

近畿大学
薬学総合研究所報告

Bulletin of

**Pharmaceutical Research and
Technology Institute**

No. 28 2020

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 28 号 (令和元年度)
Bulletin of Pharmaceutical Research and Technology Institute,
No. 28 (2020)

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	25
4) 生物薬剤学研究室	37
5) 有機薬化学研究室	44
6) 病態薬理学研究室	49
7) 分子医療・ゲノム創薬学研究室	56
8) 薬品分析学研究室	62
9) 創薬分子設計学研究室	67
10) 細胞生物学研究室	71
11) 公衆衛生学研究室	75
12) 薬用資源学研究室	82
13) 病態分子解析学研究室	85
14) 医薬品化学研究室	89

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 15 年目を迎えた。昨年に引き続き岩城正宏薬学部長が研究所所長の任にあたり、所員一丸となって研究活動の充実・強化ならびに外部資金の獲得、研究活動資金の充実に努めた。

研究所の運営については、委員として角谷晃司教授、森川敏生教授、森山博由准教授、二宮清文准教授、中村恭子講師、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、遠藤雄一教授、多賀 淳教授、前川智弘教授が参画した。

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（遠藤雄一教授）
- ・ 病態分子解析学研究室（多賀 淳教授）
- ・ 医薬品化学研究室（前川智弘教授）

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31年3月1日、森川教授が第1回 全学横断型研究プロジェクト（研究クラスター・コア）シンポジウム～オープンイノベーションの創成を目指して～（大阪，近畿大学東大阪キャンパス）において“機能性食品素材の科学的評価”の講演をしました。

・令和元年6月23日、森川教授が近畿大学校友会東大阪支部令和元年度支部総会（大阪，近畿大学東大阪キャンパス）において“『くすり』と『食べ物』のはなし～上手に使って健康長寿～”の講演をしました。

d) その他

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）令和元年度（平成31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) 浮遊生物（ウイルス、細菌、菌、昆虫など）の捕捉を目的とした静電場スクリーンの開発、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、昨年度よりスタートしている「平成の採薬使事業」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（吉野人参）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。約2000個の無菌化した組織切片を用い、不定芽および不定胚形成に有効な培養条件を明らかにし、植物個体に再生させることに成功した。また、一部の切片から毛状根を誘導することも可能で、竹節人参に特異的なチクセツサポニンの生産について調査する予定である。

一方、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青色または赤色LED照射下による生育調査を試みた。青色照射では生育阻害が発生するのに対し、赤色光では良好な生育が認められ、それぞれの光照射で発生した雌蕊組織のクロシン含量について調査を行う予定である。また、本年度採択された基盤研究（C）の研究課題について、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、さらに分化誘導効率の高い花茎組織の選抜法の基礎的なデータを得ることができた。

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

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 *crocetin* の大量生産することが目的とし、*Brevibacillus* 発現系を利用した *zeaxanthin* 7,8(7,8)-cleavage dioxygenase (CCD2) 酵素の大量発現を試みた。CCD2 は複雑な高次構造を形成するため、大腸菌では安定な酵素活性が認められなかった。今

回、*Brevibacillus* 発現系において、CCD2 細胞外へ分泌することがなく、細胞内での蓄積が認められたため、破碎した菌体から CCD2 を抽出精製し、zeaxanthin の変換試験を行った。その結果、zeaxanthin から crocetin dialdehyde の生成が認められ。一方、zeaxanthin を安価に得るために、zeaxanthin を大量に産生する植物の選抜と抽出法の検討を行った。Zeaxanthin はトウモロコシおよびパプリカなどから効率よく抽出精製できるため、それらの抽出素材と組換え CCD2 を用いた crocetin dialdehyde および crocetin 産生について検討する予定である。

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。また、培養条件を変化させることで、菌糸体から子実体形成を効率よく誘導できることを明らかにした。

今後は、子実体から分離した胞子を用いた培養系と有用物質生産について明らかにする予定である。

4) 浮遊生物（ウイルス、細菌、菌、昆虫など）の捕捉を目的とした静電場スクリーンの開発

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。これまで、病虫害を効率よく捕捉できたが、本年度は空気中に飛散している細菌およびウイルス粒子に着目し、それらをトラップするための静電場スクリーンの開発を試みた。飛散粒子は視覚的にモニタリングするため、GFPなどでラベル化した生物の作製を試みた。

一方、ジカウイルス、デングウイルス、マラリアを媒介する蚊を駆除するための静電場スクリーンを開発も試みている。

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、廃棄物より抽出された成分を用い、特定の酵素による変換試験を試みた。また、変換酵素については、遺伝子組換え生物を活用したバイオリアクターによる大量生産系も確立した。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) An illustrated Manual of Electric Field Screens-Their Structures and Functions, 共著, 静電場スクリーン研究会, (2019)
- 2) 図解 静電場スクリーン その構造と機能, 共著, 静電場スクリーン研究会, (2019) (共著)
- 3) 中村恭子. 肝臓の GLP-1 受容体を介した食後高血糖の分子機序の解明. Medical Science Digest, 46, 50-52 (2020).

(イ) 総説

- 1) Y. Takikawa, K. Kakutani, Y. Matsuda, T. Nonomura, S. Kusakari and H. Toyoda. A Promising Physical Pest-Control System Demonstrated in a Greenhouse Equipped With Simple Electrostatic Devices That Excluded All Insect Pests: A Review. *Journal of Agricultural Science*; 11(18), 1-20 (2019)

(ウ) 原著論文

- 1) Y. Takikawa, Y. Matsuda, T. Nonomura, K. Kakutani, S. Kusakari and H. Toyoda. Exclusion of Flying Insect Pests From a Plastic Hoop Greenhouse by a Bamboo Blind-Type Electric Field Screen *Journal of Agricultural Science*, 12(2), 50-60 (2020)
- 2) T. Suzuki, R. Nakamura, N. Takagi, Y. Takikawa, K. Kakutani, Y. Matsuda, K. Matsui and T. Nonomura. Quantitative analysis of the lifelong production of conidia released from single colonies of *Podosphaera xanthii* on melon leaves using electrostatic techniques.

(カ) 学会発表

- 1) 中野千鶴, 天野耕政, 角谷晃司,
各種糖及び人工甘味料の摂食がショウジョウバエの寿命に与える影響,
日本薬学会第139年会 (東京) 3月
- 2) 角谷晃司
組織培養技術を用いたサフラン (*Crocus sativus* L.) 雌蕊様組織の分化・
増殖に関する研究
日本生薬学会第66回年会 (東京) 9月

(キ) 講演会その他発表

- 1) 角谷晃司
平成の採薬使事業における奈良の薬用植物資源調査報告
吉野郡野迫川村 (7月)
- 2) 角谷晃司
平成の採薬使事業における奈良の薬用植物資源調査報告
吉野郡野迫川村 (11月)

3) 研究資金獲得状況

(ア) 公的資金

①科学研究費補助金

- 1) 角谷晃司
研究課題：サフラン柱頭組織を分化誘導する培養条件の解明と分化組織
の光透過選抜法の開発
研究種目：基盤研究 (C) (令和元年～令和3年度)
- 2) 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～令和2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
「平成の採薬使事業」(平成30年度～令和元年度)
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

(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（令和元年度）
- 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（令和元年度）

食品薬学研究室（森川敏生 教授、二宮清文 准教授）

1) 令和元年（平成 31 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 31 年/令和元年のおもな活動として，12 件の国際学会発表を含む計 46 件の学会発表をするとともに，学術誌に 1 報の総説論文を含む計 5 報の論文と 1 編の著書を報告した．国際交流活動の一環として，国際交流協定を締結している瀋陽薬科大学（中国遼寧省）から潘 英妮 副教授，王 冬梅 講師および張 薇 博士課程学生が研究員として，2019 年 2 月 12 日から 3 から 6 ヶ月間にわたり短期留学された．本事業は，潘 副教授と森川 教授が，東邦大学薬学部の李 巍 准教授とともに，中国遼寧省教育庁 (Education Department of Liaoning Province) の研究者海外派遣プロジェクト (Overseas Training Project of Liaoning Colleges and Universities, 2018LNGXGJWPY-YB024) による助成によるものであり，留学期間中に，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」の平成 30 年度研究成果報告会（於：広島キャンパス，平成 31 年 3 月 2 日）や，私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成」の研究成果報告会である未来創造医療イノベーションシンポジウム “Beyond the Genome”～New Horizons for Health and Diseases～（於：東大阪キャンパス，平成 31 年 3 月 20 日）において，その研究成果を発表された．また，森川教授が近畿大学／近畿大学研究費制度運営委員会主催の「第 1 回全学横断型研究プロジェクト（研究クラスター・コア）シンポジウム」において，自身が提案者となっている研究クラスター・コア②-10「機能性食品素材の科学的評価」の研究成果について事例紹介した（平成 31 年 3 月 1 日）．

また、名古屋大学大学院薬学研究科において大学院講義（平成 31 年 4 月 10 日）をはじめ、近畿大学校友会東大阪支部令和元年度支部総会（令和元年 6 月 23 日）、日本薬学会環境・衛生部会主催シンポジウムのフォーラム 2019：衛生薬学・環境トキシコロジー（令和元年 9 月 1 日、教育講演）および神戸薬科大学エクステンションセンター主催研修会の第 30 回健康食品講座など、計 13 回の講演をおこなうとともに、日本生薬学会第 66 回年会（於：北里大学薬学部、令和元年 9 月 22-23 日）にて、博士前期課程学生（M2、井上尚樹）の口頭発表が優秀発表に選出された。

2) 論文報告

(ア) 著書

- 1) 森川敏生（分筆）：薬草ガイドブック 薬草園へのいざない（改訂版）．公益社団法人 日本植物園協会第四分野（薬用植物園）編（東京），2019．

(イ) 総説論文

- 1) Toshio Morikawa, Haihui Xie, Yingni Pan, Kiyofumi Ninomiya, Dan Yuan, Xiaoguang Jia, Masayuki Yoshikawa, Seikou Nakamura, Hisashi Matsuda, Osamu Muraoka. A review of biologically active natural products from a desert plant *Cistanche tubulosa*. *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 675—689 (2019).
<https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00008>

(ウ) 原著論文

- 1) Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Yasuyo Yamaguchi, Hiroo Yamasaki, Kiyofumi Ninomiya, Yutana Pongpiriyadacha, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. *Salacia chinensis* stem extract and its thiosugar sulfonium constituent, neokotlanol, improves HbA1c levels in *ob/ob* mice. *J. Nat. Med.*, **73**, 584—588 (2019).
<https://doi.org/10.1007/s11418-019-01311-w>
- 2) Toshio Morikawa, Shuhei Okugawa, Yoshiaki Manse, Osamu Muraoka, Masayuki Yoshikawa, Kiyofumi Ninomiya. Quantitative determination of principal aporphine and benzyloisoquinoline alkaloids due to blooming state in lotus flower (flower buds of *Nelumbo nucifera*) and their hyaluronidase inhibitory activity. *Nat. Prod. Commun.*, **June 2019**, 1—7 (2019).
<https://doi.org/10.1177/1934578X19857834>

- 3) Toshio Morikawa, Akifumi Nagatomo, Takahiro Oka, Yoshinobu Miki, Norihisa Taira, Megumi Shibano-Kitahara, Osamu Muraoka, Kiyofumi Ninomiya. Glucose tolerance-improving activity of helichrysoside in mice and its structural requirements for promoting glucose and lipid metabolism. *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 6322 (2019).
<https://doi.org/10.3390/ijms20246322>
- 4) Toshio Morikawa, Yusuke Nakanishi, Naoki Inoue, Yoshiaki Manse, Hideyuki Matsuura, Shinya Hamasaki, Masayuki Yoshikawa, Kiyofumi Ninomiya. Acylated iridoid glycosides with hyaluronidase inhibitory activity from the rhizomes of *Picrorhiza kurroa* Royle ex Benth. *Phytochemistry*, **169**, 112185 (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112185>

(エ) その他の著作など

序文

- 1) Toshio Morikawa. Current Topics: Recent research in bioactive natural products from traditional medicinal plants. **表紙カバーに選出**
Chem. Pharm. Bull., **67**, 632—633 (2019).
<https://doi.org/10.1248/cpb.c19-ctf6707>

プロシーディング

- 1) Toshio Morikawa, Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Yasuyo Yamaguchi, Hiroo Yamasaki, Kiyofumi Ninomiya, Yutana Pongpiriyadacha, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka. Neokotalanol, a principal thiosugar sulfonium constituent in the stems of *Salacia chinensis* improves HbA1c levels in genetically obese-hyperglycemic *ob/ob* mice.
Abstract of Papers, 20th Tetrahedron Symposium, P1. 026 (2019).
- 2) 坂本裕介, 二宮清文, 萬瀬貴昭, 村岡 修, 森川敏生. コウズク含有フェニルプロパノイドの抗炎症作用.
第36回和漢医薬学会大会要旨集, p. 108, P-8 (2019).
- 3) 井上尚樹, 二宮清文, 長友暁史, 阪本千夏, 芝坂 彩, 曾根万柚子, 村岡修, 森川敏生. マテ葉部含有サポニン成分の血中中性脂質上昇抑制作用.
第36回和漢医薬学会大会要旨集, p. 109, P-9 (2019).
- 4) 山本紗也, 二宮清文, 宮坂賢知, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎の新規配糖体成分および糖消費亢進活性.
第36回和漢医薬学会大会要旨集, p. 109, P-10 (2019).

- 5) 羅 鳳琳, 二宮清文, 柴谷華苗, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. *Mammea siamensis* 花部のプレニルクマリン成分のアロマターゼ阻害活性.
第36回和漢医薬学会大会要旨集, p. 110, P-11 (2019).
- 6) シュレスタサリタ, 二宮清文, 寶田 徹, 清水稔仁, 竹田翔伍, 下田博司, 森川敏生. チャボトケイソウ地上部成分の時計遺伝子発現亢進作用.
第36回和漢医薬学会大会要旨集, p. 113, P-18 (2019).
- 7) Toshio Morikawa, Akifumi Nagatomo, Shinsuke Marumoto, Chie Sakai, Osamu Muraoka, Takashi Kikuchi, Takeshi Yamada, Reiko Tanaka, Kiyofumi Ninomiya. Limonoids from andiroba (*Carapa guianensis*) improve glucose and lipid metabolism in hepatocytes.
Book of Abstract, 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 5P-095, p. 559 (2019).
- 8) Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Yasuyo Yamaguchi, Hiroo Yamasaki, Kiyofumi Ninomiya, Yutana Pongpiriyadacha, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Neokotalanol, a principal thiosugar sulfonium constituent in *Salacia chinensis*, suppresses HbA1c levels in genetically obese-hyperglycemic *ob/ob* mice.
Book of Abstract, 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 5P-097, p. 561 (2019).
- 9) Yoshiaki Manse, Kato Kazuhiro, Akane Okazaki, Eriko Okada-Nishida, Mitsuhiro Yanagida, Sho Nakamura, Toshio Morikawa. *Ent*-kaurane type diterpenoids from the aerial part of *Isodon trichocarpus* as proproliferative agents on human follicle dermal papilla cells.
Book of Abstract, 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 5P-099, p. 563 (2019).
- 10) 二宮清文, 長友暁史, 酒井千恵, 堀 佑一郎, 北原潤美, 森川敏生. 食用素材からの肝脂肪低減を介した耐糖能改善作用物質の探索.
第61回天然有機化合物討論会 講演要旨集, pp. 535—539 (2019).
- 11) Akifumi Nagatomo, Kiyofumi Ninomiya, Takayuki Kodama, Hiroto Katakami, Toshio Morikawa. Lipid metabolism ameliorating activity of *trans*-tiliroside from rose hip seeds.
Abstract of Papers, 2nd Food Chemistry Conference, P2.3.9 (2019).
- 12) Kiyofumi Ninomiya, Kenchi Miyasaka, Ikuko Hachiman, Eriko Nishida, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Neolignans from mace (arils of *Myristica fragrans*) with insulin-like enhancement of glucose consumption in L6 cells.

Abstract of Papers, 2nd Food Chemistry Conference, P2.3.10 (2019).

