

第1章 薬学系の現状と課題

1. はじめに

1-1. 薬学系組織の概要

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、教員個々の所属部局の多様化と、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。本稿では平成27年1月～平成29年12月の期間を対象にしており、平成29年12月現在の薬学系組織の概要を以下に記す。

教員の主たる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および助教各1名、学際科学実験センター所属の准教授1名、環日本海域研究センター所属の准教授1名、先進予防医学研究センター（旧 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3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、学際科学実験センター所属、環日本海域研究センター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、薬剤師国家試験受験資格が得られる薬学類（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3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とっており、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、卒業研究配属についても、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名以上を割り振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。

大学院教育課程としては、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）があり、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では、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及び留学生を入学者として受け入れ、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では、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

分野で行政に携わる者などの育成・輩出を目的としている。薬学専攻博士課程では、薬学類をはじめとする6年制学科の卒業生を入学者として受け入れ、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では、それぞれ平成27年および28年3月に第一期生が修了し、その多くがこれらの職種に就いている。両専攻とも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：松永 司)

精密分子構築学	教授	大宮 寛久
	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
	准教授 (RP)	倉石 貴透
	助教	野中さおり

遺伝情報制御学	教授	松永 司
	准教授	猪部 学
	准教授	若杉 光生

臨床薬物情報学	教授	松下 良
	教授	荒井 國三
	准教授	石崎 純子
	准教授	菅 幸生
	助教	石田奈津子

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
	助教 (RP)	荒川 大

ワクチン・免疫科学	教授	吉田 栄人
	准教授	伊従 光洋
	助教	田村 隆彦

第1章 薬学系の現状と課題

薬物代謝安全性学	教授	中島 美紀
	准教授	深見 達基

薬理学	教授	金田 勝幸
	准教授	檜井 栄一
	助教	出山 論司

衛生化学	教授	鈴木 亮
	准教授	鳥羽 陽

分子生薬学（薬用植物園）	准教授	佐々木陽平
	助教	安藤 広和

国際保健薬学	准教授	坪井 宏仁
	助教	吉田 直子

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	高橋 広夫
	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薬学系から継続的に発信する必要がある。そのため、平成 28 年度に教員配置計画（後述）を見直し、新たに 3 つ目の主要研究課題を追加・運用してきた。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、教員配置計画の主要研究課題の中心に位置づけられているため、教員配置計画の推進がこれら研究分野の強化に繋がることになる。一方で、分野横断的研究や学内外の研究組織との研究連携・共同研究をいっそう促進するためには、既存の教員配置計画だけでは十分とは言えないので、その検証と改善を継続的に検討していく必要がある。

医療の高度化や創薬におけるイノベーションに加えて、情報通信、人工知能、ビッグデータ解析をはじめとする様々な技術革新に伴って、研究の環境や方向性などが大きな転換期を迎えている。これらの状況に対応しつつ次世代を先導するためには、核となる研究分野を設定するとともに、これらを推進する研究者の確保や育成、さらに新たな研究組織や制度改革が必要と考えられる。こうした背景のもと、平成 27 年度に設置が認められ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）や、同年に採択された先魁プロジェクト（後述、29 年度で終了）は、いずれも研究室や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探りつつ、分野横断的研究を進めるものである。これらの研究プロジェクトは、新たに採用した薬学系所属の若手リサーチプロフェッサー 1 名（テニユア・トラック助教、平成 27 年度採用）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、平成 27 年度採用）が中心となって、広く薬学系教員との協力体制のなかで、現在も推進されている。一方、平成 29 年には、データサイエンス分野の強化を目指して同分野を専門とする卓越研究員（テニユア・トラック准教授）を採用した。今後は医療系教員との連携に基づいた医薬品の作用・副作用情報解析など、薬物治療分野での次世代型研究への展開を目指す。将来的には、こうした体制を通して広く異分野に通じた薬学研究者を育成することにより、新しい学問領域の開拓を目指す。同時に新たな研究拠点を学内に形成し、学内外、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ことを目標とする。

教育面については、薬学教育に共通の指標である薬学教育モデル・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

第1章 薬学系の現状と課題

供することが求められる。一方で、上述するとおり、目覚ましい速度で発展する高度医療や創薬イノベーションを担い、様々な技術革新によってもたらされる多様性の時代において活躍できる薬学人材育成を目指して、新たな科目の導入を視野に入れたカリキュラム改革を進める必要がある。

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さらに導入・増加する必要がある。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さらなる整備を図る。

薬学4年制課程卒業生が薬剤師国家試験受験資格を得るための経過措置においては、6年制正規生と同等の教育環境のもとで不足科目を履修することが求められている。本学薬学系では、事前及び実務実習人数枠の制約のため、単年度あたりの履修人数を薬学類生（定員35名）と併せて40名に制限している。平成27年度～平成29年度における履修希望者数は、極端な増加は見られず5名程度で推移しており、博士前期課程創薬科学専攻修了生の就職や進路に対する適切な支援・指導の結果、安易な動機による資格取得希望者が抑えられているものと考えられる。経過措置は平成29年度入学生まで適用されることから、引き続き指導をする必要がある。

薬学教育6年制への移行に伴い、本学薬学系の大学院教育課程も前述のとおり大幅な変更が行われた。医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程への進学については、創薬科学類（定員40名）卒業生のほぼ全員が進学し、外国人留学生と併せて入学定員38名は毎年十分に充足されている。一方で、同専攻博士後期課程（入学定員11名）および同研究科薬学専攻博士課程（入学定員4名）については、内部進学者数は低迷している。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では、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及び留学生を入学者として受け入れ、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では、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・環境等の分野で行政に携わる者などの育成・輩出を目的としている。薬学専攻博士課程では、薬学類をはじめとする6年制学科の卒業生を入学者として受け入れ、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では、それぞれ平成27年および28年3月に第一期生が修了し、その多くがこれらの職種に就いている。両専攻とも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。

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。この結果、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。

教員の異動や人材育成方針の見直しの他、教員配置計画の変更、様々な社会背景の変化に伴う研究の課題や方向性転換などに応じて、薬学系のミッションの見直しが必要と考えられる。

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」、「健康な長寿社会の実現を目指した薬学研究分野」、および「国際的観点から地域医療に貢献できる高度医療薬学研究分野」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的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 22 名，協力教員 1 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を進める。

担当者：吉田栄人，他 19 名，協力教員 5 名

主要研究課題3：国際的観点から地域医療に貢献できる高度医療薬学研究

超少子高齢社会、生活習慣病の蔓延、新興、再興感染症の脅威、国民の健康および生活の質(QOL)への意識向上などの医療に対するニーズの高度化、多様化に伴い、臨床におけるリスクとベネフィットを考慮したマネジメントおよびリスクコミュニケーションが重要になってきている。そのために薬物治療等の医療薬学分野において基礎と臨床両面から実臨床に役立つエビデンスをリバーストランスレーショナルリサーチ等の手法を用いて創出し活用を目指す。特に、臨床で活用されることを考慮し、地域に根ざした国際的観点でのアドバンストな医療薬学研究を実践する。更に、薬剤師および薬学研究者として、様々な医療情報および医薬品情報や得られたエビデンスを的確に解析、解釈し伝えるコミュニケーション能力等を有する薬剤師および薬学研究者等教育養成プログラムの開発を行う。

担当者：松下 良，他 5 名，協力教員 3 名

2-3. 財務状況

薬学系における平成 27 年度～平成 29 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。

科学研究費補助金（間接経費を含む）

年 度	平成 27 年度		平成 28 年度		平成 29 年度	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額
特定領域研究	0	0	0	0	0	0
新学術領域研究	3	11,310,000	0	0	2	6,790,000
基盤研究（S）	0	0	0	0	0	0
基盤研究（A）	1	18,200,000	1	11,830,000	1	8,450,000
基盤研究（B）	10	47,060,000	13	66,170,000	14	70,850,000
基盤研究（C）	20	26,403,000	18	30,550,000	19	30,290,000
挑戦的萌芽研究	10	16,120,000	7	10,750,000	5	7,280,000
挑戦的研究（萌芽）	0	0	0	0	1	2,210,000
若手研究（S）	0	0	0	0	0	0
若手研究（A）	0	0	0	0	0	0
若手研究（B）	7	11,830,000	7	12,480,000	6	10,400,000
研究活動スタート支援	0	0	0	0	0	0
奨励研究	0	0	0	0	0	0
特別研究員奨励費	8	7,640,000	6	5,500,000	5	4,500,000
合 計	59	138,563,000	52	137,280,000	53	140,770,000

外部資金（間接経費を含む）

年 度	平成 27 年度		平成 28 年度		平成 29 年度	
	件数	金額	件数	金額	件数	金額
受託研究	10	48,031,700	3	14,591,000	7	43,288,000
受託事業経費	5	10,394,500	5	8,092,150	3	9,883,818
補助金	1	40,460,000	1	41,040,000	0	0
民間等との共同研究	10	10,900,000	7	11,950,000	7	16,444,203
寄附金	35	33,488,520	43	48,446,889	42	58,490,375
合 計	61	143,274,720	59	124,120,039	59	128,106,396

2-4. 新学術創成研究機構，先魁研究

平成 27 年 1 月～29 年 12 月の期間内に薬学系が中心となって進めてきた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

平成 27 年度から進めてきた研究プロジェクトである。有機化学を専門とする若手主任研究員を中核に据え、薬学系内外の教員との協力により多面的な異分野融合研究を推進するもので、現在も継続中である。

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）

平成26年度戦略的研究推進プログラム先魁プロジェクトに応募・採択され、以下の概要のとおり研究を推進し、高い評価を得た。プロジェクト終了後も若手研究員（リサーチプロフェッサー）が中心となって引き続き研究を推進している。

プロジェクト実施期間：平成27年度～28年度

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：ミッションの再定義にも記載されているとおり、本学薬学系の強みである毒性学・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），荒川 大（リサーチプロフェッサー：テニユア・トラック助教），玉井郁巳 他8名（プロジェクト担当者）

最終評価結果：総合評価A 概ね高く評価できる

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、2019年度入試よりAO入試枠（薬学類および創薬科学類）と理系一括枠（創薬科学類）は学類別の募集とし、それ以外の一般入試枠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

抑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 年度から新しいカリキュラムでの教育を行った。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を、実施してきた。

3-2. 学生募集・入学試験

平成 18 年（2006 年）から 6 年制の薬学科（現薬学類）と 4 年制の創薬科学科（現創薬科学類）の 2 学科制が導入された後、平成 27 年（2015 年）1 月から平成 29 年（2017 年）12 月までの変革および平成 30 年からの入試改革案について述べる。平成 27 年（2015 年）1 月の時点では、入試は一般（70 名）、AO（5 名）、帰国子女、私費外国人が実施予定されていた（（ ）内は定員，他は若干名）。平成 29 年（2017 年）12 月では、入試は一般（70 名）、AO（5 名）、帰国子女、私費外国人、国際バカロレアが実施予定となっていた。

この時期は、文科省からの指導で高大接続改革を目指してディプロマポリシー、カリキュラムポリシーの設定と公表、そしてアドミッションポリシー（AP）を大学の入試要項に盛り込むことが要求された時期で、求める人材を学科ごとに記載する他、試験ごとの AP も盛り込まれた。なお、文科省の高大接続改革は最終案が 2016 年 3 月に出された。以後、文科省の指導・大学法人の方針により入試システムの改革がなされ、平成 29 年入試要項では求める人材を学科ごとに一般と AO 別に、選抜の基本方針を入試別（一般、帰国子女、AO、私費外国人、国際バカロレア、理系一括）に示すこととなった。薬学系選抜の基本方針は、高い基礎学力と理数英科目での秀でた学力となっている。近年さまざまな大学において、大学入学センター試験を課して学力を確保する傾向が強まっているが、薬学系では先進的にそのような入試制度を構築してきたといえる。この観点から文科省通達に従って、アドミッションポリシーの具体化を行ったが、大学全体の文言に合わせて変更を追加した経緯となっている。

国際バカロレアは文科省からの要請により大学として導入が決定され、平成 28 年度入試から設置された。薬学系では 2016 年 6 月に入試詳細と AP、CP、DP を決定した。面接だけで合格となるため、薬学系では受験基準が高いレベルに設定されており、これまで受験者はいない。理系一括（2 年次から専門課程履修）は大学法人の方針で平成 30 年度から後期日程で実施され、薬・創薬一般入試とは異なる理科 1 科目での入試、2 年進学時の分科となる。創薬科学類 2 名の定員供出となっているが、薬学類は薬剤師教育カリキュラムが 1 年次から組まれていて、2 年次からの履修では履修不可となるためである。創薬科学類でも 4 年次の履修が必須となる課題を抱え、研究室配属条件等の見直しが課題となっている。

第1章 薬学系の現状と課題

英語外部試験の導入が文科省から2014年7月に発表され、薬学系も2016年3月にAOに導入を決めた。問題となった得点の換算は大学に一任となっており、2019年度AOに初めて外部試験の換算得点によるセンター点が出現した。AOでのセンター点は基準点方式であり、入試の成績に直接反映されるものではないが、センター英語得点との間には30点近い差があったことから外部試験導入の難しさを示唆している。

様々な改革の中であって、薬学系も博士課程人材不足に頭を悩ませており、AOで博士人材を優先的に取る方向に舵を切った。2018年度（平成30年度）より大学院博士後期課程への進学を条件に薬学、創薬科学でそれぞれ3名、6名を分科して取ることにした。また、基準点（75%以上）のセンター試験得点を出願資格とし、出願日をセンター試験直後に設定し、面接と小論文での1日試験で合否を決定することとした。センター試験の学科は一般選抜と同じとしたが、配点は一般選抜とは異なり数英重視とした。

高大接続改革の流れとは別に大きな教育改革の影響を受けたのが、2016年度（平成28年度）入試であった。このときの入試はちょうど新課程の1年目に当たり、センター試験も新課程と旧課程双方の問題が別々に出題されるなど前代未聞の入試となった。薬・創薬のセンター試験に関しては旧課程が有利であった。金沢大学の個別試験は新旧共通の問題とすることで入試業務の肥大を避けるとともに新旧課程の有利不利を避けることとなった。

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）、平成28年度より変更となる国社英について、これまでの入試に揃える形で決定した。その他、帰国子女入試については前期同様の配点の変更、私費外国人留学生入試については配点の変更と大学の方針に合わせたwebでの公表について提案が行われた。

センター難化時に前期倍率が下がるのを防ぐため、平成27年度からセンター試験で失敗しても取り戻す機会ができるように前期個別試験の配点を、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点してセンター800点、個別1200点の計2000点に変更した。各科目を同じ重み付けにした理由は、いずれかの科目に重きを置くと得意でない受験者が逃げる等を避けるためであり、事実過去の入試例に当てはめても逆転が少なかった。

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た。このことと関連して、最近、高校に啓蒙して回った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。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が、AO入試の今後の課題である。

薬学系（薬学類・創薬科学類）では、学類別の入学試験を実施せず、一括して行なっている。入学後に十分に時間をかけて自分自身の適性や希望を見極めて、いずれの学科に進学するか決定することになっている。現状では、薬剤師免許が取得できる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。あるいは創薬科学の学生教育に新しい風を吹き込んで学生が希望を持って勉強するような環境を整えることが望ましい。

入学生の地域分布を解析すると、平成 21 年度、23 年度、25 年度は北陸 3 県出身者が半数を占めた。第 1 回新課程受験者の翌年となる平成 29 年度は過去に受験者がいない地域から受験者が集まり全体では 4 倍と高い倍率となった。この年の北陸 3 県出身者は 1/3 強と受験者の地域分布に大きく依存することがわかった。

総受験者数の低減に伴い入学者の学力には、特にボーダー周辺ではゆるやかな低下傾向が認められており、さらなる入試改革と入学後の補習教育の充実が検討課題になるものと予想される。

3-3. 学類選択

一般入試枠の薬学類・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。まだ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いる。なお、本学教員も他大学で実施される CBT

第1章 薬学系の現状と課題

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。平成 22 年度以降はトラブルなく実施していたが、平成 28 年度末のシステム更新に伴い、平成 29 年 9 月の体験受験において短時間の通信障害が多数発生した。システム納入業者の富士通北陸システムズおよびメディア基盤センタースタッフの協力により、平成 29 年末には通信障害が解消され、平成 30 年 1 月の第 9 回本試験は問題なく実施された。

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、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）および第 12 期（平成 29 年度）に担当した。

平成 27～29 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 29 年度の第 9 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 27 年 9 月 10 日（木）第 7 回体験受験実施：受験生 40 名
- 平成 28 年 1 月 14 日（木）第 7 回本試験実施：受験生 40 名（うち博士後期課程 2 名および科目等履修生 3 名）
- 平成 28 年 9 月 8 日（木）第 8 回体験受験実施：受験生 39 名
- 平成 29 年 1 月 12 日（木）第 8 回本試験実施：受験生 39 名（うち博士後期課程学生 1 名および科目等履修生 3 名）
- 平成 29 年 9 月 7 日（木）第 9 回体験受験実施：受験生 40 名
- 平成 30 年 1 月 11 日（木）第 9 回本試験実施：受験生 40 名（うち科目等履修生 5 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。試験結果は、全員合格の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・薬学部に通用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床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7期生まで卒業している。この間、本学新卒者の薬剤師国家試験合格率は100%(H23), 97.1%(H24), 97.2%(H25), 94.3%(H26), 97.1%(H27), 100%(H28), 100%(H29)と推移し(100%でないH24~27も国立大学中2位)、継続して高い合格率を維持している。全国の平均合格率が平成23年度の95.3%から平成25,26年度に70%強まで低下した後、最近では85%前後で推移しているが、本学は影響を受けずに安定して高い合格率を維持していることは特筆すべきことである。この理由としては、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、アカンサス薬局・本学附属病院・市中薬局における実務実習を通じた充実した臨床教育によるものと考えている。今後も高い合格率を堅持し、これまで同様、中部地区で主導的役割を担う薬剤師人材を養成していくとともに、低い水準の博士課程進学率を改善し、薬剤師資格と学位(博士)の両方を有する人材を育て、次代の薬学教育・研究を支える大学教員・研究者を積極的に輩出していく必要がある。

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(博士前期課程および博士後期課程)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。

4-1. カリキュラム

本学が育成する人材像を具体的に示した金沢大学大学院<グローバル>スタンダードを基軸とした教育カリキュラム改革がなされ、平成29年度より新カリキュラムが実施されている。博士前期課程では、大学院GS科目に加え、専門性の高い知識や実験技術等の修得をめざす「概論」、「特論」、「実験技術」および「先端セミナー」の講義科目が、ファーマケミストリー分野、バイオフィーマサイエンス分野およびプレジジョンメディシン分野の分野ごとに開講されており、各分野の科目を中心とした受講を推奨している。また、「海外創薬科学研究」の実習科目を立て、海外の教育・研究機関、企業等における薬学関連分野の研修を単位認定可能とした。さらに、異分野の講義やセミナーを聴講する「学際セミナー」の履修により異分野融合マインドの醸成をめざしている。博士後期課程では、大学院GS科目に加え、前期課程よりもさらに高い専門性を培う選択科目を用意し、受講者に選択を判断させている。薬学専攻博士課程では、大学院GS科目に加えて、初期総合カリキュラムならびに多様な専門科目を医学系の教員とともに開講しており、受講者の希望により選択可能

であるが、本専攻に適すると判断した推奨科目を具体的に指示し、履修の参考とさせている。博士後期課程と薬学博士課程においても、受講年度の調整により長期海外研修への参加が可能であるが、海外派遣率の向上が今後の課題である。いずれのカリキュラムについても、英語で開講する講義科目の割合を年々増加させており、完全英語化に向けて努力している。

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27年度は39名（うち外国人留学生4名）、平成28年度では39名（うち外国人留学生3名）、平成29年度は45名（うち外国人留学生8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職、研究開発職に就職した者が多い。

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27年度は10名（うち外国人留学生2名）が入学、平成28年度は16名（うち外国人留学生5名）が入学、平成29年度は9名（うち外国人留学生5名）が入学した。しかし、博士前期課程からの内部進学者は3名（27年度）、4名（28年度）、3名（29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27年度は6名が入学、平成28年度は5名入学、平成29年度は3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2名（27年度）、2名（28年度）、2名（29年度）であるのは望ましくない。これらの対策として、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

博士前期課程においては、平成27年度に修了すべき者34名のうち、修了者が28名、そのうち標準修業年限内修了者が27名であり、学位授与率は82%、標準修業年限内修了率は79%であった。平成28年度に修了すべき者41名のうち、修了者が40名、そのうち標準修業年限内修了者が39名であり、学位授与率は98%、標準修業年限内修了率は95%であった。平成29年度に修了すべき39名のうち、標準修業年限内修了者が38名であり、学位授与率および標準修業年限内修了率はともに97%であった。博士後期課程においては、平成27年度に修了すべき者13名のうち、修了者が10名（満期退学者1名を含む）、そのうち標準修業年限内修了者が8名であり、学位授与率は77%、標準修業年限内修了率は62%であった。平成28年度に修了すべき8名のうち、標準修業年限内修了者が5名であり、学位授与率および標準修業年限内修了率はともに63%であった。平成29年度に修了すべき15名のうち、修了者が15名、そのうち標準修業年限内修了者が8名であり、学位授与率は100%、標準修業年限内修了率は53%であった。薬学専攻博士課程においては、平成27年度に修了すべき者6名のうち、標準修業年限内修了者が4名であり、学位授与率および標準修業年限内修了率はともに67%であった。平成28年度に修了すべき4名のうち、標準修業年限内修了者が2名であり、学位授与率および標準修業年限内修了率はともに50%であった。平成29年度に修了すべき3名に対し、修了者が4名、そのうち標準修業年限内修了者が3名であり、学位授与率は133%、標準修業年限内修了率は100%であった。博士後期課程および薬学専攻博士課程においては、社会人学生が多いために状況によっては学位授与率や標準修業年限内修了率が低い年度もあると考えられ、今後の受け入れや入学後の指導等について検討することが課題である。

5. 卒業修了生の就職

平成27, 28, 29年の各年度卒業生・修了生の進路は次のようであった。薬学類卒業生のうち、進学は(1, 2, 0名)(3, 6, 0%)、就職者の内訳は、病院薬剤師(16, 12, 16名)(46, 33, 47%)、調剤薬局(7, 15, 12名)(20, 19, 35%)、製薬関連企業(5, 7, 2名)(14, 19, 6%)、公務員(5, 1, 4名)(14, 3, 12%)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, 5, 4名)(13, 14, 11%)、就職した学生(21, 31, 31名)の内訳は、企業研究・開発・技術職(20, 26, 30名)(83, 72, 86%)、営業・総合職(1, 1, 1名)(4, 3, 3%)、公務員(0, 4, 0名)(0, 11, 0%)であった。博士後期課程修了生(10, 5, 14名)は、製薬企業の研究・開発/技術職(7, 2, 4名)(70, 40, 29%)、教員・ポストドク(3, 1, 8名)(30, 20, 57%)であり、その他として留学生が帰国後就職活動を行っている。薬学類の卒業生の50-80%は薬剤師として採用され、製薬企業等へも10-20%が採用されており、また創薬科学類卒業生のうち85-95%は大学院創薬科学専攻博士前期課程に進学している。なお、創薬科学専攻博士前期課程修了生のうち1-4名が薬剤師国家試験受験資格取得のための科目等履修生となっている。毎年変動があるが全体として大学院博士課程への進学者数が少なく、特に薬学類生の進学者数が少ない。薬学教育に携わる教員や指導的薬剤師が今後不十分となることが見込まれることから、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・創薬科学学生ならびに大学院生のキャリア形成の一環として、リクルートキャリア、マイナビ、およびファーマウェブ各社から講師を招き、1回目は企業の採用状況や試験日程の概要、個人適性判断など全般的な内容を、2回目はより採用試験に関わる具体的なエントリーシートの作成や面接対応についてのセミナーを毎年開催した。さらに、薬学企業合同説明会を毎年開催し、地域の病院10施設程度を含む60社程度がブースを設けて学生に説明を行った。就職協定の変更等について毎年のように取りざたされるために学生が対応について不安を感じており、上記のような第一回目の説明会を採用試験動向に関する最新情報を学生が得られる場として与えている。一方、毎年同じような就職先となる動向や、大学院博士後期課程と薬学博士課程への進学者数が少ないことから、薬学出身者の活躍する場がもっと多様であることなどキャリア形成に関する情報が不足していると考えられる。今後、各学生のキャリア形成を適切に進められるように、就職に関するセミナーならびに卒修了生や教員らとの交流の場を設け、各自のキャリア形成を考える場を増やす対応が必要である。

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。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定例会として市民開放講座「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第一の目的、大学と地域との接点として学問分野としての薬学の重要性を解説することを第二の目的に実施しており、開催は平成30年1月までに143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。定例会以外に年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。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。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、異なる状態の植物を観察することを目的にされているリピーターが多いことも特徴の一つである。また研究室での研究内容の紹介や、所属している留学生の出身国の紹介なども取り入れている。現在、ほとんどの薬系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。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」のお知らせを広報していただき多くの方の参加を呼びかけている。

6-3. オープンキャンパス

平成27-29年度の薬学系オープンキャンパス（キャンパスビジット）は全学オープンキャンパス（キャンパスビジット）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、平成27、28年度は研究体験、薬草園体験、模擬実験、模擬薬局、研究室見学、薬草園見学を企画した。また、平成29年度からは、金沢大学を真に志願する学生に特化したイベントとして開催することとなり、名称をキャンパスビジットに改めるとともに、対象を高校2年生以上限定することとし、さらに、実施日をそれまでの2日から1日とすることになった。平成29年度は模擬講義、模擬実験、模擬薬局、薬草体験を企画した。参加申込みはウェブサイト上で開始されたが、いずれの年も薬学オープンキャンパス（キャンパスビジット）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。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26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。

平成27年度は8月10日（月）と11日（火）に開催され、482名が参加した（定員480名）。一日コースでは、午前中は研究室・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、見学コースは午前または午後の半日で、研究体験、模擬薬局および研究室・施設見学を行った。研究体験は、薬物代謝安全性学研究室、衛生化学研究室、遺伝情報制御学研究室、臨床分析科学研究所の4研究室が、薬草体験は分子生薬学研究室が、また、模擬薬局は国際保健薬学研究室が担当した。

平成28年度は8月9日（火）と10日（水）に開催され、656名が参加した（定員600名）。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、生物有機化学研究室、分子薬物治療学研究室、臨床分析科学研究所の3研究室が、薬草体験は分子生薬学研究室が、また、模擬薬局は国際保健薬学研究室が担当した。

平成29年度は8月8日（火）に開催され、225名が参加した（定員240名）。開催日数が2日から1日に変わり定員が縮小されこと、また、台風による交通機関の乱れから、定員に満たない参加者数となった。研究室の負担軽減と志願者に対する本学薬学のアピールポイントに絞ったイベントとするため、模擬講義、実験体験、模擬薬局、薬草体験の受け入れ人数と実施規模を絞ることとした。模擬講義は精密分子構築学研究室の大宮寛久教授により「研究力でクスリの未来を切り拓け！」のテーマで開催された。実験体験は薬物代謝安全性学研究室、臨床分析科学研究所の2研究室が、薬草体験は分子生薬学研究室が、また、模擬薬局は臨床薬物情報学研究室が担当した。いずれも概ね好評であった。

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う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、6年間分野毎に年1回、計4回ずつのシンポジウムを毎年開催した。その後、平成27年度に1年かけて検証した結果、年1回、2分野毎の隔年開催に変更の上平成28年度より再開し、現在に至っている。

平成28年度および29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 2016

平成 28 (2016) 年 7 月 15 日「創薬動態フォーラム in 金沢」

平成 28 (2016) 年 10 月 17 日「有機化学の先進的ビジョン」

金沢大学薬学シンポジウム 2017

平成 29 (2017) 年 12 月 4 日「生体防御システムの研究の現状と展望」

平成 29 (2017) 年 12 月 15 日「イメージング研究が切り開く生命科学の最前線」

6-5. 国際連携

平成 27～29 年に締結した薬学が関わる大学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き第 3 回国際シンポジウム（平成 27 年 10 月 22 日、金沢大学）では瀋陽薬科大学から教授 1 名、講師 1 名と大学院生 1 名、釜山大学校から教授 2 名と大学院生 2 名を受け入れ、第 4 回国際シンポジウム（平成 29 年 11 月 16 日-17 日、瀋陽薬科大学）には薬学系から教授 1 名、准教授 1 名、助教 1 名と大学院生 1 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	
①相手大学（機関）／国・地域	チャールズ・ダーウィン大学／オーストラリア
相手大学（機関）の概要	2 学部，教職員数 1,393 人，学生数 12,333 人
責任部局／連絡教員	国際機構 高山 知明 国際戦略室長
協力部局／連絡教員	薬学系 木村 和子 教授
	薬学系 中西 義信 教授
締結年月日	平成 27 年 4 月 22 日
②相手大学（機関）／国・地域	ハサヌディン大学／インドネシア
相手大学（機関）の概要	14 学部，教職員数 2,611 人，学生数 31,991 人
責任部局／連絡教員	薬学系 中西 義信 教授
協力部局／連絡教員	医薬保健学総合研究科 中谷 壽男 教授
締結年月日	平成 29 年 2 月 22 日
③相手大学（機関）／国・地域	同済大学／中華人民共和国
相手大学（機関）の概要	23 学部，教職員数 6,332 人，学生数 39,334 人
責任部局／連絡教員	理工学域 北山 哲士 教授
協力部局／連絡教員	自然科学研究科 坂本 二郎 教授
	医薬保健学総合研究科 佐々木 陽平 准教授
締結年月日	平成 29 年 3 月 1 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、アカンサスポータルを利用して実施されている。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、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。

以上とは別に卒業・修了生に対するアンケートも実施されている。薬学類・創薬科学類卒業生に対する質問事項として、「入学時に学びたかったこと、あるいは学ぶ必要があると思ったことを学ぶことができたか」、「学習量は適切だったか」、「卒業・修了後の進路」、「学習が進路に影響を与えたか」、「倫理観や責任感が身についたか」のほか、学位授与方針（ディプロマ・ポリシー）に掲げられる学習成果の達成度が含まれる。大学院（薬学専攻博士課程、創薬科学専攻博士前期・後期課程）修了生に対しても、ほぼ同様の質問事項である。

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）に始まる。本学薬学類における教育は平成28年度（2016年4月～）に評価対象となり、その報告書は2017年3月2日に作成された。その結果、本学薬学類（6年制薬学教育プログラム）は、薬学教育評価機構が定める「薬学教育評価 評価基準」に適合していると認定された。認定の期間は、2024（令和6）年3月31日までである。評価結果の詳細は薬学教育評価機構のwebsite（http://jabpe.or.jp/special/pdf/2016/kouhyo_2.pdf）で公開されている。

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17回（平成27年度）、第18回（平成28年度）、第19回（平成29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 27 年度：「導入が間近に迫っている英語授業への対応・問題点」/創薬科学類学生に対する博士課程への進学奨励」

第1部：話題提供

「導入が間近に迫っている英語授業への対応・問題点」

外国語教育研究センター 西嶋愉一 准教授

第2部：スモールグループディスカッション

「創薬科学類学生に対する博士課程への進学奨励」

【概要】平成 26 年度採択 SGU により、今後の英語授業への対応・問題点について金沢大学外国語教育研究センター 西嶋愉一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質の高い教育を実施するため、創薬科学類学生に対する博士課程への進学奨励について討論した。

平成 28 年度：「薬学としての授業ポートフォリオのあり方」

第1部：話題提供

「薬学としての授業ポートフォリオのあり方」について 吉田栄人 教授

第2部：スモールグループディスカッション

「薬学としての授業ポートフォリオのあり方」

【概要】「薬学としての授業ポートフォリオのあり方」について FD 委員長が解説した。スモールグループディスカッションでは、学生の理解度がわかるような評価方法、ポートフォリオの問題点について討論した。

平成 29 年度：「卒業研究の評価について（ルーブリック評価）」

第1部：話題提供

「薬学教育評価機構の評価報告書について」 松永 司 教授

「ルーブリック評価概要」 大学教育開発・支援センター 堀井祐介 教授

「薬学教育のルーブリック評価について」 加藤将夫 教授

第2部：スモールグループディスカッション

「ルーブリック作成・評価」

【概要】卒業研究のルーブリック手法での評価を検討するため、三人の先生方にそれぞれの立場から話題提供をしていただいた。スモールグループディスカッションでは、各自ルーブリックを作成し、それをを用いて評価基準についてグループ討論した。

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。

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。2017年12月現在、松永に加えて猪部学准教授、若杉光生准教授の3名が所属し、1名の博士研究員のほか、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻（博士後期課程および博士前期課程）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・創薬科学専攻（博士後期課程）の専任であり、薬学専攻（博士課程）も兼担する。創薬科学専攻では、松永が「がん分子生物学」、猪部が「細胞免疫学」、若杉が「DNA損傷応答学」の講義を担当する。また、研究室に所属する創薬科学専攻学生には「薬科学特別研究」「薬科学特別演習」、薬学専攻学生には「研究分野別特論」「医薬科学特別研究」「医薬科学特別演習」において、研究指導、ならびに研究発表会・ジャーナルクラブ等を通じた発表・討論指導を行い、日本薬学会等でも積極的に発表させている。

博士前期課程：2017年度にカリキュラムが改訂され、それ以前は、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たが、改訂後はバイオファーマサイエンス分野に属し、「バイオファーマサイエンス概論」（猪部、他教員）、「生体防御システム特論」（松永、他教員）、「バイオファーマ創薬特論」（松永、他教員）、「バイオファーマサイエンス実験技術」（猪部、他教員）の講義を担当している。また、「創薬科学課題研究」において修士論文の研究指導を行い、「創薬科学演習」では研究発表会・ジャーナルクラブ等を通して発表と討論の指導を行っている。また、博士（後期）課程同様に、学会等における発表も積極的に促している。

薬学類・創薬科学類：2016年度の共通教育改革以後、松永はGS科目「細胞・分子生物学」を分担し、猪部は「情報処理基礎」を引き続き分担している。専門科目は、1年前期に「細胞分子化学」（猪部、他教員）、2年後期に「分子細胞生物学Ⅲ」（松永、若杉）、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）の講義を担当している。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、の2つの実習課題を行っている。さらに、「薬学研究Ⅰ～Ⅳ」及び「創薬科学研究Ⅰ・Ⅱ」において、研究室配属学生の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方において重要な意義をもち、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し、これらの知見をがんの予防や治療に応用することを目指している。一方、猪部准教授を中心にして、T細胞の活性化と増殖の制御メカニズムの解明も目指しており、役割の異なるCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞について、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. ケミカルバイオロジーを利用したヌクレオチド除去修復メカニズムの解析

我々は、細胞内NER反応のメカニズムを解明するために、近年はケミカルバイオロジーを利用したアプローチを進めている。最近開発したM-CINUP法(Nishinaga et al., 2012)をスクリーニング系として用い、理化学研究所天然化合物バンク(NPDepo)の化合物ライブラリーからHeLa細胞のNER反応を顕著に阻害する化合物(A6と呼ぶ)を見出し、その原因としてNER必須因子のERCC1のプロテアソーム依存的分解誘導が起きていることを明らかにした。また、その作用機序を詳細に解析して、この分解反応に関わるE3ユビキチンリガーゼを同定し、プロテインキナーゼの関与も示唆した。一方、文献で報告されている抗アルドステロン剤・スピロノラクトンで誘導されるXPB(NER必須因子TFIIHの一つのサブユニット)の分解系についても解析を行い、別のプロテインキナーゼとE3ユビキチンリガーゼが関与すること、またXPB上の仮想リン酸化部位も明らかにした。この2種類の化合物で誘導されるNER因子分解誘導反応は非常に類似していることがわかり、これらの分解系がNER因子の細胞内レベルを調節する仕組みとして化合物非存在下でも働いている可能性について、現在解析を行っている。

A-2. G0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

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反応が起こるが、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、DNA損傷が除去された後の約30ヌクレオチドの一本鎖DNAギャップが穴埋めされにくく、そこからギャップの拡大やDNA二本鎖切断への変換が起こり、当初のDNA損傷とは異なるタイプの二次的DNA損傷が生じることをこれまで明らかにしてきた(Matsumoto et al., 2007; Wakasugi et al., 2014)。当該期間は、各々の二次的DNA損傷の生成メカニズムについて詳細に解析を行い、各反応に関わるタンパク質(酵素)の同定に成功した。また、これらの二次的DNA損傷生成に起因する細胞応答と細胞死についても調べ、各々に対応したDNA修復系およびシグナル伝達系が活性化していること、またそれらを阻害することで細胞死に影響を与えることを明らかにした。さらに、このような現象が生体内の細胞でも見られるか調べるために、野生型マウスとNERを欠損したxpa-KOマウスを用い、皮膚切片および単離した造血細胞系で検討したところ、いずれもG0期様の組織幹細胞においてNERに依存した二次的DNA損傷の生成が確認できた。

