

近畿大学

薬学総合研究所報告

Bulletin of

Pharmaceutical Research and Technology Institute

No. 27 2019

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 27 号 (平成 30 年度)
Bulletin of Pharmaceutical Research and Technology Institute,
No. 27 (2019)

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 8
- 3) 先端バイオ医薬研究室 23
- 4) 生物薬剤学研究室 35
- 5) 有機薬化学研究室 40
- 6) 病態薬理学研究室 45
- 7) 分子医療・ゲノム創薬学研究室 53
- 8) 薬品分析学研究室 60
- 9) 創薬分子設計学研究室 65
- 10) 細胞生物学研究室 69
- 11) 公衆衛生学研究室 73
- 12) 薬用資源学研究室 81
- 13) 病態分子解析学研究室 84
- 14) 医薬品化学研究室 89

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 14 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。村岡 修前所長の後任として、岩城正宏薬学部長が平成 30 年度より研究所所長に就任された。

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、岩城正宏教授、田邊元三教授、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）
- ・ 生物薬剤学研究室（岩城正宏教授）
- ・ 有機薬化学研究室（田邊元三教授）
- ・ 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

- ・平成30年6月9日、森川教授が近畿大学薬学部薬用植物園 第3回見学会（大阪，近畿大学東大阪キャンパス）において“『アマチャ』と『アジサイ』のはなし”の講演をしました。

- ・近畿大学大学院薬学研究科 大学院特別講義
“創薬資源としての生物活性天然分子の探索”

2018年11月10日（土）13時30分～

近畿大学本部キャンパス 39号館 4F 403 講義室

演者：小林 淳一 先生（北海道大学 名誉教授）



これまで30数年にわたり、沖縄産の海洋生物、海洋微生物、陸上の植物から、数千を超える新規生物活性天然物質を単離、構造決定しており、これらの化合物の中には、新しい医薬品のリード化合物、あるいは生体機能解明のためのバイオプローブ（研究用試薬）として期待されるものが数多く含まれている。今回、それらの中から代表的な研究例が紹介された。

d) その他

- ・平成30年7月4日、森川教授が日本生薬学会の学術貢献賞を受賞し、受賞講演を9月16日、17日に開催される日本生薬学会第65回年会（広島）にて行いました。

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30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) 植物廃棄物の利活用に関する研究など、薬学・農学・医学の境界領域の研究を行った。

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、漢方のメッカ推進プロジェクトのテーマの中で、奈良県吉野町に自生している竹節人参を普及することを目的とし、それらの生態系の調査、採取した種子の催芽処理ならびに発芽条件、組織培養技術による脱分化胚軸組織から多芽体の再分化条件について検討を行った。

また、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ところ、開花後の花茎組織から効率的に雌蕊組織を分化できる条件を明らかにした。今後は培養技術を活用した雌蕊組織の大量増殖法を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

これまで明らかにしてきた抗酸化やブルーライト傷害抑制効果を示すサフランの中間代謝産物である *crocetin* を遺伝子組換え技術を利用して大量生産することが目的である。既にサフラン雌蕊 *total RNA* からクローニングしていた *zeaxanthin 7,8(7,8)-cleavage dioxygenase (ZCD)* 遺伝子を大腸菌および昆虫細胞で発現させた組換えタンパク質合成を抽出精製し、それらを用いた *zeaxanthin* の変換試験を行ったところ、安定な変換が認められなかった。そこで、*ZCD* 遺伝子より 5'側が 503 塩基長い *carotenoid-cleavage dioxygenase (CCD)* 遺伝子をクローニングし、同様の発現を試みた。*pCold* 系の大腸菌発現ベクターを使用することで、*CCD* 発現タンパク質の可溶化ができ、*crocetin* の安定な産生の可能性が示された。今後は *crocetin* 生産のための発現条件を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、これらの培養液中に核酸系の抗生物質である 3-deoxyadenosine、2-deoxyadenosine の産生を HPLC 分析した。いずれも、これらの核酸は検出されずサナギタケ (*Cordyceps militaris*) とは大きく異なる菌種であることが示された。なお、培養液中にはプロテアーゼ、リパーゼ、加水分解酵素などの分解酵素が含まれているため、今後は、菌糸の培養条件と酵素生産について明らかにする予定である。

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。本年は、住宅蚊（アカイエカ）による日本脳炎ウイルス（JEV）の伝播を防ぐため、養豚場の窓に設置した新しい静電場ウインドウ・スクリーンを考案した。装置は、3枚の平行したステンレス鋼ネットと直流電圧発生器からなり、中心ネット（CN）の両側の外部ネット（EN）に負電荷を蓄えさせた。CNからの静電放電はネット（棒距離）間の距離に依存していた。スクリーンに侵入した昆虫はアーク放電により瞬間的に死に至った。提案したスクリーンは作成し易く、静電気を基にした害虫駆除の実用的な応用の可能性を示すことができた。

5) 植物廃棄物の利活用に関する研究

近年施設園芸の分野では、農業残渣処理が大きな問題となっており、資源循環型の食料・食品生産体制の構築が望まれている。トマトの施設栽培においても、トマトの茎葉が全国で約 80 万トン排出され、それらの多くが廃棄処理されている。本研究では、いわき市の企業と連携し、トマト施設農園から廃棄されるトマト茎葉を利用し、有効成分の抽出精製技術、資源エネルギーの再利用のための知見を蓄積することを目的とした。本年度は、有効成分の抽出・精製法を開発し、得られた抽出成分を特定の酵素による変換試験を試みた。今後は得られた生成物の抗菌試験、培養細胞に与える影響などについて調査する予定で

ある。

2) 論文報告

(ア) 著書

- 1) 図解 静電場スクリーン その構造と機能
静電場スクリーン研究会 (2019) (共著)
- 2) 大地からの贈り物 サラシア
サラシア属植物普及協会 (2018) (共著)
- 3) 薬用食品の開発Ⅱ (普及版) - 薬用・有用植物の機能性食品素材への応用 -
シーエムシー出版 (2018) (共著)

(ウ) 原著論文

- 1) Kakutani K., Matsuda Y., Takikawa Y., Nonomura T., Okada K., Shibao M.,
Kusakari S., Miyama K. and Toyoda H.
Electrocution of mosquitoes in a piggery by a novel electrostatic window screen
to minimize mosquito transmission of Japanese encephalitis virus.
International Journal of Scientific Research, 7(5), 47-50 (2018)
- 2) Matsuda Y., Kakutani K., Nonomura T., Takikawa Y., Okada K., Shibao M.,
Miyama K., Yokoo S., Kusakari S. and Toyoda H.
A Simple Electrostatic Device for Eliminating Tobacco Sidestream to Prevent
Passive Smoking.
Instruments, 2(13), 1-10 (2018)
- 3) Matsuda Y., Takikawa Y., Nonomura T., Kakutani K., Okada K., Shibao M.,
Kusakari S. Miyama K. and Toyoda H.
Selective electrostatic eradication of *Sitophilus oryzae* nesting in stored rice.
Journal of Food Technology and Preservation, 2(1), 15-20 (2018).
- 4) Suzuki T., Nishimura S., Yagi K., Nakamura R., Takikawa Y., Matsuda Y.,
Kakutani K and Nonomura T.
Effects of light quality on conidiophore formation of the melon powdery
mildew pathogen *Podosphaera xanthii*.
Phytoparasitica, 46(1), 31-43 (2018)
- 5) Suzuki T., Murakami T., Takizumi Y., Ishimaru H., Kudo D., Takikawa Y.,
Matsuda Y., Kakutani K., Bai Y. and Nonomura T.
Trichomes: interaction sites of tomato leaves with biotrophic powdery mildew
pathogens.
European Journal of Plant Pathology, 150(1), 115-125 (2018)

(キ) 特許等知的財産

- 1) 名称：害虫防除用静電場スクリーン
出願日：2018年1月25日
出願番号：特願2018-10187
出願人：近畿大学（その他2企業と行政機関）
発明者：松田克礼、角谷晃司、野々村照雄、瀧川義浩、豊田秀吉、草刈眞一、岡田清嗣、柴尾学、松本吉雄、美山和宏、園田隆博
- 2) 名称：静電殺虫方法及び静電殺虫装置
出願日：2018年1月25日
出願番号：特願2018-10186
出願人：近畿大学（その他2企業と行政機関）
発明者：松田克礼、角谷晃司、野々村照雄、瀧川義浩、豊田秀吉、草刈眞一、岡田清嗣、柴尾学、松本吉雄、美山和宏、園田隆博

(カ) 学会発表

- 1) 角谷晃司, 河村夏季, 香川真由美, 中村恭子
サフラン雌蕊抽出成分と2単糖類の α グルコシダーゼ阻害効果
日本薬学会第138年会（石川）3月
- 2) 角谷晃司, 森健太郎
各種人工栽培法によるサフラン球根の生産
第36回日本植物細胞分子生物学会（金沢）大会 8月
- 3) 角谷晃司
サフラン (*Crocus sativus*) の人工栽培に関する研究
日本生薬学会第65回年会（広島）9月
- 4) 野々村照雄, 中村亮介, 瀧川義浩, 角谷晃司, 松田克礼
メロンうどんこ病菌単一菌叢あたりの生涯分生子生産数の測定
日本菌学会大会第62回大会（長野）5月

(キ) 講演会その他発表

- 1) 角谷晃司
植物工場における薬用植物など機能性植物の栽培・生産の展望
技術情報センター（講演）6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) 中村恭子

研究課題：食餌の性状が糖尿病発症に及ぼす影響

研究種目：基盤研究 (C) (平成 30 年度～平成 32 年度)

②厚生労働省、文部科学省などのその他の資金

1) 角谷晃司

奈良県と近畿大学との包括的連携に関する協定書に基づく調査研究

平成の採薬使事業（奈良の薬用植物資源調査）(平成 30 年度～平成 31 年度)

(イ) 受託・寄付研究

1) トマト茎葉廃棄物の利活用に関する研究

クレハ環境株式会社 (平成30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 30 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 30 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 30 年のおもな活動としては，森川教授が日本生薬学会において 2018 年度学術貢献賞を受賞（「生活習慣病の予防・改善に資する機能性関与成分に関する研究」）するとともに，第 35 回和漢医薬学会大会にての発表（「加齢に伴う肥満症の進展に関する防風通聖散の効果」）が優秀発表賞を受賞した．また，日本薬学会第 138 年会の一般シンポジウム「機能性成分のマルチインテイクによる疾病予防と健康増進への貢献」のオーガナイザーおよびシンポジスト（「生活習慣病の予防・改善に資する機能性食品成分の探索」）をつとめるとともに，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 22 回天然薬物の開発と応用シンポジウムにおいて，シンポジウム「天然薬物学研究 ～創薬研究の礎～」のシンポジスト（「伝統薬物資源からの新規機能性天然物の探索」）として招待講演した．そのほか，市民公開講座や各種講演会やシンポジウムなどにて，あわせて 14 回の招待講演をおこなった．また，二宮准教授が近畿大学コア研究の一貫として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】にて採択いただいている研究課題「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」の研究成果報告会において，招待講演（「西洋ハーブから肝脂肪低減を鍵作用とした生活習慣病予防改善物質の探索」）した．平成 30 年は 5 件の国際学会発表を含む計 43 件の学会発表をするとともに，学術誌に計 9 報の原著論文と 7 編の著書を報告した．また，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 2017 年 7 月 24 日から 8 月 5 日に訪問研究員として来日されていた Dr. Krittaya Nusai 講師 (Faculty of Science and Technology) が，4 月 1 日か

ら 15 日に再来日された。

2) 論文報告

(ア) 著書

- 1) 川崎郁勇, 森川敏生, 田邊元三: 構造解析プラクティス第2版 解説と演習により深まる理解.
京都廣川書店 (東京), 2018.
- 2) Toshio Morikawa ed. Biological Activity of Natural Secondary Metabolite Products.
Printed Edition of the Special Issue Published by *Int. J. Mol. Sci.*, MDPI (Basel, Switzerland), 2018.
- 3) Toshio Morikawa ed. The Molecular Aspect of Natural Secondary Metabolite Products in Health and Disease.
Printed Edition of the Special Issue Published by *Int. J. Mol. Sci.*, MDPI (Basel, Switzerland), 2018.
- 4) 森川敏生: 薬用食品の開発Ⅱ—薬用・有用植物の機能性食品素材への応用—《普及版》, 監修: 吉川雅之, 村岡 修, 第11章 デイジーフラワールの血中中性脂質上昇抑制サポニン成分.
シーエムシー出版 (東京) 2018, pp. 132—140.
- 5) 二宮清文: 薬用食品の開発Ⅱ—薬用・有用植物の機能性食品素材への応用—《普及版》, 監修: 吉川雅之, 村岡 修, 第12章 ローズヒップに含有される内臓脂肪蓄積低減作用成分.
シーエムシー出版 (東京) 2018, pp. 141—151.
- 6) 森川敏生: 薬用食品の開発Ⅱ—薬用・有用植物の機能性食品素材への応用—《普及版》, 監修: 吉川雅之, 村岡 修, 第18章 ジャワナガコシヨウの肝保護作用成分.
シーエムシー出版 (東京) 2018, pp. 205—217.

(ウ) 原著論文

- 1) Fumihiko Ishikawa, Kazumi Jinno, Eri Kinouchi, Kiyofumi Ninomiya, Shinsuke Marumoto, Weijia Xie, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe. Diastereoselective synthesis of salacinol-type α -glucosidase inhibitors.
J. Org. Chem., 83, 185—193 (2018).
- 2) Toshio Morikawa, Katsuya Imura, Yoshinori Akagi, Osamu Muraoka, Kiyofumi Ninomiya. Ellagic acid glycosides with hepatoprotective activity

- from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*.
J. Nat. Med., 72, 317—325 (2018).
- 3) Toshio Morikawa, Ikuko Hachiman, Kiyofumi Ninomiya, Hiroki Hata, Kaoru Sugawara, Osamu Muraoka, Hisashi Matsuda. Degranulation inhibitors from the arils of *Myristica fragrans* in antigen-stimulated rat basophilic leukemia cells.
J. Nat. Med., 72, 464—473 (2018).
 - 4) Toshio Morikawa, Yoshiaki Manse, Mika Koda, Saowanee Chaipech, Yutana Pongpiriyadacha, Osamu Muraoka, Kiyofumi Ninomiya. Two new aromatic glycosides, elengiosides A and B, from the flowers of *Mimusops elengi*.
J. Nat. Med., 72, 542—550 (2018).
 - 5) Norihisa Taira, Yushi Katsuyama, Masato Yoshioka, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Structural requirements of alkylglyceryl-L-ascorbic acid derivatives for melanogenesis inhibitory activity.
Int. J. Mol. Sci. 19, 1144 (2018).
 - 6) Genzoh Tanabe, Yoshiaki Manse, Teppei Ogawa, Naoki Sonoda, Shinsuke Marumoto, Fumihiko Ishikawa, Kiyofumi Ninomiya, Saowanee Chaipech, Yutana Pongpiriyadacha, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa.
J. Org. Chem. 83, 8250—8264 (2018).
 - 7) Genzoh Tanabe, Sanami Teramae, Yousuke Kunikata, Shinsuke Marumoto, Shuhei Okugawa, Fumihiko Ishikawa, Wejia Xie, Toshio Morikawa, Osamu Muraoka.
Heterocycles. 97, 314—332 (2018).
 - 8) Toshio Morikawa, Akifumi Nagatomo, Kayako Kitazawa, Osamu Muraoka, Takashi Kikuchi, Takeshi Yamada, Reiko Tanaka, Kiyofumi Ninomiya. Collagen synthesis-promoting effects of andiroba oil and its limonoid constituents in normal human dermal fibroblasts.
J. Oleo Sci. 67, 1271—1277 (2018).
 - 9) 森川敏生, 赤木淳二, Pongpiriyadacha Yutana, 吉川雅之, 二宮清文, 村岡修. サラシア属植物に含有されるポリフェノール成分の LCMS 定量分析.
日食化誌, 25, 130—138 (2018).

**(エ) その他の著作など
プロシーディング**

- 1) 森川敏生, 村岡 修. 生活習慣病の予防・改善に資する機能性食品成分の探索.
日本薬学会第 138 年会 一般シンポジウム 機能性成分のマルチインテイクによる疾病予防と健康増進への貢献, 日本薬学会第 138 年会講演要旨集, S29-1 (2018).
- 2) Toshio Morikawa, Yoshiaki Manse, Yuki Mori, Takahito Imagawa, Saowanee Chaipech, Osamu Muraoka, Kiyofumi Ninomiya. Synthesis of rare 7-O-9'-linked neolignan isolated from *Alpinia galanga* with melanogenesis inhibitory activity.
Abstract of Papers, 19th Tetrahedron Symposium, P3. 35 (2018).
- 3) Kiyofumi Ninomiya, Kenchi Miyasaka, Ikuko Hachiman, Eriko Nishida, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Neolignans from aril of *Myristica fragrans* on glucose consumption-promoting activity in L6 cells.
Abstract of Papers, 29th International Conference on Polyphenols / 9 th Tannin Conference, #129 (2018).
- 4) Kiyofumi Ninomiya, Megumi Kitahara, Yuichiro Hori, Chie Sakai, Akifumi Nagatomo, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Anti-obese effect of *trans*-tiliroside.
Abstract of Papers, 29th International Conference on Polyphenols / 9 th Tannin Conference, #134 (2018).
- 5) Fumihiko Ishikawa, Kazumi Jinno, Naoki Sonoda, Eri Kinouchi, Junji Akaki, Kiyofumi Ninomiya, Shinsuke Marumoto, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe. Highly diastereoselective synthesis of salacinol-type α -glucosidase inhibitors and evaluation of their *in vivo* α -glucosidase inhibitory activity.
Abstract of Papers, 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, p. 99, PA-1 (2018).
- 6) Toshio Morikawa, Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe. Antidiabetic effects of naturally occurring thiosugar sulfoniums, neokotalanol and salacinol, from *Salacia* genus plants.
Abstract of Papers, 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, p. 102, PA-4 (2018).
- 7) 山本紗也, 二宮清文, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎に含まれる新規フタリド配糖体の化学構造.
第 35 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 130, P2-6 (2018).

- 8) 井上尚樹, 二宮清文, 中西勇介, 松浦豪之, 植松一貴, 村岡 修, 森川敏生. 胡黄連のコラゲナーゼおよびヒアルロニダーゼ阻害活性成分.
第 35 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 126, P1-3 (2018).
- 9) 赤木淳二, 井上 誠, 荒井哲也, 山崎寛生, 二宮清文, 森川敏生. 加齢に伴う肥満症の進展に対する防風通聖散の効果. **優秀発表賞受賞**
第 35 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 135, P4-4 (2018).
- 10) 宮坂賢知, 二宮清文, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. 肉豆蔻衣の糖消費促進活性成分.
第 35 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 136, P4-5 (2018).
- 11) 二宮清文, 矢田佳凜, 今野拓哉, 森川敏生. 柴胡含有サポニンの肝細胞内中性脂肪低減活性.
第 35 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 144, P7-2 (2018).
- 12) 森川敏生. 生活習慣病の予防・改善に資する機能性関与成分に関する研究. **2018年度日本生薬学会学術貢献賞受賞講演**
日本生薬学会第 65 回年会講演要旨集, pp. 18-21, 2A-AL2 (2018).
- 13) 田邊元三, 萬瀬貴昭, 福田友紀, 福田梨沙, 丸本真輔, 石川文洋, 二宮清文, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. *Melodorum fruticosum* から単離したButenolide 類の全合成とメラニン産生抑制活性.
第 60 回天然有機化合物討論会 講演要旨集, pp. 379—383 (2018).
- 14) 森川敏生. 伝統薬物資源からの新規機能性天然物の探索. **招待講演**
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム 講演要旨集, pp. 29—32, SL2-1 (2018).
- 15) 二宮清文, 宮坂賢知, 酒井千恵, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎に含まれるフタリド成分の糖消費亢進作用.
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム 講演要旨集, pp. 98—100, O-16 (2018).
- 16) 二宮清文, 井上尚樹, 中西勇介, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. 茉莉花および胡黄連の新規イリドイド成分の構造解析.
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム 講演要旨集, pp. 126—128, P-06 (2018).
- 17) 二宮清文, 羅 鳳琳, 柴谷華苗, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 石川文洋, 田邊元三, 森川敏生. タイ天然薬物*Mammea siamensis* 花部クマリン成分のCYP19阻害活性.
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム 講演要旨集, pp. 129—131, P-07 (2018).