- 13) Toshio Morikawa, Yin Xu, Takuya Konno, Kiyofumi Ninomiya, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda. Hepatoprotective triterpene saponins from the roots of *Bupleurum falcatum*.
Program & Proceedings of the 2019 International Conference for Quality on Life, H103, p. 18 (2019).
- 14) Sarita Shrestha, Kiyofumi Ninomiya, Toru Takarada, Norihito Shimizu, Shogo Takeda, Hiroshi Shimoda, Toshio Morikawa. Passionflower extract and its flavonoid constituents enhances circadian clock gene Per2 in NIH3T3 cells.
Program & Proceedings of the 2019 International Conference for Quality on Life, H104, p. 19 (2019).
- 15) Fenglin Luo, Kiyofumi Ninomiya, Kanae Shibatani, Saowanee Chaipech, Yutana Pongpiriyadacha, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Coumarin constituents from the flowers of *Mammea siamensis* with aromatase inhibitory activity.
Program & Proceedings of the 2019 International Conference for Quality on Life, H102, p. 20 (2019).
- 16) 二宮清文, 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Alpinia galanga* 果実からのマクロフェージ活性化抑制作用成分.
第63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, 1AIII-4, pp. 102—104 (2019).
- 17) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. メース (*Myristica fragrans*, 仮種皮) のインスリン様糖消費亢進作用成分.
第63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, 1AIII-5, pp. 105—107 (2019).
- 18) 森川敏生, 福井陽子, 井之上大和, 海江田剛, 二宮清文, 村岡 修, 吉川雅之. エビネ (*Calanthe discolor*) 由来成分のヒト毛乳頭細胞に対する増殖促進活性.
第8回食品薬学シンポジウム講演要旨集, P-11, pp. 118—120 (2019).
- 19) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. *Myristica fragrans* に含まれる糖消費亢進活性ネオリグナン成分.
第8回食品薬学シンポジウム講演要旨集, P-20, pp. 144—146 (2019).
- 20) 大井逸輝, 石原理恵, 伊藤美千穂, 居村克弥, 岡坂 衛, 落合真梨絵, 河端昭子, 酒井英二, 寒川訓明, 嶋田康男, 田上貴臣, 辻本絵理, 西尾雅世, 野村涼坪, 松田久司, 森川敏生, 山本 豊, 横倉胤夫. 生薬品質

集談会報告 第 52 報 —インテンコウについて— HPLC によるジメチル
エスクレチン及びカピラリシン分析法の検討と市場品の分析.

第 48 回生薬分析シンポジウム講演要旨集, pp. 11—26 (2019).

- 21) Akifumi Nagatomo, Kiyofumi Ninomiya, Hirosato Kawakami, Toshio Morikawa. Ameliorative effects of acylated flavonol glycosides on lipid and glucose metabolisms in HepG2: structural requirements and mode of action. Abstract of Papers, The 9th International Conference on Polyphenols and Health, PE-30 (2019).
- 22) Toshio Morikawa, Kenchi Miyasaka, Ikuko Hachiman, Eriko Nishida, Osamu Muraoka, Kiyofumi Ninomiya. Neolignans from mace on glucose consumption-promoting activity in L6 cells. Abstract of Papers, The 9th International Conference on Polyphenols and Health, PE-61 (2019).
- 23) Toshio Morikawa, Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Yasuyo Yamaguchi, Hiroo Yamasaki, Kiyofumi Ninomiya, Yutana Pongpiriyadacha, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka. *Salacia chinensis* stem extract and its thiosugar sulfonium constituent, neokotalanol, improves HbA1c levels in *ob/ob* mice. Abstract of Papers, The 7th International Conference on Food Factors /The 12th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods, PC1336 (2019).

(オ) 特許等知的財産

- 1) 発明の名称: 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: 岩城正宏, 島田紘明, 村岡 修, 森川敏生, 二宮清文
出願番号: 特願 2 0 1 7-1 6 2 1 7 4
公開番号: 特開 2 0 1 9-3 8 7 7 6
- 2) 発明の名称: ヒト毛乳頭細胞増殖用組成物
出願人: 株式会社ノムラ
出願人: 学校法人近畿大学
発明者: 村岡 修, 森川敏生, 二宮清文, 吉川雅之
出願番号: 特願 2 0 1 8-9 3 5 2 7
公開番号: 特開 2 0 1 9-1 9 9 4 1 0
- 3) 発明の名称: 胃粘膜保護剤

出願人：岡矢光弘

出願人：学校法人近畿大学

発明者：森川敏生，二宮清文

出願番号：特願 2 0 1 8-9 4 4 8 5

公開番号：特開 2 0 1 9-1 9 9 4 3 3

(カ) 学会発表

- 1) 二宮清文, 羅 鳳琳, 柴谷華苗, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部のプレニルクマリン成分のアロマターゼ阻害活性. 未来創造医療イノベーションシンポジウム “Beyond the Genome”～New Horizons for Health and Diseases～ (大阪), 2019.3.20. (国内・ポスター)
- 2) Yingni Pan, Qingling Cui, Xiaoqi Liu, Wei Zhang, Dongmei Wang, Toshio Morikawa. Metabolites of Dietary Acteoside: Profiles, Isolation, Identification, and Hepatoprotective Capacities. 未来創造医療イノベーションシンポジウム “Beyond the Genome”～New Horizons for Health and Diseases～ (大阪), 2019.3.20. (国内・ポスター)
- 3) 二宮清文, 山本紗也, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ含有成分の肝臓内中性脂肪低減作用. 未来創造医療イノベーションシンポジウム “Beyond the Genome”～New Horizons for Health and Diseases～ (大阪), 2019.3.20. (国内・ポスター)
- 4) 二宮清文, シュレスタ サリタ, 森川敏生. チャボトケイソウ地上部の時計遺伝子発現亢進作用成分. 未来創造医療イノベーションシンポジウム “Beyond the Genome”～New Horizons for Health and Diseases～ (大阪), 2019.3.20. (国内・ポスター)
- 5) Xiaoqi Liu, Wei Zhang, Shumeng Ren, Xiaowei Yan, Yingni Pan, Dongmei Wang, Toshio Morikawa. Defatted Walnut Powder Extract Reduces Cholesterol Gallstones Formation in C57BL/6 Mice by Downregulating the Levels of ABCG5/8 in the Liver and NPC1L1 in the Intestine. 未来創造医療イノベーションシンポジウム “Beyond the Genome”～New Horizons for Health and Diseases～ (大阪), 2019.3.20. (国内・ポスター)
- 6) 二宮清文, 坂本裕介, 杉田秀美, 佐伯竣介, 宮澤聖也, 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抗炎症作用. 日本薬学会第 139 年会 (千葉), 2019.3.20-23. (国内・ポスター)

- 7) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. 肉豆蔻衣のインスリン様糖消費亢進活性成分の探索. 日本薬学会第 139 年会 (千葉), 2019.3.20-23. (国内・ポスター)
- 8) 井上尚樹, 二宮清文, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ (*Jasminum sambac*, 花部) より単離した新規セコイリドイド配糖体成分の化学構造. 日本薬学会第 139 年会 (千葉), 2019.3.20-23. (国内・ポスター)
- 9) 山本紗也, 二宮清文, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ (*Cnidium officinale*, 根茎) の新規フタリド配糖体および芳香族化合物. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京), 2019.3.24-27. (国内・口頭)
- 10) 羅 鳳琳, 二宮清文, 柴谷華苗, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部に含まれるプレニルクマリンのアロマターゼ阻害活性. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京), 2019.3.24-27. (国内・口頭)
- 11) 井上尚樹, 二宮清文, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ (*Jasminum sambac*, 花部) の成分探索. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京), 2019.3.24-27. (国内・口頭)
- 12) 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脂肪代謝促進作用およびその作用機序の解明. 日本農芸化学会 2019 年度大会 (東京), 2019.3.24-27. (国内・口頭)
- 13) シュレスタサリタ, 二宮清文, 寶田 徹, 清水稔仁, 竹田翔伍, 下田博司, 森川敏生. パッションフラワーに含まれる時計遺伝子発現亢進物質の探索. 第 73 回日本栄養・食糧学会大会 (静岡), 2019.5.17-18. (国内・口頭)
- 14) 井上尚樹, 二宮清文, 長友暁史, 阪本千夏, 芝坂 彩, 曾根万柚子, 村岡 修, 森川敏生. マテ (*Ilex paraguariensis*) 葉部に含まれるサポニン成分の血中中性脂質上昇抑制作用. 第 73 回日本栄養・食糧学会大会 (静岡), 2019.5.17-18. (国内・口頭)
- 15) 森川敏生, 長友暁史, 児玉高幸, 川上宏智, 二宮清文. ローズヒップエキスおよびアシル化フラボノール配糖体の肝細胞内脂質代謝改善作用. 第 73 回日本栄養・食糧学会大会 (静岡), 2019.5.17-18. (国内・口頭)
- 16) 原田 真, 長友暁史, 児玉高幸, 川上宏智, 森川敏生. HPLC を用いたカシス由来アントシアニンの分析法比較. 日本食品化学学会第 25 回総会・学術大会 (長野), 2019.6.6-7. (国内・ポスター)

- 17) 橋本統星, 赤木淳二, 来福七央人, 荒井哲也, 山崎寛生, 二宮清文, 森川敏生. 更年期肥満モデルマウスに対する漢方薬「大柴胡湯」の抗肥満効果. 第 42 回日本基礎老化学会大会 (仙台), 2019.6.6-8. (国内・口頭)
- 18) 原田 真, 長友暁史, 児玉高幸, 川上宏智, 森川敏生. HPLC を用いたカシス由来アントシアニンの分析法比較. 日本食品化学学会第 25 回総会・学術大会 (長野), 2019.6.6-7. (国内・ポスター)
- 19) Toshio Morikawa, Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Yasuyo Yamaguchi, Hiroo Yamasaki, Kiyofumi Ninomiya, Yutana Pongpiriyadacha, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka. Neokotalanol, a principal thiosugar sulfonium constituent in the stems of *Salacia chinensis* improves HbA1c levels in genetically obese-hyperglycemic *ob/ob* mice. 20th Tetrahedron Symposium (Bangkok, Thailand), 2019.6.18-21. (国際・ポスター)
- 20) 坂本裕介, 二宮清文, 萬瀬貴昭, 村岡 修, 森川敏生. コウズク含有フェニルプロパノイドの抗炎症作用. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 (富山), 2019.8.31-9.1. (国内・ポスター)
- 21) 井上尚樹, 二宮清文, 長友暁史, 阪本千夏, 芝坂 彩, 曾根万柚子, 村岡修, 森川敏生. マテ葉部含有サポニン成分の血中中性脂質上昇抑制作用. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 (富山), 2019.8.31-9.1. (国内・ポスター)
- 22) 山本紗也, 二宮清文, 宮坂賢知, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎の新規配糖体成分および糖消費亢進活性. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 (富山), 2019.8.31-9.1. (国内・ポスター)
- 23) 羅 鳳琳, 二宮清文, 柴谷華苗, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. *Mammea siamensis* 花部のプレニルクマリン成分のアロマターゼ阻害活性. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 (富山), 2019.8.31-9.1. (国内・ポスター)
- 24) シュレスタサリタ, 二宮清文, 寶田 徹, 清水稔仁, 竹田翔伍, 下田博司, 森川敏生. チャボトケイソウ地上部成分の時計遺伝子発現亢進作用. 第 36 回和漢医薬学会学術大会 (富山), 2019.8.31-9.1. (国内・ポスター)
- 25) 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食品薬学研究. フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー (京都), 2019.8.31-9.1. (国内・口頭) **教育講演**
- 26) Toshio Morikawa, Akifumi Nagatomo, Shinsuke Marumoto, Chie Sakai, Osamu Muraoka, Takashi Kikuchi, Takeshi Yamada, Reiko Tanaka, Kiyofumi Ninomiya. Limonoids from andiroba (*Carapa guianensis*) improve glucose and lipid metabolism in hepatocytes. 27th International Society of

- Heterocyclic Chemistry Congress (27thISHC, Kyoto, Japan), 2019.9.1-6. (国際・ポスター)
- 27) Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Yasuyo Yamaguchi, Hiroo Yamasaki, Kiyofumi Ninomiya, Yutana Pongpiriyadacha, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Neokotalanol, a principal thiosugar sulfonium constituent in *Salacia chinensis*, suppresses HbA1c levels in genetically obese-hyperglycemic *ob/ob* mice. 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (27thISHC, Kyoto, Japan), 2019.9.1-6. (国際・ポスター)
 - 28) Yoshiaki Manse, Kato Kazuhiro, Akane Okazaki, Eriko Okada-Nishida, Mitsuhiro Yanagida, Sho Nakamura, Toshio Morikawa. *Ent*-kaurane type diterpenoids from the aerial part of *Isodon trichocarpus* as proliferative agents on human follicle dermal papilla cells. 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (27thISHC, Kyoto, Japan), 2019.9.1-6. (国際・ポスター)
 - 29) 二宮清文, 長友暁史, 酒井千恵, 堀 佑一郎, 北原潤美, 森川敏生. 食用素材からの肝脂肪低減を介した耐糖能改善作用物質の探索. 第 61 回天然有機化合物討論会(広島), 2019.9.11-13. (国内・ポスター)
 - 30) Akifumi Nagatomo, Kiyofumi Ninomiya, Takayuki Kodama, Hiroto Katakami, Toshio Morikawa. Lipid metabolism ameliorating activity of *trans*-tiliroside from rose hip seeds. 2nd Food Chemistry Conference (Seville, Spain), 2019.9.17-19. (国際・ポスター)
 - 31) Kiyofumi Ninomiya, Kenchi Miyasaka, Ikuko Hachiman, Eriko Nishida, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Neolignans from mace (arils of *Myristica fragrans*) with insulin-like enhancement of glucose consumption in L6 cells. 2nd Food Chemistry Conference (Seville, Spain), 2019.9.17-19. (国際・ポスター)
 - 32) 萬瀬貴昭, 加藤和寛, 岡田(西田)枝里子, 岡崎 茜, 柳田満廣, 中村 翔, 森川敏生. 延命草由来ジテルペノイド成分のヒト毛乳頭細胞に対する細胞増殖促進活性. 日本生薬学会第 66 回年会 (東京), 2019.9.22-23. (国内・ポスター)
 - 33) 二宮清文, 井上尚樹, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ (*Jasminum sambac*) 花部の新規セコイリド配糖体オリゴマー成分. 日本生薬学会第 66 回年会 (東京), 2019.9.22-23. (国内・ポスター) **優秀発表賞**
 - 34) 二宮清文, 羅 鳳琳, 柴谷華苗, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. *Mammea siamensis* 花部由来クマリン成分のエスト

- ロゲン様作用に関する研究. 日本生薬学会第 66 回年会 (東京), 2019.9.22-23. (国内・ポスター)
- 35) 二宮清文, 山本紗也, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ (*Cnidium officinale*, 根茎) の新規配糖体成分. 日本生薬学会第 66 回年会 (東京), 2019.9.22-23. (国内・ポスター)
- 36) Toshio Morikawa, Yin Xu, Takuya Konno, Kiyofumi Ninomiya, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda. Hepatoprotective triterpene saponins from the roots of *Bupleurum falcatum*. International Conference for Quality on Life-2019 (ICQoL-2019, Kyoto, Japan), 2019.9.28-29. (国際・口頭)
- 37) Sarita Shrestha, Kiyofumi Ninomiya, Toru Takarada, Norihito Shimizu, Shogo Takeda, Hiroshi Shimoda, Toshio Morikawa. Passionflower extract and its flavonoid constituents enhances circadian clock gene Per2 in NIH3T3 cells. International Conference for Quality on Life-2019 (ICQoL-2019, Kyoto, Japan), 2019.9.28-29. (国際・口頭)
- 38) Fenglin Luo, Kiyofumi Ninomiya, Kanae Shibatani, Saowanee Chaipech, Yutana Pongpiriyadacha, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Coumarin constituents from the flowers of *Mammea siamensis* with aromatase inhibitory activity. International Conference for Quality on Life-2019 (ICQoL-2019, Kyoto, Japan), 2019.9.28-29. (国際・口頭)
- 39) 二宮清文, 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Alpinia galanga* 果実からのマクロフェージ活性化抑制作用成分. 第 63 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会(秋田), 2019.9.28-30. (国内・口頭)
- 40) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. メース (*Myristica fragrans*, 仮種皮) のインスリン様糖消費亢進作用成分. 第 63 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会(秋田), 2019.9.28-30. (国内・口頭)
- 41) 森川敏生, 福井陽子, 井之上大和, 海江田剛, 二宮清文, 村岡 修, 吉川雅之. エビネ (*Calanthe discolor*) 由来成分のヒト毛乳頭細胞に対する増殖促進活性. 第 8 回食品薬学シンポジウム (静岡), 2019.10.18-19. (国内・ポスター)
- 42) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. *Myristica fragrans* に含まれる糖消費亢進活性ネオリグナン成分. 第 8 回食品薬学シンポジウム (静岡), 2019.10.18-19. (国内・ポスター)
- 43) 大井逸輝, 石原理恵, 伊藤美千穂, 居村克弥, 岡坂 衛, 落合真梨絵, 河端昭子, 酒井英二, 寒川訓明, 嶋田康男, 田上貴臣, 辻本絵理, 西尾

雅世, 野村涼坪, 松田久司, 森川敏生, 山本 豊, 横倉胤夫. 生薬品質集談会報告 第 52 報 —インチンコウについて— HPLC によるジメチルエスクレチン及びカピラリシン分析法の検討と市場品の分析. 第 48 回生薬分析シンポジウム (京都), 2019.11.26. (国内・口頭)

- 44) Akifumi Nagatomo, Kiyofumi Ninomiya, Hirosato Kawakami, Toshio Morikawa. Ameliorative effects of acylated flavonol glycosides on lipid and glucose metabolisms in HepG2: structural requirements and mode of action. The 9th International Conference on Polyphenols and Health (2019ICPH), (Kobe, Japan), 2019.11.28-12.1. (国際・ポスター)
- 45) Toshio Morikawa, Kenchi Miyasaka, Ikuko Hachiman, Eriko Nishida, Osamu Muraoka, Kiyofumi Ninomiya. Neolignans from mace on glucose consumption-promoting activity in L6 cells. The 9th International Conference on Polyphenols and Health (2019ICPH), (Kobe, Japan), 2019.11.28-12.1. (国際・ポスター)
- 46) Toshio Morikawa, Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Yasuyo Yamaguchi, Hiroo Yamasaki, Kiyofumi Ninomiya, Yutana Pongpiriyadacha, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka. *Salacia chinensis* stem extract and its thiosugar sulfonium constituent, neokotalanol, improves HbA1c levels in *ob/ob* mice. The 7th International Conference on Food Factors (ICoFF2019)/The 12th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods (ISNFF2019), (Koby, Japan), 2019.12.1-5. (国際・ポスター)

(キ) 講演会その他発表

- 1) 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 基于大学基础研究的功能性食品素材的开发
広東康虹医薬有限公司訪日団講演(大阪, 近畿大学東大阪キャンパス), 2019.1.15.
- 2) 森川敏生
近畿大学での基礎研究をもとにした産学連携 産業支援プロジェクトの紹介
第 48 回 関西発仕事コンソーシアム ～“夢” やってみなはれ勉強会～ (大阪, 近畿大学東大阪キャンパス), 2019.2.20.
- 3) 森川敏生
機能性食品素材の科学的評価
第 1 回 全学横断型研究プロジェクト (研究クラスター・コア) シンポ

ジウム ～オープンイノベーションの創成を目指して～（大阪，近畿大学東大阪キャンパス），2019.3.1. **事例紹介**

主催：近畿大学／近畿大学研究費制度運営委員会

4) 森川敏生

④-13 健康・長寿に資する機能分子の高性能分析装置を用いた測定および構造解析

第1回 全学横断型研究プロジェクト（研究クラスター・コア）シンポジウム ～オープンイノベーションの創成を目指して～（大阪，近畿大学東大阪キャンパス），2019.3.1. **フラッシュトーク**

主催：近畿大学／近畿大学研究費制度運営委員会

5) 森川敏生，潘 英妮，張 薇（通訳） 羅 鳳琳

高付加価値化をめざした機能性食品素材開発（1）：カンカニクジュウ 瀋陽薬科大学との研究者育成教育プログラムによる学学連携の紹介
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30年度研究成果報告会（広島，近畿大学広島キャンパス），2019.3.2.