B) T細胞の活性化と増殖の制御機構に関する研究

T細胞の増殖反応は、免疫応答の「量」を制御する重要な要因である。これまでに、活性化T細胞の細胞周期進行が、G1期をほとんど含まない特殊な性質を有することを明らかにしてきたが、CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞では細胞周期進行に違いがあり、IL-2に対する応答能がその原因になっていることを明らかにした(Mishima et al., 2017)。CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞は、免疫系における役割に大きな違いがあり、癌細胞の除去による恒常性維持やアレルギー・自己免疫疾患等の病態においても役割が異なると考えられる。タクロリムスとシクロスポリンは、T細胞の増殖を特異的に抑制し、医薬品として臨床応用されているが、構造が大きく異なるにも関わらず、いずれもカルシニューリンを阻害することで効果を発揮する。CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞に対する両者の効果を詳細に解析する中で、CD28補助シグナル存在下では両者の効果に差があることを見出した。今後この知見を手がかりに、CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の増殖制御機構の相違を明らかにする予定である。

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，ケミカルバイオロジー，ユビキチン・プロテアソーム系，G0期細胞，T細胞，増殖制御機構

*

教員リスト

教授：松永 司
 准教授：猪部 学
 准教授：若杉 光生(2017年4月1日に助教から昇任)

大学院学生数(2017年12月現在)

博士前期課程・創薬科学専攻：6名
 博士後期課程・創薬科学専攻：1名
 博士課程・薬学専攻：1名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）	
2015年	0	(0)
2016年	0	(0)
2017年	2	(1)
計	2	(1)

- 1) Mishima T, Fukaya S, Toda S, Ando Y, Matsunaga

T, Inobe M (2017) Rapid G0/1 transition and cell cycle progression in CD8⁺ T Cells compared to CD4⁺ T Cells following in vitro stimulation. Microbiol. Immunol. 61: 168-175

2) Sakasai R, Isono M, Wakasugi M, Hashimoto M, Sunatani Y, Matsui T, Shibata A, Matsunaga T, Iwabuchi K (2017) Aquarius is required for proper CtIP expression and homologous recombination repair. Sci. Rep. 7 (1): 13808

*

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
2015年	0	2(0)	0	2(0)
2016年	1	0(0)	0	1(0)
2017年	0	0(0)	0	0(0)
計	1	2(0)	0	3(0)

- 松永 司 (2015) DNA 修復メカニズムの解明 現代化学 (東京化学同人) 12月号 (No. 537) : 30-33
- 若杉光生, 松永 司 (2015) Aziz Sancar 博士と紫外線誘発 DNA 損傷の修復機構 放射線生物研究 50 (4): 383-390
- 松永 司 (2016) DNA 損傷の修復機構 光と生命の事典 (朝倉書店), 日本光生物学協会・光と生命の事典編集委員会編

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	
2015年	0(0)	2(1)	0(0)	5(3)	7(4)
2016年	0(0)	0(0)	1(0)	4(4)	5(4)
2017年	0(0)	0(0)	2(0)	8(5)	10(5)
計	0(0)	2(1)	3(0)	17(12)	22(13)

共同研究

- ノースカロライナ大学 Aziz Sancar NER の分子メカニズムに関する研究
- 広島大学 河合秀彦 NER 阻害物質 A6 およびスピロノラクトンの作用メカニズムの解析
- 名城大学 小田彰史 NER 阻害物質 A6 のターゲット解析
- 金沢大学がん進展制御研究所 遠藤良夫 NER 阻害物質 A6 の抗がん作用の検討
- 金沢大学がん進展制御研究所 平尾 敦・田所優子 生体内の G0 期細胞における NER に依存した二次的 DNA 損傷生成の解析
- 京都大学 武田俊一 ヌクレオチド除去修復機構の

バックアップに関する研究

- 大阪医科大学 森脇真一 ヌクレオチド除去修復能の個人差に関する研究

科学研究費

- 2015 年度 (平成 27 年度) 日本学術振興会科学研究費 基盤研究 (B) (代表) 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)
- 2015~2017 年度 (平成 27~29 年度) 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (C) (代表) 若杉光生
「休止期のヌクレオチド除去修復により生じる二次的 DNA 損傷とゲノム恒常性維持機構」(新規)
- 2016~2018 年度 (平成 28~30 年度) 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 (B) (代表) 松永 司
「新規 DNA 修復阻害剤を活用したメカニズム解析と癌治療への応用」(新規)
- 2016~2017 年度 (平成 28~29 年度) 日本学術振興会 科学研究費 挑戦的萌芽研究 (代表) 松永 司
「哺乳類細胞に潜在する未知 DNA 修復反応の解明」(新規)

その他の研究費

- 2015 年度 (平成 27 年度) 公益財団法人三谷研究開発 支援財団 平成 27 年度助成金 (代表) 松永 司
「新規 DNA 修復阻害物質の抗がん剤作用増強剤としての研究開発」(新規)
- 2015 年度 (平成 27 年度) 第 29 回北國がん基金研究 活動助成金 (代表) 松永 司
「DNA 修復阻害物質の探索とがん化学療法増感剤への応用」(新規)

特許取得

- 2016 年 (平成 28 年度) 特許取得
名称: 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
発明者: 松永 司, 西永真理, 斎藤臣雄, 長田裕之
出願者: 国立大学法人金沢大学
特許第 6004422 号 (登録日: 2016 年 9 月 16 日, 発行日 2016 年 10 月 5 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、衛生学研究室が発足し、平本 実（初代教授）が担当した。1973年からは宮崎元一（二代教授）、1996年からは早川和一（三代教授）が担当した。2017年4月からは四代教授として鈴木 亮が着任し、現在に至る。

教育 博士後期課程：「アレルギー学特論（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「環境科学物質学（早川和一）」（2016年3月まで）、「環境リスク評価学（鳥羽 陽）」（2017年4月より）、「環境と健康総論（鳥羽 陽）」を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナーを通して研究指導を行っている。

博士前期課程：「生体防御システム特論（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「バイオフィーマサイエンス先端セミナー（鈴木 亮）」（2017年4月より）、「環境衛生化学（早川和一、鳥羽 陽）」（2016年3月まで）、「環境衛生化学（鳥羽 陽）」（2016年4月から2017年3月まで）、「ファーマケミストリー概論（鳥羽 陽）」（2017年4月より）、「ファーマケミストリー特論（鳥羽 陽）」（2017年4月より）、「環境と健康（鳥羽 陽）」を担当している。セミナーを通して研究指導を行っている。

薬学類・創薬科学類：1年次の前期から4年次前期までに、「衛生化学Ⅰ（早川和一、鳥羽 陽）」（2016年3月まで）、「衛生化学Ⅰ（鳥羽 陽）」（2016年4月から2017年3月まで）、「衛生化学Ⅰ（2017年4月より）（鈴木 亮、鳥羽 陽）」、「衛生化学Ⅱ（早川和一、鳥羽 陽）」（2016年3月まで）、「衛生化学Ⅱ（鳥羽 陽）」（2016年4月から2017年3月まで）、「衛生化学Ⅱ（2017年4月より）（鈴木 亮、鳥羽 陽）」の講義を担当、共通教育科目として、「途上国の環境と疾病と対策（鳥羽 陽）」（2016年3月まで）、「持続可能社会のエネルギー技術（鳥羽 陽）」（2016年3月まで）、「化学実験（鳥羽 陽）」、「英語Ⅲ（鳥羽 陽）」（2016年3月まで）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）」（2016年3月まで）、「測定法と分析法を学ぶⅡ（鳥羽 陽）」（2016年4月から2017年3月まで）、「測定法と分析法を学ぶⅡ（鈴木 亮、鳥羽 陽）」（2017年4月より）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）」（2016年3月まで）、「ラボローテーションⅠ（鳥羽 陽）」（2016年4月から2017年3月まで）、「ラボローテーションⅡ（鈴木 亮、鳥羽 陽）」（2017年4月より）、「ラボローテーションⅡ（鈴木 亮、鳥羽 陽）」（2017年4月より）、「ラボローテーションⅢ（鈴木 亮、鳥羽 陽）」（2017年4月より）を分担・担当している。研究室配属学生に対しては、「創薬科学研究Ⅰ、Ⅱ」、「薬学研究Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ」を担当している。また、セミナーを通して卒業論文に係る研究指導を行っている。

研究 花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーを始めとした様々なアレルギー疾患は、日本のみならず世界的にもその患者数は増加の一途をたどっている。アレルギー疾患の多くは、アレルゲン（花粉、食品、環境物質など）が、アレルゲン特異的IgEを介してアレルギー細胞（マスト細胞・好塩基球）を活性化し、ヒスタミンなどの炎症性メディエーターが細胞から放出されることによって引き起こされる。これらアレルギー疾患の病態は、内的因子（ストレス状態、年齢など）や外的因子（花粉量、環境汚染物質など）によって多様に変化すると考えられている。我々は、「アレルギー疾患発症メカニズムに関する研究」、「アレルギー・免疫応答に影響を与える内的・外的因子の探索」、「多環芳香族炭化水素類の分析法の開発と環境動態及び曝露評価に関する研究」を通して、生体分子から環境因子までを研究対象とし、アレルギーをはじめとする様々な疾患の発症メカニズムや増悪要因を明らかにしようと考えている。

A) アレルギー疾患発症メカニズムに関する研究

アレルギー疾患は、発症部位（鼻、皮膚、腸、気管支など）、病態（発疹、浮腫、痒痒など）、重症度

(軽微、ショックなど)など、極めて多様な疾患症状を示す。さらに、加齢に伴って多様な病状変化を伴うため、疾患の複雑化・慢性化を招いている。これらアレルギー疾患には、マスト細胞が重要な役割を担っており、アレルゲンがアレルゲン特異的IgEを介してIgE受容体を活性化することによって、アレルギー反応が誘導され、その結果アレルギー疾患が発症する。アレルギー反応が示す多様性の分子メカニズムを解明することは、根治療法を目指す上で極めて重要な情報を提供すると考えられる。

我々は、多様なアレルギー反応の原因として、アレルゲンとIgEの親和性に着目し、多様性のメカニズムを分子・細胞および生体レベルで追究してきた。現在は、マスト細胞の分泌顆粒に存在する顆粒の不均質性やアレルギー応答に伴うマスト細胞と様々な浸潤細胞との細胞間相互作用に着目し、アレルギー疾患の原因を明らかにすることを試みている。

B) アレルギー・免疫応答に影響を与える内的・外的因子の探索

アレルギー・免疫応答に影響を与える内的・外的因子を探索するため、内的因子として「加齢」、外的因子として「環境化学物質」に焦点を当てて研究を行っている。

我が国は、急速に高度高齢化社会を向かえ、高齢者の健康維持・増進は重大な社会的関心事である。加齢による免疫システムの衰退や減弱が様々な疾患の発症要因と考えられており、アレルギー疾患においては、加齢により発症する加齢発症アレルギー疾患(アレルギー性鼻炎、皮膚・食物アレルギー、喘息など)が問題となっている。若年性アレルギー疾患と比較して、異なる原因で疾患が発症している可能性がある加齢発症アレルギーについて、アレルギー担当細胞であるマスト細胞に留まらず、加齢により変化する免疫機能の視点からも加齢発症アレルギーの発症原因を追究する。

さらに、アトピー性皮膚炎やアレルギー性喘息をはじめとする皮膚・呼吸器疾患の増加・増悪には環境要因が強く影響を及ぼしていると考えられている。特に近代社会において、急速に加速する居住環境や衛生環境、そして大気環境の変化によって我々の身体は、様々な環境化学物質に暴露されている。我々は、外的因子としてPM2.5をはじめとする大気汚染物質に含まれる環境化学物質に着目し、アレルギー疾患との関係を明らかにしようと試みている。

C) 多環芳香族炭化水素類の分析法の開発と環境動態及び曝露評価に関する研究

多環芳香族炭化水素(PAH)とは芳香環を2個以上もつ化合物の総称で、PAHを母核としてニトロ基等の官能基が結合した様々なPAH誘導体が存在する。PAH誘導体は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(微小粒子状物質、PM2.5)に付着した状態で浮遊している。PAHやPAHのニトロ誘導体(NPAH)の中には強い発がん性を有するものがあり、肺がんの原因物質の一つと考えられている。また最近、PAHのキノン誘導体(PAHQ)に活性酸素種(ROS)過剰産生作用があることを見出した。PAH誘導体は、私たちの身の回りの環境の至る所に存在して、様々な経路を介して曝露される可能性が高い物質であり、それらの環境内動態を調査することは重要である。そこで、PAH誘導体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ている。特に、ROS産生能を有するPAHQのガスクロマトグラフータンデム質量分析計(GC-MS/MS)による高感度・高選択的な分析法の開発に成功した。開発した分析法を用いて都市大気粉塵や燃焼発生源試料(ディーゼル排ガスやタバコ煙等)に適用したところ、これまでに報告例のなかったPAHQを同定・定量することに成功し、燃焼や大気内生成と言った汚染源の特定に関する情報も得られている。さらに、道路沿道や自動車内にPM2.5をナノ粒子(<0.1 μ m)まで分級捕集できるサンプラーを設置して粒子を捕集してPAH類を測定したところ、自動車排ガスを起源とするPAH類はナノ粒子やPM0.5のようなより微小な粒子として存在していることが分かった。これらの成果は、PM2.5問題の原因物質解明などを含めて大気汚染の防止策の立案に役立つと期待される。

私たちは呼吸によりPAH誘導体に日常的に曝露しており、それらは体内で代謝されて糞便や尿中に排泄されている。そして体外に排泄されるPAH代謝物を指標として職業や生活習慣の異なる個人の曝露量を推定できることが分かってきている。ROS産生能を有するPAHQの尿中代謝物について液体クロマトグラフータンデム質量分析計(LC-MS/MS)を用いた分析法を開発し、世界で初めてヒト尿中に排泄されるPAHQの代謝物を測定することに成功した。様々な被験者集団についてPAHQ等のPAH誘導体の尿中代謝物の分布や濃度を調査することで、今後さらに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と考えられる。また、人体だけでなく、動物(タンチョウ)の胆汁中に排泄されたPAHの水酸化代謝物を指標とする曝露評価にも成功している。

研究内容のキーワード：アレルギー疾患，免疫グロブリン E，マスト細胞，開口放出，加齢，環境化学物質，多環芳香族炭化水素，大気汚染，微小粒子状物質，発がん物質，分析法多環芳香族炭化水素，大気汚染，微小粒子状物質，発がん物質，分析法

*

教員リスト

教授：鈴木 亮
准教授：鳥羽 陽
助教：長田 夕佳

大学院学生数

博士後期課程：0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）
2015年	14（3）
2016年	11（4）
2017年	12（5）
計	32（12）

1) Suzuki R, Scheffel J, Rivera J (2015) New insights on the signaling and function of the high affinity receptor for IgE., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 388: 63-90

2) Hirahara K, Onodera A, Villarino A, Bonelli M, Sciumè G, Laurence A, Sun HW, Brooks SR, Vahedi G, Shih HY, Gutierrez-Cruz G, Iwata S, Suzuki R, Mikami Y, Okamoto Y, Nakayama T, Holland S, Hunter CA, Kanno Y, O'Shea JJ (2015) Asymmetry of STAT action in driving IL-27 and IL-6 transcriptional outputs and cytokine specificity., *Immunity*, 42(5):877-889

3) Kemmei T, Kodama S, Yamamoto A, Inoue Y, Hayakawa K (2015) Simultaneous and sensitive analysis of aliphatic carboxylic acids by ion-chromatography using on-line complexation with copper(II) ion. *J. Chromatogr. A*, 1375: 49-53

4) Tamura M, Mochizuki N, Nagatomi Y, Harayama K, Toriba A, Hayakawa K (2015) Identification and quantification of fumonisin A1, A2, and A3 in corn by high-resolution liquid chromatography-orbitrap mass spectrometry. *Toxins*, 7 (2): 582-592

5) Suzuki N, Ogiso S, Yachiguchi K, Kawabe K, Maldino F, Toriba A, Kiyomoto M, Sekiguchi T, Tabuchi Y, Kondo T, Kitamura K, Hong CS, Srivastava AK, Oshima Y, Hattori A, Hayakawa K (2015) Monohydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons influence spicule formation in the early development of sea urchins (*Hemicentrotus pulcherrimus*). *Comp. Biochem. Physiol. C*, 171: 55-60.

6) Tamura M, Mochizuki N, Nagatomi Y, Harayama K, Toriba A, Hayakawa K (2015) A Method for simultaneous determination of 20 fusarium toxins in cereals by high-resolution liquid chromatography-orbitrap mass spectrometry with a pentafluorophenyl column.

Toxins, 7 (5): 1664-1682.

7) Kemmei T, Kodama S, Yamamoto A, Inoue Y, Hayakawa K (2015) Reversed phase liquid chromatographic determination of organic acids using on-line complexation with copper(II) ion. *Anal. Chim. Acta*, 886: 194-1

8) Kakimoto K, Nagayoshi H, Inazumi N, Tani A, Konishi Y, Kajimura K, Ohura T, Nakano T, Tang N, Hayakawa K, Toriba A (2015) Identification and characterization of oxidative metabolites of 1-chloropyrene. *Chem. Res. Toxicol.*, 28 (9): 1728-1736

9) Tang N, Hakamata M, Sato K, Okada Y, Yang XY, Tatematsu M, Toriba A, Kameda T, Hayakawa K (2015) Atmospheric behaviors of polycyclic aromatic hydrocarbons at a Japanese remote background site, Noto peninsula, from 2004 to 2014. *Atmos. Environ.*, 120: 144-151

10) Pham CT, Tang N, Toriba A, Hayakawa K (2015) Polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in atmospheric particles and soil at a traffic site in Hanoi, Vietnam. *Polycycl. Aromat. Comp.*, 35 (5): 355-371

11) Suzuki N, Somei M, Seki A, Sekiguchi T, Tabuchi Y, Mishima H, Kase Y, Kaminishi A, Yachiguchi K, Kitamura K, Oshima Y, Hayakawa K, Yano S, Hattori A (2015) Novel tryptophan derivatives as potentially effective therapeutic drugs to treat bone diseases. *Am. J. Life Science*, 3 (3-2): 31-38

12) Yamada M, Nakamura K, Kameda T, Kobayashi F, Matsuki A, Tsuki H, Higaki S, Iwasaka Y, Hayakawa K (2015) Function of rayon fibers with metallophthalocyanine derivatives: Potential of lowmolecular weight polycyclic aromatic hydrocarbon removal and *Bacillus* sp. Removal. *Chem. Pharm. Bull.* 63 (1): 38-42

13) Yokawa S., Furuno T., Suzuki T., Inoh Y., Suzuki R., Hirashima N (2016) Effect of cell adhesion molecule 1 expression on intracellular granule movement in pancreatic α cells., *Cell Biochem. Biophys.*, 74(3): 391-398

14) Hayakawa K, Makino F, Yasuma M, Yoshita S, Chondo Y, Toriba A, Kameda T, Tang N, Kunugi M, Nakase H, Kinoshita C, Kawanishi T, Zhou Z, Qing W, Mishukov V, Tishchenko P, Lobanov V, Chizhova T, Koudryashova Y (2016) Polycyclic aromatic hydrocarbons in surface water of the Southeastern Japan Sea. *Chem. Pharm. Bull.* 64(6): 625-631

15) Hayakawa K, Tang N, Morisaki H, Toriba A, Akutagawa T, Sakai S (2016) Atmospheric polycyclic and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in an iron-manufacturing city. *Asian J. Atmos. Environ.*, 10(2):

90-98

- 16) Morisaki H, Nakamura S, Tang N, Toriba A, Hayakawa K (2016) Benzo[*c*]fluorene in urban air: HPLC method and mutagenic contribution relative to benzo[*a*]pyrene, *Anal. Sci.*, 32(2): 233-236
- 17) Funasaka K, Asakawa D, Oku Y, Kishikawa N, Deguchi Y, Sera N, Seiyama T, Horasaki K, Arashidani K, Toriba A, Hayakawa K, Watanabe M, Kataoka H, Yamaguchi T, Ikemori F, Inaba Y, Tonokura K, Akiyama M, Kokunai O, Coulibaly S, Hasei T, Watanabe T (2016) Spatial correlativity of atmospheric particulate components simultaneously collected in Japan. *Environ. Monit. Assess.* 188(2): Article No. 85
- 18) Kameda T, Azumi, E, Fukushima A, Tang N, Matsuki A, Kamiya Y, Toriba A, Hayakawa K (2016) Mineral dust aerosols promote the formation of toxic nitropolycyclic aromatic compounds. *Sci. Rep.*, 6: 24427
- 19) Toriba A, Homma C, Kita M, Uozaki W, Boongla Y, Orakij W, Tang N, Kameda T, Hayakawa K (2016) Simultaneous determination of polycyclic aromatic hydrocarbon quinones by gas chromatography-tandem mass spectrometry, following a one-pot reductive trimethylsilyl derivatization. *J. Chromatogr. A*, 1459: 89-100
- 20) Miller-Schulze JP, Paulsen M, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K, Cassidy B, Naeher L, Villalobos MA, Simpson CD (2016) Nitro-PAH exposures of occupationally-exposed traffic workers and associated urinary 1-nitropyrene metabolite concentrations. *J. Environ. Sci.*, 49(1): 213-221
- 21) Kakimoto Y, Takatori S, Okihashi M, Kajimura K, Toriba A, Hayakawa K (2016) Simple method for determination of fungicides in citrus fruits by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Food Anal. Methods*, 9(12): 3345-3351
- 22) Suzuki N, Sato M, Nassar HF, Abdel-Gawad FK, Bassem SM, Yachiguchi K, Tabuchi Y, Endo M, Sekiguchi, T, Urata M, Hattori A, Mishima H, Shimasaki Y, Oshima Y, Hong CS, Makino F, Tang N, Toriba A, Hayakawa K (2016) Seawater polluted with highly concentrated polycyclic aromatic hydrocarbons suppresses osteoblastic activity in the scales of goldfish, *carassius auratus*. *Zool. Sci.*, 33: 407-413
- 23) Yokawa S, Suzuki T, Inouye S, Inoh Y, Suzuki R, Kanamori T, Furuno T, Hirashima N (2017) Visualization of glucagon secretion from pancreatic α cells by bioluminescence video microscopy: identification of secretion sites in the intercellular contact regions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 485(4): 725-730
- 24) Suzuki R (2017) The emerging picture of mast cell activation: The complex regulatory network of high-affinity receptor for immunoglobulin E signaling *Biol. Pharm. Bull.*, 40(11) : 1828-1832
- 25) Kakimoto K, Nagayoshi H, Konishi Y, Kajimura K, Ohura T, Nakano T, Hata M, Furuuchi M, Tang N, Hayakawa K, Toriba A (2017) Size Distribution of Chlorinated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Atmospheric Particles, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 72(1): 58-64
- 26) Zhang T, Zhao T, Takahashi H, Hata M, Toriba A, Ikeda T, Otani Y, Furuuchi M (2017) High volume air sampler for environmental nanoparticles using a sharp-cut inertial filter combined with an impactor. *Meas. Sci. Technol.* 28(2): 025801
- 27) Zhang T, Takahashi H, Hata M, Toriba A, Ikeda T, Otani Y, Furuuchi M (2017) Development of a sharp-cut inertial filter combined with an impactor. *Aerosol Air Qual. Res.* 17(2): 644-652
- 28) Tang N, Suzuki G, Morisaki H, Tokuda T, Yang X, Zhao L, Lin J, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2017) Atmospheric behaviors of particulate-bound polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in Beijing, China from 2004 to 2010. *Atmos. Environ.* 152: 354-361
- 29) Orakij W, Chetiyankornkul T, Kasahara C, Boongla Y, Chuesaard T, Furuuchi M, Hata M, Tang N, Hayakawa K, Toriba A (2017) Polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro-derivatives from indoor biomass fueled cooking in two rural areas of Thailand: a case study. *Air Qual. Atmos. Health*, 10: 747-761
- 30) Orakij W, Chetiyankornkul T, Chuesaard T, Kaganoy Y, Uozaki W, Homma C, Boongla Y, Tang N, Hayakawa K, Toriba A (2017) Personal inhalation exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro-derivatives in rural residents in northern Thailand. *Environ. Monitor. Assess.* 189: Article Number 510
- 31) Boongla Y, Orakij W, Nagaoka Y, Tang N, Hayakawa K, Toriba A (2017) Simultaneous determination of polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro-derivatives in airborne particulates by using two-dimensional high-performance liquid chromatography with on-line reduction and fluorescence detection. *Asian J. Atmos. Environ.* 11(4) : 283-299
- 32) Hayakawa K, Tang N, Toriba A, Recent analytical methods for atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives. (2017) *Biomed. Chromatogr.* 31(1): e3862

*

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
2015年	0(0)	1(0)	1(1)	2(1)
2016年	0(0)	1(0)	1(1)	2(1)
2017年	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
計	0(0)	2(0)	3(3)	5(3)

- 鈴木 亮 (2015) アレルゲン親和性によるマスト細胞活性化機構 臨床免疫・アレルギー科 64(5): 423-428
- 鈴木元気, 森川多津子, 柏倉桐子, 唐 寧, 鳥羽 陽, 早川和一 (2015) 首都圏 3 地点における大気中 PAH/NPAH 濃度の長期変動 大気環境学会誌 50(2): 117-122
- 鈴木 亮 (2016) IgE 受容体による多彩な抗原認識とアレルギー応答制御機構 アレルギー・免疫, 277(23): 32-39
- 柿本健作, 東條俊樹, 先山孝則, 永吉晴奈, 小西良昌, 梶村計志, 中野 武, 畑 光彦, 古内正美, 唐寧, 早川和一, 鳥羽 陽 (2016) 塩素系難燃剤デクロラン類の大気粉塵粒径分布の解明 環境化学 26(2): 89-93
- 中澤 章, 唐 寧, 井上嘉則, 上茶谷若, 加藤敏文, 齊藤 満, 小原健嗣, 鳥羽 陽, 早川和一(2017)両性イオン型繊維状吸着材の有機酸に対する吸着特性評価産業医科大学雑誌 39(1): 69-74

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	
2015年	4(0)	8(1)	6(0)	20(10)	38(11)
2016年	0(0)	4(3)	1(0)	11(6)	16(9)
2017年	0(0)	0(0)	0(0)	5(2)	5(2)
計	4(0)	12(4)	7(0)	36(18)	59(22)

共同研究

- チェンマイ大学 Thaneeya Chetiyakornkul タイ農村部におけるバイオマス燃焼調理に由来する大気汚染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 符文華 大気中ナノ粒子に含まれる多環芳香族炭化水素類の解析に関する国際共同研究
- 2015年（平成 27 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）

科学研究費

- 2015年（平成 27 年）日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 鈴木 亮（代表）
「分泌顆粒局在型カルシウムチャンネル ORAI2 による新たな分泌制御機構の解析」（新規）
- 2015年（平成 27 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）
「絶滅危惧Ⅱ類（VU）タンチョウの保全に資する有

- 機汚染物質曝露調査」（新規）
- 2015年（平成 27 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）
- 2015年（平成 27 年）日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 古内正美（代表），鳥羽 陽（分担）
「超ダイナミックレンジ高速ナノ粒子分級技術の開発と環境ナノ粒子動態解析への応用」（新規）
- 2015年（平成 27 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」（継続）
- 2015年（平成 27 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」（継続）
- 2016年（平成 28 年）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（B）鈴木 亮（代表）
「アレルゲン親和性による IgE 受容体動的多様性とシグナルエディティングの分子基盤」（新規）
- 2016年（平成 28 年）日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 鈴木 亮（代表）
「分泌顆粒局在型カルシウムチャンネル ORAI2 による新たな分泌制御機構の解析」（継続）
- 2016年（平成 28 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）
「絶滅危惧Ⅱ類（VU）タンチョウの保全に資する有機汚染物質曝露調査」（継続）
- 2016年（平成 28 年）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 B 猪俣弥生（代表），早川和一（分担），鳥羽 陽（分担）
「観測と化学輸送モデルを用いた北東アジアのガス・微小粒子 PAH の越境輸送の評価」（新規）
- 2016年（平成 28 年）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 C 柿本健作（代表），鳥羽 陽（分担）
「粒径別大気粉塵の発がん機構解明と多環芳香族炭化水素類の越境汚染を含めた寄与」（新規）
- 2016年（平成 28 年）日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 古内正美（代表），鳥羽 陽（分担）
「超ダイナミックレンジ高速ナノ粒子分級技術の開発と環境ナノ粒子動態解析への応用」（継続）
- 2016年（平成 28 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」（継続）
- 2016年（平成 28 年）日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 鈴木 亮（代表）
「分泌顆粒局在型カルシウムチャンネル ORAI2 による新たな分泌制御機構の解析」（継続）
- 2017年（平成 29 年）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究（B）鈴木 亮（代表）
「アレルゲン親和性による IgE 受容体動的多様性とシグナルエディティングの分子基盤」（継続）
- 2017年（平成 29 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）

第2章 各講座別概要及び業績

「絶滅危惧Ⅱ類 (VU) タンチョウの保全に資する有機汚染物質曝露調査」(継続)

- 2017年(平成29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), 鳥羽陽(分担)
「大気汚染物質と黄砂との相互作用」(新規)
- 2017年(平成29年)日本学術振興会科学研究費補助金挑戦的研究(開拓) 早川和一(代表), 鳥羽陽(分担)
「多環芳香族炭化水素類の複合反応と疾病との関係に関する開拓研究」(新規)

その他

民間の外部研究資金(計21件)

- 2015年(平成27年)(財)平和中島財団 平成27年度アジア地域重点学術研究助成 鳥羽陽(代表), 早川和一(分担), 唐寧(分担), K. Sopajaree(分担), T. Chetianukornkul(分担), T. Chuesaard(分担)
「バイオマス燃焼に由来する酸化ストレス誘導物質の東南アジア住民に対する曝露評価」
- 2015年(平成27年)(公財)薬学研究奨励財団研究助成金 鳥羽陽(代表)
「環境発がん物質ベンゾ[a]ピレンの尿中代謝物をバイオマーカーとする曝露評価法の開発」
- 2015年(平成27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」(継続)
- 2016年(平成28年)(財)喫煙科学研究財団 研究助成金 鳥羽陽(代表), 唐寧(分担)
「酸化ストレスを誘導するキノン系化合物のたばこ煙を介した人体曝露と毒性寄与評価」(新規)
- 2016年(平成28年)(公財)鉄鋼業環境保全技術開発基金 鳥羽陽(代表), 唐寧(分担)
「大気粒子中に存在する多環芳香族炭化水素キノン類の粒径分布と毒性評価」(新規)
- 2016年(平成28年)(公財)総合健康推進財団 一般研究奨励助成 鳥羽陽(代表), 唐寧(分担)
「都市大気粉じん中に存在する酸化ストレス誘導キノンの測定と毒性評価」
- 2016年(平成28年)(公財)日本生命財団 ニッセイ財団環境問題研究助成 鳥羽陽(代表), 唐寧(分担), 早川和一(分担)
「能登半島を反応場とする越境大気汚染物質の変質

と毒性化に関する研究」

- 2017年(平成29年), (公財)住友財団 環境研究助成 鳥羽陽(代表), 唐寧(分担)
「大気環境ナノ粒子に含まれる酸化ストレス誘導物質の環境動態と毒性評価」
- 2017年(平成29年)(財)喫煙科学研究財団 研究助成金 鳥羽陽(代表), 唐寧(分担)
「酸化ストレスを誘導するキノン系化合物のたばこ煙を介した人体曝露と毒性寄与評価」(継続)
- 2017年(平成29年)(公財)鉄鋼業環境保全技術開発基金 鳥羽陽(代表), 唐寧(分担)
「大気粒子中に存在する多環芳香族炭化水素キノン類の粒径分布と毒性評価」(継続)

受託研究

- 2015年(平成27年)(一財)日本自動車研究所 早川和一(代表), 唐寧(分担)
「大気環境の改善と健康影響に関する調査研究」
- 2015年(平成27年)(一財)日本自動車研究所 早川和一(代表), 唐寧(分担)
「大気粒子中の PAH/NPAH 挙動に関する研究」(継続)
- 2015年(平成27年)ダイワボウノイ株式会社 早川和一(代表), 唐寧(分担)
「大陸飛来物の有害性予測・防御に関する研究」
- 2015年(平成27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」(継続)
- 2017年(平成29年)韓国忠北大学校 鳥羽陽(代表)
「Personal exposure monitoring of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons」(新規)

学術賞の受賞

- 2015年(平成27年)平成27年度日本薬学会賞受賞
「生活環境化学物質の高性能分析法の開発とその応用に関する薬学的研究」早川和一

社会貢献活動

- 金沢市 産業廃棄物適正処理専門委員会 委員 鳥羽陽
- 金沢市 環境審議会 委員 鳥羽

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、小田彰史准教授が主任となる。2016年4月小田彰史が名城大学へ転出したため臨床分析科学の小谷明教授が主任を兼任。2017年10月より高橋広夫准教授が着任、現在に至る。

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：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Ⅰ」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」GS科目「化学の世界」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、反応速度、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。

研究内容のキーワード：計算化学, in silico 創薬, バイオインフォマティクス, D-アミノ酸

*

教員リスト

准教授：高橋 広夫
助教：福吉 修一

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)
2015年	11 (4)
2016年	5 (1)
2017年	8 (2)
計	24 (7)

1) Ebina I.; Takemoto-Tsutsumi M.; Watanabe S.; Koyama H.; Endo Y.; Kimata K.; Igarashi T.; Murakami K.; Kudo R.; Osumi A.; Noh A. L.; Takahashi H.; Naito S.; and Onouchi H. Identification of novel Arabidopsis thaliana upstream open reading frames that control expression of the main coding sequences in a peptide sequence-dependent manner, *Nucleic Acids Res.* **2015**, *43*(3), 1562-1576.

2) Kumasaka M. Y.; Yajima I.; Iida M.; Takahashi H.; Inoue Y.; Fukushima S.; Ihn H.; Takeda K.; Naito Y.; Yoshikawa T. and Kato M. Correlated expression levels of endothelin receptor B and Plexin C1 in melanoma, *Am. J. Cancer Res.* **2015**, *5*(3), 1117-1123.

3) Jo A.; Mitani S.; Shiba N.; Hayashi Y.; Hara Y.;

Takahashi H.; Tsukimoto I.; Tawa A.; Horibe K.; Tomizawa D.; Taga T.; Adachi S.; Yoshida T.; Ichikawa H. High expression of EVI1 and MEL1 is a compelling poor prognostic marker of pediatric AML, *Leukemia* **2015**, *29*(5), 1076-1083.

4) Noh A. L.; Watanabe S.; Takahashi H.; Naito S.; Onouchi H. An upstream open reading frame represses expression of a tomato homologue of Arabidopsis ANAC096, a NAC domain transcription factor gene, in a peptide sequence-dependent manner, *Plant Biotechnol.* **2015**, *32*(2), 157-163.

5) Takahashi H.; Kaniwa N.; Saito Y.; Sai K.; Hamaguchi T.; Shirao K.; Shimada Y.; Matsumura Y.; Ohtsu A.; Yoshino T.; Doi T.; Takahashi A.; Odaka Y.; Okuyama M.; Sawada J.; Sakamoto H.; Yoshida T. Construction of possible integrated predictive index based on EGFR and ANXA3 polymorphisms for chemotherapy response in fluoropyrimidine-treated Japanese gastric cancer patients using a bioinformatic method, *BMC Cancer* **2015**, *15*(1), 718.

6) Machida C.; Nakagawa A.; Kojima S.; Takahashi H.; Machida Y. The complex of ASYMMETRIC LEAVES (AS) proteins plays a central role in antagonistic interactions of genes for leaf polarity specification in Arabidopsis, *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* **2015**, *4*(6), 655-671.

7) Oda, A.; Noji, I.; Fukuyoshi, S.; Takahashi, O. Prediction of Binding Modes between Protein L-Isoaspartyl (d-Aspartyl) O-Methyltransferase and

Peptide Substrates Including Isomerized Aspartic Acid Residues Using in Silico Analytic Methods for the Substrate Screening. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2015**, *116*, 116-122.

