で、前半が座学、後半が薬用植物園の見学会である。

前半の座学は「毎回のテーマ」、「薬草茶の試飲」、「薬用植物園の見頃の植物」で構成される。学生が資料冊子を作成している。「毎回のテーマ」はその季節の見頃の薬用植物を取り上げ、形態、薬効、加工調製などを、パワーポイントや実物標本を使って解説する。「薬草茶の試飲」は「体を温め

る」,「夏バテによい」など季節に合わせたお茶を準備して味わってもらっている。薬草茶の材料はなるべく薬用植物園で採集したものを使用している。冊子に薬草茶のレシピや作り方も公開し参加者が自宅でも再現できるようにしている。「薬用植物園の見頃の植物」は研究室の学生による解説であり、後半に続く薬用植物園の見学会のための事前学習をしている。学生は植物写真付きの資料作りから担当し、参加者からも好評をいただいている。12月の定例会では薬草茶に替え、本格的な屠蘇散を作るのが恒例となっている。

後半は薬用植物園で見頃の植物を観察しながら一緒にまわるツアーを実施している。毎回参加される方もいるが、前回の勉強会から一ヶ月が経過すると植物が全く変わっており、異なる植物を観察することができる。収穫時期には収穫作業を見学や体験してもらうことも取り入れている。

現在、多くの大学の薬用植物園では同様の市民対象の薬草勉強会を実施している。金沢大学の特徴は、他に類を見ない規模の薬草栽培圃場を実際に見てもらうことで日本産生薬の重要性を理解してもらうことを意識していることである。参加者にはリピーターが多いことも特徴の一つである。平成25年より金沢大学ウェブサイトのトップページでも「身近な薬草勉強会」のお知らせを掲示していただいている。

6-3. オープンキャンパス

平成25, 26年度の薬学系オープンキャンパスは全学オープンキャンパスの一環として開催され、高校生に薬学という学問領域を知ってもらうことを目的として、研究体験、薬草園体験、模擬講義、模擬実験、模擬薬局、研究室見学ツアー、薬草園見学ツアーを企画した。両年度とも参加申込みが7月1日からウェブサイト上で開始されたが、薬学オープンキャンパスは全学で最も早く定員数に達し、その人気度がうかがえた。定員を超える参加申し込み者があった場合、他大学へ「薬学への招待」という形で参加を促し、広く高校生に薬学に興味を持ってもらうことを目的として、平成24年度に引き続き、日本薬学会北陸支部会による「薬学への招待：楽しい薬学部への1日体験入学」との共催で実施された。実際は、参加者の調整が問題なく行われ、金沢大学、富山大学、北陸大学間での調整は不要であった。

平成25年度は8月8日(木)と9日(金)に開催された。プログラムとして研究体験または薬草体験の一日コースおよび研究室見学コースを設定し、504名が参加した(定員480名)。一日コースでは、午前中は模擬講義、模擬実験、模擬薬局および研究室・施設見学を行い、午後は研究室での研究体験あるいは薬草園での薬草体験を行った。一方、研究室見学コースは午前または午後の半日で、模擬講義、模擬実験、模擬薬局および研究室・施設見学を行った。模擬講義は松永教授による「遺伝子の傷とがん」と後藤准教授による「天然の恵みと医薬品」のテーマで開催された。研究体験は、薬物動態学研究室、精密分子構築学研究室、活性相関物理化学研究室、生体防御応答学研究室の4研究室が、薬草体験は資源生薬学(現・分子生薬学)研究室が担当した。

平成26年度は8月7日(木)と8日(金)に開催された。プログラムとして研究体験または薬草体験の一日コースおよび研究室見学コースを設定し、482名が参加した(定員480名)。雨天であったことも影響し、例年より欠席・キャンセルが多かったと考えられる。過去数年開講してきた模擬講義を廃止し、実験体験、模擬薬局、施設見学等を充実させ、引率型から自由見学型に変更した。

また、新たに薬草園見学ツアーを設定した。一日コースでは、午前中は実験体験、模擬薬局および研究室・施設見学を行い、午後は研究室での研究体験あるいは薬草園での薬草体験を行った。一方、研究室見学コースは午前または午後の半日で、実験体験、模擬薬局および研究室・施設見学を行った。研究体験は、薬物学研究室、精密分子構築学研究室、ワクチン・免疫科学研究室、分子薬物治療学研究室の4研究室が、薬草体験は分子生薬学研究室が担当した。自由見学は大きな混乱もなく運営され、催し物が多く、興味があるものを自由に見学・体験できるのが良い、と参加者には大変好評であった。

6-4. 金沢大学薬学シンポジウム

薬学教育に6年制学士課程が設置され、本学薬学系では高度医療に対応できる主導的薬剤師の養成を一つの教育目的に掲げている。薬剤師教育にいつその重点が置かれている一方で、創薬科学者・生命科学者の育成・輩出もまた、本学薬学系のもう一つの重要な目標であることを改めて認識し、その使命を確実に果たす必要がある。こうした背景のもと、創薬科学類（4年制学士課程）並びにその上の大学院創薬科学専攻における教育の充実と、教員の研究活動の活性化を図ることを目的として、当時の薬学系長であった向教授（現副学長理事）の発案で、平成21年度に第1回の「金沢大学薬学シンポジウム」が開催された。基礎薬学系分野を有機・天然物系、生物系、代謝・動態系、物理・分析・衛生系の4研究分野に分けて、各分野が独立して設定したテーマ毎に学内外の研究者による講演会を開催し、薬学系の研究レベルの更なる向上を図るものである。以来、分野毎に年1回、計4回ずつのシンポジウムを毎年開催し、現在に至っている。

平成25年度および26年度のシンポジウムの開催状況は以下のとおりである。

金沢大学薬学シンポジウム 2013

平成25（2013）年7月19日「創薬動態フォーラム in 金沢」

平成25（2013）年11月26日「世界三大感染症に対するワクチン開発研究」

平成26（2014）年1月10日「東アジアのPM2.5の動態と健康影響」

平成26（2014）年2月8日「新たな反応場の構築」

金沢大学薬学シンポジウム 2014

平成26（2014）年7月18日「創薬動態フォーラム in 金沢」

平成26（2014）年12月4日「グリアワールドへのいざない」

平成26（2014）年12月12日「分子イメージングは治療に役立つ？」

平成27（2015）年1月28日「女性有機化学者がリードするケミカルバイオロジー」

6-5. 国際連携

平成25～26年に締結した薬学が関わる大学間交流協定及び部局間交流協定は別表のとおりである。また、金沢大学薬学系・瀋陽薬科大学（中国）・釜山大学校薬学大学（韓国）の部局間交流協定に基づく第2回国際シンポジウム（平成25年10月29日、釜山大学校）に教授1名と大学院生2名を派遣した。

(別表) 大学間交流協定及び部局間交流協定

1. 大学間交流協定	
相手大学（機関）／国・地域	チッタゴン大学／バングラディシュ
相手大学（機関）の概要	7 学部，教職員数 2,680 人，学生数 28,000 人
責任部局／連絡教員	理工研究域 長谷川 浩 教授
協力部局／連絡教員	薬学系 平山（白土） 明子 准教授
締結年月日	平成 26 年 10 月 22 日
2. 部局間交流協定	
相手大学（機関）／国・地域	オークランド工科大学／ニュージーランド
相手大学（機関）の概要	教職員数 2,016 人，学生数 20,887 人
相手学部・大学院の名称	Health and Environmental Sciences
責任系（類）／連絡教員	玉井 郁巳 教授，早川 和一 教授
締結年月日	平成 26 年 3 月 17 日

7. 点検評価と教育方法改善

7-1. 受講生による授業評価

本評価は、学士課程と大学院課程におけるすべての講義科目、演習科目、及び実習科目を対象とし（共通教育科目及び受講生が 20 名未満の科目を除く）、毎学期に薬学系点検評価委員会により実施されている。学士課程科目の評価については、平成 25 年度（2013 年 4 月）より結果の集計を学外業者に委託した。設問は、「予習復習」、「授業への興味や関心」、「授業内容の理解」（2 問）、「授業方法」（5 問）、及び「シラバス」（2 問）、の計 11 問となっている。設問ごとに回答が 5 通り用意され、受講生はそのうち 1 つを選択する。これらの設問に加えて、自由記述での「要望や提案など」を記載してもらう欄が設けられている。設問の結果は、業者による集計を経て各授業担当教員に渡される。委員会では、科目ごと、学年ごと、及び全学年についての集計結果を検討し、問題や課題が見つかったら、当該科目の担当教員との相談や薬学系 FD 委員会への問題提起を行う。一方、受講生からの要望や提案など（自由記述欄）は、委員会において適切でないと思われる記述を削除したうえで授業担当教員に渡される。教員からの回答は統一書式にまとめられ、薬学 Web サイトに掲示されて薬学系の学生と教職員に公開される。このように、受講生による学士課程科目の評価は適切に実施され、その結果は授業方法の改善に活かされるとともに受講生へフィードバックされている。なお、大学院課程での授業評価については、書式を含めた実施方法のすべてが授業担当教員にまかされている。

7-2. 薬学教育評価

すべての薬系大学・学部で行われる“6 年制薬学学士教育”は、7 年ごとに一般社団法人薬学教育評価機構による評価を受けることが求められる。この評価は平成 25 年度（2013 年）に始まり、本学薬学類における教育は平成 27 年度（2016 年 4 月～）に評価対象となることになっている。薬

学系では平成 23 年度から点検評価委員会において授業関連資料などの収集と保管がなされている。実際の評価においては、同委員会を拡大させた「薬学教育評価対策チーム 2015」が対応にあたる予定である。このように、外部評価への対応は適切に準備されつつある。

7-3. Faculty Development (FD) 研修会

FD 研修会は、平成 11 年度から毎年開催され、教員全員を対象として第 15 回（平成 25 年度）、16 回（平成 26 年度）を開催した。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。FD 研修会前半には決められたテーマに関する話題提供が、後半にはスモールグループに分かれた討論と、全体で集まった形での発表および質疑応答が行われた。また、その成果は、「FD 研修会報告書」として公表されている。

平成 25 年度：6 年制／4 年制並立システムにおける学部・大学院教育カリキュラム改善と成績評価の適正化

第 1 部：薬学 FD 委員による話題提供

「文部科学省発、新モデル・コアカリとは」

第 2 部：スモールグループディスカッション

「学部教育カリキュラムの改善と厳格な成績評価」

「新カリキュラムに対応した大学院教育」

【概要】平成 27 年度から導入される「薬学教育モデル・コアカリキュラム改訂」の情報提供（基本理念、方針、改訂後の変更点等々）を FD 委員が解説した。スモールグループディスカッションでは卒業生に求められる資質、outcome-based education、資質の評価とらせん型カリキュラムについて討論した。

平成 26 年度：薬学での能動的学習を促す授業と学習成果

第 1 部：大学教育開発・支援センター 西山宣昭先生の話提供

「薬学での能動的学習を促す授業と学習成果」

第 2 部：スモールグループディスカッション

「知識積上げ型講義におけるアクティブ・ラーニング」

「学生実習における全員参加型双方向アクティブ・ラーニング」

「卒業研究における探求型（グループプロジェクト）アクティブ・ラーニング」

【概要】全学で推進しているアクティブ・ラーニングについて大学教育開発・支援センター 西山宣昭先生をお招きして、講演をして頂いた。スモールグループディスカッションでは 1-2 年生の講義、2-3 年生の学生実習、4 年生の卒業研究に分けてアクティブ・ラーニングへの取り組み、問題点、改良点等々について討論した。

今後の FD 研修会においても、薬学教育における重要でホットな話題を取り上げ、全薬学教員と情報を共有するよう努める。

第2章 各研究室別概要及び業績

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

遺伝情報制御学

Human Molecular Genetics

沿革

2002年4月、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。2015年8月現在、松永に加えて猪部学准教授、若杉光生助教の3名が所属し、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻（博士前期課程）及び医薬保健学総合研究科薬学専攻（博士課程）の大学院生、医薬保健学域薬学類及び創薬科学類の卒業研究生が在籍している。

教育

博士後期課程・博士課程：医薬保健学総合研究科では、松永が「がん分子生物学」、猪部が「細胞免疫学」の講義を担当し、自然科学研究科では松永が「分子紫外線生物学」と「遺伝情報維持制御学」、猪部が「受容体とシグナル伝達」と「細胞遊走論」の講義を担当している。また、医薬保健学総合研究科の創薬科学専攻では「薬科学特別研究」、薬学専攻では「研究分野別特論」「医薬科学特別研究」として博士論文の研究指導を行い、各々「薬科学特別演習」、「医薬科学特別演習」において、研究発表セミナーやジャーナルクラブにおける発表と討論に加え、日本薬学会や国際シンポジウム・ワークショップ等で積極的に発表させている。

博士前期課程：松永が「ゲノム安定性制御学」、猪部が「免疫制御学」の講義を担当している。また、「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」として研究発表セミナーやジャーナルクラブを行い、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「ゲノムと細胞」（松永、他教員）と「情報処理基礎」（猪部、他教員）、専門科目として1年前期に「細胞分子化学」（松永、猪部、他教員）、2年後期に「分子細胞生物学Ⅲ」（松永）、3年前期に「生体防御学」（猪部、他教員）、4年前期に創薬科学類の「応用細胞機能学」（松永、猪部、若杉、他教員）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、培養哺乳類細胞の取扱いと細胞死の観察、染色体標本の作製と観察、ラジオアイソトープの取扱いと利用について担当している。さらに、「薬学研究Ⅰ～Ⅳ」及び「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

ヌクレオチド除去修復(nucleotide excision repair; NER)は、太陽紫外線で生じる二量体型のピリミジン損傷や、かさ高い化合物の塩基付加体など多種多様なDNA損傷を修復する普遍的なDNA修復機構である。このNER機構に先天的異常があると高発がん性遺伝疾患・色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum)を発症し、NERは細胞がん化の抑制に極めて重要な役割を担っている。一方、シスプラチン等の細胞傷害性抗がん剤で生じるDNA損傷の一部もNER機構で修復され、がん細胞のもつNER活性は抗がん剤治療に対して負の側面をもつ。すなわち、NER機構の理解はがんの予防と治療の両面から重要な意義をもち、当研究室ではヒト細胞におけるNER反応の分子メカニズム解明を目指すとともに、これらの知見をがんの予防や治療に応用することを目標としている。一方、猪部准教授を中心にして、G0期にある末梢成熟T細胞の増殖制御メカニズムの解明も目指しており、様々な増殖刺激後のCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の増殖特性の違いについて、細胞周期やシグナル伝達経路の視点から解析を行っている。当該期間は、主に次のような研究成果が得られた。

A) ヒト細胞におけるヌクレオチド除去修復メカニズムの解明とその応用

A-1. ケミカルライブラリースクリーニングによるNER阻害剤の探索とその応用

我々が開発したM-CINUP法をスクリーニング系として、理化学研究所天然化合物バンク(NPDepo)・

パイロットライブラリー(376 化合物), および東京大学創薬オープンイノベーションセンター(OCDD)・General library(9,600 化合物)に対して NER 阻害活性を有する化合物をスクリーニングしたところ, 以前に見つけた「A6」以外に新たに 13 種のヒット化合物を得た。現在は, 他のアッセイ系を用いて活性確認を行っており, その中のいくつかは構造類縁体を用いた構造活性相関解析も実施している。一方, 先行している「A6」に関しては, より細胞毒性の低い誘導体を見つけたほか, 「A6」のシスプラチン増感剤としての可能性をマウスがん移植系で検討し, 肺がん細胞 LLC に対するシスプラチンの抗腫瘍作用を有意に増強することを明らかにした。これらの結果をもとに, 「A6」やその誘導体をシスプラチン等のがん化学療法増強剤として創薬に導けないか検討を行っている。

A-2. 休止期細胞における NER 依存的な二次的 DNA 損傷生成とその応答反応の解析

我々は以前に, 血清飢餓により G0 期に同調したヒト細胞に紫外線や化学物質で DNA 損傷を誘起すると, NER 反応に依存してヒストン H2AX (H2A のバリエーションの一種) の 139 番目セリン残基がリン酸化されることを見出し, G0 期細胞では DNA ポリメラーゼ δ/ϵ , PCNA などの修復合成因子の細胞内レベルが低下しているため, NER 反応の後期過程である修復合成が遅延して一本鎖 DNA ギャップ中間体が蓄積している可能性を報告した(Matsumoto et al., 2007)。今回は新たに, この条件において DNA の二重鎖切断も生じていることを見出し, この種の DNA 損傷に応答する ATM キナーゼ, およびその下流経路が活性化していることを明らかにした (Wakasugi et al., 2014)。さらに, マウスの胸腺とリンパ節より T リンパ球を分離して紫外線を照射すると, リンパ節由来の末梢 T リンパ球でのみヒストン H2AX のリン酸化が観察されること, またこの反応は NER を欠損した xpa ノックアウトマウス由来末梢 T リンパ球では見られないことを見つければ, 生体内の G0 期細胞でも NER に依存した二次的 DNA 損傷が生成しうることを示した(Wakasugi et al., 2014)。

B) 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「量」を制御する重要な要因であると考えられる。in vitro で増殖刺激されたマウス末梢 T 細胞を用いて静止期にある T 細胞に増殖を誘導し, その性質を解析することで, レクチン誘導性の増殖に HVEM が重要な役割を果たすこと(Ando et al., 2014), 細胞周期の進行が G1 期をほとんど含まない特殊な性質を有すること(Mishima et al., 2014)を明らかにしてきた。同時に T 細胞の増殖能には, CD4⁺ 細胞と CD8⁺ 細胞間でわずかな相違があることを見つけており, 精製した細胞を用いて両者の細胞内シグナル伝達系を解析した結果, その一部が Erk のリン酸化の違いに起因する可能性を新たに見出した。活性化された T 細胞は, 増殖と共にエフェクター細胞への分化, さらにその後アポトーシス細胞死を引き起こす。今後これらの性質を同時に解析することで, T 細胞の包括的な制御機構を明らかにしていきたい。

研究内容のキーワード:ヌクレオチド除去修復, がん, 色素性乾皮症, ケミカルライブラリースクリーニング, 細胞周期, T 細胞

*

教員リスト

教授: 松永 司
准教授: 猪部 学
助教: 若杉 光生

大学院学生数

博士課程: 1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)	
2013年	0	(0)
2014年	5	(2)
計	5	(2)

1) Wakasugi M, Sasaki T, Matsumoto M, Nagaoka M, Inoue K, Inobe M, Horibata K, Tanaka K and Matsunaga T (2014) Nucleotide excision repair-dependent DNA double-strand break formation and ATM signaling activation in mammalian quiescent cells. *J. Biol. Chem.* 289: 28730-28737

2) Zhao X, Nogawa A, Matsunaga T, Takegami T, Nakagawa H and Ishigaki Y (2014) Proteasome inhibitors and knockdown of SMG1 cause accumulation of Upf1 and Upf2 in human cells. *Int. J. Oncol.* 44: 222-228

3) Enkhtuya R, Sato T, Wakasugi M, Tuvshintugs B, Miyata H, Sakurai T, Matsunaga T and Yoshioka K (2014) The scaffold protein JLP plays a key role in regulating ultraviolet B-induced apoptosis in mice. *Genes*

第2章 各研究室別概要及び業績

Cells 19: 350-358

4) Ando Y, Yasuoka C, Mishima T, Ikematsu T, Uede T, Matsunaga T, Inobe M (2014) Concanavalin A-mediated T cell proliferation is regulated by Herpes Virus Entry Mediator costimulatory molecule. In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. 50: 313-320

5) Mishima T, Toda S, Ando Y, Matsunaga T, Inobe M (2014) Rapid proliferation of activated lymph node CD4+ T cells is achieved by greatly curtailing the duration of gap phases in cell cycle progression. Cell. Mol. Biol. Lett. 19: 638-648

*

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
2013年	1	0(0)	0	1(0)
2014年	0	0(0)	0	0(0)
計	1	0(0)	0	1(0)

○中山和久監訳 (2013) プロッパ細胞生物学-細胞の基本原則を学ぶ- 化学同人

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	
2013年	0(0)	0(0)	1(0)	6(3)	7(3)
2014年	1(0)	1(0)	0(0)	4(2)	6(2)
計	1(0)	1(0)	1(0)	10(5)	13(5)

共同研究

- 理化学研究所 長田裕之 NER阻害物質A6の作用メカニズムの解析
- 東京大学 岡部隆義 OCDD General libraryを用いた新規DNA修復阻害物質の探索
- 大阪医科大学 森脇真一/神戸大学 錦織千佳子ヌクレオチド除去修復能の個人差解析
- 金沢大学がん進展制御研究所 善岡克次 マウス皮膚におけるUV-B誘導アポトーシスにおけるJLPの役割の解析

科学研究費

- 2013年(平成25年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(C)(一般)若杉光生
「休止期においてNER依存的に活性化するDNA損傷

応答機構の解析」(継続)

- 2013年度(平成25年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(B)(一般)松永 司

「ケミカルバイオロジーを利用したヒトヌクレオチド除去修復機構の解析」(新規)

- 2013年度(平成25年度)文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究 松永 司

「シスプラチン抵抗性関連因子ERCC1の分解を誘導する新規低分子化合物の解析」(新規)

- 2014年(平成26年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(C)(一般)若杉光生

「休止期においてNER依存的に活性化するDNA損傷応答機構の解析」(継続)

- 2014年度(平成26年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(B)(一般)松永 司

「ケミカルバイオロジーを利用したヒトヌクレオチド除去修復機構の解析」(継続)

- 2014年度(平成26年度)文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究 松永 司

「シスプラチン抵抗性関連因子ERCC1の分解を誘導する新規低分子化合物の解析」(継続)

その他

- 2014年(平成26年度)金沢大学研究開発促進助成金(GAP FUND)松永 司

「ヌクレオチド除去修復阻害剤、抗腫瘍剤および紫外線治療の増強剤」(新規)

- 2014年(平成26年度)特許取得

名称: 損傷DNAの定量方法及び被験物質の評価方法
発明者: 松永 司, 倉田隆一郎, 大西一禎, 栗山健一

出願者: 国立大学法人金沢大学, 株式会社マンダム
特許第5565547号(登録日: 2014年6月27日, 発行日 2014年8月6日)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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：創薬科学専攻に所属し、「環境科学物質学（早川和一）」、「環境リスク評価学（鳥羽 陽）」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：創薬科学専攻に所属し、「環境衛生化学（早川和一，鳥羽 陽）」、「創薬科学基礎（早川和一）」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。

学士課程：薬学類・創薬科学類に所属し、1年次の前期から4年次前期までに、「衛生化学Ⅰ（早川和一，鳥羽 陽）」、「衛生化学Ⅱ（早川和一，鳥羽 陽）」、「環境物理分析科学（早川和一）」の講義を担当、共通教育科目として、「初学者ゼミ（早川和一）」、「大学・社会生活論（早川和一）」、「途上国の環境と疾病と対策（早川和一）」、「化学実験（鳥羽 陽）」、「英語Ⅲ（鳥羽 陽）」の講義も担当している。2年次後期には実習「測定法と分析法を学ぶⅢ（早川和一，鳥羽 陽）」を担当、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Ⅰ（早川和一）」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。

A) 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、また日本海及び周辺海域、関連河川で水試料を採取して、PAHとNPAHの大気及び海・河川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、さらに日本の大気及び日本海の最近の汚染レベルは軽減傾向にあることなどが分かり、最近のPM_{2.5}問題の原因物質解明などを含めて大気及び海洋環境の汚染の防止策の立案に大いに役立つと期待されている。

B) 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。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、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。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。さらに、環境中で PAH, NPAH から二次生成が推定される水酸化体だけでなく、キノン体の高感度分析法も開発し、これまでに報告がない化合物も含めてヒト体内のみならず、大気中の存在も次々に明らかにしている。

C) 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。

D) 食品関連化合物に関する研究

食品には常成分(栄養成分)に加えて農薬やカビ毒などの有害物質による汚染が生ずる場合がある。私たちはこれらの化学物質について液体クロマトグラフィー/質量分析法やガスクロマトグラフィー/質量分析法による高性能な分析法を開発し、我が国の食品汚染の現状と課題を明らかにしている。

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、農薬、カビ毒、分析法

*

教員リスト

教授：早川 和一
准教授：鳥羽 陽
助教：唐 寧

大学院学生数

博士後期課程：4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)
2013年	16 (5)
2014年	16 (8)
計	32 (13)

1) Koyama K, Hirao T, Toriba A, Hayakawa K (2013) An analytical method for measuring α -amylase activity in starch-containing foods. *Biomed. Chromatogr.* 27 (5): 583-588

2) Adachi M, Okamoto S, Chujo S, Arakawa T, Yokoyama M, Yamada K, Hayashi A, Akita K, Takeno M,

Itoh S, Takii T, Waguri-Nagaya Y, Otsuka T, Hayakawa K, Miyazawa K, Onozaki K (2013) Cigarette smoke condensate extracts induce IL-1-beta production from rheumatoid arthritis patient-derived synoviocytes, but not osteoarthritis patient-derived synoviocytes, through aryl hydrocarbon receptor-dependent NF-kappa-B activation and novel NF-kappa-B sites. *J. Interf. Cytok. Res.* 33 (6): 297-307

3) Sadakane K, Ichinose T, Takano H, Yanagisawa R, Inoue K, Kawazato H, Yasuda A, Hayakawa K (2013) Organic chemicals in diesel exhaust particles enhance picryl chloride-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 162 (1): 7-15

4) Miller-Schulze J P, Paulsen M, Kameda T, Toriba A, Tang N, Tamura K, Dong L, Zhang X, Hayakawa K, Yost M G, Simpson C D (2013) Evaluation of urinary metabolites of 1-nitropyrene as biomarkers for exposure to diesel exhaust in taxi drivers of Shenyang, China. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 23 (2): 170-175

5) Chizhova T, Hayakawa K, Tischenko P, Nakase H, Koudryashova Yu (2013) Distribution of PAHs in the northwestern part of the Japan Sea. *Deep-Sea Research II*

86-87: 19-24

6) Kemmei T, Kodama S, Yamamoto A, Inoue Y, Hayakawa K (2013) Determination of ethylenediaminetetraacetic acid in foods by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Food. Chem.* 138 (2-3): 866-869

7) Pham C T, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2013) Polycyclic atmospheric polycyclic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in particulates emitted by motorcycles. *Environ. Pollut.* 183: 175-183

8) Yano S, Kitamura K, Satoh Y, Nakano M, Hattori A, Sekiguchi T, Ikegame M, Nakashima H, Omori K, Hayakawa K, Chiba A, Sasayama Y, Ejiri S, Mikuni-Takagaki Y, Mishima H, Funahashi H, Sakamoto T, Suzuki N (2013) Static and dynamic hypergravity responses of osteoblasts and osteoclasts in medaka scales. *Zool. Sci.* 30 (3): 217-223

9) Bekki K, Toriba A, Tang N, Kameda T, Hayakawa K (2013) Biological effects of polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives. *J. UOEH* 35 (1): 17-24

10) Kitamura K, Tanahira K, Inari M, Satoh Y, Hayakawa K, Tabuchi Y, Ogai K, Nishiuchi T, Kondo T, Mikuni-Takagaki Y, Chen W, Hattori A, Suzuki N (2013) Zebrafish scales respond differently to in vitro dynamic and static acceleration: Analysis of interaction between osteoblasts and osteoclasts. *Comp. Biochem. Physiol., Part A* 166 (1): 74-80

11) Kodama S, Aizawa S, Taga A, Yamamoto A, Honda Y, Suzuki K, Kemmei T, Hayakawa K (2013) Determination of α -hydroxy acids and their enantiomers in fruit juices by ligand exchange CE with a dual central metal ion system. *Electrophoresis* 34 (9-10): 1327-1333

12) Sagawa T, Ikeda H, Hiraoka T, Hayakawa K (2013) Study of rosemary peltate glandular trichomes using combined morphological and chemical approach. *Food Sci. Technol. Res.* 19 (3): 491-495

13) Inomata Y, Kajino M, Sato K, Ohara T, Kurokawa J, Ueda H, Tang N, Hayakawa K, Akimoto H (2013) Source contribution analysis of surface particulate polycyclic aromatic hydrocarbon concentrations in Northeastern Asia by source-receptor relationships. *Environ. Pollut.* 182: 324-334

14) Chondo Y, Ying Li, Makino F, Tang N, Toriba A, Kameda T, Hayakawa K (2013) Determination of selected nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in water samples. *Chem. Pharm. Bull.* 61 (12): 1269-1274

15) Koyama K, Shono J, Taguchi H, Toriba A, Hayakawa K (2013) Effect of starch on the inactivation of amylase in starch-containing foods. *Food Sci. Technol. Res.* 19 (6): 989-993

16) Li Y, Tang N, Inagaki F, Mukai C, Hayakawa K (2013) Characterization and functionality of imidazolium ionic liquids modified magnetic nanoparticles. *J. Chem.* 2013, 1-7.

