

近畿大学

# 薬学総合研究所報告

**Bulletin of**

# **Pharmaceutical Research and Technology Institute**

No. 26 2018

近畿大学薬学総合研究所

Kindai University

Pharmaceutical Research and Technology Institute

# 目 次

近畿大学薬学総合研究所報告 第 26 号 (平成 29 年度)  
Bulletin of Pharmaceutical Research and Technology Institute,  
No. 26 (2018)

|                   |    |
|-------------------|----|
| 1. 報告概要           |    |
| 1) 研究所運営委員会       | 1  |
| 2) 研究部門           | 1  |
| 3) 主な活動           | 1  |
| 2. 部門報告           |    |
| 1) 機能性植物工学研究室     | 3  |
| 2) 食品薬学研究室        | 6  |
| 3) 先端バイオ医薬研究室     | 18 |
| 4) 有機薬化学研究室       | 31 |
| 5) 生物薬剤学研究室       | 36 |
| 6) 病態薬理学研究室       | 41 |
| 7) 分子医療・ゲノム創薬学研究室 | 49 |
| 8) 薬品分析学研究室       | 57 |
| 9) 創薬分子設計学研究室     | 62 |
| 10) 細胞生物学研究室      | 65 |
| 11) 公衆衛生学研究室      | 68 |
| 12) 薬用資源学研究室      | 74 |
| 13) 病態分子解析学研究室    | 78 |
| 14) 医薬品化学研究室      | 81 |
| 3. 論文集            |    |

## 1. 報告概要

## 1) 研究所運営委員会

近畿大学薬学総合研究所は、平成 17 年 4 月 1 日より薬学部附置研究所として 13 年目を迎えた。所員一丸となって研究活動の充実・強化ならびに外部資金の獲得、研究活動資金の充実に努めた。

研究所の運営については、委員として角谷晃司教授、森川敏生教授、森山博由准教授、二宮清文准教授、中村恭子講師、田邊元三教授、岩城正宏教授、川畑篤史教授、杉浦麗子教授、鈴木茂生教授、仲西 功教授、益子 高教授、川崎直人教授、村田和也准教授、多賀 淳准教授、前川智弘准教授が参画した。

## 2) 研究部門

研究部門としては、分析、合成、バイオ、生薬学、薬理、評価の部門があり、下記の 14 の研究室で構成している。

- ・ 機能性植物工学研究室（角谷晃司教授、中村恭子講師）
- ・ 食品薬学研究室（森川敏生教授、二宮清文准教授）
- ・ 先端バイオ医薬研究室（森山博由准教授）
- ・ 有機薬化学研究室（田邊元三教授）
- ・ 生物薬剤学研究室（岩城正宏教授）
- ・ 病態薬理学研究室（川畑篤史教授）
- ・ 分子医療・ゲノム創薬学研究室（杉浦麗子教授）
- ・ 薬品分析学研究室（鈴木茂生教授）
- ・ 創薬分子設計学研究室（仲西 功教授）
- ・ 細胞生物学研究室（益子 高教授）
- ・ 公衆衛生学研究室（川崎直人教授）
- ・ 薬用資源学研究室（村田和也准教授）
- ・ 病態分子解析学研究室（多賀 淳准教授）
- ・ 医薬品化学研究室（前川智弘准教授）

## 3) 主な活動

### a) 学会活動

部門報告に記載の通り、各部門において国内外の学会において活発な活動が行われた。

### b) 助成金交付

部門報告に記載の通り、各部門において多くの助成金および受託研究費の交付を受けた。

c) 講演会・セミナー

- ・薬学総合研究所サテライトセミナー

“脳卒中と Neurovascular Unit”

2017年7月20日（木）15時～16時10分

近畿大学本部キャンパス 38号館 9F 第2講義室

演者：荒井 健 先生（マサチューセッツ総合病院／ハーバード大学医学部）



脳卒中は脳への血流が途絶えることにより脳組織が損傷する疾患で、日本を含む先進国において社会経済的負担が大きい疾患の一つになっている。米国 NIH が Neurovascular Unit の概念を提唱し、脳卒中の治療において脳血管細胞・神経細胞・グリア細胞の相互作用から包括的に脳を守る戦略を推奨している。今回のセミナーにおいて Neurovascular Unit の概念についての紹介と脳卒中治療薬の開発に関わる研究成果が紹介された。

- ・近畿大学コア研究 高付加価値化をめざした食用資源の健康長寿・未病効果の科学的評価のキックオフシンポジウム

2017年8月5日（土）13時30分～16時20分

近畿大学本部キャンパス 38号館 2F 多目的利用室

演者：村岡 修先生、森川敏生先生、白木琢磨先生（生物理工学部）、渡邊義之先生（工学部）

d) その他

平成29年9月25日、近畿大学・甘肅省（中国）産官学交流会を開催しました。

平成29年12月18日、近畿大学・浙江省（中国）産官学交流会を開催しました。

## 2. 部門報告

## 機能性植物工学研究室（角谷晃司 教授、中村恭子 講師）

### 1) 平成 29 年度業務報告

機能性植物工学研究室では、1) 薬用植物の優良系統の大量増殖に関する研究、2) アンチエイジング作用を有するサプリメントの開発研究、3) 冬虫夏草の大量増殖に関する研究、さらに、4) 静電場スクリーンを用いた花粉症予防に関する研究、5) 特殊炭素電極板を利用した電解水に関する研究など、薬学・農学・医学の境界領域の研究を行いました。

#### 1) 薬用植物の優良系統の大量増殖に関する研究

薬用植物は、漢方薬、中薬、民間医薬およびサプリメントなどに多用されており、これらの大部分は諸外国からの輸入に依存している。近年、資源の乱獲、枯渇化、輸出規制、価格の高騰、生産者の高齢化など、薬用植物を取り巻く様々な課題があり、消費大国である我が国は、重要な薬用資源を安定に安全に供給するための育種、栽培および生産に至る技術の確立と普及が必要とされている。

本年度は、国内自給が望まれるサフランについて、室内栽培法について検討した。温度、照度を減少させた環境においても、開花は一定期間に発生した。今後は、開花後の球根の増殖と肥大化のための路地または施設栽培法について検討する予定である。

#### 2) アンチエイジング作用を有するサプリメントの開発研究

サフランの主成分は *crocin* で、*zeaxanthin* を前駆体として生合成される。本年度は *crocin* の代謝酵素遺伝子をクローニングし、中間産物である *crocetin* の生合成を試みた。得られた *crocetin* について、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害効果ならびにブルーライト傷害抑制効果を検証した。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害効果は、*crocin* や *crocinII* などの *gentiobiose* が結合した化合物で認められた。また、ブルーライト傷害抑制効果は、ショウジョウバエを用いて調査したところ、*crocin* および *crocetin* において確認された。今後は遺伝子組換え技術で生合成された中間代謝産物の新規機能について明らかにしていく予定である。

#### 3) 冬虫夏草の大量増殖に関する研究

国内には約 250 種の虫草菌が発見されており、そのうち一部の虫草菌には抗腫瘍活性、免疫賦活活性、滋養強壮など様々な薬理効果が報告されている。しかし、国内虫草菌についての機能性成分の探索はあまり進んでいないのが現状である。本実験ではミツバチやスズメバチなどに寄生するトガリスズメバチタケ (*Ophiordyceps oxycephala* Penz. et Sacc) およびハチタケ (*O. sphecocephala*)

に着目し、すでに、培養液中にトリプシン様プロテアーゼが分泌されることを明らかにしているが、本年度は菌糸伸長や酵素生産に適した培養条件について明らかにした。

#### 4) 静電場スクリーンを用いた花粉症予防に関する研究

害虫および病原菌胞子を吸着・補足させ、農薬を使用せず主要作物の生産に活用できる飛動生物除去装置及び植物保護装置（静電場スクリーン）を開発した。近年、昆虫が媒介し人体に感染被害をもたらすウイルス病について注意喚起が行われている。本年度は病原ウイルスであるトマト黄化葉巻ウイルス (TYLCV) を媒介するタバココナジラミを用い、静電場スクリーンの有効性について検証した。タバココナジラミに対し優れた忌避効果と侵入防止効果が示されたことから、昆虫を媒介して感染する病原ウイルスの拡散を防止することができると考えられた。今後は、安全でかつ健康な生活空間への活用について検証する予定である。

#### 5) 特殊炭素電極板を利用した電解水に関する研究

特殊炭素電極板を用いて、水を電気分解すると、分子量 2000~4000 の一電子還元物質 (X) が陽極から生成される。この電解水 (PLANTIA) を用いて作製した培地でヒト子宮頸がん細胞である HeLa 細胞を培養したところ、細胞増殖を抑制する効果が認められた。また、その増殖阻害は X が関与している可能性が示された。今後は、増殖阻害のメカニズムについて検討を行っていく。

## 2) 論文報告

### (ウ) 原著論文

- 1) Kakutani K., Matsuda Y., Nonomura T., Takikawa Y., Okada K., Shibao M., Kusakari S. Toyoda H. Successful single-truss cropping cultivation of healthy tomato seedlings raised in an electrostatically guarded nursery cabinet with non-chemical control of whiteflies.  
*Glob J Pests Dis Crop Prot.* **5**(4), 269-275 (2017).
- 2) Takikawa Y., Matsuda Y., Nonomura T., Kakutani K., Kusakari S. Toyoda H. An electrostatic-barrier-forming window that captures airborne pollen grains to prevent pollinosis.  
*Int J Environ Res Public Health.* **14**(1), 82-86 (2017).
- 3) Takikawa Y., Matsuda Y., Nonomura T., Kakutani K., Okada K., Shibao M., Kusakari S. Toyoda H. Elimination of whiteflies colonising greenhouse tomato

plants using an electrostatic flying insect catcher.

*Int J Curr Adv Res.* 6(8), 5517-5521 (2017).

- 4) Takikawa Y., Matsuda Y., Nonomura T., Kakutani K., Kusakari S. and Toyoda H. Electrostatic elimination of fine smoke particles by a newly devised air purification screen.

*Int J Sci Res Environ Sci.* 5(1), 17-23 (2017).

- 5) Okamatsu-Ogura Y, Fukano K, Tsubota A, Nio-Kobayashi J, Nakamura K, Morimatsu M, Sakaue H, Saito M, Kimura K. Cell-cycle arrest in mature adipocytes impairs BAT development but not WAT browning, and reduces adaptive thermogenesis in mice.

*Sci Rep.* 7(1), 6648 (2017).

- 6) Nakamura K, Muraoka O. Effect of electrolyzed water produced using carbon electrodes on HeLa cell proliferation.

*Biosci Trends.* 11(6), 688-693 (2017).

#### (カ) 学会発表

- 1) 天野 耕政, 角谷晃司. ショウジョウバエを用いたクロシン摂食によるブルーライト (BL) 傷害抑制効果.

日本生薬学会第64回年会 (千葉) 9月

- 2) 吉田真梨奈, 角谷晃司. トガリスズメバチタケ (*Ophiocordyceps oxycéphala*) の菌糸体から得た分泌成分の研究について.

日本薬学会近畿支部大会 (兵庫) 10月

- 3) 香川真由美, 角谷晃司. 組換え Zeaxanthin cleavage dioxygenase (ZCD) を用いたcrocetin生産法の開発.

日本薬学会近畿支部大会 (兵庫) 10月

### 3) 研究資金獲得状況

#### (イ) 受託・寄付研究

- 1) サフランの薬用部位 (雌蕊) 生産のための栽培条件の検討  
東洋炭素株式会社 (平成28年度～平成29年度)

- 2) SHIGYO法植物栽培技術を活用したサフランの人工培養研究  
昭和電工株式会社 (平成26年度～平成29年度)

## 食品薬学研究室（森川敏生 教授、二宮清文 准教授）

### 1) 平成 29 年業務報告

食品薬学研究室では世界各地の伝承・伝統医学に供される薬用資源から、香料やハーブなどの食材としても用いられる素材、すなわち“機能性食品”について、糖尿病やがん、アレルギー疾患など生活習慣や生活環境に起因する各種疾患の予防あるいは初期症状の改善に有用な素材および機能性成分の探索研究を行っている。さらに、活性成分の活性発現の必須構造や構造活性相関を解析するとともに、分子プローブを設計・応用した薬理活性成分の機能解明を進めている。

研究内容としては、NMR および MS スペクトルを駆使した機能性食品素材からの含有成分の構造解析などの化学的研究によって得られた化合物およびその類縁化合物を調製するとともに各種生物活性評価試験を実施し、その活性寄与成分および活性発現の必須構造の解明などを通じて、新たな医薬シーズの提案をめざしている。

平成 29 年のおもな活動としては、日本薬学会生薬天然物部会の主催シンポジウムである第 7 回食品薬学シンポジウムにおいて、二宮准教授がシンポジストとして招待講演をするなど、計 40 件に学会発表を報告するとともに、学術誌に計 8 報の原著論文と 3 報の総説論文を報告した。国際交流活動の一環として、国際交流協定 (MOA) を締結しているタイの Rajamanlgala 工科大学 Srivijaya 校から Dr. Krittaya Nusai 講師 (Faculty of Science and Technology) が、訪問研究員として 7 月 24 日から 8 月 5 日の二週間の短期留学に訪れた。また、カンカニクジュヨウに関する産学国際交流会を 9 月 25 日 (東大阪市モノづくり支援室、中国側企業 6 社、日本側企業 7 社および中国・甘肅省から商務庁職員 3 名を含む 12 名) および 12 月 18 日 (中国・浙江省から 14 名) の 2 回にわたり開催した。

### 2) 論文報告

#### (ア) 著書

- 1) 森川敏生. カンカニクジュヨウ (*Cistanche tubulosa*) の耐糖能改善作用成分. 高松 智 監修, 生薬・薬用植物研究の最新動向. 株式会社シーエムシー出版 (東京), 2017, pp. 41—49.

#### (イ) 総説

- 1) 森川敏生. 薬学領域からの機能性食品素材開発 -サラシアの抗糖尿病効果-.

- 大阪府薬雑誌. 68, 51—58 (2017).
- 2) 森川敏生. カンカニクジュヨウ (*Cistanche tubulosa*) の耐糖能改善作用成分.  
月刊ファインケミカル.46, 13—19 (2017).
  - 3) Toshio Morikawa, Hisashi Matsuda, Masayuki Yoshikawa. A review of anti-inflammatory terpenoids from the incense gum resins frankincense and myrrh.  
*J Oleo Sci.* 66, 805—814 (2017).

#### (ウ) 原著論文

- 1) 矢作忠弘, 石内勘一郎, 渥美聡孝, 三宅克典, 森永 紀, 伏見裕利, 大山雅義, 森川敏生, 田中 謙, 有田正規, 有田正規, 牧野利明. 歴代教科書・解説書に見られる生薬の効能に関する記載のデータベース化 (1).  
*生薬学雑誌.* 71, 1—19 (2017).
- 2) 矢作忠弘, 石内勘一郎, 渥美聡孝, 三宅克典, 森永 紀, 伏見裕利, 大山雅義, 森川敏生, 田中 謙, 有田正規, 有田正規, 牧野利明. 歴代教科書・解説書に見られる生薬の効能に関する記載のデータベース化 (2).  
*生薬学雑誌.* 71, 20—36 (2017).
- 3) Kiyofumi Ninomiya, Saowanee Chaipech, Yusuke Kunikata, Ryohei Yagi, Yutana Pongpiriyadacha, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Quantitative determination of stilbenoids and dihydroisocoumarins in *Shorea roxburghii* and evaluation of their hepatoprotective activity.  
*Int J Mol Sci.* 18, 451 (2017).
- 4) Genzoh Tanabe, Nozomi Tsutsui, Kanae Shibatani, Shinsuke Marumoto, Fumihiko Ishikawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Total synthesis of the aromatase inhibitors, mammeasins C and D, from Thai medicinal plant *Mammea siamensis*.  
*Tetrahedron.* 73, 4481—4486 (2017).
- 5) Yoshiaki Manse, Kiyofumi Ninomiya, Akane Okazaki, Eriko Okada-Nishida, Takahiro Imagawa, Mami Imamura-Mizushima, Yuki Yamano, Kinji Kaname, Sho Nakamura, Toshio Morikawa. Melanogenesis inhibitory activity of diterpenoid and triterpenoid constituents from the aerial part of *Isodon trichocarpus*.  
*Nat Prod Commun.* 12, 1185—1188 (2017).
- 6) Hiroaki Shimada, Yuichi Urabe, Yuhei Okamoto, Zheng Li, Atsushi Kawase, Toshio Morikawa, Pengfei Tu, Osamu Muraoka, Masahiro Iwaki. Major

constituents of *Cistanche tubulesa*, echinacoside and acteoside, inhibit sodium-dependent glucose cotransporter 1-mediated glucose uptake by intestinal epithelial cells.

*J Funct Foods*. 39, 91—95 (2017).

- 7) Takashi Kikuchi, Naoki Motoyashika, Takeshi Yamada, Kanae Shibatani, Kiyofumi Ninomiya, Toshio Morikawa, Reiko Tanaka. Ergostane-type sterols from king trumpet mushroom (*Pleurotus eryngii*) and their inhibitory effects on aromatase.*Int*.

*J Mol Sci*. 18, 2479 (2017).

- 8) Yoshiaki Manse, Kiyofumi Ninomiya, Ryosuke Nishi, Yoshinori Hashimoto, Saowanee Chaipech, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Labdane-type diterpenes, galangalditerpenes A—C, with melanogenesis inhibitory activity from the fruit of *Alpinia galanga*.

*Molecules*. 22, 2279 (2017).

## (エ) その他の著作など

### プロシーディング

- 1) 石川文洋, 神農佳澄, 藺田直樹, 木内恵里, 赤木淳二, 二宮清文, 村岡修, 吉川雅之, 森川敏生, 田邊元三. アーユルベーダ天然薬物 “サラシア” 由来スルホニウム塩類のジアステレオ選択的合成及び *in vivo*  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性評価.

第 59 回天然有機化合物討議会 講演要旨集, pp. 363—368 (2017).

- 2) 萬瀬貴昭, 二宮清文, 西 亮介, 今川貴仁, Saowanee Chaipech, 村岡 修, 森川敏生. *Alpinia galanga* から単離した新規 7-O-9' 結合型ネオリグナンの構造とメラニン産生抑制活性.

第 59 回天然有機化合物討議会 講演要旨集, pp. 555—560 (2017).

- 3) 石川文洋, 神農佳澄, 藺田直樹, 木内恵理, 赤木淳二, 二宮清文, 村岡修, 吉川雅之, 森川敏生, 田邊元三. 天然薬物 “サラシア” 由来 サラシノール類縁体のジアステレオ選択的合成及び *in vivo*  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性評価.

第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム 講演要旨集, p. 252 (2017).

- 4) 二宮清文, 森川敏生. 西洋ハーブからの肝脂肪低減を介した生活習慣病予防改善物質の探索.

第 7 回食品薬学シンポジウム 講演要旨集, pp. 21—24 (2017).

- 5) 森川敏生, 八幡郁子, 松尾一彦, 西田枝里子, 二宮清文, 義江 修, 村岡修, 中山隆志. メース (*Myristica fragrans*, 仮種皮) のケモカイン受容体 CCR3 アンタゴニスト様作用を指標とした抗アレルギー作用成分の探索.  
第 7 回食品薬学シンポジウム 講演要旨集, pp. 134—136 (2017).
- 6) 二宮清文, 酒井千恵, 丸本真輔, 長友暁史, 村岡 修, 菊池 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. アンディローバ (*Carapa guianensis*) 含有リモノイド成分の脂肪性肝炎抑制作用.  
第 7 回食品薬学シンポジウム 講演要旨集, pp. 137—139 (2017).

#### (オ) 特許等知的財産

- 1) 発明の名称：カンカニクジュヨウから得られる抗糖尿病剤, ヒト又は動物用医薬および機能性食品  
出願人：学校法人近畿大学  
出願人：株式会社ダイアベティム  
発明者：村岡 修, 森川敏生, 二宮清文  
出願番号：特願 2 0 1 2-2 3 7 3 0 9  
公開番号：特開 2 0 1 4-8 4 3 1 9  
特許番号：特許第 6 1 5 1 0 0 3 号 (2 0 1 7 年 6 月 2 日)

#### (カ) 学会発表

- 1) 加藤和寛, 萬瀬貴昭, 二宮清文, 今川貴仁, 松本 拓, 岡崎 茜, 岡田枝里子, 要 欣志, 中村 翔, 森川敏生. 延命草 (*Isodon trichocarpus*, 地上部) 含有ジテルペノイド成分のメラニン産生抑制活性.  
日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都), 2017.3.17-20.
- 2) 奥川修平, 北川仁一朗, 甕 千明, 田邊元三, 亀井惟頼, 二宮清文, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. 蓮花 (*Nelumbo nucifera*, 花部) 含有メラニン産生抑制アルカロイド成分を指標とした品質評価.  
日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都), 2017.3.17-20.
- 3) 柴谷華苗, 二宮清文, 田邊元三, 筒井 望, Saowanee Chaipech, Yutana Pongpiriyadacha, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部のアロマターゼ阻害活性.  
日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都), 2017.3.17-20.
- 4) 安藤恵里, 萬瀬貴昭, 田邊元三, 福田梨沙, 福田友紀, 筒井 望, 三宅史織, 中屋友紀子, 山添晶子, 松本朋子, 松田久司, 二宮清文, 村岡 修,

- 森川敏生. タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 由来成分の NO 産生抑制活性および含有 butenolide 類の全合成.  
日本農芸化学会 2017 年度大会 (京都), 2017.3.17-20.
- 5) 平 徳久, 勝山雄志, 吉岡正人, 村岡 修, 森川敏生. アルキルグリセリルアスコルビン酸誘導体の分子構造とメラニン産生抑制作用の関係.  
日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017.3.24-27.
- 6) 長友暁史, 西田典永, 田中 (東) 幸雅, 吉川雅之, 村岡 修, 二宮清文, 森川敏生. ローズヒップ含有成分の肝細胞内中性脂肪代謝促進作用.  
日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017.3.24-27.
- 7) 二宮清文, 甕 千明, 西田文香, 奥川修平, 北川仁一朗, 吉川雅之, 村岡修, 森川敏生. Chakasaponin 類の消化管がん細胞に対する細胞増殖抑制活性の構造活性相関.  
日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017.3.24-27.
- 8) 萬瀬貴昭, 二宮清文, 檜崎紘生, 加藤和寛, 岡崎 茜, 山野友希, 岡田枝里子, 要 欣志, 中村 翔, 森川敏生. 延命草 (*Isodon trichocarpus*, 地上部) 含有ジテノペノイドのヒト毛乳頭細胞増殖促進活性.  
日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017.3.24-27.
- 9) 二宮清文, 宮澤聖也, 尾関快天, 松尾菜都子, 村岡 修, 菊地 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. ブラジル生薬 *Carapa guianensis* 含有リモノイド成分の肝保護作用.  
日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017.3.24-27.
- 10) 田邊元三, 森川敏生, 福田梨沙, 福田友紀, 萬瀬貴昭, 二宮清文, 松本朋子, 眞野みのり, 松田久司, 村岡 修. タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 由来 NO 産生抑制活性 butenolide 類の合成およびその活性評価.  
日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017.3.24-27.
- 11) 長友暁史, 西田典永, 田中 (東) 幸雅, 吉川雅之, 村岡 修, 二宮清文, 森川敏生. ローズヒップエキスおよび *trans*-tiliroside の肝細胞内中性脂肪代謝促進作用.  
第 71 回日本栄養・食糧学会大会 (沖縄), 2017.5.19-20.
- 12) 小林正和, 赤木淳二, 山口康代, 山崎寛生, 森川敏生, 吉川雅之, 村岡修, 絵本正憲. 耐糖能異常者におけるサラシアエキス配合食品による食後血糖低下作用 ~持続血糖モニターを用いたクロスオーバー試験~  
第 71 回日本栄養・食糧学会大会 (沖縄), 2017.5.19-20.
- 13) 長友暁史, 西田典永, 吉川雅之, 村岡 修, 二宮清文, 森川敏生. 機能性食品素材ローズヒップエキスの有効性および安全性評価.