- 18) 二宮清文, 北村周平, 外村奈央, 保呂奈津子, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 長友暁史, 森川敏生. タイ天然薬物*Goniothalamus macrophyllus*および*Anaxagorea luzonensis*からの肝細胞内中性脂肪低減作用成分の探索.
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム 講演要旨集, pp. 132—134, P-08 (2018).
- 19) 長友暁史, 二宮清文, 丸本真輔, 酒井千恵, 村岡 修, 菊池 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. ブラジル生薬アンディローバ (*Carapa guianensis*) 由来リモノイド成分の糖および脂質代謝改善作用.
第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 講演要旨集, pp. 116—118, 1PIII-7 (2018).
- 20) 萬瀬貴昭, 加藤和寛, 岡崎 茜, 岡田 (西田) 枝里子, 今川貴仁, 二宮清文, 柳田満廣, 中村 翔, 森川敏生. 延命草 (*Isodon trichocarpus*, 地上部) 由来テルペノイド成分のメラニン産生抑制活性.
第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 講演要旨集, pp. 119—121, 1PIII-8 (2018).
- 21) 杉田秀美, 村木謙一, 佐伯竣介, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 二宮清文. タイ天然薬物*Mammea siamensis*由来ゲラニルクマリンのがん細胞増殖抑制活性.
第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, pp. 122—124, 1PIII-9 (2018).

(オ) 特許等知的財産

- 1) 発明の名称: コラーゲン産生の促進を特徴とする組成物およびリモノイド
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 7-3 5 1 9 2
公開番号: 特開 2 0 1 8-1 4 0 9 4 7

(カ) 学会発表

- 1) 井上尚樹, 二宮清文, 柴谷華苗, 佐々木佑人, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ (*Jasminum sambac*, 花部) のアロマターゼ阻害活性成分.
日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋), 2018.3.15-18.

- 2) 杉田秀美, 二宮清文, 村木謙一, 佐伯竣介, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部の新規プレニルクマリン成分とがん細胞増殖抑制活性.
日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋), 2018.3.15-18.
- 3) 長友暁史, 二宮清文, 松本亜衣, 児玉高幸, 川上宏智, 吉川雅之, 村岡修, 森川敏生. ローズヒップエキスおよび *trans*-tiliroside が肝細胞内脂質代謝におよぼす影響.
日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋), 2018.3.15-18.
- 4) 菅原 碧, 二宮清文, 河端千尋, 今野拓哉, 南野 亨, 森川敏生. 釣藤鈎 (*Uncaria rhynchophylla*, 鈎部) 由来トリテルペン成分の神経様突起胃伸長作用.
日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋), 2018.3.15-18.
- 5) 宮坂賢知, 二宮清文, 二宮 与, 酒井千恵, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎 (*Cnidium officinale*, 根茎) の糖代謝改善作用成分.
日本農芸化学会 2018 年度大会 (名古屋), 2018.3.15-18.
- 6) 森川敏生, 村岡 修. 生活習慣病の予防・改善に資する機能性食品成分の探索. **招待講演**
日本薬学会第 138 年会 (金沢) 一般シンポジウム 機能性成分のマルチインテイクによる疾病予防と健康増進への貢献, 2018.3.25-28.
- 7) 二宮清文, 柴谷華苗, 末吉真弓, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部含有クマリン成分のアロマターゼ阻害活性.
日本薬学会第 138 年会 (金沢), 2018.3.25-28.
- 8) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. メース (*Myristica fragrans* Houtt., 仮種皮) 含有ネオリグナン成分の糖消費促進活性.
日本薬学会第 138 年会 (金沢), 2018.3.25-28.
- 9) 二宮清文, 赤木 駿, 今野拓哉, 森川敏生. サイコ (*Bupleurum falcatum* L.) 含有サポニン成分の抗 TNF- α 作用.
日本薬学会第 138 年会 (金沢), 2018.3.25-28.
- 10) 赤木淳二, 荒井哲也, 和田篤敬, 山崎寛生, 二宮清文, 森川敏生. 加齢に伴う内臓脂肪蓄積に対する防風通聖散の効果.
日本薬学会第 138 年会 (金沢), 2018.3.25-28.
- 11) 長友暁史, 二宮清文, 松本亜衣, 児玉高幸, 川上宏智, 村岡 修, 森川敏生. ローズヒップ由来アシル化フラボノール配糖体の糖・脂質代謝改善作用.
日本食品化学学会第 24 回総会・学術大会 (東京), 2018.5.17-18.

- 12) Junji Akaki, Tetsuya Arai, Hiroo Yamasaki, Kiyofumi Ninomiya, Toshio Morikawa. Effect of Kampo medicine “Bofutsushosan” on fat accumulation in aged mice treated with a high-fat diet.
第41回日本基礎老化学会大会（東京），2018.5.31-6.2.
- 13) Toshio Morikawa, Yoshiaki Manse, Yuki Mori, Takahito Imagawa, Saowanee Chaipech, Osamu Muraoka, Kiyofumi Ninomiya. Synthesis of rare 7-O-9'-linked neolignan isolated from *Alpinia galanga* with melanogenesis inhibitory activity.
19th Tetrahedron Symposium (Riva del Garda, Italy), 2018.6.26-29.
- 14) Kiyofumi Ninomiya, Kenchi Miyasaka, Ikuko Hachiman, Eriko Nishida, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Neolignans from aril of *Myristica fragrans* on glucose consumption-promoting activity in L6 cells.
29th International Conference on Polyphenols / 9 th Tannin Conference (ICP+TC 2018, Madison, USA), 2018.7.16-20.
- 15) Kiyofumi Ninomiya, Megumi Kitahara, Yuichiro Hori, Chie Sakai, Akifumi Nagatomo, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Anti-obese effect of *trans*-tiliroside.
29th International Conference on Polyphenols / 9 th Tannin Conference (ICP+TC 2018, Madison, USA), 2018.7.16-20.
- 16) Fumihiko Ishikawa, Kazumi Jinno, Naoki Sonoda, Eri Kinouchi, Junji Akaki, Kiyofumi Ninomiya, Shinsuke Marumoto, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe. Highly diastereoselective synthesis of salacinol-type α -glucosidase inhibitors and evaluation of their *in vivo* α -glucosidase inhibitory activity.
28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28, Tokyo, Japan), 2018.8.26-31.
- 17) Toshio Morikawa, Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe. Antidiabetic effects of naturally occurring thiosugar sulfoniums, neokotalanol and salacinol, from *Salacia* genus plants.
28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28, Tokyo, Japan), 2018.8.26-31.
- 18) 山本紗也，二宮清文，塩谷美幸，森川敏生．川芎に含まれる新規フタリド配糖体の化学構造．
第 35 回和漢医薬学会大会（岐阜），2018.9.1-2.
- 19) 井上尚樹，二宮清文，中西勇介，松浦豪之，植松一貴，村岡 修，森川敏生．胡黄連のコラゲナーゼおよびヒアルロニダーゼ阻害活性成分．

- 第 35 回和漢医薬学会大会（岐阜），2018.9.1-2.
- 20) 赤木淳二，井上 誠，荒井哲也，山崎寛生，二宮清文，森川敏生. 加齢に伴う肥満症の進展に対する防風通聖散の効果. **優秀発表賞受賞**
第 35 回和漢医薬学会大会（岐阜），2018.9.1-2.
- 21) 宮坂賢知，二宮清文，八幡郁子，村岡 修，森川敏生. 肉豆蔻衣の糖消費促進活性成分.
第 35 回和漢医薬学会大会（岐阜），2018.9.1-2.
- 22) 二宮清文，矢田佳凜，今野拓哉，森川敏生. 柴胡含有サポニンの肝細胞内中性脂肪低減活性.
第 35 回和漢医薬学会大会（岐阜），2018.9.1-2.
- 23) 森川敏生. 生活習慣病の予防・改善に資する機能性関与成分に関する研究. **2018年度日本生薬学会学術貢献賞受賞講演**
日本生薬学会第 65 回年会（広島），2018.9.16-17.
- 24) 二宮清文，山本紗也，塩谷美幸，森川敏生. 川芎 (*Cnidium officinale*, 根茎) の新規フタリド配糖体およびフェニルプロパノイド.
日本生薬学会第 65 回年会（広島），2018.9.16-17.
- 25) 二宮清文，井上尚樹，柴谷華苗，吉川雅之，村岡 修，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.
日本生薬学会第 65 回年会（広島），2018.9.16-17.
- 26) 二宮清文，赤木 駿，今野拓哉，森川敏生. ミシマサイコ (*Bupleurum falcatum* L.) 含有サポニンの抗炎症作用.
日本生薬学会第 65 回年会（広島），2018.9.16-17.
- 27) 二宮清文，宮坂賢知，八幡郁子，村岡 修，森川敏生. メース (*Myristica fragrans* Houtt., 仮種皮) 含有ネオリグナン成分の糖消費促進活性.
日本生薬学会第 65 回年会（広島），2018.9.16-17.
- 28) 二宮清文，羅 鳳琳，柴谷華苗，杉田秀美，村岡 修，森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部含有プレニルクマリンのアロマトーゼ阻害活性.
日本生薬学会第 65 回年会（広島），2018.9.16-17.
- 29) 二宮清文，坂本裕介，田邊元三，村岡 修，森川敏生. タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 花部含有butenolideの一酸化窒素産生抑制活性.
日本生薬学会第 65 回年会（広島），2018.9.16-17.
- 30) 長友暁史，二宮清文，松本亜衣，児玉高幸，川上宏智，村岡 修，森川敏生. ローズヒップ由来 *trans*-tiliroside の脂肪代謝促進作用の解析.
日本生薬学会第 65 回年会（広島），2018.9.16-17.

- 31) 田邊元三, 萬瀬貴昭, 福田友紀, 福田梨沙, 丸本真輔, 石川文洋, 二宮清文, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. *Melodorum fruticosum*から単離したButenolide類の全合成とメラニン産生抑制活性.
第 60 回天然有機化合物討論会 (久留米), 2018.9.26-28.
- 32) 森川敏生. 伝統薬物資源からの新規機能性天然物の探索. **招待講演**
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム (熊本), 2018.10.7-8.
- 33) 二宮清文, 宮坂賢知, 酒井千恵, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎に含まれるフタリド成分の糖消費亢進作用.
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム (熊本), 2018.10.7-8.
- 34) 二宮清文, 井上尚樹, 中西勇介, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. 茉莉花および胡黄連の新規イリドイド成分の構造解析.
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム (熊本), 2018.10.7-8.
- 35) 二宮清文, 羅 鳳琳, 柴谷華苗, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 石川文洋, 田邊元三, 森川敏生. タイ天然薬物*Mammea siamensis*花部クマリン成分のCYP19阻害活性.
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム (熊本), 2018.10.7-8.
- 36) 二宮清文, 北村周平, 外村奈央, 保呂奈津子, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 長友暁史, 森川敏生. タイ天然薬物*Goniothalamus macrophyllus*および*Anaxagorea luzonensis*からの肝細胞内中性脂肪低減作用成分の探索.
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム (熊本), 2018.10.7-8.
- 37) 長友暁史, 二宮清文, 丸本真輔, 酒井千恵, 村岡 修, 菊池 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. ブラジル生薬アンディローバ (*Carapa guianensis*) 由来リモノイド成分の糖および脂質代謝改善作用.
第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (長崎), 2018.10.13-15.
- 38) 萬瀬貴昭, 加藤和寛, 岡崎 茜, 岡田 (西田) 枝里子, 今川貴仁, 二宮清文, 柳田満廣, 中村 翔, 森川敏生. 延命草 (*Isodon trichocarpus*, 地上部) 由来テルペノイド成分のメラニン産生抑制活性.
第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (長崎), 2018.10.13-15.
- 39) 杉田秀美, 村木謙一, 佐伯竣介, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 二宮清文. タイ天然薬物*Mammea siamensis*由来ゲラニルクマリンのがん細胞増殖抑制活性.

- 第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（長崎），
2018.10.13-15.
- 40) 二宮清文，宮坂賢知，八幡郁子，村岡 修，森川敏生．メース由来ネオリグナン成分の糖消費亢進活性．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路），2018.10.13.
- 41) 二宮清文，北村周平，保呂奈津子，外村奈央， Chaipech Saowanee，Pongpiriyadacha Yutana，長友暁史，森川敏生．タイ天然薬物king dok diao およびkamlang wua thaloengの肝細胞内中性脂肪低減作用成分の探索．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路），2018.10.13.
- 42) 二宮清文，坂本裕介，佐伯竣介，宮澤聖也，村岡 修，森川敏生．タイ天然薬物*Mammea siamensis*由来プレニルクマリンの抗炎症作用．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路），2018.10.13.
- 43) 二宮清文，シュレスタサリタ，長友暁史，下田博司，森川敏生．チャボトケイソウ (*Passiflora incarnata*) のフラボノイド成分．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路），2018.10.13.

(キ) 講演会その他発表

- 1) 二宮清文，森川敏生
西洋ハーブから肝脂肪低減を鍵作用とした生活習慣病予防改善物質の探索
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 平成29年度研究成果報告会（大阪，近畿大学東大阪キャンパス），2018.2.24.
- 2) 森川敏生，二宮清文
川芎の耐糖能改善作用
文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「優良和薬の確保・供給のための研究」成果報告会（京都，京都薬科大学），2018.3.9.
- 3) 倉本展行，森川敏生
一般シンポジウム 機能性成分のマルチインテイクによる疾病予防と健康増進への貢献（オーガナイザー）
日本薬学会第 138 年会（金沢，大原学園金沢校），2018.3.27.
主催：日本薬学会
- 4) 森川敏生，村岡 修
生活習慣病の予防・改善に資する機能性食品成分の探索

日本薬学会第 138 年会（金沢，大原学園金沢校）一般シンポジウム 機能性成分のマルチインテイクによる疾病予防と健康増進への貢献，2018.3.27.

主催：日本薬学会

- 5) 森川敏生
伝統薬物からの生活習慣病予防素材の探索研究
日本東洋医学会 関西支部 平成30年度奈良県教育講演会（奈良，奈良県立医科大学），2018.4.1.
主催：日本東洋医学会関西支部
- 6) 森川敏生
『くすり』と『食べ物』のはなし ～上手に使って健康長寿～
東大阪市 平成30年度消費者問題講演会（大阪，東大阪市消費生活センター），2018.5.30.
主催：東大阪市
- 7) 森川敏生
『アマチャ』と『アジサイ』のはなし
近畿大学薬学部薬用植物園 第3回見学会（大阪，近畿大学東大阪キャンパス），2018.6.9.
主催：近畿大学薬学部薬用植物園
- 8) 森川敏生
『くすり』と『食べ物』のはなし ～上手に使って健康長寿①～
関西大学女子秀麗会 第24回楽塾（大阪，関西大学千里山キャンパス），2018.7.24.
主催：関西大学女子秀麗会
- 9) 森川敏生
生活習慣病の予防・改善に資する機能性関与成分に関する研究
日本生薬学会第 65 回年会（広島，安田女子大学），2018年度日本生薬学会学術貢献賞受賞講演，2018.9.17.
主催：日本生薬学会生薬天然物部会
共催：日本生薬学会
- 10) 森川敏生
伝統薬物資源からの新規機能性天然物の探索
第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム（熊本，熊本大学），シンポジウム2「天然薬物学研究 ～創薬研究の礎～」，2018.10.8.
- 11) 森川敏生
『くすり』と『食べ物』のはなし ～上手に使って健康長寿②～

関西大学女子秀麗会 第25回楽塾（大阪，関西大学千里山キャンパス），
2018.10.27.

主催：関西大学女子秀麗会

12) 森川敏生

大学での基礎研究をもとにした特定保健用食品／機能性表示食品素材
の開発

みどりのサンタの「植・食，健康」2018フェスタ 第2回アンチエイジ
ング&スーパーフードシンポジウム（大阪，大阪大学中之島センター），
2018.11.16.

主催：一般社団法人テラプロジェクト

共催：一般社団法人国際スーパーフード学術機構，近畿大学アンチエイ
ジングセンター，一般社団法人日本杜仲研究センター

13) 森川敏生

有関近畿大学薬学総合研究所食品薬学研究室的研究紹介

薬用資源の持続的利用促進に関する研究会（滋賀，立命館大学びわこ草
津キャンパス），2018.11.21.

主催：薬用資源持続利用促進会

共催：立命館大学総合科学技術研究機構生物資源研究センター

14) 森川敏生

大学での基礎研究をもとにした特定保健用食品／機能性表示食品素材
の開発

植物生長に関わる化合物に関する研究会 第3回研究会（大阪，大阪大学
大学院薬学研究科），2018.12.03.

主催：植物生長に関わる化合物に関する研究会

15) 森川敏生

大学での基礎研究をもとにした特定保健用食品／機能性表示食品素材
の開発

2018年臨床漢方薬理研究会大会（第114回例会）（京都，武田薬品工業株
式会社 京都薬用植物園），2018.12.16.

主催：臨床漢方薬理研究会

共催：近畿大学東洋医学研究所

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，研究分担者：二宮清文

研究課題：食用資源からの糖・脂質代謝改善効果を有する機能性成分の探索

研究種目：基盤研究 (C) (新規, 平成 30～33 年度)

課題番号：18K06726

交付金額：2018 年度 1,560 千円 (直接経費：1,200 千円, 間接経費：360 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：16K08313

交付金額：2018 年度 780 千円 (直接経費：600 千円, 間接経費：160 千円)

- 3) 研究代表者：二宮清文, 研究分担者：森川敏生

研究課題：薬用食品からの経口投与可能なインスリン代替物質の探索及び新規糖消費亢進機構の解明

研究種目：基盤研究 (C) (新規, 平成 30～33 年度)

課題番号：18K06739

交付金額：2018 年度 1,820 千円 (直接経費：1,400 千円, 間接経費：420 千円)

(イ) 受託・寄附研究

- 1) 森川敏生

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

- 2) 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

- 3) 森川敏生

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

- 4) 森川敏生, 二宮清文

K17051：平成 29 年 11 月 1 日～平成 31 年 9 月 30 日, 1,000 千円

- 5) 森川敏生

K17057：平成 29 年 12 月 22 日～平成 30 年 11 月 30 日, 1,000 千円

- 6) 森川敏生

K18009：平成 30 年 4 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日, 500 千円

- 7) 森川敏生

K18038：平成 30 年 7 月 25 日～平成 31 年 3 月 31 日, 500 千円

- 8) 森川敏生
K18051：平成 30 年 11 月 10 日～平成 31 年 3 月 31 日，500 千円
- 9) 森川敏生.
K18055：平成 30 年 12 月 1 日～平成 31 年 11 月 30 日，1,000 千円

以上，民間企業から寄附研究として 9 件 (6,500 千円)

- 1) 森川敏生，二宮清文
J17094：平成 29 年 10 月 1 日～平 30 年 9 月 30 日，500 千円

以上，民間企業から受託研究として 1 件 (500 千円)

(ウ) その他

- 1) 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：KD 1 7 0 5
交付金額：平成 30 年度 1,500 千円 (平成 29 年度 2,000 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) 日本食品化学学会評議員 (2017 年 1 月から)
- 7) *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)
- 8) *Traditional & Kampo Medicine* 誌の Associate Editor として従事 (2017 年 8 月から)

- 9) 日本生薬学会代議員 (2017年9月から)
- 10) *Int. J. Mol. Sci.* 誌 Special Issue “Chemopreventive Activities of Phytochemicals” の Guest Editor として従事 (2018年8月から2019年5月まで)
- 11) 生薬品質集談会 (2019年1月から)
- 12) 第52回日本漢方交流会全国学術総会京都大会実行委員

二宮清文

- 1) 日本薬学会 ファルマシアトピックス専門小委員 (2018年4月から)

先端バイオ医薬研究室（森山博由 准教授）

1) 平成 30 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「幹細胞生物学」および「皮膚科学」の先端研究と皮膚臓器の恒常性維持をテーマに研究している。

本年度の主だった研究進捗・成果としては、(1)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改良、(3)実験データの数理的解析系(複雑系)モデルの開発、(4)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、(5)ヒト脂肪由来間質系幹細胞群の低酸素応答代謝経路の解明、(6)再生医療実用化におけるヒト体制幹細胞のレギュラトリーサイセンスが挙げられる。

(1) 「ヒト生体細胞・組織データベース」の充足では、前年度までのライブラリの充足に加え、全年度に構築した細胞管理プログラムの運用を始め、ライブラリ管理の実用性をあげた。このような再生医療実用化に帰する機能に特化したプログラムは類がない。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。また、本プログラムに運用可能な Python 言語ベースの AI プログラムを開発し、そのプロトタイプのテストランを開始した。

(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、前年度までに開発した技術を改善したうえ、1細胞 RNA シークエンシング解析への連携性を高めた。これにより、「ヒト脂肪由来間質系幹細胞群の低酸素応答代謝経路におけるさらに新規シグナル経路の発見」を果たした。この技術を応用した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、前年度までの基礎技術(皮膚組織の *in vitro* モニタリングは技術)を大幅改良した。これにより機能性3次元皮膚の *in vitro* 構築の実精度が大幅にあがった。この開発過程の成果は総説にまとめた。この科学的成果については、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を投稿している。

(3) 実験データの数理的解析系(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ミュ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、ホログラフィック解析技術をベースにリアルタイムで同時に得られる3

次元的統合画像解析パラメータ（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。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。

(4) 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。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。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。

(5) 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。この成果は論文報告に至った。また、この成果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。

(6) 再生医療実用化におけるヒト体制幹細胞のレギュラトリーサイエンスについては、再生医療関連製品開発の教科書となる総説の執筆を成しえた。具体的には、再生医療等製品の開発と品質・安全性確保について、細胞・組織利用再生医療製品の原材料の品質・安全性確保に関する主要項と対策をまとめる

べく、「体性幹細胞，間葉系幹細胞の特性解析，品質・安全性確保」の項目について提示している。詳細な内容については、バイオリジクスの開発と品質・安全性確保（上/下巻）をご参照いただきたい。

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、難治性水疱症細胞治療法の開発でも成果を残した。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。これまでの地道な研究成果を重ねて結果として、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。目下、このような wet 研究に加え、自主開発の AI をもちいた多角的解析: Dry 研究も加えて本質に迫っているところである。近い将来なんとか主だった研究成果を誌面にて発表したいと考えて居る。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、その病理進行を追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、下記3) 研究資金獲得状況項を参照されたい。ある程度の資金繰りは為し得ているが、プロジェクトも多岐にわたり、今後より研究費の取得が必要となるがゆえ、精力的に進めているところである。最中、産学協同研究である受託・委託・寄附研究費はたいへん有用である。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

(ア) 著書

- 1) 早川堯夫, 森山博由. 第4部 再生医療等製品の開発と品質・安全性確保, 第1節 細胞・組織利用再生医療製品の原材料の品質・安全性確保, 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. バイオリジクスの開発と品質・安全性確保(上/下巻), 下巻: p211 ~ 230. (株)エル・アイ・シー. 東京.