17) Kakimoto K, Nagayoshi H, Akutsu K, Konishi Y, Kajimura K, Hayakawa K, Toriba A (2015) Dechlorane Plus and decabromodiphenyl ether in atmospheric particles of northeast Asian cities. 12th IHPA Forum and

selected studies on POPs; *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22(19): 14600-14606

18) Kakimoto K, Nagayoshi H, Takagi S, Akutsu K, Konishi Y, Kajimura K, Hayakawa K, Toriba A (2014) Inhalation and dietary exposure to Dechlorane Plus and polybrominated diphenyl ethers in Osaka, Japan. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 99: 69-73

19) Suzuki N, Maruyama Y, Nakano M, Hattori A, Honda M, Shimasaki Y, Sekiguchi T, Hishima H, Wada S, Srivastava A K, Hayakawa K, Oshima Y (2014) Increased Prostaglandin E2 has a positive correlation with plasma calcium during goldfish reproduction. *J. Fac. Agr., Kyushu Univ.* 59 (1): 97-101

20) Asahi M, Kawai M, Toyama T, Kumagai Y, Chuesaard T, Tang N, Kameda T, Hayakawa K, Toriba A (2014) Identification and quantification of in vivo metabolites of 9, 10-phenanthrenequinone in human urine associated with producing reactive oxygen species. *Chem. Res. Toxicol.* 27 (1): 76-85

21) Yachiguchi K, Matsumoto N, Haga Y, Suzuki M, Matsumura C, Tsurukawa M, Okuno T, Nakano T, Kawabe K, Kitamura K, Toriba A, Hayakawa K, Chowdhury VS, Endo M, Chiba A, Sekiguchi T, Nakano M, Tabuchi Y, Kondo T, Wada S, Mishima H, Hattori A, Suzuki N (2014) Polychlorinated biphenyl (118) activates osteoclasts and induces bone resorption in goldfish. *Env. Sci. Poll. Res.* 21 (10): 6365-6372

22) Tang N, Sato K, Tokuda T, Tatematsu M, Hama H, Suematsu T, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2014) Factors affecting atmospheric 1-, 2-nitropyrenes and 2-nitrofluoranthene in winter at Noto peninsula, a remote background site, Japan. *Chemosphere* 107: 324-330

23) Yachiguchi K, Sekiguchi T, Nakano M, Hattori A, Yamamoto M, Kitamura K, Maeda M, Tabuchi Y, Kondo T, Kamauchi H, Nakabayashi H, Srivastava AK, Hayakawa K, Sakamoto T, Suzuki N (2014) Effect of inorganic mercury and methylmercury on osteoclasts and osteoblasts in the scales of the marine teleost as a model system of bone. *Zool. Sci.* 31 (5): 330-337

24) Kakimoto K, Nagayoshi H, Konishi Y, Kajimura K, Ohura T, Hayakawa K, Toriba A (2014) Atmospheric chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons in East Asia. *Chemosphere* 111: 40-46

25) Fujii A, Koura T, Yoshimoto T, Kawabata T, Nakamura Y, Hamamichi K, Kakimoto H, Yamada Y, Yoshioka M, Yamamoto M, Hayakawa K (2014) Concentration of ¹³⁷Cs and ⁴⁰K in wild growth mushrooms collected in a forest on Noto Peninsula, Japan. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 300 (2): 707-717

26) Tamura M, Mochizuki N, Nagatomi Y, Toriba A, Hayakawa K (2014) Characterization of fumonisin A-series by high-resolution liquid chromatography-orbitrap mass spectrometry. *Toxins* 6 (8): 2580-2593

27) Watanabe T, Hasei T, Kokunai O, Coulibaly S, Nishimura S, Fukasawa M, Takahashi R, Mori Y, Fujita K, Yoshihara Y, Miyake Y, Kishi A, Matsui M, Ikemori F, Funasaka K, Toriba A, Hayakawa K, Arashidani K, Inaba Y, Sera N, Deguchi Y, Seiyama T, Yamaguchi T,

第2章 各研究室別概要及び業績

Watanabe M, Honda N, Wakabayashi K, Totsuka Y (2014) Air pollution with particulate matter and mutagenesis: relevance of Asian dust to mutagenicity of airborne particles in Japan. *Genes Environ.* 36 (3): 120-136

28) Hayakawa K, Tang N, Kameda T, Toriba A (2014) Atmospheric behaviors of polycyclic aromatic hydrocarbons in East Asia. *Genes Environ.* 36 (3): 152-159

29) Higashi T, Kambayashi Y, Ohkura N, Fujimura M, Nakai S, Honda Y, Saijoh K, Hayakawa K, Kobayashi F, Michigami Y, Olando A E, Hitomi Y, Nakamura H (2014) Effects of Asian dust on daily cough occurrence in patients with chronic cough. A panel study. *Atmos.*

Environ. 92:506-513

30) Higashi T, Kambayashi Y, Ohkura N, Fujimura M, Nakanishi S, Yoshizaki T, Saijoh K, Hayakawa K, Kobayashi F, Michigami Y, Hitomi Y, Nakamura H (2014) Exacerbation of daily cough and allergic symptoms in adult patients with chronic cough by Asian dust: A hospital-based study in Kanazawa. *Atmos. Environ.* 97: 537-543

31) Chuesaard T, Chetiyankornkul T, Kameda T, Hayakawa K, Toriba A (2014) Influence of biomass burning on the levels of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro derivatives in Chiang Mai, Thailand. *Aerosol Air Qual. Res.* 14: 1247-1257

*

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
2013年	1(0)	0(0)	3(0)	4(0)
2014年	1(1)	2(0)	2(0)	5(1)
計	2(1)	2(0)	5(0)	9(1)

- 唐 寧, 伊崎陽彦, 徳田貴裕, 季 若男, 薫 麗君, 呉 慶, 周 志俊, 黄 蓉, 林 振宇, 亀田貴之, 鳥羽 陽, 島 正之, 早川和一 (2013) 年間特集「空」: 報文: 中国の瀋陽, 上海及び福州における大気中多環芳香族炭化水素類の地域間差 *分析化学* 62 (4): 267-273
- 亀田貴之, 片山裕規, 後藤知子, 鳥羽 陽, 唐 寧, 早川和一 (2013) 年間特集「空」: 報文: インライン還元-蛍光検出 HPLC を用いる多環芳香族炭化水素キノン分析法の改良と大気粒子抽出物への適用 *分析化学* 62 (11): 979-984
- 東 朋美, 神林康弘, 藤村政樹, 大倉徳幸, 吉崎智一, 中西清香, 西條清史, 早川和一, 小林史尚, 道上義正, 人見嘉哲, 中村裕之 (2014) 総説: 黄砂とアレルギー疾患 エアロゾル研究 29 (s1): 212-217
- 鳥羽 陽, 本間千春, 宇於崎和香, Thanyarat Chuesaard, 唐 寧, 早川和一 (2014) ノート: 蛍光検出 HPLC を用いるタバコ煙粒子中多環芳香族炭化水素の定量 *分析化学* 63 (1): 23-29
- 早川和一, 鳥羽 陽, 唐 寧, 亀田貴之 (2014) 総説: 多環芳香族炭化水素類から見た東アジアの PM2.5 *臨床環境医学* 23 (2): 93-101

主催学会

- 2014年1月10日 金沢大学薬学シンポジウム 2013 「東アジアの PM2.5 の動態と健康影響」担当 早川和一

研究誌の発行

- Asian Journal of Atmospheric Environment (日韓大気環境学会合同国際論文誌) 早川和一 編集委員長・副編集委員長
- Biomedical Chromatography 誌 (John Wiley & Sons) 早川和一 編集委員

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	
2013年	2(0)	5(4)	6(0)	39(15)	52(19)
2014年	3(0)	4(2)	3(0)	31(19)	41(21)
計	5(0)	9(6)	9(0)	70(34)	93(40)

共同研究

- 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
- 瀋陽疾病予防コントロールセンター 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
- 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, Vasilii Mishukov 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

- 2013年(平成25年)環境省環境研究総合推進費 早川和一(代表)
「日本海域における有機汚染物質の潜在的脅威の把握」(新規)
- 2013年(平成25年)環境省環境研究総合推進費 鳥羽 陽(代表)
「環境ナノ粒子を介した有機汚染物質の人体曝露に関する研究」(新規)
- 2013年(平成25年)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), 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)
- 2013年(平成25年)日本学術振興会科学研究費補助

- 金 基盤研究 B 鳥羽 陽(代表), 早川和一(分担), 唐 寧(分担)
「アジア諸地域住民の大気汚染曝露実態と生体影響の国際比較」(継続)
- 2013年(平成25年)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 C 鳥羽 陽(代表)
「含硫黄多環芳香族化合物を指標とする越境大気汚染物質の人体曝露評価法の開発」(継続)
- 2013年(平成25年)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 C 唐 寧(代表)
「アジアダストの大気中二次生成有機有害化学物質への触媒作用に関する研究」(継続)
- 2013年(平成25年)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)
「重油汚染海水で生まれた魚の脊柱彎曲の機構解明と新規解毒タンパク質によるレスキュー」(継続)
- 2013年(平成25年)日本学術振興会 二国間交流事業 日ロ共同研究 早川和一(代表), 唐 寧(分担)
「東アジアの大気・海洋中の多環芳香族炭化水素類と放射性物質の挙動」(継続)
- 2014年(平成26年)環境省環境研究総合推進費 早川和一(代表)
「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)
- 2014年(平成26年)環境省環境研究総合推進費 鳥羽 陽(代表)
「環境ナノ粒子を介した有機汚染物質の人体曝露に関する研究」(継続)
- 2014年(平成26年)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 B 鳥羽 陽(代表), 早川和一(分担), 唐 寧(分担)
「アジア諸地域住民の大気汚染曝露実態と生体影響の国際比較」(継続)
- 2014年(平成26年)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 C 鳥羽 陽(代表)
「含硫黄多環芳香族化合物を指標とする越境大気汚染物質の人体曝露評価法の開発」(継続)
- 2014年(平成26年)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 C 唐 寧(代表)
「アジアダストの大気中二次生成有機有害化学物質への触媒作用に関する研究」(継続)
- 2014年(平成26年)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 B 古内正美(代表), 鳥羽 陽(分担)
「東南アジアの農業・アグロインダストリ起源の環境負荷評価と共通対策プロトコルの検討」(新規)
- 2014年(平成26年)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 B 畑 光彦(代表), 鳥羽 陽(分担)
「東アジア・東南アジアナノ粒子観測ネットワークの構築」(新規)

その他

民間の外部研究資金

- 2013年(平成25年)(財)喫煙科学研究財団 研究助成金 鳥羽 陽(代表), 早川和一(分担), 唐 寧(分担)
「たばこ煙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」
- 2013年(平成25年)(公財)鉄鋼業環境保全技術開発基金 鳥羽 陽(代表), 早川和一(分担), 唐 寧

(分担)

- 「東アジアにおける有害多環芳香族炭化水素類の大気内分布と変質反応」(新規)
- 2013年(平成25年)(公財)薬学研究奨励財団 研究助成金 唐 寧(代表)
「北京市在住小学生の大気汚染曝露実態と健康影響に関する調査研究」(新規)
- 2014年(平成26年)(公財)鉄鋼業環境保全技術開発基金 鳥羽 陽(代表), 早川和一(分担), 唐 寧(分担)
「PM2.5に含有される有害多環芳香族炭化水素類に関する大気微小環境の評価」(新規)

共同研究

- 2013年(平成25年)ダイワボウノイ株式会社 早川和一(代表), 唐 寧(分担)
「黄砂の有害性防御を考えた繊維製品の評価と応用システムに関する研究」(新規)
- 2013年(平成25年)アサヒグループホールディングス株式会社 早川和一(代表)
「食品リスク化合物のLC-MS/MS分析に関する共同研究」(新規)
- 2014年(平成26年)ダイワボウノイ株式会社 早川和一(代表), 唐 寧(分担)
「黄砂付着微生物を用いた抗菌性評価システムおよび黄砂の有害性防御の実空間を想定した製品評価システムに関する研究」(新規)
- 2014年(平成26年)アサヒグループホールディングス株式会社 早川和一(代表)
「食品リスク化合物のLC-MS/MS分析に関する共同研究」(継続)
- 2014年(平成26年)日本フィルコン株式会社 早川和一(代表)
「臭気成分用吸着体の開発及びその応用開発に関する研究」(新規)

受託研究

- 2013年(平成25年)(一財)日本自動車研究所 早川和一(代表), 鳥羽 陽(分担)
「酸化ストレスを惹起する大気中多環芳香族炭化水素キノン誘導体の大気内挙動の解析と個人曝露評価」(新規)
- 2013年(平成25年)(一財)日本自動車研究所 早川和一(代表)
「大気粒子中の PAH/NPAH 挙動に関する研究」(新規)
- 2014年(平成26年)(一財)日本自動車研究所 早川和一(代表), 鳥羽 陽(分担)
「酸化ストレスを惹起する多環芳香族炭化水素キノン誘導体に関する都市大気評価と自動車排ガスを介した微小環境における曝露評価」(新規)
- 2014年(平成26年)(一財)日本自動車研究所 早川和一(代表)
「大気粒子中の PAH/NPAH 挙動に関する研究」(継続)

学内の競争的経費

- 2013年(平成25年)金沢大学戦略的研究推進プログ

第2章 各研究室別概要及び業績

ラム 拠点形成型・重点研究プログラム 早川和一
(代表)

「環日本海域に見る土地・風・海の環：環日本海域を照準した地球環境研究拠点形成」(継続)

- 2013年(平成25年)金沢大学戦略的研究推進プログラム 拠点形成型・次世代重点プログラム 鳥羽陽(代表)

「大気汚染の健康影響評価のための国際研究拠点の形成」(継続)

- 2013年(平成25年)金沢大学戦略的研究推進プログラム 拠点形成型・次世代重点研究プログラム 長谷川浩(代表), 鳥羽陽(分担)

「グリーン・メディシナルイノベーションに向けた異分野融合研究の推進」(継続)

- 2014年(平成26年)金沢大学戦略的研究推進プログラム 基盤形成型・科研費採択支援①ブラッシュ支援 早川和一(代表)

「環日本海域の多環芳香族炭化水素類含有PM_{2.5}の発生・輸送と曝露の国際比較」(新規)

- 2014年(平成26年)金沢大学戦略的研究推進プログラム 基盤形成型・科研費採択支援①ブラッシュ支援 鳥羽陽(代表)

「アジア諸地域住民に対する大気中有機汚染物質の個人曝露評価と環境リスク要因の解析」(新規)

学術賞の受賞

- 2013年(平成25年)2013年度 日本分析化学会学会賞受賞「環芳香族炭化水素とそのニトロ誘導体類の環境動態と代謝活性化の分析化学研究」早川和一

- 2013年(平成25年)平成25年度 第67回金沢市文化賞受賞 早川和一

社会貢献活動

- 大気環境学会 副会長 早川和一

- 日本薬学会 環境・衛生部会長 早川和一

- 日本分析化学会 副会長 早川和一

- 石川県 環境審議会環境負荷低減部会 部会長 早川和一

- 石川県 薬物審査会 委員長 早川和一

- 石川県保健環境センター 研究評価・外部評価委員会 委員長 早川和一

- 富山県衛生研究所 研究評価委員会 委員 早川和一

- 金沢市 井戸設置許可審査部会 委員 早川和一

- 金沢市 廃棄物処理施設あり方検討会 委員 早川和一

- 金沢市 産業廃棄物適正処理専門委員会 委員 早川和一

- 金沢市 都市樹木害虫駆除検討会 委員 早川和一

- 金沢市 環境審議会 委員 鳥羽陽

- 内灘町 環境審議会 会長 早川和一

- 内灘町 地球温暖化対策地域協議会 委員 早川和一

- 警察庁科学警察研究所 特別研究員 早川和一

- 文部科学省 新制度の薬学部及び大学院における研究・教育等の状況に関するフォローアップワーキング・グループ 委員 早川和一

- 文部科学省 新学術領域複合領域審査委員 早川和一

- 厚生労働省医薬品食品局食品安全局 薬事・食品衛生審議会(食品衛生分科会) 委員 早川和一

- 公益財団法人東京生化学研究会 協議会委員 評議員 早川和一

- 一般財団法人日本自動車研究所 自動車排出ガスの健康影響研究に関する専門委員会 委員 早川和一

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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へ転出したため、東京大学薬学部から伊藤道也が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、三代教授となった。2013年12月に中垣良一が教授在任のまま死去し、それ以降今日まで准教授の小田彰史と助教の福吉修一の2名の教員が当研究室に所属している。

教育 博士後期課程：「活性分子物性論」、「活性分子反応論」、「応用分子科学」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：「創薬科学基礎」、「構造解析科学」、「有機量子化学」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。

薬学類・創薬科学類：2年次前期から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年次前期において「化学Ⅰ」、「大学・社会生活論」「初学者ゼミ」の講義および2年次前期において「化学実験」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、計算化学に対応しており、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 計算機を用いた創薬、いわゆる *in silico* 創薬について、手法の開発と現実の系への応用を行っている。一方で実験に関しても、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) *in silico* 創薬技術を用いた化合物設計

現在、創薬にかかるコストは増加の一途をたどっている。そのため、時間的および金銭的成本を節約するための方策として、コンピュータを用いた創薬が近年発達し続けている。当研究室では *in silico* 創薬技術を利用した化合物設計等を行っているが、特にアンドロゲン受容体阻害剤や HDAC/PI3K 二重阻害剤など、抗がん剤の薬物設計を行っている。手法としてはタンパク質-リガンドドッキングと分子シミュレーションを用いて薬物標的と低分子化合物との結合親和性を評価し、薬理活性に影響を与えている因子を予測することで活性の増強を図っている。これにより、従来とは構造や作用機序の大きく異なる薬物を効率的に探索することが可能となっている。

B) 薬物代謝酵素の遺伝多型がタンパク質立体構造に与える影響についての構造バイオインフォマティクスの検討

シトクロム P450 や *N*-アセチルトランスフェラーゼなどの薬物代謝酵素においては、多くの遺伝多型が報告されている。それら遺伝多型は薬物代謝活性に影響を及ぼすため、薬効や副作用の発現などに個人差をもたらす原因となっている。遺伝子変異による薬物代謝酵素への影響は様々であるが、当研究室では遺伝子変異によってアミノ酸残基に変異が生じた場合の活性の変化について注目している。具体的な手法としては、コンピュータ上でアミノ酸残基を変異させたタンパク質を作成し、その挙動をシミュレートしている。これによって遺伝多型がタンパク質立体構造に与える影響を構造バイオインフォマ

ディクスのように検討することが可能となり、そのような構造変化が薬物代謝とどのようにつながっているかを明らかにできるであろうと期待している。

C) タンパク質中の D-アミノ酸についての計算機的研究

従来、生体内のタンパク質はL-アミノ酸のみから成り立っていると考えられてきた。しかし近年タンパク質中に残基としてD-アミノ酸が含まれていることが発見され、さらにそれが加齢性疾患と関連している可能性も示唆されている。そのため、タンパク質中でアミノ酸残基がどのようにして立体反転を起こすのか、またそれによってどのような影響があるのかについて興味を持たれている。当研究室ではアミノ酸残基の立体反転機構の量子化学計算による解明と、D-アミノ酸を含むタンパク質・ペプチドの立体構造の分子シミュレーションによる解明、さらにD-アミノ酸をL-アミノ酸へと修復すると考えられているタンパク質 L-イソアスパラギン酸/D-アスパラギン酸メチルトランスフェラーゼの基質認識機構の推定を行っている。

D) 原始タンパク質の立体構造の推定

地球上で生命が誕生したのは約40億年前であると言われている。最初の生命がどのような物質から作られていたかには議論があり、RNAワールド仮説、タンパク質ワールド仮説などの仮説が立てられている。いずれにおいてもそれらの分子から今日生物を構成しているタンパク質や核酸が生まれたことになるが、最初期のタンパク質においては現在のように約20種類のアミノ酸をすべて含んでおらず、ごく限られた種類のアミノ酸のみから構築されていたとする仮説が有力視されている。当研究室では限られた種類のアミノ酸のみから何らかの立体構造をとるようなタンパク質が構築できるのかどうか、タンパク質構造予測手法および分子シミュレーションを用いて推定を行っている。

E) in silico 創薬手法の開発

これまでの in silico 創薬の発展により、様々な in silico 創薬手法が開発されている。しかし発展中の分野であるため不足しているツールなども存在しており、それらを補っていく必要がある。例えば上述のアンドロゲン受容体阻害剤の開発や薬物代謝酵素の機能解析に必要なホウ素や硫黄を扱うための技術や、タンパク質-リガンド複合体構造を予測するための技術などについて、必要に応じて開発を行っている。

F) 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の光誘起ニトロ-ニトリト転位の初期過程については、現在のところ次の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。
- (3) こ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。また(2)の機構について、スピロ環を形成するためには芳香環平面とニトロ基が作る平面にねじれが存在することが重要であるとされてきたが、当研究室での実験結果から平面型のニトロベンゼン誘導体においても反応が進行することが確認され、ニトロ基のねじれは必要条件ではないことが明らかになった。

G) 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。これらの誘導体について、種々の溶媒中での着色体寿命を測定し、熱戻り反応に対する溶媒効果を調査している。

研究内容のキーワード： 計算化学, in silico 創薬, 構造バイオインフォマティクス, 光反応, 芳香族ニトロ化合物, フォトクロミズム

*

教員リスト

准教授：小田 彰史
助 教：福吉 修一

大学院学生数

博士課程：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）	
2013年	3	(1)
2014年	5	(1)
計	8	(2)

1) Oda, A, Yamaotsu, N, Hirono, S, Takano, Y, Fukuyoshi, S, Nakagaki, R, Takahashi, O (2013) Evaluations of the conformational search accuracy of CAMDAS using experimental three-dimensional structures of protein-ligand complexes, Journal of Physics: Conference Series, 454:012028.

2) Oda, A, Fukuyoshi, S, Nakagaki, R, Takahashi, O (2013) Determination of AMBER force field parameters for thioester by quantum chemical calculations, Chemistry Letters, 42:1206-1208.

3) Watanabe, Y, Fukuyoshi, S, Oda, A, Nakagaki, R (2013) Crystal Structure of N-[4-Hydroxy-3-nitro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-2-methylpropaneamide, X-ray Structure Analysis Online, 29:35-36.

4) Oda, A, Fukuyoshi, S, Nakagaki, R, Takahashi, O (2014) Multi-objective optimizations for selections of protein-ligand docking poses using Pareto optima as a consensus score, JPS Conference Proceedings, 1:016005.

5) Ohta, K, Ogawa, T, Kaise, A, Oda, A, Endo, Y (2014) Aliphatic substitution of o-carboranyl phenols enhances estrogen receptor beta selectivity, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 62:386-391.

6) Kobayashi, K, Takahashi, O, Hiratsuka, M, Yamaotsu, N, Hirono, S, Watanabe, Y, Oda, A (2014) Evaluation of influence of single nucleotide polymorphisms in cytochrome P450 2B6 on substrate recognition using computational docking and molecular dynamics simulation, PLOS ONE, 9:e96789.

7) Oda, A, Saijo, K, Ishioka, C, Narita, K, Katoh, T, Watanabe, Y, Fukuyoshi, S, Takahashi, O (2014) Predicting the structures of complexes between phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and romidepsin-related compounds for the drug design of PI3K/histone deacetylase dual inhibitors using computational docking and the ligand-based drug design approach, Journal of Molecular Graphics and Modelling, 54:46-53.

8) Muroi, Y, Saito, T, Takahashi, M, Sakuyama, K, Niinuma, Y, Ito, M, Tsukada, C, Ohta, K, Endo, Y, Oda, A, Hirasawa, N, Hiratsuka, M (2014) Functional characterization of wild-type and 49 CYP2D6 allelic variants for N-desmethyltamoxifen 4-hydroxylation activity, Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 29:360-366.

*

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
2013年	0	0(0)	2	2(0)
2014年	0	1(0)	0	1(0)
計	0	1(0)	2	3(0)

○小田彰史, 福吉修一, 中垣良一 (2013) 生命の起源におけるタンパク質ワールド仮説に登場する [GADV]-タンパク質のスレッディングおよび ab initio モデリングによる立体構造推定 Journal of Computer Aided Chemistry 14:23-35

2) 小田彰史 (2013) 日本の情報化学者のエルデシュ数, Journal of Computer Aided Chemistry 14:36-43

3) 小田彰史 (2014) 結合型 D-アミノ酸についての計算機的研究 D-アミノ酸学会誌 2:1-6

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	
2013年	0(0)	4(0)	2	15(7)	21(7)
2014年	0(0)	5(3)	0	14(7)	19(10)
計	0(0)	9(3)	2	29(14)	40(17)

共同研究

○北里大学 広野修一, 山乙教之 コンピュータを利用した創薬

○大阪大学 中村春木, 鷹野 優 タンパク質の構造バイオインフォマティクス

○東北薬科大学 高橋央宜 タンパク質中の D-アミノ酸についての計算機的研究

○東北薬科大学 遠藤泰之, 太田公規 ホウ素含有化合物の医薬品への応用

○東北大学 平塚真弘 シトクロム P450 の遺伝多型が薬物代謝に与える影響の解明

○東北薬科大学 加藤 正 PI3K/HDAC 二重阻害剤の開発

○東北大学 石岡千加史, 西條 憲 PI3K/HDAC 二重阻害剤の開発

第2章 各研究室別概要及び業績

- 金沢大学 松永 司 ヌクレオチド除去修復阻害剤の開発
- 金沢大学 後藤(中川)享子 チューブリン阻害剤の分子設計

科学研究費

- 2013年(平成25年度)文部科学省科学研究費 若手研究(B) 小田彰史
「多目的最適化と対話型最適化を利用した蛋白質ーリガンドドッキングプログラムの開発」(代表)(継続)
- 2013年(平成25年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(B) 小田彰史
「ケミカルバイオロジーを利用したヒトヌクレオチド除去修復機構の解析」(分担, 代表者: 松永 司)(新規)
- 2014年(平成26年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(C) 小田彰史
「薬物代謝酵素の立体構造および柔らかさは遺伝多型によってどのように変わるか?」(代表)(新規)
- 2014年(平成26年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(B) 小田彰史

「ケミカルバイオロジーを利用したヒトヌクレオチド除去修復機構の解析」(分担, 代表者: 松永 司)(継続)

その他

- 2013年(平成25年度)D-アミノ酸研究会 2013年度D-アミノ酸研究会奨励賞 小田彰史
- 2013年(平成25年度)大阪大学蛋白質研究所 共同研究員研究費 小田彰史
「タンパク質中のD-アミノ酸残基の起源および役割についての計算機的検討」
- 2014年(平成26年度)大阪大学蛋白質研究所 客員フェロー 小田彰史
「タンパク質中のD-アミノ酸残基の起源および役割についてのin silico解析」
- 2014年(平成26年度)日本化学会情報化学部会 第12回JCAC論文賞 小田彰史
- 2014年(平成26年度)金沢大学 平成26年度戦略的研究推進プログラム(基盤形成型)戦略的創造研究推進事業採択支援 さきがけ採択支援 小田彰史
「非酵素反応がタンパク質立体構造に及ぼす影響のin silico解析」

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

機能性分子合成学

Synthetic Organic Chemistry

沿革 1967 (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科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:**生命科学専攻の科目として, 「生理活性物質科学概論」「反応活性中間体化学」「最新有機反応機構論」「高エ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・演習として毎週最新文献に関する討論を行っている。

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「大学院有機化学 II」と「大学院有機化学 III」を分担している。学生は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最新文献に関する討論を行っている。

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, 有機化学の基礎を教育している。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。

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 年次通年として「薬学研究 IV」と「総合薬学演習」を分担し, 学生に課題探究力および問題解決力に優れた薬剤師になるように教育している。

研究 当研究室は典型的な有機化学の研究室の一つであり, 有機合成に関する全般的な研究を行う。基本的には, 新しい有機合成反応を開発し, それらを医薬品等生理活性物質の合成に応用することを目的とする。平成 25~26 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) シクロブタノンを用いる新しい炭素-炭素結合形成反応の開発と天然物全合成への応用

我々は, インドールの C2-C3 位の二重結合に対して, シクロブタノンとの環化付加反応が進行すると考え検討を行った。ルイス酸として TiCl_4 を用いたところ, N-Cbz インドールとの環化付加反応が進行し, 環化体を収率 93%, エトキシ基の立体化学が異なるジアステレオマーの混合物として得た。N-Cbz-3-メチルインドールを用いたところ, 反応は円滑に進行したが, 環化付加の配向性が完全に逆転することが分かった。N-Bn-3-メチルインドールを用いたところ, N-Cbz インドールと同様の配向性にて反応が進行し目的物を得た。本環化付加反応は, 三環性インドールを用いた場合にも進行し, kopsane または minfiensine の部分骨格を有する化合物を与えた。

次に, 分子内[4+2]環化付加反応を鍵反応に用いる(±)-aspidospermidine の全合成を行った。既知化合物から 8 工程を経て環化前駆体を合成した。種々の反応条件を検討した結果, 還流トルエン中ルイス酸として Me_3SiOTf を用いることにより, 目的とする化合物を収率 46%にて得た。この後 3 工程を経て(±)-aspidospermidine の全合成を達成した。

Strictamine はキョウチクトウ科の灌木 *Rhazya stricta* から単離された akuammiline アルカロイドの一種である。モノアミンオキシダーゼ阻害活性を有し, 中枢神経抑制作用を示すことが知られている。

第2章 各研究室別概要及び業績

Strictamine の D 環と E 環は舟形コンホメーションを取っており、極めてコンパクトかつ特異な縮環構造を有しているために、今までその全合成は報告されていない。そこで我々は Strictamine の 5 つの環のうち ABCE の 4 つの環構造の構築法としてシクロブタノンとインドールとの分子内環化付加反応を検討した。その結果、インドール 3 位置換基に 3-アミノシクロブタノン構造を分子内に有するインドールに対して、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を反応させたところ、円滑に目的とする分子内[4+2]環化付加反応が位置選択的に進行した。

続いて、3-ヒドロキシシクロブタノンとエノンとの形式的[4+2]環化付加反応に関して研究を行った。すなわち、エノン存在下三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いて 3-ヒドロキシシクロブタノンを活性化することにより、エノンの炭素-炭素二重結合との形式的[4+2]環化付加反応が進行し、シクロヘキサノン誘導体が得られることが分かった。一方、3-エトキシシクロブタノンを用いた場合はエノンの炭素-炭素二重結合との形式的[4+2]環化付加反応が進行し、成績体としてジヒドロ-γ-ピロン誘導体が得られることが分かった。

Thromboxane A₂(TXA₂)は、血小板凝集作用を有する生理活性物質である。TXA₂ の生体内半減期は 32 秒と極めて短く、Thromboxane B₂(TXB₂)へ速やかに加水分解される。また、化学的手法により TXB₂ から TXA₂ へと変換できることが報告されている。一方我々は、3-エトキシシクロブタノンにルイス酸を用いることにより双極子活性種が生じ、アルデヒドとの[4+2]環化付加反応により環化付加体であるテトラヒドロ-γ-ピロンが得られることを見出している。さらに、室温に昇温するとエタノールが脱離し、ジヒドロ-γ-ピロンを与える。また、シクロブタノンの 2 位側鎖がかさ高いほど、対応するジヒドロ-γ-ピロンはトランス体が優先して生成することを見出している。そこで、TXB₂ の C8 位の側鎖を有するシクロブタノンおよびアルデヒドとの[4+2]環化付加反応を用いて環化体を合成することにより、TXB₂ の炭素骨格を簡便に構築できると考えた。このような TXB₂ の合成法は報告されておらず、新たな合成法の開発を目指して研究を行った。その結果、Me₃SiOTf をルイス酸として用いた場合に再現性良く目的とする環化付加反応が進行し、環化体が好収率にて得られた。得られた環化体から数工程を経て目的とする TXB₂ の不斉全合成を達成した。

B) 酸素分子やホウ素を活用する新しい合成手法の開発と天然物の合成研究

フタロシアニン鉄の酸化触媒機能を活用することによって、酸素分子を活用する新しい合成手法を開発した。特に、フタロシアニン鉄と空気中で再生可能な光延試薬を用いる触媒的な光延反応と、不活性な炭素-水素結合の酸化を伴うアルケンからの 1,4-ジオールの直接合成法を開発した。また、亜硝酸エステルと酸素分子を組み合わせるニトロ化反応を用いた場合でも、同様の不活性な炭素-水素結合の酸化が進行することが見出され、アルケンを一挙に多官能基化できる手法も開発した。

ピッツバーグ大学の Curran 教授との共同研究により、N-ヘテロサイクリックカルベンボランを活用する合成手法の開発を進め、その中でベンザイン誘導体のヒドロホウ素化反応が進行することを初めて明らかにした。

天然物合成においては、ヒカゲノカズラ科の植物より単離された *Lycopodium* アルカロイドの網羅的な全合成を試み、四環性のアルカロイドである serratine を初めとした多種の類縁体を全合成することに成功した。

研究内容のキーワード：炭素-炭素結合形成，四員環，環化付加，鉄触媒，アルカロイド

*

教員リスト

教授：松尾 淳一
助教：谷口 剛史

大学院学生数

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)
2013年	11 (8)
2014年	5 (2)
計	16 (10)

1) Mizuki Kawano, Takaaki Kiuchi, Shoko Negishi,

Hiroyuki Tanaka, Takaya Hoshikawa, Jun-ichi Matsuo, and Hiroyuki Ishibashi, Regioselective Inter- and Intramolecular Formal [4+2] Cycloaddition of Cyclobutanones to Indoles and Total Synthesis of (±)-Aspidospermidine, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 906-910.