- 日本食品化学学会第 23 回総会・学術大会（三重）,2017.6.1-2.
- 14) 長友暁史, 西田典永, 田中（東）幸雅, 吉川雅之, 村岡 修, 二宮清文, 森川敏生. ローズヒップエキスおよび *trans*-tiliroside の肝内脂肪低減作用.  
第 17 回日本抗加齢医学会総会（東京）, 2017.6.2-4.
- 15) 萬瀬貴昭, 二宮清文, 加藤和寛, 檜崎紘生, 岡田枝里子, 山野友希, 柳田満廣, 要 欣志, 中村 翔, 森川敏生. 延命草 (*Isodon trichocarpus*, 地上部) 含有成分 *enmein* のヒト毛乳頭細胞増殖促進作用.  
第 34 回和漢医薬学会大会（福岡）, 2017.8.26-27.
- 16) 二宮清文, 二宮 与, 酒井千恵, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ (*Cnidium officinale*, 根茎) の耐糖能改善作用成分の探索.  
第 34 回和漢医薬学会大会（福岡）, 2017.8.26-27.
- 17) 宮坂賢知, 二宮清文, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ (*Cnidium officinale*, 根茎) の糖消費促進活性成分の探索.  
第 34 回和漢医薬学会大会（福岡）, 2017.8.26-27.
- 18) 川口泰生, 奥川修平, 二宮清文, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. 佐賀県産蓮 (*Nelumbo nucifera*) 花部の開花状況による含有アルカロイドの成分変動.  
第 34 回和漢医薬学会大会（福岡）, 2017.8.26-27.
- 19) 森川敏生, 福井裕介, 長友暁史, 阪本千夏, 芝坂 彩, 村岡 修, 二宮清文. マテ (*Ilex paraguariensis*) 葉部の血中中性脂肪上昇抑制活性成分.  
日本生薬学会第 64 回年会（千葉）, 2017.9.9-10.
- 20) 二宮清文, 奥川修平, 川口泰生, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. 国産蓮花 (*Nelumbo nucifera*, 花部) の開花度による含有アルカロイド成分の変動.  
日本生薬学会第 64 回年会（千葉）, 2017.9.9-10.
- 21) 島田紘明, 卜部裕一, 岡本雄平, 川瀬篤史, 李 征, 森川敏生, 村岡 修, 岩城正宏. カンカニクジュヨウ中主成分エキナコシド, アクテオシドのグルコース/Na<sup>+</sup>共輸送トランスポーター阻害作用.  
日本生薬学会第 64 回年会（千葉）, 2017.9.9-10.
- 22) 二宮清文, 宮坂賢知, 塩谷美幸, 二宮 与, 酒井千恵, 森川敏生. 川芎の耐糖能改善作用成分.  
日本生薬学会第 64 回年会（千葉）, 2017.9.9-10.
- 23) 奥川修平, 二宮清文, 西田文香, 甕 千明, 北川仁一朗, 吉川雅之, 村岡修, 森川敏生. 茶花含有サポニンのヒト消化管由来がん細胞増殖抑制活性とその構造活性相関.

- 日本生薬学会第 64 回年会 (千葉), 2017.9.9-10.
- 24) 萬瀬貴昭, 田邊元三, 二宮清文, 今川貴仁, 安藤恵里, 福田梨沙, 福田友紀, 石川文洋, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 含有 butenolide 類のメラニン産生抑制活性.  
日本生薬学会第 64 回年会 (千葉), 2017.9.9-10.
- 25) 長友暁史, 西田典永, 吉川雅之, 村岡 修, 二宮清文, 森川敏生. ローズヒップエキスおよび *trans*-Tiliroside の脂肪蓄積抑制作用.  
日本生薬学会第 64 回年会 (千葉), 2017.9.9-10.
- 26) 平 徳久, 勝山雄志, 吉岡正人, 村岡 修, 森川敏生. アルキルグリセリルアスコルビン酸のチロシナーゼ関連タンパク発現阻害によるメラニン産生抑制活性.  
日本生薬学会第 64 回年会 (千葉), 2017.9.9-10.
- 27) 石川文洋, 神農佳澄, 藺田直樹, 木内恵里, 赤木淳二, 二宮清文, 村岡修, 吉川雅之, 森川敏生, 田邊元三. アーユルベータ天然薬物 “サラシア” 由来スルホニウム塩類のジアステレオ選択的合成及び *in vivo*  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性評価.  
第 59 回天然有機化合物討論会 (札幌), 2017.9.20-22.
- 28) 萬瀬貴昭, 二宮清文, 西 亮介, 今川貴仁, Saowanee Chaipech, 村岡 修, 森川敏生. *Alpinia galanga* から単離した新規 7-O-9' 結合型ネオリグナンの構造とメラニン産生抑制活性.  
第 59 回天然有機化合物討論会 (札幌), 2017.9.20-22.
- 29) 二宮清文, 二宮 与, 酒井千恵, 萬瀬貴昭, 村岡 修, 森川敏生. 漢薬コウズクの肝細胞内中性脂肪低減活性成分.  
第 38 回日本肥満学会 (大阪), 2017.10.7-8.
- 30) 二宮清文, 宮坂賢知, 塩谷美幸, 山本紗也, 森川敏生. センキュウ (*Cnidium officinale*, 根茎) の糖消費促進活性成分の探索.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.14.
- 31) 二宮清文, 長友暁史, 岳 誉泰, 三木芳信, 平 徳久, 堀 佑一郎, 北原潤美, 村岡 修, 森川敏生. アシル化フラボノール配糖体の肝細胞における糖・脂質代謝改善作用および構造活性相関.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.14.
- 32) 平 徳久, 勝山雄志, 吉岡正人, 村岡 修, 森川敏生. アスコルビン酸誘導体のメラニン産生抑制活性.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.14.

- 33) 二宮清文, 森 裕樹, 萬瀬貴昭, 今川貴仁, 村岡 修, 森川敏生. *Alpinia galanga* 由来フェニルプロパノイドメラニン産生抑制活性とその構造活性相関.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.14.
- 34) 二宮清文, 井上尚樹, 佐々木佑人, 森川敏生. マツリカ (*Jasminum sambac*, 花部) の新規イリドイド配糖体成分.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.14.
- 35) 二宮清文, 西田文香, 甕 千明, 奥川修平, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. 茶花に含まれるアシル化トリテルペンサポニンのヒト消化管由来がん細胞に対する細胞増殖抑制活性.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.14.
- 36) 二宮清文, 山本紗也, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ (*Cnidium officinale*, 根茎) の新規芳香族化合物.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2017.10.14.
- 37) 石川文洋, 神農佳澄, 藺田直樹, 木内恵理, 赤木淳二, 二宮清文, 村岡修, 吉川雅之, 森川敏生, 田邊元三. 天然薬物“サラシア”由来 サラシノール類縁体のジアステレオ選択的合成及び *in vivo*  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性評価.  
第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム (名古屋), 2017.10.25-27.
- 38) 二宮清文, 森川敏生. 西洋ハーブからの肝脂肪低減を介した生活習慣病予防改善物質の探索.  
第 7 回食品薬学シンポジウム (京都), 2017.10.28-29. **招待講演**
- 39) 森川敏生, 八幡郁子, 松尾一彦, 西田枝里子, 二宮清文, 義江 修, 村岡修, 中山隆志. メース (*Myristica fragrans*, 仮種皮) のケモカイン受容体 CCR3 アンタゴニスト様作用を指標とした抗アレルギー作用成分の探索.  
第 7 回食品薬学シンポジウム (京都), 2017.10.28-29.
- 40) 二宮清文, 酒井千恵, 丸本真輔, 長友暁史, 村岡 修, 菊池 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. アンディローバ (*Carapa guianensis*) 含有リモノイド成分の脂肪性肝炎抑制作用.  
第 7 回食品薬学シンポジウム (京都), 2017.10.28-29.

#### (キ) 講演会その他発表

- 1) 森川敏生.  
『特定保健用食品』と『機能性表示食品』のはなし.

医食同源シンポジウム「医食同源と生物進化」(京都,キャンパスプラザ京都), 2017.1.20.

主催: 国立遺伝学研究所

共催: 立命館大学生物資源研究センター

2) 森川敏生.

『食用資源』からの機能性関与成分の探索研究.

近畿大学コア研究 高付加価値化をめざした食用資源の健康長寿・未病効果の科学的評価キックオフシンポジウム (大阪,近畿大学東大阪キャンパス), 2017.8.5.

3) 宮坂賢知, 二宮清文, 芝坂 彩, 西田文香, 森川敏生.

茶飲料素材含有成分の糖消費促進活性.

近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2017・第7回院生サミット (奈良,近畿大学奈良キャンパス), 2017.9.2.

4) 二宮清文, 森川敏生.

西洋ハーブからの肝脂肪低減を介した生活習慣病予防改善物質の探索.

第7回食品薬学シンポジウム (京都, 京都薬科大学), 2017.10.28-29.

主催: 日本薬学会生薬天然物部会

共催: 日本生薬学会

5) 森川敏生.

『セルフメディケーション』と『セルフプリベンション』のはなし.

2017年 臨床漢方薬理研究会大会 (第113回年会) (京都, キャンパスプラザ京都), 2017.12.17.

主催: 臨床漢方薬理研究会

共催: 近畿大学東洋医学研究所

後援: 京都府薬剤師会, 京都府女性薬剤師会, 日本生薬学会

### 3) 研究資金獲得状況

#### (ア) 公的資金

##### ① 科学研究費補助金

1) 研究代表者: 森川敏生

研究課題: 炎症性腸疾患の克服をめざした新規治療薬シーズの探索

研究種目: 基盤研究 (C) (継続, 平成 27~29 年度)

課題番号: 15K08008

交付金額: 2017 年度 1,430 千円 (直接経費: 1,100 千円, 間接経費: 330 千円)

2) 研究分担者: 森川敏生 (研究代表者: 村岡 修)

研究課題：補完代替医療素材の科学的評価とその機能性成分をシーズとする食品薬学研究

研究種目：基盤研究 (C) (継続, 平成 28～30 年度)

課題番号：1 6 K 0 8 3 1 3

交付金額：2017 年度 910 千円 (直接経費：700 千円, 間接経費：210 千円)

3) 研究代表者：二宮清文

研究課題：薬用食品から高インスリン血症の改善を機序とする生活習慣病改善作用成分の探索

研究種目：基盤研究 (C) (継続, 平成 27～29 年度)

課題番号：1 5 K 0 8 0 0 9

交付金額：2017 年度 1,430 千円 (直接経費：1,100 千円, 間接経費：330 千円)

#### (イ) 受託・寄附研究

1) 森川敏生.

K16029：平成 28 年 6 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日, 500 千円

2) 森川敏生.

K16043：平成 28 年 11 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日, 500 千円

3) 森川敏生.

K16045：平成 28 年 11 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日, 500 千円

4) 森川敏生.

K16055：平成 29 年 1 月 5 日～平成 29 年 11 月 30 日, 500 千円

5) 森川敏生.

K17013：平成 29 年 4 月 12 日～平成 30 年 3 月 31 日, 500 千円

6) 森川敏生.

K17017：平成 29 年 4 月 18 日～平成 29 年 9 月 30 日, 500 千円

7) 森川敏生.

K17023：平成 29 年 5 月 22 日～平成 30 年 3 月 31 日, 1,000 千円

8) 森川敏生.

K17045：平成 29 年 10 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日, 500 千円

以上, 民間企業から寄附研究として 8 件 (4,500 千円)

1) 森川敏生, 二宮清文.

J16074：平成 28 年 6 月 13 日～平成 29 年 6 月 12 日, 500 千円

2) 森川敏生.

J17030：平成29年4月15日～平成29年12月31日，500千円

以上，民間企業から受託研究として2件（1,000千円）

#### (ウ) その他

- 1) 研究分担者：森川敏生（研究代表者：オリザ油化株式会社 村井弘道）  
名称：愛知県・平成29年度 新あいち創造研究開発補助金  
研究題目：時計遺伝子制御機能を有するパッションフラワーエキスのサーカディアンリズム調節機能の証明に関する研究開発  
研究期間：平成29年6月1日～平成30年3月31日  
総事業費：17,110,076円（うち，補助対象経費：13,686,000円，補助金交付金額：9,124,000円）  
分担交付金額：1,121,076円（J17051：平成29年8月1日～平成30年3月31日）
- 2) 研究代表者：森川敏生（共同研究者：二宮清文）  
名称：近畿大学学内研究助成金 21世紀研究開発奨励金【共同研究助成金】  
研究題目：高付加価値化をめざした食用資源の健康長寿・未病効果の科学的評価  
研究期間：平成29年度～平成31年度  
課題番号：KD1705  
交付金額：平成29年度2,000千円（平成30年度1,500千円，平成31年度1,500千円）

#### 4) 各種委員会委員などの兼務業務（学外の公的な委員）

森川敏生

- 1) 日本薬学会学術誌編集委員（2014年4月から）
- 2) 日本生薬学会学会誌編集委員（2014年4月から）
- 3) 和漢医薬学会評議員・代議員（2014年9月から）
- 4) 京都漢方研究会理事（2014年4月から）
- 5) 日本食品化学学会編集委員（2016年1月から）
- 6) *Int J Mol Sci.* 誌 Special Issue “Biological Activity of Natural Secondary Metabolite Products” の Guest Editor として従事（2016年7月から2017年4月まで）
- 7) 日本食品化学学会評議員（2017年1月から）
- 8) *Int J Mol Sci.* 誌 Special Issue “The Molecular Aspects of Natural Secondary

Metabolite Products in Health and Disease” の Guest Editor として従事  
(2017年5月から2018年3月まで)

- 9) *Traditional & Kampo Medicine* 誌の Associate Editor として従事 (2017年8月から)
- 10) 日本生薬学会代議員 (2017年9月から)
- 11) 第7回食品薬学シンポジウム実行委員

## 先端バイオ医薬研究室（森山博由 准教授）

### 1) 平成 29 年度業務報告

#### 【概要】

先端バイオ医薬研究室では、ヒト由来の生体組織 [皮膚組織 (メラノサイトや毛髪などを含む)、皮下組織、(皮下、臓器、内蔵) 脂肪、臍帯、腫瘍など] を対象に、それらに存在する幹細胞の役割と発生学的な意義についても研究し、広義に記すと、《「幹細胞生物学」および「皮膚科学」の先端研究と臓器としての皮膚研究》をテーマとしている。

本年度の主だった研究進捗・成果としては、(1) 永年の蓄積となる希少なヒト初代細胞素材ライブラリ「ヒト生体細胞・組織データベース」の充足、(2) 1細胞レベルの細胞挙動を捉えるイメージング技術の開発、(3) 3次元皮膚組織構築とリアルタイムモニタリング系の開発、(4) 実験データの数理的解析系（複雑系）モデルの開発、(5) 皮膚の外的ストレス応答および恒常性維持の新規メカニズムの解明、(6) ヒト脂肪由来間質系幹細胞群の低酸素応答時代謝経路における新規シグナル経路の発見などが挙げられる。

(1) 「ヒト生体細胞・組織データベース」の充足では、様々な年齢構成に分布する腹部・大腿部の皮下脂肪組織に加え、膝蓋骨周囲や精巣周囲組織など希少なサンプルをラインナップすることができた。加えて、これらを総じて安定的に凍結保管できるシステムを構築した。また、データベース運用の効率と運用性を高める細胞管理プログラムの作成も行った。このプログラムは研究室内の複雑な細胞実験操作にも対応でき、かつ細胞の保管作業をバーコード管理およびラベル管理も可能とするため汎用性はとても高いものとなっている。現在、このプログラムは再生医療検体の保管・搬出にも適用できるようにアップデートを行っている。この成果については既に学会発表も行い、今後、産学連携の成果物としての発表を進めている。

(2) 1細胞レベルの細胞挙動を捉えるイメージング技術の開発では、前年度までにプロトタイプ構築した無侵襲の経時的ホログラム3D立体細胞解析技術を更に更新し、様々な数学的処理ができるようにアップデートすることが可能となった。特に、今年度は皮膚組織の傷害活性を多角的に数理画像解析できる技術を搭載できたことは大きな成果である。また、細胞遊走や透過性の計測にも応用できることから、今後よりその汎用性が期待できる。さらに、この技術に共焦点経時観察技術と1セル細胞分離技術をあわせることにより、必要な細胞を培養レベルから分離可能とする基本技術を開発した。この技術を用い、「(6) ヒト脂肪由来間質系幹細胞群の低酸素応答時代謝経路における新規シグナル経路の発見」を見出し、現在、その成果について論文を投稿中である。

(3) 3次元皮膚組織構築とリアルタイムモニタリング系の開発においては、これまで皮膚組織の *in vitro* モニタリングは技術的に難しいとされていた組織学的解析の壁を越える基礎技術を開発した。大まかには、共焦点顕微鏡の低侵襲 LED マルチレーザーを用いて細胞から得られる受光シグナル開口値を高めること、*in vitro* 3次元構築系における観測系の発想を転換した気相-液相モニタリングの系を用いたこと、これらがブレークスルーとなった。現在、その精度を高めると同時に、皮膚細胞-組織間で得られる基礎データとの整合性解析を深め研究レベルでの実用化を図っている。これが為し得られれば、疑似組織の細胞-組織学間解析も可能となり得る。この成果については、皮膚科学研究テーマである特定遺伝子欠損 **inducible**-コンディショナルノックアウトマウスの皮膚解析実験の結果と合わせて論文化を進めている。

(4) 実験データの数理解析系（複雑系）モデルの開発では、主に培養細胞レベルでの精緻数値化ならびに統計解析、および数理予想モデルによる皮膚構築シュミレーションプログラムの運用と実証の成果が挙げられる。前者に於いては、上述 (2) のホログラフィック解析技術をベースに得られる 3 次元統合画像解析から細胞の厚さ、大きさ、体積、接着性、歪さ、細胞表面の状態などの変化を経時的に数理解析できること、細胞の分裂速度・移動速度/距離・細胞死判別などがセミオートマティックに判定解析できるようになったことは大きな成果である。これらをマルチステージ（最大 96 well）で同時に解析できる為、創薬クリーニングにも多いに役立つものと思える。創薬クリーニングでは、既存の 96well キャピラリ FACS の既製ソフトを掛け合わせることで汎用性が高まるものとも思われる。現在、数種類の分子に対する標的化合物のスクリーニング試験も行っており、次年度以降の報告を目指している。後者の皮膚構築シュミレーションプログラムは、既存の皮膚シュミレーション EpiSIM を改変することに成功し、これを、我々が発見した皮膚恒常性維持に必須の遺伝子群について、皮膚内の挙動に合わせたパラメータ化を進めている。現在のところ、特定の疾患皮膚をベースにシュミレーションプログラムの精度を上げている段階であるが、分子パラメータの設定が併存して開発した疾患 iPS 細胞由来の皮膚疾患といくつかの整合性を見せる点は評価できる。現在は、データベース等のディープラーニング（初期 AI プログラム）も重ねて、AI 解析による特定疾患解析への複雑系モデル開発を目指している。本年度はその先駆けとなる順調な成果が得られ、これにより競争的な外部資金を得るに至った。

(5) 皮膚の外的ストレス応答および恒常性維持の新規メカニズムの解明の成果については、前年度までに得られた成果（皮膚上皮層の分化・形成や皮膚バリア機能保持に関わる分子の同定）を受け、その分子のもつ皮膚恒常性維持機構の分子メカニズム、ならびにオートファジーとの関連性について解析を進

めた成果を分子生物学系雑誌に報告した (*Cell Death Dis.* 2017)。オートファジーと皮膚恒常性に係る論文は、我々が先駆的に報告した系譜のものであり、本件もその成果の一端である。面白いのは、我々の見出した分子は、細胞由来幹細胞のみならず、多くの組織由来幹細胞や多能性細胞の分化にも関わる知見も得られていることである。現在、この方面での論文をまとめているところである。本研究成果は、皮膚の恒常性に言及するものである。それゆえ、皮膚疾病や形成学的な観点から、化粧品学、コスメティックサイエンスの分野からの反響も大きく、幾つかの総や講演を戴くに至っている。ここまで、我々が見出した分子の生体での働きの一端を解き明かしたのは、我々の持つ *in vivo*、*in vitro*、*ex vivo* 技術のみならず、上述を含む最新の実験系の開発が礎にあることは間違いないと思われる。本分子の真の働きと重要性については、より詳細を詰めつつよりインパクトのある論文への掲載を奮闘している渦中である。

(6) ヒト脂肪由来間質系幹細胞群の低酸素応答時の代謝経路における新規シグナル経路の発見については、低酸素応答に必須のタンパク質 (HIF) に非依存的なシグナル伝達経路を発見したことである。この成果は論文掲載の最終段階であるが、これまで必須と考えられていたメカニズムとは別のシグナル伝達機構の存在の発見として評価できるものと思われる。また、期よくしてこの原理に裏打ちされた方法を用いた「脂肪組織由来体性幹細胞 (hASC) の製造方法」の特許も成立した。この成果とこれに繋がるここまでの脂肪由来幹細胞の研究成果は、臨床応用に実用的な(脂肪組織由来に代表される)間葉系幹細胞の生理的な *in vitro* 維持技術として評価され、多数の細胞生産プラントへの応用や医食品の製品開発への実用化にも役立てられている。また、本研究の派生として行っている代謝維持システム研究は、おもに国内外の企業レベルでの共同研究も並行して進んでおり、今後、その展開が期待できる。加えて、この研究成果は、皮膚の恒常性の解釈にも応用できうることを見出している。生命科学の奥深さに共担しつつ、本研究室の研究成果の醸成にも期待するところである。

その他の幹細胞生物学研究領域では、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 研究開発事業課題のうち、難治性家族性高コレステロール血症 (ホモ接合体) に対する細胞治療法の開発でも成果を残した。これまでの *First-in man* を目指した家族性高コレステロール血症 (FH) 治験に於いて、脂肪由来幹細胞を用いた臨床プロトコルの作成に至った。この背景には、我々の科学的な知見が安全性及び臨床効果を謳うのに説得力のあるデータとして用いられた事も大きい。我々の創出した自己移植に特化した機能的幹細胞作製技術およびこの技術を経て創られた細胞は、間接的に生体内の局所免疫反応を制御する機

能もあることが臨床的にも示され、あらたな臨床プロトコルの応用も期待されている。この成果については、研究代表所管が中心となって論文をまとめているところであり、我々も基礎データを供出し終えたところである。同時に、現在、研究室としては、基礎科学の目をもって、治療効果のメカニズムを解析しているところである。

一方、臨床的な効果も有するこの hASC については、まだ多くの課題がある。その最たるもののひとつが、hASC の同定(キャラクタライズ)と特性分離(「特異的分子マーカー」によるセパレーション)は大きな課題である。これについて我々は、今年度も老若男女から多種の臓器付帯の脂肪組織ブロックを採取し、構成 hASC のする網羅的比較法の改良を行い、また、細胞表面マーカー別の代謝ベースの幹細胞性状解析を展開しデータの体系化を進めた。結果として、今年度も新たな未分化性分子バリエーションの数種類を見出すに至ったものの、その同定には到達できていない。これについては、上述までの全ての解析技術をつぎ込み、達成する覚悟である。その反面、このような結果から得られた講評できる範囲の仮説や理論値は講評であるのもどかしい限りである。その論拠のひとつとして、今年度も引き続き産学からの共同研究の申し入れを多数戴いている。中でも、再生医療分野へ新規産業移入する企業等については、製品への応用化までのロードマップ提示まで戴くなど興味深いものであり、恒例となっている。秘匿性の兼ね合いから本件の詳細は割愛するが、これらの成果は学術報告にのみ終始せず、今年度も広く産学連携にも波及できる有用な成果が紡がれていると結論づけられる。