6) 森川敏生

「植・食，健康」産業支援プロジェクト＜平成30年度のおもな活動事例＞．平成30年度アクトプロジェクト最終報告会（大阪，近畿大学東大阪キャンパス），2019.3.4.

7) 森川敏生

『食品薬学』 生活習慣病予防・改善に資する機能性食品成分の探索．
（Pharmaceutical Food Sciences: Search for Functional Substances from Food Resources for Prevention and Improvement of Lifestyle Diseases）．名古屋市立大学大学院薬学研究科創薬生命科学特別講義Ⅱ（Advanced Lectures of Molecular Life Sciences II, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City Univ.）（名古屋，名古屋市立大学田辺通キャンパス），2019.4.1.

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～．近畿大学校友会東大阪支部令和元年度支部総会（大阪，近畿大学東大阪キャンパス），2019.6.23. **招待講演**

主催：近畿大学校友会東大阪支部

9) 森川敏生

局方収載試験法による水耕および土耕栽培ミシマサイコのサイコサポニン a および d 含量比較．植物生長に関わる化合物に関する研究 第5

回研究会（大阪，大阪大学大学院薬学研究科），2019.7.4.

10) 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食品薬学研究
フォーラム 2019：衛生薬学・環境トキシコロジー（京都，京都薬科大
学），2019.8.9.1. **教育講演**

主催：日本薬学会 環境・衛生部会

協賛：日本衛生学会，日本環境化学会，日本食品衛生学会，The
Pharmaceutical Society of Korea

後援：日本毒性学会

11) 井上尚樹，長友暁史，曾根万柚子，二宮清文，村岡 修，森川敏生. 茶
飲料素材の血中中性脂質上昇抑制作用成分に関する科学的評価. 近畿大
学大学院サイエンスネットワーク2019 第9回院生サミット（大阪，近畿
大学東大阪キャンパス），2019.10.5.

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.『第30回健康食品講座』研修会 健康食品と食生活・健康管理2（神
戸，神戸薬科大学地域サテライトセンター），2019.10.6.

主催：神戸薬科大学エクステンションセンター

13) 森川敏生

局方収載試験法によるサイコサポニン a および d 含量比較 (第2報)-
水耕栽培ミシマサイコの根径による選別サンプル間の比較分析-. 植物
生長に関わる化合物に関する研究 第6回研究会（大阪，大阪大学大学
院薬学研究科），2019.10.24.

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：2019 年度 1,170 千円 (直接経費：900 千円，間接経費：270 千
円)[2018 年度 1,560 千円 (直接経費：1,200 千円，間接経費：360 千円); 2020
年度 1,040 千円 (直接経費：800 千円，間接経費：240 千円); 2021 年度
520 千円 (直接経費：400 千円，間接経費：120 千円)]

- 2) 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：2019 年度 1,300 千円 (直接経費：1,000 千円，間接経費：300 千円) [2018 年度 1,820 千円 (直接経費：1,400 千円，間接経費：420 千円); 2020 年度 910 千円 (直接経費：700 千円，間接経費：210 千円); 2021 年度 390 千円 (直接経費：300 千円，間接経費：90 千円)]

(イ) 受託・寄附研究

- 1) 森川敏生，二宮清文
K17051：平成 29 年 11 月 1 日～令和元年 9 月 30 日，1,000 千円
- 2) 森川敏生
K18009：平成 30 年 4 月 1 日～令和元年 3 月 31 日，500 千円
- 3) 森川敏生
K18038：平成 30 年 7 月 25 日～令和元年 3 月 31 日，500 千円
- 4) 森川敏生
K18051：平成 30 年 11 月 10 日～令和元年 3 月 31 日，500 千円
- 5) 森川敏生
K18055：平成 30 年 12 月 1 日～令和元年 11 月 30 日，1,000 千円
- 6) 森川敏生
K19013：平成 31 年 4 月 1 日～令和 2 年 3 月 31 日，500 千円
- 7) 森川敏生
K19021：平成 31 年 4 月 19 日～令和 2 年 3 月 31 日，500 千円
- 8) 森川敏生
K19028：平成 31 年 4 月 23 日～令和元年 9 月 30 日，500 千円
- 9) 森川敏生
K19028：平成 31 年 4 月 23 日～令和元年 9 月 30 日，500 千円
- 10) 森川敏生
K19028：平成 31 年 4 月 23 日～令和元年 9 月 30 日，500 千円
- 11) 森川敏生
K19063：令和元年 11 月 19 日～令和 2 年 9 月 30 日，500 千円

以上，民間企業から寄附研究として 11 件 (6,500 千円)

12) 森川敏生

J19003：平成 31 年 4 月 1 日～令和 2 年 3 月 31 日，1,000 千円

13) 森川敏生

J19008：平成 31 年 4 月 1 日～令和 2 年 3 月 31 日，500 千円

14) 森川敏生，後藤哲也

J19030：令和元年 6 月 1 日～令和 2 年 3 月 31 日，100 千円

15) 森川敏生

J19085：令和元年 8 月 1 日～令和 2 年 3 月 31 日，1,121 千円

16) 森川敏生

J19110：令和元年 11 月 1 日～令和 3 年 10 月 31 日，600 千円

17) 森川敏生

J19106：令和元年 11 月 1 日～令和 2 年 9 月 30 日，500 千円

以上，民間企業から受託研究として 6 件 (3,821 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 31 年/令和元年度 1,500 千円 (平成 29 年度 2,000 千円，平成 30 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) 日本生薬学会代議員 (2017 年 9 月から)，庶務理事補佐 (2019 年 4 月から)
- 2) 和漢医薬学会評議員・代議員 (2014 年 9 月から)
- 3) 日本食品化学学会評議員 (2017 年 1 月から)
- 4) 京都漢方研究会理事 (2014 年 4 月から)
- 5) 生薬品質集談会 (2019 年 1 月から)
- 6) 日本生薬学会学会誌編集委員 (2014 年 4 月から)
- 7) 日本食品化学学会編集委員 (2016 年 1 月から)

- 8) *Traditional & Kampo Medicine* 誌 (Wiley), Editorial Board Member (Basic Research Area) (2017 年 8 月から)
- 9) *Molecules* 誌 (MDPI), Editorial Board Member (2019 年 7 月から)
- 10) *International Journal of Molecular Sciences* 誌 (MDPI), Guest Editor of Special Issue “Chemopreventive Activities of Phytochemicals” (2018 年 8 月から 2020 年 1 月まで)
- 11) *Frontiers in Chemistry* 誌 (Frontiers), Guest Editor of Research Topic “Discovery and Total Synthesis of Bio-functional Natural Products from Traditional Medicinal Plants” (2019 年 7 月から 2019 年 12 月まで)
- 12) *Molecules* 誌 (MDPI), Guest Editor of Special Issue “Bio-functional Natural Products in Edible Resources for Human Health and Beauty” (2019 年 9 月から 2020 年 5 月まで)
- 13) 第 52 回日本漢方交流会全国学術総会京都大会実行委員
- 14) 第 37 回和漢医薬学会学術大会実行委員

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) 令和元年度（平成 31 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) 1 細胞レベルのイメージング技術から 1 細胞トランスクリプトーム解析系の確立細、(2) 実験データの数理解析系（複雑系）モデルの開発、(3) 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、(4) 皮膚発生の根幹に関わる新規責任遺伝子の発見、(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) 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ホログラム解析技術から 1 細胞 RNA シークエンシング解析への連動性ならびに 3 次元プリンティング技術からの 1 細胞 RNA シークエンシング解析など、時間空間的な解析を可能とするシステムに精練した。これにより、「ヒト脂肪由来間質系幹細胞亜群の細胞ひとつひとつの解像度で詳細な遺伝子発現プロファイルの取得」を果たした。また、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改良にも成功し、前年度までの基礎技術（皮膚組織の *in vitro* モニタリング技術など）は大きく進歩した。これにより機能性 3 次元皮膚の *in vitro* 構築の精度が大幅に向上した。この開発過程の成果の一部は、総説および生命化学総合誌（*Sci Rep.* 2019 Dec 4;9(1):18371.）にまとめた。また、現在、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を中心に、ハイインパクト論文のリバイス対応を行っている。

(2) 実験データの数理解析系（複雑系）モデルの開発では、主に培養細胞レベルでの精緻数値化ならびに統計解析、および数理予想モデルによる皮膚構築シュミレーションプログラムの運用と実証の成果が挙げられる。前者に於いては、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ミュ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。本年度も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。

(3) 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。

(4) 皮膚発生の根幹に関わる新規責任遺伝子の探索により、胚発生にも関わる遺伝子のひとつが、皮膚特異的にその発生および形成を行う可能性を見出し、**Inducible-conditional** ノックアウトマウスを作製し確認したところ、皮膚が全く形成されない表現型を示すことを確認した。現在、そのメカニズムについてオーム解析を導入に展開しており、現在までに、これまで全く提唱されもしていないシグナル伝達経路、既知では真逆の表現型を呈するとして知られているシグナル経路、および幹細胞やがん幹細胞の維持経路などが関与するなど、新規シグナル伝達経路の関与の実証がすすんでいる。次年度中には、ハイインパクト論文へ投稿できるように詰め作業 (under preparation) を進めている。

(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センスについては、次年度報告した再生医療関連製品開発の教科書となる総説の執筆から、産学連携事業が多く展開した。なかでも AMED 再生医療・橋渡し事業の伸展、殊に、我々の特許技術を応用した脂肪組織由来間質/間葉系幹細胞を用いた中枢神経疾患治療や機能的皮膚美容医療への応用など、多くの実用化成果を収めた。前者の中枢神経疾患治療事業に至っては、専門病院を開設することが決まっており、次年度夏期には稼働する予定である。このように、基礎研究の枠に留まるだけではなく、実用化を通じて基礎研究成果の真髄が発揮できること、その研究成果の確度を実証できることはたいへん喜ばしく思える。今後も成果を紡ぎ、産官学連携のネットワークを相互に活用し、広く人類や生物のために貢献できればと思う。また、日本国としてのレギュラトリーサイセンス事業においては、早川堯夫先生のご指導のもと、おもに間葉系幹細胞のレギュラトリーサイセンスを進捗せしめるよう研究進めている。なお、本研究については IABS (International Alliance for Biological Standardization) の総会および日本で行われる ASIA-IABS conference2019 にて基調講演行い、かつ、この成果を纏めることで国際ハーモナイゼーションを進め、この間葉系幹細胞のレギュラトリーサイセンス分野において、日本国がイニシアティブをとれるように邁進する所存である。

その他の幹細胞生物学研究領域では、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 研究開発事業課題のうち、難治性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で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

(イ) 総説

- 1) 森山麻里子（責任著者）、森山博由。「肌におけるオートファジーの働き - 化粧品への応用 -」 Potential of autophagy in cosmetics application. FRAGRANCE JOURNAL (化粧品科学研究開発専門誌), Aug, 2019, p12 ~ 19. (FRAGRANCE JOURNAL LTD. 東京) .

(ウ) 原著論文

- 1) Hidayat M, Mitsuishi Y, Takahashi F, Tajima K, Yae T, Miyahara K, Hayakawa D, Winardi W, Ihara H, Koinuma Y, Wirawan A, Nurwidya F, Kato M, Kobayashi I, Sasaki S, Takamochi K, Hayashi T, Suehara Y, Moriyama M, Moriyama H, Habu S, Takahashi K.

Role of FBXW7 in the quiescence of gefitinib-resistant lung cancer stem cells in EGFR-mutant non-small cell lung cancer.

Bosn J Basic Med Sci. 2019 Nov 8;19(4):355-367. doi: 10.17305/bjbms.2019.4227.

- 2) Moriyama M, Sahara S, Zaiki K, Ueno A, Nakaoji K, Hamada K, Ozawa T, Tsuruta D, Hayakawa T, Moriyama H* (Corresponding author).
Adipose-derived stromal/stem cells improve epidermal homeostasis.
Sci Rep. 2019 Dec 4;9(1):18371. doi: 10.1038/s41598-019-54797-5.
- 3) Toshihito Mitsui, Naoki Morimoto, Atsushi Mahara, Sharon Claudia Notodihardjo, Tien Minh Le, Maria Chiara Munisso, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Natsuko Kakudo, Tetsuji Yamaoka and Kenji Kusumoto.
Exploration of the pressurization condition for killing human skin cells and skin tumor cells by high hydrostatic pressure.
BioMed Research International, in press.

(エ) その他の著作など

- 1) Mariko MORIYAMA, Hiroyuki MORIYAMA. Differentiation and maintenance of stemness epidermal keratinocytes and melanocytes External. Panel Meeting and Review ~ The link between autophagy and skin pigmentation ~. ESTEE LAUDER Pres. 10th, Nov (2019).
- 2) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama. The application of dermatological science for cosmetics product development.
Invitation paragraph (Seminar review) p8~p12; 3th Nov 2019. 2nd Taiwan UNIV Anti-aging Science Reports.

(カ) 学会発表

- 1) M. Moriyama, T. Hayakawa, H. Moriyama. THE POTENTIAL OF A FoxO3a Plays Roles in the Wound Healing by Regulating Mitochondrial Dynamics.
Japan - Singapore International Skin Conference 2019, Novena Campus, Singapore, 2019.4.10. (口頭発表)
- 2) M. Moriyama, T. Hayakawa, H. Moriyama. THE POTENTIAL OF A FoxO3a Plays Roles in the Wound Healing by Regulating Mitochondrial Dynamics.
Japan - Singapore International Skin Conference 2019, Novena Campus, Singapore, 2019.4.10-12. (ポスター発表)
- 3) 森山博由, 森山麻里子. 皮膚構築のための生物学.
KOSE Lifescience セミナー 2019, (株) コーセー中央研究所, 東京.