2) Jun-ichi Matsuo and Masahiro Murakami, The Mukaiyama Aldol Reaction: 40 Years of Continuing Development, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 9109-9118.

3) Kosuke Harada, Aya Nowaki, and Jun-ichi Matsuo, Chemoselective formal [4+2] cycloaddition of 3-hydroxycyclobutanones with enones, *Asian J. Org. Chem.* 2013, 2, 923-926.

4) Aniruddha Sasmal, Tsuyoshi Taniguchi, Peter Wipf, Dennis P. Curran, Memory of chirality in rebound cyclizations of α -amide radicals, *Can. J. Chem.* 2013, 91, 1-5.

5) Tsuyoshi Taniguchi, Yuki Sugiura, Takashi Hatta, Atsushi Yajima, Hiroyuki Ishibashi, Multifunctionalization of alkenes via aerobic oxynitration and sp^3 C-H oxidation, *Chem. Commun.* 2013, 49, 2198-2200.

6) Daisuke Hirose, Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi, Recyclable Mitsunobu Reagents: Catalytic Mitsunobu Reactions with an Iron Catalyst and Atmospheric Oxygen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 4613-4617.

7) Hisaaki Zaimoku, Hiroshi Nishide, Asami Nishibata, Naoya Goto, Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi, Syntheses of (±)-Serratine, (±)-Lycoposerramine T, and (±)-Lycopoclavamine B, *Org. Lett.* 2013, 15, 2140-2143.

8) Vladimir Lamm, Xiangcheng Pan, Tsuyoshi

Taniguchi, Dennis P. Curran, Reductions of aldehydes and ketones with a readily available N-heterocyclic carbene borane and acetic acid. *Beilstein J. Org. Chem.* 2013, 9, 675-680.

9) Ryota Yunoki, Atsushi Yajima, Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi, α -Fluorohydrazone as useful precursors in nucleophilic substitutions, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 4102-4105.

10) Daisuke Hirose, Tsuyoshi Taniguchi, Aerobic radical multifunctionalization of alkenes using tert-butyl nitrite and water, *Beilstein J. Org. Chem.* 2013, 9, 1713-1717.

11) Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi, Synthesis of Alkaloids Using Radical Cyclizations, *Heterocycles* 2013, 87, 527-545.

12) Jun-ichi Matsuo, 1,4-Zwitterionic intermediates formed by cleavage of a cyclobutane ring and their cycloaddition reactions, *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 2589-2595.

13) Takuma Hashimoto, Daisuke Hirose, Tsuyoshi Taniguchi, Direct Synthesis of 1,4-Diols from Alkenes by Iron-Catalyzed Aerobic Hydration and C-H Hydroxylation, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 2730-2734.

14) Hisaaki Zaimoku, Tsuyoshi Taniguchi, Redox Divergent Synthesis of Fawcettimine-Type Lycopodium Alkaloids. *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 9613-9619.

15) Tsuyoshi Taniguchi, Dennis P. Curran, Hydroboration of Arynes with N-Heterocyclic Carbene Boranes, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 13150-13154.

16) Tsuyoshi Taniguchi, Daisuke Hirose, Takuma Hashimoto, A New Method for the Synthesis of 1,4-Diols: C(sp^3)-H Hydroxylation Induced by Iron-Catalyzed Redox Hydration of Alkenes, *Synlett* 2014, 2531-2535.

*

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
2013年	0(0)	2(0)	0(0)	2(0)
2014年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	0(0)	2(0)	0(0)	2(0)

○松尾淳一 速度論的同位体効果を利用した反応機構解析, *化学と教育* 2013 61 244-247

○谷口剛史, 石橋弘行 ラジカルカスケードを用いる天然物合成 *有機合成化学協会誌* 2013, 71, 229-236

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	
2013年	0(0)	2(1)	0(0)	7(6)	9(7)
2014年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	0(0)	2(1)	0(0)	7(6)	9(7)

共同研究

○University of Pittsburgh Dennis P. Curran N-ヘテロサイクリックカルベンボランを活用する新しい合成手法の開発研究

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

○2013-2014年(平成25-26年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 松尾淳一

「新しい1,4-双極性活性種を用いる合成反応の開発」(継続)

○2013-2014年(平成25-26年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 谷口剛史

「窒素-窒素結合の特性を利用した新しい分子変換反応の開発」(新規-継続)

その他

○2013年(平成25年)加藤記念バイオサイエンス振興財団 第24回加藤記念研究助成 松尾淳一「1,4-双極性活性種の環化付加反応を用いる多彩な環状化合物群の合成と生理活性評価」

第2章 各研究室別概要及び業績

受賞

○2014年 Thieme Chemistry Journal Award 2015 谷口
剛史

特許

○発明の名称：反応方法及びそれに用いる新規アゾ化

合物

発明者：谷口剛史，石橋弘行，廣瀬大祐

出願番号：特願 2013-17504

公開番号：特開 2014-148477

出願日 2013年1月31日 公開日 2014年8月21日

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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 **博士課程**：博士課程において「レギュラトリサイエンス特論」の講義を担当している。所属の院生は国際学会（International Pharmaceutical Federation (FIP) Congress など）で研究成果を発表している。「国際保健薬学特論」として博士論文の研究指導のほか、「医薬科学特別演習」として英語により毎月勉強会を行うこととしている。論文作成法の修得、研究成果の発表、論文抄読を行い、参加者全員で討議している。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、医薬品分析学など学際的である。
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」として抄読会と研究成果発表会を行っている。研究成果は日本薬学会、日本国際保健医療学会等で発表している。

薬学類・創薬科学類 講義：1年前期には全学類対象に「大学社会生活論」の中で「薬物問題を考える」を講義し、「途上国の環境と疾病」の一コマで「途上国の医療と医薬品事情」を講義している。また、薬学類・創薬科学類を対象に「初学者ゼミ」で「健康・疾病とその心理社会的要因」を講義している。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」講義を担当するとともに、創薬科学類の「基礎創薬論」を分担している。

実習、演習：薬学類の演習、実習科目も担当している。事前実習担当科目は、3年後期「臨床薬学演習Ⅰ」、4年前期「臨床薬学演習Ⅱ」並びに4年後期「医療における薬を学ぶⅢ」及び「薬物治療演習」である。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、総合薬学演習も担当している。市中の実習指導薬剤師を養成す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。

A) 偽造医薬品及び不良医薬品（SSFFC薬）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、EU偽造医薬品指令やCoE医薬品犯罪条約が成立し、米国の罰則強化と医薬品流通防衛法が制定され、APEC LSIFの取組みなど対策は着々と講じられているが、蔓延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、2003-2004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)において実態調査を通じて偽造薬検出法を確立した。2006-2012年はカンボジアにおいて、また2011-2012年はフィリピンにおいてそれぞれ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 及び Assessment of the Extent of Counterfeit Medicines in the Philippines、2010-2012は一部品目を科研B 海外）、2013-2014年は引き続きカンボジアにおいて耐性菌出現の原因調査の一つとして偽造医薬品・不良医薬品(規格外医薬品)の蔓延についてWHO/WPRO antimicrobial medicine collection and analysis in Cambodia (三本に分割)を実施した。2014年にはミャンマーにおいて偽造医薬品プロジェクトを実施した（JPMA ミャンマー偽造医薬品プロジェクト）。対象国では偽造医薬品が正規医薬品市場で混在する場合があるとともに、不良医薬品の蔓延がそれ以上に深刻であることを示した。不良品出現の

原因についても技術的に解明を進めている。

B) 地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する研究・インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究

一般人がインターネットを通じて容易に外国から医薬品等を個人輸入できるようになった。その反面、不良品や混入有害物による健康被害も発生している。医薬品・医療機器の個人輸入に関する消費者実態調査、健康影響調査、インターネット販売の国際的な監視強化動向、試買による真正性調査、品質調査など医薬品のネット販売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を検出しており、その動向から目が離せない。

C) 医薬品卸における偽造薬 GDP の開発

技術進歩と偽造医薬品の蔓延に対応して、世界的に医薬品 GDP（Good Distribution Practice 優良流通規範）の整備・強化が進む中で、我が国の GDP の充足状況について、調査研究を行った。PIC/S-GDP（医薬品査察協定・医薬品査察共同スキームが2014年6月に公表したGDP）が流通の品質保証を体系的な品質システムと捉えているのに対しJGSP（日本医薬品卸売業連合会によるJapanese Good Supplying Practice）は医薬品の供給と品質管理に関する実践規範であった。また、PIC/S-GDPには品質リスク管理、コンピュータシステムのルール、偽造医薬品規定、苦情処理が盛り込まれており、文書管理、外部委託、配送温度管理についても詳細に規定されていた。JGSPが国際水準のGDPと肩を並べるためにはこれらの整備が必要である。

D) 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、オンライングループインタビュー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。

また、未承認HIV自己検査キットがネット上で流通する一方、米国を始め一部先進国でOTC販売が正規に承認された製品もある。日本に適合するかどうかは、今後の課題である。

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, SFFC薬）, 不良医薬品（サブスタンダード薬）, 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：坪井 宏仁
助教：吉田 直子

大学院学生数

博士後期課程：2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）
2013年	10 (6)
2014年	7 (2)
計	17 (8)

1) Mayu W R, Yoshida N, Tsuboi H, Kimura K (2014) Investigation of antibiotic use at a dental teaching Hospital in Yogyakarta, Indonesia: a review from

guidelines. Pharmacology & Pharmacy 5:524-531

2) Mayu W R, Yoshida N, Tsuboi H, Kimura K (2014) Antibiotic utilization in a dental teaching hospital in Yogyakarta, Indonesia. Science Journal of Clinical Medicine 3: 37-42

3) Kimura K, Sakuda M, Takaoka T, Rahman M S, Islam M R, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T (2014) WHO Registration 2014, Ensuring the quality of antimicrobials in the private sector in Cambodia 2014. 30 November 2014

4) Kimura K, Hanada M, Endo J, Kumada S, Andrea P O L, Kosugi A, Sanami Y, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T (2014) WHO Registration 2013/339639-0, Antimicrobial sample collection and analysis in Cambodia. 16 August 2014

5) Kimura K, Kosugi A, Sanami Y, Hanada M, Yoshida N, Tsuboi H (2014) WHO Registration 2013/346475-0 : Sample collection and testing of target essential medicines from the private sector markets in

four areas in Cambodia, to ascertain their quality based on selected criteria, 28 July 2014

6) Yoshida N, Khan M H, Tabata H, Dararath E, Sovannarith T, Kiet HB, Nivanna N, Akazawa M, Tsuboi H, Kimura K (2014) A cross-sectional investigation of the quality of selected medicines in Cambodia in 2010. BMC Pharmacology Toxicology 15:13

7) Kato A, Sakakibara H, Tsuboi H, Tatsumi A, Akimoto M, Shimoi K, Ishii T, Kaneko H, Nakayama T, Ohashi N (2014) Depressive symptoms and their association with serum creatine kinase and lactate dehydrogenase in female nursing staff working under stressful environment - A preliminary study. BioPsychoSocial Medicine 8:21

8) Kaneko H, Tsuboi H (2014) Analysis on Awareness of Functional Dyspepsia and Rome Criteria Among Japanese Internists by the Self-administered Questionnaires. Journal of Neurogastroenterology and Motility 20:94-103

9) Kimura K (2013) WHO Registration 2013/346475-0, Sample collection and testing of target essential medicines from, the private sector markets in four areas in Cambodia, to ascertain their quality based on selected criteria, 30 November 2013

10) Kimura K (2013) WHO Registration 2013/339639-0, WHO Registration 2013/346475-0, Report: Antimicrobial sample collection and analysis in Cambodia, Interim Report: Sample collection and testing of target essential medicines from, the private sector markets in four areas in Cambodia, to ascertain their quality based on selected criteria, 15 November 2013

11) Ishii M, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Wilfred T G, Khan M H, Kimura K (2013) Evaluation of the

quality for Clarithromycin tablets in Cambodia. Journal of International Health 28:243

12) Kotsuji Y, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Wilfred T G, Khan M H (2013) Quality survey of medicines distributed in developing country ~ Sulfamethoxazole and Trimethoprim tablet in Cambodia ~. Journal of International Health 28:243

13) Takahashi N, Tsuboi H, Yoshida N, Tanimoto T, Khan M H, Kimura K (2013) Investigation into the Antinfluenza Agent Oseltamivir Distributed via the Internet in Japan. Therapeutic Innovation & Regulatory Science 47:699-705

14) Hani M J K, Pallos H, Yoshida N, Akazawa M, Tsuboi H, Kimura K (2013) The Quality of Medicines in Community Pharmacies in Riyadh, Saudi Arabia: A Lot Quality Assurance Sampling (LQAS)-Based Survey. Pharmacology & Pharmacy 4:511-519

15) Hani M J K, Pallos H, Tsuboi H, Yoshida N, Hisham A A, Kimura K (2013) Adherence of community pharmacies in Riyadh, Saudi Arabia, to optimal conditions for keeping and selling good-quality medicines. Pharmacology & Pharmacy 4:431-437

16) Khan M H, Hatanaka K, Sovanarithm T, Nivanna N, Lidia C C C, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K (2013) Effects of packaging and storage conditions on the quality of amoxicillin-clavulanic acid an analysis of Cambodian samples, BMC Pharmacology and Toxicology, doi: 10.1186/2050-6511-14-33.

17) Tsuboi H, Watanabe M, Kobayashi F, Kimura K, Kinai N (2013) Associations of depressivesymptoms with serumproportions of palmitic and arachidonic acids, and α -tocopherol effects among male population - A preliminary study. Clinical Nutrition 32:289-293

*

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
2013年	8(0)	0(0)	0(0)	8(0)
2014年	14(0)	0(0)	1(0)	15(0)
計	22(0)	0(0)	1(0)	23(0)

- 1) 木村和子 偽造医薬品の最前線－忍び寄る脅威との戦い 薬学雑誌 134(2) 195-196 2014
- 2) 坪井宏仁 翻訳, うつ(免疫学的側面) ストレス百科事典-精神医学的・臨床心理的・社会心理的・社会経済的影響-, ストレス百科事典翻訳刊行委員会編 (下光輝一編集長) 丸善 165-171 2013.1. ISBN 978-4-621-08624-7
- 3) 木村和子, 坪井宏仁, 吉田直子, 上田 香 医薬品卸における偽造薬 GDP の開発 平成 25 年度 金沢大学及びアルフレッサ ホールディングス株式会社共同研究報告書 平成 26 (2014) 年 9 月
- 4) 平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業, 「地球規模の模造薬 (カウンターフィット薬) 蔓延に対する規制と健康影響に関

する研究」主任研究者 木村和子 平成 25 年度研究報告書 全 113 頁 2014 年 3 月 31 日

1. 木村和子 地球規模の模造薬 (カウンターフィット薬) 蔓延に対する規制と健康影響に関する研究 1-9
 2. 木村和子, 吉田直子 欧米豪の医薬品のインターネット販売の監視に関する調査 10-46
 3. 吉田直子, 木村和子 欧米の模造医薬品対策の進展 47-51
 4. 坪井宏仁, 吉田直子, 大西美宇 模造薬による健康被害調査法の評価 52-62
 5. 吉田直子, 坪井宏仁, 三宅健太, 前田江里奈 インターネットを介して個人輸入された非視力補正用カラーコンタクトレンズの品質に関する調査 63-69
 6. 木村和子, 吉田直子, 眞田智子, 松下 良 個人輸入シアリスの真正性に関する研究 82-102
- 5) 平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業, 「地球規模の模造薬 (カウンターフィット薬) 蔓延に対する規制と健康影響に関する研究」主任研究者 木村和子 平成 24 年度研究報告書 全 75 頁 2013 年 3 月 31 日

1. 木村和子 地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する研究 1-6
2. 木村和子 米国，ヨーロッパ及び WHO の模造医薬品対策の進展 7-19
3. 坪井宏仁，吉田直子，戸水尚希，大西美宇，遠藤ジェイミー 模造薬による健康被害調査法と被害実態 20-37
4. 吉田直子，坪井宏仁，三宅健太，前田江里奈 インターネットを介して個人輸入された非視力補佐用カラーコンタクトレンズの品質に関する調査 38-67

主催学会

- 木村和子 第2回フォーラムを迎えるにあたり，第2回医薬品セキュリティ研究会フォーラム 偽造医薬品と闘う技術の最前線 2「真贋判定技術に求められる要件とは」2014年4月18日 大阪
- 木村和子 医薬品セキュリティ研究会について，第1回 医薬品セキュリティ研究会フォーラム 偽造医薬品と闘う技術の最前線 2013年9月9日 大阪

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	
2013年	1(0)	0(0)	4(0)	7(4)	12(4)
2014年	0(0)	1(1)	10(0)	8(8)	19(9)
計	1(0)	1(1)	14(0)	15(12)	31(13)

共同研究（企業を除く）

- WHO/WPRO, Cambodia DDF / NHQC, Kanazawa University will collect and analyze samples of selected antimicrobial medicines from the private market to ascertain their quality,
- Food and Drug Administration / Ministry of Health (MOH) of Myanmar, FDA/JPMA/KU Project on Counterfeit Medicines in Myanmar 2014,
- WHO/WPRO, Cambodia DDF / NHQC, Sample collection and testing of target essential medicines from the private sector markets in four areas in Cambodia, to ascertain their quality based on selected criteria, 1
- WHO/WPRO, Cambodia CCF / NHQC, Antimicrobial sample collection and analysis in Cambodia, 2013.7.1-2013.12.31
- 谷本 剛（同志社女子大学）Nam Nivanna Prof. Dr & Tey Sovanarithm, (National Health Product Quality Control Center, Cambodia) (2006-2013), JPMA/MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia
- 谷本 剛（同志社女子大学），Suzette Henares-Lazo (Philippines FDA), 2011-2013 Assesment of the extent of counterfeit medicines in the Phillipinnes

科学研究費

- 2013（平成25年度）厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業「地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する研究」木村和子（代表），坪井宏仁（分担），吉田直子（分担）（継続）
- 2013（平成25年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（C）「地域高齢者のメタボリックシンドロームと抑うつ状態の心身関連に関する研究」坪井宏仁（代表）（継続）
- 2013（平成25年度）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（慶応義塾大学），坪井宏仁（分担）（継続）
- 2014（平成26年度）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政策研究事業「インターネットを通じて国際流通する医薬品の保健衛生と規制に関する調査研究」木村和子（代表），坪井宏仁（分担），吉田直子（分担）（継続）
- 2014（平成26年度）厚生労働科学研究委託費循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「電子タバコにおける成分分析の手法の開発に関する研究」木村和子（分担），主任研究者：樺田尚樹（国立保健医療科学院）（新規）
- 2014（平成26年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（C）「地域高齢者のメタボリックシンドロームと抑うつ状態の心身関連に関する研究」坪井宏仁（代表）（継続）
- 2014（平成26年度）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（慶応義塾大学），坪井宏仁（分担）（継続）
- 2014（平成26年度）日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究（B）「不純物プロファイル分析による偽造医薬品鑑別法の精度向上に関する研究」吉田直子（代表）（新規）

その他の研究費

- 2012-2013 年 株式会社 nanoda 偽造医薬品対策システムの研究 木村和子
- 2012-2013 年 武田薬品工業株式会社 上海におけるプロブレス，アクトスの偽造品流通実態調査 木村和子
- 2013-2014 年 武田薬品工業株式会社 奨学寄附金 木村和子
- 2013-2014 年 アルフレッサホールディングス株式会社 医薬品卸における偽造薬 GDP の開発 木村和子
- 2013-2014 年 株式会社シヤチハタ 偽造医薬品対策のシステム研究 木村和子
- 2013-2014 年 武田薬品工業株式会社 CMC 研究センター グローバルでの偽造医薬品に関連する情報収集，偽造医薬品分析およびその判定方法の研究 木村和子

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

生体防御応答学

Host Defense and Responses

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。さらに、2011~2012年にかけて大学院が改組され、それまで自然科学研究科に所属していた博士後期課程及び前期課程の薬学関連の専攻が、医薬保健学総合研究科内の薬学専攻と創薬科学専攻となった。2015年7月時点では、中西と平山(白土)(准教授)に野中さおり(助教、2014年3月に転出した永長一茂の後任として2015年6月に着任)を加えた3名の教員が同研究室に所属し、医薬保健学総合研究科博士課程・博士後期課程・前期課程の大学院生、ならびに薬学類・創薬科学類の学士課程学生が在籍している。

教育

博士課程：中西は、医薬保健学総合研究科薬学専攻博士課程の専任であり、医学系研究科循環医学専攻博士課程を兼任する。薬学専攻では講義科目「感染症の予防と治療」、演習科目「医薬科学特別演習」、及び研究科目「医薬科学特別研究」を、循環医学専攻では講義科目「生体防御応答学特論」、「食細胞循環機構論」、及び「細胞貪食論」を開講する。中西と平山(白土)は循環医学専攻において、「生体防御応答学特論」と「循環医学専攻 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」を共同で担当する。

博士後期課程：平山(白土)は医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり、医学系研究科循環医学専攻博士課程を兼任する。創薬科学専攻では、講義科目「細胞性自然免疫学」、演習科目「薬科学特別演習」、及び研究科目「薬科学特別研究」を開講する。

博士前期課程：中西、平山(白土)、及び野中は、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程の専任であり、この3人が他教員とともに講義科目「創薬科学基礎」を、中西と平山(白土)が講義科目「自然免疫と生体防御」を、それぞれ担当する。

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「初學者ゼミ」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、中西と野中は「分子細胞生物学I」を、そして平山(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」及び実習科目「生物の取扱いを学ぶI」を担当する。

授業以外の教育：3名の教員及び当研究室に配属された大学院生と学類生が参加する“セミナー・コロキウム”が毎週2回ずつ開催されている。毎回2名の発表者を設け、セミナーにおいては学術論文に基づいて生命科学領域の最新の研究成果を紹介し、コロキウムでは自身の研究の進行状況を報告する。これらを通じて、学生のプレゼンテーション能力と論文読解力を涵養するとともに、研究の進展をはかる。また中西は、研究室所属学生のうち希望者(10名ほど)が参加する“土曜英語”を毎月2回開催し、科学全般に渡る国内外のトピックを英文記事で読み討論を行っている。

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、変性自己細胞が貪食(どんしょく)される反応の仕組みと意義、及び宿主と病原性微生物との相互作用の実体と意義について解析を行う。2013~2014年の期間においては、次のような研究成果が得られた。

A) 食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)

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免疫細胞による食食で除去される。要除去細胞には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食食の“目印分子”となる。食細胞は、特異的な受容体を使ってこの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食食する。要除去細胞の食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。“アポトーシスに依存した変性自己細胞の食食除去”の現象の仕組みと意義は、生物種を越えて保存されていると考えられる (Nakanishi et al., *Dev. Growth Differ.* 53:149, 2011)。しかし、この現象の詳しい機構はまだ完全には明らかにされていない。私たちは、自然免疫の基本的な仕組みがヒトと同一であり、さまざまな遺伝学的実験手法が適用可能な、キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) をモデル動物として使いこの課題に取り組んでいる。

これまでの私たちの研究により、ショウジョウバエの食細胞であるヘモサイトの表層に存在するタンパク質 Draper がアポトーシス細胞食食のための受容体として働くことが示されている。Draper のオルソログは、ショウジョウバエからヒトを含む高等生物まで共通に働くアポトーシス細胞食食受容体である。私たちは生化学的及び遺伝学的な実験を行い、アポトーシス細胞の表層に出現する代表的な食食目印分子である膜リン脂質のホスファチジルセリンが Draper のリガンドであることを見出した (文献 1)。アポトーシス細胞食食を導く情報伝達経路は進化的に保存された 2 通りが存在すると考えられ、私たちは Draper とは独立に働くもう一つの食食受容体としてインテグリン βv をこれまでに見いだしていた。インテグリンは α サブユニットと β サブユニットのヘテロ二量体として働くことから、この受容体の構造と機能を知るためには βv のパートナーとなる α サブユニット種を同定する必要がある。ショウジョウバエの 5 種類の α サブユニットについて生化学的及び遺伝学的な解析を行った結果、 $\alpha PS3$ と呼ばれる種類が βv と二量体を形成し食食受容体として機能することが明らかになった (文献 2)。

B) 宿主と病原性微生物との相互作用の実体と意義に関する研究 (文献 3, 4, 5)

細菌が体内に侵入すると、宿主の免疫因子が病原体の侵入を感知して、細菌を取り除くための種々の免疫反応を誘導する。その一方で、細菌側も免疫因子を感知して変化することで、免疫反応の攻撃を逃れるとともに宿主内での生存を続けるための変化を起こす。宿主と病原体のどちらの働きが優勢であるかにより、感染症が発症するかどうかが決まる。したがって、宿主と細菌の相互作用の仕組みを理解することは、細菌感染症を予防・治療するための新しい医療を開発するうえでたいへん重要である。私たちは、キイロショウジョウバエと大腸菌のそれぞれをモデル宿主とモデル細菌として利用した感染系を構築してこの課題に取り組んでいる。無脊椎動物であるショウジョウバエは抗体やリンパ球が働く獲得免疫は持たず、自然免疫だけで感染症に対抗している。自然免疫の仕組みは進化的に保存されてショウジョウバエとヒトではほぼ共通であり、基礎科学及び医薬学分野の応用研究においてヒト感染症のモデル宿主としてショウジョウバエが広く使われている。

宿主内での細菌の生理状態の変化は遺伝子発現の変動を伴って起こる場合が多い。私たちは、宿主に感染した細菌における遺伝子発現の変化に着目した研究を実施した。細菌は自身が置かれた環境を感知して遺伝子発現を変化させる。この環境因子の感知とそれに続く情報伝達は、おもに二成分制御系とよばれる装置が担う。二成分制御系はセンサーキナーゼとよばれる膜型受容体とレスポンスレギュレーターという転写因子とから成り、環境因子を感知したセンサーキナーゼがレスポンスレギュレーターをリン酸化で活性化し、特定遺伝子群の転写が促進または抑制される。大腸菌は 30 種類以上の二成分制御系を持ち、それらは異なる環境因子を感知して対応する遺伝子群の転写頻度を変化させる。私たちは、ショウジョウバエ成虫に感染した大腸菌における 27 種類のセンサーキナーゼと 32 種類のレスポンスレギュレーターについて、それらをコードする遺伝子の転写プロモーターの強度を測定した (文献 4)。感染した宿主内で高レベルのプロモーター強度を示した EnvZ-OmpR (センサーキナーゼ-レスポンスレギュレーター) について解析を進めると、この二成分制御系の欠損により大腸菌の宿主殺傷力が増大することがわかった。このことは、通常は EnvZ-OmpR の働きにより大腸菌の宿主傷害能が抑制されていることを意味しており、これは細菌が自身の感染状態の存続を達成するための戦略であると推察された。細菌遺伝子の転写制御を担う装置のもうひとつは、 σ 因子とよばれる DNA 結合タンパク質である。 σ 因子は細菌 RNA

合成酵素のサブユニットのひとつとして遺伝子プロモーターの選択を担う。大腸菌には 7 種類の σ 因子が存在し、それぞれ異なる生理的状态において一群の遺伝子の転写反応の促進に働く。これらのうち σ^{38} は増殖相の定常期において大腸菌の生存に必要とされる σ 因子であり、種々の細菌で病原性に必要とされることが報告されている。私たちはショウジョウバエ成虫を宿主とした大腸菌感染実験を行い、宿主内環境に置かれた大腸菌での σ^{38} の役割を調べた。すると、 σ^{38} を欠損した大腸菌は親菌株と比べてショウジョウバエ内で早く除去され、宿主の生存期間が延長することがわかった(文献5)。この現象の説明として、 σ^{38} が活性酸素種を無毒化する酵素の発現を増大させることにより、ショウジョウバエ食細胞に貪食された後の大腸菌の殺菌が抑制される仕組みの存在が考えられた。

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，二成分制御系， σ 因子，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：野中さおり

大学院学生数

博士課程：1名
博士後期課程：1名
博士前期課程：4名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2013年	4 (3)
2014年	2 (0)
計	6 (3)

1) Tung T T, Nagaosa K, Fujita Y, Kita A, Mori H, Okada R, Nonaka S, Nakanishi Y (2013) Phosphatidylserine recognition and induction of apoptotic cell clearance by *Drosophila* engulfment receptor Draper. J Biochem 153:483-491

2) Nonaka S, Nagaosa K, Mori T, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2013) Integrin α PS3/ β v-mediated phagocytosis of apoptotic cells and bacteria in *Drosophila*. J Biol Chem 288:10374-10380

3) Shiratsuchi A, Osada Y, Nakanishi Y (2013) Differences in the mode of phagocytosis of bacteria by macrophages and testicular Sertoli cells. Drug Discov Ther 7:73-77

4) Pukklay P, Nakanishi Y, Nitta M, Yamamoto K, Ishihama A, Shiratsuchi A (2013) Involvement of EnvZ-OmpR two-component system in virulence control of *Escherichia coli* in *Drosophila melanogaster*. Biochem Biophys Res Commun 438:306-311

5) Shiratsuchi A, Shimamoto N, Nitta M, Tuan T Q, Firdausi A, Gawasawa M, Yamamoto K, Ishihama A, Nakanishi Y (2014) Role for σ^{38} in prolonged survival of *Escherichia coli* in *Drosophila melanogaster*. J Immunol 192:666-675

6) Malmevik J, Rogers M-L, Nilsson M, Nakanishi Y, Rush R A, Sims N R, Muyderman H (2014) Selective transfection of microglia in the brain using an antibody-based non-viral vector. Brain Res 1586:12-22

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
2013年	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
2014年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)

○中西義信 (2013) 変性自己細胞を除去するための進化的に保存された貪食反応のしくみ 生化学 85, 965-971

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	
2013年	1(0)	1(1)	1(0)	6(4)	9(5)
2014年	0(0)	3(2)	3(0)	5(5)	11(7)
計	1(0)	4(3)	4(0)	11(9)	20(12)