誌面スペースの都合上詳細は割愛するが、その他の皮膚領域研究として、難病指定の特定皮膚疾患や乾癬・アトピー皮膚炎などの治療研究も進めており、国内外アカデミアの皮膚科・形成外科学分野と歩を進めている。例えば、KINDLER 症候群の基礎および治療研究においては、次年度までに患者由来の脂肪組織から iPS 細胞を作製し、その病理進行を迫えるモデル系の構築を完了したこと受け、今年度はゲノム編集技術を利用した治療法の開発ならびにゲノム編集後の遺伝子修復組織の科学的な変化の測定を行った。現在のところ、データ整理と検証の段階ではあるが、細胞-細胞間、細胞-組織間、組織-組織間における特徴的なデータも得られており、先天性の病気における科学的治療戦略の新たな方向性を打ち出せるのではないかと考えている。これらについては、共同臨床研究機関とともに鋭意、論文投稿を行っているところである。この他では、前年度に続き、創薬シーズ評価や薬用植物効用評価から効能の科学的エビデンスを同定した。それらの小括については、学会等で発表している。論文成果発表については、次年度取得予定のデータを含み次年度中の公開を目指し

ている。

その他の研究成果としては、肺がん研究分野の共同研究によるがん幹細胞と転移増悪メカニズムに関する研究成果、AMED 委託研究事業群での成果などが挙げられる。AMED 委託研究事業群においては、iPS 細胞等由来分化細胞の安全性に対するレシピエントの免疫状態の影響評価法の開発課題、ならびにヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究課題において、今年度も分担研究機関と強調した腫瘍の発生頻度における知見を報告するに至った。間葉系幹細胞由来 iPS 株を用いた安全性・造腫瘍性を行うにあたり、間葉系幹細胞の視点から評価観点を整理したことなどがそれに該当する。そして、これらの知見や上述研究成果の全てを集約した新規多能性幹細胞の創製も着実に歩を進めている。また、その他にも、分担協力として推進する再生医療に関する研究課題が 2 件進捗している。案件によるコンプライアンスのため詳細は割愛するが、応分の成果報告に寄与していることも添書きする。上述の成果のほとんどについては、国内外の主要な学会や研究会、シンポジウムを通じて情報発信を行い、学生諸氏の数々の受賞をも含み評価を受けた（学会発表の項参照）。加えて、当該年度は招待講演の数が増したことから、研究成果の影響を垣間見ることができる。

本年度の研究費取得等については、上述の研究成果をベースに 2 件の科学研究費、1 件の外部競争資金、2 件の AMED 分担委託研費獲得のみならず、数件の AMED 協力研究分担委託研も獲得している。一方、法人や民間企業との共同研究、委託研究開発費も前年度と同等の獲得ができています。他にも共同研究の申し入れがあることを勘案すれば、研究資金獲得については今年度も一定の成果を得たと捉えている。しかしながら、研究体制が完璧に整えられず、文頭に示した統合的研究の推進のための共同研究受け入れを断らざるを得ない状況に瀕していることも否めない。この点に於いては、次年度の研究室運営の課題として捉え、現時点で改革・改良を試行しているので、今後改善報告ができることを期待している。

最後に、研究連携を給わっている各研究所管、および秘匿性の面から誌面に紹介できない企業様等に深謝申し上げる。とりわけ、国立医薬品食品衛生研究所、神戸先端医療センター（理研 CDB）、神戸理化学研究所、医薬基盤研究所、国立成育医療センター、京都大学（医学部・CiRA・iCeMS）、大阪大学（医学部、未来医療センター）、神戸大学医学部、大阪市立大学医学部、地方自治体管轄病院、順天堂大学医学部、近畿大学（医学部・薬学部・薬学総合研究所）、

米国ハーバード医科大学 (Massachusetts General Hospital はじめ系列病院・系列研究所) 等の献身的なご助力・ご支援に対しこの誌面を借りて深く感謝申し上げます。

## 2) 論文報告

### (イ) 総説

- 1) 森山博由 (責任著者), 森山麻里子, 早川 堯夫. <シリーズ: iPS 細胞・再生医療> ヒト脂肪を由来とした再生医療用細胞原材料の開発. *PHARMSTAGE* 9月号, p2~7. (株) 技術情報協会. 東京.

### (ウ) 原著論文

- 1) M Moriyama (**Corresponding author**), H Moriyama (**equally contributed author**), J Uda, H Kubo, A Goto, Y Nakajima, T Morita, T Hayakawa. BNIP3 upregulation via stimulation of ERK and JNK activity is required for the protection of keratinocytes from UVB-induced apoptosis. *Cell Death Dis.* 8(2):e2576 (2017).
- 2) Satoh R, Hagihara K, Matsuura K, Manse Y, Kita A, Kunoh T, Masuko T, Moriyama M, Moriyama H, Tanabe G, Muraoka O, Sugiura R. Identification of ACA-28, a 1'-acetoxychavicol acetate analogue compound, as a novel modulator of ERK MAPK signaling, which preferentially kills human melanoma cells. *Genes Cells.* 22(7), 608-618 (2017).
- 3) Moriyama H (**Corresponding author**), Moriyama M (**equally contributed author**), Ozawa T, Nakagawa K, Tsuruda T and Hayakawa T. Notch signaling enhances stemness by regulating metabolic pathways through modifying p53, NF- $\kappa$ B, and HIF-1 $\alpha$ . *Stem Cell Dev.* in press (2018).

### (エ) その他の著作など

- 1) 森山博由 (責任著者: 分担執筆), 森山 麻里子, 早川 堯夫. 皮膚の測定評価とインシリコの活用 (著書: 分担執筆) - 第9節 - 間葉系幹細胞の化粧品評価への活用. 皮膚の測定評価とインシリコの活用, (株) 技術情報協会, 東京 (in press).

- 2) 森山博由. (株)ニチリョー: サイエンスビュー web版および誌面版 (インタビュー記事). [http://www.nichiryoo.co.jp/topics/news2017\\_10.html](http://www.nichiryoo.co.jp/topics/news2017_10.html), (株)ニチリョー, 埼玉.
- 3) 森山博由 (分担執筆), 早川堯夫. バイオロジクスの開発と品質・安全性確保 (第3部) 再生医療等製品の開発と品質・安全性確保 (第1章) 細胞・組織加工製品 (第1節) 第3項 体性幹細胞, 間葉系幹細胞の特性解析, 品質・安全性確保. 『バイオロジクスの開発と品質・安全性確保』 <監修: 早川堯夫>, (株)エル・アイ・シー 東京 (in press).

#### (オ) 特許等知的財産

【発明者】森山博由, 森山麻里子, 松山晃文, 早川堯夫. 【特許第 6209377 号】. 【発明の名称】脂肪組織由来体性幹細胞の製造方法. 登録日:平成 29 年 9 月 15 日. 【特許権者】学校法人 近畿大学

#### (カ) 学会発表

- 1) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa. Differentiation of dopaminergic neural cells from human adipose-derived stem cells.  
15<sup>th</sup> International Society for Stem Cell Research 2017, Boston, Massachusetts, USA, 2017.6.16. (口頭発表)
- 2) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa. Differentiation of dopaminergic neural cells from human adipose-derived stem cells.  
15<sup>th</sup> International Society for Stem Cell Research 2017, Boston, Massachusetts, USA, 2017.6.16. (ポスター発表)
- 3) M. Moriyama, T. Hayakawa, H. Moriyama, M. The Induction of Keratinocyte from the iPS Cells.  
15<sup>th</sup> International Society for Stem Cell Research 2017, Boston, Massachusetts, USA, 2017.6.16. (口頭発表)
- 4) M. Moriyama, T. Hayakawa, H. Moriyama, M. The Induction of Keratinocyte from the iPS Cells.  
15<sup>th</sup> International Society for Stem Cell Research 2017, Boston, Massachusetts, USA, 2017.6.16. (ポスター発表)
- 5) Kakeru Inoue, Mariko Moriyama, Takumi Watada, Toshiyuki Ozawa, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Hypoxia activates Notch signaling to maintain stemness in adipose-derived mesenchymal stem cells.

- 15<sup>th</sup> International Society for Stem Cell Research 2017, Boston, Massachusetts, USA, 2017.6.16. (ポスター発表)
- 6) Yuki Marutani, Mariko Moriyama, Takashi Morita, Yuka Nakajima, Arisa Gotoh, Ryo Morita, Ken Natsuga, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. BNIP3-induced autophagy is required for maintenance of epidermal homeostasis.  
15<sup>th</sup> International Society for Stem Cell Research 2017, Boston, Massachusetts, USA, 2017.6.17. (ポスター発表)
- 7) H. Moriyama. Discovery of niche on human Adipose-derived Stromal/Stem Cell.  
Harvard medical school/ Massachusetts General Hospital research category Seminar in CBRC, Boston, Massachusetts, USA, 2017.6.17. **【Invited Seminar; 招聘講演】**
- 8) 森山博由. 皮膚構築のための生物学.  
神戸学院大学 薬学研究科 教育セミナー, 神戸学院大学, 神戸 (2017.6.23). **【教育講演】**
- 9) 森山博由. 皮膚レイヤーと皮膚構築の科学.  
1<sup>st</sup> 皮膚科学研究 4 大学合同プロGRESSミーティング報告会, 神戸 (2017.7.11). **【招待講演】**
- 10) 森山博由, 森山麻里子. 皮膚に於けるオートファジーの役割.  
幹細胞・細胞分化リトリート, 淡路夢舞台国際会議場, 兵庫 (2017.8.21). (口頭発表)
- 11) 森田貴士, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. bcl2 ファミリー分子 BNIP3 はオートファジーを介して表皮の分化及び形態維持を行う.  
淡路夢舞台国際会議場, 兵庫 (2017.8.21-22). (ポスター発表)
- 12) 和多田巧, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 低酸素条件下でのヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞における Notch シグナルの役割.  
淡路夢舞台国際会議場, 兵庫 (2017.8.21-22). (ポスター発表)
- 13) 丸谷祐樹, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 皮膚における Foxo3a の役割.  
淡路夢舞台国際会議場, 兵庫 (2017.8.21-22). (ポスター発表)
- 14) 松本諭以子, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. アロエ属植物の皮膚修復メカニズムに関する研究.  
淡路夢舞台国際会議場, 兵庫 (2017.8.21-22). (ポスター発表)
- 15) 岸尾修敬, 齊藤 肇, 藤井 祐, 森山麻里子, 森山博由. EYE LAB Z ~細胞検体を初めとする研究資産の統合管理に資する新規拡張型プログラムの開発~  
淡路夢舞台国際会議場, 兵庫 (2017.8.21-22). (ポスター発表)
- 16) 早川堯夫, 佐藤陽治, 安田 智, 森山博由. 「ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究」

- 2016年度AMED再生医療情報交換会(2017.9.4). (ポスター発表)
- 17) 丸谷祐樹, 森山麻里子, 森田貴士, 後藤ありさ, 田島史郎, 赤木淳二, 國友栄治, 上田太郎, 松岡信也, 富永 剛, 森山博由. アロエベラ液汁による皮膚への紫外線ダメージ低減効果.  
日本生薬学会(2017.9.10). (ポスター発表)
- 18) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa. BNIP3-induced Autophagy is Required for Maintenance of Epidermal Homeostasis.  
47<sup>th</sup> European Society for Dermatological Research. Salzburg, Austria, 2017.9.28. (口頭発表) **【基調講演】**
- 19) M. Moriyama, H. Moriyama, T. Hayakawa. BNIP3-induced Autophagy is Required for Maintenance of Epidermal Homeostasis.  
47<sup>th</sup> European Society for Dermatological Research. Salzburg, Austria, 2017.9.28-29. (ポスター発表)
- 20) 森山麻里子, 森山博由. 皮膚におけるオートファジーの役割.  
定例研究セミナー. 富士フィルム(株)中央研究所, 足柄, 神奈川県(2017.10.6). **【招待教育講演】**
- 21) 岩田奈々, 森山麻里子, 池田健太郎, 田中裕基, 小澤俊幸, 早川堯夫, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立.  
第67回日本薬学会近畿支部会. 兵庫医療大学, 神戸(2017.10.14). (ポスター発表)
- 22) 丸谷祐樹, 森山麻里子, 森田貴士, 後藤ありさ, 森田 遼, 松本諭以子, 早川堯夫, 森山博由. 皮膚におけるFoxo3aの役割.  
第67回日本薬学会近畿支部会. 兵庫医療大学, 神戸(2017.10.14). (ポスター発表)
- 23) 雨宮二菜, 森山麻里子, 小澤俊幸, 早川堯夫, 森山博由. キンドラー症候群患者特異的iPS細胞を用いた疾患の発症機構解明に向けて.  
第67回日本薬学会近畿支部会. 兵庫医療大学, 神戸(2017.10.14). (ポスター発表) **【優秀ポスター賞受賞】**
- 24) 松本諭以子, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. アロエ属植物の皮膚修復メカニズムに関する研究.  
第67回日本薬学会近畿支部会. 兵庫医療大学, 神戸(2017.10.14). (ポスター発表) **【優秀ポスター賞受賞】**
- 25) 井上 翔, 森山麻里子, 和多田 巧, 木村徳仁, 藤村朱美香, 小澤俊幸, 早川堯夫, 森山博由. 低酸素状態下でのヒト脂肪由来間葉系幹細胞におけるNotchシグナルの役割.  
第67回日本薬学会近畿支部会. 兵庫医療大学, 神戸(2017.10.14). (ポスター発表) **【優秀ポスター賞受賞】**
- 26) 井上 翔, 森山麻里子, 和多田 巧, 木村徳仁, 藤村朱美香, 小澤俊幸, 早川堯夫, 森山博由. 低酸素状態下でのヒト脂肪由来間葉系幹細胞におけるNotchシグナルの役割.

- 第 67 回日本薬学会近畿支部会. 兵庫医療大学, 神戸 (2017.10.14). (ポスター発表) **【優秀ポスター賞受賞】**
- 27) 森田貴士, 森山麻里子, 後藤ありさ, 森田 遼, 丸谷祐樹, 松本諭以子, 宇田純輝, 夏賀 健, 早川堯夫, 森山博由. オートファジー関連因 BNIP3 は表皮分化に重要な働きをする.  
第 67 回日本薬学会近畿支部会. 兵庫医療大学, 神戸 (2017.10.14). (ポスター発表) **【優秀ポスター賞受賞】**
- 28) 森山博由. 脂肪幹細胞の特性解析から紡ぐ創薬・臨床研究への橋渡し基礎研究.  
第 26 回日本形成外科学会基礎学術集会 総会. コングレコンベンションセンター, 大阪 (2017.10.20). **【基調講演】**
- 29) Kakeru Inoue, Mariko Moriyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Hypoxia activates Notch signaling to maintain stemness in adipose-derived mesenchymal stem cells.  
The 40<sup>th</sup> Annual meeting of the Molecular biology society of Japan (2017 年生命科学系学会合同年次大会) (2017.12.7). (ポスター発表)
- 30) Takashi Morita, Mariko Moriyama, Yuka Nakajima, Arisa Goto, Ryo Morita1, Ken Natsuga, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. FoxO3a plays roles in the wound healing through autophagy.  
The 40<sup>th</sup> Annual meeting of the Molecular biology society of Japan (2017 年生命科学系学会合同年次大会) (2017.12.8). (ポスター発表)
- 31) Takashi Morita, Mariko Moriyama, Yuka Nakajima, Arisa Goto, Ryo Morita1, Ken Natsuga, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. FoxO3a plays roles in the wound healing through autophagy.  
The 40<sup>th</sup> Annual meeting of the Molecular biology society of Japan (2017 年生命科学系学会合同年次大会) (2017.12.8). (口頭発表)
- 32) Kakeru Inoue, Mariko Moriyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Hypoxia activates Notch signaling to maintain stemness in adipose-derived mesenchymal stem cells.  
The 40<sup>th</sup> Annual meeting of the Molecular biology society of Japan (2017 年生命科学系学会合同年次大会) (2017.12.9). (口頭発表)
- 33) Mariko Moriyama, Hirokazu Kubo, Yuka Nakajima, Arisa Goto, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. BNIP3 is required for the protection of keratinocytes from UVB-induced apoptosis through induction of autophagy. 42th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Kochi culture Plaza Center, Kochi, Japan (2017.12.16). (口頭発表)
- 34) 森田貴士, 森山麻里子, 早川堯夫. 森山博由. オートファジー制御因子 BNIP3 は表皮恒常性の維持に寄与する.  
2<sup>nd</sup> 皮膚科学研究 4 大学合同プログ्रेसミーティング報告会, 神戸 (2018.3.112). (口頭発表)

- 35) 森田 遼, 森田貴士, 森山麻里子, 早川堯夫. 森山博由. BNIP3 は紫外線から皮膚を保護するのに重要な役割を果たす.  
2<sup>nd</sup> 皮膚科学研究 4 大学合同プロGRESSミーティング報告会, 神戸 (2018.3.12). (ポスター発表)
- 36) 森田貴士, 森山麻里子, 早川堯夫. 森山博由. オートファジー制御因子 BNIP3 は表皮恒常性の維持に寄与する.  
第 17 回日本再生医療学会総会. パシフィコ横浜, 神奈川 (2018.3.21). (口頭発表)
- 37) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 低酸素状態に維持されたヒト脂肪由来幹細胞における新たな解糖系制御機構.  
第 17 回日本再生医療学会総会. パシフィコ横浜, 神奈川 (2018.3.22). (口頭発表)
- 38) 森田 遼, 森田貴士, 森山麻里子, 早川堯夫. 森山博由. BNIP3は紫外線から皮膚を保護するのに重要な役割を果たす.  
日本薬学会第138年会. 金沢市アートホール, 金沢 (2018. 3.26). (ポスター発表)

#### (キ) 講演会その他発表

- 1) H. Moriyama. Discovery of niche on human Adipose-derived Stromal/Stem Cell.  
Harvard medical school/ Massachusetts General Hospital research category Seminar in CBRC, Boston, Massachusetts, USA, 2017.6.17. **【Invited Seminar; 招聘講演】**
- 2) 森山博由. 皮膚構築のための生物学. 神戸学院大学 薬学研究科 教育セミナー, 神戸学院大学, 神戸 (2017.6.23) **【教育講演】**
- 3) 森山博由. 皮膚レイヤーと皮膚構築の科学.  
1<sup>st</sup> 皮膚科学研究 4 大学合同プロGRESSミーティング報告会, 神戸 (2017.7.11). **【招待講演】**
- 4) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa. BNIP3-induced Autophagy is Required for Maintenance of Epidermal Homeostasis.  
47<sup>th</sup> European Society for Dermatological Research. Salzburg, Austria, 2017.9.28. (口頭発表) **【基調講演】**
- 5) 森山麻里子, 森山博由. 皮膚におけるオートファジーの役割.  
定例研究セミナー. 富士フイルム (株) 中央研究所, 足柄, 神奈川 (2017.10.6). **【招待教育講演】**
- 6) 森山博由. 脂肪幹細胞の特性解析から紡ぐ創薬・臨床研究への橋渡し基礎研究.  
第 26 回日本形成外科学会基礎学術集会 総会. コングレコンベンションセンター. 大阪 (2017.10.20). **【基調講演】**
- 7) 森山博由. 皮膚恒常性と Notch シグナル.

京都大学医科学セミナー．京都大学再生医科学研究所，京都 (2017.12.16).

- 8) 森山博由. 天然物由来物質と皮膚科学 [仮題] **【招待講演】**. 国内コスメ医薬品等原材料生産企業, 企業研究所オーデイトリウム 関西 (2018.2 月). 予定
- 9) 森山博由. 間葉系幹細胞の視点からみる皮膚再生 [仮題] **【招待講演】**. 国内コスメ企業, 国内企業一般教育セミナー, 関西 (2018.2 月). 予定
- 10) 森山博由. 再生促進技術を題材としたコスメティックステージセミナー (仮題). 技術情報協会. 日幸五反田ビルホール. 東京 (2018 年度内開催調整中) **【招待講演】**

### 3) 研究資金獲得状況

#### (ア) 公的資金

##### ①科学研究費助成事業

- ・森山博由

研究課題：新規ヒト脂肪組織間葉系幹細胞を用いた糖代謝制御機構の解明と高品質な脂肪細胞の創製

研究種目：基盤研究(C) (新規, 平成 29 年～31 年度)

交付金額 2,000 千円 (平成 29 年度)

- ・森山麻里子

研究課題:Notch シグナルによるオートファジーとストレス応答機能の役割解明

研究種目：基盤研究 (C) (新規, 平成 29 年～31 年度)

交付金額 1,400 千円 (平成 29 年度)

##### ②厚生労働省、文部科学省などのその他の資金

- ・森山博由

#### **【日本医療研究開発機構 (AMED) 委託研究事業】**

- 1) 研究課題：ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究 (分担研究)

交付金額 29,780 千円配分 (平成 29 年度)

- 2) 研究課題：小児難病患者及び成育疾患患者由来 iPS 細胞の樹立と薬剤スクリーニング系の確立 (分担研究)

交付金額 3,900 千円 (平成 29 年度)

→ 他 AMED 委託研究事業費 2 件：(協力研究費配分)

**【公益財団法人コスメトロジー研究振興財団】**

研究課題：皮膚老化予防に寄与する新規オートファジー制御機構の解明  
交付金額 1,000 千円 (平成 29 年度)

**(イ) 受託・寄付研究**

- ・ (公財) 研究機関, 在外企業 (研究所), 国内企業など
  - ・ ・ ・ 共同研究費/委託研究費 (契約案件 : 7 件)
- ・ 海外企業
  - ・ ・ ・ (契約案件 : 2 件 [受託研究 1 件/共同開発研究 1 件])

**4) 各種委員会委員などの兼務業務 (学外の公的な委員)**

- ・ 国際学術誌 Frontiers Group (Nature Publishing Group) 責任編集委員
- ・ Notch シグナル研究推進班 班員 (推進委員)
- ・ 低酸素生物研究班 班員 (推進委員)
- ・ 生命機能研究会 会員 (運営評議委員)
- ・ 細胞再生医療研究会 (運営委員)
- ・ 皮膚の会 (日本皮膚研究班)
- ・ 研究皮膚科学会 評議員
- ・ 会員大阪府バイオヘッドクウォーター 連絡員

## 1) 平成 29 年業務報告

a) チオ糖スルホニウム硫酸分子内塩構造をもつ salacinol (1), kotalanol (2), ponkoranol (3) およびその脱硫酸エステル neosalacinol (4), neokotalanol (5), neoponkoranol (6) は、アーユル・ヴェーダ医学で糖尿病の特効薬として用いられている *Salacia* 属植物から  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を示す成分として単離された化合物で、糖尿病治療薬 voglibose および acarbose に匹敵する強力な活性を示す。これらスルホニウム塩が強い阻害活性および特異な構造を有するため、これまでに 1-6 の全合成のみならず構造活性相関研究が盛んに行われている。その合成には、もっぱらチオ糖 (7) の *S*-アルキル化が鍵反応として用いられているが、硫酸エステルあるいはスルホン酸エステル部の分解により反応系が強酸性になるため生成物あるいは原料の分解を伴うことがあり、反応の再現性に欠ける上、ジアステレオ選択性が低く、 $\alpha$  配置に側鎖を備えた目的の *S*-アルキル化体 ( $\alpha$ -isomer) の収率が中程度にとどまることがほとんどであった。そこで今回、ジアステレオ選択的合成法の開発を目的として、7 およびエポキシド (8) との反応について検討した。その結果、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) 中で、チオ糖 (7) とエポキシド (8) とのカップリング反応を検討した結果、本鍵反応が高ジアステレオ選択的かつ高収率 (90%, dr,  $\alpha/\beta = \sim ca. 23/1$ ) で進むことを見出すとともに、 $^1\text{H NMR}$  スペクトルにより追跡で、本鍵反応の高いジアステレオ選択性の発現に関わる要因を明らかにした。

b) 多くの微生物のゲノム情報が容易に入手可能となり、ゲノムマイニング (遺伝子探索) により様々な天然物生合成遺伝子を探索し、その生合成系を再構築することが可能になりつつある。今後の課題は、この生合成酵素群をどのように活用し、物質生産技術につなげるかである。天然物生合成系を利用した物質生産は、環境に優しい合成生物学を指向した新しい技術基盤として、医薬品のみならず広く有用物質の安定供給を可能にするため、資源が枯渇しつつある現代において、ますます重要度が高まってきている。

当研究室では、有用な天然物生合成酵素の 1 つである非リボソーム性ペプチド合成酵素 (NRPS) の adenylation (A) domain の酵素的性質を利用することにより、テーラーメイドな A-domain 選択的ラベル化剤の開発を行ってきた。A-domain 選択的ラベル化剤は、リガンド認識駆動によって、夾雑系に存在する内在性 NRPS A-domain を独立してラベル化することが可能である。そこで、本年度は、A-domain 選択的ラベル化技術を活用した生合成系プロテオミクス解析技術 [activity-based protein profiling (ABPP)] を確立し、非天然型ペ

プチド性化合物の合理的設計・生合成の検討を行った。

## 2) 論文報告

### (ア) 著書

- 1) 石川文洋. 非リボソーム性ペプチド合成酵素の理解, 制御, 活用を目指して.  
*Peptide Newsletter Japan* (日本ペプチド学会), 2017, No. 105, pp 8–11.
- 2) 石川文洋. 生合成系プロテオミクス網羅的機能解析技術を活用した非天然型機能性分子の合理的設計.  
新学術領域研究 (研究領域提案型) 生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学「生合成リデザイン」2017, NEWS LETTER No. 2, p 2.