8) Oda, A.; Fukuyoshi, S. Predicting Three-Dimensional Conformations of Peptides Constructed of Only Glycine, Alanine, Aspartic Acid, and Valine. *Orig. Life Evol. Biosph.* **2015**, *45*(1-2), 183-193.

9) Watanabe, Y.; Fukuyoshi, S.; Oda, A. Comparison of Photoreactions of Flutamide in Acetonitrile and 2-Propanol Solvents in the Absence of Cage-Forming Compounds. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2015**, *298*, 55-61.

10) Watanabe, Y.; Tanaka, T.; Fukuyoshi, S.; Oda, A. Investigation of Photoreaction for 2-Nitrobenzofuran and Its 3-Methyl Derivative. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2015**, *311*, 137- 1.

11) Oda, A.; Yamaotsu, N.; Hirono, S.; Watanabe, Y.; Fukuyoshi, S.; Takahashi, O. Effects of Initial Settings on Computational Protein-Ligand Docking Accuracies for Several Docking Programs. In *Molecular Simulation*; **2015**; Vol. 41, pp 1027-1034.

12) Matsumura Y.; Ohbayashi I.; Takahashi H.; Kojima S.; Ishibashi N.; Keta S.; Nakagawa A.; Hayashi R.; Saéz-Vásquez J.; Echeverria M.; Sugiyama M.; Nakamura K.; Machida C. and Machida Y. A genetic link between epigenetic repressor AS1-AS2 and a putative small subunit processome in leaf polarity establishment of Arabidopsis, *Biol. Open* **2016**, *5*(7), 942-954.

13) Maruta T.; Ogawa T.; Tsujimura M.; Ikemoto K.; Yoshida T.; Takahashi H.; Yoshimura K.; Shigeoka S. Loss-of-function of an Arabidopsis NADPH pyrophosphohydrolase, AtNUDX19, impacts on the pyridine nucleotides status and confers photooxidative stress tolerance, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 37432.

14) Miyasaka H.; Ogata T.; Tanaka S.; Ohama T.; Kano S.; Fujiwara K.; Hayashi S.; Yamamoto S.; Takahashi H.; Matsuura H.; Hirata K. Is chloroplastic class IIA aldolase a marine enzyme? *ISME J.* **2016**, *10* (11), 2767-2772.

15) Fukuyoshi, S.; Kometani, M.; Watanabe, Y.; Hiratsuka, M.; Yamaotsu, N.; Hirono, S.; Manabe, N.; Takahashi, O.; Oda, A. Molecular Dynamics Simulations to Investigate the Influences of Amino Acid Mutations on Protein Three-Dimensional Structures of Cytochrome P450 2D6.1, 2, 10, 14A, 51, and 62. *PLoS One* **2016**, *11* (4), 1-16.

16) Watanabe, Y.; Fukuyoshi, S.; Hiratsuka, M.; Yamaotsu, N.; Hirono, S.; Takahashi, O.; Oda, A. Prediction of Three-Dimensional Structures and Structural Flexibilities of Wild-Type and Mutant Cytochrome P450 1A2 Using Molecular Dynamics Simulations. *J. Mol. Graph. Model.* **2016**, *68*, 48-56.

17) Maeda R.; Tamashiro H.; Takano K.; Takahashi H.; Suzuki H.; Saito S.; Kojima W.; Adachi N.; Ura K.; Endo T.; Tamura T. TBP-like protein (TLP) disrupts the p53-MDM2 interaction and induces long-lasting p53 activation, *J. Biol. Chem.* **2017**, *292*(8), 3201-3212.

18) Hayashi N.; Sasaki S.; Takahashi H.; Yamashita Y.; Naito S.; Onouchi H. Identification of Arabidopsis thaliana upstream open reading frames encoding peptide sequences that cause ribosomal arrest, *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45*(15), 8844-8858.

19) Kato, K.; Nakayoshi, T.; Fukuyoshi, S.; Kurimoto, E.; Oda, A. Validation of Molecular Dynamics Simulations for Prediction of Three-Dimensional Structures of Small Proteins. *Molecules* **2017**, *22*(10).

20) Fukuyoshi, S.; Nakayoshi, T.; Takahashi, O.; Oda, A. Theoretical Study on Keto-Enol Tautomerisation of Glutarimide for Exploration of the Isomerisation Reaction Pathway of Glutamic Acid in Proteins Using Density Functional Theory. *Mol. Phys.* **2017**, *115*(5).

21) Suzuki, A.; Saito, Y.; Fukuyoshi, S.; Goto, M.; Miyake, K.; Newman, D. J. D. J.; O'Keefe, B. R.; Lee, K. H. K.-H.; Nakagawa-Goto, K. Corymbulins D-H, 2-Hydroxy- and 2-Oxo-Clerodane Diterpenes from the Bark of *Laetia corymbulosa*. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*(4), 1065-1072.

22) Rasyid, F. A.; Fukuyoshi, S.; Ando, H.; Miyake, K.; Atsumi, T.; Fujie, T.; Saito, Y.; Goto, M.; Shinya, T.; Mikage, M.; et al. A Novel Clerodane Diterpene from *Vitex Cofassus*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2017**, *65*(1), 116-120.

23) Oda, A.; Fukuyoshi, S.; Kurimoto, E. Determination of Molecular Force Field Parameters for Nitronyl Nitroxide Derivatives Using Quantum Chemical Calculations. *Polyhedron* **2017**, *136*, 93-101.

24) Watanabe, Y.; Fukuyoshi, S.; Kato, K.; Hiratsuka, M.; Yamaotsu, N.; Hirono, S.; Gouda, H.; Oda, A. Investigation of Substrate Recognition for Cytochrome P450 1A2 Mediated by Water Molecules Using Docking and Molecular Dynamics Simulations. *J. Mol. Graph. Model.* **2017**, *74*, 326-336.

*

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
2015年	0	0(0)	0	0(0)
2016年	0	0(0)	0	0(0)
2017年	0	0(0)	0	0(0)
計	0	0(0)	0	0(0)

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	
2015年	0(0)	11 (7)	0(0)	23 (9)	34(16)
2016年	0(0)	4 (0)	0(0)	26 (9)	30(6)
2017年	0(0)	13 (4)	0(0)	21 (6)	34(10)
計	0(0)	28(11)	0(0)	70(24)	98(32)

共同研究

- 国立がん研究センター 吉田輝彦 膨大な臨床情報・多型・発現データを用いた予後解析・抗がん剤の抗腫瘍効果・副作用予測
- 国立がん研究センター 佐々木博己 胃がん・食道がんのオミクス解析と治療効果予測
- 国立がん研究センター 市川 仁 胃がん・食道がんのオミクス解析と治療効果予測
- 北海道大学 内藤 哲 翻訳と共役した mRNA の分解制御機構の解析
- 東京大学 平野博之 イネの花成を制御する遺伝子に関する発現解析
- 東京大学 藤原 徹 mRNA 上の Met-STOP の翻訳制御機構解析
- 名古屋大学 町田泰則 植物の葉形態形成に関わる AS 遺伝子の下流遺伝子の探索
- 名古屋大学 加藤昌志 自然発症がんモデル(RET)マウスによる皮膚がん発生機構解析
- 佐賀大学 野出孝一 心疾患に関する大規模コホートデータ解析
- 札幌医科大学 長谷川 匡 軟部腫瘍の遺伝子発現データ解析
- 熊本大学 相田光宏 茎頂分裂組織形成に関わるゲノム上シス配列解析
- 千葉大学 伊藤素行 動物上流 ORF の翻訳制御機構の解明

科学研究費

- 2015 年(平成 27 年度) 文部科学省 科学研究費補助金(新学術領域研究)
「非コード DNA」領域 公募研究「疾患と相関する進化的に保存された機能性非コード領域の情報工学的網羅探索法の開発」高橋広夫(代表)(継続)

- 2015 年(平成 27 年度) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(B))
「長鎖ノンコーディング RNA による葉形成の分子機構の研究」(代表者:町田泰則)高橋広夫(分担)(継続)
- 2015 年(平成 27 年度) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(C))
「植物の葉の極性確立におけるエピジェネティック制御機構の解明」,(代表者:町田千代子)高橋広夫(分担)(新規)
- 2016 年(平成 28 年度) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(B))
「長鎖ノンコーディング RNA による葉形成の分子機構の研究」(代表者:町田泰則)高橋広夫(分担)(継続)
- 2016 年(平成 28 年度) 文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(C))
「植物の葉の極性確立におけるエピジェネティック制御機構の解明」,(代表者:町田千代子)高橋広夫(分担)(新規)
- 2017 年(平成 29 年度) 文部科学省科学研究費補助金(新学術領域研究)
「新生鎖の生物学」領域 公募研究「疾患に関わる非 AUG 型上流 ORF の情報工学的網羅同定法の開発」高橋広夫(代表)(新規)
- 2017 年(平成 29 年度) 文部科学省科学研究費補助金(新学術領域研究)
「新生鎖の生物学」領域 公募研究「疾患に関わる非 AUG 型上流 ORF の情報工学的網羅同定法の開発」高橋広夫(代表)(新規)
- 2017 年(平成 29 年度) 日本学術振興会 卓越研究員事業 研究費
「生命科学ビッグデータ解析法のための基盤技術開発と生命現象解明・診断・創薬への応用」高橋広夫(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

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。2014 年 (平成 26 年), 金沢大学医薬保健研究域薬学系機能性分子合成学へ名称を変更した。

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」(2017 年 3 月まで)「アドバンスト有機化学概論」(2017 年 4 月より)と「大学院有機化学Ⅲ」(2017 年 3 月まで)「ファーマケミストリー特論」(2017 年 4 月より)とを分担している。学生は「ファーマケミストリー先端セミナー」(2017 年 4 月より)として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」(2017 年 3 月まで)「創薬科学課題演習」(2017 年 4 月より)として最新文献に関する討論を行っている。また, 「創薬科学実習Ⅰ, Ⅱ」(2017 年 4 月より)として学生実習の補助を行いながら有機化学に関する知識を深めている。「創薬科学試問Ⅰ, Ⅱ」(2017 年 4 月より)では修士論文発表の指導を行っている。「創薬課題研究」(2017 年 4 月より)では, 博士前期課程における研究指導を行っている。

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「医薬品化学」(2017 年より)と「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。2015~2017 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

(1) 3-アリアルシクロブタノンの環開裂による芳香族化合物との Friedel-Crafts 反応の開発: 3-アリアルシクロブタノンをメトキシ基やアルキル基が置換した芳香族化合物 (アニソール, p-ジメトキシベンゼン, m-ジメトキシベンゼン, 1,3,5-トリメトキシベンゼン, メシチレン, キシレン, トルエン) 存在下四塩化チタンを用いて活性化することによって, シクロブタノン環の C2 位と C3 位の炭素-炭素結合が開裂し, 生じたベンジルカチオン部位に芳香族化合物との Friedel-Crafts 反応が進行し, Friedel-Crafts アルキル化体が 52-83%収率で得られた。特に活性基を有さないベンゼンとも反応は低収率ながら進行した(13%)。シクロブタノンの置換基効果をアニソールとの反応を用いて検討したところ,

シクロブタノンの2位にジアルキル基を有する場合は高収率にて対応するFriedel-Crafts成績体が得られた。しかし、シクロブタノンの2位がモノアルキル置換および置換基を有さない場合は反応が起こりにくくなることが明らかとなった。シクロブタノンの3位に存在するアリール基上の置換基効果を検討したところ、メトキシ基を有する場合はFriedel-Craftsアルキル化成績体の収率が低下したことより、本反応はベンジルカチオンが生成して反応していることが推察された。

(2) ルイス酸触媒によるニトロソベンゼンとシクロブタノンとの反応の開発：3-エトキシ-2-アルキルシクロブタノンとニトロソベンゼンとの反応を Me_3SiOTf を用いて行ったところ、シクロブタノン環のC2位-C3位炭素-炭素結合が選択的に開裂し、ニトロソベンゼンの窒素原子が生じた二極性活性種の求電子部位に反応して生じた6員環化合物が得られた。この反応はシクロブタノンのC2位上の置換基に影響を受けづらいたことが明らかになった。3-アリールシクロブタノンとニトロソベンゼンとの反応を Me_3SiOTf を用いて検討したところ、シクロブタノンのC1位-C2位の炭素-炭素結合が開裂し、 N -フェニル- γ, δ -不飽和ヒドロキサム酸誘導体が得られることが分かった。さらに、2-ベンジルオキシシクロブタノンとニトロソベンゼンとの反応を Me_3SiOTf を用いて検討したところ、シクロブタノンのC1位-C2位の炭素-炭素結合が開裂し、ニトロソベンゼンとの形式的[4+2]付加環化反応が進行した環状ヒドロキサム酸誘導体 が得られた。

(3) 3-エトキシシクロブタノンと求核性の高いアルキン類との形式的[4+2]付加環化反応による多置換フェノール類の合成法開発：アルキン末端部にスルホンアミド、トリメチルシリル基、およびパラメトキシフェニル基を有する求核性の高いアルキン類と3-エトキシシクロブタノンとの形式的[4+2]付加環化反応の検討を行ったところ、活性化剤として四塩化チタンを用いた場合に円滑に反応は進行し、2-モノアルキルシクロブタノンを用いた際には多置換フェノールがワンポットにて直接得られることが明らかとなった。シクロブタノンの2位がジアルキル基で置換されている場合は形式的[4+2]付加環化が進行し、ジエノン誘導体が得られた。得られたジエノン誘導体は無水酢酸、硫酸もしくは無水トリフルオロ酢酸、硫酸を活性化剤として用いることによってジエノン-フェノール転位が進行し、多置換フェノールを合成する手法を開発した。

(4) 1,4-ケトアルデヒドとトシルヒドラジンとの付加体と各種求核剤との反応によるジヒドロピリダジン類の合成法開発：1,4-ケトアルデヒドと2当量のトシルヒドラジンが反応して生成したテトラヒドロ-1-トシル-6-トシルヒドラジノピリダジン類を四塩化チタンを用いて活性化することによって、 N -メチルピロール、 N -メチルインドール、フラン、トリエチルシラン、トリメチルアリルシランといった各種求核剤との反応が進行し、対応する6-置換テトラヒドロピリダジン類が合成できることを明らかにした。

(5) イナミドとアルデヒドやケトンとの反応による α -ハロー- γ -ヒドロキシエナミドの合成とその反応に関する研究： N -ベンジル- N -トシルイナミドは四塩化チタン存在下でアルデヒドやケトンと反応し、 α -クロロ- γ -ヒドロキシエナミドを立体選択的に与えることを明らかにした。また、合成されたエナミドの鈴木カップリング反応が円滑に進行し、またパラジウム触媒によるトシル基ベンゼン環への分子内環化反応が進行することも明らかにした。 N -ベンジル- N -トシルイナミドへ HCl の付加反応を検討したところ、四塩化チタンと H_2O による反応によって達成されることを明らかにした。

(6) アゾ化合物と3-エトキシシクロブタノンとの形式的[4+2]付加環化反応の開発：アゾベンゼンと3-エトキシシクロブタノンとの形式的[4+2]付加環化反応を検討したところ、 EtAlCl_2 をルイス酸として用いることによって、目的とする六員環化合物が得られることを明らかにした。また、非対称アゾベンゼン誘導体を用いることによって、この反応の反応機構に関する知見を得ることができた。更に、得られた6員環化合物を亜鉛を用いて還元することによって、対応する5員環化合物が得られることを明らかにした。

(7) キノリンやイソキノリン類と3-エトキシシクロブタノンとの形式的[4+2]付加環化反応の開発：3-エトキシシクロブタノンは、ピリジン、キノリン、イソキノリンのC-N二重結合との間で形式的[4+2]付加環化反応が Me_3SiOTf をルイス酸として用いることによって円滑に進行することを明らかにした。

B) 生物活性天然物の全合成研究

(1) ゴニトリドAの全合成研究：ゴニトリドAはゴニトリドCがC(8)-C(8')位で二量化した4つの不斉中心と1つの軸不斉を持ち、免疫賦活化作用を有することが明らかにされている天然物である。この

ゴニトリド A の全合成を達成するため、ビベンザイン中間体を用いる軸不斉クロマノン骨格構築が可能か条件検討した。ビベンザイン中間体発生をリチウム-ハロゲン交換反応で行うため、2,2'-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,3'-プロモ-1,1'-ビフェニル誘導体を合成し、低温下、アクロレインやアクリル酸エチルなどを用いてビベンザインとの反応を試みた。しかし所望のビス（クロマノン）は得られなかった。そこで、フッ素イオンを用いて温和な条件下ベンザインを発生できる 2,2'-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,3'-トリメチルシリル-1,1'-ビフェニル合成を試みた。しかし、1,1'位の立体障害のため、所望の化合物は得られなかった。別ルートとして、アリールアニオンを経由する全合成ルートを検討中である。

(2) 二環式ケトンのエナンチオ選択的合成法の開発とシギリソ A 全合成への展開：シギリソ A はトビムシから単離されたアレロパシー活性を持つ天然物で、四級不斉炭素と多くの塩素原子がその構造中に存在する。本化合物の全合成を指向し、 σ -対称ジケトンから発生させたアルキニルリチウム種の分子内不斉非対称化による二環式ケトンのエナンチオ選択的合成法を開発した。2-メチル-2-(3'-ヨード-2'-プロペニル)-1,3-シクロヘキサジオンを *n*-BuLi とキラルリガンド存在下-78 °C で反応を行うことで、所望の二環式ケトンが 70%収率、39%ee で得られた。本反応で生じた絶対立体配置も決定し、その推定メカニズムも提唱した。

(3) エナンチオ選択的スピチオネイン類の全合成研究：スピチオネイン類は海産アルカロイドであり、炎症などに関連する生体内物質エルゴチオネインをその部分構造に持っている。本化合物のエナンチオ選択的全合成を目指し、D-リボースを出発原料に全合成研究を行った。その結果、四置換不斉炭素を含むピロリジン骨格の構築を完了し、引き続き五員環化反応を検討中である。

(4) ロリオリド類の全合成研究：ロリオリド類はカルテノイドの酸化代謝産物であり、サンゴに対するアレロパシー活性が近年報告され再注目されている天然物である。本化合物の全合成をジアステレオ選択的分子内ベンゾイン縮合によって行うことを計画し、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールから 13 工程で、環化前駆体を合成した。これを NHC 触媒下、ジアステレオ選択的分子内ベンゾイン縮合反応に付したところ、所望の環化体ではなく、分子内アルドール反応が進行したシクロペンテン誘導体が得られた。所望の環化体を得るべく、目下、条件検討中である。

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、天然物全合成、四置換炭素

*

教員リスト

教授：松尾 淳一
准教授：吉村 智之

大学院学生数

博士後期課程：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）
2015年	0 (0)
2016年	5 (5)
2017年	3 (3)
計	8 (8)

1) Tatsuo Onnagawa, Yusuke Shima, Tomoyuki Yoshimura, and Jun-ichi Matsuo, Formal [4+2] Cycloaddition of Quinolines, Pyridines, and Isoquinolines with 3-Ethoxycyclobutanones, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3050-3052.

2) Yusuke Shima and Jun-ichi Matsuo, Formal

[4+2] cycloaddition of 3-ethoxycyclobutanones with azo compounds, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4066-4069.

3) Yuto Yabuuchi, Takeo Kuzuguchi, Tomoyuki Yoshimura, and Jun-ichi Matsuo, Synthesis of α -halo- α -hydroxyenamides by titanium tetrahalide-mediated addition of aldehydes or ketones to ynamides, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4951-4953.

4) Shunya Morita and Jun-ichi Matsuo, Synthesis of various 6-substituted 1,4,5,6-tetrahydropyridazines by substitution of a 1,4,5,6-tetrahydro-6-tosylhydrazinopyridazines, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 932-934.

5) Takeo Kuzuguchi, Yuto Yabuuchi, Tomoyuki Yoshimura and Jun-ichi Matsuo, Synthesis of multisubstituted phenols by formal [4+2] cycloaddition of nucleophilic alkynes with 3ethoxycyclobutanones, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5268-5271.

6) Ryuichi Hyakutake, Naruhiko Gondo, Yoshihiro Ueda, Tomoyuki Yoshimura, Takumi Furuta, Takeo Kawabata, Catalyst-controlled regiodivergent vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman reactions, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1321-1324.

第2章 各講座別概要及び業績

7) Keisuke Tomohara, Koji Kasamatsu, Tomoyuki Yoshimura, Takumi Furuta, Takeo Kawabata, Asymmetric synthesis of multisubstituted dihydrobenzofurans by intramolecular conjugate addition of short-lived C-O axially chiral enolate *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 899-906.

8) Koji Kasamatsu, Tomoyuki Yoshimura, Attila Mandi, Tohru Taniguchi, Kenji Monde, Takumi Furuta, Takeo Kawabata, α -Arylation of α -amino acid derivatives with arynes via memory of chirality: Asymmetric synthesis of benzocyclobutenones with tetrasubstituted carbon. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 352-355.

*

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
2015年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2016年	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)
2017年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)

○松尾淳一 3位にドナー型置換基を有するシクロブタノンのルイス酸による活性化と形式的環化付加反応の開発, 有機合成化学協会誌 2016 74 582-587

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	
2015年	0(0)	2(2)	2(0)	7(7)	11(9)
2016年	0(0)	0(0)	0(0)	11(11)	11(11)
2017年	0(0)	0(0)	0(0)	9(9)	9(9)
計	0(0)	2(2)	2(0)	27(27)	31(29)

共同研究

- 静岡大学 杉田篤史 新しい非線形光学分子の合成
- 理化学研究所 梅原崇史, 名古屋市立大学 梅澤直樹 翻訳後蛋白質の化学修飾

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2015-2017年(平成27-29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 「シクロブタノンを活用する環化付加反応の新展開」(新規)
- 2015-2016年(平成26-28年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 吉村智之 「動的キラリティーを持つエノラート中間体を利用した生理活性天然物の不斉全合成」(継続)
- 2017年(平成29年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 吉村智之 「キラルな高活性炭素反応種を用いた四置換炭素含有生理活性天然物の不斉全合成研究」(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

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。
2017年 木村和子退任。

教育 博士課程：「レギュラトリーサイエンス特論」の講義を担当し、「国際保健薬学特論」で博士論文の研究指導、「医薬科学特別演習」で英語により毎月勉強会を行う。論文作成法の修得、研究成果の発表、論文抄読、参加者全員で討議し、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。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、「課題研究」で修士論文の研究指導を行っている。「創薬科学演習」は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させている。

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」で「薬物問題を考える」を講義し、「途上国の環境と疾病」で「途上国の医療と医薬品事情」を講義し、薬学類・創薬科学類対象に「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」講義を担当し、創薬科学類の「基礎創薬論」を分担している。

実習、演習：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、総合薬学演習を担当している。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を分担している。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。

1. 偽造医薬品及び不良医薬品（SF薬）の蔓延実態調査研究

偽造医薬品の蔓延が国際的に大きな問題となっているが、蔓延実態を示す科学的データは限定的である。医薬品の真正性確認方法を確立し、2003年以来ラオス、コートジボワール、カンボジア、フィリピンにおいて実態調査と影響因子の解析を行い、2014-2015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（FDA/JPMA/KU Project on counterfeit medicines in Myanmar）。ミャンマーの医薬品市場においても偽造医薬品の混在が認められるとともに、不良医薬品の蔓延が甚だしかった。不良医薬品出現の原因究明により改善が必要である。

2. 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り、不良品や含有有害物による健康被害が発生している。医薬品の個人輸入に関して国際規制、健康影響、試買による真正性と品質、不純物プロファイルによる真贋判定法の開発などネット販売医薬品の実態と検出・同定に関する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、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有することを明らかにした。

3. 「国際的整合性を踏まえた医薬品の品質管理に関する査察手法の質的向上に関する研究」

PIC/S 加盟国等との査察手法の同等性確保に際し、我が国の査察手法について確認・検討すべき点は次の5つである 1) 目的はGMP品質システムの確認である 2) 2-3年毎に1回、製造所で実地に行う 3) 品目ごとではなく、製造所全体の品質システムを確認する 4) 承認申請書と製造指示記録の整合性はGMP査察以前に実施される 5) 不正案件に対応する警察権等を有する特別な職員を擁す。

4. 医薬品流通にかかるガイドラインの国際的整合性に関する研究

低温保存医薬品の増加と偽造医薬品の蔓延を背景に、医薬品 GDP (Good Distribution Practice, 適正流通) ガイドラインの導入・整備が世界的に進行した。日本も PIC/S (医薬品査察協定・医薬品査察共同スキーム) への加盟 (2014年7月) を契機に PIC/S-GDP に調和する GDP の導入を図ることとなった「医薬品産業強化総合戦略」平成 27 年 9 月厚生労働省)。2016 年度は、PIC/S GDP の翻訳と内容理解を図り、日本版 GDP ガイドライン素案を作成した。

研究内容のキーワード：偽造医薬品 (falsified medicines), 不良医薬品 (substandard medicines), GMP/GDP, 個人輸入

*

教員リスト

教授：木村 和子 (2017年3月退任)
准教授：坪井 宏仁
助教：吉田 直子

大学院学生数

博士課程：2名
博士後期課程：1名
博士前期課程：0名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)	
2015年	1	(0)
2016年	2	(0)
2017年	3	(3)
計	6	(3)

1) Yoshida N, Numano M, Nagasaka Y, Ueda K, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K: Study on health hazards through medicines purchased on the Internet: a cross-sectional investigation of the quality of anti-obesity medicines containing crude drugs as active ingredients. BMC Complement Altern Med 15: 430, 2015.

2) Hirohito Tsuboi, Hiroshi Hirai, Katsunori Kondo : Giving social support to outside family may be a desirable buffer against depressive symptoms in

community-dwelling older adults: Japan gerontological evaluation study. BioPsychoSocial Medicine 10: 18, 2016.

3) Rahman MS, Yoshida N, Tsuboi H, Keila T, Sovannarith T, Kiet HB, Dararth E, Zin T, Tanimoto T, Kimura K: Erroneous formulation of delayed-release omeprazole capsules: alert for importing countries. BMC Pharmacol Toxicol 18: 31, 2017.

4) Kakio T, Yoshida N, Macha S, Moriguchi K, Hiroshima T, Ikeda Y, Tsuboi H, Kimura K: Classification and visualization of physical and chemical properties of falsified medicines with handheld raman spectroscopy and X-ray computed tomography. Am J Trop Med Hyg 97: 684-689, 2017.

5) Islam MR, Yoshida N, Tsuboi H, Sovannarith T, Dararath E, Kiet HB, Sokchamroeun U, Keila T, Tanimoto T, Kimura K: Four-year survey of the quality of antimicrobial medicines in Cambodia. Journal of International Health 32, 233-242, 2017

6) Mohammad Sofiqur Rahman*, Naoko Yoshida, Hirohito Tsuboi, Tep Keila, Tey Sovannarith, Heng Bun Kiet, Eav Dararath, Theingi Zin, Tsuyoshi Tanimoto, Kazuko Kimura. Erroneous formulation of delayed-release omeprazole capsules: alert for importing countries. BMC Pharmacology and Toxicology 18: 31, 2017

*

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
2015年	0(0)	3(0)	0(0)	3(0)
2016年	0(0)	0(0)	0(0)	(0)
2017年	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
計	0(0)	3(0)	0(0)	4(0)

- 1) 吉田直子：身近に迫る偽造医薬品。日経ドラッグインフォメーション 210: PE029-032, 2015.
- 2) 木村和子, 医薬品流通の役割, アルフレッサグループ CSR 報告書 2015, 26, 2015
- 3) 木村和子, 偽造医薬品について, 公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター, KNOW News Letter 第 92 号, 16-24, 2015

- 4) 坪井宏仁. 末梢から中枢への炎症シグナリング: 身体の健康はうつ病予防に有益か? 産業ストレス研究 24, 219-227, 2017

Stockholm (Sweden), May 2017.

主催学会

- 1) 木村和子, 第3回医薬品セキュリティ研究会フォーラム「医薬品の流通セキュリティの課題と今後」, 2015年4月17日, 大阪
- 2) 木村和子, 第30回日本国際保健医療学会, 2015年11月21-22日, 金沢
- 3) 木村和子, 医薬品セキュリティ研究会特別セミナー「オンライン薬局の実態と消費者意識」, 2016年6月17日, 東京
- 4) 木村和子, 第4回医薬品セキュリティ研究会フォーラム「グローバル流通する偽造医薬品との闘い」, 2016年9月16日, 金沢

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	
2015年	1(0)	0(0)	7(0)	6(4)	14(4)
2016年	1(0)	0(0)	7(0)	11(8)	19(0)
2017年	1(0)	3(3)	3(0)	4(4)	11(7)
計	3(0)	3(3)	13(0)	21(16)	44(11)

国際学会 (招待講演)

1. K. Kimura, Deceptive medicines from Asia, Creqating a Basel Coalition against Falsified Medication, Basel University, 13 Jan. 2017, Basel, Switzerland
2. K. Kimura, Access to high-quality medicines in the 21st century, Good Governance of Medicines for Pharmaceutical Regulation Authorities, JICA, 2016年7月29日, 東京
3. K. Kimura, Ensure the quality and integrity of medicines for the end users, Good Governance of Medicines for Pharmaceutical Regulation Authorities, JICA, 2015年11月27日, 東京

国際学会 (一般発表)

1. Sanada T, Yoshida N, Zhu S, Tsuboi H, Matsushita R, Kimura K: Discrimination of personally imported falsified Cialis by handy raman scattering analysis and near infrared spectroscopic analysis. 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2017, Seoul, Republic of Korea 10-14 September 2017.
2. Zhu S, Sanada T, Tsuboi H, Yoshida N, Matsushita R, Kimura K: Falsified medicine discrimination of levitra tablets on the internet by non-destructive test analysis. 77th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2017, Seoul, Republic of Korea 10-14 September 2017.
3. Rahman MS, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K: Public health concerns of substandard antidiabetic medicine: Quality estimation of pioglitazone by a cross-sectional survey. 6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2017,

国内学会 (招待講演)

1. 木村和子, 世界と日本の偽造医薬品の流通対策, 医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会, 2017年3月29日(水) 航空会館 201会議室 他2件(2017年木村)
2. 吉田直子: 教育現場における医薬品情報の構築と取り組み. 浜松医科大学 病院薬剤師オープンシンポジウム, 浜松, 2016年11月12日.
3. 吉田直子: 途上国における医薬品事情. 日本国際保健医療学会第34回西日本地方会, 岡山, 2016年2月27日.
4. 木村和子, 世界の偽造医薬品と日本-日本は無縁か-第32回びわ湖国際医療フォーラム, 2016年1月23日 他4件(2016年木村)
5. 吉田直子: 偽造医薬品の脅威と撲滅に向けた取り組み. 平成27年度 Hokuriku Women Researchers' Network シンポジウム, 金沢, 2015年12月5日.
6. 吉田直子: OTC 医薬品の安全性-忍び寄る偽造医薬品の脅威-. 2015年度 日本 OTC 医薬品協会安全性情報部会, 金沢, 2015年11月13日.
7. 吉田直子: 医薬品の品質管理に貢献する分析-偽造医薬品鑑別における分析手法の活用-. Matching HUB Kanazawa 2015, 金沢, 2015年2月23日.
8. 木村和子, ボーダレスメディシナー IT化の落とし子-, 日本製薬団体連合会 PM セミナー, 2015年9月4日, 東京 他3件(2015年 木村)

国内学会 (一般発表)

1. 南田有紀, 吉田直子, 西巻未央, 花田美里, 木村和子, 坪井宏仁: 薬局での顧客意識調査~客は薬局に何を求めているのか? 第79回日本心身医学会中部地方会, 名古屋, 2017年5月.
2. 坂井 愛, 岡留あゆ, 小池恵里奈, 宮西佳奈, 上床知佐奈, 作田未来, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子, 谷本剛: 開発途上国で流通している医薬品の品質に関する研究 その7: ミャンマー国内で流通しているレボフロキサシン注射液. 日本薬学会第137年会, 仙台, 2017年3月.
3. 藏樂 愛, 五明千歩, 西村聡子, 上床知佐奈, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子, 谷本 剛: 開発途上国で流通している医薬品の品質に関する研究 その8: ミャンマー国内で流通しているメトホルミン塩酸塩錠. 日本薬学会第137年会, 仙台, 2017年3月.
4. 高岡 駿, 吉田直子, 坪井宏仁, 谷本 剛, 木村和子: カンボジアにおける Roxithromycin 製剤の品質実態調査. 日本薬学会第137年会, 仙台, 2017年3月.
5. Kimura K, Sakuda M, Sanada T, Takaoka T, Rahman MS, Islam MR, Ibarra AV, Gomyo C, Zoraku A, Sakai M, Yoshida N, Uwatoko C, Tsuboi H, Tanimoto T: Assessment of the extent of counterfeit medicines in Mandalay, Myanmar. 第31回日本国際保健医療学会学術大会, 久留米, 2016年12月.
6. 吉田直子, 眞田智子, Zhu Shu, 坪井宏仁, 松下 良, 木村和子: 個人輸入 Cialis を対象とした各種分析に

第2章 各講座別概要及び業績

- よる偽造医薬品検出の可能性と偽造パターンの把握. 第26回日本医療薬学会年会, 京都, 2016年9月.
7. 木村和子, Zhu Shu, 眞田智子, 吉田直子, 坪井宏仁, 松下 良: 個人輸入レピトラの真正性と品質に関する研究. 第26回日本医療薬学会年会, 京都, 2016年9月.
 8. 上田 香, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子: 医薬品流通における偽造医薬品対策の評価に関する研究. 第26回日本医療薬学会年会, 京都, 2016年9月.
 9. 伊藤かな, 上床知佐奈, 伊奈小侑利, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子, 谷本 剛: 開発途上国で流通している医薬品の品質に関する研究 その3: Donepezil Hydrochloride 製剤, Nalidixic Acid 製剤について. 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月.
 10. 坂本 梓, 山下都子, 岡留あゆ, 谷川静香, 上床知佐奈, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子, 谷本 剛: 開発途上国で流通している医薬品の品質に関する研究 その4: カンボジア国内に流通するレボフロキサシン錠. 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月.
 11. 金沢真梨子, 竹内和貴子, 上床知佐奈, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子, 谷本 剛: 開発途上国で流通している医薬品の品質に関する研究 その5: カンボジア国内で流通するオフロキサシン製剤. 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月.
 12. 長尾雅代, 小河 碧, 上床知佐奈, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子, 谷本 剛: 開発途上国で流通している医薬品の品質に関する研究 その6: カンボジア国内で流通するPhenoxymethyl penicillin製剤. 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月.
 13. 眞田智子, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子: インターネットを介して個人輸入されたシアリスの真正性と品質に関する研究. 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月.
 14. 大西美宇, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子: インターネットを介して個人輸入されたフルコナゾール製剤の真正性と品質に関する研究. 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月.
 15. 杉浦さくら, 吉田直子, 谷本 剛, 坪井宏仁, 木村和子: インターネットを介して個人輸入されたオメプラゾールの真正性と品質に関する研究. 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月.
 16. 吉田直子, 宮川由布子, 赤沢 学, 木村和子: 健康診断における臨床検査値データを用いた一般用防風通聖散製剤の使用と肝機能障害の発現との関連性の評価. 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2015年12月.
 17. 木村和子, 熊田翔眞, 遠藤ジェイミー, Islam Md. Rafiqul, 上床知佐奈, 吉田直子, 坪井宏仁, 谷本剛: ミャンマー連邦共和国ヤンゴンにおける抗菌薬の流通実態の評価. 第30回日本国際保健医療学会学術大会, 金沢, 2015年11月.
 18. Rahman Mohammad Sofiqur, Ito K, Uwatoko C, Yoshida N, Tsuboi H, Tanimoto T, Kimura K: An Investigation of the status of counterfeit and substandard medicines in Myanmar 2014-quality estimation of Omeprazole and Donepezil. 第30回日本国際保健医療学会学術大会, 金沢, 2015年11月.
 19. Rodriguez Fajardo Jose Jonny, 大西美宇, 高岡 駿, 作田未来, 朱 姝, 長尾雅代, 金沢真梨子, 竹内和貴子, 上床知佐奈, 吉田直子, 坪井宏仁, 谷本剛, 木村和子: Quality Assessment of Antimicrobial Medicines in Cambodia. 第30回日本国際保健医療学会学術大会, 金沢, 2015年11月.
 20. 長瀬 瞳, 前田江里奈, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子: インターネットを介して個人輸入された生活習慣病治療薬の実態調査. 日本薬学会第135年会, 神戸, 2015年3月.
 21. 花田美里, 遠藤ジェイミー, 吉田直子, 坪井宏仁, 木村和子: カンボジアに流通する Gentamicin 注射剤の品質実態調査. 日本薬学会第135年会, 神戸, 2015年3月.