共同研究

- 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 線虫における死細胞貪食の仕組みに関する研究
- 大連医科大学 (中国) Yuhong Zhen アポトーシス細胞貪食へのNSFの関与に関する研究

第2章 各研究室別概要及び業績

- ソウル国立大学(韓国) Yungnim Choi 口腔感染症を導く細菌病原遺伝子に関する研究
- 法政大学 石浜 明, 山本兼由 細菌遺伝子の発現調節と宿主への病原性変動に関する研究

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2013年(平成25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
「宿主感染時の病原性にかかわる細菌遺伝子発現制御と細胞貪食機構の解析」(代表)(継続)
- 2013年(平成25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
「宿主との折り合いをつける細菌遺伝子の同定と機能解明」(代表)(新規)
- 2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 永長一茂
「死細胞貪食による動物個体の成長期間調節機構の解析」(代表)(新規)
- 2014年(平成26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
「宿主との折り合いをつける細菌遺伝子の同定と機能解明」(代表)(継続)
- 2014年(平成26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
「宿主内で発現変動する細菌遺伝子による貪食反応への抵抗性と感染維持の調節機構」(代表)(新規)
- 2014年(平成26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
「発現防止におけるアポトーシス細胞貪食反応の役割」(代表)(新規)

- 2014年(平成26年度)日本学術振興会科学研究費補助金 特別研究員奨励費 野中さおり
「動物個体の成長におけるアポトーシス細胞貪食反応の役割」(代表)(新規)
- 2014年(平成26年度)日本学術振興会科学研究費補助金 二国間交流事業共同研究・セミナー(韓国との共同研究(NRF)) 白土明子
「宿主感染時における大腸菌および歯周病菌の病原性制御遺伝子の解析」(代表)(新規)

その他の研究費

- 2013年(平成25年度)公益財団法人発酵研究会:平成25年度一般研究助成(研究課題3) 白土明子
「感染時細菌の遺伝子発現変動と病原性発揮に関する研究」(代表)(新規)
- 2013年(平成25年度)金沢大学平成25年度次世代重点研究プログラム 白土明子
「グリーン・メディシナルイノベーションに向けた異分野融合研究の推進」(分担, 代表:長谷川浩)(新規)
- 2014年(平成26年度)公益財団法人内藤記念科学振興財団:第46回(2014年度)内藤記念科学奨励金・研究助成カテゴリーC3 各種疾患関連・病態解明(ウイルス・細菌感染症) 白土明子
「宿主内で活性化する細菌遺伝子による宿主傷害性と感染維持の調節機構」(代表)(新規)

学会活動

- 2013年11月(2年間を予定)公益社団法人日本生化学会 会長 中西義信

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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。現スタッフについては、山田耕平が2010年4月に助教として、また2011年11月に北村正典が准教授として着任し、現在に至っている。

教育 博士課程：「医薬科学特別研究」においては、博士論文の作成に向けた研究課題の設定とその実施について、進捗状況に合わせて適宜指導を行っている。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。また、高学年の学生には学術論文を執筆させ、その添削指導を行っている。「医薬科学特別演習」として、最新の英文論文を紹介するセミナーを毎週行っている。このセミナーでは全合成と生命科学関連の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努めている。これら以外に、毎週1回、約2時間の勉強会を実施し、学類生や修士課程学生の指導を通して、自らの指導経験と基礎学力の強化を図っている。

博士後期課程：創薬科学専攻科目として「生体機能を志向した有機化学」（国嶋）および「分子機能学特論」（北村）、旧課程である自然科学研究科生命科学専攻科目として「水中有機合成」（国嶋）および「生体機能解明を志向した有機反応」（国嶋）の講義を担当している。「薬科学特別研究」においては、博士論文の作成に向けた研究課題の設定とその実施について、進捗状況に合わせて適宜指導を行っている。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。「薬科学特別演習」として、最新の英文論文を紹介するセミナーを毎週行っている。このセミナーでは全合成と生命科学関連の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努めている。これら以外に、毎週1回、約2時間の勉強会を実施し、学類生や修士課程学生の指導を通して、自らの指導経験と基礎学力の強化を図っている。

博士前期課程：創薬科学専攻において「生物有機化学特論」（国嶋）および「大学院有機化学IV」（北村）の講義を担当している。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基礎学力の強化を図っている。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。「創薬科学演習」として、最新の英文論文を紹介するセミナーを毎週行い、基礎となる有機化学と研究に関連する応用分野の両方に対する考察力の向上に努めている。

薬学類・創薬科学類：3年次前期「生物有機化学」（国嶋・山田）と1年次前期「有機化学I」（北村・国嶋）、1年次前期「有機化学演習I」（北村）の講義を担当している。また、2年次後期学生実習「有機化合物の扱い方を学ぶ」を分担している（国嶋・北村・山田）。さらに、創薬科学類3年次後期のラボローテーションIとIIIを担当している。研究室所属の4年次生についても上記のセミナーに参加させると共に基礎学力を向上させる目的で勉強会を実施している。

共通教育：「化学エクササイズI」（国嶋）及び「化学エクササイズII」（国嶋・北村）を担当している。薬学の1年次生を対象とした「初学者ゼミ」（国嶋）、「大学・社会生活論」（国嶋・北村）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。国嶋らが独自に開発した脱水縮合剤 塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム（DMT-MM）を用いた化学変換反応、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。また、トリアジン環の特性を利用した新規酸触媒トリアジン型ベンジル化剤の開発を行っている。さらに、分子間相

相互作用によって生じる分子集合体の新たな機能を利用し、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や反応剤の開発を行っている。

当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) 1,3,5-トリアジンを用いる触媒的アミド形成反応について (文献1, 7)

脱水縮合剤である 2-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジニル)トリアルキルアンモニウム塩 (DMT-Am) は、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン (CDMT) と等モル量の第三級アミンから調製される。また一方で、触媒量の第三級アミンを用いることで、カルボン酸とアミン、CDMT そして塩基を混合した反応系中にてアミド化を行うことも可能である。本触媒的アミド化反応においては、第三級アミン触媒、反応基質であるアミン、酸中和のための塩基などが共存し、これらの酸塩基平衡反応がアミド収率に影響することを明らかとした。すなわち、非プロトン性極性溶媒のジクロロメタン中では塩基性の高い第三級アミン触媒を用いること、またプロトン性溶媒であるメタノール中では弱塩基性の第三級アミン触媒を用いることがアミド収率の向上をもたらすことがわかった。

この知見に基づいて、プロトン性溶媒中におけるアミド化反応に用いる第三級アミンには、電子求引性の 1,2,3-トリアゾリル基を導入してその塩基性を低くすることで、反応性を向上させることができることを明らかとした。この 1,2,3-トリアゾリル基は、クリック反応として知られるヒュスゲン環化付加反応によって容易に形成できるため、第三級アミン部位とその他の機能性官能基とを連結するリンカーとしても有用である。そこで、機能性官能基としてビオチン (リガンド部位) を導入し、アビジンタンパク質に対して色素標識を行うモジュール式アフィニティーラベル化法 (MoAL 法) を行った。その結果、アビジンへの標識化率が以前より向上することが明らかとなった。

B) 薬物標的タンパク質の簡便標識化反応 (文献8)

当研究室では、第三級アミンを触媒とする脱水縮合反応を基盤としたタンパク質ラベル化法であるモジュール式アフィニティーラベル化法 (MoAL 法) を開発している。本法は、リガンドに対してリンカーを介して第三級アミンを導入した単純な構造を持つリガンド触媒を用いて、標的タンパク質の酸性アミノ酸残基に標識剤を導入する方法である。これまでの研究から、MoAL 法では厳密なリガンド触媒設計を必要としないという、実用面から極めて好ましい特徴が示唆されている。これは、1) 酸性アミノ酸残基はタンパク質中の平均含量が高く、親水性表面に多く存在すること、2) タンパク質の柔軟性により、反応点のカルボン酸側鎖と触媒の三級アミンとが容易に接近するためである、と考えられる。この仮説を検証するために、以下の研究を行った。アビジンとストレプトアビジンとはその一次構造は全く異なるが、双方ともにビオチンをリガンドとして認識する。アビジンの X 線結晶構造を基に最適化したビオチンリガンド触媒をストレプトアビジンの標識化に用いると、反応は進行し、アビジンとは全く異なる位置に存在するカルボン酸側鎖が標識化された。この結果は、上述の仮説を支持するものであり、MoAL 法が未知の標的タンパク質の探索に有用な実用的技術であることを裏付ける成果と言える。

C) 改良 Eschenmoser's メチレン化反応の開発 (文献2)

カルボニル基 α -位におけるエキソメチレン基の簡便な導入法の開発は、生理活性物質などの合成において有用である。その導入法として広く用いられている Eschenmoser メチレン化反応は、1) カルボニル基 α -位へのジメチルアミノメチル基の導入、2) アンモニウム塩の形成、3) E1cB 脱離の3段階の反応から構成される。2段階目のアンモニウム塩形成では、一般に過剰のヨウ化メチル存在下長時間の加熱や *m*-CPBA などの酸化剤が必要であることから、官能基許容性に問題がある。そこで、CDMT を用いることで、このアンモニウム塩への変換が温和な条件下速やかに進行し、引き続き塩基による脱離反応までを one-pot で行えることを見出した。すなわち、3-ジメチルアミノプロピオン酸エステルに対して、塩基としてトリエチルアミン存在下、CDMT を作用させると、室温下 15 分でアクリル酸エステルが高収率で得られた。本反応は、従来法では共存することが困難なジエチルアミノ基やアルキルスルファニル基存在下でも選択的にジメチルアミノ基と反応し、目的物を与える官能基許容性の優れた手法と言える。

D) ピロリジニウム塩の合成法の開発 (文献9)

第四級ピロリジニウム塩は多くの医薬品構造に用いられており、また、イオン性液体や固体表面修飾剤としても広く応用されている。この一般的合成方法はピロリジンの *N*-アルキル化反応であるが、長

時間の加熱が必要とされるため、より温和な条件で進行するピロリジニウム塩の合成法開発が望まれていた。当研究室では、全く異なる合成アプローチとして、トリアジニルアンモニオ基の脱離能に着目し、*N,N*-ジメチル-*N'*, *N'*-ジアルキル-1,4-ブタンジアミンを出発物とした閉環反応を開発した。すなわち、塩化トリアジン (CDMT) を用いて、出発物の脱離能の乏しい第三級アミンを高活性脱離基 (トリアジニルアンモニオ基) へと変換したところ、すみやかに閉環反応は進行し、室温数時間という温和な条件下にてピロリジニウム塩を得ることに成功した。

E) 新規酸触媒トリアジン型パラメトキシベンジル化剤の開発 (文献 3)

最近当研究室では新規酸触媒ベンジル化剤として、ベンジルイミダートの最小単位を形式的に三量化させた構造である 2,4,6-tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT) を開発している。TriBOT は、①安価に合成可能、②空气中で安定、③固体で取り扱い容易、④無駄な構造がないためアトムエコノミーが良い、といった特徴を有し、エコ・ユーザーフレンドリーなベンジル化剤である。この優れた反応剤を他のアルキル化剤へと応用するため、保護基として広く用いられるパラメトキシベンジル基を与える反応剤 2,4,6-tris(*para*-methoxybenzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT-PM) を開発した。従来のパラメトキシベンジル化剤はいずれも不安定で保管と取り扱いが難しい化合物であったが、TriBOT-PM は室温での保管、空气中での取り扱いが可能な優れた安定性を有する反応剤である。本反応剤は市販されるに至った。

F) 中性条件下で進行するトリアジン型ベンジル化剤の開発 (文献 10)

脱水縮合剤 DMT-MM は低極性溶媒に溶解すると、窒素原子上のメチル基が容易に脱離する。これはアミノトリアジンが強力な脱離能を有しているためと考えられたため、メチル基の代わりにベンジル基を導入して構造最適化を行った結果、溶媒に溶かすと半減期約 20 分でベンジルカチオンを放出する非常に強力なベンジル化剤 DPT-BM を開発することができた。この反応剤は高反応性でありながら DMT-MM と同様の白色固体で吸湿性がないため、取り扱いが容易である。室温下、アルコールと混合すると速やかに反応は進行し、2 時間程度で対応するベンジルエーテルを高収率で得ることができた。反応の進行とともに発生する酸は系中に無機塩基を存在させておくことで、ほぼ中性条件下で反応を取り扱うことができ、種々の官能基を有するアルコールに対してもそれらを損なうことなくベンジル化を進行させることができる。上述した TriBOT, TriBOT-PM と同じトリアジンを基盤としたベンジル化剤でありながら、その使用法、コンセプトが大きく異なる反応剤を開発することができた。本反応剤は市販されるに至った。

G) 蛍光色素スルホローダミン B (SRB) とヒト血清アルブミン (HSA) との結合解析 (文献 4)

蛍光色素であるスルホローダミン B (SRB) は、生化学研究における細胞間シグナル伝達を可視化し、*in vivo* における細胞毒性試験に用いられ、さらにマウスの血液脳関門を横断して中枢神経系に存在するアストロサイトを染色できる蛍光色素である。そのため、ヒトに対する SRB を用いた研究が行われる可能性があり、この場合、SRB の血液中に存在するヒト血清アルブミン (HSA) との結合が重要となる。SRB は、HSA と結合することでその蛍光強度を増大させ、その蛍光測定から SRB と HSA の結合は、1:1 の複合体であること、 1.6×10^5 の結合定数であること、エントロピー駆動であること、HSA のトリプトファンからの蛍光は SRB によって消光されていること、また結合によって HSA の α -ヘリックスが減少していること、ワルファリンやイブプロフェンとの結合競合実験から HSA のサイト I に結合していることを明らかとした。

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，アルキル化剤

*

教員リスト

教 授：国嶋 崇隆
准 教 授：北村 正典
助 教：山田 耕平

大学院学生数

博 士 課 程：4 名
博士後期課程：1 名
博士前期課程：9 名

第2章 各研究室別概要及び業績

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)	
2013年	6	(0)
2014年	4	(0)
計	10	(0)

1) Kunishima M, Kitamura M, Tanaka H, Nakakura I, Moriya T, Hioki K (2013) Study of 1,3,5-Triazine-Based Catalytic Amide-Forming Reactions: Effect of Solvents and Basicity of Reactants. *Chem Pharm Bull* 61: 882-886 (DOI: 10.1248/cpb.c13-00368).

2) Yamada K, Masaki K, Hagimoto Y, Kamiya S, Kunishima M (2013) A New Method Using 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine for Facile Elimination of Dimethylamino Group in Eschenmoser's Methylation for Synthesis of α, β -Unsaturated Esters. *Tetrahedron Lett* 54: 1758-1760 (DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.01.092).

3) Yamada K, Fujita H, Kitamura M, Kunishima M (2013) A Practical Method for p-Methoxybenzylation of Hydroxy Groups Using 2,4,6-Tris(p-methoxybenzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT-PM). *Synthesis* 45: 2989-2997 (DOI: 10.1055/s-0033-1339713).

4) Kitamura M, Murakami K, Yamada K, Kawai K, Kunishima M (2013) Binding of Sulforhodamine B to Human Serum Albumin: A Spectroscopic Study. *Dyes and Pigm* 99: 588-593 (DOI: 10.1016/j.dyepig.2013.06.011).

5) Kitamura M, Kunishima M (2013) 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium

chloride. e-EROS (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis), John Wiley & Sons, Ltd.

6) Ogawa K, Kanbara H, Kiyono Y, Kitamura Y, Kiwada T, Kozaka T, Kitamura M, Mori T, Shiba K, Odani A (2013) Development and Evaluation of a Radiobromine-labeled Sigma Ligand for Tumor Imaging. *Nucl Med Biol* 40: 445-450 (DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2013.02.008).

7) Kitamura M, Kawasaki F, Ogawa K, Nakanishi S, Tanaka H, Yamada K, Kunishima M (2014) Role of Linkers in Tertiary Amines that Mediate or Catalyze 1,3,5-Triazine-based Amide-forming Reactions. *J Org Chem* 79: 3709-3714 (DOI: 10.1021/jo500376m).

8) Kunishima M, Kato D, Nakanishi S, Kitamura M, Yamada K, Terao K, Asano T (2014) Specific Labeling of Streptavidin for Better Understanding of Ligand Modification in Modular Method for Affinity Labeling (MoAL). *Chem and Pharm Bull* 62: 1146-1150 (DOI: 10.1248/cpb.c14-00468).

9) Kitamura M, Yamamura S, Kobayashi H, Yamamoto M, Tada K, Hioki K, Yamada K, Kunishima M (2014) Synthesis of Pyrrolidinium Salts using a Triazine-based Reagent under Mild Conditions. *Chem Lett* 43: 1593-1595 (DOI: 10.1246/cl.140503).

10) Yamada K, Tsukada Y, Karuo Y, Kitamura M, Kunishima M (2014) Development of a New Benzylating Reagent Spontaneously Releasing Benzyl Cation Equivalents at Room Temperature. *Chem Eur J* 20: 12274-12278 (DOI: 10.1002/chem.201403158).

*

研究誌の発行

○日本薬学会学術誌 *Chem Pharm Bull*, *Biol Pharm Bull*, *YAKUGAKU ZASSHI* の Editorial Board (国嶋崇隆)

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	
2013年	0(0)	4(2)	3(0)	11 (8)	18(10)
2014年	1(0)	1(0)	0(0)	9 (8)	11(8)
計	1(0)	5(2)	3(0)	20(16)	29(18)

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
- 松山大学 野元 裕 タンパク質の化学修飾法に関する研究
- 石川県立大学 山本憲二 タンパク質糖鎖に関する研究
- 京都大学 川端猛夫 膜局性生体分子の選択的修飾に関する研究

科学研究費

- 2014年～2016年 (H26～28年度) 科学研究費, 基盤研究 (B) (代表) 国嶋崇隆
「脱水縮合反応を志向した新規骨格を有する電子欠

乏性含窒素芳香環の開発」(新規)

- 2014年～2016年 (H26～28年度) 科学研究費, 挑戦的萌芽 (代表) 国嶋崇隆

「カルボカチオンを活性種とする不斉誘起反応の開発」(新規)

- 2013年～2016年 (H25～28年度) 科学研究費, 基盤研究 (B) (分担) 国嶋崇隆

「精神神経疾患の個体差を克服する個別化薬物療法に有用な分子標的放射性診断薬の開発」(新規)

- 2013年～2015年 (H25～27年度) 科学研究費, 基盤研究 (B) (分担) 国嶋崇隆

「ケミカルバイオロジーを利用したヒトヌクレオチド除去修復機構の解析」(新規)

- 2013年～2015年 (H25～27年度) 科学研究費, 基盤研究 (C) (代表) 北村正典

「プロトン性溶媒中における触媒的不斉アミド化反応の開発と D-アミノ酸の選択的標識化」(新規)

- 2013年～2015年 (H25～27年度) 科学研究費, 基盤研究 (C) (代表) 山田耕平

「温和な条件で進行するアミド切断反応の開発」(新規)

- 2013～2016年 (H25～H28年度) 特別研究員奨励費 藤田 光

「新規触媒トリアジン型アルキル化剤の開発」(新規)

その他の研究費

- 2014年～2017年（H26～H29年度）金沢大学超然プロジェクト，（分担）北村正典
「“栄養が関連する疾病”を克服する拠点の形成」（新規）
- 2014年（H26年度）京都大学化学研究所平成26年度
共同利用・共同研究

- 「機能性触媒を用いた膜局在性生体分子の選択的
化学修飾」（新規）
- 2015年（H27年度）京都大学化学研究所平成27年度
共同利用・共同研究
「機能性触媒を用いた膜局在性生体分子の選択的
化学修飾」（継続）

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

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**：開設科目として、「不斉触媒化学特論」を担当している。また、「薬科学特別演習」及び「薬科学特別研究」として、博士論文に係る研究指導を行っている。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も図っている。また、学生を国内外の学会に参加させ、研究成果を発表させている。
博士前期課程：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、修士論文に係る研究指導を行っている。
薬学類・創薬科学類：1年次前期の「化学 I」を分担し、1年次後期の「有機化学 II」、並びに対応する「有機化学演習 II」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、「薬学研究 I~IV」及び「創薬科学研究 I, II」として、薬学類・創薬科学類 4~6年生の卒業論文に係る研究指導を行っている。

研究 有機金属錯体を利用した新たな反応の開発や、sp 混成炭素を構成成分とするアレンやアルキンの特性を活用した新規反応の開発研究、及び遷移金属触媒反応を用いた天然物や関連生理活性物質の効率的な全合成研究を主なテーマとしている。

A) アレンの特性に基づく新規反応開発

集積型二重結合であるアレンの同一分子内に別の多重結合成分を組み込み、ロジウム触媒と処理すると、ローダビシクロ中間体を経て通常は得難い新反応が進行することを見出している。これは、アレン導入により、中間体が安定化したためと考えている。そこで、新たにニトリルを三重結合成分とするアレン-ニトリル体を用いた、一酸化炭素との新規[2+2+1]型の環化付加反応に取り組んだところ、目的のベンツ[b]オキシインドール骨格が効率よく得られることを見出した。また本反応は、他のアザビシクロ[3.3.0]オクタジエノン骨格の構築にも適用可能であった(文献 7)。

アレン末端にシクロプロパンを導入し、対の多重結合成分に二重結合を選択したアルケン-アレンシクロプロパンをロジウム触媒と処理したところ、従来にない反応形式での環化反応が進行し、ビシクロ[4.3.0]誘導体が立体選択的に得られた。本反応は、二重結合の導入位置に関わらず同一の成績体が得られたことに加え、アリル位の C-H 活性化を伴った環化反応である点で興味深い結果となった(文献 8)。

アレン末端にベンジル基を導入したベンジルアレン-アルキン体をロジウム触媒と処理したところ、フェニル基の C-H 結合活性化を伴う環化反応により、7員環を含む三環性化合物が一挙に得られることを見出した(文献 13)。

B) 遷移金属反応を基盤とする天然物合成

Fusicoccane 類は 5/8/5 員環骨格を持つジテルペンで、興味深い生理活性を持つものが多い。例えば、フシコクシン誘導体は、現在、新規抗癌剤のリード化合物として創薬プロジェクトが動いている。我々は、ビス(アレン)誘導体を用いたロジウム触媒分子内[2+2+1]型環化付加反応(Pauson-Khand 型反応)により、5/8 員環化合物の効率的合成法の開発に成功しており、本法を fusicoccane 類の基本骨格構築に適用できるものと考え検討を行った。天然物合成に応用する初期段階として、側鎖に 6 員環を有するビスア

レン体を用いて反応を行った所、所望の反応が進行し、対応する 6/8/5 員環の三環性化合物が効率よく得られることを見出した(文献 2)。

(+)-Kopsihainanine A の不斉全合成 : Kopsihainanine A は、中国海南省の Kopsiahainanensis の葉と茎から単離構造決定された新規 6/5/6/6/6 員環構造をもつ五環性インドールアルカロイドであり、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示す。昨年度、ラセミ体での kopsihainanine A の全合成を達成した。今年度、その不斉全合成を目的に検討を行ったところ、不斉辻-アリル化反応が首尾よく進行し、Kopsihainanine A の光学活性体を合成することに成功した。各種構造解析を行い、データを文献値と比較したところ、その値はおおむね一致したが、旋光度においてこれまでに報告されている値と異なる値を示した。キラル HPLC による解析の結果、今回合成した化合物は光学純度の非常に高いものであることを明らかにした。これは、これまでに報告されている天然品の純度が充分なものではなかったことを示唆している(文献 12)。

研究内容のキーワード : アレン, 不活性結合活性化, 環化付加反応, 天然物合成, ロジウム

*

教員リスト

教授 (理事・副学長) : 向 智里
 准教授 : 稲垣 冬彦
 助教 : 安田 茂雄

大学院学生数

博士後期課程 : 4 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)
2013年	9 (5)
2014年	4 (2)
計	13 (7)

- 1) Kitagaki, S. Ohta, Y. Takahashi, R. Komizu, M. Mukai, C. (2013) Planar chiral [2.2]paracyclophane-based phosphine-Bronsted acid catalysts bearing exceptionally high reactivity for aza-Morita-Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron Lett.* 54: 384-386
- 2) Shafawati, M. T. S. Inagaki, F. Kawamura, T. Mukai, C. (2013) Syntheses of 6-8-5 tricyclic ring systems by carbonylative [2+2+1] cycloaddition of bis(allene)s. *Tetrahedron* 69: 1509-1515
- 3) Kitagaki, S. Ueda, T. Mukai, C. (2013) Planar chiral [2.2] paracyclophane-based bis(thiourea) catalyst: application to asymmetric Henry reaction. *Chem. Commun.* 43: 4030-4032
- 4) Itoh, N. Iwata, T. Sugihara, H. Inagaki, F. Mukai, C. (2013) Total Synthesis of (±)-Fawcettimine, (±)-Fawcettidine, (±)-Lycoflexine, and (±)-Lycoposerramine-Q. *Chem. Eur. J.* 19: 8665-8672
- 5) Kimura, K. Nakamura, Y. Inada, Y. Matsumoto, M. Kido, Y. Asahara, S. Matsuda, T. Watanabe, H. Maeda, A. Inagaki, F. Mukai, C. Takeda, K. Akira, S. Ota, T. Nakabayashi, H. Kaneko, S. Kasuga, M. Inoue, H.

(2013) Histidine Augments the Suppression of Hepatic Glucose Production by Central Insuline Action. *Diabetes*, 62: 2266-2277

6) Mukai, C. Kojima, T. Kawamura, T. Inagaki, F. (2013) Cyclopropanes in Nicholas reaction: formation of spiroketals with a five-membered and a seven- or eight-membered ring, *Tetrahedron*, 69: 7659-7669

7) Iwata, T. Inagaki, F. Mukai, C. (2013) Progress in Carbonylative [2+2+1] Cycloaddition: Utilization of a Nitrile Group as the π Component. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52: 11138-11142

8) Sugikubo, K. Omachi, F. Miyanaga, Y. Inagaki, F. Matsumoto, C. Mukai, C. (2013) Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Alkene-Substituted Allenylcyclopropanes: Stereoselective Formation of Bicyclo[4.3.0]nonadienes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52: 11369-11372

9) Li, Y. Tang, N. Inagaki, F. Mukai, C. Hayakawa, K. (2013) Characterization and Functionality of Imidazolium Ionic Liquids Modified Magnetic Nanoparticles. *Journal of Chemistry*, Article ID 861021

10) Mukai, C. Takahashi, Y. Ogawa, K. Hayashi, Y. Inagaki, F. (2014) Rh(I)-Catalyzed Intramolecular Carbonylative [2+2+1] Cycloaddition Reaction: Preparation of Bicyclo[5.4.0]decadienones with Substituted Cyclopentenone Frameworks. *Chem. Pharm. Bull.* 62: 84-87

11) Kitagaki, S. Inagaki, F. Mukai, C. (2014) [2+2+1] Cyclization of allenes. *Chem. Soc. Rev.* 43: 2956-2978

12) Mizutani, M. Yasuda, S. Mukai, C. (2014) Total synthesis of (+)-kopsihainanine A. *Chem. Commun.* 50: 5782-5785

13) Kawaguchi, Y. Yasuda, S. Kaneko, A. Oura, Y. Mukai, C. (2014) Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Benzylallene-Alkynes through C-H Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53: 7608-7612

*

第2章 各研究室別概要及び業績

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	
2013年	1(1)	3(2)	1(0)	9(5)	14(8)
2014年	1(0)	4(2)	0(0)	10(5)	15(7)
計	2(1)	7(4)	1(0)	19(10)	29(15)

共同研究

- 金沢大学 医薬保健学総合研究科（医学）代謝生理学研究室 井上 啓
「分解されにくいジペプチドの合成について」（文献5）
- 金沢大学 医薬保健学総合研究科（薬学）衛生化学研究室 早川和一
「磁性を有するイオン液体の合成について」（文献9）

科学研究費

- 2013～2014年（平成25～26年度）文部科学省科学研究費 基盤研究B 向 智里
「集積型二重結合を基軸とする環化反応と天然物合成」（継続）
- 2013年（平成25年度）文部科学省科学研究費 若手研究B 稲垣冬彦
「多重結合成分を利用した新規双環性化合物構築法の開発」（継続）
- 2013～2014年（平成25～26年度）文部科学省科学研究費 新学術領域研究（研究領域提案型）向 智里
「アレンを基盤とする環化反応の新展開:不活性結合の新規活性化法の開発」（新規）
- 2014年（平成26年度）文部科学省科学研究費 基盤研究C 稲垣冬彦
「Z型配位子を有するカチオン性金属錯体の合成とその応用研究」（新規）

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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。博士論文の研究指導を行っている。

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「大学・社会生活論」、「初学者ゼミ」を担当している。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。3年次後半の「創薬科学」を担当している。

薬学類：4年次前半の実務実習事前学習に相当する「臨床薬学演習 II」を担当している。4年次後半の実務実習事前学習に相当する「薬物治療演習」、「医療における薬を学ぶ III」を担当している。創薬科学類：4年次前半の「基礎創薬論」を担当している。

研究 ヒトにおける薬物治療の最適化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や病態時における変動、他の薬物との相互作用に関する研究を、膜輸送体や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。遺伝子改変動物を用いた *in vivo* 個体レベルでの薬効、毒性、薬物動態解析、単離細胞や遺伝子発現細胞を用いた *in vitro* 試験、数学モデル（生理学的薬物速度論）を用いた薬物動態の定量的評価と予測などを行っている。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) 薬物相互作用, Special Population における薬物動態変動機構

生理学的薬物速度論に基づく定量的な薬物動態解析によって、薬物相互作用のメカニズムや special population における薬物動態変動のメカニズムを解明した。トロンボポエチン受容体作動薬である eltrombopag(ELT)と脂質異常症治療薬 rosuvastatin との相互作用が消化管の ABC 膜輸送体 breast cancer resistance protein (BCRP)を介したものであることを解明した（業績 1）。抗がん薬イリノテカンの活性代謝物 SN-38 が、肝消失型であるにもかかわらず、腎障害患者においてその血中からの消失が遅延し重篤な骨髄抑制を示すメカニズムの一部が、当該患者の血液中で増加する尿毒症物質による肝取り込み膜輸送体 organic anion transporting polypeptide (OATP)の阻害および発現低下であることを解明した（業績 2）。主に肝臓における受容体介在性のエンドサイトーシスによって血液中から消失する肝細胞増殖因子 (HGF)の腎障害時における薬物動態変化とヒトにおける薬物動態予測を行った（業績 6, 9）。以上は、これら薬物の投与設計に有益な知見を与えるばかりでなく、当該膜輸送体の関与する他の薬物を用いた治療にも有意義と考える。

B) 脳神経細胞における薬物膜輸送体の生理的役割

脳神経細胞においては、神経伝達物質やアミノ酸等の生理活性物質を輸送する膜輸送体の発現が知られる一方、生体異物を輸送する薬物膜輸送体の役割は多くが未解明である。当研究室では、脳神経幹細胞に膜輸送体 carnitine/organic cation transporter (OCTN) 1 が機能的に発現すること、その役割の一つとして、食物由来の抗酸化物質 ergothioneine を細胞内に取り込むことにより、神経幹細胞の増殖を抑制する一方、神経細胞への分化を促進させることを明らかとした（業績 3）。神経細胞への分化は、抗酸化作用ではない未知のメカニズムが関与しており、この解明によって神経分化機構の解明や神経変性疾患の

治療へつなげたいと考える。

C) 皮膚に発現するABC膜輸送体の機能

皮膚に発現する薬物膜輸送体の役割は、これまでほとんど解明されてこなかった。当研究室では、p-glycoprotein および BCRP が表皮基底層に機能的に発現し、表皮から真皮方向への基質輸送に働くことを解明した（業績 8）。細胞内の異物や代謝物の排出に関与するこれら膜輸送体が皮膚においては基質の体内への吸収方向に働くというこの知見は興味深く、その生理的意義の解明や薬物デリバリーへの応用が期待される。

D) 消化器に発現する薬物膜輸送体の役割とアダプター分子による機能制御

膜輸送体 OCTN1 が消化管において抗糖尿病薬メトホルミンの吸収や分泌に働くこと（業績 7）、消化管の P-glycoprotein が ERM アダプター分子である radixin の制御を受けること（業績 11）、radixin や膜輸送体の発現が炎症時に変動すること（業績 4, 5）を示し、薬物動態に及ぼすこれらタンパク質の役割を解明した。

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：増尾 友佑

大学院学生数

博士後期課程：6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）
2013年	8 (1)
2014年	6 (2)
計	14 (3)

1) Takeuchi K, Sugiura T, Matsubara K, Sato R, Shimizu T, Masuo Y, Horikawa M, Nakamichi N, Ishiwata N and Kato Y (2014) Interaction of novel platelet-increasing agent eltrombopag with rosuvastatin via breast cancer resistance protein in human. *Drug Metab Dispos* 42: 726-734.