### (イ) 総説

- 1) F. Ishikawa,\* H. Kakeya\*. The chemical biology of natural product biosynthesis: chemical tools for the proteomic analysis of nonribosomal peptide synthetase.  
*Frontiers in Nat. Prod. Chem.* 3, 67–93 (2017).

### (ウ) 原著論文

- 1) F. Ishikawa, K. Jinno, N. Sonoda, E. Kinouchi, K. Ninomiya, S. Marumoto, W. Xie, O. Muraoka, T. Morikawa, G. Tanabe\*. Diastereoselective synthesis of salacinol-type  $\alpha$ -glucosidase inhibitors.  
*J. Org. Chem.* 83, 185–193 (2018).
- 2) G. Tanabe,\* N. Tsutsui, K. Shibatani, S. Marumoto, F. Ishikawa, K. Ninomiya, O. Muraoka, T. Morikawa\*. Total syntheses of the aromatase inhibitors, mammeasins C and D, from Thai medicinal plant *Mammea siamensis*.  
*Tetrahedron* 73, 4481–4486 (2017).
- 3) F. Ishikawa,\* S. Kasai, H. Kakeya, G. Tanabe. Visualizing the adenylation activities and protein-protein interactions of aryl acid adenylating enzymes.  
*Chem Bio Chem.* 18, 2199–2204 (2017). (Highlighted as a Front Cover)
- 4) S. Konno, F. Ishikawa,\* T. Suzuki, N. Dohmae, H. Kakeya, G. Tanabe. A chemoproteomics approach to investigate phosphopantetheine transferase activity at the cellular level.  
*Chem Bio Chem.* 18, 1855–1862 (2017).

- 5) R. Satoh, K. Hagihara, K. Matsuura, Y. Manse, A. Kita, T. Kunoh, T. Masuko, M. Moriyama, H. Moriyama, G. Tanabe, O. Muraoka, R. Sugiura\*. Identification of ACA-28, a 1'-acetoxychavicol acetate analogue compound, as a novel modulator of ERK MAPK signaling, which preferentially kills human melanoma cells.  
*Genes to Cells* 22, 608–618 (2017).
- 6) S. Marumoto, R. Shimizu, G. Tanabe, Y. Okuno, M. Miyazawa\*. *In vitro* regio- and stereoselective oxidation of  $\beta$ -ionone by human liver microsomes.  
*Planta Medica* 83, 292–299 (2017).
- 7) S. Nakamura,\* K. Shimada, G. Tanabe, O. Muraoka, I. Nakanishi. Computational study on the comparative differences in the activity of inhibitors of human versus rat alpha-glucosidase  
*Open J. Med. Chem.* 7, 19–28 (2017).

## (エ) その他の著作など

### プロシーディング

- 1) 石川文洋, 神農佳澄, 藺田直樹, 木内恵理, 赤木淳二, 二宮清文, 村岡 修, 吉川雅之, 森川敏生, 田邊元三. アーユルベータ天然薬物“サラシア”由来スルホニウム塩類のジアステレオ選択的合成及び *in vivo*  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性評価.  
第 59 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 2017, pp 363–368.

## (カ) 学会発表

- 1) 白戸美希, 萬瀬貴昭, 二宮清文, 丸本真輔, 石川文洋, 村岡 修, 森川敏生, 田邊元三. 4,5-ジデヒドロアポルフィン型アルカロイドの合成およびメラニン形成抑制活性評価.  
日本薬学会第 138 年会. 金沢. 2018, 3 月.
- 2) 大内理紗子, 石川文洋, 後藤絵菜, 木村真希, 宮永顕正, 田邊元三, 工藤史貴, 江口 正. ポリケチド生合成におけるアシル基転移酵素とアシルキャリアタンパク質のクロスリンク反応の検討.  
日本化学会第 98 春季年会. 船橋. 2018, 3 月.
- 3) 石川文洋, 神農佳澄, 藺田直樹, 村岡 修, 田邊元三. チオ糖とエポキシドとの *S*-アルキル化を鍵反応に用いる“サラシア”由来, サラシノール型  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の高ジアステレオ選択的合成.  
第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム. 富山. 2017, 11 月.
- 4) O. Muraoka, G. Tanabe, T. Morikawa, S. Nakamura. Salacinol, a potent

$\alpha$ -glucosidase inhibitor from Ayurvedic traditional medicine “*Salacia*” as a lead for anti-diabetic agents.

The 15<sup>th</sup> International Symposium on Traditional Medicine in Toyama. 2017, November.

- 5) 石川文洋, 神農佳澄, 藺田直樹, 木内恵理, 赤木淳二, 二宮清文, 村岡 修, 吉川雅之, 森川敏生, 田邊元三. 天然薬物 “サラシア” 由来サラシノール類縁体のジアステレオ選択的合成.  
第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 名古屋. 2017, 10 月.
- 6) 杉浦麗子, 佐藤亮介, 松浦一貴, 萩原加奈子, 神田勇輝, 石川文洋, 田邊元三, 村岡 修, 高崎輝恒.  
“キャビコール誘導体 ACA-28” は, がん細胞特異的に ERK 依存的細胞死を誘導する革新的抗がん剤シーズである.  
第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 名古屋. 2017, 10 月.
- 7) 萬瀬貴昭, 田邊元三, 二宮清文, 今川貴仁, 安藤恵理, 福田梨沙, 福田友紀, 石川文洋, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 含有 butenolide 類のメラニン産生抑制活性.  
日本生薬学会第 64 年会. 習志野. 2017, 9 月.
- 8) 石川文洋, 神農佳澄, 藺田直樹, 木内恵理, 赤木淳二, 二宮清文, 村岡 修, 吉川雅之, 森川敏生, 田邊元三. アーユルベータ天然薬物 “サラシア” 由来スルホニウム塩類のジアステレオ選択的合成及び *in vivo*  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性評価.  
第 59 回天然有機化合物討論会. 北海道. 2017, 9 月.
- 9) 石川文洋, 田邊元三. アデニレーションドメインの活性部位制御と機能開拓.  
第 11 回バイオ関連化学シンポジウム. 東京. 2017, 9 月.
- 10) 石川文洋. アデニレーションドメインの活性部位制御と機能開拓.  
新学術領域「生合成リデザイン」 第 1 回若手シンポジウム. 群馬. 2017, 8 月.
- 11) 石川文洋. 生合成系プロテオミクス網羅的機能解析技術を活用した非天然型機能性分子の合理的設計.  
新学術領域「生合成リデザイン」 第 2 回公開シンポジウム. 北海道. 2017, 8 月.
- 12) 金子賢介, 竹中 慧, 長尾野映花, 石川文洋, 波多野和樹, 五十嵐雅之, 掛谷秀昭  
ケミカルスペース拡充を指向した生合成工学的研究.

京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学専攻 10周年記念シンポジウム. 京都. 2017, 7月.

### 3) 研究資金獲得状況

#### (ア) 公的資金

##### ①科学研究費補助金

- 1) 新学術領域研究 (研究領域提案型) 生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学 「生合成リデザイン」  
研究課題名: 生合成系プロテオミクス網羅的機能解析技術を活用した非天然型機能性分子の合理的設計 (代表: 石川 文洋, 2017-2019)
- 2) 平成 29 年度科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金:基盤研究 C)  
研究課題名: サラシノールをシードとする新規ジカチオン型高活性食後過血糖改善薬の合成と活性評価 (代表: 田邊元三, 期間: 2017-2019)

##### ②厚生労働省、文部科学省などのその他の資金

- 1) 平成 29 年度「篷庵社」研究助成金  
研究課題名: サラシノールをシードとする高活性スルホニウム塩型食後過血糖改善薬の合成と活性評価 (代表: 田邊元三, 期間: 2017-2020)

#### (イ) 受託・寄付研究

寄附研究: 1 件

### 4) 各種委員会委員などの兼務業務 (学外の公的な委員)

- ・薬学教育協議会 生薬学・天然物化学関連教科担当教員 (田邊, 2018-)
- ・日本蛋白質科学会アーカイブ編集委員 (石川, 2012-)

## 1) 平成 29 年度業務報告

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 誘発性肝障害における代謝酵素および輸送体の役割

### 1) グルクロン酸抱合体 (NSAIDs-Glu) 生成と共有結合体形成能の相関評価

イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、プラノプロフェン、ケトプロフェンのグルクロン酸抱合体生成および共有結合体形成の関連性を検討し、グルクロン酸抱合体生成量と共有結合体形成が相関することを明らかにした。本研究成果は 6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress にて発表し、Eur J Pharm Sci に投稿し、受理された。現在はジクロフェナク、メフェナム酸、ゾメピラクのグルクロン酸抱合体生成および共有結合体形成について検討中である。

### 2) 代謝酵素誘導の *In situ* 肝還流法によるジクロフェナク肝毒性に対する影響評価

フェノバルビタール投与によりグルクロン酸抱合酵素 (UGT) の発現を誘導したラットにおいて、ジクロフェナクの肝還流を行うと還流液への LDH 漏出が有意に増大する結果を得た。また、UGT 阻害薬ボルネオールにより LDH 漏出が抑制された。現在は肝組織中のジクロフェナクおよび代謝物を定量中である。

### 3) サンドイッチ培養によるジクロフェナク肝動態評価

ジクロフェナクのグルクロン酸抱合体の肝細胞内蓄積に対する代謝酵素や輸送体の影響を、サンドイッチ培養により検討している。グルクロン酸抱合体生成が  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  依存性であることをサンドイッチ培養ラット肝細胞やラット肝ミクロソーム代謝試験により明らかにした。現在、投稿準備中である。

### 4) グルタチオン枯渇および免疫系賦活時の反応性代謝物生成と毒性発現評価

肝細胞およびマクロファージの共培養系を用いグルタチオン枯渇時にマクロファージが共存することで細胞毒性が促進されることを明らかにした。本研究成果は第 44 回 日本毒性学会学術年会にて発表し、現在、投稿準備中である。

トランスポーター周辺タンパク質の調節による抗がん薬デリバリー効率の改善

がん細胞の抗がん薬耐性機構のひとつである排出トランスポーター機能の抑制を目指し、複数のトランスポーター周辺タンパク質について検討したところ、

radixin および Pip5k ノックダウンにより MRP 活性を抑制することが可能であることを明らかにした。現在、他のトランスポーターに対する影響および *in vivo* における評価を実施している。

### 薬物誘発性肝障害における肝組織中 prostaglandin (PG) E<sub>2</sub> 動態変動

肝保護に関わる PGE<sub>2</sub> の薬物誘発性肝障害における役割は不明である。本研究では四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)、アセトアミノフェン(APAP)、カルバマゼピン (CBZ) 誘発性肝障害モデルマウスを作成し、PGE<sub>2</sub> 動態関連遺伝子発現変動を検討した。特に CCl<sub>4</sub> 誘発性肝障害において、肝組織中量が PGE<sub>2</sub> 合成酵素 Cox-2 ではなく、不活化酵素 15-Pgdh の発現変動により調節されることが示唆された。また、PGE<sub>2</sub> の輸送体 Oatp2a1 の阻害活性を有する抗トリパノソーマ薬スラミンを CCl<sub>4</sub> と同時に投与すると肝障害が増悪することを明らかにした。本結果成果は日本薬物動態学会 第 32 回年会および第 39 回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウムにて発表した。

### 標的プロテオームによる炎症時および PKN 機能欠損時の代謝酵素およびトランスポーター変動評価

炎症モデルラットとして、アジュバント誘発関節炎ラット、胆管結紮ラットおよび LPS 投与ラットを用い、脳および肝臓におけるトランスポーター発現および機能変動を検討中であり、カチオン性薬物の脳移行性の低下が認められた。PKN 機能欠損時の代謝酵素変動に関する検討では PKN1 および PKN3 機能不全マウスの肝臓において Cyp2c の機能低下が認められ、現在、Cyp 誘導剤に対する応答性について検討中である。

### 植物資源の生物薬剤学的研究

#### 1) カンカの食後血糖上昇抑制作用メカニズムの解明

カンカ中主成分エキナコシド (ECH) とアクテオシド (ACT) がヒト腸管上皮由来 Caco-2 細胞における Na 依存性 2-NBDG 取込みを、濃度依存的に阻害した。本結果は *Journal of Functional Foods* に投稿し、受理された。また現在、特許申請中である。

#### 2) マンジェリコンの抗糖尿病作用メカニズムの解明

抗糖尿病作用が知られているマンジェリコンの SGLT1 阻害活性を検討している。これまでに、マウスにおいてマンジェリコンエキスがグルコース経口投与による血糖上昇を有意に抑制することを明らかにした。また Caco-2 細胞における Na 依存性 2-NBDG 取込みを、濃度依存的に阻害した。現在、論文投稿に向けて最終化している。

## とろみ調整剤の血糖値への影響

とろみ調整剤をマウスに経口投与すると、有意に血糖値を上昇させることを明らかにした。本結果は、昨年度の結果と合わせて日本薬局学会学会誌『薬局薬学』に投稿し、受理された。

## 2) 論文報告

### (ウ) 原著論文

- 1) Shimada H, Kobayashi Y, Tanahashi S, Kawase A, Ogiso T, Iwaki M. Correlation between glucuronidation and covalent adducts formation with proteins of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pharm Sci.* 112, 132-138 (2017).
- 2) Shimada H, Urabe Y, Okamoto Y, Li Z, Kawase A, Morikawa T, Tu PF, Muraoka O, Iwaki M. Major constituents of *Cistanche tubulosa*, echinacoside and acteoside, inhibit sodium-dependent glucose cotransporter 1-mediated glucose uptake by intestinal epithelial cells. *J Funct Foods.* 39, 91-95 (2017).
- 3) Iwaki M, Shimada H, Irino Y, Take M, Egashira S. Inhibition of Methotrexate Uptake via Organic Anion Transporters OAT1 and OAT3 by Glucuronides of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Biol Pharm Bull.* 40, 926-931 (2017).
- 4) 松浦正佳, 島田紘明, 岸本理咲, 藤本和佳, 大鳥徹, 川瀬篤史, 岩城正宏. 各世代のとろみ調整剤が血糖値に与える影響. *薬局薬学.* 10, 1-9 (2017).
- 5) Ikuta H, Kawase A, Iwaki M. Stereoselective pharmacokinetics and chiral inversion of ibuprofen in adjuvant-induced arthritic rats. *Drug Metab Dispos.* 45, 316-324 (2017).
- 6) Uraki M, Kawase A, Sayama H, Matsushima Y, Iwaki M. Effects of adjuvant-induced inflammation on disposition of diclofenac and its metabolites in perfused rat liver. *J Pharm Sci.* 106, 1175-1182 (2017).
- 7) Kawase A, Hashimoto R, Shibata M, Shimada H, Iwaki M. Involvement of reactive metabolites of diclofenac in diclofenac-induced cytotoxicity in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Int J Toxicol.* 36, 260-267 (2017).
- 8) Iwaki M, Niwa T, Nakamura Y, Kawase A, Komura H. Relative contribution of rat CYP isoforms responsible for stereoselective metabolism of carvedilol.

**(オ) 特許等知的財産**

- 1) グルコース輸送阻害剤及びグルコース輸送阻害用の機能性食品. 出願中  
発明者：岩城正宏，島田紘明，村岡修，森川敏生，二宮清文

**(カ) 学会発表**

- 1) Muraoka O, Shimada H, Urabe Y, Okamoto Y, Zheng L, Kawase A, Morikawa T, Iwaki M. Echinacoside and Acteoside Inhibit Sodium-dependent Glucose Transporter of Intestinal Epithelial Cells.  
The 9th Symposiums on Cistanches Herba and Desert Medicinal Plants.
- 2) Shimada H, Kawase A, Ogiso T, Iwaki M. Correlation between Formation of Glucuronide Metabolite and Covalent Protein Adducts of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs.  
6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress.
- 3) Kawase A, Kaneto A, Ishibashi M, Shimada H, Iwaki M. Effects of glutathione depletion on diclofenac-induced cytotoxicity in mouse hepatocytes.  
6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress.
- 4) 島田紘明，卜部裕一，岡本雄平，川瀬篤史，李 征，森川敏生，村岡 修，岩城正宏. カンカニクジュヨウ中主成分エキナコシド，アクテオシドのグルコース/Na<sup>+</sup>共輸送トランスポーター阻害作用.  
日本生薬学会 第 64 回年会.
- 5) 島田紘明，橋本凌太，青木 彩，東田千代，川瀬篤史，岩城正宏. 15-PGDH および OATP2A1 の発現変動は肝障害時の肝組織中 PGE<sub>2</sub> 量を調節する.  
日本薬物動態学会 第 32 回年会.
- 6) 島田紘明，卜部裕一，岡本雄平，川瀬篤史，李 征，森川敏生，村岡 修，岩城正宏. 砂漠人参カンカニクジュヨウの血糖上昇抑制作用メカニズムの解明.  
第 39 回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム.
- 7) 橋本凌汰，島田紘明，青木 彩，東田千代，川瀬篤史，岩城正宏. 肝保護における有機アニオン輸送体 (OATP) 2A1 の役割.  
第 39 回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム.
- 8) 橋本凌汰，島田紘明，東田千代，青木 彩，川瀬篤史，岩城正宏. 薬物誘発性肝障害に伴う肝プロスタグランジン E2 動態変動.  
第 59 回 脂質生化学会.
- 9) 川瀬篤史，金藤彩加，石橋真央，小林諒裕，中村 暉，島田紘明，岩城正宏.

マウス肝細胞-腹腔マクロファージ共培養系におけるグルタチオン枯渇のジクロフェナク毒性に対する影響.

第 44 回 日本毒性学会学術年会.

### (キ) 講演会その他発表

- 1) 岩城正宏. トランスポーターが関与する薬物相互作用および副作用発現.  
第 11 回阪奈近薬会.

## 3) 研究資金獲得状況

### (ア) 公的資金

#### ① 科学研究費補助金

- 1) 岩城正宏. 基盤研究(C) (一般), 特異体質性肝障害にアシル CoA チオエステル中間代謝物は関与しているか?. 310 万円 (平成 29~31 年度).
- 2) 川瀬篤史. 若手研究 (B), ERM タンパク質リン酸化状態およびトランスポーター機能に対する炎症因子の影響. 156 万円 (平成 28~29 年度).

## 4) 各種委員会委員などの兼務業務 (学外の公的な委員)

岩城正宏

- ・ 日本薬物動態学会代議員
- ・ 日本薬剤学会代議員
- ・ 日本薬剤学会教育分科会委員代表
- ・ 日本薬局学会評議員
- ・ 日本薬局学会雑誌「薬局薬学」編集委員長
- ・ 日本薬局学会プログラム委員
- ・ 日本薬局学会倫理委員会委員
- ・ 私立薬科大学協会 薬剤学教科検討委員
- ・ 国家試験検討委員会薬剤学部会委員
- ・ 薬学共用試験センターCBT 実施委員会委員
- ・ 国際科学技術財団日本国際賞推薦人

川瀬篤史

- ・ トランスポーター研究会幹事

### 1) 平成 29 年度業務報告

「内因性ガスメッセンジャー硫化水素 (H<sub>2</sub>S)」、「Cav3.2 T 型カルシウムチャンネル (Cav3.2)」および「High mobility group box 1 (HMGB1)」の機能解析を中心に研究を行った。

H<sub>2</sub>S に関する研究においては、H<sub>2</sub>S によるイオンチャンネル制御と病態への関与についての総説を執筆した。原著論文では、膀胱痛の発現に NF-κB 経路を介した H<sub>2</sub>S 産生酵素の発現増加が関与することを明らかにし、“Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.”に発表した。

Cav3.2 に関する研究では、高グルコース条件下で培養した神経内分泌様分化ヒト前立腺がん細胞において Cav3.2 の糖鎖修飾による機能増強と分泌機能亢進が認められることを明らかにし、“J. Pharmacol. Sci.”に発表した。さらに、亜鉛の欠乏が、Cav3.2 の機能亢進および発現量増加を引き起し、これが膀胱痛を増強することを明らかにし、“Toxicology.”に発表した。

HMGB1 に関しては、トロンボモジュリン α による内臓痛治療に関する総説を執筆した。また、急性膵炎に伴う痛み発現にマクロファージ由来の HMGB1 が関与することを明らかにし、“J. Neuroimmune Pharmacol.”に発表した。さらに、播種性血管内凝固症候群治療薬であるトロンボモジュリン α による HMGB1 誘起痛覚過敏の抑制には、レクチン様 D1 ドメイン、EGF 様 D2 ドメインおよび D2 ドメインに結合するトロンビンが必須であることを明らかにし、“J. Neuroimmune Pharmacol.” および“Biochem. Biophys. Res. Commun.”に発表した。その他に、proteinase-activated receptor-2 による膀胱痛の発現にプロスタグランジン E<sub>2</sub> が関与すること、反復寒冷ストレスが急性ストレスや lipopolysaccharide による発熱反応を増強することや免疫抑制剤タクロリムスが膵炎関連痛を増強することなどを明らかにし、それぞれ論文発表をおこなった。

国内学会では、川畑が第 40 回日本神経科学大会および 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) においてシンポジウム・ワークショップスピーカーを務めた他、多数の学会において、教員および大学院生に加え、医療薬学科生が発表を行った。また、生体機能と創薬シンポジウム 2017 において、大学院生 1 名がポスター優秀発表賞を受賞した他、第 131 回日本薬理学会近畿部会において、大学院生 1 名が学生優秀発表賞を受賞するなど研究成果に関して高い評価が得られた。

国際学会では、“Neuroscience2017” (ワシントン DC・アメリカ合衆国) で川畑、関口、大学院生 4 名、医療薬学科 5 年生 1 名がポスター発表を行った。

## 2) 論文報告

### (イ) 総説

- 1) 関口富美子、川畑篤史.  
硫化水素 (H<sub>2</sub>S) 分子によるイオンチャネル機能制御と病態への関与.  
*硫酸と工業*, 80, 61-70. (2017)
- 2) 坪田真帆、川畑篤史.  
トロンボモジュリンアルファの内臓痛治療への応用.  
*潰瘍*, 44, 48-53. (2017)

### (ウ) 原著論文

- 1) Tsubota M, Ozaki T, Hayashi Y, Okawa Y, Fujimura A, Sekiguchi F, Nishikawa H, Kawabata A. Prostanoid-dependent bladder pain caused by proteinase-activated receptor-2 activation in mice: Involvement of TRPV1 and T-type Ca<sup>2+</sup> channels.  
*J Pharmacol Sci.* in press. (2018).
- 2) Tsujita R, Tsubota M, Hayashi Y, Saeki H, Sekiguchi F, Kawabata A. Role of Thrombin in Soluble Thrombomodulin-Induced Suppression of Peripheral HMGB1-Mediated Allodynia in Mice.  
*J Neuroimmune Pharmacol.* in press. (2018).
- 3) Ozaki T, Tsubota M, Sekiguchi F, Kawabata A. Involvement of NF-kappaB in the upregulation of cystathionine-gamma-lyase, a hydrogen sulfide-forming enzyme, and bladder pain accompanying cystitis in mice.  
*Clin Exp Pharmacol Physiol.* in press. (2018).
- 4) Hayashi Y, Tsujita R, Tsubota M, Saeki H, Sekiguchi F, Honda G, Kawabata A. Human soluble thrombomodulin-induced blockade of peripheral HMGB1-dependent allodynia in mice requires both the lectin-like and EGF-like domains.  
*Biochem Biophys Res Commun.* 495, 634-638 (2018).
- 5) Ozaki T, Matsuoka J, Tsubota M, Tomita S, Sekiguchi F, Minami T, Kawabata A. Zinc deficiency promotes cystitis-related bladder pain by enhancing function and expression of Cav3.2 in mice.  
*Toxicology* 393, 102-112 (2018).
- 6) Tsubota M, Miyamoto T, Hiruma S, Saeki H, Miyazaki T, Sekiguchi F, Funakami Y, Kawabata A. Repeated Cold Stress Reduces Cyclophosphamide-Induced Cystitis/Bladder Pain and Macrophage Activity in Mice.