- (2019.5.21). **【招待講演】**
- 4) 森山博由, 森山麻里子. 皮膚生物学と次世代再生医療～機能的香粧品科学の展望～.
KOSE Lifescience セミナー 2019, (株) コーセー中央研究所, 東京.
(2019.5.22). (口頭発表)
 - 5) 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 2019, 2019.6.10. **【教育講演】**
 - 6) 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 2019, 2019.6.11. (口頭発表)
 - 7) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa, M. THE POTENTIAL OF A
HUMAN ADIPOSE-DERIVED STROMAL/STEM CELL PROPATIES TO
DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS.
17th International Society for Stem Cell Research 2019, Los Angels, USA,
2019.6.27. (口頭発表)
 - 8) H. Moriyama, M. Moriyama, T. Hayakawa, M. THE POTENTIAL OF A
HUMAN ADIPOSE-DERIVED STROMAL/STEM CELL PROPATIES TO
DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS.
17th International Society for Stem Cell Research 2019, Los Angels, USA,
2019.6.28. (ポスター発表)
 - 9) M. Moriyama, T. Hayakawa, H. Moriyama. THE POTENTIAL OF A HUMAN
ADIPOSE-DERIVED STROMAL/STEM CELL PROPATIES TO
DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS. 17th
International Society for Stem Cell Research 2019, Los Angels, USA,
2019.6.27. (口頭発表)
 - 10) M. Moriyama, T. Hayakawa, H. Moriyama. THE POTENTIAL OF A HUMAN
ADIPOSE-DERIVED STROMAL/STEM CELL PROPATIES TO
DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS. 17th
International Society for Stem Cell Research 2019, Los Angels, USA,
2019.6.27. (ポスター発表)
 - 11) 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」
2019 年度 AMED 再生医療情報交換会 (2019. 9.4). (ポスター発表)
 - 12) 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イ症候群患者の 皮膚疾患モデル
の構築に向けて. 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会. 神戸薬科大
学, 兵庫 (2019.10.12). (ポスター発表)

- 13) 桐山大輝, 森山麻里子, 森田貴士, 松本諭以子, 尾崎紀文, 和田晃弘, 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 69 回日本薬学会関西支部総会・大会. 神戸薬科大学, 兵庫 (2019.10.12). (ポスター発表)
- 14) 梅田大輔, 森山麻里子, 森田貴士, 松本諭以子, 尾崎紀文, 和田晃弘, 早川堯夫, 森山博由. Hes1 の皮膚に於ける新たな役割. 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会. 神戸薬科大学, 兵庫 (2019.10.12). (ポスター発表)
- 15) 尾崎紀文, 森山麻里子, 森田貴士, 藤波そのか, 松本諭以子, 和田晃弘, 北郡秀晃, 赤木淳二, 田島史郎, 松岡信也, 國友英次, 富永剛, 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 69 回日本薬学会関西支部総会・大会. 神戸薬科大学, 兵庫 (2019.10.12). (ポスター発表)
- 16) 大野友豊, 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 69 回日本薬学会関西支部総会・大会. 神戸薬科大学, 兵庫 (2019.10.12). (ポスター発表)
- 17) 辰巳隆介, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 低酸素条件下でのヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞における Notch シグナルの役割. 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会. 神戸薬科大学, 兵庫 (2019.10.12). (ポスター発表)
- 18) 早川 剣, 辰巳隆介, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. Notch シグナルによる NF κ - β の活性化は、脂肪組織由来間葉系幹細胞の解糖系を制御する. 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会. 神戸薬科大学, 兵庫 (2019.10.12). (ポスター発表)
- 19) 森山博由, 森山麻里子. 間葉系幹細胞の展望：細胞生物学から臨床への前進.
定例研究セミナー. 大阪国際展示場, 大阪 (2019.11.1). **【招待セミナー講演】**
- 20) Hiroyuki Moriyama. The application of dermatological science for cosmetics product development.
2nd International Seminar on Advanced Anti-Aging in Taiwan. Taiwan UNIV.TAIPEI, Taiwan. (2019.11.3). **【招聘基調講演】**
- 21) Mariko Moriyama, Hirokazu Kubo, Yuka Nakajima, Arisa Goto, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. BNIP3 is required for the protection of keratinocytes from UVB-induced apoptosis through induction of autophagy. 43th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Hotel AOMORI, Aomori, Japan. (2019.11.10) (口頭発表)
- 22) Mariko Moriyama, Hirokazu Kubo, Yuka Nakajima, Arisa Goto, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Adipose-derived stromal/stem cells improve epidermal homeostasis. 43th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Hotel AOMORI, Aomori, Japan. (2019.11.10) (ポ

スター発表)

- 23) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Hirokazu Kubo, Yuka Nakajima, Arisa Goto, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. BNIP3 is required for the protection of keratinocytes from UVB-induced apoptosis through induction of autophagy. 43th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Hotel AOMORI, Aomori, Japan. (2019.11.10) (ポスター発表)
- 24) Mariko MORIYAMA, Hiroyuki MORIYAMA. Differentiation and maintenance of stemness epidermal keratinocytes and melanocytes External. Panel Meeting and Review ~ The link between autophagy and skin pigmentation ~. ESTEE LAUDER Pres. 10th, Nov (2019). **【Invited Speaker】**
- 25) 秋山慎太郎, 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.
4th 皮膚科学研究 4 大学合同プロGRESSミーティング報告会, 甲南大学オーディトリウム. (2020.3.7). (口頭発表)
- 26) 梅田大輔, 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.
4th 皮膚科学研究 4 大学合同プロGRESSミーティング報告会, 甲南大学オーディトリウム. (2020.3.7). (ポスター発表)
- 27) 徳田優, 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.
4th 皮膚科学研究 4 大学合同プロGRESSミーティング報告会, 甲南大学オーディトリウム. (2020.3.7). (ポスター発表)
- 28) 槌野瑞規, 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.
4th 皮膚科学研究 4 大学合同プロGRESSミーティング報告会, 甲南大学オーディトリウム. (2020.3.7). (ポスター発表)
- 29) 尾崎紀文, 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.
4th 皮膚科学研究 4 大学合同プロGRESSミーティング報告会, 甲南大学オーディトリウム. (2020.3.7). (ポスター発表)
- 30) 花之内健仁, 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 膝関節周囲組織由来 mesenchymal stromal/stem cell の分化能調査.
第 19 回日本再生医療学会総会. パシフィコ横浜国際会議場, 横浜, 神奈川県 (2020.3.13). (口頭発表)
- 31) 花之内健仁, 森山博由, 森山麻里子, 早川堯夫. 膝関節周囲組織由来 mesenchymal stromal/stem cell の分化能調査.
第 19 回日本再生医療学会総会. パシフィコ横浜国際会議場, 横浜, 神奈川県 (2020.3.13). (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. KOSE Lifescience セミナー 2019, (株) コーセー中央研究所, 東京. (2019.5.21). **【招待講演】**
- 2) 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 2019, 2019.6.10. **【教育講演】**
- 3) 森山博由, 森山麻里子. 間葉系幹細胞の展望: 細胞生物学から臨床への前進. 定例研究セミナー. 大阪国際展示場, 大阪 (2019.11.1). **【招待セミナー講演】**
- 4) Hiroyuki Moriyama. The application of dermatological science for cosmetics product development. 2nd International Seminar on Advanced Anti-Aging in Taiwan. Taiwan UNIV.TAIPEI, Taiwan. (2019.11.3). **【招聘基調講演】**
- 5) Mariko MORIYAMA, Hiroyuki MORIYAMA. Differentiation and maintenance of stemness epidermal keratinocytes and melanocytes External. Panel Meeting and Review ~ The link between autophagy and skin pigmentation ~. ESTEE LAUDER Pres. 10th, Nov (2019). **【Invited Speaker】**
- 6) Hiroyuki MORIYAMA, Takao HAYAKAWA. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. IABS Japan 2020. Tokyo, Japan. 4th, Feb (2020). **【Invited Speaker】**
- 7) 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, 2019.6.30. **【招待講演】**
- 8) 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, 2019.6.30. **【教育講演】**
- 9) 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(2019.8.12). **【招待講演】**
- 10) 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, 2019.12.17. **【招待教育講演】**
- 11) 森山博由. 中枢神経性疾患を対象とした脂肪由来幹細胞の再生医療への応用最前線. 大阪府医師会 (豊中支部) 臨床検討会. 豊中市, 大阪. (2020.1.23)
- 12) 森山博由. 間葉系幹細胞の視点からみる皮膚再生のアップデート [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 (2020.3 月). 調整中: 予定
- 13) 森山博由. 再生促進技術をと AI の活用 (仮題). 技術情報協会. 日幸五反田ビルホール. 東京 (調整中: 2020 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 1,000 千円 (平成 31 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 31 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：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 31 年度)

- 2) 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 31 年度)

- 3) 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 31 年度)

- 5) その他 AMED 委託研究事業費・外部研究参加費

5 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 (令和元年度 (平成 31 年度))

(イ) 受託・寄付研究

- 1) 日本一タイ国国際研究支援プログラム (T-cells, THAI 国：日本国 ODA 事業) . . . 1 件
- 2) 大阪産業大学・学々連携研究推進支援プログラム

・・・1 件

- 3) (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: 6 件)
- 4) 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])
- 5) ASIA (タイ国、台湾) 製薬および化粧品企業 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) 令和元年度（平成 31 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) アシルグルクロン酸抱合体 (AGs)生成における二価イオン依存性

これまでに種々の NSAIDs の AGs 生成において、AGs 生成にかかわる UGT 分子種ごとに二価イオンの影響が異なる可能性が示唆されてきた。そこで現在は、UGT 分子種ごとに AG 生成活性における二価イオン依存性を検討している。本研究成果の一部は学会発表（リスト内 7, 9）した。

2) NSAIDs-AG 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。現在までにさらにイブプロフェン、ケトプロフェンを追加し、化学構造式や物理学的特性と加水分解酵素による基質認識性について検討中である。本研究成果の一部は学会発表（リスト内 8, 15）した。

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 AG 生成抑制に伴い 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、AG 生成が増加し LDH 漏出が促進された。現在、AG 加水分解酵素阻害条件における LDH 漏出や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) 肝細胞／マクロファージ共培養系における NSAIDs 代謝と毒性発現評価

薬剤性肝障害の評価にマクロファージとの共培養系を用いた検討を行った。マクロファージ共存下では、反応性代謝物のひとつであるアシルグルクロン酸抱合体量に変化はみられないものの、細胞傷害が亢進することが明らかとなった。現在マクロファージのタイプの薬剤性肝障害に対する影響について検討している。本研究成果の一部は論文発表（リスト内 2）および学会発表（リスト内 14）した。

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 radixin または PIP5K1 をノックダウンしたところ、MRP2 活性の低下がみられた。さらに、radixin をノックダウンさせた担癌マウスにおいて control に比べ抗がん作用の向上が認められた。本研究成果の一部は論文発表（リスト内 3, 6, 7）および学会発表（リスト内 2, 6）した。

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 誘発性肝障害において肝組織中および血中 PGE₂ 量は PGE 合成酵素の発現誘導によらず、肝血管内皮細胞に発現する PGE₂ 代謝酵素である 15-PGDH の発現減少により増加することを明らかにした。本研究成果の一部は学会発表（リスト内 1, 3, 4, 12, 13）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。LPS 投与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、マウスより採取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。本研究成果の一部は論文発表（リスト内 5）および学会発表（リスト内 11）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 機能欠損マウスを用い、核内受容体 CAR の間接的リガンドであるフェノバルビタール投与時の肝臓における Cyp2b mRNA、タンパク質および活性を評価したところ、PKN 機能欠損マウスでいずれにおいても有意に高い誘導が認められた。このことより、PKN が Cyp2b 誘導過程に関与する可能性が示された。現在、マウス初代培養肝細胞を用い、誘導過程のいずれの因子を PKN が調節しているかについて検討を行っている。本研究成果の一部は学会発表（リスト内 5）した。

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り、その代謝活性について速度論的解析を行っている。

2) マンジェリコンの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た。マウスにおいてグルコースおよびデンプン負荷後の血糖上昇をマンジェリコンエキスが抑制すること、糖の消化に寄与するアミラーゼおよびマルターゼや糖の消化管吸収に寄与する Na^+ 依存性グルコーストランスポーター SGLT1 を阻害することを明らかにした。本研究成果の一部は論文発表（リスト内 4）した。

3) 苦丁茶の抗糖尿病作用の解明

中国で伝統的に健康増進を目的に飲用されてきた苦丁茶について、抗糖尿病作用の有無およびそのメカニズム解明を目的に検討した。マウスにおいてデンプン負荷後の血糖上昇を苦丁茶エキスが抑制すること、糖の消化に寄与するアミラーゼおよびマルターゼや糖の消化管吸収に寄与するグルコーストランスポーターを阻害することを明らかにした。本研究成果は特許申請予定である。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Iwaki M, Niwa T, Tanaka H, Kawase A, Komura H. Prediction of hepatic clearance of stereoselective metabolism of carvedilol in liver microsomes and hepatocytes of Sprague-Dawley and cytochrome P450 2D-deficient Dark Agouti rats.
J Pharm Pharm Sci, 22(1), 72-84 (2019)
- 2) 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, 29(3), 203-210 (2019)
- 3) Kawase A, Inoue Y, Nakazaki S, Koizumi E, Iwaki M. Radixin knockdown improves the accumulation and efficiency of methotrexate in tumor cells.
Oncol Rep, 42(1), 283-290 (2019)
- 4) Shimada H, Kuma C, Iseri T, Matsumura S, Kawase A, Matsuura M, Iwaki M. Inhibitory effect of *Ocimum gratissimum* leaf extract on post-prandial increase

of blood glucose.

Nat Prod Commun, 14(10), doi.org/10.1177/1934578X19883728 (2019)

- 5) Kawase A, Kazaoka A, Yamamoto R, Minakata R, Shimada H, Iwaki M. Changes in transporters and metabolizing enzymes in the livers of rats with bile duct ligation.

J Pharm Pharm Sci, 22(1), 457-465 (2019)

- 6) Kawase A, Nakasaka M, Bando H, Yasuda S, Shimada H, Iwaki M. Changes in radixin expression and interaction with efflux transporters in the liver of adjuvant-induced arthritic rats.

Inflammation, doi: 10.1007/s10753-019-01097-6 (2019)

- 7) Kawase A, Inoue Y, Hirosoke M, Sugihara Y, Shimada H, Iwaki M. Decreased multidrug resistance-associated protein 2 activities by knockdown of phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase in hepatocytes and cancer cells.

J Pharm Pharm Sci, 22(1), 576-584 (2019)

その他

- 8) Uno T, Wada K, Matsuda S, Ikura M, Takenaka H, Terakawa N, Oita A, Yokoyama S, Kawase A, Hosomi K, Takada M. Clotrimazole troches can alter everolimus pharmacokinetics in post-transplant patients: A case report.

Br J Clin Pharmacol, 85(9), 2176-2178 (2019)

- 9) Uno T, Wada K, Hosomi K, Matsuda S, Morii-Ikuta M, Takenaka H, Terakawa N, Oita A, Yokoyama S, Kawase A, Takada M. Drug interactions between tacrolimus and clotrimazole: a data mining approach followed by a pharmacokinetic study.

Eur J Clin Pharmacol, doi: 10.1007/s00228-019-02770-6 (2019)

- 10) Deguchi T, Miyamoto A, Miyamoto K, Kawata-Tominaga T, Yoshioka Y, Iwaki M, Murata K. Determination of (+)-dihydorobinetin as an active constituent of the radical-scavenging activity of Asana (*Pterocarpus marsupium*) heartwood.

Nat Prod Commun, 14(10), doi.org/10.1177/1934578X19878091 (2019)

- 11) Deguchi T, Hata Y, Tamai A, Yamamoto M, Fujita T, Yoshioka Y, Iwaki M, Murata K. Inhibitory activity of Asana, heartwood of *Pterocarpus marsupium*, against xanthine oxidase.

Nat Prod Commun, doi.org/10.1177/1934578 (2019)

(力) 学会発表

- 1) 島田紘明, 橋本凌汰, 青木 彩, 川瀬篤史, 岩城正宏. 四塩化炭素誘発

性肝障害における OATP2A1 の役割.

日本薬学会第 139 年会 (千葉)

- 2) 川瀬篤史, 井上裕太, 廣底美保, 杉原由華, 島田紘明, 岩城正宏. トランスポーター裏打ちタンパク質を利用した抗がん薬デリバリー効率の改善.

日本薬学会第 139 年会 (千葉)

- 3) 大場憲一, 島田紘明, 橋本凌汰, 川瀬篤史, 岩城正宏. カルバマゼピン誘発性肝障害における肝プロスタグランジン E₂ 動態調節機構.

日本薬学会第 139 年会 (千葉)

- 4) 大場憲一, 島田紘明, 橋本凌汰, 川瀬篤史, 岩城正宏. カルバマゼピン誘発性肝障害における Prostaglandin E₂ 動態調節.

未来創薬医療イノベーションシンポジウム (大阪)

- 5) 立石駿介, 川瀬篤史, 向井秀幸, 黒田真太郎, 佐藤亮介, 島田紘明, 岩城正宏, 杉浦麗子. 肝臓でのシトクロム P450 誘導過程におけるプロテインキナーゼ N の関与.

未来創薬医療イノベーションシンポジウム (大阪)

- 6) 廣底美保, 川瀬篤史, 井上裕太, 杉原由華, 小山勇之介, 島田紘明, 岩城正宏. 抗がん薬デリバリー効率の改善を目指して ~トランスポーター裏打ちタンパク質の調節を利用したトランスポーター発現低下への試み~.

未来創薬医療イノベーションシンポジウム (大阪)

- 7) 清水佑里子, 島田紘明, 濱口健斗, 川瀬篤史, 岩城正宏. ジクロフェナクのグルクロン酸抱合に与える Ca²⁺および Mg²⁺の影響.

未来創薬医療イノベーションシンポジウム (大阪)

- 8) 熊澤佳亮, 島田紘明, 野見真人, 塩尻眞弓, 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・分解パラメータによる毒性予測の可能性.

日本薬剤学会第 34 年会 (富山)

- 9) 島田紘明, 清水佑里子, 濱口健斗, 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 Ca²⁺および Mg²⁺の促進作用.