共同研究 (企業を除く)

- Food and Drug Administration / Ministry of Health (MOH) of Myanmar, JPMA・Myanmar FDA Counterfeit Project in Myanmar 2015

科学研究費

- 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), (新規)
- 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)
- 2015 (平成27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) (継続)
- 2015 (平成27年度) 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業
「国際的整合性を踏まえた医薬品の品質管理に関する査察手法の質的向上に関する研究」木村和子(代表)(新規)
- 2015 (平成27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), (継続)
- 2016 (平成28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) (継続)
- 2016 (平成28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
「GMP, QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合

化に関する研究（研究代表者：櫻井信豪）」より「医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究」木村和子（分担）（新規）

その他

○研究費

- 1) 2016 年，株式会社シヤチハタ，個別認証技術の偽造医薬品対策への適応研究，木村和子（代表）
- 2) 2017（平成 29 年度）金沢大学女性研究者等研究支援制度（復帰支援部門）「液状医薬品を対象とした偽造医薬品鑑別法の開発と迅速・簡便化に関する研究」，吉田直子（代表），（新規）

○受賞

- 1) 吉田直子 第 3 回 中村賞（金沢大学女性研究者奨励賞）2015 年 12 月
- 2) 木村和子第 4 回 中村賞（金沢大学女性研究者賞）2016 年 12 月

○社会貢献

1. 木村和子，独立行政法人日本学術振興会，科学研

究費委員会専門委員

2. 木村和子，厚生労働省・生活衛生局，医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会構成員
3. 木村和子，厚生労働省，研究評価委員会委員
4. 木村和子，国立研究開発法人 日本医療研究開発機構，研究事業課題評価委員会委員
5. 木村和子，アルフレッサホールディングス株式会社 社外取締役
6. 木村和子，吉田直子，一般社団法人 医薬品セキュリティ研究会
7. 木村和子，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課「偽造医薬品・指定薬物対策推進会議」構成員
8. 木村和子，石川県保健環境センター研究評価・外部評価委員会委員
9. 木村和子，石川県食品安全安心対策懇話会委員

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。2018年12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・博士課程：後藤は，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」（2017年3月まで），「アドバンスド有機化学特論」「ファーマケミストリー特論」（2017年4月より分担）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」（2017年3月まで），「バイオファーマ創薬特論」（2017年4月より分担）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，他教員とともに後藤は「化学実験」，後藤・斎藤は「化学の世界」を分担担当する。また，後藤・佐々木ともに「初学者ゼミ I」を他教員と共に分担担当する。専門科目では，後藤は「天然物化学」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，抗ウィ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。2015-2017年には，アメリカ国立がん研究所 NCI より譲り受けた貴重な熱帯林産の抗がん活性植物エキスならびにインドネシアで採取した植物エキス5種から，活性本体の単離抽出，構造決定を行った。これまでにないユニークな構造を有するメロテルペノイドラクトンを含め，合計50種以上の新規天然物を単離し，各種機器分析，ならびに有機化学的手法を駆使し絶対立体配置も含めた構造を決定した。単離された天然物については，がん細胞増殖抑制効果などの生理活性を評価し，有望な抗がん効果を有する化合物については，その作用機序の解明を進めた。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，抗がん剤に対する化学増感効果を有するジアリルヘプタノイド，メロテルペノイドラクトンや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。2015-2017年には以下の様な研究成果を得ている。

A) 各種アミノベンゾチオフェンフラボノイドの合成と抗腫瘍活性評価（文献 1, 10-13）

当研究室では，これまでに変形フラボノイド desmosdumotin B の B 環を，単環フェニルから二環ベンゾチオフェンに変換すると，生理活性プロファイルが大きく変化し，得られた化合物 TEDB-TB が顕著

な抗腫瘍活性を示すことを明らかにしている。さらなる構造活性相関研究、ならびに作用機序の解明、低い溶解性の改善を目指して各種誘導体を合成し検証した。その結果、本化合物群がチューブリン重合を阻害すること、置換基を変えることにより副作用の原因となる間期チューブリンへの作用を制限可能であること、アミノ基導入では活性を維持したまま水溶性を向上できることを明らかとした。

B) 熱帯雨林産植物から新規生理活性天然物の探索ならびに合成研究 (文献 2, 5-9, 特許 2)

NCI より 供与頂いた熱帯雨林産植物エキス 3 種 (*Acronychia trifoliolata*, *Cryptocarya laevigata*, *Laetia corymbulosa*) ならびにインドネシア産植物 2 種 (*Aquilaria filarial*, *Vitex cofassus*) の植物化学的調査を行い、それぞれから 14 種の新規天然物 (アセトフェノンモノマー, クレロダンジテルペン, フェニルエチルクロモン) を含む 35 種を単離構造決定した。そのうち 7 種の新規アセトフェノンモノマーについては全て、全合成を達成し生理活性を評価した。単離された天然物には、それぞれ顕著な抗腫瘍活性ならびに発がん抑制効果が認められたので、その詳細と作用機序に関する考察を発表した。

C) セスキテルペンラクトン誘導体の抗腫瘍活性評価 (文献 3, 4, 10, 特許 4-6)

キク科 *elephantopus scaber* より単離されたセスキテルペンラクトン deoxyelephantopin を原料とし各種誘導体を合成し構造活性相関を明らかにするとともに、有望な抗トリプルネガティブ乳がんならびに抗皮膚がん剤候補を見つけ、その有効性を検証した。

佐々木の研究課題は“国産生薬資源の開発”である。日本で使用される生薬の多くは外国産に依存している。特に漢方生薬は中国に依存し続けてきたため、日本に生産技術が確立されていない。そこで管理運営する附属薬用植物園の栽培試験場および管理棟の加工設備を活用して、国産生薬の生産技術確率のための基礎研究を実施している。このような基礎研究を通じて生薬品目ごとに、条件とそれに伴う品質の変化を明らかにし、基本の気候に適した最適な条件を確立することを目指している。同時にスケールアップとして石川県の数カ所で圃場栽培を実施している。一方、東南アジアから日本に導入される生薬製剤についても国産品の開発研究を実施している。これはインド伝統医学であるアーユルヴェーダの理念である身土不二、すなわち日本人には日本産生薬が適しているという考えに基づくものである。

A) 生薬の生産方法に関する研究：栽培条件と加工法

- (1) 当帰や芍薬など、江戸時代に日本で生産方法が確立された生薬がある。しかし現在ではその生産技術が失われつつある。例えばトウキについては収穫後に実施する揉み洗いを伴う温湯処理について、温度条件による品質の差異を明らかにした。
- (2) 麻黄は 100% 輸入品に依存している生薬で、日本での生産実績はない。そこで挿し木や株分け、種子生産など様々な方法で苗を増産し、現在、石川県志賀町に約 1ha の生産圃場を構築した。今後、実生産を目指した試験を実施する準備が整った。

B) アーユルヴェーダ製剤の国産化

インドで実践されている痔瘻治療に、生薬から製した薬線がある。日本では入手が困難なこの薬線を、日本産生薬材料で製した“金沢糸”の改良を試みた。薬効評価のために細胞実験を行い生薬を選定、金沢糸 2 号および金沢糸 3 号を完成させた。これは不二越病院により臨床的な試験が実施されている。

*

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 (2017 年 12 月現在)

博士課程：1 名
 博士後期課程：5 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)
2015年	3 (0)
2016年	7 (3)
2017年	10 (7)
計	20 (10)

1) Kobayashi Y, Saito Y, Goto M, Nakagawa-Goto K. (2017) Antitubulin effects of aminobenzothiophene-

substituted triethylated chromones, *Bioorg Med Chem Lett*, 27: 2731-2735.

2) Rasyid FA, Fukuyoshi S, Ando H, Miyake K, Atsumi T, Fujie T, Saito Y, Goto M, Shinya T, Mikage M, Sasaki, Nakagawa-Goto K. (2017) A novel clerodane diterpene from *Vitex cofassus*, *Chem. Pharm. Bull.*, 65: 116-120.

3) Shiau JY, Chang YQ, Nakagawa-Goto K, Lee KH, Shyur LF, (2017) Phytoagent deoxyelephantopin and its derivative inhibit triple negative breast cancer cell activity through ROS-mediated exosomal activity and protein functions, *Frontiers in Pharmacology*, 8, article398, 1-15.

4) Shiau JY, Nakagawa-Goto K, Lee KH, Shyur LF, (2017) Phytoagent deoxyelephantopin derivative inhibits triple negative breast cancer cell activity by inducing oxidative stress-mediated paraptosis-like cell death, *Oncotarget*. 8: 56942-56958.

5) Suzuki A, Fukuyoshi S, Saito Y, Goto M, Miyake K, Newman DJ, O'Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K. (2017) Corymbulosins D-H, 2-hydroxy- and 2-oxo-clerodane diterpenes from the bark of *Laetia corymbulosa*, *J Nat Prod*, 80: 1065-1072.

6) Suzuki A, Miyake K, Saito Y, Faradiba, Tokuda H, Takeuchi M, Suzuki N, Ichiishi E, Fujie T, Goto M, Sasaki Y, Nakagawa-Goto K. (2017) Phenylethylchromones with *in vitro* antitumor promoting activity from *Aquilaria filarial*, *Planta Med*, 83: 300-305.

7) Suzuki Y, Saito Y, Goto M, Newman DJ, O'Keefe BR, Lee KH, Nakagawa-Goto K. (2017) (-)-Neocaryachine, An antiproliferative pavine alkaloid from *Cryptocarya laevigata* Induces DNA Double-strand Breaks. *J. Nat. Prod.*, 80: 220-224.

8) Ni S, Nilufaer M, Ando H, Sasaki Y, Mikage M. (2017) The Botanical Origin of *Ephedra* Herb used in Xinjiang Uyghur Autonomous Region of China, *Jpn. J. Med. Resources*, 39: 37-43.

9) Yokogawa T, Sasaki Y, Ando H, Yamamoto K, Mikage M. (2017) Pharmacological evaluation for improvement of Kanazawa Sutra, medicinal thread for anal fistula, *J. Nat. Med.*, 71: 339-348.

10) Kitamura M, Aragane M, Nakamura K, Watanabe K, Sasaki Y. (2017) Rapid identification of drug-type strains in *Cannabis sativa* using loop-mediated isothermal amplification assay, *J. Nat. Med.*, 71: 86-95.

11) Feng JH, Nakagawa-Goto K, Lee KH, Shyur LF. (2016) A novel plant sesquiterpene lactone derivative

DETD-35 suppresses BRAFV600E mutant melanoma growth and overcomes acquired vemurafenib resistance in mice, *Mol Cancer Ther*, 15: 1163-1176.

12) Miyake K, Suzuki A, Morita C, Goto M, Newman DJ, O'Keefe B, Morris-Natschke S, Lee KH, Nakagawa-Goto K. (2016) Acetophenone monomers from *Acronychia trifoliolata*, *J Nat Prod*, 79: 2883-2889.

13) Morita C, Kobayashi Y, Tokuda H, Saito Y, Miyake K, Suzuki N, Ichiishi E, Lee KH, Nakagawa-Goto K. (2016) Total synthesis and *in vitro* anti tumor-promoting activity of racemic acetophenone monomers from *Acronychia trifoliolata*, *J Nat Prod*, 79: 2890-2897.

14) Nakagawa-Goto K, Chen JY, Cheng YT, Lee WL, Takeya M, Saito Y, Lee KH, Shyur LF. (2016) Novel sesquiterpene lactone analogues as potent anti-breast cancer agents. *Mol Oncol*. 10: 921-937.

15) Nakagawa-Goto K, Taniguchi Y, Watanabe Y, Oda A, Ohkoshi E, Hamel E, Lee KH, Goto M, Triethylated chromones with substituted naphthalenes as novel tubulin inhibitors, (2016) *Bioorg Med Chem*, 24: 6048-6057.

16) Kitamura M, Aragane M, Nakamura K, Watanabe K, Sasaki Y. (2016) Development of the Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) assay for rapid detection of *Cannabis sativa*, *Biol. Pharm. Bull.* 39: 1144-1149.

17) Intharuksa A, Ando H, Miyake K, Sirisa-ard P, Mikage M, Sasaki Y. (2016) Molecular Analysis of *Terminalia* spp. distributed in Thailand and Authentication of Crude Drugs from *Terminalia* Plants, *Biol. Pharm. Bull.*, 39: 492-501.

18) Kawasaki T, Tabata M, Nakagawa K, Kobayashi K, Kodama A, Kobayashi T, Hasegawa M, Tani K, Somei M. (2015) Simple synthetic method for 1-hydroxyindole and its application to 1-hydroxytryptophan derivatives, *Heterocycles*, 90: 1038-1071.

19) Nakagawa-Goto K, Oda A, Hamel E, Ohkoshi E, Bastow KF, Lee KH, Goto M. (2015) Development of a novel class of tubulin inhibitor from desmosdumotin B with a hydroxylated bicyclic B-ring, *J Med Chem*, 58: 2378-2389.

20) Ando H, Matsumoto M, Coskun M, Yilmaz T, Allain N, Sasaki Y, Mikage M. (2015) The classification of *Ephedra major* subsp. *procera* (Ephedraceae) -based on Comparison with *E. equisetina* in DNA and ephedrine alkaloids, *J. Jpn. Bot.*, 90: 235-248.

*

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
2015年				6(0)
2016年				3(0)
2017年				2(2)
計				11(2)

○横川貴美, 佐々木陽平 (2017) トウダイグサ科植物による「かぶれ」は細胞試験で評価できるか 日本植物園協会誌 52 7-12

○安藤広和, 倪 斯然, 佐々木陽平, 御影雅幸 (2016) マオウ属植物の栽培研究(第7報)圃場栽培株の総アルカロイド含量の経年変化と日局麻黄の生産 薬用植物研究 38 20-27

- 安藤広和, 北村雅史, 佐々木陽平, 北岡文美代, 御影雅幸 (2016) マオウ属植物の栽培研究(第8報)旧国立衛生試験所が導入し保存されてきたマオウ属植物 Ep-13 の遺伝的背景について 薬用植物研究 38 1-9
- 安藤広和, 草場大作, 御影雅幸, 佐々木陽平 (2016) マオウ属植物の栽培研究(第9報)マオウ属植物 Ep-13 草質茎のアルカロイド含量の局在性について 薬用植物研究 38 10-16
- 野村行宏, 佐々木陽平, 三宅克典, 御影雅幸 (2015) マオウ属植物の栽培研究 (第4報) 草質茎の挿し木法の検討(1) 薬用植物研究 37 1-7
- 上野睦美, 佐々木陽平 (2015) ミヤマトウキの薬用資源としての調査研究 日本植物園協会誌 50 23-28
- 扇谷雅也, 三宅克典, 佐々木陽平 (2015) アケビ, ミツバアケビに含有されるトリテルペンについて:木質茎の径と含量 日本植物園協会誌 50 29-33
- Intharuksa A, 安藤広和, 佐々木陽平, Ratchuporn S, Monthon N, Panee SA, 御影雅幸 (2015) タイに分布する *Terminalia* 属の分子系統学的解析 日本植物園協会誌 50 34-39
- 倪斯然, 佐々木陽平, 野村行宏, 月元洋輔, 金田あい, 安藤広和, 三宅克典, 御影雅幸 (2015) マオウ属植物の栽培研究(第5報)草質茎の挿し木法の検討(2) 薬用植物研究 37 1-8
- 倪斯然, 佐々木陽平, 三宅克典, 蔡少青, 御影雅幸 (2015) マオウ属植物の栽培研究(第6報)中国内蒙古自治区のマオウ栽培地における現地調査報告 薬用植物研究 37 9-17

研究誌の発行

- Traditional and Kampo Medicine (佐々木陽平)
- 薬用植物栽培研究雑誌 (佐々木陽平)
- 日本薬用植物園協会誌 (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	
2015年	0(0)	2(1)	1(0)	7(6)	10(7)
2016年	0(0)	2(2)	0(0)	12(10)	14(12)
2017年	0(0)	1(0)	0(0)	17(12)	18(12)
計	0(0)	5(3)	1(0)	36(28)	42(31)

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, Masuo Goto 熱帯雨林産植物からの抗 HIV, 抗がん活性天然物の探索
- 米国国立がんセンター(NCI) Barry R. O'Keefe, David J. Newman. NCI所有熱帯雨林産植物エキスからの新規抗がん活性天然物の探索研究
- 米国国立がんセンター(NCI) Ernest Hamel テューブリンを標的とした抗がん作用薬の開発
- 国立台湾大学 Lie-Fen Shyur テルペノイド誘導体の抗乳がん活性作用の研究
- 金沢大学 溝上 敦 抗前立腺がん剤の開発研究
- 東京農業大学 御影雅幸 国産麻黄自給率 10%達成に向けた研究
- 中国河南中医薬大学 王 利麗 地黄の加工法に関

- する日中比較研究
- 不二越病院 山本克弥 クシャーラ・ストラの活性評価
- タイ王国チェンマイ大学薬学部 Panee Sirisa-Ard, PhD タイ産薬用植物の資源研究

科学研究費

- 2013-2016年(平成25-28年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 一般後藤享子(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」(継続)
- 2013-2015年(平成25-27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」(継続)
- 2013-2015年(平成25-27年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B)一般 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」(継続, 代表 松永 司)
- 2016-2020年(平成28-31年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 海外学術 後藤享子(代表) 「インドネシア産自生植物および伝承薬の化学的保存」(新規)
- 2016-2018年(平成28-30年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 一般 後藤享子(分担) 「新規 DNA 修復阻害剤を活用したメカニズム解析と癌治療への応用」(新規, 代表 松永 司)
- 2017-2019年(平成29-31年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(B) 一般 後藤享子(分担) 「前立腺癌微小環境内での細胞間クロストークをターゲットとした革新的治療薬の開発」(新規, 代表 溝上 敦)
- 2014-2015年(平成26-27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」(継続)
- 2013-2015年(平成25-27年度)厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業) 佐々木陽平(分担) 「能登半島における国産麻黄生産拠点の構築」(継続, 代表 御影雅幸)
- 2013-2014年(平成25-26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」(継続)
- 2014-2016年(平成26-28年度)農林水産業・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) 「地域振興に資する薬草栽培事業の技術開発」(継続)
- 2015-2017年(平成27-29年度)日本学術振興会科学研究費補助金挑戦的萌芽研究 佐々木陽平(代表) 「産地横断的及び縦断的品質評価の戦略; 漢方生薬4品目について」(新規)
- 2016-2017年(平成28-29年度)日本学術振興会科学研究費補助金若手研究(B) 安藤広和(代表) 「マオウ属植物の新品種育成を基盤とした育種戦略」(新規)
- 2016-2020(平成28-32年度)国立研究開発法人日本

第2章 各講座別概要及び業績

医療研究開発機構 (AMED) 創薬基盤推進研究事業
佐々木陽平 (分担), 安藤広和 (分担)

「国産麻黄自給率10%達成に向けた研究」(継続, 代表 御影雅幸)

学内の競争的経費

○2015-2016年(平成27-28年度)金沢大学平成27年度戦略的研究推進プログラム 魁プロジェクト 異分野融合型 後藤享子(分担)

「先端計測化学により「環境と健康」を解明・改善する異分野融合教育研究拠点の創成ーグリーンメディシナルイノベーションの推進ー」(新規, 代表 長谷川 浩)

○2014-2017年(平成26-29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」(継続)

特許取得

1. 溝上 敦, 後藤享子, 齋藤洋平, 泉 浩二, アンドロゲン依存性又は非依存性前立腺癌細胞の抑制剤の組成物及びそれを含有する前立腺癌の医薬製剤, 2016, 特願 2016-063542
2. 後藤享子, 鈴木結貴, 齋藤洋平, エピミノジベンゾアヌレン骨格を有する新規抗がん剤候補, 2016, 特願 2016-061325
3. 後藤享子, 谷口由花子, 齋藤洋平, 抗がん作用を有するベンゾチオフェン誘導体, 2015, 特願 2015-017635

4. Shyur LF, Lee KH, Nakagawa-Goto K, Feng JH, Chen JY, Lee WL, Cheng YT, Huang JY, Novel sesquiterpene derivatives and compositions comprising the same for treating inflammation and/or neoplasm related disorders. (Taiwan/ROC patent issued) (Issue date: 2016 June 01, patent number: 1535725)

5. Lee KH, Shyur LF, Feng JH, Nakagawa-Goto K, Chen JY, Lee WL, Cheng YT, Huang JY, Preparation of novel sesquiterpene derivatives and their use in inflammation and cancer treatment, 2015, PCT Int. Appl. (2015), WO 2015188169 A1 Dec 10,

6. Shyur LF, Lee KH, Feng JH, Nakagawa-Goto K, Chen JY, Lee WL, Cheng YT, Huang JY. Novel sesquiterpene derivatives and their use in inflammation or cancer treatment. 2015, PCT Int. PCT/US2015/034589

社会貢献活動

○2015-2017年(平成27-29年度)日本薬剤師研修センター漢方薬/生薬研修会薬用植物園実習講師(2回/年) 佐々木陽平

○2015-2017年(平成27-29年度)金沢大学公開講座(4回/年) 佐々木陽平, 安藤広和

○2015-2017年(平成27-29年度)薬用植物園主催市民講座(11回/年) 佐々木陽平, 安藤広和

○2015-2017年(平成27-29年度)石川漢方談話会講師(4回/年) 佐々木陽平

○2015-2017年(平成27-29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 医薬保健学総合研究科 薬学専攻 生体防御応答学研究室
博士後期課程 医薬保健学総合研究科 創薬科学専攻 生体防御応答学研究室
博士前期課程 医薬保健学総合研究科 創薬科学専攻 生体防御応答学研究室

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年～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。2017年12月時点では、中西と平山(白土)(准教授)に野中さおり(助教, 2015年6月に着任)と倉石貴透(准教授(創薬生物科学分野テニユア・トラック教員), 2016年1月に着任)を加えた4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：中西と倉石は医薬保健学総合研究科薬学専攻博士課程の専任である。中西は、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」を開講する。倉石は、講義科目「先端生体防御学」、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」を開講する。

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、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)、倉石、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る。中西は他教員とともに講義科目「生体防御システム得論」と「バイオフィーマ創薬得論」、平山(白土)は他教員とともに講義科目「バイオフィーマサイエンス概論」、倉石は他教員とともに講義科目「バイオフィーマサイエンス実験技術」、をそれぞれ担当する。

薬学類・創薬科学類：共通教育科目においては、平山(白土)が他教員とともに「細胞・分子生物学」(GS科目)を受け持つ。専門科目では、中西は「細胞分子化学」(他教員と分担)と「医薬保健学基礎 I, II」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」(他教員と分担)を、それぞれ担当する。また、本研究室の4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：4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話題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、宿主と病原性微生物との相互作用の実体と意義、及び微生物感染に依存しない炎症・免疫反応活性化の仕組みについて解析を行う。2015年～2017年の期間においては、以下のような研究成果が得られた。

A) 貪食による変性自己細胞除去の仕組みと意義に関する研究(文献 2, 3, 8~11)

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貪食で除去される。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貪食の“目印分子”となる。そして食細胞は，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貪食する。要除去細胞の貪食がうまく行われないと，形作りや組織再生に不具合が生じるだけでなく，自己免疫疾患や癌などの発症につながる可能性がある。“アポトーシスに依存した変性自己細胞の貪食除去”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。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。

当該期間における私たちの研究により，ショウジョウバエの食細胞では Draper とインテグリン α PS3/ β v という貪食受容体がアポトーシス細胞を検知して部分的に共通の二つの情報伝達経路を活性化することで貪食反応が誘導されることが示された(文献8)。受容体を含めてこれらの経路を構成するタンパク質は線虫やヒトを含めた哺乳類でも共通に存在しており，変性自己細胞を貪食除去する仕組みは進化的に保存されていると考えられた(文献11)。また，ショウジョウバエに感染するウイルスを使った研究において，ウイルス感染細胞がアポトーシスを起こして食細胞に貪食され，これによりウイルス病の病態が軽減されることがわかった(文献3)。私たちは以前にインフルエンザウイルスをマウスに感染させる実験系で同様のことを見いだしていることから，ウイルス感染細胞のアポトーシスに依存した貪食除去が宿主をウイルス病から守るための種を超えた共通の生体防御機構であると考えられた(文献10)。さらに，アポトーシス細胞を貪食した食細胞では転写段階で貪食受容体の発現が高まって貪食活性が亢進することが見いだされた(文献8)。この現象は，食細胞が後に出会う標的(アポトーシス細胞)を確実に貪食除去するための“食細胞プライミング機構”であると推測された。

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4)

細菌遺伝子の発現は，二成分制御系とよばれる転写調節装置と RNA 合成酵素のサブユニットのひとつであるシグマ因子により調節されることが知られる。しかし近年，このような転写段階での調節に加えて，転写後の調節にも焦点が当てられるようになった。細菌遺伝子の転写後調節にかかわる因子の代表は non-coding RNA とこれに結合する RNA シャペロンとよばれるタンパク質の複合体であり，これらの働きにより mRNA 安定性と翻訳反応が調節される。大腸菌の RNA シャペロンのひとつである Hfq を欠損させると，酸化ストレスや低 pH への耐性の低下及び抗生物質への感受性増大が観察される。そこで私たちは，ショウジョウバエへの細菌感染モデルを使って Hfq の宿主感染調節への関与を検証した。その結果，Hfq が大腸菌の感染維持と宿主への傷害性発揮に必要であることが見いだされた(文献4)。さらに，この Hfq の効果が特定の non-coding RNA を介したシグマ因子の発現維持にあることが判明した(文献4)。

私たちの以前の研究により，二成分制御系のひとつである EnvZ-OmpR を欠損させると大腸菌の宿主に対する毒性が亢進することがわかってきた。EnvZ-OmpR によって転写促進を受ける大腸菌遺伝子群について菌の毒性への関与を調べると，毒性抑制に必要とされる遺伝子が見いだされた。この遺伝子は膜タンパク質をコードしており，これが未知の毒性物質を量的もしくは質的に抑えていると考えられた。ショウジョウバエに感染した大腸菌では EnvZ-OmpR の働きが高まることがわかっていることから，大腸菌は今回見いだされた遺伝子の発現を増加させて自身の毒性を抑制して感染状態を維持しているものと考えられた。

C) 微生物感染に依存しない自然免疫活性化の仕組みと意義に関する研究(文献7)

細菌やウイルスなどの微生物が体の中に侵入すると，宿主の細胞や生体内成分がその排除に迅速に働く。これを自然免疫応答とよぶ。微生物は，宿主には存在しない特有の構成成分を持ち，その構成成分を認識するセンサーが宿主の自然免疫細胞に存在する。細菌やウイルスが体に侵入すると，そのセンサーが感知して自然免疫反応が始まる。しかし近年，宿主自身のある種の成分も自然免疫を活性化するが明らかになってきた。

私たちはモデル動物であるショウジョウバエを用いて，微生物感染に依存しない自然免疫活性化の実験系確立を試みた。そして，ピンセットによる機械的刺激がショウジョウバエの自然免疫を強く活性化

することを見出した。さらに、既知の免疫シグナル経路 (Toll, Imd 経路) やストレスシグナル経路 (JAK/STAT, JNK, p38 経路) は、機械的刺激依存の自然免疫活性化にほとんど関与していないことを示した (文献 7)。

研究内容のキーワード：自然免疫, ショウジョウバエ, 貪食, アポトーシス, 感染症, RNA シャペロン, 無菌炎症, 機械的刺激依存免疫反応

教員リスト

教授：中西 義信
 准教授：平山(白土) 明子
 (テニユア・トラック教員)：倉石 貴透
 助教：野中さおり

大学院学生数

博士課程：0名
 博士後期課程：5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)
2015年	3 (2)
2016年	3 (0)
2017年	6 (1)
計	12 (3)

1) Kong Q, Nakai Y, Kuroda N, Shiratsuchi A, Nagaosa K, Nakanishi Y (2015) Peptidoglycan recognition protein-triggered induction of *Escherichia coli* gene in *Drosophila melanogaster*. J Biochem 157:507-517

2) Li Z, Venegas V, Nagaoka Y, Morino E, Raghavan P, Audhya A, Nakanishi Y, Zhou Z (2015) Necrotic cells actively attract phagocytes through the collaborative action of two distinct PS-exposure mechanisms. PLoS Genet 11:e1005285

3) Nainu F, Tanaka Y, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2015) Protection of insects against viral infection by apoptosis-dependent phagocytosis. J Immunol 195:5696-5706

4) Shiratsuchi A, Nitta M, Kuroda A, Komiyama C, Gawasawa M, Shimamoto N, Tuan T Q, Morita T, Aiba H, Nakanishi Y (2016) Inhibition of phagocytic killing of

Escherichia coli in *Drosophila* hemocytes by RNA chaperon Hfq. J Immunol 197:1298-1307

5) Kenmoku H, Ishikawa H, Ote M, Kuraishi T, Kurata S (2016) A subset of neurons controls the permeability of the peritrophic matrix and midgut structure in *Drosophila* adults. J Exp Biol 219:2331-2339

6) Kuraishi T, Kanoh H, Momiuchi Y, Kenmoku H, Kurata S (2016) The *Drosophila* Toll pathway: a model of innate immune signaling activated by endogenous ligands. in: Miyasaka, M., and Takatsu, K. (eds) Chronic Inflammation, pp. 119-129, chapter 11, Springer, Tokyo

7) Kenmoku H, Hori A, Kuraishi T, Kurata S (2017) A novel mode of induction of the humoral innate immune response in *Drosophila* larvae. Dis Models Mech 10:271-281

8) Nonaka S, Ando Y, Kanetani T, Hoshi C, Nakai Y, Nainu F, Nagaosa K, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2017) Signaling pathway for phagocyte priming upon encounter with apoptotic cells. J Biol Chem 292:8059-8072

9) Nonaka S, Hori A, Nakanishi Y, Kuraishi T (2017) Phagocytosis assay for apoptotic cells in *Drosophila* embryo. J Vis Exp 126:e56352

10) Nainu F, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2017) Induction of apoptosis and subsequent phagocytosis of virus-infected cells as an antiviral mechanism. Front Immunol 8:1220

11) Nonaka S, Shiratsuchi A, Nagaosa K, Nakanishi Y (2017) Mechanisms and significance of phagocytic elimination of cells undergoing apoptotic death. Biol Pharm Bull 40:1819-1827

12) Ekowati H, Arai J, Damana Putri A S, Nainu F, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2017) Protective effects of *Phaseolus vulgaris* lectin against viral infection in *Drosophila*. Drug Discov Ther 11:329-335

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
2015年	0(0)	3(0)	1(0)	4(0)
2016年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2017年	0(0)	1(1)	0(0)	1(0)
計	0(0)	4(0)	1(0)	5(0)

○中西義信 (2015) 研究業績の適切・公平な評価は可

能か? . 実験医学, 33, 608-612

○ 白土明子 (2015) 自然免疫としての細胞貪食によるアポトーシス細胞と細菌の排除機構と意義. 化学と生物, 53, 38-41

○ 倉石貴透, 狩野裕孝, 倉田祥一郎 (2015) 内因性リガンドによって活性化されるショウジョウバエの Toll 経路. 別冊 BIO Clinica, 4, 16-21

○ 堀 亜紀, 倉石貴透 (2017) ショウジョウバエ消化管での病原菌排除応答. 月刊「細胞」, 547-550

主催学会

該当せず

研究誌の発行

該当せず

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	
2015年	2(2)	2(1)	3(0)	8(7)	15(10)
2016年	2(0)	2(0)	4(0)	9(4)	17(4)
2017年	7(3)	1(0)	6(0)	9(6)	23(9)
計	11(5)	5(1)	13(0)	26(17)	55(23)

共同研究

- 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
- 法政大学 石浜 明, 山本兼由 宿主感染時の細菌遺伝子発現に関する研究
- École Polytechnique Fédérale de Lausanne（スイス）Bruno Lemaitre EGF リピートタンパク質ファミリーのアポトーシス細胞貪食における役割
- 慶應大学 本田賢也 真に無菌ショウジョウバエの作成手法開発

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2015年（平成27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)
- 2015年（平成27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) (継続)
- 2015年（平成27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
「発癌防止におけるアポトーシス依存貪食反応の役割」(代表) (継続)
- 2015年（平成27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の役割」(代表) (継続)
- 2015年（平成27年度）日本学術振興会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) (継続)
- 2016年（平成28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) (継続)
- 2016年（平成28年度）日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(B) 倉石貴透

- 「ショウジョウバエの腸管において腸内細菌の違いを感知する新規メカニズムの解明」(代表) (継続)
- 2016年（平成28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
「プログラム細胞貪食による不要自己細胞除去の仕組みと意義」(代表) (新規)
- 2016年（平成28年度）日本学術振興会特別研究員奨励費 (DC1) 堀 亜紀
「ショウジョウバエ腸管において細菌を見分ける新規メカニズムの解明」(代表) (継続)
- 2017年（平成29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
「プログラム細胞貪食による不要自己細胞除去の仕組みと意義」(代表) (継続)
- 2017年（平成29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
「宿主内で活性化する細菌遺伝子発現制御系と食細胞を介する感染調節」(代表) (新規)
- 2017年（平成29年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 倉石貴透
「新規ユビキチンリガーゼ Sherpa による自然免疫シグナル制御」(代表) (新規)
- 2017年（平成29年度）日本学術振興会特別研究員奨励費 (DC1) 堀 亜紀
「ショウジョウバエ腸管において細菌を見分ける新規メカニズムの解明」(代表) (継続)
- 2017年（平成29年度）AMED平成29年度革新的先端研究開発支援事業 AMED-PRIME 倉石貴透
「消化管内分泌細胞と腸内細菌叢との相互作用メカニズム解明」(代表) (新規)

その他の研究費

- 2016年（平成28年度）公益財団法人喫煙科学研究財団：平成28年度研究助成 白土明子
「喫煙による細菌遺伝子発現変動の網羅的解析と口腔感染症への影響」(代表) (新規)
- 2016年（平成28年度）日本分子生物学会若手研究助成：富澤純一・桂子基金 倉石貴透
「新規ユビキチンリガーゼ Sherpa による自然免疫シグナリング制御機構の解明」(代表) (新規)
- 2016年（平成28年度）公益財団法人武田科学振興財団：2016年薬学系研究奨励 倉石貴透
「新規ユビキチンリガーゼ Sherpa による自然免疫シグナリング制御機構の解明」(代表) (新規)
- 2016年（平成28年度）公益財団法人内藤記念科学振興財団：第48回（2016年度）内藤記念科学奨励金・研究助成 倉石貴透
「メカニカルストレスによって惹起される無菌的な自然免疫活性化機構の解明」(代表) (新規)
- 2017年（平成29年度）公益財団法人コスメトロジー研究振興財団：第28回（2017年度）研究助成 白土明子
「ナノマテリアルによる細菌遺伝子発現の制御と感染調節」(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

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月の改組により、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、2011年11月に北村正典が准教授として着任し、さらに、2016年1月には三代憲司が新学術創成研究機構創薬分子プローブユニットのテニュアトラック助教として採用され、現在に至っている。三代助教は当研究室を主たる研究の場として薬学系教員を中心に共同研究を推進している。

教育

薬学博士課程：「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、進捗状況に合わせながら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の他、できる限り海外の国際学会にも帯同し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英語で紹介させ、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最先端の知識を修得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。

創薬科学博士課程：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）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、進捗状況に合わせながら、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自然科学や生命科学関連の2項目にテーマを定めてその両方についてそれぞれ英語で紹介させ、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。