(イ) 総説

- 1) 森山博由（責任著者）, 森山麻里子, 早川堯夫. 「皮膚の安全性・有用性評価法」 第3章 幹細胞, iPS細胞を用いた安全性・毒性評価 第3節 間葉系幹細胞の化粧品評価への活用. 皮膚の安全性・有用性評価法, p120 ~ 129. (株)技術情報協会. 東京.

(ウ) 原著論文

- 1) Moriyama H (Corresponding author), Moriyama M, Ozawa T, Tsuruta D, Iguchi T, Tamada S, Nakatani T, Nakagawa K, Hayakawa T. Notch Signaling Enhances Stemness by Regulating Metabolic Pathways Through Modifying p53, NF- κ B, and HIF-1 α . *Stem Cells Dev.* 2018 Jul 1;27(13):935-947.
- 2) Toshihito Mitsui, Naoki Morimoto, Atsushi Mahara, Sharon Claudia Notodihardjo, Tien Minh Le, Maria Chiara Munisso, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Natsuko Kakudo, Tetsuji Yamaoka, Kenji Kusumoto. Exploration of the pressurization condition for killing human skin cells and skin tumor cells by high hydrostatic pressure. *Plos One.* 2019 in press.
- 3) 齋藤玲奈, 阿登大次郎, 清水 忠, 森山博由, 小竹 武, 井上知美, 小森浩二, 三田村しのぶ, 日高眞理, 廣瀬 隆, 吉田彰彦, 小牟田 豊, 東海秀

吉. 学部実務実習生を対象にした処方解析プログラムの効果の検証について.

交通医学. 2018 72 (1-2) 17-27.

(エ) その他の著作など

- 1) 森山麻里子, 赤木淳二, 北郡秀晃, 森山博由 (責任著者: 分担執筆). アロエベラ液汁による紫外線ダメージ軽減効果.
P27-p35, BIO INDUSTRY 9月号 2018 (第35巻 第9号 通巻 414号). (株)シーエムシー, 東京.
- 2) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama. The application of dermatological science for cosmetics product development. Invitation paragraph (Seminar review)
p3~p10; 31st Oct 2018. 1st Taiwan UNIV Anti-aging Science Reports.
- 3) 岩野英生, 森山麻里子, 陳 玉倩, 呂 梨萍, 沈 柏村, 森山博由, 澤木茂豊. 混合植物エキスによる加齢に伴う表皮菲薄化のアプローチ.
日本皮膚科学会雑誌. 2018 128 (5) 1174.

(カ) 学会発表

- 1) H. Iwano, M. Moriyama, T. Hayakawa, H Moriyama. 混合植物エキスによる加齢に伴う表皮菲薄化の抑制アプローチ.
117th 日本皮膚科学会総会 2018, 広島, 2018.6.1. (ポスター発表)
- 2) 森山博由, 森山麻里子. 皮膚構築のための生物学.
大阪市立大学大学院医学研究科セミナー, 大阪市立大学, 大阪.
(2018.6.6). **【教育講演】**
- 3) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 間葉系幹細胞の性状解析と応用～基礎科学と実用化の協調と進展の必要性～.
歯髄幹細胞コンソーシアム公聴会, 2018.6.12. **【招待講演】**
- 4) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 間葉系間質/幹細胞の実用化と留意点.
歯髄幹細胞コンソーシアム公聴会, 2018.6.12. **【教育講演】**
- 5) 森山博由. 皮膚に潜む幹細胞の発生と皮膚恒常性への寄与.
神戸学院大学/岡山理科大学/甲南大学・合同コスメティックサイエンス研究部会講演, 2018.6.12. **【教育講演】**
- 6) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa, M. THE POTENTIAL OF A HUMAN ADIPOSE-DERIVED STROMAL/STEM CELL PROPATIES TO DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS.

- 16th International Society for Stem Cell Research 2018, Melbourne, Australia, 2018.6.20. (口頭発表)
- 7) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa, M. THE POTENTIAL OF A HUMAN ADIPOSE-DERIVED STROMAL/STEM CELL PROPERTIES TO DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS.
16th International Society for Stem Cell Research 2018, Melbourne, Australia, 2018.6.21. (ポスター発表)
- 8) M. Moriyama, T. Hayakawa, H. Moriyama. THE POTENTIAL OF A HUMAN ADIPOSE-DERIVED STROMAL/STEM CELL PROPERTIES TO DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS.
16th International Society for Stem Cell Research 2018, Melbourne, Australia, 2018.6.20. (口頭発表)
- 9) M. Moriyama, T. Hayakawa, H. Moriyama. THE POTENTIAL OF A HUMAN ADIPOSE-DERIVED STROMAL/STEM CELL PROPERTIES TO DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS.
16th International Society for Stem Cell Research 2018, Melbourne, Australia, 2018.6.21. (ポスター発表)
- 10) Takashi Morita, Mariko Moriyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. FoxO3a Plays Roles in the Wound Healing through Autophagy.
16th International Society for Stem Cell Research 2018, Melbourne, Australia, 2018.6.21. (ポスター発表)
- 11) Sonoka Fujinami, Mariko Moriyama, Takashi Morita, Ken Natsuga, Takeo Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Crucial role of BNIP3-induced autophagy in differentiation and maintenance of skin epidermis.
16th International Society for Stem Cell Research 2018, Melbourne, Australia, 2018.6.21. (ポスター発表)
- 12) 森山博由. 歯髄幹細胞の性状解析と実用化.
日本エアフォータサイエンスセミナー, 神戸(2018.8.6). **【招待講演】**
- 13) 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.
5th 幹細胞・細胞分化リトリート, 淡路夢舞台国際会議場, 兵庫 (2018.8.20). (口頭発表)
- 14) 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 BNIP の皮膚恒常性維持機構での役割.
5th 幹細胞・細胞分化リトリート, 淡路夢舞台国際会議場, 兵庫 (2018.8.20-21). (口頭発表) (ポスター発表)
- 15) 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」

- 2018年度AMED再生医療情報交換会(2018.9.4). (ポスター発表)
- 16) 五十島克樹, 森山麻里子, 雨宮二菜, 小澤俊幸, 鶴田大輔, 早川堯夫, 森山博由. iPS細胞を用いたキンドラー症候群患者の皮膚疾患モデルの構築に向けて.
第67回日本薬学会近畿支部会. 姫路獨協大学, 兵庫(2018.10.13). (ポスター発表) **【優秀ポスター賞受賞】**
- 17) 藤波そのか, 森山麻里子, 森田貴士, 松本諭以子, 尾崎紀文, 和田晃祐, 早川堯夫, 森山博由. FoxO3aによるオートファジーの誘導は皮膚の恒常性維持に重要である.
第67回日本薬学会近畿支部会. 姫路獨協大学, 兵庫(2018.10.13). (ポスター発表)
- 18) 尾崎紀文, 森山麻里子, 森田貴士, 藤波そのか, 松本諭以子, 和田晃祐, 北郡秀晃, 赤木淳二, 田島史郎, 松岡信也, 國友英次, 冨永剛, 早川堯夫, 森山博由. アロエ属植物由来抽出物はヒト皮膚の創傷治癒を促進する.
第67回日本薬学会近畿支部会. 姫路獨協大学, 兵庫(2018.10.13). (ポスター発表)
- 19) 和田晃祐, 森山麻里子, 森田貴士, 藤波そのか, 松本諭以子, 尾崎紀文, 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. 姫路獨協大学, 兵庫(2018.10.13). (ポスター発表)
- 20) 森山博由, 森山麻里子. 皮膚におけるオートファジーの意義.
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(2018.10.14). **【招待セミナー講演】**
- 21) 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(2018.10.20). **【基調講演】**
- 22) Hiroyuki Moriyama. The application of dermatological science for cosmetics product development.
1st International Seminar on Advanced Anti-Aging in Taiwan. Taiwan UNIV.TAIPEI, Taiwan. (2018.11.1). **【招聘基調講演】**
- 23) Sonoka Fujinami, Mariko Moriyama, Takashi Morita, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. BNIP3 plays crucial role in protecting the skin epidermis from ultraviolet stress thorough degradation of dysfunctional mitochondria.
The 41th Annual meeting of the Molecular biology society of Japan (2018年日本分子生物学会総会) (2018.11.29). (ポスター発表)
- 24) 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 41th Annual meeting of the Molecular biology society of Japan (2018年日

- 本分子生物学会総会) (2018.11.29). (ポスター発表)
- 25) Hiroyuki Moriyama. NOTCH SIGNALING ENHANCES STEMNESS BY REGULATING METABOLIC PATHWAYS THROUGH MODIFYING P53, NF-KB, AND HIF-1A.
16th International Federation for Adipose Therapeutics and Science Meeting, Cosmopolitan of Las Vegas, Las Vegas, Nevada, USA. (2018.12.14). (口頭発表)
 - 26) 森山博由. 慢性疾患に於ける間葉系幹細胞を用いた再生医療の科学的意義. 神戸学院大学フロンティアサイエンスセミナー, 2018.12.17. **【招待教育講演】**
 - 27) 森山博由. 脂肪由来間葉系間質幹細胞の探究 ～代謝メカニズムの視点より～. 再生医療・幹細胞研究フォーラム. 三宮コンベンションセンター, 神戸. 2019.3.20. **【招待講演】**
 - 28) 森山博由. 脂肪由来間葉系間質幹細胞の探究 ～代謝メカニズムの視点より～. 再生医療・幹細胞研究フォーラム. 三宮コンベンションセンター, 神戸. 2019.3.20. **【招待講演】**
 - 29) 桐山大輝, 大野友豊, 森山麻里子, 二宮清文, 森川敏夫, 早川堯夫, 森山博由. Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from Bark of *Shorea roxburghii* on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for a Candidate of Novel Topical Anticancer Agents. 12th ICCP. KINDAI UNIV, Osaka (Japan) (2019.3.20) (ポスター発表)
 - 30) 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18回日本再生医療学会総会. 神戸国際会議場, 神戸 (2019.3.22). (口頭発表)
 - 31) 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.
3rd 皮膚科学研究4大学合同プロGRESSミーティング報告会, 近畿大学オーディトリウム, 大阪. (2018.3.25). (口頭発表)
 - 32) 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.
3rd 皮膚科学研究4大学合同プロGRESSミーティング報告会, 近畿大学オーディトリウム, 大阪. (2018.3.25). (ポスター発表)
 - 33) 桐山大輝, 森田貴士, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. FoxO3a によるオートファジーの誘導は皮膚の恒常性維持に重要である.
3rd 皮膚科学研究4大学合同プロGRESSミーティング報告会, 近畿大学オーディトリウム, 大阪. (2018.3.25). (ポスター発表)
 - 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.
3rd 皮膚科学研究4大学合同プロGRESSミーティング報告会, 近畿大学オーディトリウム, 大阪. (2018.3.25). (ポスター発表)

- 35) 大野友豊, 森田貴士, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. アロエ属植物由来抽出物はヒト皮膚の創傷治癒を促進する.
3rd 皮膚科学研究4大学合同プロGRESSミーティング報告会, 近畿大学オーディトリウム, 大阪. (2018.3.25). (ポスター発表)

(キ) 講演会その他発表

- 1) 森山博由, 森山麻里子. 皮膚構築のための生物学.
大阪市立大学大学院医学研究科セミナー, 大阪市立大学, 大阪.
(2018.6.6). **【教育講演】**
- 2) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 間葉系幹細胞の性状解析と応用～基礎科学と実用化の協調と進展の必要性～. 歯髄幹細胞コンソーシアム公聴会, 2018.6.12. **【招待講演】**
- 3) 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 間葉系間質/幹細胞の実用化と留意点. 歯髄幹細胞コンソーシアム公聴会, 2018.6.12. **【教育講演】**
- 4) 森山博由. 皮膚に潜む幹細胞の発生と皮膚恒常性への寄与. 神戸学院大学/岡山理科大学/甲南大学・合同コスメティックサイエンス研究部会講演, 2018.6.12. **【教育講演】**
- 5) 森山博由. 歯髄幹細胞の性状解析と実用化.
日本エアフォータサイエンスセミナー, 神戸(2018.8.6). **【招待講演】**
- 6) 森山博由, 森山麻里子. 皮膚におけるオートファジーの意義.
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
(2018.10.14). **【招待セミナー講演】**
- 7) 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 (2018.10.20). **【基調講演】**
- 8) Hiroyuki Moriyama. The application of dermatological science for cosmetics product development.
1st International Seminar on Advanced Anti-Aging in Taiwan. Taiwan UNIV.TAIPEI, Taiwan. (2018.11.1). **【招聘基調講演】**
- 9) 森山博由. 慢性疾患に於ける間葉系幹細胞を用いた再生医療の科学的意義. 神戸学院大学フロンティアサイエンスセミナー, 2018.12.17. **【招待教育講演】**
- 10) 森山博由. 間葉系幹細胞と 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
(2018.12.16)
- 11) 森山博由. 脂肪由来間葉系間質幹細胞の探究 ～代謝メカニズムの視点より～. 再生医療・幹細胞研究フォーラム. 三宮コンベンションセンター, 神戸. 2019.3.20. **【招待講演】**

- 12) 森山博由. 脂肪由来間葉系間質幹細胞の探究 ～代謝メカニズムの視点より～. 再生医療・幹細胞研究フォーラム. 三宮コンベンションセンター, 神戸. 2019.3.20. **【招待講演】**
- 13) 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 (2019.3月). 調整中: 予定
- 14) 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 (調整中: 2019年3月開催調整中) **【招待講演】**

3) 研究資金獲得状況

(ア) 公的資金

① 科学研究費補助金

- ・ 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 30 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 30 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 11,780 千円配分 (平成 30 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 30 年度)

- 3) 研究課題: 重症劣性栄養障害型表皮水疱症に対する高効率かつ低侵襲性間葉系幹細胞遺伝子治療法の開発 (分担研究)

交付金額 3,000 千円 (平成 30 年度)

- 4) 研究課題：医薬品等審査迅速化事業費補助金（革新的医療機器等国際標準獲得推進事業：大阪大学医学部/同大学院主管校（特別分担研究：外部参加機関 [脂肪由来間葉系幹細胞班・近畿大学薬学総合研究所先端バイオ医薬研究室]）

交付金額 8,000 千円（平成 30 年度）

- 5) その他 AMED 委託研究事業費・外部研究参加費

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 30 年度）

【国内 奨学研究支援振興財団】

研究課題：皮膚恒常性に寄与するオートファジー制御機構に着目した画期的な機能性化粧品の開発（萌芽研究：Hop 基礎研究）

交付金額 5,000 千円（平成 30 年度）

(イ) 受託・寄付研究

- 1) （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：4 件）
- 2) EU 製薬企業および米国製薬企業 各 1 社
・・・（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 30 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) 生成における Ca^{2+} 依存性

ジクロフェナク、メフェナム酸、エトドラク、イブプロフェンのグルクロン酸抱合体生成における Ca^{2+} 依存性について検討し、反応液中 Ca^{2+} 濃度依存的にグルクロン酸抱合体生成が増加することを明らかにした。本研究成果は 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX、第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会にて発表した。現在、論文投稿中である。

2) NSAIDs-Glu の加水分解酵素による分解と肝毒性の関係性

ミクロソーム中に存在する β -グルクロニダーゼやエステラーゼによるジクロフェナク、メフェナム酸、ゾメピラク、イブフェナク、エトドラクなどのグルクロン酸抱合体の分解されやすさを検討し、特に毒性の強いゾメピラク、イブフェナクでは加水分解酵素により分解されやすいことを明らかにした。現在さらに検討薬物を増やして、毒性の強さとの相関について検討中である。

3) *In situ* 肝還流法によるジクロフェナク肝毒性評価

ジクロフェナク濃度に依存して還流液への 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 漏出が抑制された一方、フェノバルビタール投与による UGT 発現誘導の結果、LDH 漏出が促進された。現在は還流液中および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。

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

肝細胞を用いたジクロフェナク毒性の検討より、グルタチオン枯渇と免疫賦活の組合せにより薬剤性肝障害の上昇が認められた。現在、薬剤性肝障害の評価における肝細胞とクッパー細胞の共培養系の有用性について検討している。

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、トランスポーター周辺タンパク質である PIP5K1 をノックダウンしたところ、MRP2 活性の低下がみられた。現在、ペプチドを用いたトランスポーター活性の調節について検討を行っている。本研究成果は The 2nd

Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceuticals および 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX にて発表した。現在、論文投稿中である。

薬物誘発性肝障害における肝組織中 prostaglandin (PG) E₂ 動態変動

肝保護に関わる PGE₂ の薬物誘発性肝障害における肝内動態の解明を目的とし、四塩化炭素(CCl₄)、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た。これまでに CCl₄ および CBZ 肝障害時の肝 PGE₂ 量が不活化酵素 15-Pgdh の発現減少により調節される一方で、APAP 誘発性肝障害では 15-Pgdh の発現減少に加え、PGE₂ 合成酵素 mPges-1 の発現誘導により調節される可能性が示唆された。現在、肝臓における 15-Pgdh および PGE₂ 輸送体 Oatp2a1 の局在を検討している。本結果成果は 59th International Conference of Bioscience of Lipids にて発表した。

炎症時の塩基性薬物の脳移行性およびトランスポーター機能変動

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した。アジュバント誘発関節炎ラットにおいて塩基性薬物であるジフェンヒドラミンの脳移行性の上昇が認められ、現在、マウスより調製した脳毛細血管内皮細胞を用いトランスポーター変動との関連について検討を行っている。本成果は、2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX にて発表した。

プロテインキナーゼNファミリー機能遺伝的欠損マウスにおける肝代謝酵素変動

PKN 機能欠損マウス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た。核内受容体を介する Cyp 誘導について現在 AhR、CAR、PXR リガンドを用い検討を行っている。

植物資源の生物薬剤学的研究

1) カンカニクジュヨウ中主成分エキナコシド(ECH)とアクテオシド(ACT)の初回通過効果の解明

ECH と ACT が Na⁺依存性グルコーストランスポーター (SGLT1)を介して消化管吸収されるかを検討した。また、ECH と ACT の肝代謝について検討した。その結果、ECH と ACT の吸収は SGLT1 非依存性であり、消化管吸収

性が非常に低いこと、肝臓においては Catechol-O-methyl transferase (COMT) によって代謝を受けることが明らかになった。現在、論文投稿準備中である。

2) マンジェリコン抗糖尿病作用メカニズムの解明

沖縄・石垣地方において古くから抗糖尿病作用を期待して、お茶やてんぷらなどとして摂取されているマンジェリコンの血糖降下作用の機構について検討している。これまでにマウスにおいてグルコース負荷時マンジェリコンエキスにより、グルコースによる血糖上昇を抑制すること、ヒト消化管上皮細胞株 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することを明らかにしている。現在、論文投稿準備中である。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Iwaki M, Niwa T, Nakamura Y, Kawase A, Komura H. Relative contribution of rat CYP isoforms responsible for stereoselective metabolism of carvedilol. *J Toxicol Sci*, 43, 59-63 (2018)
- 2) Kawase A, Tateishi S, Kazaoka A. Profiling of hepatic metabolizing enzymes and nuclear receptors in rats with adjuvant arthritis by targeted proteomics. *Biopharm Drug Dispos*, (2018)
- 3) Kawase A, Kaneto A, Ishibashi M, Kobayashi A, Shimada H, Iwaki M. Involvement of diclofenac acyl-β-D-glucuronide in diclofenac-induced cytotoxicity in glutathione-depleted isolated murine hepatocytes co-cultured with peritoneal macrophages, *Toxicol Mech Methods*, (2018)
- 4) 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 (2018)
- 5) 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. 各世代のとりみ調整剤が血糖値に与える影響. *薬局薬学*, 10(1), 1-9 (2018)

(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) Shimada H, Hashimoto R, Aoki A, Yoshikawa S, Nakahama M, Kawase A,

Iwaki M. Regulation of hepatic Prostaglandin E2 disposition under liver injury condition.