日本薬剤学会第 34 年会 (富山)

- 10) 羽瀧風雅, 島田紘明, 岡本雄平, 川瀬篤史, 李 征, 村岡 修, 岩城正宏. カンカニクジュヨウ中主成分エキナコシド, アクテオシドの SGLT1 阻害活性および SGLT1 介在性輸送.

日本薬剤学会第 34 年会 (富山)

- 11) 風岡顯良, 川瀬篤史, 島田紘明, 岩城正宏. アジュバント関節炎ラットにおける塩基性薬物の脳移行性について.
日本薬剤学会第 34 年会 (富山)
- 12) Shimada H, Hashimoto R, Aoki A, Yamada S, Kawase A, Iwaki M. The role of OATP2A1 in hepatoprotection against CCl₄-induced liver injury
IUTOX 15th International Congress of Toxicology (Hawaii)
- 13) Iwaki M, Shimada H, Hashimoto R, Oba K, Kawase A. The regulatory mechanism of hepatic PGE₂ disposition in carbamazepine-induced liver injury
IUTOX 15th International Congress of Toxicology (Hawaii)
- 14) Kawase A, Yamashita R, Takashima O, Kaneto A, Shimada H, Iwaki M. Diclofenac-induced cytotoxicity in hepatocytes co-cultured with macrophages
79th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (Abu Dhabi)
- 15) 島田紘明, 熊澤佳亮, 野見真人, 塩尻真弓, 生田博之, 川瀬篤史, 岩城正宏. 肝ミクロソーム中におけるアシルグルクロン酸抱合体の生成・分解パラメータによる毒性評価の可能性.
日本薬物動態学会第 34 回年会 (茨城)

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 (令和元年度)).
- 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~令和 2 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~令和 2 年度)

(イ) 受託・寄付研究

受託研究 1 件 120 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)

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

1) 令和元年度（平成 31 年度）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、アロマテ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 6 位水酸化ブテノリド (**1-4**) 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ている。また、天然型の **1-4** がいずれも S 体過剰のスカルミック混合物であることも明らかにした。さらに、**1-4** の水酸基を酸化することで、本植物成分である 2 種のケトン体 (**5, 6**) を合成し、そのメラニン産生抑制活性も合わせて検討した。その結果、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。一方、**5, 6** の活性 ($IC_{50} = 79-40 \mu M$) は著しく低下したことから、本活性の発現には 6 位の水酸基が必須であることが明らかになった。
- b) 近年、薬剤耐性病原菌の増加およびその蔓延が急速に進行し、新しい抗生物質の開発が進まない状況が深刻な問題になっている。天然物化学は、複雑な骨格と生物活性を有する化合物を生命科学研究へ提供してきた。これまでに、数多くのペプチド系天然物が製剤化に利用されるなど、創薬における役割は非常に大きい。もし、天然物由来ペプチド系抗生物質を人工的にライブラリー化することができれば、新しい抗生物質の持続的な発見が期待できる。しかしながら、天然物からの抽出法や化学合成のみでは、多様性のあるライブラリーを構築することは極めて困難である。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) の酵素的性質を利用することにより、アデニル化酵素選択的ラベル化剤の開発を行ってきた。本年度は、ペプチド系天然物の生合成的な分子設計および創製へ向けた基盤技術の構築を行った。アデニル化酵素選択的ラベル化剤を活用することで、内在的に発現するすべての NRPS (アデニル化酵素) の基質特異性に関する情報を速やかに読み出すことに成功した。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) 化学標識法を用いた非リボソームペプチド合成酵素活性検出と機能解

析. 今野 翔, 石川文洋,* 掛谷秀昭*.

日本ケミカルバイオロジー学会機関誌「ケミカルバイオロジー(Chemical Biology)」, 2019, 12, 3-7.

2) Activity-based protein profiling of non-ribosomal peptide synthetases.

Fumihiro Ishikawa,* Genzoh Tanabe, Hideaki Kakeya.*

Curr. Top. Microbiol. Immunol., 2019, 420, 321-349.

(ウ) 原著論文

1) Facile synthesis of neokotalanol, a potent α -glycosidase inhibitor isolated from the Ayurvedic traditional medicine "Salacia". Genzoh Tanabe,* Satoshi Ueda, Kazuho Kurimoto, Naoki Sonoda, Shinsuke Marumoto, Fumihiro Ishikawa, Weijia Xie, Osamu Muraoka.

ACS Omega, 2019, 4, 7533-7542.

2) Design, synthesis and biological evaluation of nitrate derivatives of sauropunol A and B as potent vasodilatory agents. Lu Lu, Xuemin Rao, Rigang Cong, Chenxi Zhang, Zhimei Wang, Jinyi Xu, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka, Xiaoming Wu,* Weijia Xie.*

Molecules, 2019, 24, 583.

3) A practical route to neokotalanol and its natural analogues, sulfonium sugars with antidiabetic activities. Yuhao Huang, Yunlong Gao, Weigang He, Zihao Wang, Wei Li, Aijun Lin, Jinyi Xu, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka, Xiaoming Wu,* Weijia Xie.*

Angew. Chem. Int. Ed., 2019, 58, 6400-6404.

4) Chemical strategies for visualizing and analyzing endogenous nonribosomal peptide synthetase (NRPS) megasynthetases. Fumihiro Ishikawa,* Genzoh Tanabe.*

ChemBioChem., 2019, 20, 2032-2040. **"Selected as a cover feature"**

5) An engineered aryl acid adenylation domain with an enlarged substrate binding pocket. Fumihiro Ishikawa,* Akimasa Miyana, Hinano Kitayama, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi, Genzoh Tanabe.*

Angew. Chem. Int. Ed., 2019, 58, 6906-6910.

6) Synthesis of thiazinoimidazoles by lewis acid-catalyzed [3+3] cycloaddition reactions of propargyl alcohols with 2-mercaptoimidazoles. Naoya Mishima, Takahiro Ogawa, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka, Hiroaki Wasada, Noriyuki Hatae, Mitsuhiro Yoshimatsu.*

Eur. J. Org. Chem., 2019, 3117-3121.

(エ) その他の著作など

プロシーディング

- 1) 石川文洋, 宮永顕正, 北山陽菜乃, 工藤史貴, 江口 正, 田邊元三.
アデニル化酵素の基質結合部位の拡張および構造的基盤
第 61 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 2019, pp 625–629.

(カ) 学会発表

- 1) A reprogrammed aryl acid adenylation domain with an enlarged substrate binding pocket. Fumihiro Ishikawa.
日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3. (招待講演)
- 2) タイ天然薬物 “*Melodorum*” 由来ブテノリド類の合成およびそのメラニン産生抑制活性評価. 塩谷友梨, 石川文洋, 森川敏生, 二宮清文, 田邊元三.
日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.
- 3) 拡張型基質結合部位を有するアデニル化酵素の基質許容性. 野原摩耶, 石川文洋, 田邊元三.
日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.
- 4) 大環状ペプチド人工合成系を基盤とした生理活性中分子ライブラリーの構築. 石川文洋.
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, 第 7 回公開シンポジウム (東京), 2019.12.
(招待講演)
- 5) 有機ゲルマニウム化合物 repagermanium は H_2S により誘起される $Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネル活性上昇とマウスにおけるアロディニアを直接的に阻害する. 小池寧々, 杉本果歩, 増田寛志, 島田康弘, 佐藤克行, 中村宜司, 山口浩明, 田邊元三, 丸本真輔, 笠波嘉人, 関口富美子, 川畑篤史.
第 136 回日本薬理学会近畿部会 (枚方), 2019.11.
- 6) タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 由来, メラニン産生抑制活性ブテノリド類の合成およびその活性評価. 塩谷友梨, 石川文洋, 田邊元三.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2019.10.
- 7) アーユルヴェーダ植物 “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合成. 林 紗也子, 石川文洋, 田邊元三.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2019.10.
- 8) 拡張型基質結合部位を有するアデニル化酵素の機能解析. 野原摩耶, 石川文洋, 田邊元三.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2019.10.

- 9) アデニル化酵素のエンジニアリングによる拡張型基質結合部位の設計, 機能, 構造解析. 石川文洋, 宮永顕正, 北山陽菜乃, 工藤史貴, 江口 正, 田邊元三.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2019.10.
- 10) アデニル化酵素のエンジニアリングによる基質許容性の拡張および構造的基盤. 石川文洋, 宮永顕正, 北山陽菜乃, 工藤史貴, 江口 正, 田邊元三.
第 13 回バイオ関連化学シンポジウム (仙台), 2019.9.
- 11) アデニル化酵素の基質結合部位の拡張および構造的基盤. 石川文洋, 宮永 顕正, 北山陽菜乃, 工藤史貴, 江口 正, 田邊元三.
第 61 回天然有機化合物討論会 (広島), 2019.9.
- 12) Facile synthesis of neokotalanol, a potent α -glycosidase inhibitor isolated from the Ayurvedic traditional medicine “*Salacia*”. Genzoh Tanabe, Satoshi Ueda, Kazuho Kurimoto, Naoki Sonoda, Shinsuke Marumoto, Fumihiro Ishikawa, Osamu Muraoka.
27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (27th ISHC), Kyoto, Japan, 2019.9.
- 13) Visualizing, analyzing, and reprogramming nonribosomal peptide synthetases. Fumihiro Ishikawa.
University of California, San Diego (UCSD) (Host: Prof. Michael D. Burkart), San Diego, CA, USA, 2019.8. (招待講演)
- 14) Reprogramming aryl acid adenylation domains for non-native building blocks. Fumihiro Ishikawa, Akimasa Miyana, Hinano Kitayama, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi, Genzoh Tanabe.
ACS Fall National Meeting, San Diego, CA, USA, 2019.8.
- 15) 有機ゲルマニウム化合物 repagermanium 水解物は気体メディエーター H_2S を捕捉することでアロディニアを抑制する. 小池寧々, 杉本果歩, 島田康弘, 佐藤克行, 中村宣司, 山口浩明, 田邊元三, 関口富美子, 川畑篤史.
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2019 (東京), 2019.8.
- 16) 覚醒剤メタンフェタミンにより誘起されるマウスの行動量増加と脳内 cFos 発現における T 型カルシウムチャネルの役割. 小池寧々, 安井洋樹, 関口富美子, 田邊元三, 川畑篤史.
生体機能と創薬シンポジウム 2019 (東京), 2019.8.
- 17) Repagermanium 水解物 3-(trihydroxygermyl)propanoic acid (THGP) は H_2S に直接作用し外因性および内因性 H_2S によるアロディニアを抑制する. 杉本果歩, 小池寧々, 島田康弘, 佐藤克行, 中村宣司, 山口浩明, 田邊元三, 関口富美子, 川畑篤史.

生体機能と創薬シンポジウム 2019（東京）, 2019.8.

- 18) アデニル化酵素の基質特異性の拡張および構造的基盤. 石川文洋, 宮永
顕正, 北山陽菜乃, 工藤史貴, 江口 正, 田邊元三.
日本ケミカルバイオロジー学会第 14 回年会（名古屋）, 2019.6.

3) 研究資金獲得状況

(ア) 公的資金

①科学研究費補助金

- 1) 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：2017–2020）
- 2) 平成 31 年度新学術領域研究（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：大環状ペプチド人工生合成系を基盤とした生理活性中分子
ライブラリーの構築（代表: 石川文洋, 2019–2021）
- 3) 平成 31 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：NRPS 異性化酵素機能を解明する共有結合型分子ツールの
開発（代表: 石川文洋, 期間：2019–2022）

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：2017–2021）
- 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）

- ・ 日本薬学会関西支部幹事（田邊, 2019-）
- ・ 薬学教育協議会 生薬学・天然物化学関連教科担当教員（田邊, 2018-）
- ・ 日本蛋白質科学会アーカイブ編集委員（石川, 2012-）

1) 令和元年度（平成 31 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、 H_2S 依存性の体性痛や内臓痛が $\text{Ca}_v3.2$ ノックアウトマウスにおいて消失することを明らかにし、“*J. Pharmacol. Sci.*”に発表した。また、 H_2S による $\text{Ca}_v3.2$ を介する疼痛シグナルの調節についてまとめた総説を“*日薬理誌*”に執筆した。

$\text{Ca}_v3.2$ に関する研究では、抗がん剤ボルテゾミブ誘起神経障害性疼痛に $\text{Ca}_v3.2$ が関与することを明らかにし、“*Toxicology*”に発表し、 $\text{Ca}_v3.2$ 機能抑制作用を有するアスコルビン酸による疼痛制御に関する論文を“*Biochem. Biophys. Res. Commun.*”に発表した。さらに、T 型カルシウムチャネル阻害薬 NNC 55-0396 がマウスにおける中大脳動脈閉塞/再灌流誘起神経障害に対して保護効果を示すことを明らかにし、“*J. Pharmacol. Sci.*”に発表した。また、前立腺がん細胞における $\text{Ca}_v3.2$ の役割についてまとめた総説を“*日薬理誌*”に執筆した他、新規 T 型カルシウムチャネル遮断薬として見出されたプレニルフラバノン類の疼痛治療への有用性についてまとめた総説を“*Nat. Prod. Commun.*”に執筆した。

HMGB1 に関しては、抗がん剤オキサリプラチン誘起神経障害性疼痛にマクロファージ以外の細胞から分泌される HMGB1 が関与することを明らかにし、“*J. Neuroinflammation*”に発表した。また、HMGB1 を標的とする化学療法誘発性末梢神経障害の予防に関する総説を“*日薬理誌*”に、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についての総説を“*Pain Res.*”に執筆した。

上記以外に臨床論文 2 報を“*Jpn. J. Occup. Med. Traumatol.*”および“*J. Palliat. Med.*”に発表した。

国内学会では、川畑が第 42 回日本神経科学会、生体機能と創薬シンポジウム 2019 においてシンポジウムスピーカーを務めた他、多数の学会において、教員、大学院生、学部生が発表を行った。さらに、第 136 回日本薬理学会近畿部会において、大学院生 2 名が学生優秀発表賞を受賞するなど高い評価が得られた。

国際学会では、“The 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress”（福岡）で川畑、関口、坪田、大学院生 2 名がポスター発表を行い、関口が Excellent Presentation Award、大学院生 1 名が Excellent Research Award を受賞した。さらに、“11th Congress of the European Pain Federation EFIC”（バレンシア・スペイン）で川畑、関口、大学院生 3 名がポスター発表を行った。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) 川畑篤史、坪田真帆、関口富美子、辻田隆一. HMGB1 を標的とする化学療法誘発性末梢神経障害の予防.
日薬理誌, 154, 236-240 (2019).
- 2) 関口富美子、川畑篤史. 前立腺がん細胞における $\text{Ca}_v3.2$ T 型カルシウムチャネルの役割.
日薬理誌, 154, 97-102 (2019).
- 3) 坪田真帆、川畑篤史. 硫化水素による $\text{Ca}_v3.2$ を介する疼痛シグナルの調節.
日薬理誌, 154, 128-132 (2019).
- 4) Nguyen H.D, Okada T, Sekiguchi F, Tsubota M, Nishikawa H, Kawabata A, Toyooka N. Prenylflavanones as novel T-type calcium channel blockers useful for pain therapy.
Nat. Prod. Commun., 14 (9), 1-11 (2019).
- 5) 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., 34, 24-30 (2019).

(ウ) 原著論文

- 1) Tsubota M, Fukuda R, Hayashi Y, Miyazaki T, Ueda S, Yamashita R, Koike N, Sekiguchi F, Wake H, Wakatsuki S, Ujiie Y, Araki T, Nishibori M, Kawabata A. Role of non-macrophage cell-derived HMGB1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and its prevention by the thrombin/thrombomodulin system in rodents: negative impact of anticoagulants.
J. Neuroinflammation, 16(1), 199, (2019).
- 2) Matsui K, Tsubota M, Fukushi S, Koike N, Masuda H, Kasanami Y, Miyazaki T, Sekiguchi F, Ohkubo T, Yoshida S, Mukai Y, Oita A, Takada M, Kawabata A. Genetic deletion of $\text{Ca}_v3.2$ T-type calcium channels abolishes H_2S -dependent somatic and visceral pain signaling in C57BL/6 mice.
J. Pharmacol. Sci., 140(3), 310-312, (2019).
- 3) Tsubota M, Uebo K, Miki K, Sekiguchi F, Ishigami A, Kawabata A. Dietary ascorbic acid restriction in GNL/SMP30-knockout mice unveils the role of ascorbic acid in regulation of somatic and visceral pain sensitivity.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 511(3), 705-710, (2019).
- 4) Matsuda S, Nishikawa H, Fukatsu A, Kurokawa Y, Tsubota M, Sekiguchi F,

- Tokuyama S, Kawabata A. NNC 55-0396, a T-type calcium channel blocker, protects against the brain injury induced by middle cerebral artery occlusion and reperfusion in mice.
J. Pharmacol. Sci., 140(2), 193-196, (2019).
- 5) 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, (2019).
- 6) Koizumi Y, Ishiwata S, Inoue T, Takada M, Kawabata A, Kotake T. Investigation of the levels of ifosfamide vaporized from powder and solution.
Jpn. J. Occup. Med. Traumatol., 67, 95-99, (2019).
- 7) 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., 22(5), 532-537, (2019).