修士課程：創薬科学専攻において「生物有機化学特論」（国嶋）、「大学院有機化学IV」（北村）の講義を担当している。平成29年度からのカリキュラム改訂後は、「創薬科学基礎」（国嶋・北村）、「アドバンスト有機化学特論」（国嶋・北村）、「ファーマケミストリー特論」（国嶋・北村）、「ファーマケミストリー先端セミナー」（国嶋・北村）を分担している。修士論文の研究指導では、1年次の終わりに「創薬科学試問Ⅰ」においてその研究成果を発表させ、2年次終わりには「創薬科学試問Ⅱ」の一環として修士論文の作成と口頭発表の指導している。研究成果は、日本薬学会の支部会及び年会等において適宜発表させている。「創薬科学課題演習」として、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るとともに、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学力・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・三代）。さらに、創薬科学類3年次後期のラボローション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：薬学系の1年次生を対象とした「初学者ゼミⅠおよびⅡ」（国嶋）、「大学・社会生活論」（国嶋）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を指向した様々な反応技術の開発とその応用展開を行っている。国嶋らが独自に開発した水中で利用できる脱水縮合剤 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) に基づいた新規な脱水縮合剤や、タンパク質、糖、脂質などの生体分子の特異的変換法の開発について研究を行っている。また、トリアジン環の特性を利用した新規反応剤の開発を行っている。さらに、タンパク質のような高分子から低分子に至る種々の機能性化合物について、それらの設計・合成・物性解明をするとともに、それらが有する機能に基づく選択的反応開発などの応用研究を行っている。

当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) 脱水縮合剤の開発ならびにその応用に関する研究

- (1) より高い活性や官能基選択性をもつ脱水縮合剤の開発を目的として、トリアジン環上の置換基効果におけるスクリーニングや骨格変換など、DMT-MMの有する反応特性の改変・改善を中心に研究を展開している。今回、DMT-MMのメトキシ基を電子求引性のアミド基に置換することにより、反応活性が向上し、反応性の低いカルボン酸とアミンの反応やTHF中での反応においても、高収率でアミドを与えることを見出した。(文献4)
- (2) DMT-MMを利用した共同研究として、化学反応と酵素反応の両方の特性を活用した簡便なグリコシルペプチドの合成法を開発した。(文献11)
- (3) 既に当研究室で報告しているDMT-MMを用いた5-(トリアジニルオキシ)-オキサゾールのone-pot合成反応に対し、トリアジニルオキシ基を脱離基とする鈴木-宮浦カップリングを適用することで、カルボン酸、アミノ酸、ボロン酸の3つのコンポーネントを出発物質とする三置換オキサゾールの短工程(2工程)合成法を開発した。(文献12)
- (4) アミノシクロプロペノンが光励起により一酸化炭素を放出し不安定なイナミンを生成すること、そのイナミンが脱水縮合能を有することを利用して、新たな光駆動型脱水縮合剤を開発した。(文献18)

B) トリアジンの特性を利用したアルキル化剤ならびにアルキル化反応の開発

- (1) 当研究室で開発した酸触媒ベンジル化剤トリス(ベンジルオキシトリアジン)TriBOTは、アルコールのベンジルエーテルへの変換を可能とする安定な反応剤である。今回、新たにTriBOTを用いたカルボン酸のO-ベンジル化反応によるベンジルエステル合成法を開発した。酸触媒の他、加熱によって反応が促進されることを示すと同時に反応機構についても考察した。(文献1)
- (2) TriBOTのコンセプトに基づいて、ベンジル基を他の汎用アルキル基である*t*-ブチル基やアリル基へと拡張し、酸触媒アルキル化剤TriAT-*t*Bu及びTriAT-allylを開発した。いずれも、TriBOTと同様に優れた安定性と反応性を有するエコ・ユーザーフレンドリーな反応剤となることを明らかにした。(文献6, 9)
- (3) 酸触媒ベンジル化剤TriBOTによるアルコールのO-ベンジル化反応の過程で生じるトリアジノン及びトリアジンジオン骨格を持つ中間体について、ベンジル化剤としての反応性を検討した結果、トリアジンジオン骨格を有するMonoBOTの反応性が最も高いことを見出した。次いで、その知見に基づいて、フルオラスコンビナトリアル合成で汎用される保護基の一つであるフルオラスベンジル基の導入剤としてMonoBOT-RFを開発した。さらにMonoBOTの非プロトン性溶媒に対する溶解性の改善とトリアジンジオン骨格の固定化を目的に検討した結果、高活性ベンジル化剤としてジメチル化MonoBOT(DMBOT)の開発に至った。DMBOTはピリジニウム塩という弱い酸触媒によってアルコールのベンジル化が進行する点で特に優れている。(文献2, 3, 10)
- (4) トリアジニルアンモニオ基の高い脱離能に着目し、分子内アルキル化反応による六員環状第四級アンモニウム塩の新規合成法を開発した。すなわち、テトラフルオロホウ酸ナトリウム存在下、アセトニトリル溶液中、*N,N*-ジメチル-*N',N'*-ジアルキル-1,5-ペンタンジアミンを出発物とし、塩化トリアジン(2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine)を作用させると、ジメチルアミノ基の活性化を経てすみやかに閉環反応が進行し、目的物を得ることに成功した。(文献8)
- (5) アミドはその高い安定性ゆえに、加水分解を行うには強酸・強塩基存在下、長時間の加熱を必要とするため、温和なアミド開裂反応の開発が望まれる。そこでアミドのカルボニル酸素が他のカルボニル化合物と比較して塩基性が高いことを利用して、以前当研究室で開発した中性ベンジル化剤

DPT-BM による *O*-アルキル化を鍵とするアミド開裂反応を開発した。本法は、酸や塩基に弱いエステル共存下でも、アミドだけを選択的に開裂できるという優れた特徴を有していることを明らかにした。(文献 7)

C) 機能性分子の開発ならびにその応用研究

- (1) ロタキサンのリング部分の位置を酸、塩基で制御することで、二種類の全く異なる触媒能の切り替えが可能な有機分子触媒の開発に成功した。(文献 13)
- (2) 糖類の位置選択的官能基に有用な有機分子触媒の効率的合成法の開発ならびに、有機分子触媒による糖類の位置選択的官能基化を鍵とする Ellagitannin 類の高効率的合成を達成した。(文献 14, 16)
- (3) 新規生理活性物質骨格として期待できるデルタグアニジン骨格の新規合成法の開発を行い、多様なデルタグアニジン誘導体の合成を可能にした。(文献 15)
- (4) 腫瘍に高発現する PDGFR β に高い親和性を持つベンズイミダゾール誘導体 IQP に放射性ヨウ素を導入し、PDGFR β 特異的に結合する放射性プローブの開発を行った。(文献 17)

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，有機分子触媒，機能性分子

*

教員リスト

教授：国嶋 崇隆
 准教授：北村 正典
 助 教：山田 耕平
 助 教：三代 憲司（新学術創成研究機構）

大学院学生数

博士課程：3名
 博士後期課程：1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）
2015年	3 (1)
2016年	9 (1)
2017年	6 (2)
計	18 (6)

1) Yamada K, Yoshida S, Fujita H, Kitamura M, Kunishima M (2015) *O*-Benzoylation of Carboxylic Acids Using 2,4,6-Tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT) under Acidic or Thermal Conditions. *Eur J Org Chem* 36: 7997–8002 (DOI: 10.1002/ejoc.201501172).

2) Fujita H, Hayakawa N, Kunishima M (2015) Study of the Reactivities of Acid-Catalyzed *O*-Benzylating Reagents Based on Structural Isomers of 1,3,5-Triazine. *J Org Chem* 80: 11200–11205 (DOI: 10.1021/acs.joc.5b02059).

3) Kunishima M, Asao R, Yamada K, Kitamura M, Fujita H (2016) Development of Acid-Catalyzed Fluorous Benzylating Reagents Based on a Triazinedione Core. *J Fluorine Chem* 190: 68–74 (DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.09.003).

4) Kunishima M, Kato D, Kimura N, Kitamura M,

Yamada K, Hioki K (2015) Potent triazine-based dehydrocondensing reagents substituted by an amido group. *Beilstein J Org Chem* 12: 1897–1903 (DOI: 10.3762/bjoc.12.179).

5) Fujita K, Masuo Y, Okumura H, Watanabe Y, Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Akiyama Y, Kitamura M, Kunishima M, Sasaki Y, Kato Y (2016) Increased Plasma Concentrations of Unbound SN-38, the Active Metabolite of Irinotecan, in Cancer Patients with Severe Renal Failure. *Pharm Res* 33: 269–282 (DOI: 10.1007/s11095-015-1785-0).

6) Yamada K, Hayakawa N, Fujita H, Kitamura M, Kunishima M (2016) Development of a Triazine-based *tert*-Butylating Reagent, TriAT-*t*Bu. *Eur J Org Chem* 2016: 4093–4098 (DOI: 10.1002/ejoc.201600663).

7) Yamada K, Karuo Y, Tsukada Y, Kunishima M (2016) Mild Amide-Cleavage Reaction Mediated by Electrophilic Benzoylation. *Chem Eur J* 22: 14042–14047 (DOI: 10.1002/chem.201603120).

8) Kitamura M, Yamamura S, Yamada K, Kunishima M (2016) Alcohol- and Amine-Tolerant Synthesis of Six-Membered Cyclic Quaternary Ammonium Salts Using a Triazine-Based Reagent. *Asian J Org Chem* 5: 1508–1517 (DOI: 10.1002/ajoc.201600429).

9) Yamada K, Hayakawa N, Fujita H, Kitamura M, Kunishima M (2017) Study of *O*-Allylation using Triazine-based Reagents. *Chem Pharm Bull* 65: 112–115 (DOI: 10.1248/cpb.c16-00744).

10) Fujita H, Kakuyama S, Kunishima M (2017) *N,N*-Dimethylated Benzyloxytriazinedione: A Stable Solid Reagent for Acid-Catalyzed *O*-Benzoylation. *Eur J Org Chem* 2017: 833–839 (DOI: 10.1002/ejoc.201601387).

11) Tomabechi Y, Katoh T, Kunishima M, Inazu T, Yamamoto K (2017) Chemo-enzymatic synthesis of a glycosylated peptide containing a complex N-glycan based

on unprotected oligosaccharides by using DMT-MM and Endo-M. Glycoconj J 34: 481-487 (DOI: :10.1007/s10719-017-9770-y).

12) Yamada K, Kamimura N, Kunishima M (2017) Development of a method for the synthesis of 2,4,5-trisubstituted oxazoles composed of carboxylic acid, amino acid, and boronic acid. Beilstein J Org Chem 13: 1478-1485 (DOI: 10.3762/bjoc.13.146).

13) Beswick J, Blanco V, De Bo G, Leigh DA, Lewandowska U, Lewandowski B, Mishiro K (2015) Selecting reactions and reactants using a switchable rotaxane organocatalyst with two different active sites. Chem Sci 6: 140-143 (DOI: 10.1039/c4sc03279a).

14) Takeuchi H, Mishiro K, Ueda Y, Fujimori Y, Furuta T, Kawabata T (2016) Total Synthesis of Ellagitannins through Regioselective Sequential Functionalization of Unprotected Glucose. Angew Chem Int Ed 54: 6177-6180 (DOI: 10.1002/anie.201500700).

15) Mishiro K, Hu F, Paley, DW, Min W. Lambert,

T (2016) Macrosteres: The Deltic Guanidinium Ion. Eur J Org Chem, 2016: 1655-1659 (DOI: 10.1002/ejoc.201600137).

16) Mishiro K, Takeuchi H, Furuta T, Kawabata, T (2016) A Concise Access to C_2 -Symmetric Chiral 4-Pyrrolidinopyridine Catalysts with Dual Functional Side Chains. Chem Pharm Bull 64: 1073-1077 (DOI: 10.1248/cpb.c16-00292).

17) Effendi N, Ogawa K, Mishiro K, Takarada T, Yamada, D, Kitamura Y, Shiba K, Maeda T, Odani A, (2017) Synthesis and evaluation of radioiodinated 1-[2-[5-(2-methoxyethoxy)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl]quinolin-8-yl]piperidin-4-amine derivatives for platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) imaging. Bioorg Med Chem 25: 5576-5585 (DOI: 10.1016/j.bmc.2017.08.025).

18) Mishiro K, Yushima Y, Kunishima M (2017) Phototriggered Dehydration Condensation Using an Aminocyclopropanone. Org Lett 19: 4912-4915 (DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02383).

日本語による学術論文

○国嶋崇隆, 山田耕平, 藤田 光, 北村正典 (2017) トリアジンの特性を活用した新規アルキル化剤 75, 1023-1034 (DOI: 10.5059/yukigoseikyokaiishi.75.1023)

主催学会

○創薬懇話会 2017 in 加賀, 2017年7月6日, 実行委員長 国嶋崇隆

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	
2015年	1(0)	6(5)	0(0)	10(10)	17(15)
2016年	1(0)	1(1)	0(0)	10(8)	12(9)
2017年	0(0)	1(1)	1(0)	10(8)	12(9)
計	2(0)	8(7)	1(0)	30(26)	41(33)

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

○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

○2017年~2020年 (H29~32年度) 科学研究費, 基盤研究 (B) (代表) 国嶋崇隆

「電子欠乏性含窒素芳香環の特性を活用した新反応剤の開発」(新規)

○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規格を有する電子欠乏性含窒素芳香環の開発」(継続)

○2014年~2015年 (H26~27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」(継続)

○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」(継続)

○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」(継続)

○2016年~2018年 (H28~30年度) 科学研究費, 基盤研究 (C) (代表) 北村正典

「電子欠乏性ホスフィン配位子の開発と触媒反応への応用」(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」(継続)

○2016年~2018年 (H28~30年度) 科学研究費, 基盤研究 (C) (代表) 山田耕平

「トリアジニルアンモニウム塩を基盤とする光励起ラジカル発生法の開発」(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」(継続)

○2013年~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」(継

続)

- 2016年～2017年（H28～29年度）科学研究費，研究活動スタート支援（代表）三代憲司
「光励起による in situ 活性種生成を利用した新規反応及び生体分子標識法の開発」（新規）

その他の研究費

- 2014年～2017年（H26～29年度）京都大学化学研究所共同利用・共同研究（代表）国嶋崇隆，「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）
- 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」（継続）

- 2015年（H27年度）平成27年度（第28回）有機合成化学協会研究企画賞（帝人ファーマ研究企画賞）
（代表）山田耕平，「カルボン酸・アミノ酸・ボロン酸からなる三置換オキサゾール短工程合成法の開発と応用」（新規）
- 2016年（H28年度）第9回北陸銀行若手研究者助成金（代表）山田耕平，「安定性・操作性・反応性に優れた実用的酸化剤の開発」（新規）
- 2017年（H29年度）公益財団法人 喫煙科学研究財団助成研究 若手研究（代表）山田耕平，「薬物結合に伴うニコチン性アセチルコリン受容体の構造変化を検出するバイオセンサーの開発」（新規）

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

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 (2017年3月まで)」、「アドバンスト有機化学概論(2017年4月より)」、「ファーマケミストリー特論(2017年4月より)」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。

総合薬学科／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、二酸化炭素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と天然物の全合成

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。本特徴を利用し、アレン-アレニルシクロプロパンの環化異性化反応によるビシクロ[5.2.0]骨格の構築(文献 2)、ビスアレン体を利用した連続的環化異性化反応/分子間[4+2]環化付加反応によるビシクロ[6.4.0], [7.4.0]骨格の構築(文献 3)、アレン-エンイン体を用いた分子内[2+2+2]環化付加反応によるビシクロ[4.1.0]骨格の構築(文献 4)、アゼチジンの環開裂を伴う分子内[6+2]環化付加反応によるビシクロ[6.4.0]骨格の構築(文献 9)、アレニンとアルキンをを用いた位置選択的[2+2+2]環化付加反応(文献 10)、ベンジルアレン-アルキン体を用いた C-H 活性化を伴う環化異性化反応(文献 11,17)を開発した。また、開発した反応を利用し、天然物である(+)-Sieboldine A のエナンチオ選択的な合成(文献 14)、Scytonemin の炭素アナログの全合成(文献 5)を達成した。

B) 酸-塩基協働作用による新規反応場構築

通常金属錯体の配位子は金属に電子を供給して配位する。一方、空軌道を持つ原子は金属の電子を受容し、Z 型配位子として機能することが知られているがその反応性は明らかではない。そこで、ホウ素原子を Z 型配位子として有する金錯体を合成し、その触媒反応を試みたところ、通常合成が困難な 7 員環構築を伴うビシクロ体の構築が可能であった(文献 1,17,19)。これは、ホウ素と金との酸-塩基協働作用により金の電子密度が低下し、その反応性が向上したためと考えている。

アミン系化合物は求核性を持つため、CO₂の吸収剤として広く知られており、加熱により CO₂を放出する。しかしながら、アミンは親水性基、CO₂は炭酸水に代表されるように水溶性であるため、従来の

吸収剤は含水してしまう課題を抱えていた。そこで、疎水性官能基であるフェニル基をアミン近傍に導入したところ、CO₂のみを吸収し、水を一切吸収しないことを見出した（文献7,15）。これは、フェニル基を有するアミンとCO₂との自己組織化により、生成したカルバミン酸の周辺を疎水性のフェニル基が覆うような構造をとる酸-塩基協働作用による働きによるものである。

研究内容のキーワード：アレン，天然物合成，ロジウム，Z型配位子，二酸化炭素

教員リスト

教授（理事・副学長）：向 智里
 教授：大宮 寛久
 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：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）
2015年	6 (2)
2016年	7 (1)
2017年	7 (2)
計	20 (5)

1) Inagaki, F.; Matsumoto, C.; Okada, Y.; Maruyama, N.; Mukai, C. (2015) Air-Stable Cationic Gold(I) Catalyst Featuring a Z-Type Ligand: Promoting Enyne Cyclizations. *Angew. Chem. Int. Ed.* 54: 818-822.

2) Kawamura, T.; Kawaguchi, Y.; Sugikubo, K.; Inagaki, F.; Mukai, C. (2015) Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Allene-Allenylcyclopropanes. *Eur. J. Org. Chem.* 719-722.

3) Mukai, C.; Ueda, M.; Takahashi, Y.; Inagaki, F. (2015) Concise Construction of Bicyclo[6.4.0] and -[7.4.0] Frameworks by [4+2] Cycloaddition of 3,4-Dimethylene-2,5-bis(phenylsulfonyl)cycloalk-1-enes. *Eur. J. Org. Chem.* 4412-4422.

4) Ohta, Y.; Yasuda, S.; Yokogawa, Y.; Kurokawa, K.; Mukai, C. (2015) Stereospecific and Stereoselective Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular [2+2+2] Cycloaddition of Allene-Ene Ynes: Construction of Bicyclo[4.1.0]heptenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 54: 1240-1244.

5) Mukai, C.; Arima, K.; Hirata, S.; Yasuda, S. (2015) Synthesis of a Carbon Analogue of Scytonemin. *Chem. Pharm. Bull.* 63: 273-277.

6) Kitagaki, S.; Sugisaka, K.; Mukai, C. (2015) Synthesis of Planar Chiral [2.2]Paracyclophane-Based Bisoxazoline Ligands Bearing No Central Chirality and Application to Cu-Catalyzed Asymmetric O-H Insertion Reaction. *Org. Biomol. Chem.* 13: 4833-4836.

7) Inagaki, F.; Okada, Y.; Matsumoto, C.; Yamada, M.; Nakazawa, K.; Mukai, C. (2016) Energyless CO₂ Absorption, Generation, and Fixation Using Atmospheric

CO₂. *Chem. Pharm. Bull.* 64: 8-13.

8) Youssif, B. G. M.; Mohamed, Y. A. M.; Salim, M. T. A.; Inagaki, F.; Mukai, C.; Abdu-Allah, H. H. M. (2016) Synthesis of Some Benzimidazole Derivatives Endowed with 1,2,3-Triazole as Potential Inhibitors of Hepatitis C Virus. *Acta Pharm.* 66: 219-231.

9) Yasuda, S.; Yokosawa, H.; Mukai, C. (2016) Construction of Azabicyclo[6.4.0]dodecatrienes Based on Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular [6+2] Cycloaddition between Azetidene, Allene, and Alkynes. *Chem. Pharm. Bull.* 64: 805-810.

10) Yasuda, S.; Kawaguchi, Y.; Okamoto, Y.; Mukai, C. (2016) Chemo- and Regioselective Rhodium(I)-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Allenynes with Alkynes. *Chem. Eur. J.* 22: 12181-12188.

11) Kawaguchi, Y.; Yasuda, S.; Mukai, C. (2016) Construction of Hexahydrophenanthrenes By Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Benzylallene-Internal Alkynes through C-H Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55: 10473-10477.

12) Takenaga, N.; Adachi, S.; Furusawa, A.; Nakamura, K.; Suzuki, N.; Ohta, Y.; Komizu, M.; Mukai, C.; Kitagaki, S. (2016) Planar Chiral [2.2]Paracyclophane-Based Phosphine-Phenol Catalysts: Application to the Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction of N-Sulfonated Imines with Various Vinyl Ketones. *Tetrahedron* 72: 6892-6897.

13) Lee, S.-M.; Yoon, K. B.; Lee, H. J.; Kim, J.; Chung, Y. K.; Cho, W.-J.; Mukai, C.; Choi, S.; Maeda, A.; Kan, K. W.; Han, S.-Y.; Ko, H.; Kim, Y.-C. (2016) The Discovery of 2,5-Isomers of Triazole-Pyrrolopyrimidine as Selective Janus Kinase 2 (JAK2) Inhibitors versus JAK1 and JAK3. *Bioorg. Med. Chem.* 24: 5036-5046.

14) Abd El-Gaber, M. K.; Yasuda, S.; Iida, E.; Mukai, C. (2017) Enantioselective Total Synthesis of (+)-Sieboldine A. *Org. Lett.* 19: 320-323.

15) Inagaki, F.; Matsumoto, C.; Iwata, T.; Mukai, C. (2017) CO₂-Selective Absorbents in Air: Reverse Lipid Bilayer Structure Forming Neutral Carbamic Acid in Water without Hydration. *J. Am. Chem. Soc.* 139: 4639-4642.

16) Inagaki, F.; Hira, S.; Mukai, C. (2017) Silver(I)-Catalyzed Deprenylation of Allylsulfonamide Derivatives. *Synlett*, 28: 2143-2146.

17) Kawaguchi, Y.; Yasuda, S.; Mukai, C. (2017) Mechanistic Investigation of Rh(I)-Catalyzed

第2章 各講座別概要及び業績

Cycloisomerization of Benzylallene-Internal Alkynes via C-H Activation. *J. Org. Chem.* 82, 7666-7674.

18) Inagaki, F.; Matsumoto, M.; Hira, S.; Mukai, C. (2017) Substrate Specific Silver(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Diene Involving Alkyl Rearrangements: Syntheses of 1,2,5,6-Tetrahydrocuminic Acid, p-Menth-3-en-7-ol, and p-Menth-3-en-7-al. *Chem. Pharm. Bull.* 65: 822-825.

19) Inagaki, F.; Nakazawa, K.; Maeda, K.; Koseki, T.; Mukai, C. (2017) Substituent Effects in the Cyclization of Yne-Diols Catalyzed by Gold Complexes Featuring L2/Z-Type Diphosphinoborane. *Organometallics* 36: 3005-3008.

20) Mukai, C. (2017) Creation of novel cyclization methods using sp-hybridized carbon units and syntheses of bioactive compounds. *Chem. Pharm. Bull.* 65: 511-523.

*

主催学会

○第46回複素環化学討論会, 2016年9月, 向 智里

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	
2015年	0(0)	2(1)	0(0)	9(2)	11(3)
2016年	0(0)	2(0)	2(0)	10(4)	14(4)
2017年	0(0)	0(0)	0(0)	11(7)	11(7)
計	0(0)	4(1)	2(0)	30(13)	36(14)

科学研究費

○2015~2017年(平成27~29年度)文部科学省科学研究費 基盤研究A 向 智里(代表)

「不活性アルキル鎖のC-C結合開裂:新たなブレイクスルーの創出」(新規)

○2016~2017年(平成28~29年度)文部科学省科学研究費 基盤研究B 向 智里(分担)

「新規DNA修復阻害剤を活用したメカニズム解析と

癌治療への応用」(新規)

○2017年(平成29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) 大宮寛久(代表)

「有機触媒と金属触媒のハイブリッドに基づく高次反応制御法の開発」(新規)

○2015~2016年(平成27~28年度)文部科学省科学研究費 基盤研究C 稲垣冬彦(代表)

「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」(継続)

○2017年(平成29年度)文部科学省科学研究費 基盤研究C 稲垣冬彦(代表)

「電子求引性基を持つ新規Z型配位子含有金属錯体の合成とその触媒反応への応用」(新規)

その他

○2017年(平成29年度)科学技術振興機構 研究成果展開事業 地域産学バリュープログラム 稲垣冬彦(代表)

「空気中の二酸化炭素を有効活用するための効率的な二酸化炭素回収・濃縮技術の開発」(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 博士課程 薬学専攻：「薬物治療の予測と評価」の講義を担当している。
博士後期課程：「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（2017年3月まで）。「プレジジョン創薬概論」, 「創薬動態特論」, 「プレジジョンメディシン先端セミナー」, 「プレジジョンメディシン実験技術」の講義を担当している（2017年4月より）。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」（2016年3月まで）, 「初学者ゼミ」を担当している。1年次後半の「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、健康の維持・増進に働く食物由来物質について、膜輸送体とその結合タンパク質（アダプター）の役割に着目して展開している。遺伝子改変動物を用いた *in vivo* 個体レベルでの薬効、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) 膜輸送体 OCTN1/SLC22A4 とその生体内基質 ergothioneine による疾患に対する防御の役割

当研究室では、膜輸送体 OCTN1/SLC22A4 が生体内において食物由来の抗酸化物質かつ親水性アミノ酸である ergothioneine (ERGO) を取り込む役割を果たすことを、*octn1* 遺伝子欠損マウスとメタボローム解析から明らかにしている。膜輸送体 OCTN1 は少なくとも両生類や哺乳類に発現し、ヒトや実験動物は ERGO を食餌から日常的に摂取し、体内に μM から mM レベルで存在する一方、当該欠損マウスでは体内の ERGO が検出限界以下である。そこで、抗酸化物質が膜輸送体によって細胞内に濃縮的に取り込まれることに着目し、疾患に対する防御の役割を担う可能性を考え、野生型および遺伝子欠損マウスを用いて仮説を検証した。その結果、OCTN1 が小腸上皮細胞と炎症性腸疾患モデルマウス小腸に集積する炎症細胞に発現し炎症の防御に働くこと（業績 1）、OCTN1 が肝臓の星細胞に発現し肝線維化モデルに対する防御に働くこと（業績 9）、慢性腎障害患者において血中 ERGO 濃度が低下する一方、ERGO が腎障害の改善作用を示すこと（業績 20）、経口摂取された ERGO が血液脳関門を透過して脳海馬に到達し抗うつ作用を示すこと（業績 8）、OCTN1 の遺伝子変異がヒトにおいて難聴と関連すること（業績 10）を明らかにした。食餌成分に含まれ我々の体内にも高いレベルで存在する ERGO にこれらの生理作用があること、ERGO を取り込む膜輸送体 OCTN1 がヒトや他の動物に備わっていることを考えると、これらは生体においてより深い意義を持っている可能性がある。

B) 抗悪性腫瘍薬の体内動態機構と腎障害患者における体内動態および副作用変化

抗悪性腫瘍薬は一般に、作用と副作用を示す投与量の幅（安全域）が狭く、薬物動態機構に基づく患

者ごとの適切な投与設計が理想と考えられる。当研究室では、慢性腎障害患者において肝消失型である抗悪性腫瘍薬イリノテカン投与による骨髄抑制が、腎機能正常患者に比べて、強く出たことに端を発し、活性代謝物 SN-38 の体内動態変化を調査したところ、血漿中 SN-38 濃度が腎障害患者でやや高く、さらに血漿中非結合形 SN-38 濃度が極めて高いことを突き止めた。さらに詳細な解析の結果、当該患者群では肝取り込み膜輸送体の活性ないし発現量低下によって肝取り込み能力が大きく低下しており、結果的に非結合形濃度が高いことを明らかにした（業績 4）。また、大腸がんに対する治療薬の中で現状のガイドライン上、最も最後に投与される抗悪性腫瘍薬レゴラフェニブの体内動態を解析し、薬物排出膜輸送体である P-glycoprotein (P-gp) と breast cancer resistance protein (BCRP) が血漿中からの消失や皮膚への分布に重要であることを解明した（業績 18）。この知見は、患者ごとに適切な治療を行う上で有益な情報であり、投与設計への応用など適正な薬物治療への発展が期待される。

C) 皮膚に発現する ABC 膜輸送体の機能

当研究室では、P-gp および BCRP が皮膚の表皮基底層と毛細血管内皮細胞に発現し、表皮から真皮方向への基質輸送に働くことを解明しているが、経皮投与された薬物の輸送に及ぼす役割は不明であった。貼付剤として用いられる薬物の中にはこれら膜輸送体によって輸送されることが知られる薬物も存在することから、それらに着目して検討したところ、dexamethazone や prednisolone について、経皮投与後の血中への吸収過程にこれら膜輸送体が関与することを示した（業績 17）。膜輸送体の欠損はこれらの循環血中への吸収の低下を引き起こすことから、局所投与の際に膜輸送体阻害剤を使って膜輸送体の働きを抑え、皮膚での滞留性を上げ、全身作用を抑えることへの応用が期待される。

D) ヒト肝ミクロソームを用いた non-CYP 薬物代謝酵素活性の in vivo 外挿

Cytochrome P-450 (CYP) 以外の薬物代謝酵素で消失する新規医薬品が増えつつあると言われている。当研究室ではアカデミア創薬におけるヒト薬物動態・投与量予測を担当する過程で、そのような事例に直面し、non-CYP 酵素の一つである monoamine oxidase (MAO) に着目し、MAO で代謝される薬物のヒト薬物動態予測を試みた。MAO はヒト肝ミトコンドリア画分に局在する一方、市販のヒト肝ミクロソーム (HLMs) 調製法では、HLMs にもミトコンドリアタンパク質が混入することをプロテオミクスで確認した。そこで HLMs を用いて得られた in vitro での薬物代謝活性（肝固有クリアランス）とヒト in vivo での肝固有クリアランス（文献値から計算）を定量的に比較し一定の相関が見られることから、HLMs を用いた固有クリアランス予測の妥当性を報告した（業績 16）。

研究内容のキーワード：薬物治療，細胞膜透過，薬物速度論モデル，ヒト体内動態予測

*

教員リスト

教授：加藤 将夫
准教授：中道 範隆
助教：増尾 友佑
TT 助教：荒川 大

大学院学生数

博士後期課程：6名
博士前期課程：6名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2015年	3 (2)
2016年	12 (4)
2017年	6 (2)
計	21 (8)

1) Shimizu T, Masuo Y, Takahashi S, Nakamichi N, Kato Y (2015) Organic cation transporter Octn1-mediated uptake of food-derived antioxidant ergothioneine into infiltrating macrophages during intestinal inflammation in mice. *Drug Metab Pharmacokinet* 30: 231-239.

2) Shimizu T, Kijima A, Masuo Y, Ishimoto T, Sugiura T, Takahashi S, Nakamichi N, Kato Y (2015) Gene ablation of carnitine/organic cation transporter 1 reduces gastrointestinal absorption of 5-aminosalicylate in mice. *Chem Pharm Bull* 38: 774-780 (Highlighted paper selected by Editor-in-Chief).

3) Naka K, Jomen Y, Ishihara K, Kim J, Ishimoto T, Bae E, Mohny R, Stirdivant SM, Oshima H, Oshima M, Kim DW, Nakauchi H, Takihara Y, Kato Y, Ooshima A, Kim SJ (2015) Dipeptide species regulate nutrient signalling essential for the maintenance of chronic myelogenous leukaemia stem cells. *Nat Commun* 6: 8039.

4) Fujita K, Masuo Y, Okumura H, Watanabe Y,

Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Akiyama Y, Kitamura M, Kunishima M, Sasaki Y, Kato Y (2016) Increased plasma concentrations of unbound SN-38, the active metabolite of irinotecan, in cancer patients with severe renal failure. *Pharm Res* 33: 269–282.

5) Nakamichi N, Ishimoto T, Yamauchi Y, Masuo Y, Kato Y (2016) Screening to identify multidrug resistance-associated protein inhibitors with neuroblastoma-selective cytotoxicity. *Biol Pharm Bull* 39: 1638–1645.

6) Futatsugi A, Masuo Y, Kawabata S, Nakamichi N, Kato Y (2016) L503F variant of carnitine/organic cation transporter 1 efficiently transports metformin and other biguanides. *J Pharm Pharmacol* 68: 1160–1169.

7) Taguchi T, Masuo Y, Kogi T, Nakamichi N, Kato Y (2016) Characterization of long-lasting Oatp inhibition by typical inhibitor cyclosporine A and in vitro-in vivo discrepancy in its drug interaction potential in rats. *J Pharm Sci* 105: 2231–2239.

8) Nakamichi N, Nakayama K, Ishimoto T, Masuo Y, Wakayama T, Sekiguchi H, Sutoh K, Usumi K, Iseki S, Kato Y (2016) Food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine is distributed to the brain and exerts antidepressant effect in mice. *Brain Behav* 6: e00477.

9) Tang Y, Masuo Y, Sakai Y, Wakayama T, Sugiura T, Harada R, Futatsugi A, Komura T, Nakamichi N, Sekiguchi H, Sutoh K, Usumi K, Iseki S, Kaneko S, Kato Y (2016) Localization of xenobiotic transporter OCTN1/SLC22A4 in hepatic stellate cells and its protective role in liver fibrosis. *J Pharm Sci* 105: 1779–1789.

10) Ben Said M, Grati M, Ishimoto T, Zou B, Chakchouk I, Ma Q, Yao Q, Hammami B, Yan D, Mittal R, Nakamichi N, Ghorbel A, Neng L, Tekin M, Shi XR, Kato Y, Masmoudi S, Lu Z, Hmani M, Liu X (2016) A mutation in SLC22A4 encoding an organic cation transporter expressed in the cochlear stria vascularis causes human recessive non-syndromic hearing loss DFNB60. *Human Genetics* 135: 513–524.

11) Wei L, Tominaga H, Ohgaki R, Wiriyasermkul P, Hagiwara K, Okuda S, Kaira K, Kato Y, Oriuchi N, Nagamori S, Kanai Y (2016) Transport of 3-fluoro-L-methyl-tyrosine (FAMT) by organic ion transporters explains renal background in [18F]FAMT positron emission tomography. *J Pharmacol Sci* 130: 101–109.

12) Abouzaid TK, Munesue S, Harashima A, Masuo Y, Kato Y, Kahilo KKK, Yamamoto H, Yamamoto Y (2016) Preventive effect of salicylate and pyridoxamine on diabetic nephropathy. *J Diabetes Article ID* 1786789.

13) Yamada T, Takakura H, Jue T, Hashimoto T, Ishizawa R, Furuichi Y, Kato Y, Iwanaka N, Masuda K (2016) Myoglobin and the regulation of mitochondrial

respiratory chain complex IV. *J Physiol* 594: 483–495.

14) Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Takahashi A, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, Danjoh I, Shimizu S, Abe J, Kawamura Y, Terashige S, Ogata H, Tatsukawa S, Yin G, Okada R, Morita E, Naito M, Tokumasu A, Onoue H, Iwaya K, Ito T, Takada T, Inoue K, Kato Y, Nakamura Y, Sakurai Y, Suzuki H, Kanai Y, Hosoya T, Hamajima N, Inoue I, Kubo M, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, Shinomiya N (2016) Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann Rheum Dis* 75: 652–659, 2016.

15) Erdő F, Karvaly G, Hashimoto N, Nakamichi N, Kato Y (2016) Critical evaluation and methodological positioning of the transdermal microdialysis technique. A review. *J Controlled Rel (review)* 233: 147–161.

16) Masuo Y, Nagamori S, Hasegawa A, Hayashi K, Isozumi N, Nakamichi N, Kanai Y, Kato Y (2017) Utilization of liver microsomes to estimate hepatic intrinsic clearance of monoamine oxidase substrate drugs in humans. *Pharm Res* 34: 1233–1243.

17) Hashimoto N, Nakamichi N, Yamazaki E, Oikawa M, Masuo Y, Schinkel AH, Kato Y (2017) P-Glycoprotein in skin contributes to transdermal absorption of topical corticosteroids. *Int J Pharm* 521: 365–373.

18) Fujita K, Masuo Y, Yamazaki E, Shibutani T, Kubota Y, Nakamichi N, Sasaki Y, Kato Y (2017) Involvement of the transporters P-glycoprotein and breast cancer resistance protein in dermal distribution of the multi-kinase inhibitor regorafenib and its active metabolites. *J Pharm Sci* 106: 2632–2641.

19) Nakamichi N, Kato Y (2017) Physiological roles of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in neural cells. *Biol Pharm Bull (review)* 40: 1146–1152.