59th International Conference of Bioscience of Lipids

- 2) 島田紘明, 濱口健斗, 清水佑里子, 藤本和佳, 川瀬篤史, 岩城正宏. 非ステロイド性抗炎症薬のアシルグルクロン酸抱合体生成に対する Ca^{2+} および Mg^{2+} の影響.

第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会

- 3) 島田紘明. ‘次世代’の薬剤学教員が考える薬学教育. 日本薬剤学会第 33 年会

- 4) Kawase A. Modulation of transporter activities in hepatocytes and cancer cells by knockdown of transporter-associated proteins.

The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics

- 5) Kazaoka A, Kawase A, Shimada H, Iwaki M. Brain distribution of diphenhydramine via transporters decrease in adjuvant-induced arthritic rats.

2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX

- 6) Kawase A, Inoue Y, Hirosoko M, Shimada H, Iwaki M. Modulation of transporter activities in cancer cells by transporter-associated proteins.

2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX

- 7) Shimada H, Hamaguchi K, Shimizu Y, Kawase A, Iwaki M. Impact of Ca^{2+} and Mg^{2+} depletion on glucuronidation of diclofenac.

2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX

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. 基盤研究 (C), トランスポーター周辺タンパク質は抗がん薬多剤耐性克服のターゲットとなり得るか? 390 万円 (平成 30~32 年度).
- 3) 島田紘明. 若手研究, 脂質メディエーター輸送体の機能変動が薬物誘発性肝障害発症の個体差に与える影響. 100 万円 (平成 30~32 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
- ・日本抗加齢医学会評議員
- ・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

島田紘明

- ・金沢大学非常勤講師

有機薬化学研究室（田邊元三 教授、石川文洋 講師）

1) 平成 30 年業務報告

a) バンレイシ科植物 *Melodorum fruticosum* は、タイの北部および東北部に広く自生する灌木で、タイにおいては Lamduan と称されている。その花部は古くから失神や目眩の改善に利用されているほか、アロマセラピーにも用いられている。これまでに我々の研究は、*M. fruticosum* 花部の MeOH 抽出エキスから 3 種の既知ブテノリド (1-3) およびそれらに関連する新規ブテノリド (4) の単離に成功するとともに、これら 4 種のブテノリド (1-4) の両エナンチオマーの全合成を達成した。合成品と天然品のキラルカラム分析により天然型 1-4 はいずれも S 体過剰のスカルミック混合であることが判明した。さらに、メラニン産生抑制活性も合わせて検討した結果、合成した全てのエナンチオマー間に活性強度にほとんど差は見られず、いずれも 陽性対照としてもちいた Arbutin ($IC_{50} = 174 \mu M$) を凌ぐ強力な活性 ($IC_{50} = 0.29-2.9 \mu M$) を有することを明らかにした。

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) 薬用食品の開発 II - 薬用・有用植物の機能性食品素材への応用 -
《普及版》監修：吉川雅之、村岡 修 第10章 田邊元三. 2018, 11月.

(イ) 総説

- 1) Activity-based protein profiling of non-ribosomal peptide synthetases.
Fumihiro Ishikawa,* Genzoh Tanabe, Hideaki Kakeya*
Curr. Top. Microbiol. Immunol., 2018, DOI: 10.1007/82_2018_133.

(ウ) 原著論文

- 1) M. Yoshimatsu,* T. Go, A. Morimatsu, G. Tanabe, Y. Sawada, O. Muraoka, H. Wasada. Unprecedented nucleophile-promoted 1,7-*S*- or *Se*-shift reactions under Pummerer reactions of 4-alkenyl-3-sulphinylmethylpyrroles.
Beilstein J. Org. Chem., 2018, 14, 2722–2729.
- 2) F. Ishikawa, M. Shirahashi; H. Hayakawa; G. Tanabe; T. Tsumuraya; I. Fujii.* Expanding the scope of functionalized small nonprotein components for holoabzyme 27C1. *ChemistrySelect*, 2018, 3, 9313–9317.
- 3) G. Tanabe,* S. Teramae, Y. Kunikata, S. Marumoto, S. Okugawa, F. Ishikawa, W. Xie, T. Morikawa, O. Muraoka.: Synthesis of salacinol-*d*₄ as an internal standard for Mass-spectrometric quantitation of salacinol. A potent α -glucosidase inhibitor found in a traditional Aurvedic medicine “SALACIA”.
Heterocycles, 2018, 97, 314–332.
- 4) G. Tanabe, Y. Manse, T. Ogawa, N. Sonoda, S. Marumoto, F. Ishikawa, K. Ninomiya, S. Chaipetch, Y. Pongpiriyadacha, O. Muraoka, T. Morikawa.: Total synthesis of γ -alkylidenebutenolides, potent melanogenesis inhibitors from Thai medicinal plant *Melodorum fruticosum*.
J. Org. Chem., 2018, 83, 8250–8264.
- 5) D. Fu, X. Rao, J. Xu, G. Tanabe, O. Muraoka, X. Wu, W. Xie.* First total synthesis of cyclic pentadepsipeptides Hikiamides A-C.
Tetrahedron Lett., 2018, 59, 2876–2879.
- 6) A. Miyanaga,* R. Ouchi, F. Ishikawa, E. Goto, G. Tanabe, F. Kudo, T. Eguchi.* Structural basis of protein – protein interactions between a trans-acting acyltransferase and acyl carrier protein in polyketide disorazole biosynthesis.
J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 7970–7978.
- 7) Q. Miao, Y. Li, J. Xu, A. Lin, G. Tanabe, O. Muraoka, X. Wu,* W. Xie.* First total syntheses of Amorfrutin C and pseudo-Amorfrutin A.
Eur. J. Org. Chem., 2018, 1443–1448.
- 8) 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 α -glucosidase inhibitors.

(エ) その他の著作など

プロシーディング

- 1) 田邊元三, 萬瀬貴昭, 福田友紀, 福田梨沙, 丸本真輔, 石川文洋, 二宮清文, チャイペック・サワニ, ポンピリヤダチャ・ユタナ, 村岡 修, 森川敏生. *Melodorum fruticosum* から単離した Butenolide 類の全合成とメラニン産生抑制活性
第 60 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 2018, pp 379–383.

(カ) 学会発表

- 1) 上田哲志, 小林祐喜, 石川文洋, 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 α -グルコシダーゼ阻害剤, ネオコタラノールの高ジアステレオ選択的合成
日本薬学会第 139 年会. 千葉. 2019, 3 月.
- 2) 三島尚也, 田邊元三, 吉松三博. アリルメルカプタン供与剤としてのチアジノ [3,2-*a*]ベンズイミダゾール.
日本化学会第 99 春季年会. 神戸. 2019, 3 月.
- 3) 小池寧々, 安井洋樹, 関口富美子, 田邊元三, 川畑篤史. T 型カルシウムチャンネルはマウスにおいてメタンフェタミンにより誘起される行動量増加および脳内特定部位における cFos 発現に関与する.
第 92 回日本薬理学会年会. 大阪. 2019, 3 月.
- 4) F. Ishikawa, H. Kitayama, G. Tanabe. S Reprogramming aryl acid adenylating enzymes for non-native building blocks.
The 10th International Peptide Symposium. 2018, December.
- 5) 小池寧々, 安井洋樹, 関口富美子, 田邊元三, 川畑篤史. マウスにおいて覚醒剤メタンフェタミンにより誘起される行動量増加と脳内 cFos 発現に及ぼす T 型カルシウムチャンネル阻害薬の効果.
第 134 回日本薬理学会近畿部会. 神戸. 2018, 11 月.
- 6) 北山陽菜乃, 田邊元三, 石川文洋. アデニル化酵素 EntE 変異体の精密機能解析を指向した特異的リガンドの設計, 合成および機能評価.
第 68 回 日本薬学会近畿支部大会. 姫路. 2018, 10 月.
- 7) 九十九菜摘, 田邊元三, 石川文洋. ジケトピペラジン生成反応を利用した NRPS プロテオミクス機能解析法の妥当性評価.
第 68 回 日本薬学会近畿支部大会. 姫路. 2018, 10 月.
- 8) 二宮清文, 羅 鳳琳, 柴谷華苗, Chaipech S., Pongpiriyadacha Y., 村岡 修,

- 石川文洋, 田邊元三, 森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部クマリン成分の CYP19 阻害活性.
第 22 回天然薬物の開発と応用シンポジウム. 熊本. 2018, 10 月.
- 9) 北山陽菜乃, 田邊元三, 石川文洋. アデニル化酵素 EntE 変異体の精密機能解析を指向した分子リガンドの合成および機能解析.
第 12 回バイオ関連化学シンポジウム. 吹田. 2018, 9 月.
- 10) 九十九菜摘, 田邊元三, 石川文洋. 非リボソームペプチド生合成におけるプロテオミクス機能解析法の妥当性評価.
第 12 回バイオ関連化学シンポジウム. 吹田. 2018, 9 月.
- 11) 田邊元三, 萬瀬貴昭, 福田友紀, 福田梨沙, 丸本真輔, 石川文洋, 二宮清文, チャイペック・サワニ, ポンピリヤダチャ・ユタナ, 村岡 修, 森川敏生. *Melodorum fruticosum* から単離した Butenolide 類の全合成とメラニン産生抑制活性.
第 60 回天然有機化合物討論会. 久留米. 2018, 9 月
- 12) F. Ishikawa, K. Jinno, N. Sonoda, E. Kinouchi, J. Akaki, K. Ninomiya, S. Marumoto, O. Muraoka, T. Morikawa, G. Tanabe. Highly Diastereoselective Synthesis of Salacinol-type α -Glucosidase Inhibitors and Evaluation of Their *in vivo* α -Glucosidase Inhibitory Activity.
The 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28). 東京. 2017, 8 月.
- 13) T. Morikawa, M. Kobayashi, J. Akaki, K. Ninomiya, O. Muraoka, G. Tanabe. Antidiabetic Effects of Naturally Occurring Thiosugar Sulfoniums, Neokotalanol and Salacinol, from *Salacia* Genus Plants.
The 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28). 東京. 2017, 8 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, 2017–2018)
- 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)

2) 2018 年度武田科学振興財団 薬学系研究奨励

研究課題：生合成系プロテオミクス解析技術を活用した人工天然物の汎用創製手法の確立 (代表: 石川文洋, 期間: 2018–2020)

(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-)
- ・日本化学会第 99 春季年会 生体機能関連化学・バイオテクノロジーディビジョン プログラム編成委員 (石川, 2018)

1) 平成 30 年度業務報告

「内因性ガスメッセンジャー硫化水素 (H_2S)」、「 $\text{Ca}_v3.2$ T 型カルシウムチャネル ($\text{Ca}_v3.2$)」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_2S に関する研究においては、膀胱痛の発現にサブスタンス P/ NK_1 receptor 系および転写因子 NF- κ B 経路を介した H_2S 産生酵素の発現増加が関与することを明らかにし、“*Neuropharmacology*”および“*Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*”にそれぞれ発表した。

$\text{Ca}_v3.2$ に関する研究では、炎症および炎症性疼痛における $\text{Ca}_v3.2$ の役割に関する総説を“*Biol. Pharm. Bull.*”に執筆した。また、プロテアソーム阻害作用を持つ抗がん剤ボルテゾミブにより誘起される神経障害性疼痛に $\text{Ca}_v3.2$ のプロテアソーム分解抑制が関与することを明らかにし、“*Toxicology.*”に発表した。さらに、ビールホップ由来の新規 T 型 Ca^{2+} チャネル阻害物質として 6-prenylnaringenin (6-PNG) を同定し、6-PNG およびその誘導体が神経障害性疼痛や内臓痛を抑制することを証明し、“*Neuropharmacology*”および“*Bioorg. Med. Chem.*”に発表した。

HMGB1 に関しては、抗がん剤パクリタキセルにより誘起される神経障害性疼痛にマクロファージから分泌される HMGB1 が関与することを明らかにし、“*Neuropharmacology*”に発表した。

国内学会では、川畑が第 134 回日本薬理学会近畿部会においてランチョンセミナースピーカー、第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会、第 40 回日本疼痛学会および第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学大会合同年會においてシンポジウムスピーカーを務めた。また、多数の学会において、教員および大学院生に加え、学部生（医療薬学科および創薬科学科）が発表を行った。また、生体機能と創薬シンポジウム 2018 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 134 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、“11th FENS Forum of Neuroscience”（ベルリン・ドイツ）で川畑、関口、大学院生 3 名、“17th World Congress on Pain”（ボストン・アメリカ合衆国）で川畑、大学院生 2 名、“18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology / 第 91 回日本薬理学会年会”（京都）で関口、研究員 1 名、大学院生 2 名、“10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection”（京都）で坪田がポスター発表を行った。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) 坪田真帆、川畑篤史
内臓痛におけるマクロファージ由来 HMGB1 の役割と治療標的分子としての可能性.
Pain Res., in press.
- 2) Sekiguchi, F., Tsubota, M., Kawabata, A.
Involvement of voltage-gated calcium channels in inflammation and inflammatory pain.
Biol. Pharm. Bull., 41, 1127-1134 (2018).

(ウ) 原著論文

- 1) Miyamoto T, Fujitani M, Fukuyama H, Hatanaka S, Koizumi Y, Kawabata A.
The C-Reactive Protein/Albumin Ratio is Useful for Predicting Short-Term Survival in Cancer and Noncancer Patients.
J. Palliat. Med., in press.
- 2) Tomita S, Sekiguchi F, Deguchi T, Miyazaki T, Ikeda Y, Tsubota M, Yoshida S, Nguyen HD, Okada T, Toyooka N, Kawabata A.
Critical role of Ca_v3.2 T-type calcium channels in the peripheral neuropathy induced by bortezomib, a proteasome-inhibiting chemotherapeutic agent, in mice.
Toxicology, 413, 33-39 (2018).
- 3) Sekiguchi F, Domoto R, Nakashima K, Yamasoba D, Yamanishi H, Tsubota M, Wake H, Nishibori M, Kawabata A.
Paclitaxel-induced HMGB1 release from macrophages and its implication for peripheral neuropathy in mice: Evidence for a neuroimmune crosstalk.
Neuropharmacology, 141, 201-213 (2018).
- 4) Du Nguyen H, Okada T, Kitamura S, Yamaoka S, Horaguchi Y, Kasanami Y, Sekiguchi F, Tsubota M, Yoshida S, Nishikawa H, Kawabata A, Toyooka N.
Design and synthesis of novel anti-hyperalgesic agents based on 6-prenylnaringenin as the T-type calcium channel blockers.
Bioorg. Med. Chem., 26(15), 4410-4427 (2018).
- 5) Sekiguchi F, Fujita T, Deguchi T, Yamaoka S, Tomochika K, Tsubota M, Ono S, Horaguchi Y, Ichii M, Ichikawa M, Ueno Y, Koike N, Tanino T, Nguyen HD, Okada T, Nishikawa H, Yoshida S, Ohkubo T, Toyooka N, Murata K, Matsuda H, Kawabata A.

Blockade of T-type calcium channels by 6-prenylnaringenin, a hop component, alleviates neuropathic and visceral pain in mice.

Neuropharmacology, 138, 232-244 (2018).

- 6) Tsubota M, Okawa Y, Irie Y, Maeda M, Ozaki T, Sekiguchi F, Ishikura H, Kawabata A.

Involvement of the cystathionine- γ -lyase/Ca_v3.2 pathway in substance P-induced bladder pain in the mouse, a model for nonulcerative bladder pain syndrome.

Neuropharmacology, 133, 254-263 (2018).

- 7) Ozaki T, Tsubota M, Sekiguchi F, Kawabata A

Involvement of NF- κ B in the upregulation of cystathionine- γ -lyase, a hydrogen sulfide-forming enzyme, and bladder pain accompanying cystitis in mice.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 45(4), 355-361 (2018).

(カ) 学会発表

- 1) 川畑篤史. 化学療法誘発性末梢神経障害の原因物質としての HMGB1 の役割：臨床データ解析と基礎研究を駆使したアプローチ.
痛み研究会 2018. 2018, 12, 13-14, 岡崎.
- 2) 堂本莉紗、山口一樹、関口富美子、坪田真帆、川畑篤史. マクロファージにおいてパクリタキセルにより誘発される内因性 H₂S に依存した HMGB1 遊離：化学療法誘発性末梢神経障害への関与.
痛み研究会 2018. 2018, 12, 13-14, 岡崎.
- 3) 川畑篤史. Ca_v3.2 T型カルシウムチャネル – どこで何をしているのか？
第 134 回日本薬理学会近畿部会. 2018, 11, 23, 神戸.
- 4) 宮本朋佳、福山紘基、畑中重克、富士谷昌典、堂本莉紗、関口富美子、小泉祐一、川畑篤史. オキサリプラチン誘発末梢神経障害のリスク因子：肝機能障害との関係について.
第 134 回日本薬理学会近畿部会. 2018, 11, 23, 神戸.
- 5) 堂本莉紗、西村莉香、関口富美子、坪田真帆、宮本朋佳、小泉祐一、西堀正洋、川畑篤史. マウスにおいてオキサリプラチン誘発性末梢神経障害は肝障害によって増悪する.
第 134 回日本薬理学会近畿部会. 2018, 11, 23, 神戸.
- 6) 林 佑亮、坪田真帆、福田亮太郎、宮崎貴也、西堀正洋、川畑篤史.
トロンボモジュリン／トロンビン系は HMGB1 を不活性化することで

- オキサリプラチン誘発性末梢神経障害の発症を抑制的に制御している。
第 134 回日本薬理学会近畿部会. 2018, 11, 23, 神戸.
- 7) 小池寧々、安井洋樹、関口富美子、田邊元三、川畑篤史. マウスにおいて覚醒剤メタンフェタミンにより誘起される行動量増加と脳内 cFos 発現に及ぼす T 型カルシウムチャネル阻害薬の効果。
第 134 回日本薬理学会近畿部会. 2018, 11, 23, 神戸.
- 8) 坪田真帆、川畑篤史. 内臓痛発現における硫化水素および過硫化物の役割。
第 91 回日本生化学会大会. 2018, 9, 24-26, 京都.
- 9) Kawabata, A., Nishikawa, H., Uenoyama, K., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Okada, T., Toyooka, N. Middle Molecular Weight Heparinylphenylalanine Prevents the Development of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Mice.
17th World Congress on Pain. 2018, 9, 12-16, Boston.
- 10) Matsui, K., Nakano, M., Tomochika, K., Tsubota, M., Kawabata, A. Pharmacological blockade and genetic deletion of Ca_v3.2 T-type Ca²⁺ channels abolish butyrate-induced colonic hypersensitivity in mice.
17th World Congress on Pain. 2018, 9, 12-16, Boston.
- 11) Wakitani, K., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Nakamura, S., Nakanishi, I., Kawabata, A. Azelastine attenuates RAGE-dependent allodynia in mice: a discovery by a drug reprofiling/repositioning approach.
17th World Congress on Pain. 2018, 9, 12-16, Boston.
- 12) 川畑篤史. DAMPs と痛み。
第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学大会合同年会シンポジウム「神経疾患の増幅と制御における DAMPs の役割」. 2018, 9, 6-8, 神戸. (シンポジウムスピーカー)
- 13) 堂本莉紗、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑篤史. Paclitaxel によるマクロファージからの HMGB1 放出はニューロン由来 ATP によって促進される：化学療法誘起末梢神経障害における神経系-免疫系クロストークの役割。
生体機能と創薬シンポジウム 2018. 2018, 8, 23-24, 福岡.
- 14) 平本志於里、鳥山祐希、榮木 彩、坪田真帆、山口 薫、田中潤一、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑篤史. Cyclophosphamide 誘起膀胱炎マウスにおいて ATP/HMGB1/RAGE 系は CSE/H₂S/Ca_v3.2 系の上流シグナルとして膀胱痛の発症に関与する。
生体機能と創薬シンポジウム 2018. 2018, 8, 23-24, 福岡.