2) Fujita K, Sugiura T, Okumura H, Umeda S, Nakamichi N, Watanabe Y, Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Sasaki Y and Kato Y (2014) Direct inhibition and down-regulation by uremic plasma components of hepatic uptake transporter for SN-38, an active metabolite of irinotecan, in humans. *Pharm Res* 31: 204-215.

3) Ishimoto T, Nakamichi N, Hosotani H, Masuo Y, Sugiura T and Kato Y (2014) Organic cation transporter-mediated ergothioneine uptake in mouse neural progenitor cells suppresses proliferation and promotes differentiation into neurons. *PLoS One* 9: e89434.

4) Kawase A, Sakata M, Yada N, Nakasaka M, Shimizu T, Kato Y, Iwaki M (2014) Decreased radixin function for ABC transporters in liver in adjuvant-induced

arthritis rats. *J Pharm Sci* 103: 4058-4065.

5) Kawase A, Norikane S, Okada A, Adachi M, Kato Y, Iwaki M (2014) Distinct Alterations in ABC Transporter Expression in Liver, Kidney, Small Intestine, and Brain in Adjuvant-induced Arthritic Rats. *J Pharm Sci* 103: 2556-2564.

6) Adachi E, Hirose-Sugiura T, Kato Y, Ikebuchi F, Yamashita A, Abe T, Fukuta K, Adachi K and Matsumoto K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics following intravenous administration of recombinant human hepatocyte growth factor in rats with renal injury (2014) *Pharmacology* 94: 190-187.

7) Nakamichi N, Shima H, Asano S, Ishimoto T, Sugiura T, Matsubara K, Kusuhara H, Sugiyama Y, Sai Y, Miyamoto KI, Tsuji A, Kato Y (2013) Involvement of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in gastrointestinal absorption of metformin. *J Pharm Sci* 102: 3407-3417.

8) Hashimoto N, Nakamichi N, Uwafuji S, Yoshida K, Sugiura T, Tsuji A, Kato Y (2013) ATP binding cassette transporters in two distinct compartments of skin contribute to transdermal absorption of a typical substrate. *J Controlled Rel* 165: 54-61.

9) Sugiura T, Takahashi S, Sano K, Abe T, Fukuta K, Adachi K, Nakamura T, Matsumoto K, Nakamichi N, Kato Y (2013) Pharmacokinetic modeling of hepatocyte growth factor in experimental animals and humans. *J Pharm Sci* 102: 237-249.

10) Nakayama A, Matsuo H, Shimizu T, Ogata H, Takada Y, Nakashima H, Nakamura T, Shimizu S, Chiba T, Sakiyama M, Ushiyama C, Takada T, Inoue K, Kawai S, Hishida A, Wakai K, Hamajima N, Ichida K, Sakurai Y, Kato Y, Shimizu T, Shinomiya N (2013) A common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. *Hum Cell* 26: 133-136.

11) Yano K, Tomono T, Sakai R, Kano T, Morimoto

K, Kato Y, Ogihara T (2013) Contribution of radixin to P-glycoprotein expression and transport activity in mouse small intestine in vivo. J Pharm Sci 102: 2875-2881.

12) Liu H-X, Lopatina O, Higashida C, Fujimoto H, Akther S, Inzhutova A, Liang M, Zhong J, Tsuji T, Yoshihara T, Sumi K, Ishiyama M, Ma W-J, Ozaki M, Yagitani S, Yokoyama S, Mukaida N, Sakurai T, Hori O, Yoshioka K, Hirao A, Kato Y, Ishihara K, Kato I, Okamoto H, Cherepanov SM, Salmina A, Hirai H, Asano M, Brown DA, Nagano I, Higashida H (2013) Displays of mouse pup retrieval as paternal parental behaviour

following communicative interaction with maternal mates Nat Commun 4: 1346.

13) Shitara Y, Nakamichi N, Norioka M, Shima H, Kato Y, Horie T (2013) Role of organic cation/carnitine transporter 1 in uptake of phenformin and inhibitory effect on complex I respiration in mitochondria. Toxicol Sci 132: 32-42.

14) Sugiura T, Umeda S, Tsuji A, Kato Y (2013) PEPT (SLC15A) family. In: "Pharmacogenomics of Human Drug Transporters," edited by Ishikawa T, Kim RB, König J, Aptara Inc., pp223-242.

*

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
2013年	0(0)	2(1)	0	2(1)
2014年	0(0)	1(0)	0	1(0)
計	0(0)	3(0)	0	3(1)

○中道範隆, 及川真志, 加藤将夫 (2014) 皮膚に発現する膜輸送体とその役割 コスメテックジャパン 4: 17-21

加藤将夫 (2013) 膜輸送体と医薬品毒性の複雑な関係 谷本学校毒性質問箱: 他では聞けない, くすり開発現場の基礎知識 15: 41-49

清水卓也, 加藤将夫 (2013) OCTN1(SLC22A4)と ergothioneine の生理的役割と疾患への関与 医薬のあゆみ 245: 36-42

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	
2013年	0(0)	2(0)	3(0)	14(6)	19(6)
2014年	0(0)	6(4)	4(0)	9(5)	19(9)
計	0(0)	8(4)	7(0)	23(11)	38(15)

共同研究

○日産化学工業株式会社 Eltrombopag の薬物相互作用機構 (業績 1)

○昭和大学 藤田健一, 佐々木康綱 腎障害患者におけるイリノテカン塩酸塩活性代謝物の肝取り込み機構 (業績 2)

○近畿大学 岩城正宏, 川瀬篤史 炎症時における ABC 膜輸送体と ERM アダプター蛋白質の変化 (業績 4, 5)

○金沢大学 松本邦夫 肝細胞増殖因子の体内動態機構 (業績 6, 9)

○株式会社マルホ 皮膚に発現する ABC 膜輸送体によ

る薬物輸送 (業績 8)

○防衛医科大学校 松尾洋孝 痛風患者における膜輸送体 SLC16A9 の変化 (業績 10)

○高崎健康福祉大学 荻原琢男 ERM アダプタータンパク質による消化管輸送制御 (業績 11)

科学研究費

○2013-2015 年 (平成 25-26 年度) 文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究 加藤将夫 (代表)

「ABC 膜輸送体を標的とする経皮薬物デリバリーシステムの開発研究」(新規)

○2012-2016 年 (平成 24-27 年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 B 加藤将夫 (代表)

「抗酸化物質膜輸送体を標的とした臓器慢性疾患防御の研究と治療への応用」(継続)

○2013-2016 年 (平成 25-27 年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 C 中道範隆 (代表)

「膜輸送体 OCTN1 による神経細胞の機能制御機構とうつ病治療への応用に関する研究」(新規)

○2014-2015 年 (平成 26-27 年度) 文部科学省科学研究費 若手研究 B 増尾友佑 (代表)

「慢性腎障害患者での肝輸送体 OATP 機能低下の機序と血漿中薬物濃度変化の定量的予測」(新規)

その他

○2014-2018 年 (平成 26-29 年度) 公益財団法人篷庵社 平成 26 年度研究助成金 加藤将夫 (代表) 「有機カチオン膜輸送体の臓器疾患と薬物治療に及ぼす役割」(新規)

○2012-2015 年 (平成 24-26 年度) 独立行政法人医薬基盤研究所 先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業 加藤将夫 (分担) 「新規作用機序抗がん剤の代謝物・薬物動態解析」(継続)

○2012-2013 年 (平成 24-25 年度) 独立行政法人科学技術振興機構(JST)平成 24 年度研究成果展開事業研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP) 加藤将夫 (代表) 「糖尿病の予防と治療を目指し新規標的膜輸送体を利用する食後高血糖抑制物質の探索」(継続)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

分子生薬学

Molecular Pharmacognosy

沿革 2014年4月に後藤(中川)享子, 佐々木陽平両准教授を代表者として分子生薬学研究室が発足した。本研究室は, 2012年4月に米国ノースカロライナ大学より本学に赴任した後藤の研究グループと, 2013年度まで佐々木が所属していた資源生薬学研究室(御影雅幸教授: 2014年3月退官)を合併し, 新規に立ち上げられた。キャンパス内設置の面積約39,000 m²を有する国内随一の規模を誇る薬用植物園(現園長・國嶋崇隆薬学系長)の実務的な管理運営は, 佐々木を中心として引き続き行っている。2015年8月時点において, 後藤, 佐々木に加えて安藤広和, 齋藤洋平両助教の教員4名が同研究室に所属している。また, 医薬保健学総合研究科博士前期課程・後期課程の大学院生, 自然科学研究科博士後期課程の大学院生, ならびに薬学類・創薬学類の卒業研究生が在籍している。

教育 博士後期課程: 後藤(中川)は, 医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり, 「薬用資源応用学」の講義を担当する。佐々木は医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり, 「薬用植物資源学」の講義を担当する。

博士前期課程: 後藤(中川)は, 医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり, 「天然薬物応用学」の講義を担当する。佐々木は医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり, 「生薬資源解析学」の講義を担当する。

薬学類・創薬科学類: 共通教育科目(総合科目)においては, 後藤・佐々木が他教員とともに「途上国の環境と疾病と対策」を分担担当する。また, 後藤は他教員とともに「初学者ゼミ」を受け持つ。専門科目では, 後藤(中川)は「天然物科学」を開講する。学生実習では「有機化合物の扱い方を学ぶIV」を他教員と共に担当する。佐々木は「生薬学」を担当するとともに他教員と「東洋医学」を受け持つ。学生実習では「医療における薬を学ぶI」を担当する。

研究室では研究報告会, 論文セミナー, 勉強会を定期的に開催している。

研究 研究は, 後藤と佐々木とがそれぞれ独立して行っている。後藤の研究課題は, “天然物を基盤とした医薬品候補の開発研究”である。主に顕著な抗がん, 抗ウイルス作用の持つ天然物の探索, 合成並びに化学的修飾と構造活性相関研究, 作用機序の解明を行い, 将来の医薬品候補を見つける研究を行なっている。例えば, “NCI60 がん細胞パネル”における分析結果で顕著ながん細胞増殖抑制効果が見られた貴重な熱帯林産の植物エキスをNCIより譲り受け, 活性本体の単離抽出, 構造決定を2014年から開始した。3種類の植物エキスから20種以上の新規天然物を既に単離構造決定し, さらに構造既知ではあったもののがん細胞増殖抑制効果については報告が無かった化合物に有望な抗がん効果があることを見出し, 現在その作用機序の解明が進行中である。新規な抗がん活性フラボノイド誘導体の開発, 抗がん活性ジテルペン, ビスアセトフェノンの全合成と, 誘導体合成, 構造活性相関研究も現在遂行中である。これらの研究成果は, 投稿論文を準備中である。2013-2014年には以下の様な研究成果を得ている。

A) ベツリン酸誘導体の合成とそれらのがん予防活性評価(文献1)

抗HIV, 抗マラリア, 抗炎症など様々な生理活性が知られているベツリン酸のA環を化学修飾し, がん予防効果のある誘導体を見出した。In vitro で最も有望な活性を示した3,4-seco 誘導体は, マウスを使ったテストでも顕著ながん予防効果が認められた。

B) 4-Nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indoles の簡便な合成法と本化合物を鍵としたドパミンアゴニスト剤

の合成（文献 3）

容易に入手可能な indole-3-carboxaldehyde から 4 工程での 4-Nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indole 合成法を確立し、本法を利用して様々な 4-amino, 4-hydroxy 誘導体ならびに臭素化誘導体の合成に成功した。

C) *Stellera chamaejasme* から新規天然物の単離構造決定とそれらの抗 HIV 活性評価（文献 4）

Stellera chamaejasme より 5 つの新規ジテルペンとビフラボノイドを単離構造決定し、その内 3 つに非常に顕著な抗 HIV 活性を持つことを見出した。

佐々木の研究課題は、“国産生薬の開発研究”である。日本で使用される生薬の 8 割を海外に依存している現状を改善すべく、附属薬用植物園を活用して国内生産の体制を整えるための基礎研究を実施している。国産生薬の開発には多くの課題があるが、原植物の栽培条件と収穫物に対する加工条件を検討し、品質に影響を及ぼす要因を研究している。同時に、採算性に関する課題に対して地域連携型の取り組みにより解決する試みを実施している。附属薬用植物園の整備、地域との交流事業の進展とともに研究も進行し、成果が出始めている。

また、アーユルヴェーダ製剤の国産生薬での代替品の開発・改良研究も試みている。

以下、項目別に記載する。

D) 漢方生薬原植物の栽培研究

(1) トウキ、ジオウ、ジャクヤクなど日本国内での栽培されているものの石川県において栽培実績がない品目について検討し、石川県に適した栽培条件の確立を目指した。数百株の単位での栽培を薬用植物園で実施し、データの蓄積を実施した。

(2) マオウは日本では栽培条件が確立していない。薬用植物園での栽培条件の検討の結果、日本薬局方の規定を満たす条件を見だしつつある。挿し木による苗の増産法の構築にも成功した。

E) 生薬の加工法に関する研究

トウキ、ジオウ、ジャクヤクについて収穫から製品化までの条件を検討した。栽培に年数を要するこれら植物についてさらなる経過観察および追試を実施している。

F) アーユルヴェーダ製剤の国産化（文献 9）

御影雅幸教授（現名誉教授）によりアーユルヴェーダで使用される痔瘻治療用薬線「クシャーラ・スートラ」の国産代替品が試作された。現在、日本人の体質に適した国産品の開発に成功し構成生薬の品質評価および細胞実験による基礎実験を実施した。

*

教員リスト

准教授：後藤(中川) 享子, 佐々木陽平
 助 教：齋藤 洋平, 安藤 広和

大学院学生数

博士後期課程：7 名
 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）
2013年	7 (1)
2014年	2 (0)
計	9 (1)

affinity labeling using a small bifunctional O-nitrobenzoxadiazole unit. *Chemical Science*, 2014, 5, 1021-1029.

3) Nakagawa K, Aoki N, Mukaiyama H, Somei M, Syntheses of 4-amino, 4-hydroxy, and 4-nitro-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indoles and its bromination, *Heterocycles*, 2013, 88, 493-520.

4) Asada Y, Sukemori A, Watanabe T, Malla K, Yoshikawa T, Wei L, Kuang X, Koike K, Chen CH, Akiyama T, Qian K, Nagakawa-Goto K, Morris-Natschke S, Lu Y, Lee KH. Isolation, Structure Determination, and Anti-HIV Evaluation of Tiglane-Type Diterpenes and Biflavonoid from *Stellera chamaejasme*. *J Nat Prod*. 2013, 76(5), 852-857.

5) Ito C, Saito Y, Nozawa T, Fujii S, Sawa T, Inoue H, Matsunaga T, Khan S, Akashi S, Hashimoto R, Aikawa T, Takahashi E, Sagara H, Komatsu M, Tanaka K, Akaike T, Nakagawa I, Arimoto H. Endogenous nitrated nucleotide is a key mediator of autophagy and innate defense against bacteria. *Molecular Cell*, 2013, 52,

1) Hung HY, Nakagawa-Goto K, Tokuda H, Iida A, Suzuki N, Qian K, Lee KH. A-ring modified betulinic acid derivatives as cancer preventive agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014, 24(3), 1005-1008.

2) Yamaguchi T, Asanuma M, Nakanishi S, Saito Y, Okazaki M, Dodo K, Sodeoka M. Turn-on fluorescent

第2章 各研究室別概要及び業績

794-804.

6) Saito Y, Ito C, Fujii S, Sawa T, Akaike T, Arimoto H. Fluorescent probes for live cell imaging of endogenous guanine nitration. *ChemBioChem*, 2013, 14, 1068-1071.

7) Han Y, Kitaoka F, Mano M, Sasaki Y, Mikage M. ITS analysis of Clematis plants from East Asia and the botanical origin of Clematidis Radix sold in modern markets. *J. Trad. Med.*, 2013, 30(3), 91-101.

8) Atsumi T, Iwashita A, Ohtsuka I, Kakiuchi N,

Sasaki Y, Mikage M, Toriizuka K. Effects of Atractylodis Lanceae Rhizoma on inflammatory mediator production from the RAW264 macrophage cell line. *J. Trad. Med.*, 2013, 30(3): 124-131.

9) Okutsu K, Kurotani A, Sasaki Y, Mikage M. Differences between the chemical constituents of tincture and Arishta, an ayurvedic herbal liquor prepared from ginger, long pepper, and jujube. *J. Trad. Med.*, 2013, 30(5/6): 206-214.

*

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
2013年	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
2014年	1(0)	0(0)	1(0)	2(0)
計	1(0)	0(0)	2(1)	3(1)

○野村行宏, 佐々木陽平, 三宅克典, 御影雅幸 (2013) マオウ属植物の栽培研究 (第3報) シナマオウの株分け及び木質茎の挿し木による種苗生産の検討 薬用植物研究 35 10-15

○佐々木陽平 (共著) (2014) 薬草ガイドブック野外編 日本植物園教会第四部会編 東京

○松本昌士, 土田貴志, 佐々木陽平, 蔡少青, 御影雅幸 (2014) 同一環境下で8年間栽培された *Ephedra equisetina* Bunge と *E. sinica* Stapf のアルカロイド含量 薬用植物研究 36 1-7

主催学会

○第15回加賀能登の薬草シンポジウム 2014年10月11-13日

○日本薬史学会第7回柴田フォーラム 2014年8月2日

研究誌の発行

Editorial board:

Medicinal Chemistry (OMICS Group) (後藤(中川)享子)

薬用植物研究 (佐々木陽平)

日本植物園協会誌 (佐々木陽平)

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	
2013年	0(0)	1(0)	0(0)	5(2)	6(2)
2014年	0(0)	1(1)	0(0)	4(3)	5(4)
計	0(0)	2(1)	0(0)	9(5)	11(6)

共同研究

○米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校 Kuo-Hsiung Lee, PhD Gunidimacrin 等の天然物を基盤とした抗 HIV 薬 抗がん剤の開発研究

○米国カリフォルニア大学アーバイン校 Eva Y.-H. P. Lee, PhD 乳がんを標的とした抗がん活性天然物の有効性の検証

○米国国立がんセンター(NCI) Ernest Hamel, MD テューブリンを標的とした抗がん作用薬の開発

○米国国立がんセンター(NCI) David Newman, MD 熱帯雨林産植物由来の抗がん, 抗ウイルス作用を示す新規天然物の探索研究

○国立台湾大学 Lie-Fen Shyur, PhD テルペノイド誘導体の抗乳がん活性作用の研究

○タイ王国チェンマイ大学薬学部 Panee Sirisa-Ard, PhD タイに分布する薬用植物の資源研究

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

○2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 後藤享子(代表)

「熱帯雨林植物からの新規抗がん剤候補薬の探索研究」(新規)

○2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 後藤享子(代表)

「天然物由来小分子化合物を用いた多剤耐性がん選択性のケミカルバイオロジー」(新規)

○2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 後藤享子(分担)

「ケミカルバイオロジーを利用したヒトヌクレオチド除去修復機構の解析」(新規, 代表 松永 司)

○2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(B) 佐々木陽平(代表)

「日本産当帰の生産拡大を指向した新規品質評価法の確立」(新規)

○2013年(平成25年度)厚生労働科学研究費補助金 佐々木陽平(分担), 三宅克典(分担)

「能登半島における国産麻黄生産拠点の構築」(新規, 代表 御影雅幸)

○2014年(平成26年度)日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(B) 齋藤洋平(代表)

「還元反応を基軸とする生体分子修復機構の解明研究」(新規)

○2014年(平成26年度)日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(B) 三宅克典(代表)

「生薬カッセキの資源確保に関する研究」(新規)

○2014年(平成26年度)農林水産省・食品産業科学技術研究推進事業 実用技術開発ステージ 佐々木陽平(代表), 三宅克典(分担)

「地域振興に資する薬草栽培事業の技術開発(課題番号26080C)」(新規)

その他

○2013年(平成25年度)金沢大学平成24年度戦略的

金沢大学医薬保健研究域 教育と研究の歩み

研究推進プログラム 後藤享子（分担）

グリーン・メディシナルイノベーションに向けた異
分野融合研究の推進（継続）

- 平成 26 年度 金沢大学 COC 事業 佐々木陽平（代
表） 薬草を通じた学生と地域市民との交流・教育・

研究事業の推進

- 平成 25-26 年度 金沢大学公開講座・ミニ講義主催
佐々木陽平

- 平成 25-26 年度 七尾高校スーパーサイエンスス
クール講師 佐々木陽平

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

薬理学

Molecular Pharmacology

沿革

2015年3月に前薬物学研究室の米田幸雄教授の定年退職に伴い、同年4月に現教授の金田勝幸が北海道大学大学院薬学研究院より赴任した。同年6月より研究室名を薬理学研究室に変更した。

教育

博士後期課程：「分子情報薬理学」・「分子薬効解析学」・「分子薬理学特論」・「医薬品作用学概論」（米田教授）および「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）および「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：1年次後期「生体の機能」（米田教授）、2年次前期「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」（米田教授・檜井准教授・宝田助教）、3年次後期「創薬科学」（米田教授）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

研究室全体では、「中枢神経系疾患」、「糖脂質代謝疾患」および「骨軟骨代謝性疾患」の分子病態解明と同疾患に対する革新的な治療法・治療薬開発の基盤形成を目的として研究を行っている。2013～2014年の期間においては、次のような研究成果が得られた。

A) 多様化形質細胞間の神経アミノ酸シグナルの普遍性に関する研究（平成26年度日本薬学会賞受賞）

私たちは、グルタミン酸 (Glu) を中心とする神経アミノ酸シグナルを、その概念形成初期の頃より研究を実施し、その脳内機能について多くの知見を明らかにしてきた。その実績をもとに、近年は Glu シグナルの普遍性解明へと研究を大きく展開するため、形質決定以前の幹細胞を中心とする内容に研究の軸足を移している。生体を構成する約 60 兆個の細胞は、1 個の受精卵 (万能細胞) の分裂 (増殖) と分化の反復によって生じる幹細胞に由来する。この形質の異なる細胞同士が協調して生体機能を統合的に制御するには、細胞間連絡を媒介するシグナル伝達システムの効率的構築が必須であると考えられる。この細胞間システムとしては、伝達距離と所要時間順に①接触依存、②神経分泌、③パラ (オート) 分泌および④内分泌が知られるが、細胞間シグナル分子は標的細胞の細胞膜に発現する受容体や輸送担体に作用して、細胞外から細胞内へと情報を素早く伝達するだけではなく、細胞核内では核内受容体や転写因子を介する長期的で永続的な情報固定化を担う。私たちは形質決定後の細胞のみを標的とするのではなく、幹細胞と分化細胞を直列的かつ並列的に研究対象として捉え、細胞内外シグナル伝達機構の共通性と相違性解析を通じて、「神経系」、「間葉系」、「造血系」の細胞形質の多様化を制御する分子の探索と同定に取り組んでいる (平成 26 年度日本薬学会賞受賞)。

B) 脂肪組織による糖脂質代謝調節に関する研究 (文献 10, 11, 12)

「肥満＝脂肪」と連想されるが、脂肪を構成する脂肪細胞は大きく 2 種類に分類される。一つは、脂肪を貯め込む貯蔵庫として知られる「白色脂肪細胞」であり、もう一つは、脂肪を分解してエネルギー産生を行う細胞として知られる「褐色脂肪細胞」である。白色脂肪細胞については、ヒトにおける生理

学的及び病態生理学的重要性が示されており、私達も白色脂肪細胞の分化調節に関与する因子の同定を行っている（文献 10）。

近年、褐色脂肪細胞の重要性がヒト、特に「成人」において示されており、「**褐色脂肪細胞活性化→脂肪燃焼→抗肥満**」の構図が明らかとなっている。各種遺伝子改変マウスを用いた解析により、TGF- β スーパーファミリーのひとつである Growth Differentiation Factor 5 (GDF5) が、①肥満時の褐色脂肪組織から産生・分泌されること、②「古典的褐色脂肪細胞」および皮下脂肪組織内における「誘導型褐色脂肪細胞」の活性化を介して、全身エネルギー代謝を亢進させることを明らかとした（文献 11, 12）。

副作用等の諸問題などにより、抗肥満治療薬の開発は国際的に難航しているが、本研究成果は「GDF5-BMP 受容体シグナル経路」が、褐色脂肪細胞活性化による抗肥満治療戦略の新規ターゲットとなりうる可能性を示すものであり、世界に先駆けて「**褐色脂肪細胞活性化による抗肥満治療**」のゴールドスタンダードの確立に貢献する可能性が示唆される。

C) 骨軟骨代謝を調節する転写制御因子に関する研究（文献 4）

骨格系の適切な形態形成および機能維持に重要な役割を担う骨格系細胞群は、主に骨芽細胞、破骨細胞および軟骨細胞である。特に長骨などでは、軟骨細胞による軟骨形成後に、骨芽細胞による骨形成が行われる「内軟骨性骨化」による骨形成が行われる。Runx-related transcription factor-2 (Runx2) や Activating transcription factor-4 (ATF4) などの転写制御因子は、この内軟骨性骨化に関与するが、その詳細な作用機序に関しては不明な点も多く残されている。

軟骨細胞に隣接する perichondrium に発現する Runx2 が、FGF18 の発現制御を介して軟骨細胞の分化を調整すること、および骨芽細胞に発現する転写制御因子 Nr2 が Runx2 との物理的相互作用を介して、同細胞の分化を負に制御することを解明した。また、転写制御因子 ATF4 が、骨芽細胞による骨形成を促進させるとともに、軟骨細胞分化の調節にも関与することを証明した。さらに、骨芽細胞に発現する転写制御因子 Paired box-5 (Pax5) が、Osteocalcin や Osterix の発現を直接誘導することにより、骨形成を強力に促進させることを示した（文献 4）。

本研究により、転写制御因子 Runx2, ATF4 および Pax5 による内軟骨性骨化の制御機構の一端が解明された。生後骨格形成時における発達異常や発達障害に対する予防的あるいは治療的対策構築に、このような基礎的研究成果が貢献することを期待したい。さらには、慢性関節リウマチや変形性関節症などに対する新規治療法や治療薬開発への足がかりとしても、本研究の学術的意義は極めて高い。

研究内容のキーワード：アミノ酸シグナル、遺伝子制御、転写因子カスケード、遺伝子改変動物、病態解明と創薬応用

*

教員リスト

教授：金田 勝幸
准教授：檜井 栄一
助教：宝田 剛志

大学院学生数

博士課程：2名
博士後期課程：2名
博士前期課程：4名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2013年	8 (5)
2014年	5 (2)
計	13 (7)

M., Ito, Y., Fukumori, R., Kokubo, H. Acosta, G. B., Hinoi, E., Yoneda, Y. (2013). Myosin VI reduces proliferation, but not differentiation, in pluripotent P19 cells. *PLoS One*, 8(5), e63947.

2) Takarada, T., Hinoi, E., Nakazato, R., Ochi, H., Xu, C., Tsuchikane, A., Takeda, S., Karsenty, G., Abe, T., Kiyonari, H., Yoneda, Y. (2013). An analysis of skeletal development in osteoblast-specific and chondrocyte-specific runt-related transcription factor-2 (Runx2) knockout mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(10), 2064-9.

3) Kikuta, M., Shiba, T., Yoneyama, M., Kawada, K., Yamaguchi, T., Hinoi, E., Yoneda, Y., Ogita, K. (2013). In vivo and in vitro treatment with edaravone promotes proliferation of neural progenitor cells generated following neuronal loss in the mouse dentate gyrus. *Journal of Pharmacological Sciences*, 121(1), 74-83.

1) Takarada, T., Kou, M., Nakamichi, N., Ogura,

第2章 各研究室別概要及び業績

4) Fujita, H., Hinoi, E., Watanabe, T., Iezaki, T., Takamori, M., Ogawa, S., Yoneda, Y. (2013). Prevention of bone loss after ovariectomy in mice with preferential overexpression of the transcription factor paired box-5 in osteoblasts. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 36(3), 481-4.

5) Fukumori, R., Takarada, T., Nakazato, R., Fujikawa, K., Kou, M., Hinoi, E., Yoneda, Y. (2013). Selective inhibition by ethanol of mitochondrial calcium influx mediated by uncoupling protein-2 in relation to N-methyl-D-aspartate cytotoxicity in cultured neurons. *PLoS One*, 8(7), e69718.

6) Le, N. Q., Binh, N. T., Takarada, T., Takarada-Iemata, M., Hinoi, E., Yoneda, Y. (2013). Negative correlation between Per1 and Sox6 expression during chondrogenic differentiation in pre-chondrocytic ATDC5 cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 122(4), 318-25.

7) Nakamura, Y., Hinoi, E., Iezaki, T., Takada, S., Hashizume, S., Takahata, Y., Tsuruta, E., Takahashi, S., Yoneda, Y. (2013). Repression of adipogenesis through promotion of Wnt/ β -catenin signaling by TIS7 up-regulated in adipocytes under hypoxia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832(8), 1117-28.