20) Shinozaki Y, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Isozumi N, Nagamori S, Kanai Y, Sugiura T, Kato Y, Wada T (2017) Impairment of the carnitine/organic cation transporter 1-ergothioneine axis is mediated by intestinal transporter dysfunction in chronic kidney disease. *Kid Int* 92: 1356–1369.

21) Ehrhardt C, Bäckman P, Couet W, Edwards C, Forbes B, Fridén M, Gumbleton M, Hosoya K, Kato Y, Nakanishi T, Takano M, Terasaki T, Yumoto R (2017) Current progress toward a better understanding of drug disposition within the lungs: summary proceedings of the 1st Workshop on Drug Transporters in the Lungs. *J Pharm Sci* 106: 2234–2244.

*

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
2015年	0(0)	1(0)	0	1(0)
2016年	0(0)	1(1)	0	1(1)
2017年	0(0)	2(1)	0	2(1)
計	0(0)	4(2)	0	4(2)

- 橋本直人, 中道範隆, 加藤将夫 皮膚 ABC 膜輸送体に及ぼす外用添加物の影響 *Fragrance Journal* 7: 49-54, 2017.
- 加藤将夫, 三田村萌恵, 松本 聡 トランスポーター介在性ブレインフードとしてのエルゴチオネイン *FOOD Style* 21: 21-24, 2017.
- 石本尚大, 加藤将夫 薬物動態とは～薬物の生体内動態と薬物速度論～*Clinical Calcium* 26(11)「骨粗鬆症治療薬の薬物動態と使用法～薬物の生体内動態と薬物速度論～」(ゲスト編集: 三浦雅一): 9-17, 2016.
- 中道範隆, 加藤将夫 神経細胞に発現する異物取り込みトランスポーターの役割 *ファルマシア* (最新線) 51: 337-341, 2015.

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	
2015年	2(0)	4(2)	1(0)	14(8)	21(10)
2016年	1(0)	4(2)	3(0)	24(18)	32(20)
2017年	1(0)	0(0)	3(0)	19(8)	23(8)
計	4(0)	8(4)	7(0)	57(34)	76(38)

共同研究

- 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体内動態・副作用変化 (業績 4), レゴラフェニブの効果・副作用に及ぼす膜輸送体遺伝的多型と体内動態の影響 (業績 18)
- 大阪大学 金井好克 プロテオミクスによるヒト肝ミクロソームタンパク質の網羅的解析 (業績 11), 腫瘍に高発現する膜輸送体を標的としたがん治療・診断薬の開発 (業績 16)
- 株式会社マルホ 皮膚に発現する ABC 膜輸送体による薬物の経皮吸収 (業績 17)
- 金沢大学組織細胞学 (現, 熊本大学) 若山友彦 膜輸送体 OCTN1 の脳および肝における局在 (業績 8,9)
- 金沢大学腎臓内科学 和田隆志 膜輸送体 OCTN1 と生体内基質 ERGO の腎障害患者に及ぼす影響 (業績 20)
- 金沢大学消化器内科 酒井佳夫 膜輸送体 OCTN が肝線維化に及ぼす役割 (業績 9)
- 金沢大学人間科学系 増田和美 ミトコンドリア呼吸鎖 IV の調節機構 (業績 13)
- Netherlands Cancer Institute, Schinkel A, 膜輸送体 P-gp および BCRP の皮膚における役割 (業績 17)
- 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 14)
- 金沢大学がん進展制御研究所 (現, 広島大学) 仲

一仁 慢性骨髄性白血病幹細胞におけるペプチド膜輸送体の役割 (業績 3)

- 金沢大学血管分子生物学 山本靖彦 Salicylate と pyridoxamine の糖尿病腎症に及ぼす影響 (業績 12)
- University of Miami, Dr. Xuezhong Liu 膜輸送体 OCTN1 の遺伝子変異と難聴 (業績 10)

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」(継続)
- 2015-2017 年 (平成 27-28 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) 「膜輸送体による食後過血糖抑制機構の解明と過血糖抑制に働く新規生体内基質の探索」(新規)
- 2017-2020 年 (平成 29-31 年度) 文部科学省科学研究費 挑戦的研究 加藤将夫 (代表) 「膜中枢神経系高次機能に及ぼす食物由来オリゴ核酸化合物の新規生理活性」(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)
- 2015-2019 年 (平成 27-30 年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 B 加藤将夫 (代表) 「膜輸送体メタボロームによる炎症性腸肝疾患バイオマーカーの探索と発症機構の解明」(新規)
- 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」(継続)
- 2016-2019 年 (平成 28-30 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 による神経細胞内制御機構解明と精神・神経疾患バイオマーカー探索」(新規)
- 2014-2016 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」(継続)
- 2016-2018 年 (平成 28-29 年度) 文部科学省科学研究費 若手研究 B 増尾友佑 (代表) 「慢性腎障害時の肝膜輸送体・薬物代謝酵素の系統的な活性変動の解析と予測法開発」(新規)
- 2016-2019 年 (平成 28-30 年度) 文部科学省科学研究費 若手研究 B 荒川 大 (代表) 「核磁気共鳴法を利用したペプチドトランスポーター標的型がん診断プローブの創出」(新規)
- 2015-2017 年 (平成 27-29 年度) 文部科学省科学研究費 特別研究員奨励費 石本尚大 (代表) 「トランスポーターOCTN1 による中枢神経系制御と神経回路網形成の解明研究」(新規)

その他

- 2014-2018 年 (平成 26-29 年度) 公益財団法人蓬庵社平成 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」(継続)
- 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）

- 2014-2017 年（平成 26-28 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「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」（分担）（代表：中島美紀）（新規）

- 2017-2021 年（平成 29-33 年度）国立研究開発法人

日本医療研究開発機構（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業）再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発「階層的共培養を基礎とする Liver/Gut on-a-chip の開発：インビトロ腸肝循環評価を目指した高度な代謝と極性輸送の再現」（分担研究開発担当者）「肝/腸管における代謝と極性輸送の薬物動態学的解析」（研究開発担当者：酒井康行）

大学院専攻
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月に前身の薬物学研究室・米田幸雄教授が定年退職し、同年4月に現教授の金田勝幸が赴任した。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」・「医薬品作用学概論」（米田教授）（2015年3月まで）、「分子薬理学特論」（米田教授）（2015年3月まで）（金田教授）（2015年4月より）、「硬組織薬理学」（檜井准教授）（2015年3月まで）、および「統合薬理学」（檜井准教授）の講義を担当している。博士論文の研究指導のほか、毎週1回、約1時間の勉強会、および、毎週1回、約1時間の研究進捗報告会を行っている。

博士前期課程：「分子薬物学特論」（米田教授）（2015年3月まで）、（金田教授）（2015年4月より2017年3月まで）の講義を担当し、「プレジジョン創薬概論」・「プレジジョンメディシン先端セミナー」・（金田教授）（2017年4月より）を分担している。また、「骨代謝学」（檜井准教授）（2017年3月まで）の講義を担当し、「プレジジョンメディシン実験技術」・「創薬薬理特論」（檜井准教授）（2017年4月より）の講義を分担している。修士論文の研究指導のほか、毎週1回、約1時間の勉強会、および、毎週1回、約1時間の研究進捗報告会を行っている。

薬学類・創薬科学類：1年次後期「生体の機能」（米田教授）（2015年3月まで）（金田教授）（2015年4月より）（金田教授・檜井准教授）（2016年4月より）を担当・分担し、2年次前期「薬理学Ⅰ」（米田教授）（2015年3月まで）（金田教授・檜井准教授・出山助教）（2015年4月より）および「化学実験」（檜井准教授）（2015年4月より）、2年次後期「薬理学Ⅱ」（檜井准教授）（2015年3月まで）（金田教授・檜井准教授・出山助教）（2015年4月より）、3年次前期「生物の取り扱いを学ぶⅡ」（檜井准教授・出山助教）および3年次後期「創薬科学」（金田教授）（2015年4月より）および「医薬品化学」（檜井准教授）（2017年4月より）を担当・分担している。また、4年次前期「基礎創薬論」（米田教授）（2015年3月まで）（金田教授）（2015年4月より）を分担している。卒業研究の研究指導のほか、毎週1回、約1時間の勉強会、および、毎週1回、約1時間の研究進捗報告会を行っている。

研究

分子生物学、電気生理学および行動薬理学の手法を統合的に駆使することによって、薬物依存症やうつ病などの精神・神経疾患および骨粗鬆症などの運動器疾患の発症メカニズムやそれらに対する治療薬の作用メカニズムを分子から個体レベルで明らかにすることを目指している。当該期間には主に以下の研究を行った。

A) コカイン依存形成およびストレスによるコカイン欲求行動増強の神経メカニズムの解明

薬物依存の形成には腹側被蓋野から側坐核および内側前頭前野へ至るドパミン神経系から構成される脳内報酬系の活性化と可塑的変化が重要である。脳内報酬系とネットワークを形成する脳幹の背外側被蓋核に着目し、背外側被蓋核コリン作動性ニューロンの活動上昇がコカイン依存形成に関与することを見出した。また、コカイン報酬記憶の想起に内側前頭前野錐体細胞と側坐核 GABA ニューロンの活動上昇が関与することを見出した。さらに、急性ストレスによるコカイン欲求行動増強に内側前頭前野での $\alpha 1$ 受容体を介したノルアドレナリン神経伝達亢進による錐体細胞の活動上昇が重要であることを明らかにした。

B) ストレスによるてんかん発作誘発メカニズムの解明

ストレスがてんかん発作の発生トリガーとなる可能性が示唆されているが、そのメカニズムには不明な点が多い。GABA_A受容体拮抗薬ピクロトキシンによる GABA 伝達抑制下において、ストレスにより内側前頭前野での遊離が亢進することが知られるノルアドレナリンが内側前頭前野錐体細胞に連続した活動電位を示すてんかん様の興奮性応答を引き起こすことを見出した。また、マウスの内側前頭前野へのノルアドレナリン投与により、ピクロトキシン誘発性けいれんがより短潜時で惹起されることを明らかにした。

C) 危険ドラッグによる精神神経症状発症メカニズムの解明

2014年の池袋自動車暴走事故の際に乱用された合成カンナビノイド系の危険ドラッグである5F-AMBをマウスに投与すると、認知記憶の獲得阻害、不安の低下、衝動性の亢進が誘導されることを見出した。また、これらの精神神経症状発症メカニズムの一端として、5F-AMBが内側前頭前野錐体細胞の興奮・抑制バランスを抑制側にシフトさせることが重要である可能性を明らかにした。

D) ニコチンによる認知機能増強メカニズムの解明

ニコチンは注意力や学習・記憶力を向上させる作用を有するが、その詳細な作用メカニズムには不明な点が多い。マウス内側前頭前野へのニコチン投与により、認知記憶が向上すること、また、ニコチン適用により内側前頭前野錐体細胞の興奮性が持続的に増大することを見出した。

E) 転写制御因子による運動器疾患の発症・進展制御機構の解明

変形性関節症(OA)はロコモティブシンドローム発症の主要因であり、根本的な治療法開発が希求されている。OAモデルマウスとOA患者の関節組織において転写制御因子ATF3の発現が著明に上昇することを見出した。さらに、軟骨細胞特異的ATF3欠損マウスおよび軟骨細胞を用いた解析により、ATF3は炎症性サイトカインの発現調節を介して、OAの進展に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

F) 栄養環境シグナルによる骨格制御機構の解明

mTORC1はアミノ酸などの栄養環境シグナルを細胞内で統合するキナーゼ複合体であり、細胞の増殖・分化などに必須の因子である。これまで骨格形成における個体レベルでのmTORC1の重要性はこれまで十分明らかになっていない。間葉系幹細胞特異的なmTORC1不活性化マウスの解析により、間葉系幹細胞のmTORC1シグナルは転写制御因子Sox9の翻訳制御を介して骨格形成に重要な役割を果たすことを明らかにした。

G) 時計遺伝子による骨代謝調節機構の解明

骨恒常性維持におけるサーカディアンリズムの重要性は提唱されているが、骨代謝および骨代謝性疾患の発症・進展における時計遺伝子の重要性は十分明らかになっていない。骨芽細胞特異的な時計遺伝子欠損マウスの解析により、骨芽細胞の時計遺伝子は、間接的な破骨細胞分化調節を介して骨吸収および骨恒常性に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

H) ケタミンおよびレゾルビン類の即効性抗うつ作用メカニズムの解明

近年、NMDA受容体拮抗薬ケタミンが単回投与で即効性抗うつ作用を示し、既存薬が無効なうつ病患者にも有効性を示すことが明らかとなっている。ケタミンの即効性抗うつ作用に内側前頭前野におけるVEGF遊離亢進が関与することを発見した。また、DHAやEPAの活性代謝物であるレゾルビン類が、ケタミンと同様のメカニズムで即効性抗うつ作用を示すことを見出した。

*

教員リスト

教授：金田 勝幸
准教授：檜井 栄一
助教：出山 諭司

大学院学生数

博士課程：1名
博士後期課程：5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)	
2015年	7	(3)
2016年	12	(2)
2017年	12	(4)
計	31	(9)

- 1) Kamii H, Kurosawa R, Taoka N, Shinohara F, Minami M, Kaneda K (2015) Intrinsic membrane plasticity via increased persistent sodium conductance of cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus contributes to cocaine-induced addictive behavior. *Eur J Neurosci* 41:1126-1138
- 2) Nagano Y, Kaneda K, Maruyama C, Ide S, Kato F, Minami M (2015) Corticotropin-releasing factor enhances inhibitory synaptic transmission to type III neurons in the bed nucleus of the stria terminalis. *Neurosci Lett* 600:56-61
- 3) Nakazato R, Takarada T, Ikeno S, Nakamura S, Kutsukake T, Hinoi E, Yoneda Y (2015) Upregulation of Runt-Related Transcription Factor-2 through CCAAT Enhancer Binding Protein-Beta Signaling Pathway in Microglial BV-2 Cells Exposed to ATP. *J Cell Physiol* 230:2510-2521
- 4) Ozaki K, Okamoto M, Fukasawa K, Iezaki T, Onishi Y, Yoneda Y, Sugiura M, Hinoi E (2015) Daily intake of β -cryptoxanthin prevents bone loss by preferential disturbance of osteoclastic activation in ovariectomized mice. *J Pharmacol Sci* 129:72-77
- 5) Takarada T, Nakamichi N, Kakuda T, Nakazato R, Kokubo H, Ikeno S, Nakamura S, Hinoi E, Yoneda Y (2015) Daily oral intake of theanine prevents the decline of 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation in hippocampal dentate gyrus with concomitant alleviation of behavioral abnormalities in adult mice with severe traumatic stress. *J Pharmacol Sci* 127:292-297
- 6) Wei J, Shimazu J, Makinistoglu MP, Maurizi A, Kajimura D, Zong H, Takarada T, Iezaki T, Pessin JE, Hinoi E, Karsenty G (2015) Glucose Uptake and Runx2 Synergize to Orchestrate Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Cell* 161:1576-1591
- 7) Yamaguchi T, Yoneyama M, Hinoi E, Ogita K (2015) Involvement of calpain in 4-hydroxynonenal-induced disruption of gap junction-mediated intercellular communication among fibrocytes in primary cultures derived from the cochlear spiral ligament. *J Pharmacol Sci* 129:127-134
- 8) Fukasawa K, Park G, Iezaki T, Horie T, Kanayama T, Ozaki K, Onishi Y, Takahata Y, Yoneda Y, Takarada T, Kitajima S, Vacher J, Hinoi E (2016) ATF3 controls proliferation of osteoclast precursor and bone remodeling. *Sci Rep* 6:30918
- 9) Iezaki T, Fukasawa K, Park G, Horie T, Kanayama T, Ozaki K, Onishi Y, Takahata Y, Nakamura Y, Takarada T, Yoneda Y, Nakamura T, Vacher J, Hinoi E (2016) The transcriptional modulator *Ifrd1* regulates osteoclast differentiation through enhancing NF- κ B/NFATc1 pathway. *Mol Cell Biol* 36:2451-2463
- 10) Iezaki T, Onishi Y, Ozaki K, Fukasawa K, Takahata Y, Nakamura Y, Fujikawa K, Takarada T, Yoneda Y, Yamashita Y, Shioi G, Hinoi E (2016) The transcriptional modulator interferon-related developmental regulator 1 in osteoblasts suppresses bone formation and promotes bone resorption. *J Bone Miner Res* 31:573-584
- 11) Iezaki T, Ozaki K, Fukasawa K, Inoue M, Kitajima S, Muneta T, Takeda S, Fujita H, Onishi Y, Horie T, Yoneda Y, Takarada T, Hinoi E (2016) ATF3 deficiency in chondrocytes alleviates osteoarthritis development. *J Pathol* 239:426-437
- 12) Kaneko T, Kaneda K, Ohno A, Takahashi D, Hara T, Amano T, Ide S, Yoshioka M, Minami M (2016) Activation of adenylate cyclase-cyclic AMP-protein kinase A signaling by corticotropin-releasing factor within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis is involved in pain-induced aversion. *Eur J Neurosci* 44:2914-2924
- 13) Onishi Y, Fukasawa K, Ozaki K, Iezaki T, Yoneda Y, Hinoi E (2016) GDF1 is a novel mediator of macrophage infiltration in brown adipose tissue of obese mice. *Biochem Biophys Res* 5:216-223
- 14) Takarada T, Kou M, Hida M, Fukumori R, Nakamura S, Kutsukake T, Kuramoto N, Hinoi E, Yoneda Y (2016) Protective upregulation of activating transcription factor-3 against glutamate neurotoxicity in neuronal cells under ischemia. *J Neurosci Res* 94:378-388
- 15) Takarada T, Nakamichi N, Nakazato R, Kakuda T, Kokubo H, Ikeno S, Nakamura S, Kuramoto N, Hinoi E, Yoneda Y (2016) Possible activation by the green tea amino acid theanine of mammalian target of rapamycin signaling in undifferentiated neural progenitor cells in vitro. *Biochem Biophys Res* 5:89-95
- 16) Takarada T, Nakazato R, Tsuchikane A, Fujikawa K, Iezaki T, Yoneda Y, Hinoi E (2016) Genetic analysis of Runx2 function during intramembranous ossification. *Development* 143:211-218
- 17) Takarada T, Ogura M, Nakamichi N, Kakuda T, Nakazato R, Kokubo H, Ikeno S, Nakamura S, Kutsukake T, Hinoi E, Yoneda Y (2016) Upregulation of *Slc38a1* gene along with promotion of neurosphere growth and subsequent neuronal specification in undifferentiated neural progenitor cells exposed to theanine. *Neurochem Res* 41:5-15
- 18) Taoka N, Kamiizawa R, Wada S, Minami M, Kaneda K (2016) Chronic cocaine exposure induces noradrenergic modulation of inhibitory synaptic transmission to cholinergic neurons of the laterodorsal tegmental nucleus. *Eur J Neurosci* 44:3035-3045
- 19) Xu C, Ochi H, Fukuda T, Sato S, Sunamura S, Takarada T, Hinoi E, Okawa A, Takeda S (2016) Circadian Clock Regulates Bone Resorption in Mice. *J Bone Miner Res* 31:1344-1355
- 20) Deyama S, Ishikawa Y, Yoshikawa K, Shimoda K, Ide S, Satoh M, Minami M (2017) Resolvin D1 and D2 reverse lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors through the mTORC1 signaling pathway. *Int J Neuropsychopharmacol* 20:575-584
- 21) Deyama S, Sugano Y, Mori S, Amano T, Yoshioka M, Kaneda K, Minami M (2017) Activation of the NMDA-receptor-neuronal nitric oxide synthase pathway within the ventral bed nucleus of the stria terminalis mediates the negative affective component of pain. *Neuropharmacology* 118:59-68

22) Ishikawa Y, Deyama S, Yoshikawa K, Shimoda K, Ide S, Satoh M, Minami M (2017) Rapid and sustained antidepressant effects of resolvin D1 and D2 in a chronic unpredictable stress model. Behav Brain Res 332:233-236

23) Kamii H, Taoka N, Minami M, Kaneda K (2017) Nitric oxide in the medial prefrontal cortex contributes to the acquisition of cocaine place preference and synaptic plasticity in the laterodorsal tegmental nucleus. Neurosci Lett 660:39-44

24) Nakazato R, Hotta S, Yamada D, Kou M, Nakamura S, Takahata Y, Tei H, Numano R, Hida A, Shimba S, Mieda M, Hinoi E, Yoneda Y, Takarada T (2017) The intrinsic microglial clock system regulates interleukin-6 expression. Glia 65:198-208

25) Nakazato R, Kawabe K, Yamada D, Ikeno S, Mieda M, Shimba S, Hinoi E, Yoneda Y, Takarada T (2017) Disruption of Bmal1 Impairs Blood-Brain Barrier Integrity via Pericyte Dysfunction. J Neurosci 37:10052-10062

26) Onishi Y, Park G, Iezaki T, Horie T, Kanayama T, Fukasawa K, Ozaki K, Hinoi E (2017) The transcriptional modulator Irf1 is a negative regulator of BMP-2-dependent osteoblastogenesis. Biochem Biophys Res Commun 482:329-334

27) Park G, Horie T, Fukasawa K, Ozaki K, Onishi Y, Kanayama T, Iezaki T, Kaneda K, Sugiura M, Hinoi E

(2017) Amelioration of the Development of Osteoarthritis by Daily Intake of β -Cryptoxanthin. Biol Pharm Bull 40:1116-1120

28) Park G, Horie T, Iezaki T, Okamoto M, Fukasawa K, Kanayama T, Ozaki K, Onishi Y, Sugiura M, Hinoi E (2017) Daily intake of β -cryptoxanthin ameliorates neuropathic pain. Biosci Biotechnol Biochem 81:1014-1017

29) Park G, Horie T, Kanayama T, Fukasawa K, Iezaki T, Onishi Y, Ozaki K, Nakamura Y, Yoneda Y, Takarada T, Hinoi E (2017) The transcriptional modulator Irf1 controls PGC-1 α expression under short-term adrenergic stimulation in brown adipocytes. FEBS J 284:784-795

30) Shinohara F, Kamii H, Minami M, Kaneda K (2017) The role of dopaminergic signaling in the medial prefrontal cortex for the expression of cocaine-induced conditioned place preference in rats. Biol Pharm Bull 40:1983-1989

31) Takarada T, Xu C, Ochi H, Nakazato R, Yamada D, Nakamura S, Kodama A, Shimba S, Mieda M, Fukasawa K, Ozaki K, Iezaki T, Fujikawa K, Yoneda Y, Numano R, Hida A, Tei H, Takeda S, Hinoi E (2017) Bone resorption is regulated by circadian clock in osteoblasts. J Bone Miner Res 32:872-881

*

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
2015年	1(0)	0	0	1(0)
2016年	0	0	0	0
2017年	0	2(0)	0	2(0)
計	1(0)	2(0)	0	3(0)

- 檜井栄一 (2015) オステオカルシン 骨ペディア—骨疾患・骨代謝キーワード辞典 90-91
- 金田勝幸 (2017) コカイン依存形成に対する背外側被蓋核コリン作動性ニューロンでの神経可塑性の関与 日本神経精神薬理学雑誌 37:1-7
- 檜井栄一 (2017) 内分泌器官としての骨組織 フォルマシア 53:545-549

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	
2015年	2(0)	1(0)	2(0)	18(8)	23(8)
2016年	0(0)	3(0)	4(1)	19(12)	26(13)
2017年	0(0)	2(0)	3(0)	13(8)	18(8)
計	2(0)	6(0)	9(1)	50(28)	67(29)

共同研究

- 北海道大学 南 雅文 コカイン依存形成の神経メカニズムの解明

- 北海道大学 南 雅文 痛みによる不快情動生成機構の解明
- 北海道大学 南 雅文 レゾルビン類の抗うつ作用メカニズムに関する研究
- 金沢大学 平尾 敦 TGF- β シグナルを介したグリアマ幹細胞の未分化性

科学研究費

- 2015年(平成27年度)日本学術振興会科学研究費 基盤研究(C) 金田勝幸
「薬物報酬に基づく行動発現における腹側被蓋野—内側前頭前野ドパミン神経伝達の機能」代表(新規)
- 2016年(平成28年度)日本学術振興会科学研究費 基盤研究(B) 檜井栄一
「幹細胞ニッチの mTOR シグナルによる造血機能制御：白血病治療展開への基礎研究」代表(新規)
- 2017年(平成29年度)日本学術振興会科学研究費 基盤研究(B) 檜井栄一
「栄養環境センサーを分子基軸とした脊椎側弯症に対する発症・進行予測技術の開発」代表(新規)
- 2017年(平成29年度)国立研究開発法人日本医療研究開発機構 檜井栄一
「肋骨異常を伴う先天性側弯症の発症機序の解明」代表(新規)

その他

- 民間の科学研究助成金
- 2015年(平成27年度)島原科学振興会：研究助成金 金田勝幸
「脳幹神経に着目したストレスによる薬物依存の再

第2章 各講座別概要及び業績

- 燃機構の解明」
- 2015年(平成27年度)内藤記念科学振興財団:研究奨励金 檜井栄一
「内分泌因子を介した脂肪組織と骨組織の直接的な機能的相互関連の解明」
 - 2015年(平成27年度)武田科学振興財団:研究助成金 檜井栄一
「間葉系幹細胞系ニッチの mTOR シグナル調節による白血病の病態制御」
 - 2015年(平成27年度)戸部眞紀財団:研究助成金 檜井栄一
「和食食材含有成分ポリアミンによる変形性関節症予防効果の検討」
 - 2015年(平成27年度)ロッテ財団:研究助成金 檜井栄一
「食生活リズム破綻による骨粗鬆症発症の分子メカニズムの解明研究」
 - 2016年(平成28年度)鈴木謙三記念医科学応用研究財団:研究奨励金 金田勝幸
「危険ドラッグによる精神神経症状発症メカニズムに関する統合薬理学的研究」
 - 2016年(平成28年度)アステラス病態代謝研究会:研究助成金 金田勝幸
「神経細胞選択的活動操作によるコカイン再燃機構の解明」
 - 2016年(平成28年度)神澤医学研究振興財団:研究助成金 檜井栄一
「変形性関節症の病態発現における脂質メディエーターの役割」
 - 2016年(平成28年度)持田記念医学薬学振興財団:研究助成金 檜井栄一
「FGFR-mTOR シグナルを標的とした骨系統疾患治療薬開発を指向する基礎研究」
 - 2016年(平成28年度)上原記念生命科学財団:研究助成金 出山諭司
「レゾルビン類の抗うつ作用機序の解明」
 - 2017年(平成29年度)内藤記念科学振興財団:研究奨励金 金田勝幸
「ストレスによる依存性薬物に対する欲求増大の脳内メカニズムの解明」
 - 2017年(平成29年度)パブリックヘルス科学:研究助成金 檜井栄一
「変形性膝関節症の新規治療標的分子としてのアミノ酸トランスポーター」
 - 2017年(平成29年度)飯島藤十郎記念食品科学振興財団:研究助成金 檜井栄一
「大豆発酵食品含有ポリアミンによる変形性関節症予防効果の検討」
 - 2017年(平成29年度)島原科学振興会:研究助成金 出山諭司
「成長因子相互作用に着目したケタミンの即効性抗うつ作用メカニズムの解明」

学内の競争的経費

- 2015年(平成27年度)戦略的研究推進プログラム:科研費採択支援 檜井栄一
「内分泌因子を介した脂肪組織と骨組織の直接的な機能的相互関連の解明」

博士課程 薬学専攻および先進予防医学研究科（医学博士課程）

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」「医薬科学特別演習」「医薬科学特別研究」「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」および「学際創薬学セミナー」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。

先進予防医学研究科（医学博士課程）：「分子薬剤応答学」を担当している。

博士前期課程（創薬科学専攻）：「薬物代謝学」を担当した（2017年3月まで）。「プレジジョン創薬概論」「創薬動態特論」「プレジジョンメディシン実験技術」および「プレジジョンメディシン先端セミナー」を分担している（2017年4月より）。

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

共通教育：「初學者ゼミI」および「情報処理基礎」を分担している。また、「ゲノムと細胞」（2016年3月まで）および「コーヒーの世界」（2017年3月まで）を分担した。

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人差、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。ヒト肝臓におけるCYP2A6の発現がmiR-126*により抑制されており、CYP2A6と塩基配列の相同性が極めて高い偽遺伝子CYP2A7のmRNAが“おとり”として働くことで、miR-126*によるCYP2A6の発現抑制を調節していることを明らかにした。さらに、CYP2E1の3'-非翻訳領域(3'-UTR)上の遺伝子変異の有無によってmiR-570の結合性が変化することが、ヒト肝臓におけるCYP2E1発現の個人差の一因となっていることを明らかにした。

B) RNA編集による生体外異物や内因性化合物の代謝制御に関する研究

RNAは種々の修飾を受けている。その中で最も頻繁に認められるのがadenosine deaminases acting on RNA (ADAR)によりRNA上のアデノシンがイノシンへ変換されるA-to-I RNA編集である。薬物代謝酵素の発現調節を担う転写因子であるaryl hydrocarbon receptorの3'-UTRはADARによりRNA編集を受けることで、miR-378の認識配列が形成され、その発現が負に制御されることを明らかにした。また、乳がん細胞に発現するdihydrofolate reductaseはその3'-UTRにおいてRNA編集を受けることで、miR-25

や miR-125 による発現抑制を免れており、この発現調節機構が乳がん細胞の増殖や抗がん薬の感受性を左右していることを明らかにした。

C) non-P450 代謝酵素の機能解明と医薬品毒性発現メカニズムの研究

近年、製薬企業はシトクロム P450 による代謝を免れるように創薬する傾向にあり、P450 以外の酵素、すなわち non-P450 代謝酵素の情報が求められている。Arylacetamide deacetylase (AADAC) は carboxylesterase (CES) とは異なり、エステルまたはアミド結合のアシル基側が小さい化合物を基質とする傾向があることを明らかにした。また、AADAC はケトコナゾールを加水分解することで、肝障害の原因となる代謝物を産生することも明らかにした。さらに、これまで酸化酵素として認識されていた aldehyde oxidase 1 (AOX1) が、ニトロ基を含有する医薬品の還元反応を触媒することを明らかにし、その代謝物が毒性発現に関与している可能性を提唱した。

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

大学院学生数

博士課程：1名
博士後期課程：5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)
2015年	12 (7)
2016年	7 (4)
2017年	9 (4)
計	28 (15)

1) Takai S, Higuchi S, Yano A, Tsuneyama, K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2015) Involvement of immune- and inflammatory-related factors in flucloxacillin-induced liver injury in mice. *J Appl Toxicol* 35:142-151.

2) Lim YP, Cheng CH, Chen WC, Chang SY, Hung DZ, Chen JJ, Wan L, Ma WC, Lin YH, Chen CY, Yokoi T, Nakajima M, Chen CJ (2015) Allyl isothiocyanate (AITC) inhibits pregnane X receptor (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR) activation and protects against acetaminophen- and amiodarone-induced cytotoxicity. *Arch Toxicol* 89:57-72.

3) Nakano M, Fukushima Y, Yokota S, Fukami T, Takamiya M, Aoki Y, Yokoi T, Nakajima M (2015) CYP2A7 pseudogene transcript affects CYP2A6 expression in human liver by acting as a decay for miR-126*. *Drug Metab Dispos* 43:703-712.

4) Oda S, Fujiwara R, Kutsuno Y, Fukami T, Itoh T, Yokoi T, Nakajima M (2015) Targeted screen for human UDP-glucuronosyltransferases inhibitors and the evaluation of potential drug-drug interactions with zafirlukast. *Drug Metab Dispos* 43:812-818.

5) Iida A, Sasaki E, Yano A, Tsuneyama K, Fukami

T, Nakajima M, Yokoi T (2015) Carbamazepine-induced liver injury requires CYP3A-mediated metabolism and glutathione depletion in rats. *Drug Metab Dispos* 43:958-968.

6) Kurokawa T, Fukami T, Nakajima M (2015) Characterization of species differences in tissue diltiazem deacetylation identifies Ces2a as a rat-specific diltiazem deacetylase. *Drug Metab Dispos* 43:1218-1225.

7) Fukami T, Kariya M, Kurokawa T, Iida A, Nakajima M (2015) Comparison of substrate specificity among human arylacetamide deacetylase and carboxylesterases. *Eur J Pharm Sci* 78:47-53.

8) Nakano M, Mohri T, Fukami T, Takamiya M, Aoki Y, McLeod HL, Nakajima M (2015) SNPs in CYP2E1 3'-UTR affect the regulation of CYP2E1 by miR-570. *Drug Metab Dispos* 43:1450-1457.

9) Tang SC, Kort A, Cheung KL, Rosing H, Fukami T, Durmas S, Wagenaar E, Hendriks J, Nakajima M, van Vlijmen B, Beijnen J, Schinkel A (2015) P-glycoprotein, CYP3A and plasma carboxylesterase determine brain disposition and oral availability of the novel taxane cabazitaxel (Jevtana) in mice. *Mol Pharm* 12:3714-3723.

10) Muta K, Fukami T, Nakajima M (2015) A proposed mechanism for the adverse effects of acebutolol: CES2 and CYP2C19-mediated metabolism and antinuclear antibody production. *Biochem Pharmacol* 98:659-670.

11) Iwamura A, Ito M, Mitsui H, Hasegawa J, Kosaka K, Kino I, Tsuda M, Nakajima M, Yokoi T, Kume T (2015) *Toxicol in Vitro* 30:241-249.

12) Oda S, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M (2015) A comprehensive review of UDP-glucuronosyltransferase and esterases for drug development. *Drug Metab Pharmacokinet* 30:30-51.

13) Sasaki E, Iida A, Oda S, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2016) Pathogenetic analyses of carbamazepine-induced liver injury in F344 rats focused on immune- and inflammation-related factors. *Exp Toxicol Pathol* 68:27-38.

14) Takai S, Oda S, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2016) Establishment of a mouse model for amiodarone-induced liver injury and analyses of its hepatotoxic mechanism. *J Appl Toxicol* 36:35-47.

15) Nakano M, Fukami T, Gotoh S, Takamiya M, Aoki Y, Nakajima M (2016) RNA editing modulates human hepatic aryl hydrocarbon receptor expression by creating microRNA recognition sequence. *J Biol Chem* 291:894-903.

16) Kurokawa T, Fukami T, Yoshida T, Nakajima M (2016) Arylacetylamide deacetylase is responsible for activation of prasugrel in human and dog. *Drug Metab Dispos* 44:409-416.

17) Fukami T, Iida A, Konishi K, Nakajima M (2016) Human arylacetamide deacetylase hydrolyzes ketoconazole to trigger hepatocellular toxicity. *Biochem Pharmacol* 116:153-161.

18) Takahashi S, Fukami T, Masuo Y, Brocker CN, Xie C, Krausz KW, Eolf CR, Henderson CJ, Gonzalez FJ (2016) Cyp2c70 is responsible for the species difference in bile acid metabolism between mice and humans. *J Lipid Res* 57:2130-2137.

19) Fujiwara R, Yokoi T, Nakajima M (2016) Structure and protein-protein interactions of human UDP-glucuronosyltransferases. *Front Pharmacol* 7:388.

20) Asakura M, Fukami T, Nakajima M, Fujii H, Atsuda K, Itoh T, Fujiwara R (2017) Hepatic dipeptidyl peptidase-4 controls pharmacokinetics of vildagliptin in vivo. *Drug Metab Dispos* 45:237-245.

21) Nakano M, Fukami T, Gotoh S, Nakajima M (2017) A-to-I RNA editing up-regulates human dihydrofolate reductase in breast cancer. *J Biol Chem* 292:4873-4884.

22) Saito S, Nakanishi T, Shirasaki Y, Nakajima M,

Tamai I (2017) Association of miR-145 with statin-induced skeletal muscle toxicity in human rhabdomyosarcoma RD cells. *J Pharm Sci* 106:2873-2880.

23) Takahashi S, Tanaka N, Golla S, Fukami T, Krausz KW, Polunas MA, Weig BC, Masuo Y, Xie C, Jiang C, Gonzalez FJ (2017) Farnesoid X receptor protects against low-dose carbon tetrachloride-induced liver injury through the taurocholate-JNK pathway. *Toxicol Sci* 158:334-346.

24) Konishi K, Fukami T, Gotoh S, Nakajima M (2017) Identification of enzymes responsible for nitrazepam metabolism and toxicity in human. *Biochem Pharmacol* 140:150-160.