- Pharmacology* 99, 286-290 (2017).
- 7) Terada Y, Tsubota M, Sugo H, Wakitani K, Sekiguchi F, Wada K, Takada M, Oita A, Kawabata A. Tacrolimus Triggers Transient Receptor Potential Vanilloid-1-Dependent Relapse of Pancreatitis-Related Pain in Mice. *Pharmacology* 99, 281-285 (2017).
- 8) Miyamoto T, Funakami Y, Kawashita E, Tomita S, Nomura A, Sugimoto N, Saeki H, Miyazakia T, Tsubota M, Ichida S, Kawabata A. Enhanced Hyperthermic Responses to Lipopolysaccharide in Mice Exposed to Repeated Cold Stress. *Pharmacology* 99, 172-178 (2017).
- 9) Miyamoto T, Funakami Y, Kawashita E, Nomura A, Sugimoto N, Saeki H, Tsubota M, Ichida S, Kawabata A. Repeated Cold Stress Enhances the Acute Restraint Stress-Induced Hyperthermia in Mice. *Biol Pharm Bull.* 40, 11-16 (2017).
- 10) Irie Y, Tsubota M, Ishikura H, Sekiguchi F, Terada Y, Tsujiuchi T, Liu K, Nishibori M, Kawabata A. Macrophage-derived HMGB1 as a Pain Mediator in the Early Stage of Acute Pancreatitis in Mice: Targeting RAGE and CXCL12/CXCR4 Axis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 12, 693-707 (2017).
- 11) Fukami K, Asano E, Ueda M, Sekiguchi F, Yoshida S, Kawabata A. High glucose induces N-linked glycosylation-mediated functional upregulation and overexpression of Ca<sub>v</sub>3.2 T-type calcium channels in neuroendocrine-like differentiated human prostate cancer cells. *J Pharmacol Sci.* 133, 57-60 (2017).
- 12) Terada Y, Wada K, Matsuda S, Kuwahara T, Kawabata A, Takada M, Watanabe T, Nakajima S, Sato T, Seguchi O, Yanase M, Fukushima N, Nakatani T. Circadian pharmacokinetics and limited sampling strategy of everolimus in heart transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 55, 1-8 (2017).

#### (カ) 学会発表

- 1) 辻田隆一, 坪田真帆, 林 佑亮, 佐伯晴香, 本田剛一, 川畑篤史. 痛み研究会 2017 (痛みを中心とする有害状況適応の神経戦略バイオロジー) . 2017, 12, 14-15, 岡崎.
- 2) 川畑篤史. T 型カルシウムチャンネルを標的とする難治性疼痛の治療. ワ

- ークシヨ ップ「カルシウムシグナル動態制御の分子基盤と疾患治療戦略. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) . 2017, 12, 6-9, 神戸. (ワークシヨ ップスピーカー) .
- 3) 尾崎友香, 松岡順紀, 坪田真帆, 富田詩織, 関口富美子, 南 武志, 川畑篤史. Cyclophosphamide 誘起膀胱炎マウスにおける H<sub>2</sub>S/Cav3.2 系を介する膀胱痛の発現 : NF- $\kappa$ B 系の役割と亜鉛による制御. 第 132 回日本薬理学会近畿部会. 2017, 11, 24, 豊中.
  - 4) 関口富美子, 野田紗友理, 洞口大和, 山岡 桜, 笠波嘉人, 大野 董, Nguyen Huy Du, 豊岡尚樹, 村田和也, 松田秀秋, 吉田 繁, 原田成信, 伊藤由香里, 大久保つや子, 川畑篤史. 新規 T 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬 6-prenylnaringenin とその誘導体はカンナビノイド CB1 受容体を介して神経前駆 NG108-15 細胞の神経様突起伸長を誘起する. 第 132 回日本薬理学会近畿部会. 2017, 11, 24, 豊中.
  - 5) 川畑篤史. Butyrate 誘起過敏性腸症候群モデルマウスの知覚神経過敏における Cav3.2 T 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルの役割. 第 45 回日本潰瘍学会. 2017, 11, 20-21, 京都.
  - 6) Kawabata A, Tomita S, Deguchi T, Sekiguchi F, Tsubota M, Yoshida S. The critical role of Ca<sub>v</sub>3.2 T-type calcium channels in the peripheral neuropathy induced by bortezomib, a proteasome-inhibiting chemotherapy agent, in mice. Neuroscience 2017. 2017, 11, 11-15, Washington DC.
  - 7) Sekiguchi F, Tomita S, Shikimi S, Tsubota M, Kawabata A. Involvement of Ca<sub>v</sub>3.2 T-type calcium channels in zinc deficiency-induced mechanical allodynia in mice. Neuroscience 2017. 2017, 11, 11-15, Washington DC.
  - 8) Matsui K, Terada Y, Tsubota M, Kawabata A. Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, promotes capsaicin-induced colonic pain in mice. Neuroscience 2017. 2017, 11, 11-15, Washington DC.
  - 9) Domoto R, Nakashima K, Tsubota M, Sekiguchi F, Kawabata A. Macrophages and NF- $\kappa$ B signaling mediate peripheral HMGB1-induced mechanical allodynia in mice. Neuroscience 2017. 2017, 11, 11-15, Washington DC.
  - 10) Nakatake Y, Sekiguchi F, Tsubota M, Tsujita R, Honda G, Kawabata A. HMGB1-induced neurite outgrowth in mouse dorsal root ganglion neurons and its inhibition by thrombomodulin. Neuroscience 2017. 2017, 11, 11-15, Washington DC.
  - 11) Hayashi Y, Tsubota M, Tsujita R, Honda G, Kawabata A. Thrombin-dependent

- inhibition of HMGB1-induced mechanical allodynia by thrombomodulin in mice.  
Neuroscience 2017. 2017, 11, 11-15, Washington DC.
- 12) Kawabata Y, Tsubota M, Tsujita R, Nishibori M, Kawabata, A. Involvement of HMGB1 in postoperative pain.  
Neuroscience 2017. 2017, 11, 11-15, Washington DC.
- 13) Nguyen H.D., Okada T, Kitamura S, Yamaoka S, Horaguchi Y, Kasanami Y, Sekiguchi F, Tsubota M, Yoshida S, Kawabata A, Toyooka N.  
第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム. 2017, 10, 25-27, 名古屋.
- 14) 尾崎友香, 松岡順紀, 坪田真帆, 富田詩織, 関口富美子, 南 武志, 川畑篤史. Cyclophosphamide 誘起膀胱炎マウスにおける亜鉛欠乏による膀胱痛増強メカニズム —Ca<sub>v</sub>3.2 T 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルの機能増強と発現増加の関与—.  
第 67 回日本薬学会近畿支部大会. 2017, 10, 14, 神戸.
- 15) 矢倉綾乃, 関口富美子, 川畑篤史. 核内タンパク high mobility group box 1 はラット胸部大動脈において iNOS 発現誘導を促進することでフェニレフリン収縮を抑制する.  
第 67 回日本薬学会近畿支部大会. 2017, 10, 14, 神戸.
- 16) 関口富美子, 富田詩織, 出口智代, 坪田真帆, 吉田 繁, 川畑篤史. プロテアソーム阻害作用を有する多発性骨髄腫治療薬 bortezomib によって誘起されるマウスの神経障害性疼痛には一次知覚神経における Ca<sub>v</sub>3.2 T 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルの発現量増加が関与する.  
第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会 合同年会. 2017, 9, 28, 札幌.
- 17) 坪田真帆, 梶谷梨絵, 野中 結, 石井優子, 関口富美子, 西堀正洋, 川畑篤史. Butyrate 誘起過敏性腸症候群モデルマウスにおける結腸痛へのマクロファージ由来 HMGB1 の関与.  
次世代シンポジウム 2017. 2017, 8, 26, 京都.
- 18) 堂本莉紗, 中島夏奈, 関口富美子, 坪田真帆, 川畑篤史.  
マウスにおいて HMGB1 足底内投与により誘起される機械的アロディニアには NF- $\kappa$ B シグナルとマクロファージが関与する.  
次世代シンポジウム 2017. 2017, 8, 26, 京都.
- 19) 宮崎貴也, 坪田真帆, 富田詩織, 出口智代, 関口富美子, 西堀正洋, 川畑篤史. Bortezomib 誘起神経障害性疼痛へのマクロファージ由来 HMGB1 の関与.

- 次世代シンポジウム 2017. 2017, 8, 26, 京都.
- 20) 林 佑亮, 佐伯晴香, 坪田真帆, 辻田隆一, 本田剛一, 川畑篤史. トロンボモジュリンアルファはトロンビン依存的に HMGB1 を分解し炎症性疼痛を抑制する.  
生体機能と創薬シンポジウム 2017. 2017, 8, 24-25, 京都.
- 21) 中武ゆい, 関口富美子, 坪田真帆, 辻田隆一, 本田剛一, 川畑篤史. マウス後根神経節細胞において thrombomodulin alfa は還元型 HMGB1 により誘起される神経突起伸長をトロンビン依存的および非依存的に抑制する.  
生体機能と創薬シンポジウム 2017. 2017, 8, 24-25, 京都.
- 22) 中島夏奈, 堂本莉紗, 関口富美子, 坪田真帆, 川畑篤史. レドックス状態の異なる HMGB1 による機械的アロディニアの発現メカニズムの解析: Toll-like receptor 5、NMDA 受容体および NF- $\kappa$ B の関与とマクロファージの役割.  
生体機能と創薬シンポジウム 2017. 2017, 8, 24-25, 京都.
- 23) 川端柚希, 坪田真帆, 辻田隆一, 西堀正洋, 川畑篤史. 術後痛における HMGB1 シグナルの役割と治療標的分子としての可能性.  
生体機能と創薬シンポジウム 2017. 2017, 8, 24-25, 京都.
- 24) 松井和樹, 中野真希, 友近拳, 坪田真帆, 川畑篤史. Butyrate 誘起過敏性腸症候群モデルマウスにおける結腸の知覚神経過敏における Cav3.2 T 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルの役割.  
生体機能と創薬シンポジウム 2017. 2017, 8, 24-25, 京都.
- 25) Kawabata, A. HMGB1 and pain.  
Symposium “Molecular Mechanisms of pain - implications for pain therapeutics” 第 40 回日本神経科学大会. 2017, 7, 20-23, 千葉.
- 26) 関口富美子, 野田紗友理, 大野 堇, 洞口大和, 笠波嘉人, Nguyen Huy Du, 豊岡尚樹, 村田和也, 松田秀秋, 原田成信, 伊藤由香里, 川畑篤史. 6-prenylnaringenin は神経前駆様 NG108-15 細胞において T 型カルシウムチャネル阻害活性とカンナビノイド CB1 受容体アゴニスト活性を示す.  
第 40 回日本神経科学大会. 2017, 7, 20-23, 千葉.
- 27) 坪田真帆, 福田亮太郎, 宮崎貴也, 川畑篤史. Cav3.2 T 型カルシウムチャネルを標的とするオキサリプラチン誘起末梢神経障害の治療.  
第 40 回日本神経科学大会. 2017, 7, 20-23, 千葉.
- 28) 宮崎貴也, 坪田真帆, 富田詩織, 出口智代, 関口富美子, 西堀正洋, 川畑篤史. マクロファージ由来 high mobility group box1 は bortezomib 誘起神経障害性疼痛に関与する.

- 第 131 回日本薬理学会近畿部会. 2017, 6, 30, 名古屋.
- 29) 中島夏奈, 堂本莉紗, 関口富美子, 坪田真帆, 川畑篤史. 末梢組織中のチオール型およびジスルフィド型 high mobility group box 1 により誘起される痛覚増強へのマクロファージの関与.  
第 131 回日本薬理学会近畿部会. 2017, 6, 30, 名古屋.
- 30) 中武ゆい, 関口富美子, 坪田真帆, 辻田隆一, 本田剛一, 川畑篤史. マウス脊髄後根神経節細胞における HMGB1 誘起神経突起伸長とそれに対する遺伝子組み換えヒト可溶性 thrombomodulin の効果.  
第 131 回日本薬理学会近畿部会. 2017, 6, 30, 名古屋.
- 31) 坪田真帆, 福田亮太郎, 関口富美子, 宮崎貴也, 堂本莉紗, 安井洋樹, 山下莉加, 上田 慎, 西田武司, 石倉宏恭, 西堀正洋, 川畑篤史. オキサリプラチン誘起神経障害性疼痛の発症メカニズムの解析: Cav3.2 T 型カルシウムチャネルと HMGB1 の関与.  
第 39 回日本疼痛学会. 2017, 6, 16, 神戸.
- 32) 平本志於里, 山口 薫, 坪田真帆, 田中潤一, 関口富美子, 石倉宏恭, 西堀正洋, 川畑篤史. シクロホスファミド誘起間質性膀胱炎様マウスモデルにおける膀胱痛は ATP/HMGB1/H<sub>2</sub>S シグナルを介して発現する.  
第 39 回日本疼痛学会. 2017, 6, 16, 神戸.
- 33) 関口富美子, 冨田詩織, 出口智代, 坪田真帆, 吉田 繁, 川畑篤史. プロテアソーム阻害薬 bortezomib 誘起神経障害性疼痛には一次知覚神経における Cav3.2 T 型カルシウムチャネルのタンパク量増加が関与する.  
第 39 回日本疼痛学会. 2017, 6, 16, 神戸.
- 34) 辻田隆一, 林 佑亮, 坪田真帆, 本田剛一, 川畑篤史. トロンボモジュリンアルファはトロンビン依存性に HMGB1 誘起痛覚過敏を抑制する.  
第 39 回日本疼痛学会. 2017, 6, 16, 神戸.

### 3) 研究資金獲得状況

#### (ア) 公的資金

##### ①科学研究費補助金

- 1) 被交付者: 川畑篤史 (研究代表者)  
補助金名称: 基盤研究 (C)  
研究題目: 「RAGE を標的とする神経障害性疼痛および内臓痛に対する新しい治療戦略の構築」  
平成 29 年度交付額: 150 万円  
交付総額 (平成 29-31 年度): 370 万円
- 2) 被交付者: 関口富美子 (研究代表者)

補助金名称：基盤研究 (C)

研究題目：「神経損傷後の軸索再生過程における核内タンパク HMGB1  
の役割の解明」

平成 29 年度交付額（直接経費）：150 万円

交付総額（平成 29-31 年度）（直接経費）：370 万円

3) 被交付者：坪田真帆（研究代表者）

補助金名称：若手研究 (B)

研究題目：「過敏性腸症候群における T 型カルシウムチャネルの機能変  
化と制御因子の影響」

平成 29 年度交付額（直接経費）：90 万円

交付総額（平成 27-29 年度）（直接経費）：300 万円

#### 4) 各種委員会委員などの兼務業務（学外の公的な委員）

- ・ 日本薬理学会評議員（川畑, 関口, 坪田）
- ・ 日本疼痛学会評議員（川畑）
- ・ 日本平滑筋学会評議員（関口）
- ・ 薬剤師試験委員（川畑）

## 分子医療・ゲノム創薬学研究室（杉浦麗子 教授、高崎輝恒 講師、佐藤亮介 助教）

### 1) 平成 29 年業務報告

当研究室は、ゲノム薬理と遺伝学を融合した独創的なアプローチにより、分子標的治療薬のターゲットとしても魅力的な Protein kinase C/MAPK シグナル伝達経路の研究を行っている。PKC/MAPK シグナル伝達経路は酵母から高等生物まで高度に保存されていることから、我々はモデル生物である分裂酵母、培養細胞、モデルマウスを駆使することにより、ゲノムレベルから個体レベルまで、増殖シグナルとその病態への理解、治療法の開発をめざした研究を展開している。

特記すべきこととして「戦略的基盤形成支援事業：革新がんゲノム」の成果として、画期的な作用機序を有する革新的がん治療薬 ACA-28 を同定、創製することに成功した。本成果は、NHK ニュースを始めとして朝日新聞、日経新聞、読売新聞等多くのメディアに取り上げられ、注目を集めた。

#### 新規 MAP キナーゼシグナル調節薬 ACA-28 は選択的にがん細胞を死滅させる：

ケミカルバイオロジーの手法を用いて、MAPK シグナルを制御できる新規化合物として同定したヒット化合物である 1'-Acetoxychavicol Acetate (ACA) の誘導体 ACA-28 が、悪性黒色腫に対する選択的増殖抑制効果を示すことを発見した。一方、HNEM (human normal epidermal melanocyte) に対しては細胞増殖抑制効果を示さないことから、抗腫瘍剤として有望なシーズ化合物であると期待される。驚くべきことに、ACA-28 は、悪性黒色腫において活性化している ERK MAPK をさらに活性化することにより細胞死を誘導することにより、がん細胞を死滅させることが明らかになった。この結果は、全がんの約三分の一を占めるとも言われる ERK 依存的癌細胞を死滅させる革新的な手法として、新たながん治療法につながる成果である。

#### 免疫抑制薬 FTY720 の新規作用機構と抗がん剤としてのドラッグリポジショニング：

我々は、現在までに独自のケミカルゲノミクスを駆使することにより、多発性硬化症治療薬として注目を集める S1P 受容体調節薬 FTY720 の新たな作用機構として、ROS を介する p38 MAPK 活性化依存的細胞死を報告していた。今回新たに、FTY720 感受性遺伝子群を 40 種依存同定することにより、FTY720 依存的細胞死を増強させることに成功した。FTY720 は脳腫瘍や肝がんなど多くのがんで細胞死を誘導させることが知られているが、今回の我々の研究成果から、正常細胞に影響を与えることなく、がん細胞特異的に細胞死を誘導しうる併用療法につながる知見を得た。

## MAPK シグナルの新たな調節機構～MAPK シグナル制御因子の空間的制御機構～：

MAPK ホスファターゼの mRNA を安定化することにより、MAPK シグナルをネガティブフィードバック制御に関わる RNA 結合タンパク質 Rnc1 の新たな制御機構を見出した。Rnc1 は mRNA 輸送システムである Rae1 を介して、mRNA/Rnc1 複合体として認識され、核外に輸送されることにより、細胞質で mRNA の安定性に関わることを見出した。これらの成果は、細胞増殖シグナルの新たな制御メカニズムを提唱するとともに、ERK MAPK シグナルおよびその過剰な活性化に伴う癌などの疾患治療法開発に繋がる知見である。

## 2) 論文報告

### (ウ) 原著論文

- 1) Kobayashi A, Kanaba T, Satoh R, Ito Y, Sugiura R, Mishima M. Chemical shift assignments of the first and second RRM of Nrd1, a fission yeast MAPK-target RNA binding protein. *Biomolecular NMR assignments*. 11(2), 123–126 (2017).
- 2) Yamamoto S, Himeno M, Kobayashi M, Akamatsu M, Satoh R, Kinoshita M, Sugiura R, Suzuki S. Microchip electrophoresis utilizing an in situ photopolymerized Phos-tag binding polyacrylamide gel for specific entrapment and analysis of phosphorylated compounds. *Analyst*. 142(18), 3416-3423 (2017).
- 3) Mashud R, Nomachi A, Hayakawa A, Kubouchi K, Danno S, Hirata T, Matsuo K, Nakayama T, Satoh R, Sugiura R, Abe M, Sakimura K, Wakana S, Ohsaki H, Kamoshida S, Mukai H. Impaired lymphocyte trafficking in mice deficient in the kinase activity of PKN1. *Sci Rep*. 7(1), 7663 (2017).
- 4) Satoh R, Hagihara K, Sugiura R. Rae1-mediated nuclear export of Rnc1 is an important determinant in controlling MAPK signaling. *Curr Genet*. doi: 10.1007/s00294-017-0732-5 (2017).
- 5) Satoh R, Matsumura Y, Tanaka A, Takada M, Ito Y, Hagihara K, Inari M, Kita A, Fukao A, Fujiwara T, Hirai S, Tani T, Sugiura R. Spatial regulation of the KH domain RNA-binding protein Rnc1 mediated by a Crm1-independent nuclear export system in *Schizosaccharomyces pombe*. *Molecular microbiology*. 104(3), 428-448 (2017).
- 6) Satoh R, Hagihara K, Matsuura K, Manse Y, Kita A, Kunoh T, Masuko T, Moriyama M, Moriyama H, Tanabe G, Muraoka O, Sugiura R. Identification of

ACA-28, a 1'-Acetoxychavicol Acetate analog compound, as a novel modulator of ERK MAPK signaling, which preferentially kills human melanoma cells.

*Genes Cells*. doi: 10.1111/gtc.12499 (2017).

- 7) Ogata F, Satoh R, Kita A, Sugiura R, Kawasaki N., Evaluation of a novel method for measurement of intracellular calcium ion concentration in fission yeast.

*J Toxicol Sci*. 42, 159-166 (2017).

- 8) Hagihara K, Kinoshita K, Ishida K, Hojo S, Kameoka Y, Satoh R, Takasaki T, Sugiura R. A genome-wide screen for FTY720-sensitive mutants reveals genes required for ROS homeostasis.

*Microbial Cell*. 4(12), 390-401 (2017).

#### (カ) 学会発表

- 1) RNA 結合タンパク質の MAPK 依存的なリン酸化の役割 ～RNA 結合能と細胞内局在の二重制御～. 佐藤亮介, 萩原加奈子, 深尾亜喜良, 藤原俊伸, 平井晋哉, 谷 時雄, 高崎輝恒, 杉浦麗子.

2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017 年 12 月 6～9 日 (神戸)

- 2) ケミカルゲノミクスを用いた FTY720 感受性遺伝子の網羅的探索と ROS/カルシウムシグナルの関わり. 萩原加奈子, 石田紘基, 木下佳那子, 亀岡佳則, 北條志穂美, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.

2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017 年 12 月 6～9 日 (神戸)

- 3)  $\alpha$ シヌクレイン凝集体が引き起こす細胞障害メカニズムの解析: 分裂酵母モデル生物を用いた細胞内輸送システムとの関わり. 高崎輝恒, 吉本佐紀, 萩原加奈子, 佐藤亮介, 杉浦麗子.