8) Gono, T., Takarada, T., Katsumata, Y., Kawaguchi, Y., Yoneda, Y., Yamanaka, H. (2013). Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathophysiology and the future of treatment. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 8(5), 585-595.

9) Nakazato, R., Takarada, T., Watanabe, T., Nguyen, B. T., Ikeno, S., Hinoi, E., Yoneda, Y. (2014). Constitutive and functional expression of runt-related transcription factor-2 by microglial cells. *Neurochemistry International*, 74, 24-35.

10) Hinoi, E., Nakamura, Y., Takada, S., Fujita, H., Iezaki, T., Hashizume, S., Takahashi, S., Odaka, Y., Watanabe, T., Yoneda, Y. (2014). Growth differentiation factor-5 promotes brown adipogenesis in systemic energy expenditure. *Diabetes*, 63(1), 162-75.

11) Hinoi, E., Iezaki, T., Fujita, H., Watanabe, T., Odaka, Y., Ozaki, K., Yoneda, Y. (2014). PI3K/Akt is involved in brown adipogenesis mediated by growth differentiation factor-5 in association with activation of the Smad pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 450(1), 255-60.

12) Hinoi, E., Iezaki, T., Ozaki, K., Yoneda, Y. (2014). Nuclear factor- κ B is a common upstream signal for growth differentiation factor-5 expression in brown adipocytes exposed to pro-inflammatory cytokines and palmitate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 452(4), 974-9.

13) Kubo, M., Fukui, M., Ito, Y., Kitao, T., Shirahase, H., Hinoi, E., Yoneda, Y. (2014). Insulin sensitization by a novel partial peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist with protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity in experimental osteoporotic rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, 124(2), 276-85.

*

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
2013年	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
2014年	0(0)	4(0)	0(0)	4(0)
計	0(0)	5(0)	0(0)	5(0)

- Ikegaya, Y., Hinoi, E. (2013). Toward a new era of pharmacological therapeutics. *Yakugaku Zasshi*, 133(12), 1335-6.
- Yoneda, Y. (2014). Universality of amino acid signaling between diverse plasma cells. *Yakugaku Zasshi*, 134(8), 879-87.
- Hinoi, E. (2014). Regulation of osteoclastogenesis by osteocytes through growth differentiation factor-15. *Yakugaku Zasshi*, 134(12), 1259-63.
- Takarada, T. (2014). Recent advances in research on mesenchymal stem cells. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 144(6), 305.
- 宝田剛志 (2014) 最近の話題「Runx2 研究の新展開」*日本薬理学雑誌* 144(2), 98

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	
2013年	1(0)	4(3)	3(0)	19(17)	27(20)
2014年	2(1)	1(0)	3(0)	13(11)	19(12)
計	3(1)	5(3)	6(0)	32(28)	46(32)

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 米田幸雄
「逆向きモーター分子ミオシンVIのコンディショナルノックアウト表現型解析」代表(継続)
- 2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 檜井栄一
「ブラウンアディポカインによるエネルギー代謝調節」代表(継続)
- 2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 若手A 檜井栄一
「アミノ酸シグナルによる骨代謝調節機構」代表(継続)
- 2013年(平成25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プログラム(A-STEP) 第1回[FS]探索タイプ 宝田剛志
「抗NMDAR抗体陽性患者血清を用いた全身性エリテ

- マトーデス治療薬の開発研究」代表（新規）
- 2014年（平成26年度）日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 米田幸雄
「逆向きモーター分子ミオシンVIのコンディショナルノックアウト表現型解析」代表（継続）
 - 2014年（平成26年度）日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 檜井栄一
「GDF5-Ifrd1 シグナルによる褐色脂肪細胞活性化機構」代表（新規）
 - 2014年（平成26年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 宝田剛志
「Runx2 コンディショナル欠損マウスを使用した成体間葉系幹細胞の機能解析」代表（新規）
 - 2014年（平成26年度）日本学術振興会科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型) 宝田剛志
「体内時計によるグリアネットワーク調節に注目した「精神-疼痛」関連メカニズムの解明」代表（新規）

その他の研究費

- 2013年（平成25年度）北陸銀行：第5回北陸銀行若手研究者助成金 宝田剛志
「全身性エリテマトーデスに見られる精神障害に対する薬物療法の開発」
- 2013年（平成25年度）三谷研究開発支援財団：研究開発資金助成 宝田剛志
「石川県戦略作物による骨粗鬆症予防法の開発」
- 2013年（平成25年度）武田科学振興財団：薬学系研究奨励 宝田剛志
「間葉系幹細胞の機能制御による骨・糖脂質代謝性疾患の新規薬物療法の開発」
- 2013年（平成25年度）小野医学研究財団：第22回研究奨励助成金 宝田剛志
「Runx2 コンディショナル欠損マウスを使用したRanx2と糖脂質代謝異常発症に関する研究」

- 2014年（平成26年度）ノバルティス科学振興財団：第27回ノバルティス研究奨励金 宝田剛志
「間葉系幹細胞の創薬ターゲットとしての可能性」
- 2014年（平成26年度）永尾武難病研究基金：第16回研究助成金 宝田剛志
「多発性硬化症の病態形成におけるRunx2の役割」
- 2014年（平成26年度）上原記念生命科学財団：研究奨励金 宝田剛志
「成体間葉系幹細胞の個体レベルでの機能解析」
- 2014年（平成26年度）三谷研究開発支援財団：研究開発資金助成 檜井栄一
「褐色脂肪細胞活性化による抗肥満効果を持つ生理活性天然物の探索研究」
- 2014年（平成26年度）ロッテ財団：奨励研究助成 檜井栄一
「食生活リズム破綻による骨粗鬆症の分子メカニズムの解明研究」
- 2014年（平成26年度）小野医学研究財団：第23回小野医薬研究奨励助成金 檜井栄一
「BMP/GDF シグナル活性化作用を介した抗肥満効果を持つ化合物の探索研究」

受賞

- 2013年（平成25年度）日本薬学会奨励賞 宝田剛志
- 2014年（平成26年度）日本薬学会賞 米田幸雄
- 2014年（平成26年度）第29回日本薬理学会学術奨励賞 宝田剛志
- 2014年（平成26年度）長寿科学賞 檜井栄一

出願特許

- 2014年 米田幸雄, 檜井栄一, 宝田剛志, 高 巳奇
「神経変性障害の予防又は治療」(特願 2014-166776号) 出願日：平成26年8月19日

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

薬物代謝安全性学

Drug Metabolism and Toxicology

沿革 1997年、横井毅教授が主宰する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年に医学系研究科循環医科学専攻薬物代謝化学研究分野への配置換え（薬学部兼任）を経て、2008年、医薬保健研究域薬学系薬物代謝化学研究室となった。横井教授が転出後、2014年に中島美紀が教授に着任し、薬物代謝安全性学研究室に改称された。

教育 博士課程（薬学専攻）：「薬物代謝毒性論」「研究分野別特論」「医薬化学特別演習」「医薬化学特別研究」「フロンティア医学セミナー」「学際医学セミナー」を担当している。

博士後期課程（創薬科学専攻）：「薬物代謝解析学」「薬科学特別演習」「薬科学特別研究」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。

博士前期課程（創薬科学専攻）：「薬物代謝学」を担当し、「創薬科学基礎」を分担している。

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、4年前期の「基礎創薬論」および3年前期の「医療における薬を学ぶII」を分担している。

共通教育：「大学・社会生活論」、「初学者ゼミ」、「情報処理基礎」、「ゲノムと細胞」、「コーヒーの世界」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) マイクロRNAによる薬物動態関連因子の発現制御および肝線維化制御に関する研究

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。遺伝子発現を負に制御するマイクロRNAが薬物動態に及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。主要な薬物代謝酵素であるシトクロム P450 へ電子を供与するタンパク質であるシトクロム b_5 が miR-223 によって、そして多くの薬物代謝酵素の転写を制御する受容体である retinoid X receptor α が miR-34a によって制御されており、それらにより P450 の発現量や酵素活性が影響を受けていることを明らかにした。また、肝臓の線維化に miR-34a の発現増加が伴っており、アンチセンスオリゴによりその増加を抑制することで肝線維化の発症や進行を抑制できることを明らかにした。

B) 新規加水分解酵素酵素の解明と医薬品毒性発現メカニズムの研究

薬による有害作用に加水分解反応が関与する可能性が示唆されつつも、その反応を触媒する酵素は未解明のものが多い。フェナセチンによって起こるメトヘモグロビン血症は、ヒト肝に主に発現する arylacetamide deacetylase (AADAC) によって加水分解されて生成した代謝物が原因となっていること、そして AADAC には遺伝子多型があり、酵素活性が顕著に低下する変異型が存在することを明らかにした。構造内にカルボン酸を有する薬は生体内でアシルグルクロニドへ代謝される。アシルグルクロニドは様々な毒性を示すことが示唆されているが、このアシルグルクロニドを加水分解する酵素として α/β hydrolase domain containing 10 (ABHD10) を見出し、解毒酵素として機能している可能性が示された。加水分解酵素が薬による毒性に関与することを実証した例は極めて少なく、毒性メカニズムに新たな情報を提供した。

C) 薬物誘導性肝障害の予測評価系構築に関する研究

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、または齧歯類を用いた *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。肝障害を示すことが知られている薬を用いて免疫因子の発現変化を評価する *in vitro* 細胞試験系を構築することにより、医薬品開発の早期における毒性評価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，医薬品毒性

*

教員リスト

教授：中島 美紀
准教授：深見 達基
助教：後藤 紗希

大学院学生数

博士課程：1名
博士後期課程：4名
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）
2013年	7（5）
2014年	17（14）
計	24（19）

1) Higuchi R, Fukami T, Nakajima N, Yokoi T (2013) Prilocaine- and lidocaine-induced methemoglobinemia is caused by human carboxylesterase-, CYP2E1-, and CYP3A4-mediated metabolic activation. *Drug Metab Dispos* 41:1220-1230

2) Poon CH, Wong TY, Wang Y, Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T, Leung LK (2013) The citrus flavanone naringenin suppresses CYP1B1 transactivation through antagonizing xenobiotic-responsive element binding. *Br J Nutr* 109:1598-1605

3) Kato Y, Izukawa T, Oda S, Fukami T, Finel M, Yokoi T, Nakajima M (2013) Human UGT2B10 in drug N-glucuronidations: substrate screening and comparison with UGT1A3 and UGT1A4. *Drug Metab Dispos* 41:1220-1230

4) Oda S, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M (2013) Epigenetic regulation is a crucial factor in the repression of UGT1A1 expression in human kidney. *Drug Metab Dispos* 41:1738-1743

5) Takahashi K, Yokota S, Tatsumi N, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M (2013) Cigarette smoking substantially alters plasma microRNA profiles in healthy subjects. *Toxicol Appl Pharmacol* 272:154-160

6) Sasaki E, Matsuo K, Iida A, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2013) A novel mouse for

phenytoin-induced liver injury: involvement of immune-related factors and P450-mediated metabolism. *Toxicol Sci* 136:250-263

7) Yokoi T, Nakajima M (2013) microRNA as mediators of drug toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 53:377-400

8) Matsuo K, Sasaki E, Higuchi S, Takai S, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2014) Involvement of oxidative stress and immune- and inflammation-related factors in azathioprine-induced liver injury. *Toxicol Lett* 224:215-224

9) Muta K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2014) N-Glycosylation during translation is essential for human arylacetamide deacetylase enzyme activity. *Biochem Pharmacol* 87:352-359

10) Miyashita T, Kimura K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2014) Evaluation and mechanistic analysis of the cytotoxicity of the acyl glucuronide of nonsteroidal and anti-inflammatory drugs. *Drug Metab Dispos* 42:1-8

11) Oda S, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M (2014) Epigenetic regulation of the tissue-specific expression of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT)1A10. *Biochem Pharmacol* 87:660-667

12) Takahashi K, Oda Y, Toyoda Y, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M (2014) Regulation of cytochrome b5 expression by miR-223 in human liver: effects on cytochrome P450 activities. *Pharm Res* 31:780-794

13) Shimizu M, Fukami T, Ito Y, Kurokawa T, Kariya M, Nakajima M, Yokoi T (2014) Indiplon is hydrolyzed by arylacetamide deacetylase in human liver. *Drug Metab Dispos* 42:751-758

14) Endo S, Yano A, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2014) Involvement of miRNAs in the early phase of halothane-induced liver injury. *Toxicology* 319:75-84

15) Takahashi K, Tatsumi N, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M (2014) Integrated analysis of rifampicin-induced microRNA and gene expression changes in human hepatocytes. *Drug Metab Pharmacokin* 29:333-340

16) Tang SC, Sparidans RW, Cheung KL, Fukami T, Durmus S, Wagenaar E, Yokoi T, van Vlijmen BJM, Beijnen JH, Schinkel AH (2014) P-glycoprotein, CYP3A and plasma carboxylesterase determine brain and blood

第2章 各研究室別概要及び業績

disposition of the mTOR inhibitor everolimus (Afinitor) in mice. Clin Cancer Res 20:3133-3145

17) Yano A, Oda S, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2014) Development of a cell-based assay system considering drug metabolism and immune- and inflammatory-related factors for the risk assessment of drug-induced liver injury. Toxicol Lett 228:13-24

18) Shimizu M, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2014) Screening of specific inhibitors for human carboxylesterases or arylacetamide deacetylase. Drug Metab Dispos 42:1103-1109

19) Oda Y, Nakajima M, Tsuneyama K, Takamiya M, Aoki Y, Fukami T, Yokoi T (2014) Retinoid X receptor alpha in human liver is regulated by miR-34a. Biochem Pharmacol 90:179-187

20) Yamaura Y, Nakajima M, Tatsumi N, Takagi S, Fukami T, Tsuneyama K, Yokoi T (2014) Changes in the expression of miRNAs at the pericentral and periportal regions of the rat liver in response to hepatocellular injury: comparison with the changes in the expression of

plasma miRNA. Toxicology 322:89-98

21) Lim YP, Chen WC, Cheng CH, Ma WC, Lin YH, Chen CY, Hung DZ, Chen JJ, Yokoi T, Nakajima M, Chen CJ (2014) Inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) expression and activity in vitro by allyl isothiocyanate (AITC). Planta Med 80:1097-1106

22) Sasaki E, Iwamura A, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Kume T, Yokoi T (2014) Role of cytochrome P450-mediated metabolism and identification of novel thiol-conjugated metabolites in mice with phenytoin-induced liver injury. Toxicol Lett 232:79-88

23) Ito Y, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M (2014) An orphan esterase ABHD10 modulates probenecid acyl glucuronidation in human liver. Drug Metab Dispos 42:2109-2116

24) Asakura M, Nakano M, Fujii H, Nakajima M, Atsuda K, Itoh T, Fujiwara R (2014) Human nitrolase-like protein does not catalyze the hydrolysis of vildagliptin. Drug Metab Pharmacokin 29:463-469

*

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
2013年	0	2(0)	0	2(0)
2014年	0	1(0)	0	1(0)
計	0	3(0)	0	3(0)

○中島美紀 (2013) 薬・異物や生体内化合物の代謝を制御する microRNA 昭和大学薬学雑誌 4:1-11

○中島美紀 (2013) ニコチン代謝に個人差が生じる原因 昭和大学薬学雑誌 4:129-140

○中島美紀 (2014) 異物代謝酵素のマイクロ RNA による制御 毒性の科学-分子・細胞から人間集団まで 熊谷嘉人, 姫野誠一郎, 渡辺知保編 53-57

学会誌の発行

○Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Miki Nakajima (Editorial board)

○Journal of Pharmaceutical Sciences, Miki Nakajima (Editorial board)

○Journal of Toxicological Sciences, Miki Nakajima (Editorial board)

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	
2013年	0(0)	0(0)	2(0)	18(15)	20(15)
2014年	3(0)	5(3)	8(0)	10(8)	26(11)
計	3(0)	5(3)	10(0)	28(23)	46(26)

共同研究

○富山大学 峯村正美, 田尻和人 肝障害バイオマーカーとしてのマイクロ RNA に関する研究

○名古屋市立大学 頭金正博 分子標的薬の有効性・

安全性の効率的評価法の確立

○北海道大学 原島秀吉 マイクロ RNA と肝線維化に関する研究

○National Cancer Institute Frank J. Gonzalez 薬物動態を基盤とする医薬品の安全性に関する研究

○St. Jude Children's Research Hospital John D. Schuetz 薬物動態を基盤とする医薬品の安全性に関する研究

○The Netherlands Cancer Institute Alfred H. Schinkel 薬物動態を基盤とする医薬品の安全性に関する研究

科学研究費

○2013年(平成25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, 深見達基

「特異体質性薬物誘導性肝障害における免疫学的因子の作用機序と予測試験系の開発」(継続)

○2013年(平成25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

「遺伝子多型を考慮した microRNA 発現制御に基づく薬物代謝能個人差解明の新展開」(継続)

○2013年(平成25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

「肝臓中 microRNA 発現制御に基づく薬物代謝能個人差解明の新展開」(継続)

○2013年(平成25年度)日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究C 深見達基

「アシルグルクロナイドを加水分解する新規薬物代謝酵素の同定および毒性学的意義」(継続)

○2014年(平成26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

「遺伝子多型を考慮した microRNA 発現制御に基づく薬物代謝能個人差解明の新展開」(継続)

○2014年(平成26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

「肝臓中 microRNA 発現制御に基づく薬物代謝能個人差解明の新展開」(継続)

- 2014 年（平成 26 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 B 深見達基
「薬の副作用発症に関わるオーファン加水分解酵素の機能解析」（新規）
 - 2014 年（平成 26 年度）厚生労働省平成 26 年度医薬品等審査迅速化事業費補助金 中島美紀
「モガムリズマブ療法を受けた進行・再発がん患者における臨床効果と免疫関連有害事象を予測するバイオマーカーの探索的検討」（継続）（代表：宮田直樹）
 - 2014 年（平成 26 年度）日本学術振興会 頭脳循環を加速する戦略的国際研究ネットワーク推進プログラム 中島美紀，玉井郁巳，加藤将夫
「薬物動態を基盤とする医薬品の安全性に関する研究拠点形成」（新規）
 - 2013 年（平成 25 年度）第 27 回北國がん基金 中島美紀
「抗がん薬の治療効果・副作用発症における個人差の原因となるマイクロ RNA の解明」（新規）
 - 2014 年（平成 26 年度）公益財団法人武田科学振興財団薬学系研究奨励 中島美紀
「分子標的薬の副作用を左右する microRNA-SNP 解析に基づいた個別化医療最適化研究」（新規）
 - 2014 年（平成 26 年度）臨床薬理研究振興財団 中島美紀
「日本人における microRNA-SNP 解析に基づいた分子標的薬の個別化療法最適化研究」（新規）
 - 2014 年（平成 26 年度）公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団 深見達基
第 26 回 国際交流助成（新規）
 - 2014 年 日本薬学会北陸支部学術奨励賞受賞 深見達基
「医薬品による毒性発現に関わるオーファン加水分解酵素の機能解明」
- その他**
- 2013 年（平成 25 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，深見達基
「喫煙によるヒト血漿中 microRNA の発現変動と生体への影響」（継続）

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

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。2014年12月現在では、准教授中西猛夫および助教小森久和を合わせた教員3名、事務補佐員福田美和、博士後期課程大学院生5名、薬学博士課程大学院生4名、博士前期修士課程大学院生9名、ならびに10名の学類生(4年制学生4名、6年制学生6名)が在籍している。

教育 博士後期課程：化学療法剤の薬物動態学を担当している。
 薬学博士課程：薬物設計動態学を担当している。

博士前期課程：分子薬物動態学を担当している。研究室においては、毎週一回の学術論文紹介のセミナー、研究進捗状況報告会、ならびに研究テーマによって分かれたグループごとの研究推進セミナーを実施している。また、製薬企業や大学等研究所から招へいた研究者による不定期な講演会を行っている。

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、医療における薬を学ぶII、また創薬に関するアドバンスな基礎創薬論、創薬科学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、および共通教育の総合科目であるアントレプレナー入門とテーマ別科目のコーヒーの世界を担当するとともに、放射能・放射線とその利用、ゲノムと細胞、基礎科目である化学実験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（輸送体）」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分子が多数見つか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たとしても、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・薬物動態学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。具体的には以下の研究を展開・計画している。

A) 尿酸トランスポーター

高尿酸血症は痛風関節炎や腎障害の病因であり、高血圧をはじめとする様々な生活習慣病のリスクファクターである。尿酸は主に腎から排泄されるが、その調節機構には不明な点が多い。当研究室は、腎臓のみならず消化管、血管内皮細胞や平滑筋などの組織で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などについての研究を展開し、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を行ってきた。また、医薬品や飲食物が副作用として引き起こす尿酸値変動機構に関する研究を行っている。血糖降下薬による尿酸値低下機構を新しく提案し、その成果に基づいた糖尿病の進展に伴う尿酸値変動など、疾患と尿酸との関連研究も行っている。一方、ヒトでは、他の哺乳類動物と比較して高いレベルで維持されている尿酸の生理的役割については、不明な点が多く残されている。尿酸は細胞内で抗炎症性作用を有することが報告されており、酸化ストレスは様々な生活習慣病の病態と関わることから、尿酸トランスポーターの生体内酸化ストレスへの影響と疾患との関係を解明することにより、生活習慣病の予防・治療への貢献を目指す。

B) 消化管トランスポーター

患者の QOL を考慮すると、経口投与は最も強く望まれる投与ルートである。消化管から医薬品が速やかに吸収されるには、優れた溶解性、安定性、膜透過性が必要である。当研究室は、膜透過性を促進あるいは抑制するトランスポーターの分子実体の解明とトランスポーターを介した難吸収性薬物の消化管吸収改善手法の提唱を究極の目的として、これまで輸送体機能解析ならびに吸収促進への応用研究を展開してきた。消化管粘膜層において、薬物は単純拡散のみならず、複数のトランスポーターが薬物の吸収動態に重要な役割を果す可能性が示されている。特に、同時に摂取されたあるいは消化管内に存在した飲食物による薬物の吸収動態の変動は、薬物吸収にトランスポーターが作用することで合理的に説明できることがしばしばある。特に、消化管における薬物吸収に関わる有機酸輸送体 OATP やペプチド輸送体 PEPT 等を利用した薬物吸収トランスポーターの研究は世界的にも少なく、当研究室は吸収機構の解析、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。最近では、飲食物や医薬品による消化管吸収トランスポーターの発現や機能変動が消化管吸収動態に影響することが分かってきており、今後は分子生物学的なアプローチを組み込むことにより、飲食物と医薬品との多様な相互作用メカニズムの解明を試みる。一方、医薬品による消化管毒性は、抗がん剤をはじめとして重篤な場合があり、その回避が望まれる。毒性発現は医薬品の組織内蓄積が必要であり、消化管トランスポーターが毒性発現と関連する可能性は十分ある。特に、医薬品投与後の急性毒性と遅延性毒性があり、それらは異なるメカニズムであると推定される。遅延性の毒性について消化管の陰窩に存在する小腸幹細胞への影響なども考えられる。したがって消化管毒性発症機構とその回避法の提唱を目指して、消化管組織内各種細胞におけるトランスポーターの発現プロファイルと局所濃度の関連、さらに毒性発現との関連研究も推進している。

C) 肺トランスポーター

呼吸器は医薬品の作用や組織内動態等の情報が最も少ない臓器の一つである。しかし、古くから肺は高分子薬物を全身へ投与するルートとして注目を浴びてきた。近年、気管・気管支・細気管支、および肺胞上皮細胞の形質膜に様々なトランスポーターが発現することが示されるようになってきた。当研究室は、気道上皮細胞に複数の有機カチオントランスポーターが吸入投与された喘息や慢性閉塞性肺疾患治療薬の局所動態に関わることを明らかにし、薬効調節因子として機能する可能性を報告してきた。多くの医薬品において肺毒性が報告されているため、肺毒性を回避し、肺での医薬品の有効性を最適化するため、気道を含めた肺組織トランスポーターの解析を推進することが重要である。将来的には、肺組織における薬物動態とトランスポーターとの関係を明確にし、肺組織からの薬物吸収評価系を新たに提案することにより、薬物の肺組織内動態の解明、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唱を行う。

D) 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薬物の組織分布を決定する重要な生体側因子の一つである。また、組織におけるトランスポーターの発現は様々であるが、活性や発現部位・発現調節機構に選択性が見られる場合がある。この様な現象は、特に旺盛な増殖を維持するために過剰な栄養摂取が必要なある種のがん細胞に見られることが報告されている。実際、RI 内用療法はトランスポーター活性の利用に基づいている。したがって、正常組織と腫瘍組織における輸送体活性の差異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。当研究室では前立腺癌の早期 PET 診断に有望とされる人工アミノ酸 trans-1-amino-3-[18F]fluorocyclobutanecarboxylic acid の前立腺癌細胞への蓄積に関わる責任トランスポーターを解明し報告した。今後は、さらに多様ながん種への対応が求められる。癌細胞におけるトランスポーターの発現はがん細胞がおかれている微小腫瘍環境に影響されることが否めないことから、病態生理学的な観点からトランスポーターの発現や機能の変動を理解することが欠かせない。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。

E) 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。当研究室は、げっ歯類から調製した肝細胞をモデルとして用い、コラーゲン等のマトリックスでサンドイッチして培養する Sandwich-Culture を用い、薬物トランスポーターに対する選択性の高い蛍光プローブ基質を利用することにより、薬物の胆汁中への排泄を担うトランスポーターの可視化を試みてきた。胆管腔側細胞膜トランスポーターをより生態環境に近い条件で、定量的かつ経時的に測定する評価法として、Quantitative Time Lapse Imaging (QTLI) 法を確立し、MRP2 や BSEP 等の一次性能動輸送体上での薬物間、薬物-生体物質間相互作用の解析法を提唱した。また、本法を用いることにより、肝細胞内の代謝により新たに生じるトランスポーター基質が薬物の胆汁排泄や毒性に与える影響についても予測可能であること実証してきた。今後は、複数のトランスポーターに対して特異的な蛍光プローブを開発することにより、肝細胞内で生じる相互作用の多様性を予測することに挑戦し、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。

F) プロスタグランジントランスポーター-PGT の生理的・病理的影響に関する研究

プロスタグランジンは多様な生理作用を有しているが、その生体内動態の調節機構は明確ではない。生体局所・炎症部位での濃度変化がその作用に大きく影響するが、いかに局所濃度が調節されているかは明確ではない。有機酸トランスポーターの一種である OATP2A1 は、プロスタグランジン E2 (PGE₂) 等に高い親和性を有するプロスタグランジントランスポーター (PGT) として同定・特徴付けされた。当研究室では、肺や大腸などプロスタグランジンの合成や活性が盛んな組織において OATP2A1 の研究を展開している。特に、遺伝子改変動物や遺伝子発現系を用いて、OATP2A1 は肺 PGE₂ 動態の調節因子であることを見出し、OATP2A1 の機能が肺組織の線維化抑制に重要であることを示した。現在、当研究室で作出された Oatp2a1 ノックアウトマウスを用いた種々の検討により、OATP2A1 機能が生体恒常性維持に重要であることが示唆される事実が見出されつつある。今後、OATP2A1 の病態生理学的意義を明確にすることにより、炎症を基礎とする疾患の病態解明に取り組む。

研究内容のキーワード：薬物動態，トランスポーター(輸送体)，尿酸，プロスタグランジン，ドラッグデリバリー，薬物吸収，がん，機能イメージング，薬物間相互作用，消化管毒性

*

教員リスト

教授：玉井 郁巳
 准教授：中西 猛夫
 助教：小森 久和 (米国留学中)

大学院学生数

博士課程：4名
 博士後期課程：5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)
2013年	15 (3)
2014年	9 (5)
計	24 (8)

1) Shirasaka Y, Shichiri M, Mori T, Nakanishi T, Tamai I. Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. *J Pharm Sci*, 102:3418-3426 (2013).

2) Hiyama K, Matsui H, Tamura M, Shimokawa O, Hiyama M, Kaneko T, Nagano Y, Hyodo I, Tanaka J, Miwa Y, Ogawa T, Nakanishi, Tamai I. Cancer cells

uptake porphyrins via heme carrier protein 1. *J. Porphyrins Phthalocyanines*,17: 36-43 (2013).

3) Nakanishi T, Ohya K, Shimada S, Anzai N, Tamai I. Functional cooperation of URAT1 (SLC22A12) and URATv1 (SLC2A9) in renal reabsorption of urate. *Nephrol Dial Transplant*, 28: 603-611 (2013).

4) Lu Y, Nakanishi T, Tamai I. Functional cooperation of SMCTs and URAT1 for renal reabsorption transport of urate. *Drug Metab Pharmacokinet*, 28:153-158 (2013).

5) Matsunaga N, Nunoya K, Okada M, Ogawa M, Tamai I. Evaluation of hepatic disposition of paroxetine using sandwich-cultured rat and human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*,41: 735-743 (2013).

6) Shirasaka Y, Shichiri M, Murata Y, Mori T, Nakanishi T, Tamai I. Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption. *Drug Metab Dispos*, 41: 615-621 (2013).

7) Shirasaka Y, Shichiri M, Kasai T, Ohno Y, Nakanishi T, Hayashi K, Nishiura A, Tamai I. A role of PGT in regulating PGE2 release from BEAS-2B cells in response to LPS. *J Endocrinol*, 217: 265-274 (2013).

8) Nakanishi T, Hasegawa Y, Haruta T, Wakayama

T, Tamai I. In vivo evidence of organic cation transporter-mediated tracheal accumulation of the anticholinergic agent ipratropium in mice. *J Pharm Sci*, 102: 3373-3381 (2013).

9) Okudaira H, Nakanishi T, Oka S, Kobayashi M, Tamagami H, Schuster D M, Goodman M M, Shirakami Y, Tamai I, Kawai K. Kinetic analyses of trans-1-amino-3-¹⁸F fluorocyclobutanecarboxylic acid transport in *Xenopus laevis* oocytes expressing human ASCT2 and SNAT2. *Nucl Med Biol*, 40: 670-675 (2013).

10) Kugai M, Uchiyama K, Tsuji T, Yoriki H, Fukui A, Qin Y, Higashimura Y, Mizushima K, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Yoshikawa T, Shirasaka Y, Tamai I, Naito Y, Itoh Y. MDR1 is related to intestinal epithelial injury induced by acetylsalicylic acid. *Cell Physiol Biochem*, 32: 942-950 (2013).

11) Xie Y, Natarajan K, Bauer KS, Nakanishi T, Beck WT, Moreci RS, Jeyasuria P, Hussain A, Ross DD. *Bcrp1* transcription in mouse testis is controlled by a promoter upstream of a novel first exon (E1U) regulated by steroidogenic factor-1. *Biochim Biophys Acta*, 1829:1288-1299 (2013).

12) Tamai I. Pharmacological and pathophysiological roles of carnitine/organic cation transporters (OCTNs: SLC22A4, SLC22A5 and SLC22A21). *Biopharm Drug Dispos*, 34: 29-44 (2013).