- 15) 林 佑亮、坪田真帆、福田亮太郎、宮崎貴也、西堀正洋、川畑篤史. オキサリプラチン誘起末梢神経障害に対するトロンボモジュリンアルファの予防効果に及ぼす抗凝固薬の影響.
生体機能と創薬シンポジウム 2018. 2018, 8, 23-24, 福岡.
- 16) Kawabata, A., Tomita, S., Miyazaki, T., Deguchi, T., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Nguyen, H.D., Okada, T., Yoshida, S., Toyooka, N. Ca_v3.2 T-type calcium channels as therapeutic targets for bortezomib-induced peripheral neuropathy in mice.
11th FENS Forum of Neuroscience. 2018, 7, 7-11, Berlin.
- 17) Sekiguchi, F., Noda, S., Kasanami, Y., Onishi, R., Ono, S., Murata, K., Matsuda, H., Nguyen, H.D., Toyooka, N., Harada, N., Kawabata, A. Agonistic activity of 6-prenylnaringenin, a novel T-type Ca²⁺ channel inhibitor, toward cannabinoid CB₁ receptors in neural progenitor-like NG108-15 cells and CB₁-transfected HEK293 cells.
11th FENS Forum of Neuroscience. 2018, 7, 7-11, Berlin.
- 18) Domoto, R., Yamasoba, D., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Nishibori, M., Kawabata, A. Molecular mechanisms for the HMGB1-dependent mechanical allodynia following intraplantar administration of lipopolysaccharide in mice.
11th FENS Forum of Neuroscience. 2018, 7, 7-11, Berlin.
- 19) Hiramoto, S., Tsubota, M., Yamaguchi, K., Toriyama, Y., Tanaka, J., Sekiguchi, F., Ishikura, H., Nishibori, M., Kawabata, A. ATP and HMGB1 mediate H₂S-dependent bladder pain in mice with cyclophosphamide-induced cystitis.
11th FENS Forum of Neuroscience. 2018, 7, 7-11, Berlin.
- 20) Nakatake, Y., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Tsujita, R., Honda, G., Kawabata, A. Effect of extracellular HMGB1 on neuritegenesis in mouse dorsal root ganglion neurons and its inhibition by thrombomodulin alfa.
11th FENS Forum of Neuroscience. 2018, 7, 7-11, Berlin.
- 21) Sekiguchi, F., Yagura, A., Kawabata, A. High mobility group box 1 suppresses smooth muscle tension in rat aorta via Toll-like receptor 4-dependent upregulation of iNOS.
18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology / 第 91 回日本薬理学会年会. 2018, 7, 1-6, 京都.
- 22) Nishikawa, H., Uenoyama, K., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Kawabata, A. Middle molecular weight heparinylphenylalanine is an analgesic with reduced risk of hemorrhage.
18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology / 第 91 回日本薬理

- 学会年会. 2018, 7, 1-6, 京都.
- 23) Domoto, R, Yamasoba, D., Yamanishi, H., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Nishibori, M., Kawabata, A. Macrophage-derived HMGB1 is a key molecule in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice: involvement of ROS generation and NF- κ B activation.
18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology / 第 91 回日本薬理学会年会. 2018, 7, 1-6, 京都.
- 24) Hayashi, Y., Tsubota, M., Tsujita, R., Honda, G., Kawabata, A. Molecular mechanisms for the recombinant soluble thrombomodulin-induced suppression of HMGB1-dependent allodynia in mice: Roles of the N-terminal domains of thrombomodulin.
18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology / 第 91 回日本薬理学会年会. 2018, 7, 1-6, 京都.
- 25) Tsubota, M., Matsui, K., Nakano, M. Tomochika, K., Sekiguchi, F., Kawabata, A. Role of Cav3.2 T-type calcium channels in the butyrate-induced colonic hypersensitivity in the mouse, a model for irritable bowel syndrome. 10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection. 2018, 6, 28-30, 京都.
- 26) 川畑篤史. 内臓痛におけるマクロファージ由来 HMGB1 の役割と治療標的分子としての可能性.
第 40 回日本疼痛学会. 2018, 6, 15-16, 長崎.
- 27) 西川裕之、上野山桐子、関口富美子、坪田真帆、岡田卓哉、豊岡尚樹、川畑篤史. 中分子ヘパリニルフェニルアラニンは化学療法誘起末梢神経障害を抑制する.
第 40 回日本疼痛学会. 2018, 6, 15-16, 長崎.
- 28) 川端柚希、林愛理沙、坪田真帆、中武ゆい、辻田隆一、関口富美子、西堀正洋、川畑篤史. 急性および慢性術後痛における HMGB1 の役割.
第 40 回日本疼痛学会. 2018, 6, 15-16, 長崎.
- 29) 脇谷航平、関口富美子、坪田真帆、中村真也、仲西 功、川畑篤史. RAGE を標的とした化学療法誘起末梢神経障害治療薬の探索: *In silico* ドラッグ・リプロファイリング/リポジショニングからのアプローチ.
第 40 回日本疼痛学会. 2018, 6, 15-16, 長崎.
- 30) 西川裕之、上野山桐子、関口富美子、坪田真帆、岡田卓哉、豊岡尚樹、川畑篤史. がん化学療法誘起末梢神経障害モデルマウスにおける中分子ヘパリニルフェニルアラニンの抗アロディニア作用.
第 133 回日本薬理学会近畿部会. 2018, 6, 1, 広島.

- 31) 坪田真帆、松井和樹、中野真希、友近 拳、関口富美子、川畑篤史. T 型 Ca^{2+} チャンネル阻害活性を有するホップ成分 6-prenylnaringenin は結腸痛を抑制する.
第 133 回日本薬理学会近畿部会. 2018, 6, 1, 広島.
- 32) 脇谷航平, 関口富美子, 坪田真帆, 中村真也, 仲西 功, 川畑篤史. Azelastine は RAGE が関与する化学療法誘起末梢神経障害の発症を抑制するー ドラッグ・リプロファイリング/リポジショニング研究からの知見.
第 133 回日本薬理学会近畿部会. 2018, 6, 1, 広島.
- 33) 川畑篤史. 慢性疼痛における $\text{Ca}_v3.2$ T 型カルシウムチャンネルの役割と治療標的分子としての可能性.
第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム「神経障害の病態と治療ー 痛みを科学する」. 2018, 5, 24-26, 東京.

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 30 年度交付額：110 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 30 年度交付額（直接経費）：110 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：基盤研究(C)
研究題目：「カンナビノイド受容体と T 型 Ca チャンネルを標的とする過敏性腸症候群の新規治療戦略」
平成 30 年度交付額（直接経費）：140 万円
交付総額 (平成 30-32 年度)（直接経費）：340 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）

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 30 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、ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-28 の適応拡大と構造活性相関研究に成功した。

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、ERK 依存的癌細胞を死滅させる有望なシーズ化合物であることを昨年度報告した。本年度は、ケミカルバイオロジーの手法を用いて構造活性相関研究を行い（薬学部 田邊教授との共同研究）、ACA-28 の高活性アナログの同定と創製に成功した。高活性アナログは ACA-28 の示す ERK 依存的細胞死誘導能を維持しつつ、より強いがん細胞増殖抑制効果と、より高いがん細胞選択的細胞死を示すことが明らかとなった。さらに、ACA-28 が悪性黒色腫以外の難治性がん種に有効性を示すかの検証を行い、トリプルネガティブ乳癌に対する有効性を示すことを見出した。トリプルネガティブ乳癌はエストロゲン受容体・プロゲステロン受容体・HER2 の3つが腫瘍細胞に発現していないため、乳癌治療に対して有効性の高いホルモン療法や、抗 HER2 療法の効果が期待できない。化学療法や分子標的薬による治療法も研究されているが、一般的には予後が悪いタイプであるとされている。ACA-28 をこれらの難治性がんの治療薬開発に応用できる可能性を得た。

酸化ストレスと細胞死誘導剤としての FTY720 のドラッグリポジショニング

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するとともに、酸化ストレスに対する脆弱性を利用することにより、FTY720 依存的細胞死を増強させることに成功した。FTY720 を脳腫瘍や肝がんなど多くのがん種で細胞死を誘導させる際には、免疫抑制薬として使用するよりも高濃度が必要とされることが知られており、今回の成果から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。また、FTY720 が細胞内鉄ホメオスタ

シス調節に関わることも明らかにした。

RNA 結合タンパク質 Rnc1 の RNA 結合能依存的/非依存的なストレス顆粒局在機構：

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 の新たな局在制御機構を見出した。Rnc1 の各種ストレスに応答した局在制御機構を解析した結果、Rnc1 が熱や酸化ストレスといった環境ストレス下においてストレス顆粒 (Stress granule: SG) に局在することを見出した。興味深いことに、非ストレス条件であるにも関わらず、Rnc1 の過剰発現は Pabp など SG 構成因子を凝集させることから、Rnc1 は SG 形成の核となる役割を担う。一方、RNA 結合能を失った変異 Rnc1 は熱ストレスに応答して、RNA 結合能を有する Rnc1 よりも早期に、かつ長期に SG に局在する。ところが Rnc1KH1,2,3GD は WT Rnc1 過剰発現に伴う凝集体形成、eIF2 α のリン酸化、Pabp のリクルート能力を失っていた。すなわち、Rnc1 を介する凝集体形成には RNA 結合能に依存した機構と依存しない機構が存在することが示唆された。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

(イ) 総説

- 1) RNA とエピジェネティクスからの創薬へ
佐藤亮介、杉浦麗子
生体の科学 69(4):320-323(2018)
- 2) More than Just an Immunosuppressant: The Emerging Role of FTY720 as a Novel Inducer of ROS and Apoptosis
Teruaki Takasaki, Kanako Hagihara, Ryosuke Satoh, Reiko Sugiura
Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2018

(ウ) 原著論文

- 1) The molecular basis of drug discovery targeting the regulatory mechanism of MAPK signaling via the spatial regulation of RNA-binding proteins. Ryosuke Satoh. *Yakugaku-Zasshi*, 139(1):7-12 (2019)
- 2) Distinct Roles of Two Histone Methyltransferases in Transmitting H3K36me3-Based Epigenetic Memory Across Generations in *Caenorhabditis elegans*. Jeremy Kreher, Teruaki Takasaki, Profile Chad Cockrum, Profile Simone Sidoli, Benjamin A. Garcia, Ole N. Jensen, Susan Strome.

Genetics, 210(3): 969-982 (2018)

- 3) Distinct modes of stress granule assembly mediated by the KH-type RNA-binding protein Rnc1. Ryosuke Satoh, Nobuki Hara, Aki Kawasaki, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura.

Genes Cells, 23(9): 778-785 (2018)

(カ) 学会発表

- 1) MAPK シグナルが制御する RNA 結合タンパク質. 佐藤亮介.
第 34 回 HiHA Seminar 2018 年 12 月 7 日 (広島) (招待セミナー)
- 2) RNA 結合タンパク質 Rnc1 の RNA 結合能依存的／非依存的なストレス顆粒制御機構. 佐藤亮介, 原 伸樹, 川崎有記, 高崎輝恒, 杉浦麗子.
第 41 回日本分子生物学会年会 2018 年 11 月 30 日 (横浜)
- 3) カルシニューリン制御因子 Rcn1 の新たな役割 ~酸化ストレス応答経路におけるネガティブフィードバック作用~. 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子.
第 41 回日本分子生物学会年会 2018 年 11 月 29 日 (横浜)
- 4) 免疫調節薬を超えて: フィンゴリモド (FTY720) の細胞死誘導機構における酸化ストレスと鉄ホメオスタシスの関わり. 杉浦麗子.
第 41 回日本分子生物学会年会 2018 年 11 月 28 日 (横浜) (ワークショップ)
- 5) MAPK シグナルは RNA 顆粒形成を介して Protein Kinase C の活性を空間的に制御する. 神田勇輝, 永井善紀, 田中妙美, 土屋葵子, 水野綾美, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.
第 41 回日本分子生物学会年会 2018 年 11 月 28 日 (横浜)
- 6) Hsp90 による MAPK シグナル制御機構の解析. 池畑拓実, 大谷夏実, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.
第 41 回日本分子生物学会年会 2018 年 11 月 28 日 (横浜)
- 7) Hsp90 シャペロンは MAPK シグナル経路構成因子の正常な細胞内局在に
関与する. 池畑拓実, 大谷夏実, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子.
第 134 回日本薬理学会近畿部会 2018 年 11 月 23 日 (大阪)
- 8) A role of α -Endosulfine homolog Igo1 in oxidative stress responses. Ayaka Tahara, Kenta touchi, Reina Torii, Kanako Hagihara, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Dieter Wolf, Reiko Sugiura.
Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (ICPP13)
Oct 23-25, 2018(Tokyo)

- 9) A novel role for the regulator of calcineurin Rcn1 in negative feedbackregulation of the stress-activated MAPK signaling. Teruaki Takasaki, Ryosuke Satoh, Reiko Sugiura.
Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (ICPP13)
Oct 23-25, 2018(Tokyo)
- 10) ACA-28, an ERK MAPK signaling modulator, influences DUSP6 expression. Yuki Kanda, Ayami Mizuno, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura.
Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (ICPP13)
Oct 23-25, 2018(Tokyo)
- 11) RNA 結合タンパク質の局在制御と MAPK シグナル調節機構—RNA 結合タンパク質の局在制御を標的とした医薬品開発に向けて. 佐藤亮介.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2018 年 10 月 13 日 (姫路) (受賞講演)
- 12) ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-28 のトリプルネガティブ乳癌に対する効果. 濱田直弥, 川崎有記, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 田邊元三, 石川文洋, 杉浦麗子.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2018 年 10 月 13 日 (姫路)
- 13) ストレス応答 MAPK シグナルの調節における α -Endosulfine ホモログ Igo1 の役割. 當内健太, 廣井 遥, 田原彩花, 鳥居礼奈, 萩原加奈子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Dieter Wolf, 杉浦麗子.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2018 年 10 月 13 日 (姫路)
- 14) DUSP ホモログ Pmp1 のストレス依存的細胞内局在変化とストレス顆粒の関わり. 水野綾美, 神田勇輝, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2018 年 10 月 13 日 (姫路)
- 15) 新規化合物 ACA-28 はがん細胞特異的に ERK シグナルを活性化することにより ERK 依存的細胞死を誘導する. 杉浦麗子.
第 77 回日本癌学会学術総会 2018 年 9 月 27~29 日 (大阪)
- 16) 新規 ERK MAPK シグナル経路標的薬の発見とがん治療への応用. 杉浦麗子.
第 91 回日本生化学会大会 2018 年 9 月 24~26 日 (京都) (シンポジウム)
- 17) DUSP ホモログ Pmp1 のストレス依存的細胞内局在変化と MAPK シグナル制御との関わり. 水野綾美, 神田勇輝, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子.
第 91 回日本生化学会大会 2018 年 9 月 24~26 日 (京都)
- 18) RNA 結合タンパク質 Rnc1 の空間制御を介した MAPK シグナル調節機構とストレス顆粒形成制御. 佐藤亮介, 原 伸樹, 川崎有記, 高崎輝恒, 杉

浦麗子.

第 91 回日本生化学会大会 2018 年 9 月 24~26 日 (京都)

- 19) DEAD box 型 RNA ヘリケース Ded1 による PKC/MAPK シグナル制御機構. 土屋葵子, 神田勇輝, 永井善紀, 田中妙美, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.

第 91 回日本生化学会大会 2018 年 9 月 24~26 日 (京都)

- 20) ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-28 の高活性アナログによるがん細胞増殖抑制. 濱田直弥, 川崎有記, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 田邊元三, 石川文洋, 杉浦麗子.

第 91 回日本生化学会大会 2018 年 9 月 24~26 日 (京都)

- 21) オートファジー関連因子 Atg1 と MAPK および Ca^{2+} /カルシニューリンシグナルの機能的関わり. 嶋田絵理香, 神田勇輝, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.

第 91 回日本生化学会大会 2018 年 9 月 24~26 日 (京都)

- 22) α -Endosulfine ホモログ Igo1 はストレス応答 MAPK シグナルの調節に関わる. 當内健太, 廣井 遥, 田原彩花, 鳥居礼奈, 萩原加奈子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Dieter Wolf, 杉浦麗子.

第 91 回日本生化学会大会 2018 年 9 月 24~26 日 (京都)

- 23) α -Endosulfine ホモログ Igo1 の酸化ストレス応答におけるリン酸化依存的な役割. 田原彩花, 廣井 遥, 當内健太, 萩原加奈子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Dieter Wolf, 杉浦麗子.

第 91 回日本生化学会大会 2018 年 9 月 24~26 日 (京都)

- 24) RNA 結合タンパク質 Rnc1 の RNA 結合能依存的/非依存的な局在制御. 佐藤亮介, 原 伸樹, 川崎有記, 高崎輝恒, 杉浦麗子.

第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会 2018 年 9 月 10~12 日 (福岡)

- 25) α -シヌクレイン凝集体が引き起こす細胞毒性とメンブレントラフィック機構との関わり. 高崎輝恒, 吉本佐紀, 杉本恵崇, 佐藤亮介, 杉浦麗子.

第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会 2018 年 9 月 10~12 日 (福岡)

- 26) α -Endosulfine ホモログ Igo1 が酸化ストレス応答にどのように関わるのか. 田原彩花, 當内健太, 鳥居礼奈, 萩原加奈子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Dieter Wolf, 杉浦麗子.

第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会 2018 年 9 月 10~12 日 (福岡)

- 27) オートファジーと MAPK シグナルおよびカルシニューリン、三者の機能的関わり. 嶋田絵理香, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子.

第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会 2018 年 9 月 10~12 日 (福岡)

- 28) 分子シャペロン Hsp90/Swo1 による PKC-MAPK シグナル制御機構の解析.

池畑拓実, 大谷夏実, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.

第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会 2018 年 9 月 10~12 日(福岡)

- 29) RNA 結合タンパク質 Rnc1 の RNA 結合能依存的/非依存的なストレス顆粒局在機構. 佐藤亮介, 原 伸樹, 川崎有記, 高崎輝恒, 杉浦麗子.

第 20 回日本 RNA 学会年会 2018 年 7 月 9~11 日 (大阪)

- 30) RNA granule を介した DEAD box 型 RNA helicase Ded1 による PKC/MAPK シグナルの新規制御機構の提唱. 神田勇輝, 永井善紀, 田中妙美, 土屋葵子, 池田智里, 水野綾美, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.

第 20 回日本 RNA 学会年会 2018 年 7 月 9~11 日 (大阪)

- 31) 酸化ストレス耐性における α -Endosulfine ホモログ Igo1 の働き. 田原彩花, 當内健太, 鳥居礼奈, 萩原加奈子, 高崎輝明, 佐藤亮介, Dieter Wolf, 杉浦麗子.

第 20 回日本 RNA 学会年会 2018 年 7 月 9~11 日 (大阪)

- 32) 酸化ストレス応答における Pumilio ファミリータンパク質 Puf4 のリン酸化修飾とその生理的役割. 稲荷正大, 田中千晶, 甲斐千夏, 佐藤亮介, 高崎輝明, Dieter A Wolf, 杉浦麗子.

第 20 回日本 RNA 学会年会 2018 年 7 月 9~11 日 (大阪)

- 33) Selective killing of cancer cells by ACA-28, a small molecule inducing ERK-dependent apoptosis: ~ A novel cancer therapy to stimulate oncogenic ERK signaling~. Reiko Sugiura.

第 91 回日本薬理学会年会 WCP2018 KYOTO 2018 年 7 月 3 日(京都)

- 34) オートファジー関連因子と MAPK 経路および Ca^{2+} ホメオスタシスの関わり. 嶋田絵理香, 神田勇輝, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子.

第 133 回日本薬理学会近畿部会 2018 年 6 月 1 日 (広島)

- 35) 酸化ストレス時における α -Endosulfine ホモログ Igo1 の役割. 田原彩花, 廣井遥, 當内健太, 鳥居礼奈, 神田勇輝, 萩原加奈子, 佐藤亮介, 高崎輝恒, Wolf Dieter, 杉浦麗子.

第 133 回日本薬理学会近畿部会 2018 年 6 月 1 日 (広島)

(キ) 講演会その他発表

- 1) Selective killing of cancer cells by ACA-28, a small molecule inducing ERK-dependent apoptosis ~A novel cancer therapy to stimulate oncogenic ERK signaling~. Reiko Sugiura.
Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (ICPP13)
Oct 23-25, 2018(Tokyo)
- 2) A yeast-based phenotypic screen for ERK signaling modulators. Reiko Sugiura.

German Japanese Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Development Oct 22, 2018(Tokyo)

3) The Cutting Edge of Cancer Research -Approaching towards

"Genome-based Drug Discovery". Reiko Sugiura.