25) Oda S, Kato Y, Hatakeyama M, Iwamura A, Fukami T, Kume T, Yokoi T, Nakajima M (2017) Evaluation of expression and glycosylation status of UGT1A10 in Supersomes and intestinal epithelial cells with a novel specific UGT1A10 monoclonal antibody. *Drug Metab Dispos* 45:1027-1034.

26) Yamaura Y, Tatsumi N, Takagi S, Tokumitsu S, Fukami T, Tajiri K, Minemura M, Yokoi T, Nakajima M (2017) Serum microRNA profiles in patients with chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, nonalcoholic steatohepatitis, or drug-induced liver injury. *Clin Biochem* 50:1034-1039.

27) Cirillo F, Pellegri M, Malivindi R, Rago V, Avino S, Muto L, Dolce V, Vivacqua A, Rigracciolo DC, Marco PD, Sebastiani A, Abonante S, Nakajima M, Lappano R, Maggiolini M (2017) GPER is involved in the regulation of the estrogen-metabolizing CYP1B1 enzyme in breast cancer. *Oncotarget* 8:106608-106624.

28) Iwamura A, Nakajima M, Oda S, Yokoi T (2017) Acyl glucuronide and drug toxicity. *Drug Metab Pharmacokin* 32:2-11.

*

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
2015年	0	1(0)	0	1(0)
2016年	0	1(0)	0	1(0)
2017年	0	1(0)	0	1(0)
計	0	3(0)	0	3(0)

○深見達基 (2015) 医薬品による毒性発現に関わるオープン加水分解酵素の機能解明. *薬学雑誌* 135:1235-1244

○中島美紀 (2016) miRNA による薬の代謝・毒性制御. *製剤学* 76:105-108

○中島美紀 (2017) 薬学研究のこれから-基礎と臨床の架け橋-. *薬学雑誌* 137:697-705

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	
2015年	3(0)	0(0)	9(1)	5(2)	17(3)
2016年	1(0)	1(1)	8(1)	5(5)	15(7)
2017年	3(0)	1(1)	5(0)	10(10)	19(11)
計	7(0)	2(2)	22(2)	20(17)	51(21)

共同研究

○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

○昭和大学 藤田健一 佐々木康綱 抗がん薬の副作用バイオマーカーとなる miRNA-SNP の解析

○富山県立大学 安田佳織 医薬品副作用を抑える食品成分の探索

○昭和薬科大学 山崎浩史 ヒトとマウス肝臓

第2章 各講座別概要及び業績

および小腸における加水分解酵素活性の種差に関する研究

- 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
- 第一三共株式会社 non-CYP 代謝を包括的に評価する試験系の樹立

科学研究費

- 2015-2017年(平成27-29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(代表)
「RNA編集とマイクロRNA制御を考慮した高次エピジェネティック薬物代謝制御の解明」(新規)
- 2015-2017年(平成27-29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(代表)
「分子標的薬の副作用回避 miRNA-SNP マーカーの探索と個別化療法最適化への挑戦」(新規)
- 2015年(平成27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(代表)
「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」(継続)
- 2015-2016年(平成27-28年度)厚生労働省医薬品等審査迅速化事業費補助金 中島美紀(分担)
「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)
- 2015-2016年(平成27-28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(代表), 玉井郁巳(分担), 加藤将夫(分担)
「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」(継続)

- 2016-2017年(平成28-29年度)日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 玉井郁巳(代表), 中島美紀(分担)
「マイクロRNAによるOATP輸送体の発現調節機構に基づく薬物療法最適化」(新規)
- 2016-2017年(平成28-29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(代表)
「薬の副作用発現に関与するヒト還元酵素の同定および機能解析」(新規)
- 2016年(平成28年度)日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究B 後藤紗希(代表)
「薬剤誘発性糖尿病におけるPXR/SGK2シグナル経路の機能的役割の解明」(新規)
- 2016-2017年(平成28-29年度)AMED医薬品等規制調和・評価研究事業 中島美紀(分担)
「官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発」(新規)

その他

- 2015-2017年(平成27-29年度)財団法人喫煙科学研究財団研究助成金 中島美紀(代表), 深見達基(分担)
「喫煙がRNA編集に及ぼす影響:発がん関連薬物代謝因子を中心として」(新規)
- 2017年(平成29年度)第一三共株式会社 TaNeDS 中島美紀(代表), 深見達基(分担)
「Non-CYP代謝を包括的に評価する試験系の樹立」(新規)
- 2017年(平成29年度)ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ女性研究者研究活動支援事業 金沢大学共同研究支援制度 中島美紀(代表)
「医薬品副作用を抑える食品成分の探索」(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

薬物動態学研究室

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、ならびに研究進捗状況報告会を実施している。また、製薬企業や大学等研究所から招聘し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トな基礎創薬論、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、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た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。さらに、食品成分としてナノ粒子に着目し、食品の消化管への作用が従来の低分子化合物のみならず、ナノ粒子に含まれる高分子化合物の作用の可能性を検討している。食品ナノ粒子は高分子化合物も安定に保ち、細胞内移行を促進することや既にナノ粒子にはマイクロ RNA など含有されており、食品機能として未知の作用が想定される。さらに、食品ナノ粒子を高分子医薬デリバリーに応用できる可能性もあり、今後の応用性が期待できる。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) プロスタグランジントランスポーターの生理的・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。

*

教員リスト

教授：玉井 郁巳
准教授：中西 猛夫
助教：小森 久和

大学院学生数

博士課程：1名
博士後期課程：7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)
2015年	15 (7)
2016年	9 (7)
2017年	11 (3)
計	35 (17)

1) Lu Y, Nakanishi T, Hosomi A, Komori H, Tamai I. In-vitro evidence of enhanced breast cancer resistance protein-mediated intestinal urate secretion by uremic toxins in Caco-2 cells. *J Pharm Pharmacol*, 67(2): 170-177 (2015).

2) Xie Y, Nakanishi T, Natarajan K, Safren L, Hamburger AW, Hussain A, Ross DD. Functional cyclic AMP response element in the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) promoter modulates epidermal growth factor receptor pathway- or androgen withdrawal-mediated BCRP/ABCG2 transcription in human cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 1849(3): 317-327 (2015).

3) Nguyen MA, Staubach P, Tamai I, Langguth P. High-dose short-term administration of naringin did not alter talinolol pharmacokinetics in humans. *Eur J Pharm Sci*, 68: 36-42 (2015).

- 4) Matsunaga N, Suzuki K, Nakanishi T, Ogawa M, Imawaka H, Tamai I. Modeling approach for multiple transporters-mediated drug-drug interaction in sandwich-cultured human hepatocytes: Effect of cyclosporine A on hepatic disposition of mycophenolic acid phenyl-glucuronide. *Drug Metab Pharmacokinet*, 30: 142-148 (2015).
- 5) Watanabe M, Watanabe T, Yabuki M, Tamai I. Dehydroepiandrosterone sulfate, a useful endogenous probe for evaluation of drug-drug interaction on hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP) in cynomolgus monkeys. *Drug Metab Pharmacokinet*, 30: 198-204 (2015).
- 6) Matsumoto J, Ariyoshi N, Sakakibara M, Nakanishi T, Okubo Y, Shiina N, Fujisaki K, Nagashima T, Nakatani Y, Tamai I, Yamada H, Takeda H, Ishii I. Organic anion transporting polypeptide 2B1 expression correlates with uptake of estrone-3-sulfate and cell proliferation in estrogen receptor-positive breast cancer cells. *Drug Metab Pharmacokinet*, 30(2):133-141 (2015).
- 7) Nakanishi T, Hasegawa Y, Mimura R, Wakayama T, Uetoko Y, Komori H, Akanuma S, Hosoya K, Tamai I. Prostaglandin transporter (PGT/SLCO2A1) protects the lung from bleomycin-induced fibrosis. *PLoS One*, 10(4): e0123895 (2015).
- 8) Nakanishi T, Ogawa T, Yanagihara C, Tamai I. Kinetic evaluation of determinant factors for cellular accumulation of protoporphyrin IX induced by external 5-aminolevulinic acid for photodynamic cancer therapy. *J Pharm Sci*, 104(9): 3092-3100 (2015).
- 9) Akamine Y, Miura M, Komori H, Tamai I, Ieiri I, Yasui-Furukori N, Uno T. The change of pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers through the single and simultaneous grapefruit juice ingestion. *Drug Metab Pharmacokinet*, 30(5): 352-357 (2015).
- 10) Takahashi K, Yoshisue K, Chiba M, Nakanishi T, Tamai I. Involvement of concentrative nucleoside transporter 1 in intestinal absorption of trifluridine using human small intestinal epithelial cells. *J Pharm Sci*, 104(9): 3146-3153 (2015).
- 11) Shimada T, Nakanishi T, Tajima H, Yamazaki M, Yokono R, Takabayashi M, Shimada T, Sawamoto K, Miyamoto KI, Kitagawa H, Ohta T, Tamai I, Sai Y. Saturable hepatic excretion of gemcitabine involves biphasic uptake mediated by nucleoside transporters equilibrative nucleoside transporter 1 and 2. *J Pharm Sci*, 104(9): 3162-3169 (2015).
- 12) Shimada H, Nakamura Y, Nakanishi T, Tamai I. OATP2A1/SLCO2A1-mediated prostaglandin E2 loading into intracellular acidic compartments of macrophages contributes to exocytotic secretion. *Biochem Pharmacol*, 98(4): 629-638 (2015).
- 13) Ono M, Oka S, Okudaira H, Nakanishi T, Mizokami A, Kobayashi M, Schuster DM, Goodman MM, Shirakami Y, Kawai K. [14C]Fluciclovine (alias anti-[14C]FACBC) uptake and ASCT2 expression in castration-resistant prostate cancer cells. *Nucl Med Biol*, 42(11):887-892 (2015).
- 14) Nakanishi T, Tamai I. Interaction of drug or food with drug transporter in intestine and liver. *Curr Drug Metab*, 16: 753-764 (2015).
- 15) Donovan MD, Polli JE, Langguth P, Tamai I, Vig B, Yu LX, Gordon L. Amidon: Very sustained drug absorption. *J Pharm Sci*. 104: 3162-3169 (2015).
- 16) Takeuchi R, Shinozaki K, Nakanishi T, Tamai I. Local drug-drug interaction of donepezil with cilostazol at breast cancer resistance protein (ABCG2) increases drug accumulation in heart. *Drug Metab Dispos*, 44(1): 68-74 (2016).
- 17) Fujita D, Saito Y, Nakanishi T, Tamai I. Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)2B1 Contributes to Gastrointestinal Toxicity of Anticancer Drug SN-38, Active Metabolite of CPT-11. *Drug Metab Dispos*, 44(1): 1-7 (2016).
- 18) Matsunaga N, Kaneko N, Staub AY, Nakanishi T, Nunoya KI, Imawaka H, Tamai I. Analysis of metabolic pathway of bosentan and cytotoxicity of bosentan metabolites based on a quantitative modeling of metabolism and transport in sandwich-cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*, 44(1): 16-27 (2016).
- 19) Incecayir T, Sun J, Tsume Y, Xu Hao, Gose T, Nakanishi T, Tamai I, Hilfinger J, Lipka E, Amidon GL. Carrier-mediated prodrug uptake to improve the oral bioavailability of polar drugs: an application to an oseltamivir analogue. *J Pharm Sci*, 105(2): 925-34 (2016).
- 20) Kasai T, Nakanishi T, Ohno Y, Shimada H, Nakamura Y, Arakawa H, Tamai I. Role of OATP2A1 in PGE2 secretion from human colorectal cancer cells via exocytosis in response to oxidative stress. *Exp Cell Res*, 341 (2): 123-131 (2016).
- 21) Hoshino Y, Fujita D, Nakanishi T, Tamai I. Molecular localization and characterization of multiple binding sites of organic anion transporting polypeptide 2B1 (OATP2B1) as the mechanism for substrate and modulator dependent drug-drug interaction. *Medchemcomm*, 7: 1775-1782 (2016).
- 22) Gose T, Nakanishi T, Kamo S, Shimada H, Otake K, Tamai I. Prostaglandin transporter (OATP2A1/SLCO2A1) contributes to local disposition of eicoapentanoic acid-derived PGE3. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 122:10-17 (2016).
- 23) Saito Y, Kumamoto T, Makino Y, Tamai I, Ogawa C, Terakado H. A retrospective study of treatment and prophylaxis of ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis in pediatric and adolescent and young adult (AYA) patients with solid tumors. *Jpn J Clin Oncol*, 46(9): 856-861 (2016).
- 24) Natarajan K, Xie Y, Nakanishi T, Moreci RS, Jeyasuria P, Hussain A, Ross DD. Methods to discover alternative promoter usage and transcriptional regulation of murine Bcrp1. *J Vis Exp*, 27:111 (2016).
- 25) Nakanishi T, Ohno Y, Aotani R, Maruyama S, Shimada H, Kamo S, Oshima H, Oshima M, Schuetz JD, Tamai I. A novel role for OATP2A1/SLCO2A1 in a murine model of colon cancer. *Sci Rep*, 7(1):16567 (2017).
- 26) Arakawa H, Washio I, Matsuoka N, Kubo H,

Staub AY, Nakamichi N, Ishiguro N, Kato Y, Nakanishi T, Tamai I. Usefulness of kidney slices for functional analysis of apical reabsorptive transporters. *Sci Rep*, 7(1): 12814 (2017).

27) Visentin M, van Rosmalen BV, Hiller C, Bieze M, Hofstetter L, Verheij J, Kullak-Ublick GA, Koepsell H, Phoa SS, Tamai I, Bennink RJ, van Gulik TM, Stieger B. Impact of Organic Cation Transporters (OCT-SLC22A) on Differential Diagnosis of Intrahepatic Lesions. *Drug Metab Dispos*, 45(2): 166-173 (2017).

28) Nishizawa K, Nakanishi T, Tamai I. Comparative Evaluation of Dehydroepiandrosterone Sulfate Potential to Predict Hepatic Organic Anion Transporting Polypeptide Transporter-Based Drug-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos*, 45(2): 224-227 (2017).

29) Arakawa H, Omote S, Tamai I. Inhibitory Effect of Crizotinib on Creatinine Uptake by Renal Secretory Transporter OCT2. *J Pharm Sci*, 106(9): 2899-2903 (2017).

30) Saito S, Nakanishi T, Shirasaki Y, Nakajima M, Tamai I. Association of miR-145 with statin-induced skeletal muscle toxicity in human rhabdomyosarcoma RD cells. *J Pharm Sci*, 106(9): 2873-2880 (2017).

31) Tsuruya Y, Nakanishi T, Komori H, Wang X,

Ishiguro N, Kito T, Ikukawa K, Kishimoto W, Ito S, Schaefer O, Ebner T, Yamamura N, Kusuhara H, Tamai I. Different involvement of OAT in renal disposition of oral anticoagulants rivaroxaban, dabigatran and apixaban. *J Pharm Sci*, 106(9): 2524-2534 (2017).

32) Kamo S, Nakanishi T, Aotani R, Nakamura Y, Gose T, Tamai I. Impact of FDA-approved drugs on the prostaglandin transporter OATP2A1/SLCO2A1. *J Pharm Sci*, 106(9): 2483-2490 (2017).

33) Inagaki M, Nishimura T, Akanuma SI, Nakanishi T, Tachikawa M, Tamai I, Hosoya KI, Nakashima E, Tomi M. Co-localization of microsomal prostaglandin E synthase-1 with cyclooxygenase-1 in layer II of murine placental syncytiotrophoblasts. *Placenta*, 53: 76-82 (2017).

34) Nakanishi T, Tamai I. Roles of organic anion transporting polypeptide 2A1 (OATP2A1/SLCO2A1) in regulating the pathophysiological actions of prostaglandins. *AAPS J*, 20(1):13 (2017).

35) Rostami-Hodjegan A, Tamai I, Pang S. Revisiting the role of gut wall in the face of orally administered drugs: Why now and to what effect? *Biopharm Drug Dispos*. 38: 87-93 (2017).

*

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
2015年	1(0)	2(0)	0(0)	3(0)
2016年	1(0)	3(0)	0(0)	4(0)
2017年	0(0)	3(0)	0(0)	3(0)
計	2(0)	8(0)	0(0)	10(0)

- 玉井郁巳, 消化管のトランスポーターと化学療法剤, 化学療法の領域, 31: 40-49 (2015)
- 中西猛夫, 玉井郁巳, 薬物及び内因性物質の肺動態調節に関わる輸送隊, ファインケミカル, 44: 38-46 (2015)
- 玉井郁巳, トランスポーター, 生物薬剤学改訂第3版 (林 正弘, 谷川原祐介編集), pp.145-158, 2015年, 南江堂
- 玉井郁巳, 薬剤師が知っておきたい小腸トランスポーターを教えてください, 月刊薬事, 58(4): 27-31 (2016).
- 玉井郁巳, 尿酸とトランスポーター, SGLT2 阻害薬による尿酸値低下はトランスポーターを介したメカニズムで説明できるか? 尿酸と血糖, 2(2):11-15(2016).
- 玉井郁巳, SGLT2 阻害薬の血清尿酸値低下作用, *Bio Clinica*, 31:22-27 (2016).
- 玉井郁巳, 生体膜透過, 医療薬学 VI.薬の生体内運命, 日本薬学会編, スタンダード薬学シリーズ II 6, pp.2-16, 東京化学同人, (2016).
- 中西猛夫. プロスタグランジン輸送体に関わる PGE2 分泌機構の提唱, *Bio Clinica*, 32: 1117-1121 (2017)

- 玉井郁巳, 序, 糖と尿酸のトランスポーター～転送機構の違いも含めて～, 尿酸と血糖, 3(1): 5 (2017).
- 中西猛夫, 玉井郁巳, 尿酸排泄トランスポーター, BCRP の特徴と尿酸輸送メカニズム, 尿酸と血糖, 3(1):22-26 (2017).

主催学会

- 日本薬学会物理系薬学部会, 第39回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2017年10月26~27日, 実行委員長 玉井郁巳

研究誌の発行

- Biopharmaceutics & Drug Disposition (Associate Editor) 玉井郁巳
- Pharmaceutical Research (Editor) 玉井郁巳
- Journal of Pharmaceutical Science (Editorial Board) 玉井郁巳
- Molecular Pharmaceutics (Editorial Board) 玉井郁巳
- Drug Metabolism and Disposition (Editorial Board) 玉井郁巳
- Drug Metabolism and Pharmacokinetics (Editorial Advisory Board) 玉井郁巳
- Drug Metabolism and Pharmacokinetics (Editorial Advisory Board) 中西猛夫
- Journal of Pharmaceutical Sciences (Editorial Advisory 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	
2015年	5(0)	0(0)	6(0)	12(11)	23(11)
2016年	3(0)	4(4)	5(0)	8(8)	20(12)
2017年	3(0)	2(2)	2(0)	12(12)	19(14)
計	11(0)	6(6)	13(0)	32(31)	62(37)

共同研究

- 金沢大学 医薬保健研究域薬学系 薬物代謝安全性学研究室：スタチン誘発性骨格筋毒性に關与する microRNA の探索
- 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
- 富山大学 薬学部 薬剤学研究室：炎症におけるプロスタグランジン輸送体の役割に關する研究
- 慶應義塾大学 薬学部 薬剤学研究室：胎盤におけるプロスタグランジン輸送体に關する研究
- 東京大学 大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室：血液凝固薬の排泄に対する OAT3 の役割
- St. Jude Children's Research Hospital：PGE2 分泌の分子機構に關する研究
- 中外製薬株式会社：腎トランスポーターとの相互作用を介した腎障害を伴わない血清クレアチニン上昇
- 花王株式会社：コーヒポリフェノール類の消化管トランスポーターに対する影響検討
- 日本ベーリンガーインゲルハイム社：ラットおよびマウス腎スライスを用いた刷子縁膜側発現トランスポーターの機能評価
- 富士薬品：尿酸の腎動態に關する研究
- 富士フィルム：新規多孔性フィルターを利用した新規薬物間動態評価法の開発
- コメヤ薬局：地域薬局・薬剤師の健康増進への貢献に關する研究

科学研究費

- 2015 年（平成 27 年度）科学研究費 基盤研究(B)（代表：中西猛夫，分担：小森久和）「プロスタグランジン輸送体を基盤とする肺線維化とその抑制手法に關する研究」（継続）
- 2015 年（平成 27 年度）科学研究費 挑戦的萌芽（代表：中西猛夫）「プロスタグランジン輸送体を作用標的とする新規抗炎症薬の提唱」
- 2015 年（平成 27 年度）科学研究費 挑戦的萌芽（分担：中西猛夫）「癌関連トランスポーター発現解析に基づく機能性分子発現系による腫瘍診断薬の開発戦略

略」

- 2015 年（平成 27 年度）AMED（代表：長谷川隆一，分担：玉井郁巳）「医薬品等の薬物相互作用の評価と、医薬品開発への応用，臨床使用に際しての情報提供に關する研究」
- 2015 年(平成 27 年度)JSPS 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（代表：中島美紀，分担：玉井郁巳，中西猛夫，小森久和）「薬物動態を基盤とする医薬品の安全性に關する研究拠点形成」（継続）
- 2016 年（平成 28 年度）科学研究費 基盤研究(B)（代表：玉井郁巳）「輸送体上での食品との相互作用が及ぼす医薬品の動態・作用変動に關する研究」（継続）
- 2016 年（平成 28 年度）科学研究費 挑戦的萌芽研究（代表：玉井郁巳，分担：中西猛夫）「マイクロ RNA による OATP 輸送体の発現調節機構に基づく薬物療法最適化」（継続）
- 2017 年（平成 29 年度）科学研究費 若手(B)（代表：小森久和）「高尿酸血症による ABCG2 の翻訳後修飾異常と代謝性疾患の連関による血管障害機構」（継続）

その他

民間の主な科学研究助成金

- 2015 年(平成 27 年度)北国がん基金助成金(玉井郁巳)「抗がん薬誘発性副作用の回避を目指した薬物動態的研究」
- 2017 年（平成 29 年度）公益財団法人 喫煙科学研究財団 中西猛夫「プロスタグランジントランスポーター活性調節に基づく喫煙肺線維症リスクの軽減」

学内の競争的経費

- 2015-17 年（平成 27-29 年度）超然プロジェクト，プロジェクトメンバー：中西猛夫「栄養が関連する”疾病”を克服する拠点の形成」

学術賞の受賞

- 2016 年 11 月 Journal of Pharmaceutical Science 誌 “2016 Top Reviewer” 中西猛夫
- 2017 年 11 月 Journal of Pharmaceutical Science 誌 “2017 Top Reviewer” 中西猛夫
- 日本薬物動態学会 第 31 回年会ベストポスター賞 受賞者：藤田大地，荒井俊樹，白崎佑磨，小森久和，中西猛夫，玉井郁巳

社会貢献活動

- 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。

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

博士前期課程：教育改革に伴って、担当講義は「生物無機化学」「生体機能分析科学」から大学院「ファーマケミストリー概論」、「ファーマケミストリー特論」へと変更された。また、先端セミナー、創薬科学実習Ⅰ、Ⅱ、創薬科学試問Ⅰ、Ⅱ、創薬科学課題演習、創薬科学課題研究、大学院GS科目認定を実施した。

総合薬学科／薬学類・創薬科学類：1年次の後期から順に、「分析化学Ⅰ」「分析化学Ⅱ」の講義、実習「測定法と分析法を学ぶⅠ」、「無機薬化学」を担当し、他に「臨床検査学」、「環境物理分析学」、「コーヒーの世界」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、創薬研究に結びつく機能解明、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わ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インシトール六リン酸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きたが、視点を変えて、白金錯体に特異的な非共有性相互作用—芳香環スタッキングや水素結合を持たせ、特異的な非共有性相互作用が抗がん活性な生体反応に特異的に効く可能性を追求している。この利点は低副作用化が容易なことである。

B) 薬物の血漿タンパク結合の解明と創薬への応用

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

C) 癌の診断・治療を目的とした放射性薬剤の開発研究

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

研究内容のキーワード：生物無機化学，放射化学，創薬，癌，金属イオン

*

教員リスト

教授：小谷 明
准教授：小川 数馬
助教：黄檗 達人

大学院学生数

博士後期課程：2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）
2015年	7 (2)
2016年	6 (2)
2017年	9 (6)
計	12 (0)

1) 桜井 弘, 小谷 明, Metal-based Drugs 研究の
新展開, *Yakugaku Zasshi*, **135**(4), 543- 544(2015).

2) K. Ogawa, Y. Mizuno, K. Washiyama, K. Shiba, N. Takahashi, T. Kozaka, S. Watanabe, A. Shinohara, and A. Odani, Preparation and evaluation of an astatine-211-labeled sigma receptor ligand for alpha radionuclide therapy. *Nucl. Med. Biol.*, **42**(11), 875-879 (2015).

3) K. Ogawa, J. Yu, A. Ishizaki, M. Yokokawa, M. Kitamura, Y. Kitamura, K. Shiba, A. Odani, Radiogallium complex-conjugated bifunctional peptides for detecting primary cancer and bone metastases simultaneously. *Bioconjug. Chem.*, **26**(8), 1561-1570 (2015).

4) K. Igarashi, N. Yamamoto, K. Hayashi, A. Takeuchi, S. Miwa, A. Odani, H. Tsuchiya, Effectiveness of two novel anionic and cationic platinum complexes in the treatment of osteosarcoma. *Anticancer Agents Med. Chem.*, **15**(3), 390-399 (2015).

5) A. Sigel, B.P. Operschall, R. Griesser, B. Song, A. Okruszek, A. Odani, T. Katsuta, B. Lippert, H. Sigel, (N7)-Platination and its effect on (N1)H-acidification in nucleoside phosphate derivatives. *Inorg. Chim. Acta*, **452**, 137-151 (2016).

6) K. Ogawa, T. Fukuda, J. Han, Y. Kitamura, K. Shiba, and A. Odani. Evaluation of Chlorella as a decorporation agent to enhance the elimination of radioactive strontium from body. *PLOS ONE*, **11**(2), e0148080 (2016).

7) Y. Suzuki, M. Shimizu, T. Okamoto, T. Sugaya, S. Iwatsuki, M. Inamo, H.D. Takagi, A. Odani, K. Ishihara, Detailed Mechanism of the Reaction of Phenylboronic Acid Derivatives with D-Fructose in Aqueous Solution: A Comprehensive Kinetic Study *ChemistrySelect*, **1**(16), 5141-5151 (2016).

8) Y. Sobue, T. Sugaya, S. Iwatsuki, M. Inamo, H. Takagi, A. Odani, and K. Ishihara, Reaction mechanism of diphenylboronic acid with D-fructose in aqueous solution. *J. Mol. Liquid*, **217**, 29-34 (2016).

9) B. Tylkowski, R. Jastrzab, A. Odani, Developments in platinum anticancer drug, in "New-Generation Bioinorganic Complexes", De Gruyter, 160-173(2016).

10) I. Uno, T. Kozaka, D. Miwa, Y. Kitamura, MA. Azim, K. Ogawa, J. Taki, A. Kinuya, and K. Shiba. "In Vivo Differences between Two Optical Isomers of Radioiodinated o-iodo-trans-decalinvesamicol for Use as a Radioligand for the Vesicular Acetylcholine Transporter." *PLOS ONE* **11**(1): e0146719 (2016)

11) Y. Kitamura, T. Kozaka, D. Miwa, I. Uno, MA. Azim, K. Ogawa, J. Taki, A. Kinuya, and K. Shiba. "Synthesis and evaluation of a new vesamicol analog o-[11C]methyl-trans-decalinvesamicol as a PET ligand for the vesicular acetylcholine transporter." *Ann Nucl Med* **30**:122-129 (2016)

12) K. Ogawa, M. Aoki, T. Fukuda, S. Kadono, T. Kiwada, A. Odani, Complexes of myo-inositol-hexakisphosphate (IP6) with zinc or lanthanum for the decorporation of radiocesium. *Chem. Pharm. Bull.*, **65**, 261-267(2017).

13) K. Ogawa, A. Ishizaki, K. Takai, Y. Kitamura, A. Makino, T. Kozaka, Y. Kiyono, K. Shiba, A. Odani, Evaluation of Ga-DOTA-(D-Asp)_n as bone imaging agents: D-aspartic acid peptides as carriers to bone. *Sci Rep*, **7**(1), 13971 (2017).

第2章 各講座別概要及び業績

14) X. Hu, K. Ogawa, T. Kiwada, A. Odani, Water-soluble metalloporphyrins with excellent photo-induced anticancer activity resulting from high tumor accumulation *J. Inorg. Chem.*, **170**, 1-7 (2017).

15) X. Hu, K. Ogawa, S. Li, T. Kiwada, A. Odani, Synergistic Effect of Metalation on 4Cisplatin-Porphyrin in Cancer Photodynamic Therapy *Chem. Lett.*, **46**(5), 764-766 (2017).

16) N. Effendi, K. Ogawa, K. Mishiro, T. Takarada, D. Yamada, Y. Kitamura, K. Shiba, T. Maeda, A. Odani, Synthesis and evaluation of radioiodinated 1-[2-[5-(2-methoxyethoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]quinolin-8-yl]piperidin-4-amine derivatives for platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) imaging. *Bioorg. Med. Chem.*, **25**(20), 5576-85 (2017).

17) K. Igarashi, K. Kawaguchi, T. Murakami, T. Kiyuna, K. Miyake, N. Yamamoto, K. Hayashi, H. Kimura, S.D. Nelson, S. M.Dry, Y. Li, A.S. Singh, S. Miwa, A. Odani, F.C. Eilber, H. Tsuchiya, R.M. Hoffman, A novel anionic-phosphate-platinum complex effectively targets an undifferentiated pleomorphic sarcoma better than

cisplatin and doxorubicin in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) *Oncotarget.*, **8**(38), 63353-63359 (2017).

18) Y. Suzuki, T. Sugaya, S. Iwatsuki, M. Inamo, H.D. Takagi, A. Odani, K. Ishihara, Detailed Reaction Mechanism of Phenylboronic Acid with Alizarin Red S in Aqueous Solution: Re-Investigation with Spectrophotometry and Fluorometry. *ChemistrySelect*, **2**, 2956-2964 (2017).

19) T. Kiwada, H. Takayama, A. Hirasaki, K. Ogawa, A. Odani, Asymmetric structure of cis-bis(pyridine)[N-(9-anthracenylmethyl)-1,2-ethane-diamine]platinum (II) chloride. *Acta Crystallographica Sec. C*, **C73**, 975-8 (2017).

20) Y. Maejima, S. Horita, D. Kobayashi, M. Aoki, R. O'hashi, R. Imai, K. Sakamoto, M. Mori, K. Takasu, K. Ogawa, S. Takenoshita, S. Zhao, A. Hazama, K. Shimomura. Nesfatin-1 inhibits voltage gated K⁺ channels in pancreatic beta cells. *Peptides*, **95**, 10-15 (2017)

*

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
2015年	0	0	0	0
2016年	2	0	0	2
2017年	5	0	0	5
計	7	0	0	7

- 小谷 明 “金属輸送経路” 塩谷監訳クライトン生物無機化学第7章, 東京化学同人(2016).
- 小谷 明 医薬品 フロンティア生物無機化学, 伊東, 青野, 林編, pp.499-513, 三共出版 (2016).
- 小谷 明 “原子吸光光度法, 誘導結合プラズマ発光分光分析法および ICP 質量分析法” スタンダード薬学 物理系薬学Ⅲ, 東京化学同人(2017).
- 小谷 明 “錯体・キレート生成平衡” パートナー分析化学 I, 南江堂(2017).
- 小谷 明 他 10 名 “元素 118 の新知識” 桜井編, 講談社 (2017).
- 小川数馬 “癌骨転移標的 PET 用トレーサの開発研究” *BIO Clinica* 32(7): 577-9 (2017).
- 小川数馬, 増田涼平, 柴和弘 “シグマ-1 受容体標的放射性プローブの開発研究” *分析化学* 66(6): 403-11 (2017).

学会の主催

- 第 15 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (PPF2017)
2017年9月4日(月)・5日(火)
会場: 石川県青少年総合研修センター
世話人: 小川数馬

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	
2015年	2(0)	0(0)	2(0)	10(10)	14(10)
2016年	0(0)	1(0)	6(1)	29(26)	36(27)
2017年	1(0)	2(2)	0(0)	15(13)	18(15)
計	2(0)	13(6)	6(0)	28(20)	49(26)

共同研究

- 金沢大医 土屋弘行 新規白金抗がん剤の骨肉腫への応用
- 金沢大学際 柴 和弘 シグマ受容体標的放射性薬剤
- 金沢大医 滝 淳一 心機能イメージング
- 福井大医 清野 泰 放射性臭素標識放射性薬剤の開発研究
- 大阪大理 篠原 厚 アスタチン標識プローブ
- 放医研 花木 昭 銅輸送経路
- 放医研 西井 龍一 分子標的薬剤の治療効果予測
- 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

- 2015年(平成27年度) - 2016年(平成28年度) 文部科学省科学研究費 基盤(B) 小谷 明
「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」

○2015年（平成27年度）－2017年（平成29年度）文部科学省科学研究費 基盤(C) 小川数馬「癌の原発巣、造骨性・溶骨性骨転移の同時診断治療を可能とする放射性薬剤の開発研究」

その他

○2017年度 中富健康科学振興財団 研究助成 小川数馬「転移性骨腫瘍の疼痛緩和に有効な放射性プロ

ブの開発研究」

○2016年度 財団法人北國がん研究振興財団 北國がん基金研究活動助成 小川数馬「がんのセラノステイクスを目的とした分子プローブ開発研究」

○2015年度公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団 基礎医学医療研究助成 小川数馬「PET と内用療法のカップリングによる包括的癌診断治療研究」

薬学専攻

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。2016年3月に講師が転出し、2016年10月に助教が新規採用となる。2017年7月に助教1名が准教授に昇任した。2017年9月に組織替えにより助教1名が参加した。現在、教授2名、准教授2名、助教2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F棟よりD棟に移転している。

教育 薬学類：2015年度入学生より改訂版薬学教育モデル・コアカリキュラムに準拠したカリキュラムを年次進行で開講している。具体的には1年次において「初学者ゼミ」（2016年度から共通教育のカリキュラム改変に伴い「初学者ゼミⅠ」、「初学者ゼミⅡ」）、「医薬保健学基礎」、2年「機能形態学」（2016年より「病態生理学」）、「有機化合物の扱い方を学ぶ」（2016年度まで）、3年次「薬剤学Ⅱ」「製剤学」「薬局経営論」（2016年より薬局薬学）、「化学療法学」4年次「調剤学総論」（2017年より3年次開講）、「医薬品情報学」の講義を担当または分担している。カリキュラム改訂に伴い2017年4月以降、「調剤学総論」は3年次開講となった。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。特に「薬局実習Ⅰ」は受入れ施設であるアカンサス薬局に本研究室教員が常駐し、事前準備・調整から実際の実務指導など実習全般を担当している。一方で、「病院実習Ⅰ」でも、大学教員が直接実習指導を支援している。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。

薬学専攻（博士課程）：科目区分の医薬科学のなかで2015、2017年に「個別薬物情報学」、2015年に「社会薬学」を実施、2016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。

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、薬理学的や化学的検討を行っている。また、ファーマシューティカルケアを実践でき、問題発見・解決力に優れた薬剤師育成のための教育プログラム開発も行っている。このほか、医薬品適正使用の推進と地域医療への貢献に寄与するための薬剤師業務の社会的な調査と今後の方向性についても研究している。以下に現在の研究テーマについて記載する。

1) 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、健康人）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。

2) 神経筋難病に対する科学的根拠に基づく薬物療法の構築

希少疾患が多い神経筋疾患の患者では、筋萎縮や病態から生じる様々な症状に対して多様な薬物療法が行われるにも関わらず、個別の薬物投与が根拠に基づいて行われているとは言えないのが現状である。例えば、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の多くは疼痛を訴え、疼痛は生活の質 (QOL) の低下につながると言われていたが、ALS 患者の疼痛に関するエビデンスが乏しいため、個々の医師の裁量によって薬物療法が行われている。本研究では、神経筋難病における薬物療法に関する科学的根拠を確立するこ

とによる、神経筋難病患者の QOL 向上を目指す。

3) 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

薬剤師の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、薬局における服薬指導時の生活指導支援の治療および患者 QOL 向上への有用性の科学的検討に着手している。また、糖尿病、骨粗鬆症、便秘時の服薬指導や生活支援の影響、学校薬剤師と薬局薬剤師の連携による中高生、保護者のメディアリテラシー教育支援法の開発に取り組んでる。

4) 健康寿命延伸につながる高齢者医薬品適正使用に関する研究

七尾市中島町住民を対象とした認知症早期発見・予防プロジェクト（なかじまプロジェクト、神経内科学山田教授統括）に 2017 年度より薬剤師として参加し、高齢者の薬物療法の実態を調査しており、今後、健康寿命延伸につながる医薬品適正使用に関する研究に発展させていく。

5) 医療二次データ（ビッグデータ）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、多施設医学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白金製剤および分子標的薬への活用の可能性の検討を拡大している。

6) 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。

7) メトトレキサートの排泄遅延因子に関する研究

メトトレキサート(Methotrexate; MTX)大量療法では MTX の排泄遅延を回避するために、様々な対策が実施されているが、依然として排泄遅延を回避できない症例が多数存在する。この要因が未知に薬物間相互作用ではないかと考え、臨床研究により MTX を排泄遅延させる医薬品のスクリーニングを実施している。さらに、動物実験により再現の確認とそのメカニズムの解明を目指す研究を進めている。一方で、遅延因子を組み込んだ MTX の母集団薬物動態解析モデルの検討も行っている。

8) 成長過程における体内動態変動要因の解明

移植後に使用される免疫抑制剤のシクロスポリンやミコフェノール酸が小児期より投与開始された場合、その使用は長期にわたるが成長に伴う変動については情報が不足している。このため、臨床データの解析に基づく仮説の構築、ならびに、動物実験での検証により、成長過程における体内動態変動要因の解明を目指している。

9) がん疼痛緩和時の薬物動態変動因子の検討

がん疼痛緩和のためにモルヒネ棟が使用されるが、その併用薬棟の影響を動物モデルを用いて薬力学および薬物動態学的に評価し、臨床へのフィードバックを目指す。

10) 医薬品開発を志向した化学反応開発

新しい医薬品の候補となり得る含ホウ素有機化合物の合成を行っている。また、効率的な医薬品合成を実現するために、低コストで環境に負荷をかけない合成法の開発を行っている。

研究内容のキーワード：薬物治療モニタリング、神経筋難病、がん化学療法、健康寿命の延伸、薬剤師、ビッグデータ、医薬品開発、医薬品適正使用

教員リスト

教授：荒井 國三，松下 良
 准教授：石崎 純子，菅 幸生
 講師：大柳賀津夫
 助教：石田奈津子，谷口 剛史

大学院学生数

医薬保健学総合研究科博士課程薬学専攻：6名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2015年	5（5）
2016年	2（2）
2017年	7（5）
計	14（12）

著書

1) Zettler M. W, Taniguchi T. Iron(II) Phthalocyanine. e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (2017). John Wiley & Sons, Ltd (Update)

総説

1) Taniguchi T. Recent Advances in Reactions of Heteroatom-Centered Radicals. Synthesis, 2017;49, 3511-3534.