13) Tamai I, Nakanishi T. Analysis of intestinal transporters In Transporters in drug discovery, development and use. pp.179-199, Eds. Sugiyama Y and Steffansen B. Aaps Press/Springer, New York (2013).

14) Tamai I. How should we handle decreased efficacy caused by DDI on transporters for drug absorption and target-tissue distribution, but not associated with toxicity? *Drug Metab Pharmacokinet*, 28: 451-452 (2013).

15) Tamai I, Nakanishi T. OATP transporter-mediated drug absorption and interaction. *Curr Opin Pharmacol*, 13:559-63 (2013).

16) Fukuda H, Nakanishi T, Tamai I. More relevant prediction for in vivo drug interaction of candesartan cilexetil on hepatic bile acid transporter BSEP using

sandwich-cultured hepatocytes. *Drug Metab Pharmacokinet*, 29: 94-96 (2014).

17) Lu Y, Nakanishi T, Tamai I. How does whisky lower serum urate level? *Phytother Res*, 28: 788-790 (2014).

18) Matsunaga N, Wada S, Nakanishi T, Ikenaga M, Ogawa M, Tamai I. Mathematical Modeling of the in Vitro Hepatic Disposition of Mycophenolic Acid and Its Glucuronide in Sandwich-Cultured Human Hepatocytes. *Mol Pharm*, 11: 568-579 (2014).

19) Shirasaka Y, Mori T, Murata Y, Nakanishi T, Tamai I. Substrate- and dose dependent drug interactions with grapefruit juice caused by multiple binding sites on OATP2B1. *Pharm Res*, 31: 2035-2043 (2014).

20) Kobayashi M, Nakanishi T, Nishi K, Higaki Y, Okudaira H, Ono M, Tsujiuchi T, Mizutani A, Nishii R, Tamai I, Arano Y, Kawai K. Transport mechanisms of hepatic uptake and bile excretion in clinical hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-N-pyridoxyl-5-methyltryptophan. *Nucl Med Biol*, 41:338-342 (2014).

21) Akamine Y, Miura M, Komori H, Saito S, Kushihara H, Tamai I, Ieiri I, Uno T, Yasui-Furukori N. Effects of one-time apple juice ingestion on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol*, 70:1087-1095 (2014).

22) Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi JI, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*, 35: 391-404 (2014).

23) Okudaira H, Oka S, Ono M, Nakanishi T, Schuster DM, Kobayashi M, Goodman MM, Tamai I, Kawai K, Shirakami Y. Accumulation of Trans-1-Amino-3-¹⁸F Fluorocyclobutanecarboxylic Acid in Prostate Cancer due to Androgen-Induced Expression of Amino Acid Transporters. *Mol Imaging Biol*, 16: 756-764 (2014).

24) Nakanishi T, Tamai I. Putative roles of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in cell survival and progression of human cancers. *Biopharm Drug Dispos*, 35:463-484 (2014).

*

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
2013年	3(0)	3(0)	0(0)	6(0)
2014年	1(0)	2(0)	0(0)	3(0)
計	4(0)	5(0)	0(0)	9(0)

○玉井郁巳 消化管吸収型薬物トランスポーター OATP と相互作用 *医学のあゆみ* 245: 120-126 (2013)

○玉井郁巳 薬物トランスポーター In vitro 毒性・動態評価の最前線 pp. 90-197 小島肇夫監修 シー

エムシー出版 (2013)

○中西猛夫, 玉井郁巳 消化管吸収トランスポーターを利用した DDS 開発 DDS 製剤の開発・評価と実用化手法 pp.251-259 櫛技術情報協会 (2013)

○玉井郁巳 薬物吸収実験法 (経口投与, In vitro 実験) 薬剤学実験必携マニュアル 日本薬剤学出版委員会編集総括 南江堂 (2014)

○玉井郁巳 フルーツジュースとの相互作用 *ファルマシア* 50:674-678, 日本薬学会(2014)

研究誌の発行

○Drug Metabolism and Pharmacokinetics (Editor in Chief, 2010-2013) 玉井郁巳

○Biopharmaceutics & Drug Disposition (Associate Editor,

第2章 各研究室別概要及び業績

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
- The Scientific World Journal Oncology (Editorial Board) 中西猛夫
- Journal of Cancer Biology & Research Oncology (Editorial Board) 中西猛夫
- New Journal of Science Biochemistry (Editorial Board) 中西猛夫

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	
2013年	8(0)	6(4)	10(0)	13(9)	37(13)
2014年	5(0)	13(9)	8(0)	6(5)	32(14)
計	13(0)	19(13)	18(0)	19(14)	69(27)

共同研究

- 米国ミシガン大学薬学部：抗ウィルス薬の経口デリバリーに関する研究
- ニュージーランドオークランド大学医学部：オキサリプラチン神経毒性における OCTN1 の役割
- Simcyp：トランスポートシミュレーション
- 東京大学大学院薬学系研究科：血液凝固薬の排泄に対する OAT3 の役割
- 千葉大学薬学研究院：乳がんの増殖に対する OATP の役割
- 大分大学：Fexofenadine の消化管吸収に及ぼすアップルジュースの影響
- 琉球大学 (宇野 司)：OATP2B1 における (R)-(S)-Fexofenadine の消化管吸収
- 富山大学薬学部：炎症におけるプロスタグランジン輸送体の役割に関する研究
- 金沢市立病院：クレアチニン排泄に及ぼす ZOSIN® の影響
- 北陸地区国立大学学術研究連携共同研究 (富山大)：プロスタグランジン動態・生理作用探索
- 金沢大学次世代重点研究プログラム：薬物動態・個体差要因可視化による個別化 EBM (Evidence Based Medicine) の推進
- 金沢大学次世代重点研究プログラム：アカデミアが創薬拠点形成のための人材と知の集約・循環プログラム
- 金沢大学次世代重点研究プログラム：安全創薬：一分子機能マーカーの探索・創出による副作用予測
- 金沢大学がん進展制御研究所：「消化器癌の増殖・進展におけるプロスタグランジン輸送体の役割の解明」
- 金沢大学戦略的研究推進プログラム：Transcriptotherapeutics の創出と医療への展開

科学研究費

- 2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費 基盤研究 C (一般) 中西猛夫代表
「がん幹細胞特異的発現トランスポーターを標的とした化学療法の基盤構築」(継続)

- 2013年度(平成25年度)日本学術振興会科学研究費 基盤研究 C (一般) 白坂善之代表
「部位差を考慮した薬物の消化管吸収評価システムの構築と製剤設計最適化への応用」(継続)
- 2013年度(平成25~26年度)日本学術振興会科学研究費 基盤研究 B (一般) 玉井郁巳分担 (代表：川井恵一)
「精神神経疾患の個体差を克服する個別化薬物療法に有用な分子標的放射性診断薬の開発」(継続)
- 2014年(平成26年度)日本学術振興会科学研究費 挑戦的萌芽研究 玉井郁巳代表
「併用薬物による局所組織濃度変動に起因したドネペジルの心毒性発現に関する研究」(継続)

その他

民間外部研究資金

- 2014年(平成26年度)一般社団法人全日本コーヒー協会 玉井郁巳
「コーヒーの血清尿酸値低下作用機構とその責任成分の同定」
- 2014年(平成26年度)(財)北國がん基金 研究助成金 中西猛夫
「大腸癌の増殖・進展におけるプロスタグランジン輸送体の役割に関する研究」

企業との共同研究

- 2013年(平成25年度)(株)ジェノメンブレン 玉井郁巳
「肝トランスポーター評価系の構築」
- 2013年(平成25年度)大正製薬(株) 玉井郁巳
「SGLT2の阻害薬尿酸値低下作用に関する研究」
- 2013年(平成25年度)産学連携共同研究(小野薬品工業株式会社) 玉井郁巳
「プロスタグランジン輸送体 KO マウス作製と評価」
- 2013~2014年度(平成25~26年度)小野薬品工業(株) 玉井郁巳
「PGT 制御による疾病治療への可能性」
- 2013~2014年度(平成25~26年度)小野薬品工業(株) 玉井郁巳
「薬物等の肝動態を予測するための基礎的検討」
- 2014年(平成26年度)(株)富士薬品 玉井郁巳
「尿酸の体内動態に関与するトランスポーターに関する研究」

学内の競争的経費

- 2013年(平成25年度)金沢大学戦略的研究推進プログラム 中西猛夫
「Transcriptotherapeutics の創出と医療への展開」
- 2013~2014年度(平成25~26年度)北陸地区国立大学学術研究連携共同研究(富山大) 中西猛夫
「プロスタグランジン動態・生理作用探索グループ」
- 2014年(平成26年度)共同研究(金沢大学がん進展制御研究所) 中西猛夫
「消化器癌の増殖・進展におけるプロスタグランジン輸送体の役割の解明」

学術賞の受賞

- 2013年10月 日本薬物動態学会賞 受賞 玉井郁巳

社会的貢献活動

- 内閣府食品安全委員会専門委員 (2006 年から継続中)
玉井郁巳

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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。研究室は長らく教授、准教授、助教で構成されてきたが、2015年4月より小川准教授が金沢大学プロジェクトである新学術創成研究機構革新的統合バイオ研究コアに異動し、所属上は教授1、助教1となっている。

教育 博士後期課程：「化学測定学」、「画像診断学：薬学の見地から」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」「生体機能分析科学」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。

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」、「コーヒーの化学」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、機能発現、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2人に1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としてpH滴定法を開発した。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、薬の飲み合せについて分子レベルでの研究を行っている。

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標的分子として、その抗体やリガンドを輸送担体とする。即ち、

放射性同位元素(RI)で標識した輸送担体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である。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
助 教：黄檗 達人

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)
2013年	6 (0)
2014年	6 (0)
計	12 (0)

1) Y. Furikado, T. Nagahata, T. Okamoto, T. Sugaya, S. Iwatsuki, M. Inamo, H. D. Takagi, A. Odani, and K. Ishihara: Universal Reaction Mechanism of Boronic Acid with Diol in Aqueous Solution, Based on Kinetics, and Basic Concept of Conditional Formation Constant. *Chem. Eur. J.*, 20(41), 13194-13202(2014)

2) T. Okamoto, A. Tanaka, E. Watanabe, T. Miyazaki, T. Sugaya, S. Iwatsuki, M. Inamo, H. D. Takagi, A. Odani, and K. Ishihara: Relative kinetic reactivities of boronic acids and boronate ions toward 1,2-diols. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2389-2395 (2014).

3) K. Ogawa and M. Aoki: Radiolabeled apoptosis imaging agents for early detection of response to therapy. *The Scientific World Journal*, Volume 2014, Article ID 732603, 11 pages (2014)

4) M.A. Azim, T. Kozaka, I. Uno, D. Miwa, Y. Kitamura, K. Ogawa, A. Makino, Y. Kiyono, and K. Shiba: The Potential of The Vesicular Acetylcholine Transporter (VACHT) Imaging Using Radiolabeled o-Bromo-trans-decalinvesamicol (OB DV) as a New PET Ligand. *Synapse*. 68(10) 445-453 (2014)

5) T. Makuta, Y. Yoshihiro, T. Sutoh, and K. Ogawa: Hollow submicron spheres fabricated from cyanoacrylate instant adhesive. *Mater Lett*, 131, 310-312

(2014)

6) T. Kozaka, I. Uno, Y. Kitamura, D. Miwa, M.A. Azim, K. Ogawa, and K. Shiba: Regional brain imaging of vesicular acetylcholine transporter (VACHT) using o-[¹²⁵I]iodo-trans-decalinvesamicol as a new potential imaging probe. *Synapse*. 68(3), 107-113 (2014)

7) T. Miyamoto, S. Kamino, A. Odani, M. Hiromura, and S. Enomoto: Basicity of N-terminal amine in ATCUN peptide regulates stability constant of albumin-like Cu²⁺ complex. *Chem. Lett.* 42, 1099-1101 (2013)

8) S. Komeda, T. Takayama, T. Suzuki, A. Odani, T. Yamori, and M. Chikuma: Synthesis of antitumor azolato-bridged dinuclear platinum(II) complexes with in vivo antitumor efficacy and unique in vitro cytotoxicity profiles. *Metallomics*, 5(5), 461-8 (2013)

9) K. Ogawa, A. Ishizaki, K. Takai, Y. Kitamura, T. Kiwada, K. Shiba, and A. Odani: Development of novel radiogallium-labeled bone imaging agents using oligo-aspartic acid peptides as carriers. *PLoS ONE*, 8(12):e84335 (2013)

10) K. Ogawa, K. Ohtsuki, T. Shibata, M. Aoki, M. Nakayama, Y. Kitamura, M. Ono, M. Ueda, T. Doue, M. Onoguchi, K. Shiba, and A. Odani: Development and evaluation of a novel ^{99m}Tc-labeled annexin A5 for early detection of response to chemotherapy. *PLoS ONE*, 8(12): e81191 (2013)

11) K. Ogawa, H. Kanbara, Y. Kiyono, Y. Kitamura, T. Kiwada, T. Kozaka, M. Kitamura, T. Mori, K. Shiba, and A. Odani: Development and evaluation of a radiobromine-labeled sigma ligand for tumor imaging. *Nucl Med Biol*, 40(4), 445-450 (2013)

12) J. Taki, H. Wakabayashi, A. Inaki, K. Imanaka-Yoshida, M. Hiroe, K. Ogawa, M. Morooka, K. Kubota, K. Shiba, T. Yoshida, and S. Kinuya: ¹⁴C-Methionine uptake as a potential marker of inflammatory process after myocardial ischemia and reperfusion. *J Nucl Med*, 54(3), 431-436 (2013)

*

第2章 各研究室別概要及び業績

学会の主催

- 2014 金沢大学薬学系シンポジウム「分子イメージングは治療に役立つ？」

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	
2013年	0(0)	3(1)	2(0)	12(9)	17(10)
2014年	0(0)	2(0)	1(0)	24(20)	27(20)
計	0(0)	5(1)	3(0)	36(29)	44(30)

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 瀧 淳一 心機能イメージング
- 福井大医 清野 泰 放射性臭素標識放射性薬剤の開発研究
- 山形大工 幕田寿典 マイクロバブルによる新規造影剤開発研究
- 千葉大薬 荒野 泰 新規アポトーシスイメージング剤の開発
- 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 金属-ポリアミン-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
- ハンガリー セゲド大学 T.Kiss タンパク質-金属イオン-薬物間相互作用

科学研究費

- 2013年 基盤研究(B)(代表者:小谷 明)(新規)「白金錯体の非共有性相互作用に基づく抗がん活性解明と創薬化」
- 2014年 基盤研究(B)(代表者:小谷 明)(継続)「白金錯体の非共有性相互作用に基づく抗がん活性解明と創薬化」

- 2013年 基盤研究(C)(分担:小川数馬)(代表者:瀧 淳一)(継続)「虚血心筋障害, リモデリングにおける心筋間質の病態と血管新生の画像化に関する研究」
- 2014年 基盤研究(C)(分担:小川数馬)(代表者:瀧 淳一)(新規)「梗塞後左室リモデリングの病態に関するマルチトレーサ生体分子イメージングの研究」
- 2013年 基盤研究(C)(分担:小川数馬)(代表者:北村陽二)(継続)「腫瘍イメージング剤としての放射性金属-八臭素化ポルフィリンの開発と応用」
- 2014年 基盤研究(C)(分担:小川数馬)(代表者:北村陽二)(継続)「腫瘍イメージング剤としての放射性金属-八臭素化ポルフィリンの開発と応用」

その他

- 2013年 戦略的研究推進プログラム 科研費採択支援 大型・中型研究費採択支援 小川数馬
「PET コンパニオン診断と RI 内用療法をカップリングした包括的がん診断治療法の開発」
- 2014年 第26回佐川がん研究助成 小川数馬
「癌の骨転移巣と原発巣の同時診断・治療を可能とする多機能性放射性薬剤の開発研究」
- 2014年 共同研究:クロレラサブライ 小川数馬
「クロレラの放射性核種体外除去作用の in vitro における検討」
- 2014年 共同研究:クロレラサブライ 小川数馬
「クロレラの放射性ストロンチウム体外除去作用の in vivo における検討」

特許

- 癌の原発巣・骨転移の検査・治療用放射性標識薬剤
出願人: 国立大学法人金沢大学
発明者: 小川数馬, 小谷 明
特願 2013-221672
- 金属錯体およびこれを含有する抗癌剤
出願人: 国立大学法人金沢大学
発明者: 小谷 明, 小川数馬
特願 2014-207055

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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。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。2014 年 10 月宝町地区の再開発により、宝町の研究室が医学類 D 棟に移転した。

教育

博士課程（薬学専攻）：科目区分の医薬科学のなかで 2013 年に「個別薬物情報学」、「社会薬学」を実施、2014 年に「臨床薬物動態学」、「医療コミュニケーション学」の講義を実施した。「研究分野別特論」は週 1 回のセミナー、コロキウムで研究について討議している。「医薬科学特別演習」およびは「医薬科学特別研究」で個々の研究について定期的に討議している。

薬学類・創薬科学類：1 年次において「初学者ゼミ」、「医薬保健学基礎」、2 年次「機能形態学」、3 年次「薬剤学 II」「製剤学」「薬局経営論」、「化学療法学」4 年次「調剤学総論」、「医薬品情報学」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」、6 年次「総合薬学演習」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 I,II,III」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するため、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学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。

A) 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、基礎（動物）および臨床（患者、健常人）での検討により、3,4-DAP の体内動態変動因子（筋肉内組織への移行と蓄積、食事の影響等）を明らかにし、更に、薬効持続と体内動態との関係について動物モデルを用いた検討を行っている。

B) 薬剤師の服薬指導に貢献するための科学的根拠の構築および再検討

薬剤師が行っている服薬指導については、科学的根拠に乏しいものがある。この点を改善し、up-to-date な情報提供による薬剤師支援を目指している。例えば、懸濁性吸入製剤はデバイスの操作方法の適切な指導に貢献するために、我々は、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。また、リファンピシリンのソフトコンタクトレンズに対する着色について、材質により着色に変動が見られることを見いだしている。更に、薬局における服薬指導の治療および患者 QOL への有用性の科学的検討に着手している。

C) 多施設医事会計データ利用による、二次データの薬剤使用調査への応用可能性の探索

医薬品の実臨床における実態を定量的に把握することは難しく、その一つの解決策として二次データ利用が注目されている。我々はこれまでに、多施設医事会計データ注射用抗菌薬の実態把握（副作用発現率など）の検討や、先発品、ジェネリック医薬品間での効果および副作用の比較検討を行い、本方法が薬剤使用調査の上で有用性があることを示してきた。更に、抗がん剤の適正使用のために、二次データの有効利用方法を検討し、副作用発現頻度の解析などにおいて活用の可能性を示している。

D) 成長過程における体内動態変動要因の解明

臨床では成長に伴う PK/PD 変動がしばしば経験されるがその要因が解明されず、経験的に用量を調節するなど、要因を解明しないまま使用されているのが現状である。そこで、臨床データを詳細に解析して PK/PD 変動を数値的に示すこと、動物実験よりその変動要因を明らかにすること、その結果に基づき臨床試験を計画・実施しヒトでの変動要因を明らかにすることを目指す。

E) 中高生への医薬品教育の充実、ならびに医薬品教育への学校薬剤師の参画支援に関する研究

学習指導要領に規定されている中高生への医薬品教育は、メディアリテラシーが組み込まれた内容となっておらず、インターネットやスマートフォンなどの普及に伴い、生徒が医薬品の適正使用等において誤ったメディア情報に惑わされる可能性がある。さらに保護者の医薬品に対する知識が十分でないとの指摘もある。また学校薬剤師が医薬品教育にほとんど関わっていない。そのため、中高生に対するメディアリテラシーも組み込んだ効果的な医薬品教育法の開発、保護者に対する医薬品教育の検討、学校薬剤師の医薬品教育への参画率向上に向けて取り組んでいる。

F) がん化学療法による副作用に対する予防対策の確立

がん化学療法では、骨髄抑制、血管障害など、多様な副作用が出現する。がん化学療法による副作用の管理は、化学療法を継続する上で重要であり、薬剤師が積極的に取り組むべき課題である。本研究では、臨床的手法、基礎的手法を統合して、がん化学療法による副作用の発症メカニズムや予防対策の確立に取り組んでいる。

*

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

博士課程：4名
 博士後期課程：2名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）	
2013年	2	(0)
2014年	2	(1)
計	4	(1)

1) Higashi K, Tanaka C, Imanishi K, Sawamoto K,

Horikawa T, Ohkawa H, Matsushita R, Sai Y, Miyamoto K. Influence of long-term enteral nutrition on pharmacokinetics of digoxin in rats. Drug Metab. Pharmacokinet. 28, 44-52 (2013).

2) Koriyama Y, Takagi Y, Chiba K, Yamazaki M, Sugitani K, Arai K, Suzuki H, Kato S. Requirement of retinoic acid receptor β for genipin derivative-induced optic nerve regeneration in adult rat retina. PLoS ONE 8, e71252. (2013)

3) Koriyama Y, Kamiya M, Arai K, Sugitani K, Ogai K, Kato S. Nipradilol Promotes Axon Regeneration Through S-Nitrosylation of PTEN in Retinal Ganglion Cells. Adv. Exp. Med. Biol. 801, 751-757 (2014).

4) Hashimoto M, Matsuzaki Y, Kawahara K, Matsuda H, Nishimura G, Hatae T, Kimura Y, Arai K Medication-related factors affecting discharge to home. Biol. Pharm. Bull. 37, 1228-1233 (2014)

*

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
2013年	0	0(0)	3(1)	3(1)
2014年	0	0(0)	2(1)	2(1)
計	0	0(0)	5(2)	5(2)

○松崎 優，木村嘉明，橋本昌子，荒井國三 薬局薬剤師の在宅緩和ケア参画に関する薬局薬剤師および訪問看護・介護職の意識調査 医学と薬学 70 769-777 (2013)

○岡田政彦，原 将充，橋田哲朗，岡山恵子，森川宏

二，品田昭彦，松下 良 調剤薬局における薬剤師のラニナミビルオクタン酸エステル吸入剤の吸入指導と服薬実態調査 日本プライ・ケア連合学会誌 36, 106-109 (2013)

○磯田和也，菅 幸生，竹田和喜，原 祐輔，大川浩子，西上 潤，古河浩之，井口雅史，崔 吉道，宮本謙一 エピルピシン塩酸塩の投与時間短縮およびフラッシュの追加による静脈炎の予防効果の改善 医療薬学 39 644-649 (2013)

○菅 幸生，川岸篤志，石崎純子，竹田和喜，原 祐輔，崔 吉道，志賀英明，宮本謙一 がん化学療法施行患者における客観的な指標を用いた嗅覚異常の評価 日病薬誌 50 745-748(2014)

- 柏 宗伸, 宮川慶子, 加藤浩充, 松下 良 ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠における苦味の比較 日本病院薬剤師会雑誌 50,897-900(2014)

学会の主催

- 薬物治療連携研究会 キックオフミーティング 平成26年2月9日(代表世話人 荒井國三)

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	
2013年	0(0)	1(1)	1(0)	11(8)	13(9)
2014年	0(0)	0(0)	1(0)	7(6)	8(6)
計	0(0)	1(1)	2(0)	18(14)	21(15)

共同研究

- 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

科学研究費

- 2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 松下 良(代表)「がん病態下における薬物の腎クリアランス亢進メカニズムの解明」(継続)
- 2013年(平成25年度)学術研究助成基金助成金 基盤研究(C) 石崎純子(代表)「成長過程や身体機能の変化に伴う薬物体内動態変動要因の検索」(継続)
- 2013年(平成25年度)日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究B 菅 幸生(代表)「抗癌剤による血管痛の誘発要因および予防策の基礎・臨床統合的検証」(継続)
- 2014年(平成26年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 松下 良(代表)「希少疾病 LEMS 治療薬 3,4-ジアミノピリジン適正使用のための薬物動態学的検討」(新規)
- 2014年(平成26年度)学術研究助成基金助成金 基

盤研究(C) 石崎純子(代表)「成長過程や身体機能の変化に伴う薬物体内動態変動要因の検索」(継続)

- 2014年(平成26年度)日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究B 菅 幸生(代表)「抗癌剤による血管痛の誘発要因および予防策の基礎・臨床統合的検証」(継続)

その他

学内の競争的経費

- 2014年(平成26年度)金沢大学「地域志向教育研究費アカデミック部門(推薦型)」松下 良(代表)「地域医療体験型教育プログラムの開発-地域で活躍する薬剤師の姿を知り, 自らの学習, キャリアプラン作成に役立てる」
- 2014年(平成26年度)金沢大学「魁プロジェクト(部局研究力強化型)」加藤将夫(代表), 松下 良, 石崎純子(分担)「研究領域間融合と研究教育の融合を目指した拠点形成による金沢薬学ブランドの創出」
- 2014年(平成26年度)金沢大学「COC 事業地域志向教育研究費(公募型)」加藤将夫(代表), 石崎純子(分担)「地域薬剤師・薬学教員間連携コンソーシアムによる薬学教育の革新と臨床現場での課題解決」

社会貢献活動

- 松下 良 平成25-26年度 石川県後発(ジェネリック)医薬品使用推進連絡協議会委員
- 石崎純子 平成25-26年度 石川県医師会治験審査倫理委員会委員

学術賞の受賞

- 平成26年7月 橋本佳奈子, 橋本昌子, 荒井國三「排尿障害治療薬の薬学的管理を円滑に実施するためのアセスメントツールの開発と有用性の評価」第27回北陸排尿障害研究会(金沢)最優秀賞受賞

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

ワクチン・免疫科学

Vaccinology and Applied Immunology

沿革 2010年10月、吉田栄人が主宰する新設研究室として開設した。2011年2月に伊従光洋（特任助教）、2012年11月に田村隆彦（助教）が同研究室に所属している。

教育 博士後期課程：生命科学専攻の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。創薬科学専攻の総合科目として、「ワクチン開発の重要性」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。また、「創薬科学研究課題」として、修士論文の研究指導を行っている。

薬学類・創薬科学類：共通教育科目（基礎科目）においては、吉田は他教員とともに「初学者ゼミ」を受け持つ。専門科目では、吉田は他教員とともに1年次前期「細胞分子化学」を分担している。吉田、田村は2年次前期「分子細胞生物学II」を担当している。吉田、伊従は他教員とともに3年次前期「生体防御学」を分担している。本研究室の3名は他教員とともに創薬科学類4年次前期の「応用細胞機能学」を分担している。本研究室の3名は3年次前期「生物の取扱いを学ぶI」の実習を担当し、基礎的な分子生物学の実験指導を行っている。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。博士前期課程の学生も含めて週2回、約2時間の研究報告会と雑誌会を行っている。さらに、月ごとの研究進捗、計画をまとめた Monthly meeting に加え、5月と12月に研究発表会を開催している。

研究 研究室全体の研究課題は、マラリア原虫、マラリア媒介蚊であるハマダラカに関連した研究を行っている。最も大きな研究課題はマラリアワクチンの開発研究である。臨床応用されたマラリアワクチンは未だ無く、第三相治験でも30%しか感染防御効果がない。新しいコンセプトのワクチン開発が望まれている。我々は、分子生物学的手法、免疫学的手法ならびに应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。また、ハマダラカの研究より発見したタンパクを新規抗血小板薬とした創薬研究も実施している。また、マラリア原虫の遺伝子をバキュロウイルスベクターのウイルス表面に発現させることで組織標的性をもつ遺伝子導入ツールの開発を行っている。2013~2014年の期間においては、次のような研究成果が得られた。

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イルスを用いた新規ワクチンプラットフォームの開発を目指している。非感染ウイルスよりなるナノ粒子ワクチンで、自然免疫を賦活化するアジュバント効果を兼ね備え、さらにコンポーネントワクチンとDNAワクチンの両機能を合わせ持つ新規ワクチンプラットフォームである。今回の研究では独自に開発した Baculovirus Dual Expression System (BDES) を用いて P1CSP 抗原を発現する BDES-P1CSP ワクチンを作製し、マウスモデルでの感染防御効果の有効性とアカゲザルにおける安全性・免疫原性を確認した（文献 3）。

B) マラリアマルチステージ多価ワクチンに関する研究

マラリア原虫は複雑な生活ステージを持ち、宿主体内で多様な抗原を発現している。このことがワクチン開発の難点の一つとなっており、この複雑な生活ステージに対応できるマルチステージワクチンは単一ステージワクチンより高いワクチン効果を発揮することが期待されている。今回我々は三日熱マラリア原虫の伝播阻止ワクチン抗原 Pvs25 とスポロゾイト期抗原 PvCSP を融合発現する BDES マルチステージワクチン(Pvs25-PvCSP/BDES)を作製することにより感染防御と伝播阻止効果の両効果を持ち、さ

らに単一ステージワクチンより高い効果を持つ三日熱マラリア BDES マルチステージワクチンの開発に初めて成功した(文献6)。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。

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

急性発症する重篤な心筋梗塞や脳梗塞といった虚血性疾患の多くが血栓症であるため、予防、治療に用いる抗血小板療法は極めて重要である。一方、生理的な止血機能を阻害する抗血小板療法では不可逆的に出血性合併症が惹起される。この“副作用”を回避するためには、血小板を標的とする従来のコンセプトとは異なる新しい作用機序を有する抗血小板薬を開発する必要がある。我々は、ハマダラカ唾液より出血助長を抑制するポテンシャルを秘めた抗血小板薬の候補分子 AAPP を発見している。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。AAPP の低分子化は、出血助長の少ない抗血小板薬開発のシードとなる可能性がある。今回我々は、創薬化実現に向け AAPP の低分子化を目指し、AAPP 欠失変異体の作製を行い、コラーゲン結合部位の同定を行った。その結果、AAPP と AAPP エキソン 3-4 のコラーゲン結合能力はほぼ同等であり、AAPP エキソン 3-4 を欠損させた変異体では、コラーゲンとの結合がみられなかった。血小板凝集試験においても、AAPP エキソン 3-4 のみ血小板凝集阻害活性がみられた。これらの結果から、AAPP のコラーゲン結合部位はエキソン 3-4 であることが明らかになった(文献1)。さらに、AAPP に結合し、抗血小板活性を阻害するモノクローナル抗体(8H7)を取得した。この 8H7 mAb と AAPP が結合した共結晶化による構造解析に成功した。エキソン 3-4 に存在するシステイン残基が抗血小板活性に重要であることが明らかとなった(文献5)。

D) 組織標的性を持つ遺伝子導入ベクターとしての次世代バキュロウイルスの開発

がん、生活習慣病などにおける疾患関連遺伝子や、抗がん剤、高脂血症治療薬などの薬効やその個人差に影響する薬物動態関連遺伝子の同定が進んでいる。それらの遺伝子は肝臓、腎臓など様々な組織で特異的に発現して機能しており、遺伝子の *in vivo* 機能解析などの局面で、効率的で簡便な組織標的性のある遺伝子導入方法が可及的に求められている。組織標的化バキュロウイルスベクターを用いた遺伝子導入技術により、病態や薬物動態などに関わる遺伝子の標的組織における機能解析が促進され、より効果的な創薬研究の推進に大きく貢献できると考えられる。マラリア原虫はその特異的遺伝子産物を利用して肝臓、胎盤、脂肪組織など創薬研究において重要な組織と相互作用しており、それらの遺伝子産物を標的化分子として用いることを検討した。CSP や TRAP を発現させたバキュロウイルスベクターを作製し、ヒト肝癌細胞(HepG2, Huh7)で遺伝子導入効率を検討したところ、顕著な上昇が見られた(特許出願)。バキュロウイルスベクターは補体成分により大きく失活することが知られており、補体抵抗性を持たせることでバキュロウイルスベクターの使用範囲の拡大につながると考えられる。CD46, CD55, CD59 などの補体制御因子の組み合わせをウイルス表面に発現させ補体抵抗性について検討を行い、顕著な補体抵抗性をもつベクターの開発に成功した。

E) マラリア原虫感染時における樹状細胞の発生分化プログラムに関する研究

マラリアは世界で最も重要な感染症のひとつである。マラリア原虫に対する免疫応答には樹状細胞(DC)が司令塔の役割を果たす。マラリア感染時の DC の発生分化プログラムの解明は、いまだ不明な点も多いマラリア原虫に対する免疫応答や病態進展、免疫記憶の成立の包括的理解に大きく貢献するものと考えられる。DC の分化因子である Flt3L 投与による原虫血症の抑制に MyD88 や IFN- γ が重要であることを明らかにした(文献7)。また、マウスマラリア感染時に脾臓中の conventional DC (cDC) と plasmacytoid DC (pDC) 数の顕著な減少がおり、特に cDC はインターフェロン依存的に活性化誘導細胞死に至ることを明らかにした。

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、抗血小板薬

教員リスト

教授：吉田 栄人
 特任助教：伊従 光洋
 助教：田村 隆彦

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）	
2013年	4	(0)
2014年	3	(0)
計	7	(0)

1) Hayashi H, Kyushiki H, Nagano K, Sudo T, Iyori M, Matsuoka H, Yoshida S.: Identification of the active region responsible for the anti-thrombotic activity of anopheline anti-platelet protein from a malaria vector mosquito. *Platelets*. 24:324-332, 2013.