(カ) 学会発表

- 1) 宮本朋佳、平本志於里、貫戸綾乃、富士谷昌典、畑中重克、坪田真帆、小泉祐一、川畑篤史. パクリタキセル誘発性末梢神経障害のリスク因子解析：がんの種類による違いと加齢の影響について
第 136 回日本薬理学会近畿部会, 2019 年 11 月 23 日, 大阪（枚方）
- 2) 平本志於里、貫戸綾乃、宮本朋佳、坪田真帆、小泉祐一、西堀正洋、川畑篤史. パクリタキセル誘発性末梢神経障害のリスク因子解析：卵巣摘出マウスにおけるパクリタキセル誘発性末梢神経障害の増悪：HMGB1 の関与について
第 136 回日本薬理学会近畿部会, 2019 年 11 月 23 日, 大阪（枚方）
- 3) 小池寧々、杉本果歩、増田寛志、島田康弘、佐藤克行、中村宜司、山口浩明、田邊元三、丸本真輔、笠波嘉人、関口富美子、川畑篤史. 有機ゲルマニウム化合物 repagermanium は H₂S により誘起される Ca_v3.2 T 型カルシウムチャネル活性上昇とマウスにおけるアロディニアを直接的に阻害する
第 136 回日本薬理学会近畿部会, 2019 年 11 月 23 日, 大阪（枚方）
- 4) 東本紅瑠美、上野山桐子、西川裕之、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の RAGE 阻害活性とマウスにおける oxaliplatin 誘発性末梢神経障害および butyrate

誘起結腸痛に対する抑制作用

第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2019 年 10 月 12 日, 神戸

- 5) 釜口 力、堂本莉紗、西村莉香、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑篤史. 肝障害によるオキサリプラチン誘発性末梢神経障害の増悪：病原因子 HMGB1 を遊離する肝内細胞の探索
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2019 年 10 月 12 日, 神戸
- 6) 山縣歩夢、松井和樹、坪田真帆、川畑篤史. 生体内においてトロンビン・トロンボモジュリン系は内臓痛を抑制的に制御している
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2019 年 10 月 12 日, 神戸
- 7) 福島志歩、平本志於里、関口富美子、田中宏和、芦田隆司、松村 到、川畑篤史. ヒト多発性骨髄腫由来 KMS-11 細胞のボルテゾミブ耐性獲得における内因性硫化水素の役割
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2019 年 10 月 12 日, 神戸
- 8) Kawabata A. Role of HMGB1 and PRRs in pain processing.
The 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress, 2019 年 10 月 11 日, 福岡
- 9) Sekiguchi F, Yamashita R, Yasui H, Kawabata A. Paclitaxel, an anti-cancer drug, causes extracellular release of HMGB1, a pro-inflammatory and pro-nociceptive mediator, in Schwann cells derived from neonatal rat sciatic nerves.
The 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress, 2019 年 10 月 11 日, 福岡
- 10) Tsubota M, Fukuda R, Hayashi Y, Miyazaki T, Ueda S, Nishibori M, Kawabata A. Endogenous thrombin plays a preventive role against oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: involvement of thrombomodulin-dependent inactivation of HMGB1 by thrombin.
The 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress, 2019 年 10 月 11 日, 福岡
- 11) Ikeda Y, Miyazaki T, Tsubota M, Tomita S, Sekiguchi F, Nishibori M, Kawabata A. Involvement of HMGB1 in bortezomib-induced peripheral neuropathy in mice.
The 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress, 2019 年 10 月 11 日, 福岡
- 12) Koike N, Yasui H, Sekiguchi F, Tanabe G, Kawabata A. Role of T-type calcium channels in methamphetamine-induced hyperlocomotion and neuronal excitation in mice.

The 6th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress,
2019 年 10 月 11 日, 福岡

- 13) Hiramoto S, Tsubota M, Yamaguchi K, Okazaki K, Tanaka J, Sekiguchi F, Ishikura H, Nishibori M, Kawabata A. Crosstalk between the HMGB1/RAGE and CSE/H₂S/Ca_v3.2 pathways involved in cystitis-related bladder pain in mice.

11th Congress of the European Pain Federation EFIC (2019 Pain in Europe XI), 2019 年 9 月 4 日, Valencia, Spain

- 14) Domoto R, Fukuda R, Sekiguchi F, Tsubota M, Nishibori M, Kawabata A. Hepatic injury aggravates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in mice: possible involvement of HMGB1.

11th Congress of the European Pain Federation EFIC (2019 Pain in Europe XI), 2019 年 9 月 4 日, Valencia, Spain

- 15) Matsui K, Fukushi S, Koike N, Yamagata A, Tsubota M, Mukai Y, Oita A, Takada M, Kawabata A. Critical role of Ca_v3.2 T-type calcium channels in H₂S-dependent somatic and visceral pain signaling in mice.

11th Congress of the European Pain Federation EFIC (2019 Pain in Europe XI), 2019 年 9 月 4 日, Valencia, Spain

- 16) Sekiguchi F, Kasanami Y, Onishi R, Tsubota M, Miyazaki T, Hiramoto S, Okazaki K, Nguyen H.D., Okada T, Toyooka N, Yoshida S, Ohkubo T, Kawabata A. 6-Prenylnaringenin and its derivative, KTt45, are mixed T-type Ca²⁺ channel inhibitors/CB₂ receptor agonists: antinociceptive activity in neuropathic and visceral pain models.

11th Congress of the European Pain Federation EFIC (2019 Pain in Europe XI), 2019 年 9 月 4 日, Valencia, Spain

- 17) Kawabata A, Tsubota M, Uebo K, Miki K, Sekiguchi F, Ishigami A. Dietary ascorbic acid restriction in GNL/SMP30-knockout mice unveils the role of ascorbic acid in regulation of Ca_v3.2-dependent pain.

11th Congress of the European Pain Federation EFIC (2019 Pain in Europe XI), 2019 年 9 月 4 日, Valencia, Spain

- 18) 小池寧々、杉本果歩、島田康弘、佐藤克行、中村宣司、山口浩明、田邊元三、関口富美子、川畑篤史. 有機ゲルマニウム化合物 repagermanium 水解物は気体メディエーターH₂S を捕捉することでアロディニアを抑制する.

次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム, 2019 年 8 月 31 日, 東京

- 19) 坪田真帆、福田亮太郎、林 佑亮、宮崎貴也、上田 慎、関口富美子、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おける HMGB1 系とトロンボモジュリン/トロンビン系の相反的役割。
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム, 2019 年 8 月 31 日, 東京
- 20) 貫戸綾乃、平本志於里、宮本朋佳、坪田真帆、小泉祐一、西堀正洋、川畑篤史．エストロゲンはパクリタキセル誘発性末梢神経障害に対して抑制的に作用する：マクロファージ由来 HMGB1 との関係について。
生体機能と創薬シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 29 日, 東京
- 21) 杉本果歩、小池寧々、島田康弘、佐藤克行、中村宜司、山口浩明、田邊元三、関口富美子、川畑篤史．Repagermanium 水解物 3-(trihydroxygermyl)propanoic acid (THGP) は H₂S に直接作用し外因性および内因性 H₂S によるアロディニアを抑制する。
生体機能と創薬シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 29 日, 東京
- 22) 小池寧々、安井洋樹、関口富美子、田邊元三、川畑篤史．覚醒剤メタンフェタミンにより誘起されるマウスの行動量増加と脳内 cFos 発現における T 型カルシウムチャネルの役割。
生体機能と創薬シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 29 日, 東京
- 23) 川畑篤史．化学療法誘発性末梢神経障害のリスク因子解析と HMGB1 を標的とする予防戦略：基礎研究と臨床研究の融合による新知見とイノベーション。
生体機能と創薬シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 29 日, 東京
- 24) Kawabata A. Role of peripheral HMGB1 and thrombomodulin/thrombin in neuropathic pain.
第 42 回日本神経科学会, 2019 年 7 月 25 日, 新潟
- 25) 池田裕哉、宮崎貴也、坪田真帆、富田詩織、関口富美子、西堀正洋、川畑篤史．マウスにおける bortezomib 誘発性末梢神経障害の発症および維持における HMGB1 の役割とその起源。
第 135 回日本薬理学会近畿部会, 2019 年 6 月 21 日, 岐阜
- 26) 堂本莉紗、宮本朋佳、関口富美子、坪田真帆、小泉祐一、西堀正洋、川畑篤史．マウスにおいて肝障害により放出される HMGB1 はボルテゾミブ誘発性末梢神経障害を増悪させる。
第 135 回日本薬理学会近畿部会, 2019 年 6 月 21 日, 岐阜
- 27) 宮本朋佳、富士谷昌典、堂本莉紗、畑中重克、福山紘基、関口富美子、小泉祐一、川畑篤史．肝障害はボルテゾミブ誘発性末梢神経障害の発症リスクを増大させる。
第 135 回日本薬理学会近畿部会, 2019 年 6 月 21 日, 岐阜

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 31 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 31 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 チャネルを標的とする過敏性腸症候群の新規治療戦略」

平成 31-年度交付額（直接経費）：100 万円

交付総額 (平成 30-31、令和 2 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 講師）

1) 令和元年度（平成 31 年度）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、**PKC ホモログ PKN1 キナーゼデッドマウスの老化に伴う表現型解析に成功した。**

高度に保存された Protein Kinase C ファミリーの一つである PKN1 の個体レベルでの機能解析に着手した。PKN は低分子量 G タンパク質 RhoA, RhoB, RhoC, Rac1 の標的分子として、細胞接着や細胞内輸送、細胞周期制御などの細胞内機能制御に関わることが明らかにされていたが、個体レベルでの生命現象への関与は不明であった。我々の研究室では、PKN3 ノックアウトマウスの作成、PKN1 キナーゼデッド(T778A)ノックインマウスの作成に世界に先駆けて成功し、がんの転移(PKN3)やリンパ球の遊走（PKN1）に関わることを報告してきた。今年度は PKN1 キナーゼデッドマウスが高齢化した際の臓器異常に着目し、解析を行った。PKN1 キナーゼデッドマウスは通常の生育には問題はないが、解剖学的所見として、脾臓の腫大、白血球減少、体重増加などの所見を認めた。一方、PKN1 ノックアウトマウスにおいて報告されている glomerulonephritis に代表される自己免疫疾患様の表現型は PKN1 キナーゼデッドマウスには認められなかった。さらに、PKN1 ノックアウトマウスで報告されている Akt のリン酸化レベルの上昇も認められなかった。これらの結果から、PKN1 はキナーゼ活性以外にも scaffold として機能することにより、リンパ球の遊走などの減少に関わる可能性が示唆された。

ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-28 類縁体の発見と新たながん治療戦略：

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、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ことを報告した。さらに、高活性アナログ

を用いることにより 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、多様な ERK 活性化癌細胞に対して ERK 依存的細胞死を引き起こす分子機構についての解析を推進した。その結果、ある一定の閾値以上の ERK リン酸化レベルを示す癌腫においては ACA-28 誘導体に高感受性を示すことが示唆された。さらに、これらの高感受性がんでは ERK シグナルの抑制因子が高発現しており、ACA-28 が ERK シグナル抑制因子の down-regulation を行うことが、ERK 依存的細胞死の一因であるという可能性を示唆する結果を得た。今後、膵臓がんや肉腫など、難治性がんに対する ACA-28 誘導体の効果の検証と標的分子の同定を行う予定である。

膜をもたないオルガネラであるストレス顆粒を標的とした相分離制御因子の同定と創薬への応用：ストレス顆粒は、RNA 顆粒の一種であり、細胞内に形成される「膜を持たないオルガネラ」である。RNA 顆粒は翻訳や mRNA の分解など mRNA の運命決定装置であると同時に、近年シグナル制御の拠点として mTOR や calcineurin など多彩なシグナル分子が局在すること、神経変性疾患やがんなどの病態とも深く関わることから注目を集めている。我々の研究室では、MAPK シグナルの制御因子、標的因子として Nrd1 や Rnc1 など、複数の mRNA 結合タンパク質を同定し、これらがストレス顆粒の構成因子としての役割を有することを明らかにした。一方、近年ストレス顆粒の形成には「相分離」という現象が関わることから、これらの細胞内凝集体は「Biomolecular Condensate」として注目を集めている。我々は独自の遺伝学的アプローチを駆使して、「ストレス顆粒を標的とした創薬探索手法」を確立し、同定されたシーズ化合物が相分離の制御ならびに抗がん作用を始めとした各種の生理活性を有するかを検証するシステムを構築した。これらの成果は、細胞増殖シグナルの新たな制御メカニズムを提唱するとともに、ERK MAPK シグナルおよびその過剰な活性化に伴う癌などの疾患治療法開発に繋がる知見である。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) RNA 結合タンパク質 Rnc1 の局在制御. 佐藤亮介、杉浦麗子.
Precision Medicine, 2(6): 51-54 (2019)
- 2) 酵母遺伝学を用いたがん化シグナルの解析と創薬への応用：ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-28 の発見と新たながん治療戦略. 杉浦麗子.
YAKUGAKU ZASSHI Vol.139 (5) : 753-758 (2019)

(ウ) 原著論文

- 1) PKN1 kinase-negative knock-in mice develop splenomegaly and leukopenia at

advanced age without obvious autoimmune-like phenotypes. Salman Mahmud Siddique, Koji Kubouchi, Yuka Shinmichi, Nana Sawada, Reiko Sugiura, Yasushi Itoh, Shunsuke Uehara, Kanae Nishimura, Shunsuke Okamura, Hiroyuki Ohsaki, Shingo Kamoshida, Yusuke Yamashita, Shinobu Tamura, Takashi Sonoki, Hiroshi Matsuoka, Tomoo Itoh, Hideyuki Mukai.

Scientific Reports, 9: 13977 (2019)

- 2) Domain selective labeling for NMR studies of multidomain proteins by domain ligation using highly active sortase A. Takahiro Aizu, Takumi Suzuki, Akihiro Kido, Kan Nagai, Ayaho Kobayashi, Reiko Sugiura, Yutaka Ito, Masaki Mishima.

Biochimica et Biophysica Acta (BBA), 1864(2):129419 (2020)

(カ) 学会発表

- 1) 相転移が指揮する MAPK シグナル制御: MAPK シグナルの空間的制御プラットフォームとしての RNA 顆粒の役割. 杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)
- 2) ダウン症責任因子 DSCR1/RCAN1 ホモログのカルシニューリン依存적および非依存적役割. 高崎輝恒、松村綾華、真鍋 涼、佐藤亮介、杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)
- 3) 細胞内 Ca^{2+} 濃度調節における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、杉山大征、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)
- 4) 新規 ERK シグナル調節薬 ACA-28 が多様な ERK 活性化癌細胞に対して ERK 依存적細胞死を引き起こす分子機構についての解析. 濱田直弥、佐藤亮介、高崎輝恒、田邊元三、益子 高、杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)
- 5) ERK MAPK 活性化を利用したがん細胞選択적アポトーシス誘導化合物の開発. 佐藤亮介、濱田直弥、石川文洋、高崎輝恒、田邊元三、杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)
- 6) 新規抗がん剤候補化合物 ACA-28 依存적なアポトーシス誘導機構における MAPK Phosphatase DUSP6 の役割. 水野綾美、宮本理穂、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)

- 7) 新規 ERK 活性調節剤 ACA-28 を介するメラノーマ細胞特異的細胞死誘導機構における Nrf-2 の役割. 當内健太、森 梓、萩原加奈子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)
- 8) ダウン症責任因子 DSCR1/RCAN1 ホモログのカルシニューリン依存のおよび非依存的役割. 高崎輝恒、松村綾華、真鍋 涼、佐藤亮介、杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)
- 9) α -Endosulfine ホモログ Igo1 はストレス応答 MAPK シグナルを介してリン酸化依存的に酸化ストレス耐性をもたらす. 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、Wolf Dieter、杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)
- 10) ストレス顆粒へのトランスロケーションに注目した Protein Kinase C の制御機構. 神田勇輝、富本尚史、永井善紀、田中妙美、土屋葵子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡)
- 11) 新規抗がん剤候補化合物 ACA-28 依存的なアポトーシス誘導機構における MAPK Phosphatase DUSP6 の役割. 水野綾美、宮本理穂、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 136 回日本薬理学会近畿部会 2019 年 11 月 23 日 (大阪)
- 12) オートファジー関連因子 Atg1 の MAPK 経路および Ca^{2+} /カルシニューリンシグナル制御因子としての新たな働き. 嶋田絵理香、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 136 回日本薬理学会近畿部会 2019 年 11 月 23 日 (大阪)
- 13) 新規 ERK シグナル調節薬 ACA-28 が多様な ERK 活性化癌細胞に対して ERK 依存的細胞死を引き起こす分子機構についての解析. 濱田直弥、佐藤亮介、高崎輝恒、田邊元三、杉浦麗子.
第 136 回日本薬理学会近畿部会 2019 年 11 月 23 日 (大阪)
- 14) PKC がストレス顆粒へ移行するメカニズムの解析—PKC のキナーゼ活性や MAPK シグナルが PKC のストレス顆粒移行に与える影響—. 富本尚史、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 2019 年 10 月 12 日 (神戸)
- 15) α -Endosulfine ホモログ Igo1 が酸化ストレス耐性をどのように獲得するのか—リン酸化依存的な調節機構について—. 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 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 2019 年 10 月 12 日 (神戸)
- 16) 新規 ERK 活性調節剤 ACA-28 によるメラノーマ細胞特異的細胞死誘導機

構の解析. 當内健太、森 梓、萩原加奈子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.