2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017 年 12 月 6～9 日 (神戸)

- 4) 分裂酵母 *Pumilio* の酸化ストレス応答における役割. 稲荷正大, 萩原加奈子, 原 伸樹, 田中千晶, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Wolf Dieter A, 杉浦麗子.

2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017 年 12 月 6～9 日 (神戸)

- 5) Endosulfine ホモログ Igo1 の酸化ストレス応答における役割. 田原彩花, 萩原加奈子, 石田紘基, 廣井 遥, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Dieter Wolf, 杉浦麗子.

- 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017年12月6~9日 (神戸)
- 6) Hsp90 と MAPK シグナル伝達経路構成因子のクロストーク機構. 池畑拓実, 大谷夏実, 萩原加奈子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017年12月6~9日 (神戸)
- 7) RNA granule を介した DEAD box 型 RNA helicase Ded1 による PKC/MAPK シグナル制御機構の提唱. 神田勇輝, 犬塚夏実, 松本紗希, 池田智里, 永井善紀, 土屋葵子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017年12月6~9日 (神戸)
- 8) Ca<sup>2+</sup>ホメオスタシスを介するオートファジー制御因子 Atg1 と MAPK 経路との関わり. 嶋田絵理香, 萩原加奈子, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子.  
2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017年12月6~9日 (神戸)
- 9) PKN1 はリンパ球の細胞運動・トラフィックを制御する. 窪内康二, 團野紗莉, 野町 昭, 平田多佳子, 松尾一彦, 中山隆志, 佐藤亮介, 杉浦麗子, 阿部 学, 崎村建司, 若菜茂晴, 大崎博之, 鴨志田伸吾, 向井秀幸.  
2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017年12月6~9日 (神戸)
- 10) Chemical genetics identifies ACA-28, a 1'-acetoxychavicol acetate analogue compound, as a novel modulator of ERK MAPK signaling, which preferentially kills human melanoma cells by inducing ERK-dependent apoptosis. Sugiura R.  
The 8th Japanese Conference on Protein Phosphatase / The 3rd Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase November 18th-21th, 2017 (SENDAI).
- 11) The DEAD box RNA helicase Ded1 negatively regulates PKC/MAPK signaling via RNA granule. Kanda Y, Nagai Y, Tsuchiya K, Satoh R, Takasaki T, Sugiura R.  
The 8th Japanese Conference on Protein Phosphatase / The 3rd Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase November 18th-21th, 2017 (SENDAI).

- 12) THE DEAD BOX RNA HELICASE DEAD1 NEGATIVELY REGULATES PKC/MAPK SIGNALING VIA RNA GRANULES. Kanda Y, Matsumoto S, Inutsuka N, Ikeda C, Nagai Y, Tsuchiya K, Takasaki T, Satoh R, Sugiura R. RNA Biology 2017 ~Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression~ November 13th-17th, 2017 (OKINAWA).
- 13) “キャビコール誘導体 ACA-28” は、がん細胞特異的に ERK 依存的細胞死を誘導する革新的抗がん剤シーズである。杉浦麗子, 佐藤亮介, 松浦一貴, 萩原加奈子, 神田勇輝, 石川文洋, 田邊元三, 村岡 修, 高崎輝恒.  
第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム 2017 年 10 月 25~27 日 (名古屋)
- 14)  $Ca^{2+}$ ホメオスタシスを介するオートファジー遺伝子と MAPK シグナル経路の関わり。嶋田絵理香, 萩原加奈子, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2017 年 10 月 14 日 (神戸)
- 15) MAPK シグナル制御における DEAD box 型 RNA helicase Ded1 の役割-RNA granule を介する PKC/MAPK シグナルの空間的制御メカニズム-. 永井善紀, 神田勇輝, 松本紗希, 犬塚夏実, 池田智里, 土屋葵子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2017 年 10 月 14 日 (神戸)
- 16) RNA 結合タンパク質の時間・空間的制御を介した MAPK シグナル調節機構-RNA 結合タンパク質の局在制御機構と創薬への応用-. 佐藤亮介, 萩原加奈子, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2017 年 10 月 14 日 (神戸)
- 17) Endosulfine ホモログ Igo1 が酸化ストレスにどのように応答するのか-Ros シグナル応答に関わる分子のリン酸化による調節メカニズム-. 田原彩花, 萩原加奈子, 石田紘基, 廣井 遥, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Dieter Wolf, 杉浦麗子.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2017 年 10 月 14 日 (神戸)
- 18) S1P 受容体調節剤 FTY720 を介するシグナル伝達機構の解明-FTY720 添加のもたらす  $Ca^{2+}$ /ROS/Fe シグナルの変化と新たな生理活性-. 萩原加奈子, 亀岡佳則, 北條志穂美, 近重裕次, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2017 年 10 月 14 日 (神戸)

- 19) 酵母遺伝学の創薬への応用：ERK MAPK シグナル経路（パスウェイ）  
標的薬 ACA-28 の発見と新たながん治療戦略. 杉浦麗子, 佐藤亮介, 松浦一貴, 萩原加奈子, 神田勇輝, 高崎輝恒.  
酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会 2017 年 9 月 11～13 日(東京)
- 20) RNA 結合タンパク質 Rnc1 の空間制御機構と MAPK シグナルの関わり.  
佐藤亮介, 原 伸樹, 萩原加奈子, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会 2017 年 9 月 11～13 日(東京)
- 21) MAPK シグナル抑制因子である RNA 結合タンパク質 Rnc1 とストレス顆粒との関係. 原 伸樹, 佐藤亮介, 萩原加奈子, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会 2017 年 9 月 11～13 日(東京)
- 22) Ca<sup>2+</sup>ホメオスタシスを介するオートファジー遺伝子と MAPK シグナル経路の関わり. 嶋田絵理香, 萩原加奈子, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子.  
酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会 2017 年 9 月 11～13 日(東京)
- 23) DEAD box 型 RNA ヘリケース Ded1 による MAPK シグナル抑制機構. 永井善紀, 神田勇輝, 松本紗希, 犬塚夏実, 池田智里, 土屋葵子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会 2017 年 9 月 11～13 日(東京)
- 24) 酸化ストレスに応答した Endosulfine ホモログ Igo1 の役割. 田原彩花, 萩原加奈子, 石田紘基, 廣井 遥, 佐藤亮介, Dieter Wolf, 杉浦麗子.  
酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会 2017 年 9 月 11～13 日(東京)
- 25) ACA-28 による ERK MAPK シグナルを介したメラノーマ特異的細胞増殖抑制機構. 松浦一貴, 佐藤亮介, 萩原加奈子, 神田勇輝, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2017「第 7 回院生サミット」  
2017 年 9 月 2 日 (奈良)
- 26) DEAD box 型 RNA helicase Ded1 による PKC/MAPK シグナル制御機構の提唱. 神田勇輝, 犬塚夏実, 松本紗希, 池田智里, 永井善紀, 土屋葵子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2017「第 7 回院生サミット」  
2017 年 9 月 2 日 (奈良)
- 27) Hsp90 と MAPK シグナル伝達経路構成因子のクロストーク機構. 池畑拓実, 大谷夏実, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2017「第 7 回院生サミット」  
2017 年 9 月 2 日 (奈良)

- 28) RNA 結合タンパク質 Pumilio とイノシトールリン脂質代謝との機能的関係. 稲荷正大, 萩原加奈子, 原 伸樹, 田中千晶, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.  
近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2017「第7回院生サミット」  
2017年9月2日(奈良)
- 29) KH型 RNA 結合タンパク質 Rnc1 の Rae1 依存的な核外輸送を介した MAPK シグナル制御機構. 佐藤亮介, 萩原加奈子, 深尾亜喜良, 藤原俊伸, 平井晋哉, 谷 時雄, 杉浦麗子.  
第19回日本 RNA 学会年会 2017年7月19~21日(富山)
- 30) メタロミクス研究をめざした細胞内金属イオン濃度の新規定量法開発. 緒方文彦, 佐藤亮介, 萩原加奈子, 杉浦麗子, 川崎直人.  
第44回日本毒性学会学術年会 2017年7月10~12日(横浜)
- 31) Spatial Regulation of the KH Domain RNA-Binding Protein Rnc1 Mediated by a Crm1-Independent Nuclear Export System. Satoh R, Hagihara K, Inari M, Fukao A, Fujiwara T, Hirai S, Tani T, Sugiura R.  
9TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2017) May 14-19, 2017 (Banff).
- 32) Skb5, an SH3 Aaptor Protein, Regulates PKC/MAPK Signaling by Controlling the Intracellular Localization of MAPKKK. Kanda Y, Satoh R, Matsumoto S, Ikeda C, Inutsuka N, Hagihara K, Tsujimoto S, Kita A, Sugiura R.  
9TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2017) May 14-19, 2017 (Banff).
- 33) Selective Killing of Human Melanoma Cancer Cells by a Novel Small Molecule Compound Identified by a Phenotypic Screen Targeting MAPK Signalling in Fission Yeast. Satoh R, Matsuura K, Hagihara K, Kita A, Tanabe G, Muraoka O, Takasaki T, Sugiura R.  
9TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2017) May 14-19, 2017 (Banff).

**(キ) 講演会その他発表**

- 1) 新規 ERK シグナル調節薬の発見とがん治療戦略のパラダイムシフト.  
杉浦麗子.  
2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017年12月6~9日(神戸).

- 2) カルシニューリン阻害薬 FK506 を利用した MAPK シグナル制御メカニズムと創薬研究：シグナル制御拠点としての RNA 顆粒の役割から新規 ERK 調整剤 ACA-28 の抗がん作用まで. 杉浦麗子.  
第 24 回マクロライド新作用研究会講演 2017 年 7 月 21～22 日 (東京)
- 3) 酵母モデル生物とケミカルゲノミクスを用いた MAP キナーゼシグナル制御機構の解明と創薬への展開. 杉浦麗子.  
医薬基盤研セミナー講演 2017 年 6 月 6 日 (大阪)
- 4) Combating Cancer with a Powerful Chemical Genetics Approach and Model Systems. Sugiura R.  
McGill University seminar May 15<sup>th</sup>, 2017 (Canada).

### 3) 研究資金獲得状況

#### (ア) 公的資金

##### ②厚生労働省、文部科学省などのその他の資金

##### 1) 私立大学戦略的研究基盤形成事業

「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発」研究代表者  
(今年度事業総額) 54,500,000 円 (平成 26 年度～平成 30 年度)

#### 4) 各種委員会委員などの兼務業務 (学外の公的な委員)

- ・ 日本学術振興会：科学研究費補助金審査委員
- ・ 日本学術振興会：博士研究員審査委員
- ・ 独立行政法人科学技術振興機構 (JST)：産学連携展開 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 審査委員
- ・ 大学基準協会：大学評価委員会委員
- ・ 薬理学会：評議員
- ・ Editor: PLoS Journals, Microbial Cell

## 薬品分析学研究室（鈴木茂生 教授、木下充弘 准教授、山本佐知雄 助教）

### 1) 平成 29 年度業務報告

薬品分析学研究室は、糖鎖を中心とした高感度分離分析技術の開発に取り組んでおり、29 年度は以下の 1)~3)の研究を行った。

1) 糖タンパク質糖鎖解析を目的とする electrophoretically mediated microanalysis  
キャピラリー電気泳動では、酵素反応に用いられる様な中性付近の条件であっても、高い分離能が期待できる。そこでキャピラリーの一部を酵素反応の場として用い、残りの部分を使って酵素反応物を分離する electrophoretically mediated microanalysis は、分離と試料解析を同時達成できる複合分析法として重要である。エキソグリコシダーゼやレクチンを使って、糖鎖の分離と解析に応用し、様々な知見を得ている。今年度は本研究の成果が認められ、日本分析化学会電気泳動研究懇談会の学会賞に相当する寺部茂賞の受賞に繋がった。

2) 全自動マイクロチップ電気泳動装置を用いる次世代糖鎖シーケンシング法の試み

次世代シーケンサーの登場がゲノム研究に強烈なインパクトを与えたように、糖鎖分野においても次世代糖鎖シーケンサーと呼べるような、配列解析と定量が同時に達成可能な方法論があれば、糖鎖機能解析においても絶大な威力を発揮する。本研究では全自動マイクロチップ電気泳動装置を用いて、糖鎖の分離分析とレクチンとの相互作用解析を連続的に行い、糖鎖試料中の各糖鎖の定量と各糖鎖の配列解析を 1.5 分×9 分析≒15 分で達成するための基礎検討を完了した。次年度以降、本手法を活用し細胞の代謝変動に伴う過渡的あるいは一過的糖鎖の存在が明らかとし、糖鎖の視点から細胞社会学にアプローチする研究の深化促進に繋がる知見を得ることを目指していく。

3) 酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法

タンパク質の翻訳後修飾の中で、糖鎖修飾はもっともバリエーションが多く、様々な生命現象と深く関っており、糖鎖を部分改変した抗体医薬品の開発も盛んに研究されている。糖鎖の内、N-結合型糖鎖にはペプチド N-グリコナーゼ F を用いる定量的な遊離法が開発されているが、酵素反応が完了するまでに長時間を必要とするため、抗体医薬品などの製造工程の管理や製造方法の検討過程で実施される糖鎖分析には、より簡便な方法の開発が望まれている。そこで、ピペットチップ中に酵素を封入したアクリルアミドゲルを作製し、ピペットの吸引・吐出による糖タンパク質糖鎖の定量的かつ簡便な調製法(オンチップ法)

を開発した。この方法を用いることで従来、1日以上必要だった工程を20分までに短縮することが可能であった。

## 2) 論文報告

### (ウ) 原著論文

- 1) Yamagami M., Matsui Y., Hayakawa T., Yamamoto S., Kinoshita M., Suzuki S., Plug-plug kinetic capillary electrophoresis for in-capillary exoglycosidase digestion as a profiling tool for the analysis of glycoprotein glycans. *J Chromatogr A* 1496, 157-162 (2017).
- 2) Nagatomo Y., Hashimoto S., Kishimoto Y., Hayakawa T., Yamamoto S., Kinoshita M., Suzuki S., Online cleanup liquid chromatography for the analysis of glycoprotein-derived oligosaccharides labeled with 7-amino-4-methylcoumarin. *Chromatography* 38, 23-30 (2017).
- 3) Yamada H., Matsumura C., Yamada K., Teshima K., Hiroshima T., Kinoshita M., Suzuki S., Kakehi K., Combination of SDS - PAGE and intact mass analysis for rapid determination of heterogeneities in monoclonal antibody therapeutics. *Electrophoresis* 38(9-10), 1344-1352 (2017).
- 4) Yamamoto S., Himeno M., Kobayashi M., Akamatsu M., Satoh R., Kinoshita M., Sugiura R., Suzuki S., Microchip electrophoresis utilizing an *in situ* photopolymerized Phos-tag binding polyacrylamide gel for specific entrapment and analysis of phosphorylated compounds. *Analyst* 142(18), 3416-3423 (2017).

### (カ) 学会発表

- 1) キャピラリー電気泳動を用いた糖タンパク質糖鎖の高感度解析技術の開発：鈴木茂生（寺部賞受賞講演）。SCE2017（仙台）2017.11.
- 2) 4級アンモニウム化光重合性アクリルアミドゲルを用いる陽イオン性試料のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発：山本佐知雄，岡田風花，木下充弘，鈴木茂生。SCE2017（仙台）2017.11.
- 3) 電気泳動法を組合せた糖タンパク質のトップダウン解析手法の合理的設計：木下充弘，御子柴柚子，山本万莉，山本佐知雄，鈴木茂生。SCE2017（仙台）2017.11.

- 4) In-capillary lectin-binding and exoglycosidase digestion capillary electrophoresis for profiling glycoprotein glycans : Suzuki S., Yamamoto S., Kinoshita M.  
HPLC2017 Jeju (Korea) 2017.11.
- 5) HPLC separation of 8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid labeled N-glycans released from glycoproteins using tetrazole functional HILIC column : Yamamoto S., Kinoshita M., Suzuki S.  
HPLC2017 Jeju (Korea) 2017.11.
- 6) 解糖系およびヘキソサミン合成経路の変化が N-結合型糖鎖生合成に与える影響 : 松本和樹, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫) 2017.10.
- 7) 8-Aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid 標識化ガン細胞由来糖鎖の構造解析 : 中住智典, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫) 2017.10.
- 8) 4 級アンモニウム化光重合性アクリルアミドゲルを用いる陽イオン性試料のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発 : 岡田風花, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫) 2017.10.
- 9) PDMS 製マイクロチップと強酸性アクリルアミドゲルを用いるオンライン試料濃縮法の開発 : 矢野祥子, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫) 2017.10.
- 10) 光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化ペプチドのオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発 : 姫野美幸, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.  
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫) 2017.10.
- 11) 部分導入キャピラリー電気泳動法を用いるガン細胞由来糖鎖の解析 : 山本佐知雄, 中住智典, 木下充弘, 鈴木茂生.  
日本分析化学会第 66 年会 (東京) 2017.9.
- 12) 酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発 : 山本佐知雄, 植田麻希, 葛西優貴, 木下充弘, 鈴木茂生.  
第 30 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (東京) 2017.8.
- 13) バイオ医薬品の PAT 指向型分析プラットフォーム構築 : 木下充弘, 御子柴柚子, 山本万莉, 松本和樹, 山本佐知雄, 鈴木茂生.  
第 30 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (東京) 2017.8.
- 14) PDMS 製マイクロチップと強酸性アクリルアミドゲルを用いるオンライン試料濃縮法の開発 : 矢野祥子, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.

- 日本分析化学会近畿支部 第 11 回夏季セミナー（兵庫）2017.8.
- 15) 光硬化性アクリルアミドゲルによるオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動を用いるリン酸化ペプチドの簡易解析技術：姫野美幸, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.  
日本分析化学会近畿支部 第 11 回夏季セミナー（兵庫）2017.8.
- 16) ヒトがん細胞のグライコーム解析：代謝環境が糖鎖生合成経路に及ぼす影響：松本和樹, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.  
日本分析化学会近畿支部 第 11 回夏季セミナー（兵庫）2017.8.
- 17) 糖タンパク質糖鎖の高感度かつ網羅的な解析技術の開発：山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.  
第 77 回分析化学討論会（京都）2017.5.
- 18) 酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発：山本佐知雄, 植田麻希, 中村朋子, 木下充弘, 鈴木茂生.  
日本薬学会年会（仙台）2017.3.

### 3) 研究資金獲得状況

#### (ア) 公的資金

##### ①科学研究費補助金

- 1) 高機能化マイクロチップを用いるバイオ医薬品の超高速分析システムの開発  
若手研究 (B) ¥2,860,000 (平成 29~31 年度)
- 2) キャピラリーアレー型アフィニティー電気泳動による糖タンパク質糖鎖の迅速分析  
基盤研究 (C) ¥4,290,000 (平成 28~30 年度)

#### (イ) 受託・寄付研究

- 1) 個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発プロジェクト  
(次世代バイオ医薬品製造技術開発組合 ¥1,500,000)

### 4) 各種委員会委員などの兼務業務（学外の公的な委員）

- ・ PMDA（医薬品医療機器総合機構）生物医薬品委員会委員（鈴木）
- ・ Journal of Pharmaceutical Analysis 編集委員（鈴木）
- ・ Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 編集委員（鈴木）
- ・ Chromatography 編集委員（鈴木）
- ・ 日本分析化学会近畿支部幹事（鈴木）
- ・ クロマトグラフィー科学会副会長（鈴木）

- ・電気泳動分析研究懇談会委員（鈴木）
- ・電気泳動分析研究懇談会委員（木下）
- ・次世代バイオ医薬品製造技術開発組合員（木下）

## 創薬分子設計学研究室（仲西 功 教授、西脇敬二 講師、中村真也 助教）

### 1) 平成 29 年度業務報告

当研究室では、計算化学・物理化学的手法を用いて医薬品設計を効率化する手法の開発とその応用研究を実施している。研究テーマは、タンパク質の立体構造を基盤とするリガンド設計、および設計したリガンドを化学合成し物理化学的に活性（標的親和性）を評価する創薬研究と、医薬品設計を効率化するための手法を検討する基礎研究に分類される。以下に今年度の概要を報告する。

創薬研究は、1) Protein kinase CK2 (CK2) 阻害剤の創製研究、2) Xantine oxidase 阻害剤の創製研究、3) CCR4 拮抗剤、4)  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の創製研究、の 4 テーマを、基礎研究は、5) Solvent dipole ordering (SDO) を活用した医薬品設計手法の開発、6) 医薬品の結合エントロピーの新規計算法の開発の 2 テーマを主に実施した。

テーマ 1) プリン骨格を有する阻害剤に関して、当研究室で創製した化合物が、多くの阻害剤との複合体において保存されていた水分子を排除して結合していることを昨年度に報告した。本化合物との複合体の X 線結晶構造解析による結合構造を詳細に検討した結果、化合物結合時にこの水分子を排除するためのエネルギーをロスしている可能性が高いと考えられた。そこで、この水分子を排除することなく、またタンパク質との相互作用も維持できるような新たな化合物をデザインし、合成・活性評価したところ元の化合物に比べ活性を 10 倍以上向上させることができた。現在本化合物との複合体の X 線結晶構造解析を実施中であり、デザインコンセプト通りの結合となっているか確認する予定である。テーマ 2~4) 報告すべき大きな進捗はないが、デザイン化合物の合成を中心に研究を進めている。なお、テーマ 2) に関しては、これまでの研究をまとめた論文を投稿中である。

テーマ 5 および 6) SDO とはタンパク質の表面、特にリガンド結合部位表面付近に位置する水分子がどのような配向を取りやすいかをあらわす物理量である。水分子の双極子モーメントの時間平均から算出され、リガンドの水素結合サイトやリガンド形状を示す指標となることが知られている。SDO の情報をドラッグデザインに取り込むべく、リガンド内の部分ダイポールと SDO の相関を解析しているが、現在のところ高い相関は得られていない。一方、結合エントロピーに関しては、リガンドがタンパク質に結合したときに受ける動的な制限をエネルギー化する検討を実施しているが、今のところ実験値と相関するようなデータは得られていない。

その他、共同研究として、JaspineB 阻害剤の結合様式の推定、E-selectin と sialyl LewisX ミミックとの結合様式の推定などを行い、論文として公表した。

## 2) 論文報告

### (ア) 著書

仲西 功 (分担執筆)、「くすりをつくる研究者の仕事」京都大学大学院薬学研究科編、(第5章)、化学同人.

### (ウ) 原著論文

- 1) Chanikarn Chantarasrivong, Akiharu Ueki, Ryutaro Ohyama, Johan Unga, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Yuriko Higuchi, Shigeru Kawakami, Hiromune Ando, Akihiro Imamura, Hideharu Ishida, Fumiyoshi Yamashita, Makoto Kiso, and Mitsuru Hashida. Synthesis and functional characterization of novel sialyl LewisX mimic-decorated liposomes for E-selectin-mediated targeting to inflamed endothelial cells.  
*Mol. Pharmaceutics*. 14, 1528–1537 (2017).
- 2) Hiroaki Ohno, Maho Honda, Naoka Hamada, Jun Miyagaki, Akira Iwata, Kazuhiro Otsuki, Toru Maruyama, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Shinsuke Inuki, Nobutaka Fujii, and Shinya Oishi. Identification of selective inhibitors of sphingosine kinases 1 and 2 through a structure–activity relationship study of 4-epi-jaspine B.  
*Bioorg. Med. Chem.* 25, 3046–3052 (2017).
- 3) Shinya Nakamura, Kazuko Shimada, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka, Isao Nakanishi. Computational study on the comparative differences in the activity of inhibitors of human versus rat alpha-glucosidase.  
*Open J. Med. Chem.* 7, 19–28 (2017).
- 4) Shinya Nakamura, Rie Ohmura, Isao Nakanishi. An interaction-based approach for affinity prediction between antigen peptide and human leukocyte antigen using COMBINE analysis.  
*Chem-Bio Inform J.* 17, 93–102 (2017).
- 5) Shinya Nakamura, Hayao Kitayoshi, Isao Nakanishi. Improvement of pseudo-molecule generation on solvent dipole ordering virtual screening (SDO-VS).  
*J. Comp. Aided Chem.* 18, 149-158 (2017).