原著論文

1) Hashimoto M, Hashimoto K, Ando F, Kimura Y, Nagase K, Arai K. Prescription rate of medications potentially contributing to lower urinary tract symptoms and detection of adverse reactions by prescription sequence symmetry analysis. J Pharm Health Care Sci. 2015 ; 15;1-7.

2) Hashimoto T, Hirose, D, Taniguchi T. Catalytic Aerobic Oxidation of Arylhydrazides with Iron Phthalocyanine. Adv. Synth. Catal. 2015;357, 3346-3352.

3) Itakura Y, Taga S, Iwata C, Teramachi H, Miyamoto K, Tsuchiya H, Wada T, Matsushita R. Structural changes in albumin are a possible mechanism for fluctuation of cefazolin and ibuprofen plasma protein binding in rats with carcinogen-induced osteosarcoma. Anticancer Res. 2015;35(4):2063-9.

4) Ishida N, Kobayashi E, Kondo Y, Matsushita R, Komai K. Pharmacokinetics and safety of 3,4-diaminopyridine base in healthy Japanese volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 ;53(8):674-80.

5) Hirose D, Gazvoda, M, Košmrlj J, Taniguchi T. The "Fully Catalytic System" in Mitsunobu Reaction Has Not Been Realized Yet. Org. Lett. 2016; 18, 4036-4039.

6) Okada M, Fujii H, Suga Y, Morito S, Okada M, Nishigami J, Kawano M, Shimada T, Sai Y. Drug interaction between methotrexate and salazosulfapyridine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. J Pharm Health Care Sci. 2017; 19;3-7.

7) Itai S, Suga Y, Hara Y, Izumi K, Maeda Y, Kitagawa Y, Ishizaki J, Shimada T, Mizokami A, Sai Y. Co-administration of dexamethasone increases severity and accelerates onset day of neutropenia in bladder cancer patients on methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin chemotherapy: a retrospective cohort study. J Pharm Health Care Sci. 2017; 11;3-3

8) Kimura Y, Shibata M, Tamada M, Ozaki N, Arai K. Pharmacokinetics of Morphine in Rats with Adjuvant-induced Arthritis. In Vivo. 2017;31(5):811-817.

9) Watanabe T, Geib S. J, Curran D. P, Taniguchi T. N-Heterocyclic Carbene Boranes are Hydrogen Donors in Masamune-Bergman Reactions of Benzo[3,4]cyclodec-3-ene-1,5-diyne. J. Org. Chem. 2017; 82, 13034-13042.

10) Watanabe T, Hirose D, Curran D. P, Taniguchi T. Borylative Radical Cyclizations of Benzo[3,4]cyclodec-3-ene-1,5-diyne and N-Heterocyclic Carbene-Boranes. Chem. Eur. J. 2017; 23, 5404-5409.

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
2015年	0	0(0)	0(0)	0(0)
2016年	0	2(0)	2(1)	4(1)
2017年	2	2(1)	2(1)	4(2)
計	2	4(1)	4(2)	8(3)

著書

○スタンダード薬学シリーズII7, 臨床薬学, I 臨床薬学の基礎および処方箋に基づく調剤。市川 厚（総監修）松下 良 他（編集委員）石崎純子, 大柳賀津夫著 東京化学同人（2017）＊臨床薬学の基礎（30-39）を分担執筆

○スタンダード薬学シリーズII7, 臨床薬学, I 臨床薬学の基礎および処方箋に基づく調剤。市川 厚（総

監修）松下 良 他（編集委員）菅幸生著 東京化学同人（2017）＊臨床薬学の基礎（85-91）を分担執筆

総説

○松下 良, 大学附属薬局の使命と将来への展望。誌上シンポジウム「薬学における大学と社会の接点を求めて」。薬学雑誌, 136, 721-725 (2016)

○石崎純子, 臨床能力の維持・向上を目指した薬学教育・臨床研究への取り組み。誌上シンポジウム「臨床系教員の大学における薬学教育, 臨床研究の両立と臨床能力の維持・向上を目指して!」。薬学雑誌, 137, 9-12 (2017)

○山本憲男, 安田健二, 魚谷知佳, 杉原 信, 荒井國三, 正源寺美穂, 土屋弘行 骨粗鬆症 整形外科からの発信 FRAX を用いた骨粗鬆症スクリーニング法の開発と新しい医薬連携モデルの構築。臨床整形

外科, 51, 1007-1015 (2016)

- 橋本佳奈子, 柴田実花, 中西剛明, 針田昌子, 荒井國三【これでスッキリ!便秘治療薬の悩みを解決】薬剤師の視点・取り組み 在宅療養患者に対する排便ケアチームによる介入。薬事, 59, 2265-2269 (2017)

原著

- 橋本佳奈子, 脇坂千歳, 中西剛明, 針田昌子, 柴田実香, 榊原千秋, 荒井國三 在宅療法患者の排便コントロール向上を目指した排便ケアチームによる共同介入 薬局薬学, 8, 101-107 (2016)
- 小林星太, 寺田祐里, 大和太郎, 枝廣茂樹, 菅 幸生 消化管閉塞に伴う嘔吐症状に低用量オクトレオチドが奏功した終末期がん患者の 2 症例 日本緩和医療薬学雑誌, 9, 93-96 (2016)
- 菅 幸生, 医療者の認知度が低い副作用の発見・評価・予防対策によるがん薬物療法の質的向上 医療薬学, 42, 137-144, (2016)
- 橋本加奈, 柴田実香, 玉田実花, 木村嘉明, 佐々木陽平, 蓮本憲祐, 荒井國三 保険薬局における漢方薬の使用と服薬指導の実態調査結果について 医療薬学, 7, 373-383 (20)
- 中川祐紀子, 鈴木拓也, 志村裕介, 菅 幸生, 嶋田努, 崔 吉道 ランソプラゾール OD 錠とレボフロキサシン錠同時懸濁時における凝集物生成の原因と対策 医療薬学, 43, 26-33 (2017)

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	
2015年	1(0)	1(1)	1(0)	8(4)	11(5)
2016年	0(0)	0(0)	1(0)	8(3)	9(3)
2017年	0(0)	0(0)	1(0)	11(3)	12(3)
計	1(0)	1(1)	2(0)	27(10)	31(11)

共同研究

- 松下 良 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
- 石田奈津子 国立病院機構医王病院 高橋優他, 国立病院機構富山病院 座光寺伸幸他, 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 平松万葉, 国立病院機構東名古屋病院 中村あゆみ他, 国立病院機構三重病院 花満 裕, 国立病院機構鈴鹿病院 野尻 桂, 筋萎縮性側索硬化症患者の疼痛に対する適切な薬物療法の探索
- 松下 良, 石田 奈津子 金沢大学医薬保健研究域 医学系 篁俊成他, 半田内科医院 小川 純, 小坂内科クリニック 小坂星太郎, アカンサス薬局, 石引ファーマライズ薬局, 小立野瑠璃光薬局, 慢性疾患患者サポートシステム「スマイルデータビジョン」を用いた保険薬局薬剤師による糖尿病患者への生活指導の有用性の検討
- 松下 良, 石崎 純子, 菅 幸生, 石田奈津子 金沢大学医薬保健研究域医学系 山田正仁, 岩佐和夫, 篠原もえ子他, 地域住民を対象とする認知症関連疾患の前向き観察研究
- 谷口剛史 University of Pittsburg (米国) Dennis P.

Curran 安定ボラン錯体を活用する新規反応開発

- 谷口剛史 University of Ljubljana (スロベニア) Janez Košmrlj 実用的応用を見据えた触媒的光延反応の開発

科学研究費

- 日本学術研究助成基金助成金 (基盤研究 (C)), 石崎純子 (代表), 菅 吉道, 菅 幸生, 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, 平成 24-27 年 5460 千円
- 日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(C)), 谷口剛史(代表) 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, 平成 25-27 年度, 5,200 千円
- 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, 平成 26-28 年, 4,810 千円
- 日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究 (C)), 大柳賀津夫(代表), 松下 良, ドラッグレターや相談薬局活用による中学・高校の医薬品教育補完, 薬物乱用防止等検討, 平成 27-29 年, 2,340 千円
- 日本学術研究助成基金助成金(基盤研究(C)), 菅 幸生 (代表), 嶋田努, がん薬物療法における血管痛発現機序の解明および新規予防法の開発, 平成 28-31 年, 4,940 千円
- 日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(C)), 谷口剛史(代表) 高反応性活性種の新たな活用法に立脚した化学反応開発, 平成 28-30 年度, 4,810 千円
- 日本学術振興会科学研究費補助金 (若手研究(B)), 石田 奈津子 (代表) ALS 患者の疼痛に対する適切な薬物治療法の探索: 多施設共同前方視的研究 平成 29-31 年度, 2,990 千円

その他

- 学内の競争的経費
 1. 加藤将夫, 玉井郁巳, 中島美紀, 石崎純子, 大川浩子, 河原昌美, 西上 潤, 森戸敏志, 平成 27 年度金沢大学「COC 事業地域志向教育研究費(公募型)」, 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, 400 千円
 2. 加藤将夫, 松下 良, 石崎純子, 玉井郁巳, 中島美紀, 大川浩子, 河原昌美, 西上 潤, 森戸敏志, 平成 28 年度金沢大学「COC 事業地域志向教育研究費(モデル型)」, 地域薬剤師・薬学教員間連携コンソーシアムによる臨床現場での課題解決に向けた教育研究融合型授業, 750 千円
 3. 加藤将夫, 松下 良, 荒井國三, 菅 吉道, 嶋田 努, 坪井宏仁, 菅 幸生, 赤下 学, 吉田直子, 石田奈津子, 石崎純子, 玉井郁巳, 中島美紀, 大川浩子, 河原昌美, 西上 潤, 森戸敏志, 平成 29 年度金沢大学「COC 事業地域志向教育研究費 モデル型(推薦)」, 地域薬剤師・薬学教員連携による臨床現場での課題解決に向けた教育研究融合型能動的授業, 500 千円
- 社会貢献活動
 - ・松下 良, 平成 27-29 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
 - ・松下 良, 平成 27-29 年度 薬学共用試験 OSCE 実

第2章 各講座別概要及び業績

施委員会委員

- ・松下 良, 平成 27-28 年度 病院・薬局実務実習北陸地区調整機構・ワークショップ実行委員会委員長
- ・松下 良, 平成 27-29 年度 病院・薬局実務実習北陸地区調整機構副委員長
- ・石崎 純子, 平成 27-29 年度 石川県医師会治験審査倫理委員会委員 (H19より現在に至る)
- ・石崎 純子, 平成 27-29 年度 KANAZAWA Pharmaceutical Care 研究会幹事 (平成 20より現在)
- ・菅 幸生, 平成 29 年度年度 日本緩和医療薬学会研究推進委員会委員

- ・菅 幸生, 平成 29 年度 石川県病院薬剤師会理事
- ・菅 幸生, 平成 29 年度 石川県病院薬剤師会がん治療委員会副委員長
- ・菅 幸生, 平成 29 年度 病院・薬局実務実習北陸地区調整機構・ワークショップ実行委員会委員

○学術賞の受賞

「医療者の認知度が低い副作用の発見・評価・予防対策によるがん薬物療法の質的向上」: 菅 幸生 平成 27 年日本医療薬学会 平成 27 年 11 月 22 日 奨励賞

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1」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Monthlymeeting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応用昆虫学的手法を駆使し、画期的なマラリアワクチンを開発し、国際予防医療に寄与することを最終ゴールと考えている。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BaculovirusDualExpressionSystem (BDES)を用いてPfCSP抗原を発現するBDES-PfCSP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 8H7mAb 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conventionalDC(cDC)とplasmacytoidDC(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
 准教授：伊従 光洋
 助教：田村 隆彦

大学院学生数

博士前期課程：3名
 博士後期課程：4名

外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）	
2015年	2	(0)
2016年	2	(0)
2017年	2	(0)
計	6	(0)

- 1) Sala KA, Nishiura H, Upton LM, Zakutansky SE, Delves MJ, Iyori M, Mizutani M, Sinden RE, Yoshida S, Blagborough AM.: The Plasmodium berghei sexual stage antigen PSOP12 induces anti-malarial transmission blocking immunity both in vivo and in vitro. Vaccine.33:437-445, (2015)
- 2) Tamura T, Kimura K, Yui K, Yoshida S.:

Reduction of conventional dendritic cells during Plasmodium infection is dependent on activation induced cell death by type I and II interferons. Exp Parasitol., 159:127-35, (2015)

3) Tamura T, Kawabata C, Matsushita S, Sakaguchi M, Yoshida S.: Malaria sporozoite protein expression enhances baculovirus-mediated gene transfer to hepatocytes. J Gene Med. 18(4-6):75-85, (2016)

4) Mizutani M, Fukumoto S, Soubeiga AP, Soga A, Iyori M, Yoshida S.: Development of a Plasmodium berghei transgenic parasite expressing the full-length Plasmodium vivax circumsporozoite VK247 protein for testing vaccine efficacy in a murine model. Malar J, 15(1):251, (2016)

5) Iyori M, Yamamoto DS, Sakaguchi M, Mizutani M, Ogata S, Nishiura H, Tamura T, Matsuoka H, Yoshida S.: DAF-shielded baculovirus-vectored vaccine enhances protection against malaria sporozoite challenge in mice. Malar J, 16:390, (2017)

6) Iyori M, Blagborough AM, Sala KA, Nishiura H, Takagi K, Yoshida S.: Protective efficacy of an IL-12-expressing baculoviral malaria vaccine. Parasite Immunol., In press, (2017)

*

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	
2015年	0(0)	1(0)	2(0)	7(1)	10(1)
2016年	0(0)	2(1)	1(0)	9(4)	12(5)
2017年	0(0)	1(1)	0(0)	6(4)	7(5)
計	0(0)	4(2)	3(0)	22(9)	29(11)

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 バキュロウイルスベ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

- 2015年 (平成27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)
- 2015年 (平成27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)
- 2015年 (平成27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」(継続)
- 2015年 (平成27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」(継続)
- 2015年 (平成27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)
 「ハマダラカ唾液成分ワクチンによるマラリア感染防御効果および吸血行動の解析」(新規)
- 2015年 (平成27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)
 「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」(新規)
- 2015年 (平成27年度) 日本学術振興会科学研究補助金 (基盤研究B) 吉田栄人 (代表)
 「多機能ハイブリッド型ワクチンプラットフォームを基盤としたマラリアワクチンの開発」(新規)
- 2015年 (平成27年度) 日本学術振興会科学研究助成事業 (特別研究員奨励費) 吉田栄人 (代表)

第2章 各講座別概要及び業績

- 「多機能型ワクチンプラットフォームを基盤としたマラリアワクチンの開発研究」(新規)
- 2016年(平成28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」(継続)
 - 2016年(平成28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」(継続)
 - 2016年(平成28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)
「ハマダラカ唾液成分ワクチンによるマラリア感染防御効果および吸血行動の解析」(継続)
 - 2016年(平成28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)
「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」(継続)
 - 2016年(平成28年度)日本学術振興会科学研究補助金(基盤研究B)吉田栄人(代表)
「多機能ハイブリッド型ワクチンプラットフォームを基盤としたマラリアワクチンの開発」(継続)
 - 2016年(平成28年度)日本学術振興会科学研究助成事業(特別研究員奨励費)吉田栄人(代表)
「多機能型ワクチンプラットフォームを基盤としたマラリアワクチンの開発研究」(継続)
 - 2016年(平成28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)
「ハマダラカ唾液抗体価を指標とした「マラリア感染危険度」評価法の開発」(新規)
 - 2017年(平成29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)

「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」(継続)

- 2017年(平成29年度)日本学術振興会科学研究助成事業(特別研究員奨励費)吉田栄人(代表)

「多機能型ワクチンプラットフォームを基盤としたマラリアワクチンの開発研究」(継続)

- 2017年(平成29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)

「ハマダラカ唾液抗体価を指標とした「マラリア感染危険度」評価法の開発」(継続)

- 2017年(平成29年度)日本学術振興会二国間交流事業共同研究(インドネシア)吉田栄人(代表)

「インドネシア島嶼群のマラリア疫学調査および三日熱マラリアワクチンの抗原性評価」(新規)

その他の研究費

- 2016年(平成28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」

- 平成27年度ジャパンワクチン研究助成金 伊従光洋

「マラリアワクチン開発を基盤とした新規感染症用ワクチンプラットフォームの創出 副題:非感染性バキュロウイルスナノ粒子ワクチンシステムの開発研究

特許出願

- 特願 2015年 国際出願 PCT/JP2015/75275 吉田栄人「マラリアワクチン」

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 本研究室は 2010 年に、薬学英语教育に重点を置いた研究室としてヘンリック・パロス准教授によって設立され、2013 年からはギャリー・ロスが担当している。教育と研究の両方に力を入れているが、教育に関しては、将来薬学関連分野で働く学生のために、オンラインを利用したコンテンツベースの授業を行っている。

教育 学類生に対しては「薬学英语演習 I」, 「薬学英语演習 II」, および「薬学英语演習 III」(English in Pharmaceutical Sciences I, II, III)を担当し、大学院では博士前期ならびに後期課程で「創薬科学英語」(Science English/English Lessons for Pharmaceutical Sciences)を担当し、英語力の強化を図っている。

研究 英語の授業でのオンラインラーニングの有効性について、調査している。本調査は大きく三つに分けられる。(1)授業での携帯端末やタブレットなどの利用と学生の自主的な使用 (Autonomy) について、(2)語学学習のツールとしてのコンピューターによるスピーチ (Speech Synthesis) の開発と、英語学習者によるオンライン音声認識 (Speech Recognition) の精度の向上、および(3)英語学習者支援のための共通パターンの発見とその日本語と英語のデータベース分析 (Language Corpus)。以上の研究を通じた英語教育の改善研究を行っている。

*

教員リスト

准教授: Gary Ross

科学研究費

○2015 年 (平成 27 年度) 日本学術振興会科学研究費基盤研究 (C) Gary Ross

「Cross-institutional study on the effects of an intelligent embedded training system on language learning in a mobile environment」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

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していない。

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。ただし2016年に、1年前期科目に開講されていた「生物学Ⅰ」が廃止されたことに伴い、当年以降は「細胞分子化学」を分担で担当することとなった。

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キナーゼであるJNKが関わることや、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がストレス誘発性の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 ^{β 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) 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

大学院学生数

博士前期課程: 0 名
博士後期課程: 0 名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)	
2015年	0	(0)
2016年	0	(0)
2017年	0	(0)
計	0	(0)

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	
2015年	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)
2016年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2017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

科学研究費

- 2015 年(平成 27 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)
- 2015 年度(平成 27 年度)日本学術振興会科学研究費基盤研究 C (一般) 山下克美代表
「細胞周期制御因子 Cdc25B の安定化に関わる PPase の解明」(新規)
- 2016 年度(平成 28 年度)日本学術振興会科学研究費基盤研究 C (一般) 山下克美代表
「細胞周期制御因子 Cdc25B の安定化に関わる PPase の解明」(継続)
- 2016 年度(平成 27 年度)日本学術振興会科学研究費基盤研究 A (一般) 山下克美分担 (代表: 石川冬木)
「テロメア反応トランスアクションの研究」(新規)
- 2017 年度(平成 29 年度)日本学術振興会科学研究費基盤研究 C (一般) 山下克美代表
「細胞周期制御因子 Cdc25B の安定化に関わる PPase の解明」(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

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。2017年12月現在、教員は内山のみであり、学士課程学生（創薬科学類）2名、大学院生（博士前期課程 創薬科学専攻）2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」（2017年3月まで）、「ファーマケミストリー実験技術」（2017年4月より）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 銅や亜鉛などの安価で資源としても豊富な比較的毒性の低い金属を触媒として用いた、実用的で原子効率の高い反応の開発研究を行っている。2015～2017年には、主に以下のテーマについて研究を行った。

A) 銅触媒を用いた Conia-ene 反応に関する研究

分子内の適当な位置にアルキンやアルケン部分を持つ、エノール化が可能なカルボニル化合物の熱的ペリ環状 ene 反応は、Conia-ene 反応として知られている。従来、本反応の進行には非常に高い反応温度が必要であったが、近年、 π -酸性金属 Lewis 酸触媒によって反応基質のアルキン部分を活性化することで、非常に穏和な条件下で反応を行うことが可能となった。本反応に用いられる金属触媒として、 π -酸性の高い金(I)や銀(I)、水銀(II)など様々なものが知られているが、コストや毒性の点で問題があるため、我々は反応性・コスト・毒性のバランスが最も良くとれていると思われる銅(I)に着目し、これを用いた触媒的 Conia-ene 反応について研究を行った。その結果、活性メチン部にペンチニル基を持つ β -ケトエステル型基質の Conia-ene 反応において、ともに触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸銅(I)とトリフルオロメタンスルホン酸ガリウム(III)を共存させることで、2種類の金属 Lewis 酸触媒の協働作用が起こり、室温でほぼ中性といった穏和な条件下で反応が非常に速やかに進行することを見出した。

また、Conia-ene 反応における未解決課題として認識されている「エノール化を促進するような電子求引基を持たないケトン型基質の反応」をターゲットに、これをより穏和な条件下で効率良く進行させる触媒系の開発にも取り組んだ。 β -ケトエステルや1,3-ジケトンなど、ケトンの α -位に電子求引性基を持つ化合物は比較的にエノール化しやすく、これらを反応基質とする触媒的 Conia-ene 反応の報告は多いものの、 α -位に電子求引基を持たないケトンに適用可能な触媒系の報告は非常に少ないことから、より優れた新たな触媒系の開発が望まれていた。このような背景のもと、我々がこれまでの研究で得た知見を基にして、銅(I)の特性を活かした触媒系を種々検討した結果、銅(I)触媒とアミン触媒を協働させることによって、モノケトン型基質の Conia-ene 反応が穏和な条件下で効率良く進行することが明らかとなった。

B) ヒドロキシエンジン類のカスケード型反応を用いた中員環縮環型骨格構築法の開発

興味深い薬理活性を有する天然物の中には、中員環を含む縮合多環式化合物が数多く存在することから、中員環形成反応は非常に重要である。しかし、一度の環化反応で中員環を形成することはエントロピーとエンタルピーの両方の点から不利であり、非常に困難であることが知られている。これまでにオレフィン閉環メタセシスなどの優れた手法が開発されているが、分子間での副反応を抑えるために高度希釈条件を用いなければならないなどの課題もある。このようなことから我々は、環形成が容易な5~6員環の形成と Claisen 転位による環拡大を組み合わせた既知の手法に改めて注目した。この手法は、特に7~8員環形成に効果的な原子効率の高い優れた方法であり、更にもう一つ別の環化反応として5-exo型 Conia-ene 反応を組み合わせてカスケード型反応へと展開できれば、ビシクロ[n.3.0]アルカノン骨格を一挙に構築できることになる。また、反応基質にあらかじめ環構造をいくつか組み込んでおくことで、中員環を含む縮合多環式骨格の構築も可能である。このような考えのもと、分子内の適切な位置に水酸基やアルケン部、および2つのアルキン部を有するヒドロキシエンジン化合物を反応基質として用い、 π -酸性と σ -酸性の両方の性質を適度に併せ持つ亜鉛(II)触媒とともにジクロロエタン中にてマイクロウェーブ加熱を行ったところ、1)アルキン部への分子内ヒドロアルコキシレーションによる5~6員環形成、2)Claisen 転位による環拡大、3)Conia-ene 反応による2つ目の環形成(5員環)が連続的に起こり、ビシクロ[5.3.0]デカノン骨格、あるいはビシクロ[6.3.0]ウンデカノン骨格が一挙に構築できることが明らかとなった。用いる触媒の評価、および本カスケード型反応の基質一般性などの詳細について研究を継続中である。

研究内容のキーワード：原子効率、Conia-ene 反応、銅、亜鉛、アミン触媒、協働作用、中員環、カスケード反応

*

教員リスト

准教授：内山 正彦

大学院学生数

博士前期課程：2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	
2015年	0(0)	0(0)	0(0)	2(2)	2(2)
2016年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2017年	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
計	0(0)	0(0)	0(0)	3(3)	3(3)

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，寄付講座では「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) スイゼンジナ（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品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（「スイゼンジナ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ン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（「スイゼンジナを用いた医薬組成物」特許第5111725号）。

キンジソウ水性エキスはマウスに対するストレス軽減作用が認められた。この結果については現在学術雑誌へ投稿予定である。

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 などウィ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（「ウィルス感染予防乳酸菌組成物及びウィ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), 2), 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球細胞株 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

イチゴに含まれる十数種類のポリフェノール類に、in vitro 実験で白色脂肪細胞における脂肪蓄積阻害作用が示されたことは、マウスにイチゴエキスが抗肥満作用を示したことを説明すると考えられる。この結果は学術雑誌に報告した。(2018 年掲載)

5) センタウリウムの補肝作用

ポルトガル産のセンタウリウム (*Centaurium spicatum*) に由来するセコイリド関連化合物が補肝作用を示し、フラボノイドのパラクマル酸エステルが免疫賦活に関連するサイトカイン産生を促進した。これらの結果は 2015 年及び 2016 年に学術誌に掲載された。

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い(特許出願 2012-160394)。セシウムなどの陽イオン系重金属イオンとヨウ素酸イオンや亜ヒ酸イオンなど陰イオン系重金属類の除去が可能になった。それら重金属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に関して申請した特許出願(特願 2013-136114)は現在審査継続中である。

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，センタウリウム，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)
2015年	2 (0)
2016年	2 (0)
2017年	1 (0)
計	5 (0)

1) Zhang, L, Hasegawa, I., Ohta, T., Iridoid esters from *Tabebuia avellanedae* and their in vitro anti-inflammatory activities, *Planta Med.*, **83** (1-2), 2017, 164-171.

2) Zhang, L, Hasegawa, I., Ohta, T., Anti-inflammatory cyclopentene derivatives from the

inner bark of *Tabebuia avellanedae*, *Fitoterapia*, **109**, 2016, 217-223.

3) Allam, A.E., Nafady, A.M., Hassanein, A.M.M., Mostafa, M..H., El-Shanawany, M.A., Takano, F., Ohta, T., Two new P-coumaroyl flavonoid glycosides having Cytokine increasing activity from *Centaurium spicatum* L., *Phytochemistry Lett.*, **17** (1), 2016, 144-151.

4) Zhang, L., Tatsuno, T., Hasegawa, I., Tadano, T., Ohta, T., Furanonaphthoquinones from *Tabebuia avellanedae* induce cell cycle arrest and apoptosis in the human non-small cell lung cancer cell line A549, *Phytochemistry Letters*, **11**, 2015, 9-17.

5) Allam, A.E., Nafady, A.M., El-Shanawany, M.A., Takano, F., Ohta, T., New secoiridoid ester of swertiamarin and secoxyloganic acid with hepatoprotective activity from *Centaurium spicatum* L., *J. Pharmacy and Pharmacognosy Res.*, **3** (3), 2015, 69-76

メディークウオリティ・セキュリティ講座

Medi-Quality Security Institute (MQS)

- 沿革** 2017年10月1日 医薬保健学総合研究科寄附講座として設立された。流通医薬品の品質と保健衛生の確保。
- 教育** 講義：薬学類3年後期「薬学関係法規Ⅰ（必修）」、同4年前期「薬学関係法規Ⅱ（選択）」を担当している。
- 研究** 医薬品流通の品質確保、不良・偽造医薬品の実態把握、偽造防止技術の開発支援や専門家育成を行っている。具体的な研究内容は次の通りである。

1. 規格外医薬品・偽造医薬品（SF薬）の原因と対策に関する調査研究

2003年以降、東南アジア、西アジア、アフリカの開発途上国に流通する偽造医薬品、規格外医薬品を調査し同定法の開発、実態と対策について対象国政府と協力して成果を得てきた。日本においても2017年1月にC型肝炎治療薬ハーボニー®の偽造品が流通し、全容未解決の中で、メディークウオリティ・セキュリティ講座が設立された。SF薬の検出法、原因、発生源追究をさらに強力に行えるよう調査研究を進めている。SDGs 3.8に資するものである。2018年4月から武田科学振興財団の留学研究者が加わることを契機に、アジアでのSF薬調査研究を再開すべく準備を進めている。

2. 国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究

インターネットで痩身薬やED治療薬などの生活改善薬を個人輸入すると偽造薬や未承認薬、承認取消薬、禁止薬が送付され、さらに無処方箋販売、出所不明の日本語説明書添付、税関虚偽申告、未承認医薬品広告、大量販売などが付随し、保健衛生上深刻な問題を抱えていることを2006年以来明らかにしてきた。そこで生活習慣病治療薬でも同じ危険性に晒されているのかを、代表的な糖尿病治療薬メトホルミンにより調べることにした。東南アジアでは早々に溶出する徐放性製剤が出回っているが、日本にもインターネットを通じて入っていないか調査中である。合わせて、グローバルな偽造薬健康被害と偽造薬対策の進展を調査している。（厚生労働行政推進調査事業費補助金「国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究」）

3. 医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究

低温保存医薬品の増加と偽造医薬品の蔓延を背景に、世界中でGDPの導入、整備が進行している。日本もPIC/S（医薬品査察協定・医薬品査察共同スキーム）-GDPをモデルに医薬品の適正流通（GDP）ガイドラインを導入することとし、2017年度は2016年度に作成した日本版GDPガイドライン素案の製造販売業者と卸売販売業者の実施状況を調査している。さらに、日本版GDPガイドライン素案に対する意見も募集している。（厚生労働行政推進調査事業費補助金「GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究」より「医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究」）

研究内容のキーワード：偽造医薬品（falsified medicines）、規格外医薬品（substandard medicines）、流通医薬品の品質確保、GDP、インターネット、検出・同定・防止

教員リスト

特任教授：木村 和子 (2017年10月就任)
 特任准教授：秋本 義雄 (2017年10月就任)

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)	
2017年	4	(3)
計	4	(3)

1) Islam MR, Yoshida N, Tsuboi H, Sovannarith T, Dararath E, Kiet HB, Sokchamroeun U, Keila T, Tanimoto T, Kimura K: Four-year survey of the quality of antimicrobial medicines in Cambodia. Journal of International Health 32 (4), 233-242, 2017

2) Kakio Tomoko, Yoshida, Naoko, Macha, Susan, Moriguchi, Kazunobu, Hiroshima, Takashi, Ikeda, Yukihiko, Tsuboi, Hirohito, Kimura, Kazuko,

Classification and Visualization of Physical and Chemical Properties of Falsified Medicines with Handheld Raman Spectroscopy and X-ray Computed Tomography, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 97(3) :684-689, 2017

3) Mohammad Sofiqur Rahman, Naoko Yoshida, Hirohito Tsuboi, Tep Keila, Tey Sovannarith, Heng Bun Kiet, PhD, Eav Dararth, Theingi Zin, PhD, Tsuyoshi Tanimoto, PhD, Kazuko Kimura, Erroneous Formulation of Delayed-Release Omeprazole Capsules: Alert for Importing Countries, BMC Pharmacology and Toxicology, 18(1):31. 2017 (11p) doi:10.1186/s40360-017-0138-5

4) Kazuko Kimura, Naoko Yoshida, Hirohito Tsuboi, Mirai Sakuda, Tomoko Sanada, Takashi Takaoka, Md. Rafiqul Islam, Mohammad Sofiqur Rahman, Tsuyoshi Tanimoto, Report on FDA/JPMA/KU Project on Counterfeit Medicines in Myanmar 2015, 2017.10.1

*

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	
2017年	1(1)	0(0)	3(0)	0(0)	4(0)
計	1(1)	0(0)	3(0)	0(0)	4(0)

国際学会 (招待講演)

1) K. Kimura, Falsified medicines in Japan, 14th DIA Japan Annual Meeting 2017, Nov 12-14, 2017 Tokyo Big Sight

国内学会 (招待講演)

- 木村 和子, Assure quality of essential medicines in the pharmaceutical market in Asia, シンポジウム「UHC 実現に向けた薬剤に関する諸問題」から【医薬品の品質とUHC】第32回国際保健医療学会 平成29年11月25日(土) 東京大学
- 木村和子, 偽造薬フリーの社会を目指して, 21世紀の医療ビジョンフォーラム, 平成29年11月8日(水) 東京 (シードプランニング)
- 木村和子, グローバルな偽造医薬品問題と対策, 日本薬剤師会学術大会 分科会6, 平成29年10月8日(日) 東京国際フォーラム

科学研究費

○木村和子 (代表), 平成29~31年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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, 「国際流通する偽造医薬品等の実態と対策に関する研究」

○木村和子 (分担), 平成29~31年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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, 「GMP, QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究 (研究代表者: 櫻井信豪)」より「医薬品流通にかかるガイドラインの国際統合性に関する研究」

その他

○社会貢献

- 秋本義雄, 厚生労働省顧問医師団医療技術参与
- 木村和子, 厚生労働省・生活衛生局, 医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会構成員
- 木村和子, 厚生労働省, 研究評価委員会委員
- 木村和子, 石川県食品安全安心対策懇話会委員
- 木村和子, 石川県保健環境センター研究評価・外部評価委員会委員
- 木村和子, 富山県薬局・薬剤師健康創造拠点化推進協議会 委員
- 木村和子, 独立行政法人日本学術振興会, 科学研究費委員会専門委員
- 木村和子, 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構, 研究事業課題評価委員会委員
- 木村和子, 一般社団法人薬学評価機構 評価実施員
- 木村和子, 一般社団法人 日本国際保健医療学会, 代議員
- 木村和子, 秋本義雄, 一般社団法人 医薬品セキュリティ研究会 代表理事, 事務局長
- 木村和子, 社会福祉法人希清軒博六会 評議員