アジア太平洋薬学生シンポジウム (APPS2018) 2018年8月18～24日(山梨) (ワークショップ)

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) 48,500,000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
- ・ Editorial Board : PLoS Journals, Microbial Cell, Biological and Pharmaceutical Bulletin

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 30 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、30 年度は以下の 1)~3)の研究を行った。

1) 糖鎖修飾金コロイドの調製法開発と Waveguide Mode Sensor (WMS) による糖鎖—レクチン相互作用解析への応用

糖鎖の蛍光試薬に二官能性試薬として 4-(aminoethyl)aniline (AEA) を用いる還元的アミノ化反応を開発し、塩化金酸より調製した 2 nm サイズの金ナノコロイドに固定化する方法を開発し、レクチンとの相互作用解析ならびに、レクチン固定化シリカ薄膜を用いる WMS センサーによる相互作用解析法を開発した。糖タンパク質より得られた AEA 標識糖鎖は高速液体クロマトグラフィーによって糖鎖毎に分離できた。また、得られた AEA 標識糖鎖修飾金コロイドはレクチンの特異性に応じて凝集反応が観察され、WMS においても低濃度で相互作用解析が可能であった。

2) Reverse-phase protein array (RPPA) 法による固定化糖タンパク質糖鎖検出

レクチンアレイは、スライドガラス上に固定化されたレクチンに対する蛍光ラベル化糖ペプチド/タンパク質の結合性を比較することで、生体試料中の糖鎖プロファイルを網羅的に取得する方法である。しかしながら、N-結合型糖鎖と O-結合型糖鎖の識別が難しく、糖鎖配列に関する情報を得ることができない。これらの問題点を解決するため、糖鎖解析対象を固定化しレクチンをプローブとして糖鎖検出を行う Reverse-phase protein array (RPPA) 法の開発に着手した。固定化糖タンパク質に PNGaseF 処理および種々のグリコシダーゼ処理を行った後、RPPA 法により糖鎖検出を行うことで、ナノグラムオーダーの糖タンパク質について N-及び O-結合型糖鎖の識別と糖鎖の非還元末端構造に関する情報を得ることが可能となった。

3) 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

マイクロチップ電気泳動 (ME) は生体成分の分離分析技術として用いられており、今後はバイオマーカー測定など高度な臨床試験への発展が求められている。しかし、ME では導入する試料溶液の体積が pL~nL と極めて微量であるため必然的に高濃度の試料溶液が必要となる。この試料導入の問題を解決するために 3-アクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウム (ATA) を共重合させ

たアクリルアミドゲル層をマイクロチップ流路交差部近傍に検出用のアルゴンレーザーを用いてピンポイントでゲル化させ、流路交差部において陽イオン性試料を濃縮し、分離する方法を開発した。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Yamamoto S, Fujiwara H, Maruyama K, Tanaka Y, Kinoshita M, Suzuki S : Simultaneous determination of inorganic anions and cations in water and biological samples by capillary electrophoresis with a capacitive coupled contactless conductivity detector using capillary filling method.
Anal. Sci., 2018(11),
- 2) Yamamoto S, Kinoshita M, Ikegami T, Suzuki S : High-performance liquid chromatographic separation of 8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid labeled N-glycans using a functional tetrazole hydrophilic interaction liquid chromatography column.
J. Chromatogr. A, 1566(1), 44-50 (2018).
- 3) Yamamoto S, Okada F, Kinoshita M, Suzuki S : On-line microchip electrophoresis-mediated preconcentration of cationic compounds utilizing cationic polyacrylamide gels fabricated by in situ photopolymerization.
Analyst, 143(18), 4429-4435 (2018).
- 4) Yamada K, Kayahara H, Kinoshita M, Suzuki S : Simultaneous Analysis of Sulfated and Phosphorylated Glycans by Serotonin-Immobilized Column Enrichment and Hydrophilic Interaction Chromatography.
Anal. Chem., 90(14), 8387-8395 (2018).
- 5) Yamamoto Y, Tsunedomi R, Fujita Y, Otori T, Ohba M, Kawai Y, Hirata H, Matsumoto H, Haginaka J, Suzuki S, Dahiya R, Hamamoto Y, Matsuyama K, Hazama S, Nagano H, Matsuyama H : Pharmacogenetics-based area-under-curve model can predict efficacy and adverse events from axitinib in individual patients with advanced renal cell carcinoma.
Oncotarget, 9(24), 17160-17170 (2018).
- 6) Yamamoto S, Okada F, Kinoshita M, Suzuki S : On-line derivatization and concentration of aspartic acid using in situ photopolymerized carboxylic acid-type polyacrylamide gels as the permselective preconcentrator
Chromatography, 39, 125-130 (2018).

(カ) 学会発表

- 1) 機能性光重合型ポリアクリルアミドゲルを用いるオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動の開発：山本佐知雄（依頼講演）
第 38 回キャピラリー電気泳動シンポジウム（大阪） 2018.12.5
- 2) サイズ排除型マイクロチップの作製とタンパク質の特異的オンライン濃縮への応用：前谷一仁，上田裕介，福山実里，山本佐知雄，木下充弘，鈴木茂生。
第 38 回キャピラリー電気泳動シンポジウム（大阪） 2018.12.5
- 3) 8-Aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid 標識化ガン細胞由来糖鎖の新規構造解析法の開発：中住智典，山本佐知雄，木下充弘，鈴木茂生。
第 38 回キャピラリー電気泳動シンポジウム（大阪） 2018.12.5
- 4) PDMS-ガラス製ハイブリッドマイクロチップと光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化化合物のオンライン濃縮・標識マイクロチップ電気泳動法の開発：矢野祥子，増田誠子，山本佐知雄，木下充弘，鈴木茂生。
第 38 回キャピラリー電気泳動シンポジウム（大阪） 2018.12.5
- 5) 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プロファイリング法の開発：木下充弘，山本万莉，山本佐知雄，鈴木茂生。
第 38 回キャピラリー電気泳動シンポジウム（大阪） 2018.12.5
- 6) 部分導入アフィニティーキャピラリー電気泳動、HPLC、MS を組み合わせた 8-Aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid 標識化ガン細胞由来糖鎖の網羅的解析：山本佐知雄，中住智典，宮脇直久，須田暁，木下充弘，鈴木茂生
第 29 回クロマトグラフィー科学会議（豊橋） 2018.11.9
- 7) 結合型糖鎖解析システムの整備を目指して：木下充弘，田中晴佳，酒井夏美，加来柊太郎，山本佐知雄，鈴木茂生。
日本分析化学会近畿支部創設 65 周年記念講演会（大阪） 2018.11.2
- 8) 光重合生高機能化ポリアクリルアミドゲルを用いるマイクロチップ電気泳動の高機能化：山本佐知雄，木下充弘，鈴木茂生。
日本分析化学会近畿支部創設 65 周年記念講演会（大阪） 2018.11.2
- 9) ヒト肝臓がん細胞タンパク質および分泌タンパク質の発現糖鎖解析：松本和樹，山本佐知雄，木下充弘，鈴木茂生。
第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路） 2018.10.13（優秀ポスター賞受賞）
- 10) サイズ排除型マイクロチップを用いるタンパク質の特異的検出法の開発：山本佐知雄、前谷一仁、上田裕介、福山実里、木下充弘、鈴木茂生
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路） 2018.10.13
- 11) 抗体医薬の定常領域配列に着目した迅速糖鎖プロファイリング：河崎拓也、山本佐知雄、鈴木茂生、木下充弘。
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路） 2018.10.13
- 12) PDMS-ガラス製ハイブリッドマイクロチップと光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化化合物のオンライン濃縮・標識マイクロチップ電気泳動法の開発：矢野祥子、増田誠子、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生。
第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路） 2018.10.13

- 14) 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 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路） 2018.10.13
- 15) 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 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路） 2018.10.13
- 16) HILIC 系および逆相クロマトグラフィーに共通して利用できるオンライン精製糖鎖分析システムの開発：鈴木茂生，岸本有加，岡田風花，山本佐知雄，木下 充弘。
日本分析化学会第 67 年会（仙台） 2018.9.13
- 17) Phos-tag 結合型光硬化性アクリルアミドによるリン酸化化合物のオンライン特異的濃縮とマイクロチップ電気泳動分離：山本佐知雄，矢野祥子，増田誠子，姫野美幸，木下充弘，鈴木茂生。
日本分析化学会第 67 年会（仙台） 2018.9.13
- 18) Simultaneous Determination of Anions and Cations in Water and Biological Samples by Capillary Electrophoresis with a Capacitively Coupled Contactless Conductivity Detector Using Capillary Filling Method : Sachio Yamamoto, Haruka Fujiwara, Katsushi Maruyama, Mitsuhiro Kinoshita, Shigeo Suzuki.
25th International Symposium on Electro- and Liquid Phase-Separation Techniques (京都) 2018.9.1.
- 19) 二官能性蛍光試薬による糖タンパク質糖鎖の標識化並びに糖鎖-レクチン相互作用解析への応用：鈴木茂生，神村和希，安井瑞紀，井上裕也，藤井孝泰，山本佐知雄，木下充弘，藤巻真。
第 31 回 バイオメディカル分析科学シンポジウム（福岡） 2018.8.28
- 20) 光重合生高機能化ポリアクリルアミドゲル層を用いるオンライン特異的濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発：山本佐知雄，矢野祥子，岡田風花，木下充弘，鈴木茂生。（星野賞 研究奨励賞受賞）
第 31 回 バイオメディカル分析科学シンポジウム（福岡） 2018.8.28
- 21) Phos-tag 結合型光硬化性アクリルアミドによるリン酸化化合物のオンライン特異的濃縮とマイクロチップ電気泳動分離：山本佐知雄，木下充弘，鈴木茂生（依頼講演）
第 69 回 日本電気泳動学会総会（町田） 2018.8.8
- 22) グライコーム/グライコプロテオーム解析技術としての電気泳動の可能性：木下充弘，山本佐知雄，鈴木茂生，木下英樹。
第 69 回 日本電気泳動学会総会（町田） 2018.8.8
- 23) Application of Partial Filling Affinity Capillary Electrophoresis Using Lectins and Exoglycosidases for the Characterization of Glycoprotein-derived Oligosaccharides : Shigeo Suzuki.
2018 Sino-Japanese Joint Symposium on Separation Sciences (大連) 2018.7.12 (招待講演)
- 24) 糖タンパク質糖鎖の二官能性蛍光色素標識法の開発と糖鎖-レクチン相互作用解析への応用：鈴木茂生，神村和希，安井瑞紀，井上裕也，藤井孝泰，山本佐知雄，木下充弘。
日本分析化学会第 78 回分析化学討論会（山口） 2018.5.27

- 25) 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
日本分析化学会第78回分析化学討論会（山口）2018.5.27
- 26) PDMS/ガラス-ハイブリッド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.
日本分析化学会第78回分析化学討論会（山口）2018.5.26

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）
- ・ 日本分析化学会近畿支部幹事（山本）
- ・ 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）
- ・ 電気泳動分析研究懇談会委員（山本）
- ・ 次世代バイオ医薬品製造技術開発組合員（木下）
- ・ 分析化学編集委員（山本）

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 講師）

1) 平成 30 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実用化創薬研究を実施している。研究課題は、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 4 テーマと、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 2 テーマに分類される。

創薬研究は、1) Protein kinase CK2 (CK2) 阻害剤、2) Xantine oxidase (XO) 阻害剤、3) CCR4 拮抗剤、および 4) α -グルコシダーゼ阻害剤の創製研究を、また基礎研究は、5) Solvent dipole ordering (SDO) を活用した医薬品設計手法の開発、6) 速度論的な薬物結合親和性の評価法の開発研究を実施した。

テーマ 1: CK2 阻害剤の創製研究 a) プリン骨格を有する CK2 阻害剤に関して、ATP 結合ポケット奥の結晶水を排除しないようにデザインした化合物につき、X 線結晶構造解析を実施したところ、全く想定外の結合様式をとっていることが判明した。詳細に解析したところ、プリン骨格のウレア基を有する 5 員環部分（図 1）の互変異性の可能性が考えられたため、ウレアのカルボニル基の無い化合物をデザイン・合成し、ラクタム型かラクチム型かを判別することにした。現在、活性評価中である。

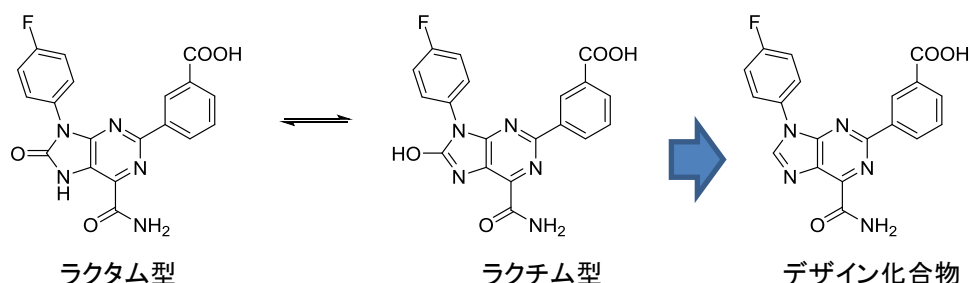


図 1 ウレア構造の互変異性とデザイン化合物

テーマ 1b)ピラゾール骨格を有する CK2 阻害剤（図 2）に関しては、ベンゼン環上の C-H 部分の窒素スキャン及びフッ素スキャンによる構造活性・物性相関を実施した。フッ素スキャンではこれまでのところ活性向上のポイントは得られなかったが、溶解度が少し改善される傾向がみられた。一方、窒素スキャンでは、1桁 nM オーダーの活性を有する化合物が得られ ($X_5 = N$)、また、DMSO との分子複合体とすることにより、水に対する溶解度の大幅な向上を達成した。

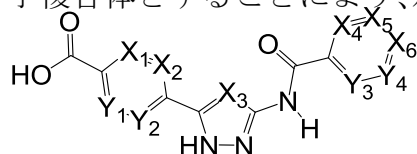


図 2 ピラゾール骨格を有する CK2 阻害剤

テーマ 2: XO 阻害剤に関しては、ヒドロキシカビコールのカテコール部分の構造活性相関に関する論文を発表した。引き続き、アリアル部位の構造活性相関研究を実施中である。

テーマ 3, 4) に関しては報告すべき大きな進捗は得られていない

基礎研究テーマ 5 および 6 も、今年度より始めたものもあるため、これまでに特筆すべき進捗は得られていない。

その他、京大院 (薬) 大野グループとの共同研究として、スフィンゴシンキナーゼ阻害剤としての Jaspine B 誘導体のタンパク質認識に関する論文を公表した。

2) 論文報告

(ア) 著書

- 1) 仲西 功、中村真也 (分担執筆)、「大地からの贈り物サラシア」サラシア属植物普及協会監修、(第 4 章の 6) メディカルレビュー社、2018.1.

(ウ) 原著論文

- 1) Takashi Miyagawa, Shinsuke Inuki, Maho Honda, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Nobutaka Fujii, Shinya Oishi, Hiroaki Ohno. Synthesis of jaspine B regioisomers through palladium-catalyzed stereoselective tetrahydrofuran formation: Insight into the ligand recognition of sphingosine kinases. *Tetrahedron*, 74, 1802–1809 (2018).
- 2) Keiji Nishiwaki, Kanae Ohigashi, Takahiro Deguchi, Kazuya Murata, Shinya Nakamura, Hideaki Matsuda, Isao Nakanishi. Structure–Activity Relationships and Docking Studies of Hydroxychavicol and Its Analogs as Xanthine Oxidase Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.* 66, 741–747 (2018).

(カ) 学会発表

- 1) 仲西 功「HPC を活用した医薬品設計研究」第 1 回近畿大学生物理工学部 HPC シンポジウム, 2018.3.13, 和歌山。(招待)
- 2) 宮川貴吏, 本田真歩, 中村真也, 仲西 功, 井貫晋輔, 大石真也, 大野浩章「Pd 触媒を用いた THF 環構築による Jaspine B 位置異性体の合成研究」日本薬学会第 138 年会, 2018.3.26, 金沢.
日本薬学会第 137 年会, 2017.3.24-27, 仙台.

- 3) 谷口誠哉, 津田真佑, 露口正人, 木下誉富, 中村真也, 仲西 功「リガンド間の類似性を考慮した CK2 阻害剤の結合様式予測」
日本薬学会第 138 年会, 2018.3.27, 金沢.
- 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新規 CK2 阻害剤の構造活性相関研究」
日本薬学会第 138 年会, 2018.3.27, 金沢.
- 5) 中村真也, 北吉 駿, 仲西 功「SDO-VS 法の精度向上研究: 擬似分子の構成要素の検討」
日本薬学会第 138 年会, 2018.3.28, 金沢.
- 6) 脇谷航平, 関口富美子, 坪田真帆, 中村真也, 仲西 功, 川畑篤史
「Azelastrin は RAGE が関与する化学療法誘起末梢神経障害の発症を抑制する - ドラッグ・リプロファイリング/リポジショニング研究からの知見」
日本薬理学会第 133 回近畿部会, 2018.6.1, 広島.
- 7) 脇谷航平, 関口富美子, 坪田真帆, 中村真也, 仲西 功, 川畑篤史「RAGE を標的とした化学療法誘起末梢神経障害治療薬の探索: In silico ドラッグ・リプロファイリング/リポジショニングからのアプローチ」
第 40 回日本疼痛学会, 2018.6.15-16, 長崎.
- 8) Shinya Nakamura. The 11th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, 2018.6.22-25, Shaoxing (China).
- 9) 露口正人, 仲西 功, 木下誉富「阻害剤誘導により現れた CK2a1 の新規創薬標的ポケット」
第 18 回タンパク質科学学会年会, 2018.6.26-28, 新潟.
- 10) 佐々木郁人, 仲西 功, 松野純男, 大星直樹「3D プリンタを用いた医薬品分子模型の作成」
第 3 回日本薬学教育学会大会, 2018.9.1-2, 東京.
- 11) Kohei Wakitani, Fumiko Sekiguchi, Maho Tsubota, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Atsufumi Kawabata. Azelastrin attenuates RAGE-dependent allodynia in mice: a discovery by a drug reprofiling/repositioning approach. The 17th World congress on Pain, 2018.9.12-16, Boston (USA).
- 12) 津田真佑「リガンド間の類似性を考慮した CK2 阻害剤の結合構造予測」
近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2018 第 8 回院生サミット, 2018.9.16, 大阪.
- 13) 西尾政輝, 中西伸介, 西脇敬二, 中村真也, 露口正人, 木下誉富, 大石真也, 大野浩章, 仲西 功「ピラゾール骨格を有する新規 CK2 阻害剤の窒素スキャンによる構造活性相関研究」

第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会, 2018.10.13, 姫路. (ポスター賞受賞)

- 14) 河津有貴, 中川愛理, 吉岡賢司, 西脇敬二, 中村真也, 露口正人, 木下誉富, 仲西 功「プリン骨格を有する CK2 阻害剤における置換基位置の変換による結合様式の大きな変化」

第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会, 2018.10.13, 姫路.

- 15) 宮川貴吏, 井貫晋輔, 本田真歩, 中村真也, 仲西 功, 藤井信孝, 大石真也, 大野浩章「スフィンゴシンキナーゼ阻害剤開発を目指した Jaspine B 誘導体の合成と構造活性相関研究」

第 36 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2018.11.28-30, 京都.

- 16) 吉岡賢司, 中川愛理, 谷口誠哉, 露口正人, 木下誉富, 西脇敬二, 中村真也, 仲西 功「プリン骨格を有する新規 CK2 阻害剤の設計、合成と活性測定」

第 36 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2018.11.28-30, 京都.

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
- ・ 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 30 年度研究報告

研究室では、CD98 heavy chain (CD98hc): Solute carrier (SLC) 3A2⁶、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^{5,8,11,15}、肝細胞増殖因子 (HGF) 受容体 (MET)¹¹、アデノシン受容体 (A2AR)¹、スフィンゴシン-1 リン酸受容体 (S1PR) 等の細胞膜、及び Exosome¹² に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している (Masuko T, Cancer Science 2010)。1 種類の CD98hc が 6 種類 (LAT1 や xCT) の CD98lc のいずれかと S-S 結合した CD98 複合体では、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、アラバマ大学との共同研究にて、必須アミノ酸輸送を担う LAT1 (SLC7A5)² 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¹⁴。抗 LAT1 mAb は米国と日本で特許が成立した⁷。シスチン-グルタミン酸交換輸送は CD98hc と CD98lc (xCT: SLC7A11) 複合体により担われる。シスチンはグルタチオン (GSH) 合成に必要であり、癌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、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 阻害剤スルファサラジン (特許成立) を適用する臨床試験が施行されており、抗 xCT mAb の開発にも成功した。

今後、xCT-CD44v と、CD98hc-LAT1^{2,6,14}、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)⁷、大腸癌で高発現する CAT1 (SLC7A1)¹³、HER3^{4, 7, 9, 10}、HER4³、MET⁷、EpCAM⁷ 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³ や抗体療法^{7,9,10,16} に抵抗性の乳癌、大腸癌^{5, 8, 10, 11}、膵癌¹² 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 診断と抗 HER4 mAb の抗癌効果を報告したが、最近、抗 HER3 mAb による大腸癌 CTOS の悪性増殖阻害⁵ を報告した。

ところで、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ているが、次世代の免疫チェックポイント分 A2AR を認識する mAb 作製に成功している¹。最近、CD98-Girdin 複合体がアミノ酸シグナルを制

御すること⁶、また、抗 LYVE-1 によるリンパ管新生⁴、及び抗 LAT1 抗体のアミノ酸取り込み² 阻害による抗癌効果を報告している。

2) 論文報告

(ア) 著書

- 1) Kamiya T, Masuko T, Dasiel Oscar Borroto-Escuela, Okado H, Hiroyasu Nakata.