### (カ) 学会発表

- 1) 難波 佑輔, 中村 真也, 木下 誉富, 仲西 功. 「バーチャルスクリーニング法により得られた化合物の結合様式の妥当性の評価」.  
日本薬学会第137年会, 2017.3.24-27, 仙台.
- 2) 西脇 敬二, 出口 貴浩, 大東 可苗, 畑 悠佑, 中村 真也, 村田 和也, 松

田 秀秋, 仲西 功. 「Hydroxychavicol をシードとした XO 阻害化合物の探索研究」.

日本薬学会第 137 年会, 2017.3.24-27, 仙台.

- 3) 露口 正人, 平澤 明, 仲庭 哲津子, 櫻井 淳史, 仲西 功, 木下 誉富.  
「CK 2 $\alpha$ 1-hematein の結合を変化させる間接的要因」.

日本蛋白質科学会年会, 2017.5.22, 仙台.

- 4) 中川 愛理, 吉岡 賢司, 露口 正人, 木下 誉富, 中村 真也, 西脇 敬二, 仲西 功. 「プリン骨格を有する化合物をシードとする新規 CK2 阻害剤の構造活性相関研究」.

日本薬学会近畿支部大会, 2017.10.14, 神戸.

- 5) 露口 正人, 仲西 功, 木下 誉富. 「ATP 部位及びアロステリック部位に結合する CK2 $\alpha$ 1 阻害剤」.

日本結晶学会年会, 2017.11.23-24, 広島.

#### 4) 各種委員会委員などの兼務業務

日本薬学会構造活性相関部会 常任幹事

日本薬学会代議員

科学研究費委員会専門委員

奈良県立奈良高等学校 SSH 運営委員

## 細胞生物学研究室（益子 高 教授、原 雄大 助教）

### 1) 平成 29 年度研究報告

研究室では、CD98 heavy chain (CD98hc): Solute carrier (SLC) 3A2、CD98 light chain (CD98lc): SLC7A ファミリー、CD44 ヒアルロン酸受容体、Human epidermal growth factor receptor (HER) ファミリー、肝細胞増殖因子 (HGF) 受容体 (MET)、アデノシン受容体 (ADORA2A)、等の細胞膜、及び Exosome<sup>9</sup>での着目した制癌及び免疫学的研究を行っている。既に、全てのタイプの細胞表面タンパク質 (I, II, IVa, IVb) に対する効率的な特異的モノクローナル抗体 (mAb) 作製法として、GFP 融合標的分子発現ラット肝癌細胞をラットに免疫する方法を樹立、抗体医薬品開発に向けた総説を発表 (Masuko T, Cancer Science 2010) している。CD98 は 1 種類の CD98hc が 6 種類 (LAT1 や xCT 等) の CD98lc のいずれかと S-S 結合した Heteromeric amino-acid transporters (HATs) であり、CD98lc がトランスポーター活性、CD98hc が細胞表面への運搬活性を担う。最近、ワシントン大学との共同研究にて、必須アミノ酸輸送を担う LAT1 (SLC7A5) を分子標的とした ImmunoPET に関する論文を報告、カニクイザル前臨床試験を計画している<sup>17</sup>。抗 LAT1 mAb は国際特許取得に向けた申請を完了した。シスチン-グルタミン酸交換輸送は CD98hc と CD98lc (xCT: SLC7A11) が S-S 結合した HATs により担われる。シスチンはグルタチオン (GSH) 合成に必要であり、酸化ストレス耐性要因となるため CD98hc-xCT の阻害は細胞内の GSH レベル減少による癌細胞増殖阻害に繋がることが予想される。慶応大学との共同研究にて、スプライシングで生じた CD44 (v8-9-10) と会合することで xCT が安定化、xCT 阻害が癌転移を抑制することを報告した<sup>1</sup>、また、CD44v 陰性の脳腫瘍では HER1 が xCT を安定化することも報告した。現在、CD44v を高発現するヒト転移胃癌の治療に、xCT 阻害剤を適用する臨床試験が施行されており、研究室では抗 xCT mAb の開発にも成功した<sup>1</sup>。更に、xCT 阻害剤スルファサラジンの抗腫瘍剤としての特許が最近、成立した<sup>5</sup>。今後、xCT-CD44v<sup>1</sup>に加え、CD98hc-LAT1<sup>4</sup>、癌細胞で高発現し LAT1 と協調的にアミノ酸輸送を行う ASCT2 (SLC1A5)<sup>7</sup>、HER3<sup>4,7,9,10</sup>、HER4<sup>3</sup>、MET<sup>7</sup>、EpCAM<sup>7</sup> 等が、化学療法や HER1、HER2 を分子標的とした低分子化合物療法や抗体療法<sup>9,10</sup>に抵抗性の乳癌、大腸癌、胆管癌等の癌幹細胞でも重要な役割を担う可能性を検証する。既に、抗 HER3 mAb の ImmunoPET<sup>4</sup>、抗 HER4 mAb の抗癌効果<sup>3</sup>を報告した。抗 PD-1 mAb オプジーボの免疫チェックポイント阻害による制癌効果が注目されるが、次世代の免疫チェックポイント分 ADORA2A を認識する mAb 作製に成功している<sup>6</sup>。また、肝細胞癌の診断、治療薬を目指した、抗 FGF19 mAb の開発にも着手している<sup>7</sup>。

## 2) 論文報告

### (ウ) 原著論文

- 1) Satoh R, Hagihara K, Matsuura K, Manse Y, Kita A, Kunoh T, Masuko T, Moriyama M, Moriyama H, Tanabe G, Muraoka O, Sugiura R. Identification of ACA-28, a 1'-acetoxychavicol acetate analogue compound, as a novel modulator of ERK MAPK signaling, which preferentially kills human melanoma cells.  
*Genes to cells: devoted to molecular & cellular mechanisms* 22, 608-618 (2017).
- 2) Thane M, Loilome W, Techasen A, Sugihara E, Okazaki S, Abe S, Ueda S, Masuko T, Namwat N, Khuntikeo N, Titapum A, Pairojkul C, Saya H, Yongvanit P. CD44variant-dependent redox status regulation in liver fluke-associated cholangiocarcinoma: a target for CCA treatment.  
*Cancer Sci.*107, 991-1000 (2016).
- 3) Okazaki S, Nakatani F, Masuko K, Tsuchihashi K, Ueda S, Masuko T, Saya H, Nagano O. Development of an ErbB4 monoclonal antibody that blocks neuregulin-1-induced ErbB4 activation in cancer cells  
*Biochem Biophys Res Commun.* 470, 239-44 (2016).

### (オ) 特許等知的財産

- 4) 発明の名称：抗腫瘍剤  
出願番号：特願 2011-005311, 特許第 6041333 号.  
出願日：平成 23 年 1 月 13 日, 登録日：平成 28 年 11 月 18 日.  
特許出願人  
学校法人近畿大学 (33%), リンク・ジェノミクス株式会社 (33%),  
学校法人慶應義塾大学 (34%).  
発明者 益子 高, 丹羽真一郎, 進藤孝之, 押野太智, 佐谷秀行, 永野 修,  
石本崇胤.

### (カ) 学会発表

第 76 回日本癌学会学術集会 (横浜) 2017 年 9 月 28~30 日.

- 5) Dual affinities of antibodies recognizing L-type amino acid transporter 1 against LAT1-CD98hc complex. L-type アミノ酸トランスポーター (LAT1)-CD98hc 複合体への抗 LAT1 抗体の二重親和性. Shiho Ueda, Akitaka Yamasaki, Takashi Masuko.

- 6) Epitope analysis of novel anti-HER3 rat mAb towards overcoming resistance of cancer cells against anti-HER2 drugs. 癌の抗 HER2 薬剤耐性の克服に向けた抗 HER3 mAb のエピトープ解析. Kouki Okita, Shiho Ueda, Kazuki Imai, Kenji Hirotsu, Takashi Masuko.
- 7) Production of monoclonal antibodies against fibroblast growth factor 19 (FGF19). 線維芽細胞増殖因子 19 (FGF19) に対するモノクローナル抗体作製. Yuta Hara, Shiho Ueda, Akitaka Yamasaki, Kenichi Fujita, Kazuto Nishio, Takashi Masuko.
- 8) Comprehensive analysis of cell-surface molecules in human colon cancers towards precision medicine. プレシジョン・メディシンに向けたヒト大腸癌表面分子の網羅的解析. Akitaka Yamasaki, Shiho Ueda, Kazuki Imai, Kouki Okita, Yuta Hara, Kenichi Fujita, Takashi Masuko.
- 9) Comprehensive analysis of cell-surface molecules and exosomes in human pancreatic cancers. ヒト膵臓癌表面分子とエクソソームの網羅的解析. Kazuki Imai, Shiho Ueda, Yuta Hara, Toshiyuki Ishiwata, Takashi Masuko.
- 10) Hybridoma transplantation-based analysis of receptors for sphingosine 1-phosphate. ハイブリドーマ移植によるリン酸化スフィンゴシン受容体の性状分析. Hiroshi Okura, Shiho Ueda, Hideki Yagi, Yuta Hara, Takashi Masuko.

### 3) 研究資金獲得状況

#### (イ) 受託研究

第一三共株式会社 (バイオ・癌免疫ラボラトリー 第一グループ)

- 1) anti-human LAT-1 のカニクイザル LAT1 への種交差性の検討.  
平成 26 年 11 月～平成 27 年 6 月.
- 2) 新規の抗 LAT1 抗体の取得.  
平成 27 年 9 月～平成 29 年 11 月.
- 3) Patritumab の affinity に及ぼす抗 HER1 または HER2 抗体の影響.  
平成 28 年 8 月 1 日～30 年 3 月 31 日.

#### 4) 各種委員会委員などの兼務業務 (学外の公的な委員)

- ・ 日本癌免疫学会評議員 (監事)、日本癌学会評議員
- ・ 日本国際賞 (Japan Prize) 推薦委員

### 1) 平成 29 年度業務報告

a) 我が国において、脱毛で悩んでいる人は約 1,200 万人にのぼり、年々増加傾向にあると言われている。最も症例の多い脱毛症は男性型脱毛症 (AGA) であるが、その他に脂漏性脱毛症や円形脱毛症などもある。また、脱毛症の原因として、男性ホルモン、遺伝、ストレス、食事などの生活習慣などが知られているが、ミネラルバランスも関与している可能性がある。特に、水銀やヒ素などの有害金属の毛髪濃度は曝露指標となるため、必須ミネラルも同時に取り込まれ毛髪へ排泄されている。したがって、毛髪は排泄器官の一つであるとも言われている。つまり、ミネラルは体内に取り込まれた後、血液を介して毛髪へ移行するため、毛髪中のミネラル量が脱毛の直接的な指標になる可能性がある。疾病には、体内の準主要ならびに微量元素のバランスが重要な役割を果たしていることから、ミネラルは過不足なく摂取することが必要であり、我が国において食事摂取基準が設定されている。一方、毛髪の構成成分は主にケラチンタンパク質であり、システイン含有量が 80~90%と高いのが特徴である。

今年度は毛髪中の必須ミネラルや有害ミネラルの測定およびアンケート調査に同意が得られた人を対象に、毛髪中におけるミネラル濃度を測定し、毛髪中のミネラル量と疾患や生活習慣に関するアンケート調査との関連性について検討した。

b) 我が国の大学生における敏捷性に関する項目は上昇傾向にあるが、運動能力は低下傾向にあると言われている。また、厚生労働省による体力・運動能力調査によると昭和 60 年頃に比べて、運動能力が低下していると報告されている。一方、うつ病の患者数は増加傾向にあり、この要因の一つとして、運動不足によるストレスの増加があり、両者には関連性があるものと思われる。

一方、生活習慣病を未然に予防するためには、メタボリックシンドロームの罹患者やその予備群を早期に見つけ出すことが重要である。我が国では 2008 年 4 月に、特定健診・保健指導が開始され、生活改善のための介入が積極的に実施されている。しかし、生活習慣は若年期において定着するため、生活習慣病の予防をいう視点から、より年齢が低い時期から健康意識を向上させるための取り組みが必要である。これまでに、大学生の体格調査ならびに食習慣、運動習慣などに関するアンケート調査を行い、生活習慣や理想とする体格（減量傾向の防止）に関して介入を行ってきた。

今年度はアンチエイジングおよび生活習慣病予防に有益なデータを得ることを目的とし、大学生に対し生活習慣に関するアンケートおよび体格調査を行い、

性別、前後期別、居住形態別、文理別に生活習慣の現状を把握し、若年期からの健康保持に必要な動機づけや大学生の運動能力の推移および運動能力と精神的健康度との関連性を明らかにすることを目的として、大規模な追跡調査を実施した。

## 2) 論文報告

### (ア) 原著論文

- 1) Ogata F, Nagai N, Kawasaki N. Adsorption Capability of Cationic Dyes (Methylene Blue and Crystal Violet) onto Poly- $\gamma$ -Glutamic Acid. *Chem Pharm Bull.* 65(3), 268-275 (2017).
- 2) Ogata F, Toda M, Otani M, Kawasaki N. Granulation of Cobalt-containing Nickel Hydroxide with Polyethylene Terephthalate and its Phosphate Ion Adsorption Capability. *J Water Environ Technol.* 15(1), 22-34 (2017).
- 3) Ogata F, Satoh R, Kita A, Sugiura R, Kawasaki N. Evaluation of a Novel Method for Measurement of Intracellular Calcium Ion Concentration in Fission Yeast. *J Toxicol Sci.* 42(2), 159-166 (2017).
- 4) Ogata F, Ueta E, Toda M, Otani M, Kawasaki N. Adsorption of Phosphate Ions from an Aqueous Solution by Calcined Nickel-cobalt Binary Hydroxide. *Water Sci Technol.* 75(1), 94-105 (2017).
- 5) Ogata F, Nakamura T, Ueta E, Nagahashi E, Kobayashi Y, Kawasaki N. Adsorption of Tungsten Ion with a Novel Fe-Mg Type Hydrotalcite Prepared at Different  $Mg^{2+}/Fe^{3+}$  Ratios. *J Environ Chem Engineer.* 5, 3083-3090 (2017).
- 6) Nagai N, Ogata F, Deguchi S, Ueno A, Kawasaki N, Ito Y. Combination Ointment Containing Solid Tranilast Nanoparticles and Dissolved Sericin is Efficacious for Treating Skin Wound-healing Deficits and Redness in Diabetic Rats. *Biol Pharm Bull.* 40(4), 444-150 (2017).
- 7) Nagai N, Ogata F, Otake H, Kawasaki N, Nakazawa Y, Kanai K, Okamoto N, Shimomura Y. Co-instillation of Nano-solid Magnesium Hydroxide Enhances Corneal Permeability of Dissolved Timolol. *Experiment Eye Res.* 165, 118-124 (2017).
- 8) Ogata F, Obayashi M, Nagahashi E, Nakamura T, Kawasaki N. Effects of Water Addition to Prevent Deterioration of Soybean Oil by Calcium Silicate

Adsorbent.

*J Oleo Sci* (2017) in press.

- 9) Nakamura T, Yoshida E, Fujie T, Ogata F, Yamamoto C, Kawasaki N, Kaji T. Synergistic Cytotoxicity Caused by Forming a Complex of Copper and 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline in Cultured Vascular Endothelial Cells  
*J Toxicol Sci.* (2017) in press.
- 10) Ogata F, Ueta E, Kawasaki N. Characteristics of a Novel Adsorbent Fe-Mg-Type Hydrotalcite and its Adsorption Capability of As(III) and Cr(VI) from Aqueous Solution  
*J Ind Engineer Chem.* (2017) in press.
- 11) 緒方文彦, 林 友典, 平田敦士, 能登啓介, 松岡 寛, 川崎直人. 簡易懸濁法適応時における NaCl の影響およびチューブ通過性に関する基礎的検討.  
*臨床環境医学*, 26(1), 45-54 (2017).
- 12) 山城海渡, 緒方文彦, 川崎直人. 花粉症の発症と毛髪中ミネラル濃度, 生活習慣および加齢との関連性.  
*薬学雑誌*, 137(8), 1035-1040 (2017).
- 13) 長井紀章, 真野 裕, 船上仁範, 緒方文彦, 伊藤吉将, 川崎直人. 納豆菌酵素発酵代謝 (NFE) エキスが SHR および SHR-SP ラットの血圧へ与える影響.  
*医療薬学*, 43(2), 72-79 (2017).

#### (イ) 学会発表

- 1) 川崎直人, 山城海渡, 緒方文彦. 毛髪中の金属濃度測定による花粉症発症の予測に関する研究.  
日本薬学会第 137 年会, 横浜, 2017 年 3 月.
- 2) 緒方文彦, 林 友典, 平田敦士, 能登啓介, 松岡 寛, 川崎直人. 簡易懸濁法適用時における NaCl の影響およびチューブ通過性に関する基礎研究.  
日本薬学会第 137 年会, 横浜, 2017 年 3 月.
- 3) 長井紀章, 真野 裕, 船上仁範, 緒方文彦, 伊藤吉将, 後藤和子, 川崎直人. 納豆による高血圧予防効果の解明: 納豆菌酵素発酵代謝物は本態性高血圧の発症を抑制する.  
日本薬学会第 137 年会, 横浜, 2017 年 3 月.
- 4) 西村哲治, 鈴木俊也, 川元達彦, 小林 浩, 高木総吉, 森田久男, 石橋融子, 川崎直人, 北村壽朗. 環境試験法 水質試験法 アルデヒド類.

- 日本薬学会第 137 年会, 横浜, 2017 年 3 月.
- 5) 安田明日香, 松谷 定, 五十嵐健祐, 阿部真也, 吉町昌子, 川崎直人, 後藤輝明. 尿糖試験紙実施による生活習慣の意識変化.  
日本薬学会第 137 年会, 横浜, 2017 年 3 月.
  - 6) 緒方文彦, 戸田 徳, 大谷昌司, 川崎直人. ポリエチレンテレフタレートを用いたニッケル - コバルト複合水酸化物の造粒およびそのリン酸イオン吸着能.  
第 51 回日本水環境学会年会, 熊本, 2017 年 3 月.
  - 7) Kawasaki N, Ogata F, Nakamura T. Development of Novel Carbonaceous Materials for Removal of Dyes in Water.  
The 4th Environmental Asia International Conference, Bangkok, 2017 年 6 月.
  - 8) 川崎直人, 緒方文彦, 山城海渡. 毛髪中ミネラル濃度と疾病ならびに生活習慣との関連性.  
第 44 回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2017 年 7 月.
  - 9) 緒方文彦, 佐藤亮介, 萩原加奈子, 杉浦麗子, 川崎直人. メタロミクス研究をめざした細胞内金属イオン濃度の新規定量法開発.  
第 44 回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2017 年 7 月.
  - 10) 緒方文彦, 川上真理奈, 中村武浩, 川崎直人. 新規 Fe-Mg 型ハイドロタルサイトによるタングステンの吸着能.  
フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2017 年 8 月.
  - 11) 植松勇伍, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. バジルシードによるストロンチウム及びセシウムイオンの吸着能.  
フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2017 年 8 月.
  - 12) 小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 永橋瑛梨, 川崎直人. アルカリ水熱処理により創製したフライアッシュ由来ゼオライトへの鉛イオン吸着能.  
フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2017 年 8 月.
  - 13) 永橋瑛梨, 緒方文彦, 中村武浩, 小林悠平, 川崎直人. フェノール性の天然高分子化合物による亜鉛の吸着能.  
フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2017 年 8 月.
  - 14) 山城海渡, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 見た目のアンチエイジングのための毛髪中ミネラル濃度の適用に関する研究.  
フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2017 年 8 月.
  - 15) 中村武浩, 吉田映子, 滝田 良, 緒方文彦, 川崎直人, 内山真伸, 鍛冶利幸. 血管内皮細胞の増殖を強力に促進する亜鉛錯体.  
フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 仙台, 2017 年 8 月.
  - 16) 緒方文彦, 假屋幸音, 中村武浩, 川崎直人. Fe-Mg 系層複水酸化物に対

する無機態窒素の吸着機構に関する研究.

第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 神戸, 2017 年 10 月.

- 17) 小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. アルカリ水熱処理により創製したフライアッシュ由来ゼオライトへの鉛イオンおよび水銀イオンの吸着能.

第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 神戸, 2017 年 10 月.

- 18) 植田絵里美, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 粘土鉱物の物理化学的性質と染料除去との関連性.

第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 神戸, 2017 年 10 月.

- 19) 永橋瑛梨, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 炭化処理したリグニンへの亜鉛の吸着挙動.

第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 神戸, 2017 年 10 月.

- 20) 川崎直人, 緒方文彦, 中村武浩. 毛髪中のミネラル濃度の測定による健康指標への適用.

第 76 回日本公衆衛生学会総会, 鹿児島, 2017 年 11 月.

### 3) 研究資金獲得状況

#### (ア) 公的資金

##### ①科学研究費補助金

- 1) 基盤研究 (C) (平成 27 年度～平成 29 年度)

研究代表者: 川崎直人

研究課題名: 持続可能な開発のためのバイオマスを用いた希少金属 (レアアース) の回収研究

金額: 80 万円 (平成 29 年度)

#### (イ) 受託・寄付研究

受託研究: 5 件

寄付研究: 1 件

### 4) 各種委員会委員などの兼務業務 (学外の公的な委員)

- ・日本公衆衛生学会 理事・代議員
- ・日本公衆衛生学会「薬剤師のあり方委員会」委員長
- ・日本水環境学会関西支部・理事・副支部長
- ・日本薬学会 環境・衛生部会「試験法出版委員会」委員
- ・日本薬学会 環境・衛生部会「水質試験法専門委員会」委員
- ・日本薬学会 環境・衛生部会「試験法用語専門委員会」委員

- 日本毒性学会 評議員
- 日本健康体力栄養学会 幹事

## 薬用資源学研究室（村田和也 准教授、島倉知里 助手）

### 1) 平成 29 年度業務報告

今年度は主に「アンチエイジング素材の探索研究」を実施したので、概要を報告する。アンチエイジング素材探索のターゲットが種々ある中で、研究室で継続して研究している「血流改善」および「認知症改善」の二つに着目した研究について述べる。

初めに、血流改善においては血液レオロジー改善という観点から、マイクロチャンネル通過時間短縮・血小板凝集抑制作用を検証した。用いた素材はアサナ（インドキノキ、*Pterocarpus marsupium*）で、インドにおいて糖尿病治療に用いられているマメ科の植物である。アサナ心材から 50%エタノール抽出エキス（PM-ext）を調製し、これを LPS 誘発 DIC（播種性血管内凝固症候群）ラットに 50、200 および 500 mg/kg で一週間経口投与後血液を採取し、マイクロチャンネル通過時間を測定したところ、コントロール群（1406 秒）に対し、626 秒（500 mg/kg）と大幅な通過時間短縮を認めた。この結果から PM-ext の前投与により血液レオロジーが改善し、特に微小循環器系における血流が改善することが明らかとなった。この際、DIC 誘発によって減少した血小板数 ( $70.1 \times 10^4/\mu\text{l}$  から  $30.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ ) が、PM-ext 500 mg/kg 投与で  $59.6 \times 10^4/\mu$  まで回復していたことから、血液レオロジー改善作用は血小板凝集抑制によるものと推測された。血小板凝集抑制作用を指標に有効成分を探索した結果、アサナ含有成分として知られるプテロスチルベン（pterostilbene）を同定し、50  $\mu\text{M}$  で約 90%の作用を示した。これらの結果から、アサナは血液レオロジー改善素材として有望であることを明らかにした [Natural Product Communications, 12, 1089-1093 (2017)]。

第二に、認知症改善素材の探索においては、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を指標に、アジアで用いられるスパイス類 15 種をスクリーニングした。その結果、ショウガ科植物ハナショウガ（白ウコン、*Zingiber zerumbet*）の酢酸エチルエキスに 250  $\mu\text{g/ml}$  で約 60%の比較的高い阻害作用を見いだした。阻害作用を指標に有効成分を探索した結果、フラボンモノ配糖体アフゼリン（afzelin）を有効成分の一つとして同定した。アフゼリンは 100  $\mu\text{M}$  で 45.9%の阻害作用を見いだした。さらに、アフゼリンはブチリルコリンエステラーゼに対しても 100  $\mu\text{M}$  で 36.8%の阻害作用を有することを見いだした。ブチリルコリンエステラーゼは、進行した認知症において優位なアセチルコリン分解酵素として考えられていることから、ハナショウガエキスおよびアフゼリンが、広範囲の認知症改善に効果があることが示唆された。ハナショウガエキスおよびアフゼリンにアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を見

いだしたのは今回が初めてであり、ハナショウガの継続的な摂取により、認知症改善が期待できることを明らかにした [ibid., 12, 1053-1056 (2017)]。

## 2) 論文報告

### (イ) 総説

村田和也, 松田秀秋. スパイス類由来揮発性成分の機能性について～認知症予防効果～.