第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 2019 年 10 月 12 日 (神戸)

- 17) RNA 結合タンパク質 **Pumilio** によるイノシトールリン脂質代謝経路の制御. 佐藤亮介、田中千晶、高崎輝恒、杉浦麗子.

酵母遺伝学フォーラム第 52 回研究報告会 2019 年 9 月 4~6 日 (静岡)

- 18) 膜を持たないオルガネラであるストレス顆粒の **MAPK** シグナル制御ハブとしての働き. 杉浦麗子.

酵母遺伝学フォーラム第 52 回研究報告会 2019 年 9 月 4~6 日 (静岡)

- 19) 分裂酵母の酸化ストレス応答におけるダウン症責任因子 **DSCR1/RCAN1** ホモログの新たな役割. 高崎輝恒、松村綾華、真鍋 涼、佐藤亮介、杉浦麗子.

酵母遺伝学フォーラム第 52 回研究報告会 2019 年 9 月 4~6 日 (静岡)

- 20) **PKC** がストレス顆粒へ移行するメカニズムの探索. 富本尚史、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.

酵母遺伝学フォーラム第 52 回研究報告会 2019 年 9 月 4~6 日 (静岡)

- 21) The importance of the DUSPs (dual-specificity phosphatases) in mediating the biological effect of ACA-28, a novel MAPK signalling modulator identified in the chemical genetic screen using fission yeast. Ayami Mizuno, Yuki Kanda, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura.

10th International Fission Yeast Meeting (pombe 2019) 2019 年 7 月 14~19 日

- 22) Phospho-regulation of α -Endosulfine homolog Igo1 in oxidative stress responses.

Ayaka Tahara, Kenta Touchi, Reina Torii, Kanako Hagihara, Azusa Mori, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Dieter Wolf, Reiko Sugiura.

10th International Fission Yeast Meeting (pombe 2019) 2019 年 7 月 14~19 日

- 23) The role of autophagy-related factors and calcineurin in the mechanisms of Ca^{2+} homeostasis in nutrient-rich and starved conditions. Erika Shimada, Taisei Sugiura, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura.

10th International Fission Yeast Meeting (pombe 2019) 2019 年 7 月 14~19 日

- 24) Chemical genetic screen in fission yeast identified ACA-28 and its potent derivative compound, which preferentially kill several cancer cells. Naoya Hamada, Ryosuke Satoh, Genzoh Tanabe, Fumihiko Ishikawa, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura.

10th International Fission Yeast Meeting (pombe 2019) 2019 年 7 月 14~19 日

- 25) The KH-type RNA-binding protein Rnc1 regulates stress granule assembly,

dependently or independently of its RNA-binding activity. Ryosuke Satoh, Aki Kawasaki, Nobuki Hara, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura.

10th International Fission Yeast Meeting (*pombe* 2019) 2019 年 7 月 14～19 日

- 26) Phase separation orchestrates MAPK signaling ~The role of RNA granule as a platform to spatially regulate MAPK signaling~. Reiko Sugiura.

10th International Fission Yeast Meeting (*pombe* 2019) 2019 年 7 月 14～19 日
(依頼口頭)

(キ) 講演会その他発表

- 1) 「RNA 顆粒研究のニューフェイズ」～オプトジェネティクスと RNA イメージングが魅せる RNA 顆粒ダイナミクスと疾患制御・創薬への展開～. 杉浦麗子.

第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 3～6 日 (福岡) ワークショップ

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 (B) 「ERK の過剰な活性化を標的としたがん細胞特異的細胞死誘導機構」13,300,000 円 (令和元年度 (平成 31 年度) ～令和 4 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
- ・ 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 講師）

1) 令和元年度（平成 31 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、平成 31 年度および令和元年度は以下の 1)～3)の研究を行った。

1) 増殖シグナル依存的な糖タンパク質糖鎖多分岐化の解析

EGF や FGF などの増殖シグナルは、その下流において GLUTs や SLC1A5 などのトランスポーターの発現を制御しており、これらシグナルによる Glc/Gln 量変化は 2 次的に糖タンパク質糖鎖構造を変化させうると考えられる。実際に、HCT116、HepG2、A549 を EGF または FGF で刺激すると、糖鎖の多分岐化が観察された。さらに、GlcN 高親和性 GLUT を発現する HepG2 では、GlcN 共存下 FGF 刺激により糖鎖の多分岐化が亢進すること、FGF の下流経路である PI3K 経路の阻害剤により抑制された。この結果から、増殖シグナルは Glc/Gln の代謝変化に基づく糖ヌクレオチド量の変化を引き金として、遺伝子非依存的に糖鎖を多分岐化する要因になりうるということがわかった。

2) 酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法

タンパク質の翻訳後修飾の中で、糖鎖修飾はもっともバリエーションが多く、様々な生命現象と深く関っており、糖鎖を部分改変した抗体医薬品の開発も盛んに研究されている。糖鎖の内、N-結合型糖鎖にはペプチド N-グリカナーゼ F を用いる定量的な遊離法が開発されているが、酵素反応が完了するまでに長時間を必要とするため、抗体医薬品などの製造工程の管理や製造方法の検討過程で実施される糖鎖分析には、より簡便な方法の開発が望まれている。そこで、ピペットチップ中に酵素を封入したアクリルアミドゲルを作製し、ピペットの吸引・吐出による糖タンパク質糖鎖の定量的かつ簡便な調製法（オンチップ法）を開発した。この方法を用いることで従来、1 日以上必要だった工程を 20 分にまで短縮することが可能であった。

3) 光重合性ポリ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

生体内のタンパク質リン酸化反応の全体像を解明しようとするリン酸化プロテオミクスでは質量分析装置を基盤とした解析だけでなく、リン酸化の状態をリアルタイムで実施できる分析法が必要になると考えられる。そこで poly(dimethyl siloxane)(PDMS) とガラスの多分岐流路を有するマイクロチップの流路交差部に、リン酸モノエステル基を選択的に捕捉することが可能な

Phos-tag を含有したアクリルアミドゲルをピンポイントで作製することにより、リン酸化化合物の選択的な濃縮と、高感度検出のためのオンライン蛍光標識化技術の開発を行った。

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.*, 35, 295-300 (2019).
- 2) Yamamoto S, Hayashi Y, Matsunaga H, Okada F, Kinoshita M, Suzuki S : Analysis of 2-aminobenzoic acid-labeled monosaccharides and glycoprotein-derived oligosaccharides by online cleanup liquid chromatography in the reversed-phase and hydrophilic interaction liquid chromatography modes. *Chromatography*, 40, 65-70 (2019).
- 3) Kinoshita M, Yamamoto S, Suzuki S: High-throughput analysis of glycoprotein-derived glycans by using automated microchip electrophoresis system. *Electrophoresis Letter* 63, 47-54 (2019)
- 4) Yamamoto S, Ueda M, Kasai M, Ueda Y, Kinoshita M, Suzuki S : A fast and convenient solid phase preparation method for releasing N-glycans from glycoproteins using trypsin- and peptide-N-glycosidase F (PNGase F)-impregnated polyacrylamide gels fabricated in a pipette tip. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, in press.
- 5) Utamura N, Yamamoto S, Kinoshita M, Suzuki S : A new separation mode for non-aqueous capillary electrophoresis using excess adsorption of cationic electrolytes *BUNSEKIKAGAKU*, in press.

(カ) 学会発表

- 1) ナイロンモノフィラメント鋳型を用いる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：山本佐知雄，前谷一仁，辰巳凱，岡田風花，木下充弘，鈴木茂生.
第 30 回クロマトグラフィー科学会議（京都）2019.12.6

- 2) Fabrication of nylon monofilament mold microfluidic chips for size exclusion microchip electrophoresis and application to specific on-line preconcentration of proteins : Sachio Yamamoto, Kazuhito Maetani, Gai Tatsumi, Fuka Okada, Mitsuhiro Kinoshita, Shigeo Suzuki
HPLC2019, Kyoto (京都) 2019.12.4
- 3) 部分導入アフィニティーキャピラリー電気泳動による
8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid 標識化ガン細胞由来糖鎖の構造解析 : 山本佐知雄, 中住智典, 田中冬馬, 木下充弘, 鈴木茂生.
第 39 回キャピラリー電気泳動シンポジウム (埼玉) 2019.11.8
- 4) 多分岐流路マイクロチップと光重合性ポリ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 39 回キャピラリー電気泳動シンポジウム (埼玉) 2019.11.8
- 5) 構造グライコムクス技術の現状と高スループット解析プラットフォーム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.
第 39 回キャピラリー電気泳動シンポジウム (埼玉) 2019.11.8
- 6) PDMS-ガラス製ハイブリッドマイクロチップと Phos-tag 含有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 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 2019.10.12
- 7) ムチン型糖鎖のハイスループット解析法の開発 : 寺井佑奈, 中谷祐美, 山本佐知雄, 鈴木茂生, 木下充弘.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 2019.10.12
- 8) 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 : 辰巳 凱, 前谷一仁, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 2019.10.12
- 9) 8-Aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid 標識化糖鎖の HPLC 分離と糖鎖構造解析への応用 : 須田 暁, 宮脇直久, 川上夏海, 山本佐知雄, 木下充弘, 鈴木茂生.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 2019.10.12
- 10) 大腸がん細胞の細胞外環境とアスパラギン結合型糖鎖の高分岐化 : 谷ノ上頭大, 寺口瑠果, 山本佐知雄, 鈴木茂生, 木下充弘.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 2019.10.12
- 11) ラット肝癌細胞のヘキソサミン合成経路の活性化によるアスパラギン結合型糖鎖の高分岐化 : 寺口瑠果, 栗須里彩, 山本佐知雄, 鈴木茂生, 木下充弘.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 2019.10.12
- 12) リキッドバイオプシーによる糖鎖バイオマーカーの探索 : 池内紘子, 西畑星奈, 山本佐知雄, 鈴木茂生, 木下充弘.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 2019.10.12
- 13) マイクロチップ電気泳動装置を利用する全自動糖鎖解析システムの開発 : 中谷祐美, 寺井佑奈, 山本佐知雄, 鈴木茂生, 木下充弘.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 2019.10.12
- 14) 8-Aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid (APTS) 標識化ガン細胞由来糖鎖の新規構造解析法 : 田中冬馬, 中住智典, 山本佐知雄, 鈴木茂生, 木下充弘.

- 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会（神戸） 2019.10.12
- 15) ヘキソサミン経路活性化によるアスパラギン結合型糖鎖の高分岐化：木下充弘，松本和樹，山本佐知雄，鈴木茂生。
第 92 回日本生化学会大会（横浜） 2019.9.18
- 16) ピンポイント重合 Phos-tag 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・標識マイクロチップ電気泳動法の開発：山本佐知雄，矢野祥子，増田誠子，木下充弘，鈴木茂生。
日本分析化学会第 68 年会（千葉） 2019.9.11
- 17) 新規液体クロマトグラフィー用固定相による糖タンパク質糖鎖各種蛍光誘導体の分離：鈴木茂生，日置真渉，小林宏資，木下充弘，山本 佐知雄。
日本分析化学会第 68 年会（千葉） 2019.9.11
- 18) 新規液体クロマトグラフィー用固定相による糖タンパク質糖鎖各種蛍光誘導体の分離：鈴木茂生，日置真渉，小林宏資，木下充弘，山本佐知雄。
日本分析化学会第 68 年会（千葉） 2019.9.11
- 19) 全自動マイクロチップ電気泳動装置を利用した高スループット糖鎖解析プラットフォーム：木下充弘，山本万莉，中谷裕美，山本佐知雄，鈴木茂生。
日本分析化学会第 68 年会（千葉） 2019.9.11
- 20) ピンポイント重合アクリルアミドゲルによる特異的高感度検出マイクロチップ電気泳動法の開発：山本佐知雄。
PPF2019（滋賀） 2019.9.3
- 21) 部分導入アフィニティーキャピラリー電気泳動と HPLC 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二次元解析：山本佐知雄，中住智典，宮脇直久，川上夏海，田中冬馬，木下充弘，鈴木茂生。
第 32 回 バイオメディカル分析科学シンポジウム（東京） 2019.8.23
- 22) 蛍光標識糖タンパク質糖鎖分析のためのオンライン固相抽出 HPLC 分析法の開発：鈴木茂生，前迫知宏，岡田風花，長友淑恵，岸本有加，山本佐知雄，木下充弘。
第 32 回 バイオメディカル分析科学シンポジウム（東京） 2019.8.23
- 23) 細胞外環境および増殖シグナルが N-結合型糖鎖の分岐に及ぼす影響：木下充弘，松本和樹，山本佐知雄，鈴木茂生。
第 38 回日本糖質学会年会（横浜） 2019.8.20
- 24) 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：山本佐知雄，前谷一仁，辰巳凱，木下充弘，鈴木茂生。
第 26 回クロマトグラフィーシンポジウム（岡山）
- 25) 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・標識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，木下充弘，鈴木 茂生。
日本分析化学会第 79 回分析化学討論会（福岡） 2019.5.18

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 (令和元年度))

(イ) 受託・寄付研究

- 1) 「高機能化マイクロチップを用いる糖鎖の全自動高速構造解析法の開発」
(令和元年～3 年度：代表者 山本佐知雄) 200 万円 (武田科学振興財団 2019 年度薬学系研究助成金)
- 2) 「糖鎖解析に関する研究」(令和元年～2 年度：代表者 山本佐知雄) 120 万円 (シーエステック株式会社)

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) 生物製品委員会委員 (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)

1) 平成 31 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として構造活性相関・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テーマに分類される。以下に今年度のトピックスを報告する。

1) CK2 阻害剤の創製研究：プリン骨格を有する CK2 阻害剤に関して、プリン骨格のウレア基を有する 5 員環部分（図 1）の互変異性について、ウレアのカルボニル基の無い化合物（デオキシ体）との活性の比較を行うことにより、ラクタム型で結合していると推定することができた。

ピラゾール骨格を有する阻害剤（図 2）に関しては、窒素スキャンならびにフッ素スキャン化合物の合成・評価を継続しているが、活性が向上したものは得られていない。

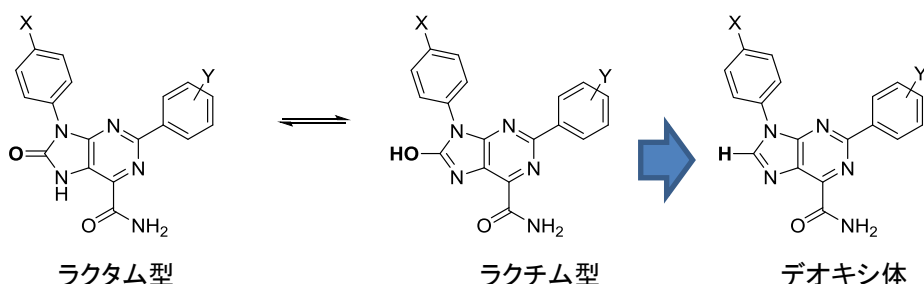


図 1 ウレア構造の互変異性とデザイン化合物

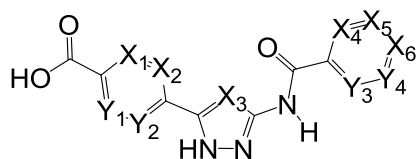


図 2 ピラゾール骨格を有する CK2 阻害剤

2) 非リボソームペプチド合成酵素：有機薬科学研究室との共同研究で、本酵素のアミノ酸変異と基質認識の構造活性相関について検討し、基質特異性の交換に関する知見についての論文を公表した。現在、計算化学的にデザインしたさらに高活性な酵素のデザイン研究を継続している。

3) 京都府警科捜研との共同研究として、シアン化物イオンの選択的比色分析に関して、日本分析化学会年会で発表した。

4) その他のプロジェクトとして、 α -グルコシダーゼ阻害剤の創出研究の一環として、酵素医薬品マイオザイム（細胞内 α -グルコシダーゼ）とこれまでに得られている α -グルコシダーゼ阻害剤との結合親和性に関する構造活性相関研究を開始した。また、立命館大学薬学部 古徳先生との共同研究として、Arenastatin A と Tublin β との結合様式の検討を行った。検討結果に基づき古徳先生が合成実験を行うこととなった。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Fumihiko Ishikawa, Akimasa Miyana, Hinano Kitayama, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi, Genzoh Tanabe. An engineered aryl acid adenylation domain with an enlarged substrate binding pocket.
Angew. Chem. Int. Ed., 58, 6906–6910 (2019).
- 2) Masato Tsuyuguchi, Tetsuko Nakaniwa, Masaaki Sawa, Isao Nakanishi, Takayoshi Kinoshita. A promiscuous kinase inhibitor delineates the conspicuous structural features of protein kinase CK2a1.
Acta Cryst., F75, 515-519 (2019).
- 3) Fumihiko Ishikawa, Maya Nohara, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Genzoh Tanabe. Precise probing of residue roles by NRPS code swapping: Mutation, enzymatic characterization, modeling, and substrate promiscuity of aryl acid adenylation Domains.
Biochemistry, in press.