A transmembrane single-polypeptide-chain (sc) linker to connect the two G-protein-coupled receptors in tandem and the design for an in vivo analysis of their allosteric receptor-receptor interactions. In: Polypeptide - The New Insight into Drug Discovery and Development (ISBN: 978-953-51-5694-9; Usman Sumo Friend Tambunan).

InTech - open science, 2018, in press.

(ウ) 原著論文

- 2) Ueda S, Hayashi H, Miyamoto T, Abe S, Hirai K, Matsukura K, Yagi H, Hara Y, Yoshida K, Okazaki S, Tamura M, Abe Y, Agatsuma T, Niwa S, Masuko K, Masuko T.

Anti-tumor effects of antibodies to L-type amino-acid transportee 1 (LAT1) bound to human and monkey LAT1 with dual avidity modes.

Cancer Science. 2019. in press.

- 3) Kagawa N, Nishimura K, Abe S, Masuko T, Toyota M.

Concise approach to mono- and disubstituted luotonin a analogs and their cytotoxicity test.

Heterocycle, 2018 (Special Issue) DOI: 10.3987/COM-17-S(T)

- 4) Hara Y, Torii R, Ueda S, Kurimoto E, Ueda R, Okura H, Tatano Y, Yagi H, Ohno Y, Tanaka T, Masuko K, Masuko T.

Inhibition of tumor formation and metastasis by a monoclonal antibody against lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1.

Cancer Science. 2018, DOI: 10.1111/cas.13755.

- 5) Piulats JM, Kondo J, Endo H1, Ono H, Hagihara T, Okuyama H, Nishizawa Y, Tomita Y, Ohue M, Okita K, Oyama H, Bono H, Masuko T, Inoue M.

Promotion of malignant phenotype after disruption of the three-dimensional structure of cultured spheroids from colorectal cancer.

Oncotarget, 2018 Mar 23;9(22):15968-15983.

- 6) Weng L, Han Y-P, Enomoto A, Kitaura Y, Nagamori S, Kanai Y, Asai N, An J, Takagishi M, Asai M, Mii S, Masuko T, Shimomura Y, Takahashi M.

Negative regulation of amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex.

PLoS Biol, 2018 Mar 14;16(3): e2005090.

(オ) 特許等知的財産

- 7) 発明の名称：7.トランスポーターに対する抗体およびその用途
出願番号：特願 2014-520078, 特許第 6421371 号.
出願日：平成 25 年 6 月 10 日, 登録日：平成 30 年 10 月 26 日.
特許出願人 学校法人近畿大学, リンク・ジェノミクス株式会社,
発明者 益子 高, 丹羽眞一郎, 林 秀美, 小倉 大, 進藤孝之

(カ) 学会発表

第 77 回日本癌学会学術集会（大阪）2017 年 9 月 27～29 日

- 8) CRISPR/Cas9 遺伝子破壊に基づく癌遺伝子産物間クロストークの解析
Crosstalk among oncogene products revealed by CRISPR/ Cas9-based knock out.
Rikuto Miyake, Akitaka Yamasaki, Yuta Hara, Yoshiya Ohno, Takashi Masuko.
- 9) 複数回膜貫通タンパク質を認識する抗体の温度、及び固定依存的な反応性
Temperature or fixation dependent reactivity of antibodies against multi-pass membrane proteins.
Natsumi Hayashi, Shiho Ueda, Akio Ohta, Takashi Masuko.
- 10) 新規抗 ASCT2 モノクローナル抗体のヒト大腸癌に対する抗癌効果
Anti-cancer effects of novel anti-ASCT2 monoclonal antibody on human colorectal cancer.
Yuta Hara, Takashi Masuko.
- 11) HER3 および MET の阻害によるヒト大腸癌の治療効果に関する検討
Inhibition of HER3 and MET as combination targeted therapy in human colorectal cancer.
Akitaka Yamasaki, Yuta Hara, Takashi Masuko.
- 12) ヒト膵臓癌表面分子とエクソソームの網羅的解析
Comprehensive analysis of cell-surface molecules and exosomes in human pancreatic cancers.
Kazuki Imai, Shiho Ueda, Yuta Hara, Toshiyuki Ishiwata, Takashi Masuko.
- 13) 新規抗 SLC7A1 (CAT1) モノクローナル抗体の作製

Production of novel monoclonal antibodies recognizing SLC7A1 (CAT1).
Hiroshi Okura, Shiho Ueda, Yuta Hara, Takashi Masuko.

3) 研究資金獲得状況

(イ) 受託研究・寄付研究

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)

14) 新規の抗 LAT1 抗体の取得

平成 27 年 9 月～平成 29 年 11 月

15) 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

16) 抗がん抗体医薬品開発の基礎研究 (株式会社ピエラス)

平成 30 年 5 月 1 日～平成 31 年 12 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)

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

1) 平成 30 年度業務報告

a) 日本において、脱毛や薄毛で何らかの問題をかかえている人は約 1,200 万人以上にのぼり、年々増加傾向にある。脱毛症の中で男性型脱毛症 (AGA) は最も症例が多く、その他に脂漏性脱毛症や円形脱毛症などもある。また、脱毛や薄毛の原因は、男性ホルモン、ストレス、食事等の生活習慣に寄ることが知られているが、体内ミネラルも関与している。例えば、セレンが不足することにより脱毛になることが報告されている。また、毛髪中の水銀やヒ素等の濃度は曝露指標となり、必須ミネラルも毛髪中へ排泄されている。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。したがって、毛髪はミネラルの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、血液を介して毛髪へ移行する。したがって、毛髪中のミネラル量は脱毛や薄毛の直接的な指標になる可能性がある。疾病には、体内ミネラルのバランスは、疾病予防に重要な役割を果たしていることから、過不足なく摂取することが重要である。

今年度は昨年度に引き続き、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) 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。また、日本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。一方、うつ病の患者数は増加傾向にあり、この要因の一つには、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。

今年度も昨年度に引き続き、アンチエイジングや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., 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. 67(1), 95-103 (2018).
- 2) 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. 59, 56-63 (2018).
- 3) Ogata F., Nagai N., Ueta E., Nakamura T., Kawasaki N. Biomass potential of virgin and calcined tapioca (cassava starch) for the removal of Sr(II) and Cs(I) from aqueous solutions.
Chem. Pharm. Bull. 66, 295-302 (2018).
- 4) Ogata F., Nagai N., Kariya Y., Nagahashi E., Kobayashi Y., Nakamura T., Kawasaki N. Adsorption of nitrite and nitrate ions from an aqueous solution by Fe-Mg-type hydrotalcites at different molar ratios.
Chem. Pharm. Bull. 66(4), 458-465 (2018).
- 5) Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N. Improvement of the homogeneous Fenton reaction for degradation of methylene blue and acid orange II.
Chem. Pharm. Bull. 66, 585-588 (2018).
- 6) Ogata F., Nagahashi E., Kobayashi Y., Nakamura T., Kawasaki N. Simultaneous removal of dye and chemical oxygen demand from aqueous solution by combination treatment with ozone and carbonaceous material produced from waste biomass.
e-J. Surf. Sci. Nanotechnol. 16, 229-235 (2018).
- 7) Ogata F., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N. Evaluation of phosphate ion adsorption from aqueous solution by nickel-aluminum complex hydroxides.
Water Sci. Technol. 3, 913-921 (2018).
- 8) Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N. Adsorption capability of virgin and

calcined wheat bran for molybdenum present in aqueous solution and elucidating the adsorption mechanism by adsorption isotherms, kinetics, and regeneration.

J. Environ. Chem. Engineer. 6, 4459-4466 (2018).

- 9) 緒方文彦, 東 剛志, 医薬品による環境汚染問題—実態・生態影響・浄化技術— (誌上シンポジウム, 序文)
薬学雑誌 138(3), 269-270 (2018)
- 10) Nagai N., Ogata F., Ishii M., Fukuoka Y., Otake H., Nakazawa Y., Kawasaki N. Involvement of endocytosis in the transdermal penetration mechanism of ketoprofen nanoparticles.
Int. J. Mol. Sci. 19, 2138 (2018).
- 11) Nagai N., Ogata F., Otake H., Nakazawa Y., Kawasaki N. Design of a transdermal formulation containing raloxifene nanoparticles for osteoporosis treatment.
Int. J. Nanomed. (2018) in press.

(イ) 学会発表

- 1) 川崎直人, 渡邊尚子, 岡村勝正, 緒方文彦, 山田秀和. 男性型脱毛症 (AGA) とヘモグロビン量またはストレスとの関連性に関する基礎研究.
第 18 回日本抗加齢医学会総会, 大阪, 2018 年 5 月.
- 2) 小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 創製したフライアッシュ由来ゼオライトを用いた Pb^{2+} および Hg^{2+} の除去技術に関する研究.
第 52 回日本水環境学会年会, 札幌, 2018 年 3 月.
- 3) 永橋瑛梨, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 水環境保全のためのリグニンによる亜鉛イオンの除去機構の解明.
第 52 回日本水環境学会年会, 札幌, 2018 年 3 月.
- 4) 川崎直人, 緒方文彦, 中村武浩. 環境水中における窒素およびリンの回収・除去技術の開発
第 52 回日本水環境学会年会, 札幌, 2018 年 3 月.
- 5) 緒方文彦, 金原真子, 中村武浩, 川崎直人. オゾンおよび植物バイオマス由来炭素材料の併用処理による染料の分解能
第 52 回日本水環境学会年会, 札幌, 2018 年 3 月.
- 6) 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.
日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月.
- 7) 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. フェントン反応を利用した難分解性有

機化合物の分解・除去.

日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月.

- 8) 小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎 直人. フライアッシュ由来新規ゼオライトの諸物性評価および有害重金属との相互作用.
日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月.
- 9) 永橋瑛梨, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎 直人. 新規炭化処理リグニンの創製およびその亜鉛イオン吸着能.
日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月.
- 10) 長井紀章, 岩井淑恵, 川瀬七愛, 坂本 茜, 大竹裕子, 緒方文彦, 川崎直人. 毛根を標的とした新規薬物送達技術の開発: ナノ結晶技術はミノキシジルの発毛効果を高める.
日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月.
- 11) 原 崇人, 酒卷沙弥香, 中村武浩, 鍛冶利幸, 山本千夏. 亜鉛錯体による血管内皮細胞特異的なグリコサミノグリカン合成の調節.
日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月.
- 12) 緒方文彦, 長井紀章, 中村武浩, 川崎直人. 骨粗鬆症の予防を指向した大学生の食習慣調査および飲料水中ミネラルが骨形成に与える影響.
第 25 回日本健康体力栄養学会大会, 徳島, 2018 年 3 月.
- 13) 川崎 直人, 山城海渡, 緒方文彦, 多根井重晴, Siriporn BURAPADAJA, 日本およびタイの大学生における体型の理想と誤認に関する調査研究.
第 25 回日本健康体力栄養学会大会, 徳島, 2018 年 3 月.
- 14) 出口粧央里, 梁 宇紀, 大竹裕子, 緒方文彦, 川崎直人, 長井紀章. ラロキシフェンを用いたナノ経皮吸収製剤の開発と骨粗鬆治療への有用性評価.
日本薬剤学会第 33 年会, 静岡, 2018 年 5 月.
- 15) 桑原明日香, 中尾元紀, 松尾世為子, 畝 佳子, 覺野律, 吉岡千晶, 植松勇伍, 緒方文彦, 川崎直人, 長井紀章. 新規院内製剤セレン含有口腔内崩壊錠の作製と実用化に向けて.
第 14 回近畿国立病院薬剤師会学術集会, 大阪, 2018 年 3 月.
- 16) Kawasaki N., Ogata F., Nakamura T., Recovery of Phosphate ion by pH Swing Method Using Aluminum Compounds.
Sustainable Development Conference 2018 (Bangkok, Thailand)
- 17) Kobayashi Y., Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N., Removal of Pb^{2+} and Hg^{2+} by novelty zeolite produced from fly ash to prevent water pollution.
The Water and Environment Technology Conference 2018 (Ehime, Japan)
- 18) Nagahashi E., Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N., Characterization of zinc

ion adsorption onto virgin and calcined lignin.

The Water and Environment Technology Conference 2018 (Ehime, Japan)

- 19) 植松勇伍, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. バジルシードのハイドロコロイドはストロンチウムおよびセシウムイオン吸着に關与する.
フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 長崎, 2018年9月.
- 20) 緒方文彦, 笹野 文, 中村武浩, 川崎直人. 植物バイオマスである小麦ふすまを用いた希少金属モリブデンの回収能に關する基礎研究.
フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 長崎, 2018年9月.
- 21) 小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. フライアッシュ由来新規ゼオライトの創製と鉛 (II) イオンの吸着機構の解明.
フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 長崎, 2018年9月.
- 22) 永橋瑛梨, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 有機系および無機系材料を用いた環境水質の改善に關する研究.
フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 長崎, 2018年9月.
- 23) 長藤 陸, 中村武浩, 小林悠平, 緒方文彦, 川崎直人. 新規 Mg-Fe-Al 金属複合体の創製およびそのリン吸着能.
フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 長崎, 2018年9月.
- 24) 山城海渡, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 非侵襲的毛髪中ミネラル濃度の測定による生活習慣病の早期診断.
フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 長崎, 2018年9月.
- 25) 川崎直人, 山城海渡, 緒方文彦, 中村武浩. 毛髪中ミネラル濃度と花粉症, 皮膚および脱毛との關連性.
フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 長崎, 2018年9月.
- 26) 森 光弘, 藤江智也, 原 崇人, 中村武浩, 川崎直人, 鍛冶利幸, 山本千夏. 内皮細胞および血管平滑筋細胞の増殖におけるフェナントロリン亜鉛錯体の構造活性相関.
フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 長崎, 2018年9月.
- 27) 小寺裕樹, 山本太郎, 藤江智也, 中村武浩, 川崎直人, 鍛冶利幸, 山本千夏. 血管内皮細胞を傷害する亜鉛錯体 $Zn(hmphenpye-thione)_2$ の構造活性相関.
フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー, 長崎, 2018年9月.
- 28) Ogata F., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N., Characteristics of a novel nickel-aluminum complex hydroxide and its adsorption capability of phosphate ion.
IWA Water Congress & Exhibition 2018 (Tokyo, Japan)
- 29) 緒方文彦, 山城海渡, 川崎直人. 新規ニッケル-アルミニウム系ハイブ

- リット型吸着剤によるホウ酸イオンの吸着挙動.
第 77 回日本公衆衛生学会総会, 郡山, 2018 年 10 月.
- 30) 山城海渡, 緒方文彦, 川崎直人. 日本およびタイの大学生における理想体型と疲労・ストレスに関する調査研究.
第 77 回日本公衆衛生学会総会, 郡山, 2018 年 10 月.
- 31) 川崎直人, 山城海渡, 緒方文彦. 日本およびタイの薬学生における食習慣と運動習慣に関する調査研究.
第 77 回日本公衆衛生学会総会, 郡山, 2018 年 10 月.
- 32) 緒方文彦, 伊藤千晴, 戸田 徳, 大谷昌司, 中村武浩, 川崎直人. ニッケルおよびアルミニウムを基材とした金属複合水酸化物によるリン酸イオンとの相互作用に関する研究.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 姫路, 2018 年 10 月.
- 33) 長藤 陸, 中村武浩, 小林悠平, 川崎直人. 新規 Mg-Al-Fe 複水酸化物の物理化学的性質とリン酸吸着能との関連性.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 姫路, 2018 年 10 月.
- 34) 永橋瑛梨, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 高純度な水質確保を指向した有機系および無機系材料の探索.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 姫路, 2018 年 10 月.
- 35) 坂本 茜, 岩井淑恵, 石井美有, 大竹裕子, 緒方文彦, 川崎直人, 長井紀章. 毛乳頭をターゲットとした薬物送達法の開発: ミノキシジルナノ粒子化は育毛促進効果を高める.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 姫路, 2018 年 10 月.
- 36) 小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. フライアッシュ由来 Na 型と K 型ゼオライト創製および鉛 (II) イオン吸着能.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 姫路, 2018 年 10 月.
- 37) 柑子木知香, 緒方文彦, 原田陽磁, 中村武浩, 川崎直人. 医療機器基材である sus304 に対する各種消毒薬の影響評価.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 姫路, 2018 年 10 月.
- 38) 中村武浩, 小西加恵, 緒方文彦, 川崎直人. 水質汚濁の原因元素が与える上皮系細胞への毒性評価.
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 姫路, 2018 年 10 月.
- 39) 松谷 定, 竹下千尋, 五十嵐健祐, 山口 浩, 阿部真也, 吉町昌子, 後藤輝明, 山城海渡, 川崎直人. 薬局薬剤師における調剤業務によるストレス変化.
第 12 回日本薬局学会学術総会, 名古屋, 2018 年 11 月.
- 40) 永橋瑛梨, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 粘土鉱物による網羅的イオ

ンの吸着による伝導率の低減.

第 32 回日本吸着学会研究発表会, 大阪, 2018 年 11 月.

- 41) 小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. フライアッシュ由来新規 K 型ゼオライトの創製と Pb^{2+} 吸着能.

第 32 回日本吸着学会研究発表会, 大阪, 2018 年 11 月.

- 42) 山城海渡, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 毛髪中の金属濃度測定による骨粗しょう症の予測に関する研究.

日本毒性学会メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018 年 11 月.

- 43) 高橋 茜, 藤江智也, 原 崇人, 中村武浩, 吉田映子, 川崎直人, 山本千夏, 鍛冶利幸. 血管内皮細胞において活性イオウ産生酵素群の発現を制御する有機 - 無機ハイブリッド分子の探索.

日本毒性学会メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018 年 11 月.

- 44) 川崎直人, 山城海渡, 緒方文彦, 中村武浩. 男性における毛髪中の金属濃度と生活習慣及び数種の疾病との関連性.

日本毒性学会メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018 年 11 月.

- 45) Kawasaki N., Ogata F., Nakamura T., Removal of heavy metal Ions in drinking water using biomass.

3rd Regional IWA Diffuse Pollution Conference (Chiang Mai, Thailand)

- 46) Ogata F., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N., Adsorption of phosphate ion onto nickel-aluminum complex hydroxide at different molar ratio from aqueous solution.

3rd Regional IWA Diffuse Pollution Conference (Chiang Mai, Thailand)

3) 研究資金獲得状況

(イ) 受託・寄付研究

受託研究 : 3 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 30 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」の一環として、「認知症改善」を目指した生薬の探索およびその有効成分の同定を実施した。概要について報告する。

認知症は後天的な脳の認知機能低下の総称である。認知症の中でもアルツハイマー型認知症（AD）は、老人斑が脳内に沈着することにより、神経細胞障害および脳の萎縮がおこることが原因とされている。一度認知症に罹患すると、死んだ脳細胞は再生しないことから、根治が困難である。その中で、AD の諸症状の緩和を目的に、脳内のアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼ（AChE）の阻害薬が大きな成果を上げている。

現在市販されている AChE 阻害薬には、ガラタミンのように天然植物資源から発見され開発されたものもあり、天然植物資源から、AChE 阻害を指標に有用な素材探索を実施することとした。

今回特に注目したのは線香であった。線香は僧侶が使用する器具である。通常よりもたくさんの線香由来の煙を嗅ぐ僧侶には、「認知症に罹患する人が少ないのではないか」という仮説を立て、線香に含まれる有効成分の探索を実施した。

線香は香料および基材からなる植物の混合物であることから、それぞれから代表的な生薬もしくは植物素材を選定し、AChE 阻害作用を指標にスクリーニングを実施した。検討の結果、スギ（*Cryptomeria japonica*）葉エキスに香 50 および 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度でそれぞれ 36.3 および 64.8% の最も高い阻害作用を見出すことができた。有効成分を探索した結果、3 種のジテルペン化合物 kaur-16-ene ($\text{IC}_{50}=640 \mu\text{M}$)、nezukol (同 $300 \mu\text{M}$) および ferruginol (同 $95 \mu\text{M}$) を同定した。また、kaur-16-ene および nezukol は混合型阻害作用および ferruginol は競合阻害作用を示すことを明らかにした。さらに nezukol および ferruginol は競合的なブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）阻害作用を有することを見出しそれぞれの IC_{50} 値は 155 および $22 \mu\text{M}$ であった。これら二つの化合物は、AChE および BuChE の両酵素に対して阻害作用を有することが特徴である AChE だけでなく BuChE もアセチルコリンの分解に関わっていることから、両酵素に阻害作用を有することは効果的な医薬品の開発へのリード化合物になり得ることが期待される。

以上のとおり、線香構成素材から AChE 阻害作用を示す素材としてスギ葉を同定し、有効成分を明らかにすることができた。今後はこれらの化合物をリードとしてより高活性な成分の探索研究が進み、AD 改善薬の開発が期待

される [Natural Product Communications, 13, 803-806 (2018)].