2) Sumitani M, Kasashima K, Yamamoto DS, Yagi K, Yuda M, Matsuoka H, Yoshida S.: Reduction of malaria transmission by transgenic mosquitoes expressing an anti-sporozoite antibody in their salivary glands. *Insect Mol Biol* 22: 41-51, 2013.

3) Iyori M, Nakaya H, Inagaki K, Pichyangkul S, Yamamoto D, Kawasak M, Kwak K, Mizukoshi M, Goto Y,

Matsuoka H, Matsumot M, Yoshida S.: Protective efficacy of baculovirus dual expression system vaccine expressing *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein. *PLoS ONE* 8:e70819, 2013.

4) Kamei R, Miyakoda M, Tamura T, Kimura D, Honma K, Kimura K, Yui K.: Accumulation of MHC class II⁺ CD11c⁻ non-lymphoid cells in the spleen during infection with *Plasmodium yoelii* is lymphocyte-dependent. *Microbiol Immunol* 57(3), 213-223, 2013.

5) Sugiyama K, Iyori M, Sawaguchi A, Akashi S, Tame JR, Park SY, Yoshida S.: The crystal structure of the active domain of Anopheles anti-platelet protein, a powerful anti-coagulant, in complex with an antibody. *J Biol Chem* 289:16303-312, 2014.

6) Mizutani M, Iyori M, Blagborough AM, Fukumoto S, Funatsu T, Sinden RE, Yoshida S.: Baculovirus-vectored multistage *Plasmodium vivax* vaccine induces both protective and transmission-blocking immunities against transgenic rodent malaria parasites. *Infect Immun* 82:4348-57, 2014.

7) Tamura T, Akbari M, Kimura K, Kimura K, Yui K.: Flt3 ligand treatment modulates parasitemia during infection with rodent malaria parasites via MyD88- and IFN- γ -dependent mechanisms. *Parasit Immunol* 36, 87-99, 2014.

*

学会の主催

○2015年3月27-29日 第67回日本衛生動物学会大会 (吉田栄人 大会長)

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	
2013年	0(0)	0(0)	3(0)	10(1)	13(1)
2014年	0(0)	0(0)	3(0)	9(3)	12(3)
計	0(0)	0(0)	6(0)	19(4)	25(4)

共同研究

- 自治医科大学 松岡裕之 マラリアワクチン開発研究に関する研究
- 自治医科大学 伊藤真人 鼻咽頭部自然免疫応答に関する研究
- 富山大学 小川良平 ワクチンメカニズムに関する研究
- 帯広畜産大学原虫病研究所 福本晋也 マラリアワクチン開発研究に関する研究
- 長崎大学熱帯医学研究所 坂口美亜子 ワクチン構造解析に関する研究
- インペリアル大学 (英国) Anderw Blagborough マラリア伝播阻止ワクチン開発研究に関する研究
- エイクマン研究所 (インドネシア) Din Syafruddin マラリア媒介蚊の疫学調査に関する研究
- INSERM (フランス) Benoit Gamain バキュロウイルス

スペクターを用いた胎盤特異的遺伝子導入方法の開発研究

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2013年 (平成25年度) 日本学術振興会科学研究補助金 (基盤研究B 海外学術) 吉田栄人 (代表) 「抗蚊唾液抗体価をバイオマーカーとしたマラリアベクターコントロールの評価法開発」 (新規)
- 2013年 (平成25年度) JST A-STEP FS ステージ 探索テーマ 吉田栄人 (代表) 「出血助長の副作用を回避した新規低分子化ペプチドの抗血小板薬開発研究」 (継続)
- 2013年 (平成25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) 「非感染性昆虫ウイルスベクターを基盤とした新規マラリア伝播阻止ワクチンの開発研究」 (継続)
- 2013年 (平成25年度) 日本学術振興会科学研究補助金 (挑戦的萌芽) 吉田栄人 (代表) 「コラーゲンを標的とした新規血小板凝集阻害分子の低分子化と抗血小板薬開発研究」 (継続)
- 2013年 (平成25年度) 日本学術振興会科学研究補助金 (基盤研究C) 田村隆彦 (代表) 「マラリア原虫感染時における樹状細胞の発生分化プログラムに関する研究」 (継続)
- 2013年 (平成25年度) 日本学術振興会科学研究補助金 (基盤研究C) 吉田栄人 (分担) 「二種類の新結核ワクチンによる新しいキラーT細胞分化機構とレセプターの解明」 (継続)
- 2014年 (平成26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）

「感染防御-伝播阻止両機能を有するマラリア2価ワクチンの開発研究」（新規）

- 2014年（平成26年度）日本学術振興会科学研究補助金（若手B）伊従光洋（代表）

「免疫応答を制御するバキュロウイルスを用いたマラリアワクチンプラットフォームの開発」（新規）

- 2014年（平成26年度）日本学術振興会科学研究補助金（基盤研究B海外学術）吉田栄人（代表）

「抗蚊唾液抗体価をバイオマーカーとしたマラリアベクターコントロールの評価法開発」（継続）

- 2014年（平成26年度）日本学術振興会科学研究補助金（基盤研究C）田村隆彦（代表）

「マラリア原虫感染時における樹状細胞の発生分化プログラムに関する研究」（継続）

その他の研究費

- 2014年（平成26年度）熱帯医学研究拠点一般共同研究（長崎大学熱帯医学研究所）伊従光洋

「補体抵抗性を付与した新型マラリアワクチンベクターの開発」

特許出願

- 特願 2014-224793 松下俊介，田村隆彦，吉田栄人
「肝臓特異的組換えバキュロウイルス及び肝臓疾患治療剤」

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

国際薬科学 Pharmaceutical English

沿革 My position started in April 2013. Classes consist of Pharmacy and Pharmaceutical Science students at undergraduate and postgraduate levels. Classes are content-based with a focus on topics and vocabulary relevant to the students' specialty. Topics include patient-pharmacist interaction; understanding the structure of scientific papers: the introduction, building a hypothesis, identifying trends, explaining results, etc. as well as making presentations.

A major focus has been the development of an online learning system with built-in video, audio, grammar, and vocabulary learning systems to encourage autonomous learning through the use of strategic training (study hints, adaptive help) and pedagogical training (creating, sharing, annotating).

教育 Undergraduates (2nd/3rd years): English in Pharmaceutical Sciences (1,2,3)
Postgraduates: English Lessons for Pharmaceutical Sciences

授業以外の教育

Officer (webmaster) of JALTCALL (Japanese Association of Language Teachers: Computer Assisted Language Learning).

*

教員リスト

准教授: Gary Maby Ross

外国語による学術論文

1) Ross, Gary and Ertl, John. Development of

Online English Listening Videos and E-Learning System. Kanazawa University, Forum of Language Instructors, Volume 8, 2014 Pp. 69-80

*

その他の研究費

○2013年(平成25年度)金沢大学:授業用ICT教材作成支援 Gary Ross & John Ertl
「グローバル人材育成を目指す共通教育用 e-Learning 英語教材」(代表)(新規)

○2014年(平成26年度)金沢大学:授業用ICT教材作成支援 Gary Ross & John Ertl
「グローバル人材育成を目指す共通教育用 e-Learning 英語教材」(代表)(新規)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

内山研究グループ

Uchiyama Research Group

沿革 2011年4月に、本学の学際科学実験センター専任教員（創薬科学類兼任）である内山正彦（准教授）が創薬科学類の卒業研究生を担当することが可能となったことに伴い、内山研究グループが発足し、大学院も担当することとなった。2014年12月現在、教員は内山のみであり、大学院生（博士前期課程 創薬科学専攻）1名が在籍している。

教育 **博士後期課程**：内山は、大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程を兼任しており、講義科目「環境有機合成化学」を開講する。

博士前期課程：内山は、大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程を兼任しており、講義科目「大学院有機化学 V」を担当する。また、修士論文に係る研究指導として、実験に関する討論や学会発表指導、学生による論文紹介での討論などを行っている。

薬学類・創薬科学類：内山は、専門科目「有機化学 IV」、「有機化学演習 IV」、「有機機器分析」を担当する。また、他教員とともに、学生実習「有機化合物の扱い方を学ぶ」を担当する。

研究 セリウム(IV)や銅(II)反応剤を用いた、実用的で環境に優しい酸化的ラジカル反応の開発研究を行っている。2013～2014年には、主に以下のテーマについて研究を行った。

また、詳細については割愛するが、当研究グループが有する有機化合物の精製と構造解析に関する知識・技術を駆使して、理工研究域自然システム学系の環境生物反応研究室との共同研究も行った。（ある種のメチロバクテリウムが産生する抗酸化性赤色色素の単離・構造解析）

A) セリウム触媒と酸素を用いた酸化的ラジカル反応の開発

酸化的ラジカル反応に利用可能な一電子酸化剤として、 $Mn(OAc)_3$ や CAN（硝酸二アンモニウムセリウム）などの各種金属酸化剤が知られているが、いずれも目的の反応を行うためには化学量論量（通常は2当量）を必要とすることから、環境及びコスト面での課題の解決が望まれている。我々は、比較的低毒性で安価である Ce 触媒と、酸化剤としてコスト面や環境面で理想的な酸素（空気）とを組み合わせた低環境負荷型酸化的ラジカル反応の開発研究を行っている。

一般に、Ce(III/IV)レドックス対の標準酸化還元電位が大きい（ $E^0 = 1.61\text{ V}$ ）ため、Ce(IV)の一電子酸化力は強く、古くから合成化学に用いられている CAN も非常に強い酸化剤である。そのイメージから、反応の触媒化に必要な Ce の3価から4価への再酸化には強い再酸化剤が必要であると錯覚しやすいが、CAN ほどの強い酸化力を求めなければ酸素でも十分に再酸化が可能である。実際、Ce(III/IV)レドックス対の酸化還元電位は、周りの環境（キレーションや pH など）の影響を受けやすく、適切な配位子がキレーションした状態や高 pH 条件下では酸化還元電位が低下し、酸素（空気）によって3価から4価への速やかな酸化が起こることが知られている。このことは、用いる配位子の構造や pH 条件をうまく設定することで、Ce 触媒の活性（4価の酸化力と3価からの再生力）がチューニング可能であることを示唆している。

このような考えのもと、触媒として酢酸セリウム(III)、キレーション配位子としてジエタノールアミン、酸化剤として酸素を用いて *N*-ヒドロキシカルバメートと反応させたところ、ニトロソカルバメートが生成し、反応系内にあらかじめ1,3-ジエンを共存させた場合にはニトロソ Diels-Alder 反応が効率良く進行することを見出した。最近、別の研究グループによって銅触媒と酸素を用いた同タイプの反応が報告されているが、より無害な Ce 触媒が利用可能であると確認できたことは重要な知見である。現在のと

第2章 各研究室別概要及び業績

ころ、反応速度と必要な触媒量に若干の問題があるため、これらの改善に向けて研究を進めている。

B) 銅(II)反応剤を用いた1,3-ジカルボニル化合物とアリルシラン類の酸化的カップリング反応の開発

先に述べたように、酸化的ラジカルC-C結合形成反応に用いられる一電子酸化剤として、Mn(III)やCe(IV)が最もよく知られているが、Cu(II)反応剤もそのような酸化剤の一つである。しかし、これまでCu(II)は、Mn(III)やCe(IV)を用いる反応において補助役として共存させる形で用いられ、反応の収率向上に重要な役割を果たすことが多いものの、Cu(II)反応剤単独で可能な酸化的ラジカルC-C結合形成反応はほとんど報告されていなかった。

そこで我々は、Cu(II)のカチオン性を高めて反応性を向上させれば、Cu(II)反応剤のみでもMn(III)やCe(IV)と同様の反応が可能になるものと考え、研究を行った。

1,3-ジカルボニル化合物とアリルシランをCe(IV)やV(V)で処理すると、1,3-ジカルボニル化合物の活性メチレンやメチン炭素上でアリル化が進行することが知られていることから、この反応をモデル反応として選択し、種々のCu(II)反応剤を用いて検討した。その結果、Cu(BF₄)₂の無水物が他のものに比べて格段に良い結果を与え、反応溶媒はアセトニトリルが最適であることを見出した。また、調製が難しく、再現性に課題があったCu(BF₄)₂の無水物の調製法に改良を加え、短時間で再現性良く調製することを可能にした。この手法で調製したCu(BF₄)₂を用いた場合、1,3-ジカルボニル化合物のアリル化反応が速やかに進行し、また収率も大きく改善することが判明した。更に検討した結果、市販のCu(OTf)₂無水物では目的とする反応が僅かしか進行しなかったが、反応系内にピリジンを添加することで劇的に反応が促進されることが明らかとなった。

研究内容のキーワード：一電子酸化，ラジカル，セリウム，銅，低環境負荷型反応

*	
教員リスト	大学院学生数
准教授：内山 正彦	博士前期課程：1名
*	*

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	
2013年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2014年	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
計	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

山下研究グループ

Yamashita Research Group

沿革 2011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（松永司教授主宰）より独立し、金沢大学医薬保健研究域薬学系・山下研究グループとなる。

教育 博士後期課程：「細胞増殖制御学」「細胞周期調節学」の講義を担当している。山下研究グループとして独立後は、博士後期課程には学生が所属していないため、課題研究に関する指導は行っていない。

博士前期課程：「タンパク質の機能制御機構」の講義を担当している。「課題研究」としての修士論文の研究指導は、山下研究グループとして独立後は学生が所属していないため行っていない。

薬学類・創薬科学類：共通教育基礎科目として、1年前期に「生物学Ⅰ」、専門科目として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、微生物の取扱いおよび、遺伝子工学の基礎等を担当している。

研究 細胞の増殖や分裂においては、ゲノムを安定に次世代へ伝えるために、時空間的に正確なタンパク質の活性化や不活性化が保障されており、その秩序だった制御は細胞周期と呼ばれている。従って、細胞周期制御の破綻はゲノムの安定性維持を脅かし、突然変異や染色体異常を誘発しがんなどの疾患の原因となる。細胞周期の秩序だった進行は、いわゆる細胞分裂周期進行に関わる因子のみならず、ゲノムやタンパク質や細胞膜などの非ゲノム性の細胞構成因子が損傷をうけた時に活性化される、広義の細胞周期チェックポイント機構が作動することにより、次世代へのゲノムの安定的な伝達が保証されている。

当研究グループでは、DNA損傷やその他の非遺伝毒性ストレスで活性化される細胞の応答反応を、細胞周期の進行制御という観点から分子的に理解することを目指しており、ヒトがん由来の培養細胞やラット由来の初代培養細胞を用いて研究を進めている。当該期間には主に以下のテーマについての研究を行った。

A) Cdc25B の非遺伝毒性ストレスによる分解機構の研究

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分解が誘発されることを発見した。その分解には、主としてストレス応答性 MAP キナーゼの JNK 関わり、p38 も弱いながら分解を誘発することが分かった。これらのキナーゼによる Cdc25B 分子中のリン酸化部位の解析の結果、Ser101 と Ser103 が分解にかかわるリン酸化部位であることが判明した。このようなストレスによる Cdc25B の分解は、プロテアソーム阻害剤により抑制されることから、ユビキチン化が介在することが示唆された。解析の結果、 β TrCP を F-box タンパク質とする SCF $^{\beta$ TrCP により、JNK による S101/S103 のリン酸化依存的に Cdc25B がユビキチン化されることが判明した。さらなる生化学的な解析により、JNK 誘発性 Cdc25B のユビキチン化に必要な β TrCP の結合部位は、当初考えられていたコンセンサス様配列以外に、その配列のすぐ上流に位置する PEST 様の配列が必要であることが明らかとなった。また、その配列へのアミノ酸置換の実験より、リン酸化が必須であることが示唆された。

現在は上述の成果を発展させて、Cdc25B のみならず、同様の制御を受ける Cdc25A について、タンパク質の安定性にかかわるリン酸化を制御する因子、特に安定化に変わると考えられるタンパク質脱リン酸化酵素の本体を解明すべく、研究を進めている。

B) ラット由来初代大腸上皮培養細胞の DNA 損傷初期応答に関する研究

第2章 各研究室別概要及び業績

加熱食品中に含まれる突然変異原および化学発がん物質である PhIP は、ラット大腸粘膜上皮に腫瘍を誘発するとともに、ヒトの血中濃度が高いためヒトへの発がんリスクが疑われる。PhIP は DNA 損傷性の発がん物質であるため、PhIP のラットへの投与により大腸粘膜上皮細胞には DNA 損傷応答 (DDR) が誘発されると考えられるが、その生化学的変化の解析はラット個体を用いた研究では困難である。本研究では PhIP 曝露による DDR の初期過程の解析を大腸上皮由来の初代培養細胞を用いた解析を行っている。特に、DNA 損傷応答性の癌抑制遺伝子である p53 および DNA 損傷応答性キナーゼである Chk1 について、リン酸化や下流の遺伝子の発現等に注目して研究を進めている。

C) HIV のゲノムにコードされるアクセサリー遺伝子, Vpr の DNA 損傷応答誘導作用の研究

Vpr は HIV のゲノムにコードされるアクセサリー遺伝子の一つであり、DNA 損傷を誘発することが知られている。この DNA 損傷誘発作用は、HIV のゲノム DNA が宿主のゲノムに組込まれるために必須の機能と考えられている。これまでの当研究グループおよび共同研究者の研究成果により、Vpr の発現は宿主の G2 期から M 期さらには M 期から G1 期への進行を攪乱し、宿主細胞にゲノム不安定性を誘導することが明らかにされている。

その成果に基づいて当研究グループでは、Vpr を強制的に発現させたときに宿主細胞において引き起こされる DNA 損傷応答の分子機構の解明を目指して研究を進めている。特に当研究グループは癌抑制遺伝子であり DNA 損傷応答のキー遺伝子である p53 の動態を解明すべく研究を進めている。最近新たに、Vpr の発現誘導が可能な細胞株を分離したので、これらの細胞を使用して研究を進めている。

研究内容のキーワード：細胞周期，ストレス応答，DNA 損傷応答，発がん

教員リスト

准教授：山下 克美

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	
2013年	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)
2014年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)

共同研究

- 国立国際医療センター研究所 石坂幸人
 1. Vpr 由来の細胞膜透過性ペプチドを用いた細胞へのタンパク質導入法の開発
 2. Vpr が宿主細胞に誘発する DNA 損傷応答の研究
- 国立がんセンター研究所 中釜 斉, 筆宝義隆
非遺伝毒性細胞ストレスの分子機構および、ラット由来初代大腸上皮細胞における DNA 損傷初期応答の研究

科学研究費

- 2013 年 (平成 25 年度) 国立国際医療研究センター「国際医療研究開発費」(代表・石坂幸人) 山下克美 (継続)
「当センターで発明されたペプチドベクターによる安全な細胞形質転換法開発」(継続)
- 2013 年 (平成 25 年度) 厚生労働科学研究費補助金・第 3 次対がん総合研究事業 (代表・筆宝義隆) 山下克美
「疾患モデル動物を用いた環境発がん初期過程の分子機構及び感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究」(継続)
- 2014 年 (平成 26 年度) 厚生労働科学研究費補助金・エイズ対策研究事業 (代表・石坂幸人) 山下克美 (新規)
「Vpr による p53 不活性化機構」

寄附講座

環境健康科学講座

Environmental and Health Sciences

沿革

2012年4月金沢大学大学院医薬保健学総合研究科に開設(太田富久特任教授, 只野武特任教授)。

2012年4月に川畑哲郎が助教として採用された。2013年3月に川畑哲郎助教が熊本大学薬学部助教として転出した後, 同年6月から8月の3か月間, 石橋範人が助教として勤務した。2015年3月に只野武特任教授が退職し, 2015年4月に環境健康科学講座が更新された(太田富久特任教授)。同年6月に張莉が助教として採用された。

教育

集中講座: 天然生理活性物質探索法, 天然機能分子構造解析, 自然科学特別演習

共通教育: 全学の1, 2年次生を対象とした「途上国の環境と疾病と対策」(担当吉田栄人教授)を分担した。

研究

主たる研究テーマは, 医薬品・機能性食品素材の機能性評価に基づく生物活性を示す天然有機化合物の探索と生物活性評価及び生活環境保全に寄与する重金属汚染処理研究の2点に集約される。

1. 生活習慣病の予防に寄与する医薬品・食品素材の健康機能性評価と関与成分の探索研究

薬用植物などの医薬品素材と地場農産物など食品素材の未利用機能の探索と機能性成分の解明を基盤とする生活習慣病に関する予防医学的な有効性評価法の開発と安全性評価に係る教育・研究を実施した。具体的には, 主として各種食品および医薬品素材が腸管免疫系など上皮細胞系に及ぼす健康効果の解明をめざし, 腸管免疫賦活作用や抗酸化, 抗炎症作用といった, 皮膚などの上皮細胞増殖に及ぼす作用, あるいは白色脂肪細胞における脂肪蓄積阻害作用などの有効性・安全性評価研究を行った。

医薬品・食品素材に関する研究において, 寄附講座では「生活習慣病の予防に寄与する健康機能性」に焦点を定め, 以下に代表される成果を上げることができた。それらは平成25年度(2013年)と26年度(2014年)の2年間に, 5編の論文報告と8件の特許申請に結び付いている。

1) スイゼンジン(キンジソウ)の健康効果

環境健康科学講座では野菜や果実類の機能性評価研究を行っており, 抗酸化活性や免疫賦活活性を示す地場産物を数種選択した折りに, それらの中でもキンジソウは活性が高かった。キンジソウ地上部の熱水抽出エキス, あるいは葉部の乾燥粉末をマウスに投与することにより, 肥満の予防効果, HDLコレステロールの増加, 及び, 血糖値の制御作用が認められ, これらが低分子及び高分子量画分にも認められた(「スイゼンジンを用いた血糖降下剤」, 特許第5593349号)。

キンジソウの水性エキスが高い免疫賦活活性を示すことを明らかにした。その作用は, ヒトの末梢血単球由来樹状細胞の誘導能(CD80の発現増強)及び, 成熟化(CD83の発現増強)の2面から成ることも判明した。また, その作用は免疫賦活剤であるピシバニールと同程度の強さであり, この結果は野菜が医薬品と同様の免疫賦活活性を持つことを科学的に証明した希有の例である(「スイゼンジンを用いた医薬組成物」特許第5111725号)。

2) 乳酸菌の機能性

講座においては免疫調節作用について研究しており, 数種の知財申請に至った(「消化管免疫調節乳酸菌組成物及び消化管免疫調節乳酸発酵食品」特許公開2014-000026; 「免疫抑制乳酸菌組成物及び免疫抑制乳酸発酵食品」特許公開2013-188198; 「免疫活性化乳酸菌組成物及び免疫活性化乳酸発酵食品」特許公開2013-188197; 「消化管免疫制御組成物」特許公開2013-166730)。また, ある種の乳酸菌が腸管リンパ細胞において, インターフェロン α/β などウイルス感染を防御する遺伝子群の発現を選択的に誘導することを見出した(「ウイルス感染予防乳酸菌組成物及びウイルス感染予防乳酸発酵食品」特許公開2013-188196)。

3) 南米産薬用植物タヒボの機能性

南米産薬用植物タヒボに含有される抗炎症成分の単離・構造決定を行い、研究報告書(研究業績1, 4)としてまとめた。6種の新規成分はタヒボエキス末の酢酸エチルエキスを各種クロマトグラフィーにより分画し、高速液体クロマトグラフィーにて精製することにより得られ、単離した化合物について分光学的手法により化学構造を解析・構造決定した。

ヒト単球系細胞株 THP-1 を用いたサイトカイン産生に及ぼす影響を評価した結果、新規成分のうち5種は、最終濃度 20 μM において、炎症性サイトカインである TNF-α および IL-1β の産生を抑制した。

ラット好塩基性白血病細胞株 RBL-2H3 を用いて抗アレルギー活性を評価したところ、4種に活性が認められたことから、これらは脱顆粒を抑制し、ヒスタミン遊離を抑制することで、抗アレルギー作用を示すことが考えられた。

新規成分のうち1種は A549 細胞株において細胞周期停止とアポトーシスを示した。

4) イチゴの抗肥満作用

イチゴエキスから発する香気成分をマウスに暴露(香りを嗅がせる)することによって抗肥満効果を示すことを見出した。この研究は以前に行った in vitro 実験で、白色脂肪細胞における脂肪蓄積阻害作用を示したことに基づいて行ったものである。

2. 生活環境保全に寄与する重金属処理剤及び処理法の開発研究

放射能汚染の除去法研究開発で培った汚染除去剤の考え方を、一般的な重金属汚染土壌や有機化合物汚染土壌へ応用し、簡易な除染技術の確立と実用化を目指して研究を進めて得た成果について特許申請を行った(特許出願 2012-160394)。最近では、汚染処理剤を布に塗布した除染布を開発し、重金属汚染処理法の簡易化研究を行っている(特許出願 2013-136114)。

研究内容のキーワード：生理活性天然有機化合物、腸管免疫、抗炎症、抗肥満、キンジソウ、乳酸菌、タヒボ、イチゴ、除染、汚染処理

*

教員リスト

特任教授：太田 富久

特任助教：張 莉

外国語による学術論文

	総数(うち学生筆頭)
2013年	3 (1)
2014年	1 (1)
計	4 (2)

1) Zhang, L., Hasegawa, I., Tatsuno, T., Kawabata, T., Ohta, T., Tadano, T., New compounds from *Tabebuia avellaneda*, *Heterocycles*, 2014, 89 (3), 731-738.

2) Mitani, K., Takano, F., Kawabata, T., Allam, A. E., Ota, M., Takahashi, T., Yahagi, N., Sakurada, C., Fushiya, S., Ohta, T., Suppression of melanin synthesis by the phenolic constituents of sappanwood (*Caesalpinia sappan*), *Planta Med*, 2013, 79 (1), 37-44.

3) Kawabata, T., Uchida, C., Kato, H., Tsubata, T., Takano, F., Ohta, T., Melanogenesis-modulating diketopiperazine derivatives from *hypocrea* spp., *Heterocycles*, 2013, 87 (2), 417-422.

4) Suo, M., Ohta, T., Takano, F., Jin, S., Bioactive phenylpropanoid glycosides from *Tabebuia avellaneda*, *Molecules*, 2013, 18 (7), 7336-7345.

*

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
2013年	1(0)	0(0)	1(1)	2(1)
2014年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	1(0)	0(0)	1(1)	2(1)

○Takimoto, Y., Suzuki, N., Kawabata, T., Tadano, T., Ohta, T., Tokuda, H., FengHao, X.U., Inoue, M., ハトムギ *Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf の有用成分に関する研究, A Study on the Useful Components of Adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf), 日本補完代替医療学会誌 10 (2) 2013 69-74.

○太田富久「タヒボ」(株)ヘルス研究所 2014.

特許申請状況

- 太田富久 スイゼンジナを用いた血糖降下剤 特許第 5593349 号 (2014)
- 太田富久 環境中の放射性物質低減方法及び装置、並びに、放射性物質吸着剤を含む糸及びシート (特願 2013-136114, 2013)
- 太田富久 消化管免疫調節乳酸菌組成物及び消化管免疫調節乳酸発酵食品 特許公開 2014-000026 (特願 2012-136648, 2013)
- 太田富久 免疫抑制乳酸菌組成物及び免疫抑制乳酸発酵食品 特許公開 2013-188198 (特願 2012-80127, 2012)
- 太田富久 免疫活性化乳酸菌組成物及び免疫活性化乳酸発酵食品 特許公開 2013-188197 (特願 2012-80120, 2012)
- 太田富久 ウイルス感染予防乳酸菌組成物及びウイルス感染予防乳酸発酵食品 特許公開 2013-188196 (特願 2012-80116, 2012)
- 太田富久 消化管免疫制御組成物 特許公開 2013-166730 (特願 2012-31997, 2012)

- 太田富久 特定元素除去方法 特許公開 2013-148569 (特願 2012-160394, 2012)

共同研究

- 太田富久 付加価値のある農作物のブランド化 株式会社カロツェリアジャパン 2013 年
- 太田富久 有用植物由来薬効物質の探索 株式会社薬用植物研究開発センター 2013 年
- 太田富久 米を原料としたヘルスケア食品の開発 株式会社福光屋 2013 年
- 太田富久 ブラジル産植物由来薬効物質の探索 株式会社薬用植物研究開発センター 2014 年
- 只野 武 量子水の血糖値に対する有効性評価の研究 2014 年
- 只野 武 金時草の成分分析に関する研究 北海道科学技術総合振興センター 2014 年

その他

- 太田富久 寄附講座への寄付金 2013 年度
- 太田富久 寄附講座への寄付金 2014 年度