*Aroma Research*. 71 (Vol.18 No.3), 35 (2017).

### (ウ) 原著論文

- 1) Murata K, Ishida Y, Nishio A, Nakagawa S, Kawamoto H, Matsuda H. Screening of spice extracts possessing anti-acetylcholinesterase activity and active principle of bitter ginger, rhizome of *Zingiber zerumbet*.  
*Nat Prod Comm*. 12, 1053-1056 (2017).
- 2) Murata K, Deguchi T, Yasuda M, Endo R, Fujita T, Matsumura S, Yoshioka Y, Matsuda H. Improvement of blood rheology by extract of Asana, *Pterocarpus marsupium*. -Suppression of platelet aggregation activity of extract from Asana heartwood and pterostilbene, a main stilbene in the extract-.  
*Nat Prod Comm*. 12, 1089-1093 (2017).
- 3) Murata K, Iida D, Ueno Y, Samukawa K, Ishizaka T, Kotake T, Matsuda H. Novel polyacetylene derivatives and their inhibitory activities on acetylcholinesterase obtained from *Panax ginseng* roots.  
*J Nat Med*. 71, 114-122 (2017).
- 4) Kawakami H, Goto SG, Murata K, Matsuda H, Shigeri Y, Imura T, Inagaki H, Shinada T. Isolation of biologically active peptides from the venom of the Japanese carpenter bee *Xylocopa appendiculata*.  
*J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 23. 29-40 (2017).
- 5) Itoh K, Murata K, Sakaguchi N, Akai K, Yamaji T, Shimizu K, Isaki K, Matsukawa T, Kajiyama S, Fumuro M, Iijima M, Matsuda H. Inhibition of advanced glycation end products formation by *Mangifera indica* leaf extract.  
*J Plant Stud*. 6, 102-107 (2017).
- 6) Itoh K, Murata K, Futamura-Masuda M, Deguchi T, Ono Y, Eshita M, Fumuro M, Iijima M, Matsuda H. Inhibitory activity of *Citrus madurensis* ripe fruits extract on antigen-induced degranulation in RBL-2H3 cells.  
*J Plant Stud*. 6, 23-30 (2017).

## (カ) 学会発表

- 1) 川本宏和, 野呂伊吹, 村田和也, 松田秀秋, 竹下文章. 薬用人参 (*Panax ginseng*) の香気成分に関する研究 —抗アルツハイマー型認知症作用—. 第46回生薬分析シンポジウム, 大阪, 2017.
- 2) 山田貴代, 奥山真衣, 茂山香菜恵, 川本宏和, 出口貴浩, 二村めぐみ, 横田麻美, 村田和也, 松田秀秋. 「歯木」として薬用利用された天然物資源の口臭抑制作用に関する研究 —抗菌作用—. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会, 神戸, 2017.
- 3) 川本宏和, 野呂伊吹, 村田和也, 竹下文章, 松田秀秋. 薬用人参 (*Panax ginseng*) の香気成分に関する研究 —抗アルツハイマー型認知症作用—. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会, 神戸, 2017.
- 4) 出口貴浩, 宮本佳奈, 麻原圭人, 吉岡百合, 藤田貴則, 村田和也, 松田秀秋. アサナ (*Pterocarpus marsupium*) の抗糖化作用. 日本生薬学会第64回年会, 千葉, 2017.
- 5) 川本宏和, 竹下文章, 野呂伊吹, 松田秀秋, 村田和也. 薬用人参 (*Panax ginseng*) の香気成分に関する研究 —抗アルツハイマー型認知症作用—. 日本生薬学会第64回年会, 千葉, 2017.
- 6) 出口貴浩, 宮本明音, 宮本佳奈, 白井志歩, 麻原圭人, 吉岡百合, 藤田貴則, 村田和也, 松田秀秋. アサナ (*Pterocarpus marsupium*) 心材の皮膚老化抑制作用—抗酸化作用について—. 日本生薬学会第64回年会, 千葉, 2017.
- 7) 横田(本田)麻美, 村田和也, 二村(増田)めぐみ, 川本宏和, 出口貴浩, 茂山香菜恵, 長濱真輝, 谷奥美帆, 松田秀秋, 本田俊一. 「歯木」として薬用利用された天然物資源の口臭抑制作用に関する研究. 日本口臭学会第8回学術大会, 岡山, 2017.
- 8) 川本宏和, 村田和也, 横田麻美, 二村めぐみ, 茂山香菜恵, 谷奥美帆, 長濱真輝, 松田秀秋. 「歯木」として薬用利用された天然物資源の口臭抑制作用に関する研究—伝統的7種「歯木」のスクリーニング試験—. 日本薬学会第137年会, 仙台, 2017.
- 9) 伊藤仁久, 村田和也, 中垣友太, 清水彩加, 高田雄輔, 志水恒介, 松川哲也, 梶山慎一郎, 文室政彦, 飯嶋盛雄, 松田秀秋. 未利用農産資源の機能性素材としての開発研究 —マンゴー葉のリパーゼ阻害作用—. 日本薬学会第137年会, 仙台, 2017.
- 10) 出口貴浩, 村田和也, 藤本侑希, 松村晋一, 吉岡百合, 藤田貴則, 松田秀秋. アサナ (*Pterocarpus marsupium*) 心材の皮膚老化抑制作用. 日本薬学会第137年会, 仙台, 2017.

11) 松村晋一, 吉岡百合, 財満信宏, 森本正則, 村田和也, 松田秀秋. セサミン・セサモリンの脳内移行におよぼすウコン由来ターメロン高含有画分の影響.

日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017.

12) 関口富美子, 野田紗友理, 大野 堇, 村田和也, 松田秀秋, Nguyen, HD, 豊岡尚樹, 川畑篤史. 新規 T 型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル阻害薬 6-prenylnaringenin はカンナビノイド CB1 受容体を介して神経前駆様 NG108-15 細胞の神経突起伸張を促進する.

第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, 2017.

### **3) 研究資金獲得状況**

#### **(イ) 受託・寄付研究**

民間企業および奈良県からの受託・寄付研究 11 件を獲得した。

#### **4) 各種委員会委員などの兼務業務（学外の公的な委員）**

日本生薬学会；関西支部委員

生薬分析シンポジウム；幹事

### 1) 平成 29 年度業務報告

a) スッポンコラーゲンを含む化粧品初の製品（美容液）がクロモンコスメティック社から上市されておおよそ 4 年が経ち、シリーズ累計販売個数 10 万を超える人気シリーズに成長した。平成 29 年 9 月にエンリッチクリームをラインナップに加え、また、ジェルエッセンスも処方変更してシリーズ全商品のパッケージをフルリニューアルした。養殖ブリ皮から抽出したコラーゲンを使用した商品についてはヘアミストが愛しとーとから販売されてきたが、フェザー社からハンドエッセンスおよびシャンプーが発売となり各種メディアに取り上げられた。ブリコラーゲンでは、化粧品だけでなく、アパレル商品のコラーゲン&シルク加工法も開発し、ロートレアモンからタンクトップおよびカットソーが発売され全国百貨店等で販売されている。これを受けて、コラーゲン供給を行うため UHA 味覚糖では奈良工場内に近大マグロ皮由来コラーゲンの製造ラインを設置したが、ブリ皮由来コラーゲンの製造も開始した。ここで製造されたコラーゲンを使用したリップスクラブはリニューアルし、リップエッセンスを追加した。

b) カナダケベック州のメープルサップ、メープルシロップ、メープルシュガーを用いて、これらの糖吸収抑制作用、抗癌作用ならびに抗浸潤作用などを見いだしている。前者については、候補物質を絞り込み、粗精製物を得る段階になった。また、この物質は天然のメープルサップから得た酵素群を用いて安価に製造できることがわかったため、メープルファームズジャパン社、米国バスコム社と共同でハイグレードなメープルシロップの製造方法に関する共同研究を開始した。一方、後者については、特定グレードにおいて特に抑制作用が強いことがわかっており、そのグレードのメープルシロップを粗分画し、抑制作用が強い分画を見いだしている。また、同グレードの有機溶媒抽出により、膵臓癌細胞に対して抗腫瘍効果を示す抽出物を見出している。

c) 酸素を減少させた脱気水を用いて鶏を飼育することにより、該鶏が産む鶏卵のコレステロールをコンスタントにおおよそ 20%低減できることを見出し、高島屋本店、黒門市場、東大阪市関連施設等で販売している。現在、飼育に用いる脱気水自体に注目が集まり始めたことから、通常水と脱気水中の脂肪酸の分解の程度を LC-MS を用いて比較したところ、酸素を抜くことで分解を抑制できることがわかり、現在、ペットボトル入り飲用水として脱気水を販売する準備が開始された。

d) ラットを使用してストレスマーカー探索を行い、単回ストレスで正常時よりも増加し、反復ストレスで消失する成分を見いだしている。また、同成分が抗不安作用を持つことが確認された。現在、国内の大手分析センターとストレス診断法の確立に関する共同研究の準備を行っている。

## 2) 論文報告

### (ウ) 原著論文

- 1) Yamamoto T, Nakanishi S, Mitamura K, Taga A. Shotgun label-free proteomic analysis for identification of proteins in HaCaT human skin keratinocytes regulated by the administration of collagen from soft-shelled turtle.  
*J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* in press
- 2) Nagai N, Yamamoto T, Mitamura K, Taga A. Proteomic profile of the lens in a streptozotocin-induced diabetic rat model using shotgun proteomics.  
*Biomed Rep.* 7, 445-450 (2017).
- 3) Tanaka S, Dohi T, Aizawa SI, Kemmei T, Terashima H, Taga A, Yamamoto A, Kodama S. Simultaneous determination of alcohols including diols and triols by HPLC with ultraviolet detection based on the formation of a copper(II) complex.  
*J Sep Sci.* 40, 4168-4175 (2017).
- 4) Yamamoto T, Sato K, Kubota Y, Mitamura K, Taga A. Effect of dark-colored maple syrup on cell proliferation of human gastrointestinal cancer cell.  
*Biomed Rep.* 7, 6-10 (2017).

### (オ) 特許等知的財産

- 1) 発明の名称：コラーゲン組成物  
出願人：学校法人近畿大学，ユーハ味覚糖。  
発明者：多賀 淳，山本哲志（近畿大学薬学部），鹿島康浩，土井 聡，松川泰治，山田泰正，山田一郎（ユーハ味覚糖）。  
出願番号：PCT/JP2017/086110

### (カ) 学会発表

- 1) Yamamoto T., Mitamura K., Taga A. The effect of cyclophilin A on cell invasion of colorectal cancer cells.  
22nd World Congress on Advances in Oncology and 20th International Symposium on Molecular Medicine. Athens (Greece), 2017年10月.

- 2) Kubota C., Yamamoto T., Taga A. The effect of maple syrup extract on cell proliferation of malignant melanoma cells.  
22nd World Congress on Advances in Oncology and 20th International Symposium on Molecular Medicine. Athens (Greece), 2017年10月.
- 3) 三田村邦子, 森 莉子, 上田麻美子, 亀井美希, 池川繁男. LC/MS/MS による乾燥尿ろ紙中抱合型テトラヒドロコルチコステロイド定量法の開発.  
日本臨床化学会第57回年次学術集会, 札幌, 2017年10月.

#### **(キ) 講演会その他発表**

- 1) 多賀 淳, 近の鶏卵(近大発たまご)の開発.  
第14回日本たまご研究会 (Egg Science Forum 2017), 京都, 2017年11月.

### **3) 研究資金獲得状況**

#### **(ア) 公的資金**

##### **① 科学研究費補助金**

- 1) 基盤研究 (C) (平成27年度～平成29年度)  
研究代表者: 山本 哲志  
研究課題名: 膵臓癌細胞特異糖鎖修飾ルミカンを標的とした新規膵癌早期発見  
法の開発  
金額: 143万円 (平成29年度)

#### **(イ) 受託・寄付研究**

受託研究: 5件  
寄付研究: 1件

### **4) 各種委員会委員などの兼務業務(学外の公的な委員)**

- ・ 奈良県保健研究センター及び奈良県景観・環境総合センター調査研究評価委員会 委員

## 医薬品化学研究室（前川智弘 准教授、中村 光 助教）

### 1) 平成 29 年度業務報告

報告者の研究室では、官能基の新たな反応性に着目した反応開発や既存の手法とは異なった経路での複素環の合成研究を行っている。以下に本年度進展が見られた研究内容について報告する。

近年に当研究室では、ケトキシムに三フッ化ホウ素エーテル錯体とアジ化試薬としてアジドトリメチルシランを用いることで、収率よく 1,5-二置換テトラゾールに変換できる反応条件を見つけている。最適化された条件を用いることで、種々の官能基を持つケトキシムからテトラゾールを得ることができた。中でも、高温ではアジ化剤と反応することが知られている、アルキンやニトリルを持つ化合物においても、本手法は室温で反応が進行するため、ケトキシムが選択的に反応し目的のテトラゾールを得ることができる。最近では新たな知見として、大員環のケトキシムでは環のサイズが一つ増えたテトラゾールだけでなく、環のサイズが二つ増えたテトラゾールが中程度の収率で得られた。これは転位が 2 度進行することで生成したと考えられ興味深い結果であり、今後はこの新たな反応性に関する検討を続ける予定である。

次に超原子価ヨウ素試薬を利用した研究に関して、アルドキシムからカルボン酸に変換する反応をまとめ報告した。この反応の特徴は、室温下で反応を行うことができ、また酸化されやすい官能基として知られるベンジルアルコールなどが共存しても、アルドキシムが高選択的に酸化されカルボン酸に変換できることが挙げられる。また、超原子価ヨウ素試薬をカルコンに用いる複素環合成の開発において、本年度はベンゾフラン類の合成を精力的に行った。これまでの結果、目的の 3-アシルベンゾフランだけでなくその前駆体が安定に単離できることができた。この前駆体は 3-アシルベンゾフランだけでなく、2 位と 3 位に置換基を持つベンゾフランに変換可能であることを明らかにし、種々のベンゾフラン類の合成を行った。

ジオールの保護基であるメチレンアセタールは、強塩基性条件から中程度の酸性条件まで幅広い範囲で非常に安定な保護基として知られているが、その高い安定性から脱保護には強酸性条件が一般的に用いられている。これまでに、PhSCH<sub>2</sub>OMe と 1,3-dibromo-4,4-dimethylhydantoin の組み合わせ試薬を用いることで、温和な条件下、ジオールをメチレンアセタールに変換できることを報告している。さらにメチレンアセタールをブロモホルメート体とブロモヒドリン体が得られることも分かっている。本手法で得られるブロモホルメート体の活用として、反応系中でブロモホルメート体形成後に塩基を加えることで、高収率でエポキシ体に変換できる条件を新たに確立した。

## 2) 論文報告

### (ア) 学会発表

- 1) Tomohiro Maegawa, Misa Nogata, Takaya Honda, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki. 2-Arylquinoline Synthesis from Cbz-Protected 2-Aminochalcone Mediated by  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .  
*Heterocycles*. 95, 608-614 (2017).
- 2) Yasuyoshi Miki, Yukari Hirata, Noriko Makino, Yuuka Hirose, Misa Nogata, Akira Nakamura, Hiromi Hamamoto, Tomohiro Maegawa. Halogenation of Dimethyl Indole-2,3-dicarboxylates Using  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  and Alkali Metal Halide.  
*Heterocycles*. 94, 1269-1279 (2017).
- 3) Reiya Ohta, Yuichi Kuboki, Yuki Yoshikawa, Yasuyuki Koutani, Tomohiro Maegawa, Hiromichi Fujioka. Versatile and chemoselective synthesis of fluorinated methyl ethers from methoxymethyl ethers.  
*J. Fluorine Chem.* 201, 1–6 (2017).
- 4) Tomohiro Maegawa, Misa Nogata, Yuuka Hirose, Shun Ohgami, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki, Hiromichi Fujioka. Transformation of Methylene Acetals to Bromoformates with a Combination of Trimethyl(phenylthio)silane and *N*-Bromosuccinimide.  
*J. Org. Chem.* 82, 7608–7613 (2017).
- 5) Akira Nakamura, Satoshi Tanaka, Akira Imamiya, Reo Takane, Chiaki Ohta, Kazuma Fujimura, Tomohiro Maegawa Yasuyoshi Miki.  
Synthesis of 3-acylindoles by oxidative rearrangement of 2-aminochalcones using a hypervalent iodine reagent and cyclization sequence.  
*Org. Biomol. Chem.* 15, 6702–6705 (2017).
- 6) Akira Nakamura, Hodaka Kanou, Junki Tanaka, Akira Imamiya, Tomohiro Maegawa Yasuyoshi Miki. A mild method for synthesizing carboxylic acids by oxidation of aldoximes using hypervalent iodine reagents.  
*Org. Biomol. Chem.* 2018, in press

### (カ) 学会発表

- 1) 第15回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京) 5月.  
カルコンの転位反応を利用した複素環の新規合成法開発. ○中村 光, 田中智士, 今宮彰良, 坂井田 楓, 高子怜大, 三木康義, 前川智弘.
- 2) 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム (大阪) 8月.  
2-ヒドロキシカルコンの転位反応を用いるベンゾフランの合成研究. 中村 光, ○今宮彰良, 坂井田 楓, 三木康義, 前川智弘.

- 3) 第 37 回有機合成若手セミナー (京都) 8 月.  
PhSTMS と NBS を用いたメチレンアセタールの新規変換反応. 前川智弘, 野方美沙, ○廣瀬優香, 中村 光, 三木康義, 藤岡弘道.
- 4) 第 37 回有機合成若手セミナー (京都) 8 月.  
カルコンの超原子価ヨウ素試薬による転位反応を利用したベンゾフラン合成. 中村 光, ○今宮彰良, 坂井田 楓, 谷上絢一, 三木康義, 前川智弘.
- 5) 26<sup>th</sup> International Society of Heterocyclic Chemistry (ドイツ) 9 月.  
Halogenation of Dimethyl Indole-2,3-dicarboxylate Using Phenyliodine Diacetate and Alkali Metal Halides. Tomohiro Maegawa, Akira Nakamura, Noriko Makino, ○Yasuyoshi Miki.
- 6) 8th International Meeting on Halogen Chemistry (名古屋) 9 月.  
Novel Transformation of Methylene Acetals Using Trimethyl(phenylthio)silane and N-Bromosuccinimide. Tomohiro Maegawa, Misa Nogata, ○Yuuka Hirose, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki, Hiromichi Fujioka.
- 7) 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸) 10 月.  
Beckmann 型の転位反応を利用した 1,5-二置換テトラゾール類の合成研究. ○中村 光, 柳綾沙美, 森下かんな, 前川智弘.
- 8) 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸) 10 月.  
超原子価ヨウ素試薬を用いたベンジルアルコール類からの直接的臭素化反応の開発. 柴田彩杏, ○北本沙羅, 藤村一真, 濱本博三, 中村 光, 三木康義, 前川智弘.
- 9) 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸) 10 月.  
NBS と PhSTMS を用いたメチレンアセタールからブロモホルメートへの変換反応における活性種に検討. 前川智弘, 野方美沙, ○廣瀬優香, 中村 光, 三木康義, 藤岡弘道.
- 10) 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸) 10 月.  
経口投与化を目指したペメトレキセドのモノメドキシミル及びジメドキシミルエステルプロドラッグの合成と評価. 宮崎杏奈, 稲本浄文, 太田彪嗣, 大林優夢, 坂井裕美, 中村 光, 前川智弘, 大鳥 徹, 松山賢治, 來海徹太郎.
- 11) 第 47 回複素環化学討論会 (高知) 10 月.  
ケトキシムの転位反応を利用した 1,5-二置換テトラゾールの合成研究. ○中村 光, 柳綾沙美, 森下かんな, 前川智弘.
- 12) 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム (富山) 11 月.

超原子価ヨウ素試薬を用いるアルコキシベンジルアルコールの脱ヒドロキシメチルブロモ化反応. 柴田彩杏, 北本沙羅, 藤村一真, 濱本博三, 中村 光, 三木康義, ○前川智弘.

- 13) 第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム (名古屋) 11 月.  
経口投与化を目指したペメトレキセドのモノメドキシミル及びジメドキシミルエステルプロドラッグの合成と評価. ○佐野令奈, 富田英里, 葉山 登, 宮崎杏奈, 稲本浄文, 太田彪嗣, 大林優夢, 坂井裕美, 中村光, 前川智弘, 大鳥 徹, 松山賢治, 來海徹太郎.
- 14) 日本薬学会 第 138 回年会 (金沢) 3 月.  
アニリン誘導体とフェニルビニルケトン誘導体からの新規カルコン合成法の開発. 前川智弘, ○水井亮太, 浦崎美希, 藤村一真, 中村 光, 三木康義.
- 15) 日本薬学会 第 138 回年会 (金沢) 3 月.  
カルコンの転位反応を利用した 3,4-二置換イソオキサゾール類の合成研究. ○中村光, 嘉瀬泰仁, 木根燈子, 上西春奈, 前川智弘.

#### (キ) 講演会

- 1) 前川智弘. 分子合成セミナー (熱海) 6 月.  
超原子ヨウ素試薬を用いたベンジルアルコール類の脱ヒドロキシメチルブロモ化反応.
- 2) 前川智弘. 特別講演 (金沢大学) 10 月.  
メチレンアセタールの新たな反応性の開拓.

### 3) 研究資金獲得状況

#### (ア) 公的資金

##### ①科学研究費補助金

若手研究 (B) 「アゾール類の多様な誘導体合成法の開発と機能性化合物合成への応用」

#### (イ) 受託・寄付研究

寄付研究 1 件: 天然物の効率的合成法の開発

### 4) 各種委員会委員などの兼務業務 (学外の公的な委員)

- ・薬学教育協議会有機化学系教科担当教員会議委員

## 編集委員

- 角谷晃司（薬学総合研究所 教授）  
○森川敏生（薬学総合研究所 教授）  
○森山博由（薬学総合研究所 准教授）  
○二宮清文（薬学総合研究所 講師）  
中村恭子（薬学総合研究所 講師）

平成 30 年 3 月 9 日 印刷  
平成 30 年 3 月 14 日 発行

近畿大学薬学総合研究所報告 第 26 号

編集兼発行所 : 近畿大学薬学総合研究所  
〒577-8502 東大阪市小若江 3 丁目 4 番 1 号  
電話 (06) 4307-3097

Published by : Pharmaceutical Research and Technology Insutitute  
: Kindai University

Address : 3-4-1 Kowakae Higashi-Osaka, 577-8502, Japan

印刷所 : 近畿大学 管理部 用度課 (出版印刷)  
〒577-8502 東大阪市小若江 3 丁目 4 番 1 号



近畿大学

KINDAI UNIVERSITY