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Honda-Yokota M, Murata K, Anraku T, Iwaki M. Suppression of release of matrix metalloprotease-1 from human gingival fibroblasts by Cimicifuga Rhizome extract and a novel cimigenol xyloside as an active constituent. *Natural Product Communications*, in press.
- 2) Sekiguchi F, Fujita T, Deguchi T, Yamaoka S, Tomochika K, Tsubota M, Ono S, Horaguchi Y, Ichii M, Ichikawa M, Ueno Y, Koike N, Tanino T, Nguyen HD, Okada T, Nishikawa H, Yoshida S, Ohkubo T, Toyooka N, Murata K, Matsuda H, Kawabata A. Blockade of T-type calcium channels by 6-prenylnaringenin, a hop component, alleviates neuropathic and visceral pain in mice. *Neuropharmacology*, 138, 232–244 (2018).
- 3) Kamei H, Noguchi K, Matsuda H, Murata K. Screening of Euphorbiaceae plant extracts for anti-5 α -reductase. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 41, 1307-1310 (2018).
- 4) Anraku T, Deguchi T, Yokota-Honda M, Kawata T, Fujita T, Yoshioka Y, Matsumura S, Matsuda H, Murata K. Inhibitory activities against methioninase, collagenase and release of matrixmetalloprotease-1 from human gingival fibroblast by heartwood extract from *Pterocarpus marsupium*. *Natural Product Communications*, 13, 837-840 (2018).
- 5) Murata K, Tanaka K, Akiyama R, Noro I, Nishio A, Nakagawa S, Matsumura S, Matsuda H. Anti-cholinesterase activity of crude drugs selected from the ingredients of incense sticks and heartwood of *Chamaecyparis obtusa*. *Natural Product Communications*, 13, 803-806 (2018).
- 6) Nishiwaki K, Ohigashi K, Deguchi T, Murata K, Nakamura S, Matsuda H, Nakanishi I. Structure-activity relationships and docking studies of hydroxychavicol and its analogs as xanthine oxidase inhibitor. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 66, 741-747 (2018).

(力) 学会発表

- 1) 出口貴浩, 宮本佳奈, 吉岡百合, 松村晋一, 藤田貴則, 河田拓也, 村田和也, 松田秀秋. アサナ (*Pterocarpus marsupium*) 樹皮の抗糖化作用. 日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018.

- 2) 川本宏和, 野呂伊吹, 村田和也, 竹下文章, 松田秀秋. *Panax* 属植物の香氣成分に関する研究ー β -セクレターゼおよびコリンエステラーゼ阻害作用ー.
日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018.
- 3) 伊藤仁久, 村田和也, 山上桃奈, 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ーウシユウミカン花のリパーゼ阻害作用ー.
日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018.
- 4) 郭 中天, 松田秀秋, 村田和也. 蚕生薬の α -glucosidase 阻害作用に関する研究.
日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018.
- 5) Takahiro Deguchi, Yuri Yoshioka, Shinichi Matsumura, Takuya Kawata, Takanori Fujita, Kazuya Murata. Asana, *Pterocarpus marsupium* as a functional material for supplemental food.
The 66th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Reserch, The 11th Shanghai International Conference on Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine, Shanghai, China, 2018
- 6) Hirokazu Kawamoto, Fumiaki Takeshita, Kazuya Murata. Inhibitory effects of essential oil extracts from *Panax* plants against β -secretase and cholinesterases. The 66th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, China, 2018.
- 7) 出口貴浩, 畑 悠佑, 山本萌絵, 吉岡百合, 藤田貴則, 村田和也. アサナ (*Pterocarpus marsupium*) 心材のキサントキシダーゼ阻害作用.
日本生薬学会第 56 回年会, 広島, 2018.
- 8) 川本宏和, 野呂伊吹, 竹下文章, 村田和也. *Panax* 属植物エッセンシャルオイルの機能性に関する研究. 第 65 回日本生薬学会年会, 広島, 2018

3) 研究資金獲得状況

(イ) 受託・寄付研究

民間企業からの受託・寄付研究 3 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 30 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よそ 5 年が経ち、シリーズ累計販売個数 20 万を超える人気シリーズに成長した。最近では創傷治癒効果に関する論文が掲載された他、ペプチドのメラニン生成阻害に関する特許が承認（年金未納のため未登録）されるなど、学術的な背景も整い初めている。一方、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、繊維のコラーゲン&シルク加工法も開発し、京都西川から寝具シリーズが発表され来春夏向け商品として発売される予定である。また、近大マグロコラーゲンを使用したリップスクラブの処方を変更し、2019 年 1 月にリニューアル予定である。その他、加美乃素本舗より近大マグロ由来コラーゲンをを使用した美容液が発売している。

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、成分を特定し論文作成の段階に入った。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と共同で当該化合物の製造方法に関する共同出願を行った。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。

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、他の動物の飼育への利用を検討し始めた。

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、アーユルベータの主とするエステティック企業とリラクゼーションに関する共同研究の準備を始めた。

e) 褐藻類であるアカモク中にフコイダンが豊富に含まれていることが知られているが、これを化粧品材料に使用するための共同研究を UHA 味覚糖と開始した。

f) 本国では、高齢化に伴う筋力低下が問題視されるようになってきている。そこで、ホエイプロテインの組成に近い分岐鎖アミノ酸強化アミノ酸混合物を添加した麴甘酒をウエルシアと共同開発し上市された。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Yamamoto T, Otake H, Hiramatsu N, Yamamoto N, Taga A, Nagai N, A Proteomic Approach for Understanding the Mechanisms of Delayed Corneal Wound Healing in Diabetic Keratopathy Using Diabetic Model Rat. *Int J Mol Sci.*, in press
- 2) 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 Part B Appl Biomater.*, 106B, 2403-2413 (2018)
- 3) Matsumoto T, Yamazaki W, Jo A, Ogawa S, Mitamura K, Ikegawa S, Higashi T, A Method for Quantification of Tetrahydroglucocorticoid Glucuronides in Human Urine by LC/MS/MS with Isotope-coded Derivatization. *Anal Sci.*, 34, 1003-1009 (2018)
- 4) Yamamoto T, Nakanishi S, Mitamura K, Taga A, Collagen peptides from soft-shelled turtle induce calpain-1 expression and regulate inflammatory cytokine expression in HaCaT human skin keratinocytes. *International Journal of Molecular Medicine*, 42 (2) 1168-1180, (2018).
- 5) Moriya H, Tanaka S, Iida Y, Kitagawa S, Aizawa S, Taga A, Terashima H, Yamamoto A, Kodama S, Chiral separation of isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin in beer, hop pellets, and hops by HPLC with chiral columns. *Biomedical Chromatography*, 32 (10), e4289 (2018).
- 6) Ishino K, Kudo M, Peng WX, Kure S, Kawahara K, Teduka K, Kawamoto Y, Kitamura T, Fujii T, Yamamoto T, Wada R, Naito Z, 2-Deoxy-D-glucose increases GFAT1 phosphorylation resulting in endoplasmic reticulum-related apoptosis via disruption of protein N-glycosylation in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.*, 501, 668-673, (2018).

- 7) Nagai N, Fukuoka Y, Ishii M, Otake H, Yamamoto T, Taga A, Okamoto N, Shimomura Yu, Instillation of Sericin Enhances Corneal Wound Healing through the ERK Pathway in Rat Debrided Corneal Epithelium. *International journal of Molecular Sciences*, 19, 1123-1133 (2018).

(オ) 特許等知的財産

- 1) 発明の名称：有害化合物分解方法および有害化合物分解装置
出願人：タムラテコ，学校法人近畿大学
発明者：田村耕三，福田由之（タムラテコ），石渡俊二，多賀 淳（近畿大学薬学部）
特許番号：特許第 6301329 号（日本特許）

(カ) 学会発表

- 1) Yamamoto T, Kuragaki M, Inoue R, Mitamura K, Taga A.
Ethyl acetate extract of maple syrup inhibited cell proliferation, migration and invasion in pancreatic cancer cells.
The 49th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, Miami Beach, USA, 2018 年 11 月
- 2) 西本晃太郎，山本哲志，三田村邦子，多賀 淳. メープルシロップ酢酸エチル抽出物による抗酸化作用の解析
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会，兵庫（姫路獨協大学） 2018 年 10 月
- 3) 葭矢彩加，山本哲志，三田村邦子，多賀 淳. シアル酸オリゴマーによる胃癌細胞に対する抗腫瘍効果の検討
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会，兵庫（姫路獨協大学） 2018 年 10 月
- 4) 町田佳奈子，池川繁男，三田村邦子，山本哲志，多賀 淳. LC/MS によるヒト尿中グルクロン酸抱合型コルトールおよび関連代謝物の分析
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会，兵庫（姫路獨協大学） 2018 年 10 月
- 5) 上野光穂，内海裕子，日野美紀，根本英幸，池川繁男，三田村邦子，山本哲志，多賀 淳. LC/MS による FBRA 中グルコシルセラミドの分析
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会，兵庫（姫路獨協大学） 2018 年 10 月
- 6) 鳥取 峻，山本哲志，三田村邦子，多賀 淳. トマト含有アルカロイド配糖体である tomatine による膵臓癌細胞への抗腫瘍効果の検討

- 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会，兵庫（姫路獨協大学） 2018 年 10 月
- 7) 立花真子，山本哲志，三田村邦子，松川泰治，鹿島康浩，多賀 淳. アカモク由来フコイダンによる食道癌細胞への抗腫瘍効果の検討
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会，兵庫（姫路獨協大学） 2018 年 10 月
- 8) 車田奈津樹，山本哲志，谷田和香奈，三田村邦子，多賀 淳. 細胞外基質タンパク lumican による膵臓癌細胞増殖抑制機構の検討
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会，兵庫（姫路獨協大学） 2018 年 10 月
- 9) 栗巢くらら，山本哲志，三田村邦子，多賀 淳. ヒト皮膚角質細胞における細胞外基質タンパク質 lumican の役割
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会，兵庫（姫路獨協大学） 2018 年 10 月
- 10) 渡邊菜摘，福岡侑也，大竹裕子，佐藤完太，山本哲志，多賀 淳，岡美佳子，牛久保裕子，平松範子，山本直樹，長井紀章. 白内障治療薬の開発：ラノステロールナノ点眼薬による水晶体構造異常保護作用と白濁抑制効果
第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会，兵庫（姫路獨協大学） 2018 年 10 月
- 11) Yamamoto T, Moriyama Y, Mitamura K, Taga A
Protein components of maple syrup as a potential source to develop novel anti-cancer drugs for colorectal cancer.
第 77 回日本癌学会学術総会，大阪（国際会議場） 2018 年 9 月
- 12) 山本哲志，工藤光洋，橋本知樹，三田村邦子，内藤善哉，多賀 淳. ホルマリン固定パラフィン包埋大腸癌組織を用いた新規大腸癌診断マーカーの探索とその定量法の開発
第 43 回日本医用マススペクトル学会年会，札幌（北海道大学） 2018 年 9 月
- 13) 佐藤完太，山口真史，山本哲志，三田村邦子，多賀 淳. LC-MS/MS を用いた TCA 回路代謝物の一斉分析
第 43 回日本医用マススペクトル学会年会，札幌（北海道大学） 2018 年 9 月
- 14) 久保田千晶，山本哲志，多賀 淳. クロマグロ抽出コラーゲンの悪性黒色腫細胞増殖への影響の検討
日本薬学会第 138 年会，金沢（石川県立音楽堂） 2018 年 03 月

- 15) 山本哲志, 中西紗緒理, 三田村邦子, 多賀 淳. プロテオーム解析によるすっぽんコラーゲンのヒト皮膚角化細胞への影響の検討
日本薬学会第 138 年会, 金沢 (石川県立音楽堂) 2018 年 03 月
- 16) 大竹裕子, 山本哲志, 三田村邦子, 多賀 淳, 長井紀章. ショットガンプロテオミクス解析を用いた糖尿病白内障要因の解析
日本薬学会第 138 年会, 金沢 (石川県立音楽堂) 2018 年 03 月
- 17) 遠藤晋吾, 石渡俊二, 山本理恵, 北野里佳, 藤本美弥, 山本哲志, 多賀 淳, 升永 早紀, 益子 高, 福田由之, 安井友佳子, 石坂敏彦, 井上知美, 小竹 武. 各種温度下におけるシクロホスファミドの最大ガス化量
日本薬学会第 138 年会, 金沢 (石川県立音楽堂) 2018 年 03 月

(キ) 講演会その他発表

- 1) 多賀 淳, クローズアップされている食品の機能性成分について.
栄養士研修会, 大阪, 2018 年 3 月.
- 2) 多賀 淳, 地方大学と地域企業の産学連携.
第三回大学教授たちと語る産学協同研究, 大阪, 2018 年 7 月.
- 3) 多賀 淳, 近畿大学と地域企業との産学連携.
近畿大学校友会宮崎県支部総会, 宮崎, 2018 年 11 月.
- 4) 多賀 淳, 近大薬学部の産学連携.
KINDAI EXPO in 台湾, 台北, 2018 年 12 月.

3) 研究資金獲得状況

(イ) 受託・寄付研究

受託研究 : 10 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 30 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。

カルコンは入手容易な合成素子として知られ、様々な複素環合成に利用されてきた。当研究室ではカルコンの転位反応により得られるアセタール類を、複素環骨格構築に利用する研究を行っている。これまでに適切な位置に官能基を持つカルコンから、転位に続く分子内環化反応により、インドール、ベンゾフラン、アザフラボン類の合成に応用できることを報告してきた。一方本年は、官能基を持たないカルコンの活用法として、イソオキサゾール類の合成研究を行った。カルコンの転位体に対し、ヒドロキシアミン塩酸塩を用いることで、3,4-二置換イソオキサゾールに変換できると考えたが、種々の条件下で目的物は低収率でしか得られなかった。一方、ピリジン存在下メタノール中で加熱を行うと、3,4-二置換イソオキサゾールの前駆体となる環化物が収率よく得られる条件を見いだした。この前駆体からは3,4-二置換イソオキサゾールに容易に変換可能であったため、この2段階の変換を利用し種々の3,4-二置換イソオキサゾール類の合成を行った。

当研究室では以前、ジオール類の強固な保護基として知られるメチレンアセタールを温和な条件で保護・脱保護する反応の開発を行ってきた。これまでの過程において、硫黄化合物である (phenylthio)trimethylsilane (PhSTMS) と *N*-bromosuccinimide (NBS) を組み合わせて用いることで、活性種として benzenesulfonyl bromide (PhSBr) が生成していることが示唆された。この活性種が、高い臭素化能を示していると考え、芳香環の臭素化反応に応用したところ、NBS のみでは全く反応が進行しないエステル、ケトンやカルボキシ基を有する基質でも反応が良好に進行することが分かった。またナフタレン骨格やアミド基を有する基質では NBS のみを用いた場合に比べ、短時間で収率良く目的の臭素化物が得られた。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) 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. 16, 541-544 (2018).

- 2) Akira Nakamura, Reo Takane, Junki Tanaka, Junya Morimoto, Tomohiro Maegawa. Construction of Azaisoflavone Derivatives by Hypervalent Iodine Reagent-Mediated Oxidative Rearrangement of 2'-Nitrochalcone.
Heterocycles 95, (2018), DOI: 10.3987/COM-18-S(T)51.
- 3) Ryohei Oishi, Kazutoshi Segi, Hiromi Hamamoto, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa, Yasuyoshi Miki
Hypervalent Iodine-Mediated Beckmann Rearrangement of Ketoximes.
Synlett 29, 1465-1468 (2018).
- 4) Tomohiro Maegawa, Ryota Mizui, Miki Urasaki, Kazuma Fujimura, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki.
Direct Synthesis of Chalcones from Anilides with Phenyl Vinyl Ketones by Oxidative Coupling through C-H Bond Activation.
ACS Omega 3, 5375-5381 (2018).
- 5) Ayako Shibata, Sara Kitamoto, Kazuma Fujimura, Yuuka Hirose, Hiromi Hamamoto, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki, Tomohiro Maegawa.
Dehydroxymethyl Bromination of Alkoxybenzyl Alcohols Using a Hypervalent Iodine Reagent and Lithium Bromide
Synlett 29, 2275-2278 (2018).

(カ) 学会発表

- 1) 日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム (東京) 7月.
ケトキシムから 1,5-二置換テトラゾールの合成反応の開発. ○中村 光, 森下かんな, 柳綾沙美, 山下優哉, 前川智弘.
- 2) 日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム (東京) 7月.
PhI(OAc)₂ と LiBr の組み合わせによるメトキシベンジルアルコール類からの脱ヒドロキシメチル臭素化反応の開発. 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.
- 3) 第 38 回有機合成若手セミナー (兵庫) 8月.
PhSTMS と NBS を組み合わせた芳香環の臭素化反応. ○廣瀬優香, 山崎未来, 野方美沙, 中村 光, 前川智弘.
- 4) 第 28 回有機硫黄化学国際シンポジウム (ISOCS-28) (東京) 8月.

Mild Cleavage Reaction of Methylene Acetal Using the Combination of PhSSiMe₃ and *N*-Bromosuccinimide. ○Tomohiro Maegawa, Misa Nogata, Yuuka Hirose, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki, Hiromichi Fujioka.

- 5) 第 48 回 複素環化学討論会 (長崎) 9 月.
超原子価ヨウ素試薬によるカルコンの転位を利用した 3,4-二置換イソオキサゾールの合成. ○中村 光, 木根燈子, 上西春菜, 嘉瀬泰仁, 前川智弘.
- 6) XXII International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS) (イタリア・フィレンツェ) 9 月.
One-pot Synthesis of 3-Acylindoles by Oxidative Rearrangement of 2-Aminochalcones Using a Hypervalent Iodine Reagent. ○Akira Nakamura, Satoshi Tanaka, Reo Takane, Yasuyoshi Miki, Tomohiro Maegawa.
- 7) 近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2018・第 8 回院生サミット (大阪) 9 月.
PhSTMS および NBS を用いた温和な条件でのメチレンアセタールの開裂反応. 前川智弘, 野方美沙, ○廣瀬優香, 中村 光, 三木康義, 藤岡弘道.
- 8) The XXV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMC2018) (スロベニア・リュブリャナ) 9 月.
Mild Transformation Method of Methylene Acetals to Bromoformates Using PhSTMS and *N*-Bromosuccinimide. ○Tomohiro Maegawa, Misa Nogata, Yuuka Hirose, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki, Hiromichi Fujioka.
- 9) 第 21 回ヨウ素学会シンポジウム (千葉) 9 月.
超原子価ヨウ素試薬によるメトキシベンジルアルコール類の脱ヒドロキシメチル化を伴う臭素化反応. 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.
- 10) 第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫) 10 月.
カルコンの転位体から 3,4-二置換イソオキサゾールへの変換反応の検討. ○木根燈子, 上西春菜, 嘉瀬泰仁, 中村 光, 前川智弘.
- 11) 第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫) 10 月.
硫黄化合物による NBS の活性化を利用した芳香環の臭素化反応. ○廣瀬優香, 山崎未来, 中村 光, 前川智弘.
- 12) 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム (熊本) 11 月.
硫黄化合物と NBS を組み合わせた芳香環の臭素化反応. ○廣瀬優香, 山崎未来, 野方美沙, 中村 光, 前川智弘.
- 13) 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム (熊本) 11 月.

- 2-ヒドロキシカルコンの転位反応を利用したベンゾフラン類の選択的
合成研究. ○中村 光, 今宮彰良, 饒 非, 池上裕一郎, 前川智弘.
- 14) The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic
Chemistry (京都) 11 月.
Bromination of aromatic compounds using the combination of sulfur
compounds and NBS. ○Yuuka Hirose, Mirai Yamazaki, Misa Nogata, Akira
Nakamura, Tomohiro Maegawa.
- 15) 日本薬学会 第 139 回年会 (横浜) 3 月.
超原子価ヨウ素試薬と塩化チオニルを用いた活性メチレン上のクロル
化反応の開発. ○中岡久美, 佐藤春妃, 岡村杏子, 中村 光, 前川智弘.
- 16) 日本薬学会 第 139 回年会 (横浜) 3 月.
2-ヒドロキシカルコンのクロロメトキシ化と続く環化反応によるベン
ゾフラン合成. ○川島紀香, 中岡久美, 岡村杏子, 中村 光, 前川智弘.
- 17) 日本薬学会 第 139 回年会 (横浜) 3 月.
ヨウ化物イオンと酸化剤を用いたヒドロキサム酸の触媒的変換反応の
開発. ○森本盾矢, 谷口茉穂, 中村 光, 前川智弘.

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) 「硫黄化合物を用いる高活性なハロゲン化反応の開発とその
応用」

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 准教授）
中村恭子（薬学総合研究所 講師）

平成 31 年 3 月 13 日 発行

近畿大学薬学総合研究所報告 第 27 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



近畿大学

KINDAI UNIVERSITY