(カ) 学会発表

- 1) 大内秀一、松野純男、和田哲幸、伊藤栄次、前川智弘、多賀 淳、細見光一、大鳥 徹、仲西 功、川崎直人、岩城正宏「基礎薬学科目の知識を臨床へつなぐ新しい学修システム構築の試み～実務実習実施前の学生に対する効果の検証～」
第4回薬学教育学会大会、2019.8.24-25、大阪。
- 2) 森川泰裕、八坂直幸、岡田悠登、井田博之、塩見和孝、西脇敬二、仲西 功、鈴木茂生「ヘテロ環アゾ化合物－金属錯体を用いたシアン化物イオンの選択的比色分析」
日本分析化学会 第68年会、2019.9.13、千葉。
- 3) 奥村政輝、中西伸介、西脇敬二、中村真也、大石真也、大野浩章、仲西 功
「Pyrazole 骨格を有する CK2 阻害剤の窒素スキャンによる構造活性・物

性相関研究」

第 69 回 日本薬学会関西支部大会、2019.10.12、神戸.

- 4) 河津有貴、中川愛理、吉岡賢司、中村真也、西脇敬二、露口正人、木下
誉富、仲西 功「プリン骨格を有する CK2 阻害剤の構造活性相関研究—
プリン骨格の互変異性の検討—」

第 69 回 日本薬学会関西支部大会、2019.10.12、神戸.

- 5) 釘宮将也、山口 諒、中村真也、西脇敬二、仲西 功「pyrazole 骨格を有
する CK2 阻害剤の構造活性相関研究 —フッ素導入による活性および
溶解性の変化—」

第 69 回 日本薬学会関西支部大会、2019.10.12、神戸.

- 6) Masato Tsuyuguchi, Tetsuko Nakaniwa, Masaki Sawa, Isao Nakanishi,
Takayoshi Kinoshita. Crystal structure of CK2a1 complexed with 5IOD.
International Symposium on Diffraction Structure Biology 2019, 2019.10.17-20,
Osaka (Japan).

- 7) 仲西 功、酒井優香、本田悠佳、西野菜月、谷口奈津子、佐藤真紀、神
山 匡、西脇敬二「 β -シクロデキストリン-フェノバルビタールおよびシ
クロバルビタール複合体 形成時の熱力学プロファイルの解析」

第 55 回熱測定討論会、2019.10.25、大阪.

- 8) 露口正人、仲庭哲津子、平澤 明、仲西 功、木下誉富「高選択的 CK2a1
阻害剤創出に向けた構造知見」

日本結晶学会 令和元年（2019 年）度年会、2019.11.19-20、金沢.

- 9) 西脇敬二、中村真也、田辺有香、長岡 綾、仲西 功「Comparative Binding
Energy (COMBINE) 解析法を用いた Nek2 阻害剤の設計、合成とその評
価」

第 37 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2019.11.27-29、東京.

- 10) 奥村政輝、中西伸介、西脇敬二、中村真也、大石真也、大野浩章、仲西 功
「Pyrazole 骨格を有する CK2 阻害剤の構造活性相関研究～窒素置換によ
る物性・活性改善の検討～」

第 47 回 構造活性相関シンポジウム、2019.12.12、熊本.

- 11) 河津有貴、中川愛理、吉岡賢司、中村真也、西脇敬二、露口正人、木下
誉富、仲西 功「プリン骨格を有する CK2 阻害剤の構造活性相関—微小
な構造変換による結合様式の大きな変化—」

第 47 回 構造活性相関シンポジウム、2019.12.12、熊本.

- 12) 中村真也、西脇敬二、田辺有香、長岡 綾、仲西 功「Comparative Binding
Energy 解析法を用いた Nek2 阻害剤の SBDD」

第 47 回 構造活性相関シンポジウム、2019.12.12、熊本.

(キ) 講演会その他発表

- 1) 仲西 功「SBDD と計算化学ー少ない計算資源でー」
第 19 回 FMO 研究会、2019.9.3、神戸. (招待)

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
科学研究費特別研究員等審査会専門委員
FMO 創薬コンソーシアム アドバイザー
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) 令和元年度（平成 31 年度）研究報告

研究室では、CD98 heavy chain (CD98hc): Solute carrier (SLC) 3A2、CD98 light chain (CD98lc): SLC7A サブファミリー、CD44 ヒアルロン酸受容体⁵、Human epidermal growth factor receptor (HER) ファミリー^{1, 3, 8, 9, 15, 16}、肝細胞増殖因子 (HGF) 受容体 (MET)¹¹、等の細胞膜、及び Exosome¹⁰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)^{6, 7}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^{6, 7}。抗 LAT1 mAb は欧米と日本で特許が成立した^{6, 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⁴した。また、ヒト大腸癌の約半数で KRAS 変異が認められるが、新規作製抗 ASCT2 mAb が KRAS 変異大腸癌の腫瘍増殖を特異的に阻害することを報告した^{2, 12}。今後、xCT-CD44v^{4, 5}と、CD98hc-LAT1^{6, 7}、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)^{2, 12}、大腸癌で高発現する CAT1 (SLC7A1)¹¹、HER3^{1, 8, 16}、HER4³、MET^{8, 15}、EpCAM 等が、化学療法や HER1、HER2 を分子標的とした低分子化合物療法や抗体療法に抵抗性の乳癌¹、大腸癌^{1, 12}、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、新規抗 HER3 mAb の作製と、そのヒト乳癌や大腸癌に対する抗腫瘍効果¹を報告、また、肺癌サブタイプによる HER family スイッチ³を報告した。最近、CD98-Girdin 複合体がアミノ酸シグナルを制御すること、また、抗 LYVE-1 によるリンパ管新生、及び抗 LAT1 抗体のアミノ酸取り込み阻

害による抗癌効果を報告⁶しており、これらの抗体医薬品化に期待したい。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Okita K, Okazaki S, Uejima S, Yamada E, Kaminaka H, Kondo M, Hayashi N, Yamasaki A, Ueda S, Tokiwa R, Iwata N, Ogura D, Hirotsu K, Yoshioka T, Inoue M, Masuko K, Masuko T. Novel functional anti-HER3 monoclonal antibodies with potent anti-cancer effects on human epithelial cancers. *Oncotarget*, 2020; in press.
- 2) Hara Y, Minami Y, Yoshimoto S, Hayashi N, Yamasaki A, Ueda S, Masuko K, Masuko T. Anti-tumor effects of an antagonistic mAb against the ASCT2 amino acid transporter on KRAS-mutated colorectal cancer cells. *Cancer Med*, 2019. Doi: 10.1002/cam4.2689.
- 3) Sato T, Yoo S, Kong R, Sinha A, Shivalingappa PC, Patel A, Fridrikh M, Nagano O, Masuko T, Beasley MB, Powell CA, Zhu J, Watanabe H. Epigenetic profiling discovers trans-lineage SOX2 partnership driving tumor heterogeneity in lung squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2019. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2132.
- 4) Okazaki S, Umene K, Yamasaki J, Suina K, Otsuki Y, Yoshikawa M, Minami Y, Masuko T, Kawaguchi S, Nakayama H, Banno K, Aoki D, Saya H, Nagano O. Glutaminolysis-related genes determine sensitivity to xCT-targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*, 2019; 110:3453-3463.
- 5) Isobe S, Kataoka M, Endo J, Okazaki S, Tsuchihashi K, Katsumata Y, Yamamoto T, Shirakawa K, Yoshida N, Shimoda M, Chiba T, Masuko T, Hakamata Y, Kobayashi E, Saya H, Fukuda K, Sano M. Endothelial-mesenchymal transition drives expression of CD44 variant and xCT in pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019. Doi: 1165/rcmb. 2018-0231OC.
- 6) Ueda S, Hayashi K, Miyamoto T, Abe S, Hirai K, Matsukura K, Yagi H, Hara Y, Yoshida K, Okazaki S, Tamura M, Agatsuma T, Niwa S, Masuko K, Masuko T. Anti-tumor effects of mAb against L-type amino-acid transporter 1 (LAT1) bound to human and monkey LAT1 with dual avidity modes. *Cancer Sci*, 2019;110:674-85.

(オ) 特許等知的財産

- 7) 発明の名称：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 78 回日本癌学会学術集会（京都）2019 年 9 月 27～29 日

- 8) Characterization of HER3/MET-KO human colon cancer cells (HER3/MET ノックアウト (KO) 大腸癌細胞の性状解析). 三宅陸斗、山崎晶貴、原 雄大、大野喜也、益子 高.
- 9) Elucidation of mechanisms for MET phosphorylation stimulated by neuregulin-1 in human colorectal cancer cells (Neuregulin-1 刺激がヒト大腸癌細胞で誘導する MET リン酸化の機構について). 山崎晶貴、林 奈津美、益子 高.
- 10) Analysis of exosomes with tetraspanin-knocked out cells (テトラスパニン遺伝子破壊細胞を用いたエクソソームの性状解析). 沖田鋼季、今井一貴、山崎晶貴、益子 高.
- 11) Anti-cancer antibody therapy targeting CAT1/ SLC7A1 (CAT1/ SLC7A1 を標的とした抗癌抗体療法). 小掠 博、益子 高、原 雄大.
- 12) Anti-cancer effects and internalization activity of novel anti-ASCT2 mAb on human colorectal and pancreatic cancers (新規抗 ASCT2 モノクローナル抗体のヒト大腸癌と膵癌に対する抗癌効果と internalization 活性). 吉本蒼司、原 雄大、石渡俊二、益子 高.
- 13) Determination of extracellular epitopes recognized by anti-LAT1 monoclonal antibodies (抗 LAT1 モノクローナル抗体が認識する細胞外領域エピトープの決定). 林 菜津美、山崎晶貴、上田詩歩、益子 高.
- 14) Screening of agonistic monoclonal antibodies against cancer-associated molecules (癌関連分子を認識する刺激性モノクローナル抗体のスクリーニング). 芝本雄威、林 菜津美、山崎晶貴、三宅陸斗、吉本蒼司、沖田鋼季、八木秀樹、加藤和則、益子 高.

日本薬学会第 139 年会 2019/3/21～23 (3/21 発表 Yamasaki 口頭 21J-am04S)

- 15) Akitaka Yamasaki, Yuta Hara, Rikuto Miyake, Takashi Masuko. Innovative therapeutic study of human colon cancers targeting HER3 and MET oncogene

products.

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）

16) 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

17) 抗体医薬品開発を目的とした癌・免疫研究（株式会社ピエラス）
令和 1 年 6 月 1 日～令和 2 年 2 月 2 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）
- ・ 日本国際賞 (Japan Prize) 推薦委員
- ・ 日本癌学会評議員

1）平成 31 年度（令和元年度）業務報告

a) 2020 年度から食事摂取基準の改訂が行われ、ミネラルの摂取状況がヒトの疾病予防のためにますます重要になっている。ミネラルは、ヒトの健康維持のために重要な役割を担っていることが知られている。一方、我が国における、脱毛や薄毛などで悩みを抱えている人は約 1,200 万人以上と言われている。特に、男性型脱毛症 (AGA) で悩んでいる人は最も多く、原因として男性ホルモン、ストレス、食事などの生活習慣に依存することが報告されている。したがって、ストレスの指標となる唾液中の α -アミラーゼおよび酸素の運搬能の指標となる血液中のヘモグロビン量を非侵襲型の装置を用いて測定し、ストレスならびにヘモグロビン量と脱毛・薄毛との関連性について検討した。その結果、ストレスは脱毛の直接的な影響を及ぼさず、種々の生活習慣が複合的に関与していることが示唆された。次に、毛髪は主にケラチンタンパク質から構成されており、システインの含有量が高いことが特徴である。さらに、毛母細胞が分裂する際には、血液中のミネラルが毛髪中へ移行するため、毛髪中のミネラル量はヒトの健康指標になる可能性がある。したがって、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、毛髪中におけるカルシウム及びリン濃度を測定し、骨粗鬆症との関連性について検討した。その結果、毛髪中のカルシウムやリンの濃度は、骨密度低下との関連性が認められ、毛髪検査により骨粗鬆症の発症予防に寄与できる可能性を見出した。

b) 近年、生活習慣の急激な変化により悪性新生物、心疾患および脳血管疾患などの生活習慣病の患者が増えている。また、現在、生活習慣病である動脈硬化、糖尿病、高血圧症および脂質異常症などは、重篤な疾患のリスクファクターとなる。生活習慣病は食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣がその発症、進行に関与する症候群と定義され、その発症には、運動・睡眠、食事および喫煙などの生活習慣が密接に関わっているが、その予防には、青年期までの生活習慣が重要である。したがって、将来における生活習慣病の発症予防のために、大学生の健康状態把握と健康増進の啓発を目的とし、下記の研究を行った。アンケート調査はスポーツの講義の中で、また体力テストを同時に行った。アンケート調査および体力テストの結果を統計解析し、大学生の生活状況の把握および大学生の生活習慣と腹囲から予測される内臓脂肪の蓄積との関連性について検討した。その結果、男女の学生共に身体的健康、ポジティブ因子、朝食、睡眠時間、運動習慣および三大栄養素の摂取満足度において有意な関連性が認められた。一方、男子学生では睡眠導入時間、睡眠習慣、腹囲にお

いて、女子学生ではネガティブ因子、野菜や果物の摂取、間食において有意な関連性が認められた。以上の結果から、運動習慣以外の項目では、前期の方が良好な生活習慣であり、後期にかけて生活習慣が悪くなっていることが示唆された。

2) 論文報告

(ア) 原著論文

- 1) Ogata F., Nagai N., Kishida M., Nakamura T., Kawasaki N., Interaction between phosphate ions and Fe-Mg type hydrotalcite for purification of wastewater.
J. Environ. Chem. Engineer., 7(1), 102897(2019)
- 2) Nagai N., Ogata F., Otake H., Nakazawa Y., Kawasaki N., Energy-dependent endocytosis is responsible for drug transcorneal penetration following the instillation of ophthalmic formulations containing indomethacin nanoparticles.
Int. J. Nanomed., 14, 1213-1227 (2019)
- 3) Ogata F., Nagai N., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N., Evaluation of the interaction between borate ions and nickel-aluminum complex hydroxide for purification of wastewater.
Chem. Pharm. Bull., 76(5), 487-492 (2019)
- 4) Ogata F., Ami H., Nagahashi E., Nakamura T., Kawasaki N., Improvement in the quality of deteriorated blended oil by calcium silicate treatment.
BPB Reports, 2(2), 19-24 (2019)
- 5) Yamashiro K., Tanei S., Burapadaja S., Ogata F., Kawasaki N., Survey on physical or mental health status of university students in Japan and Thailand.
J. Allied Health Sci., 10(2), 79-78 (2019)
- 6) Ogata F., Nakamura T., Nakajima M., Toda M., Otani M., Kawasaki N., PO_4^{3-} adsorption in a complex solution by nickel-cobalt hydroxide, and its cytotoxicity on bovine aortic endothelial cells.
J. Environ. Chem. Engineer., 7(4), 103199 (2019)
- 7) Nagai N., Ogata F., Yamaguchi M., Fukuoka Y., Otake H., Nakazawa Y., Kawasaki N., Combination with l-menthol enhances transdermal penetration of indomethacin solid nanoparticles.
Int. J. Mol. Sci., 20, 3644 (2019)
- 8) Ogata F., Nagai N., Nakamura T., Kawasaki N., Adsorption capability of Fe-HT3.0 for nitrite and nitrate ions in a binary solution system.

Chem. Pharm. Bull., 67(10), 1168-1170 (2019)

- 9) 渡邊尚子, 岡村勝正, 山田秀和, 緒方文彦, 川崎直人, 男性型脱毛症 (AGA) とストレスなど生活習慣との関連性に関する基礎研究.

Fragrance J., 10, 27-33 (2019)

(イ) 学会発表

- 1) 小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. フライアッシュから創製した新規 Na 型と K 型ゼオライトへの水銀および鉛の除去能.
第 53 回日本水環境学会年会, 山梨, 2019 年 3 月
- 2) 永橋瑛梨, 岩城宇亮, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 活性白土による網羅的な陽イオン吸着による導電率の低減.
第 53 回日本水環境学会年会, 山梨, 2019 年 3 月
- 3) 緒方文彦, 岸田真央, 中村武浩, 川崎直人. 水質改善を指向した Fe-Mg 型ハイドロタルサイトとリン酸イオンとの相互作用に関する基礎研究.
第 53 回日本水環境学会年会, 山梨, 2019 年 3 月
- 4) 緒方文彦, 阿美はるか, 中村武浩, 川崎直人. 健康障害防止のための変敗食用油における脂肪酸組成の改善.
日本薬学会 第 139 年会, 千葉, 2019 年 3 月
- 5) 川崎直人, 佐川和則, 緒方文彦, 山城海渡, 中村武浩. 大学生の朝食欠食や睡眠状況と身体的および精神的健康指標との関連性.
日本薬学会 第 139 年会, 千葉, 2019 年 3 月
- 6) 永橋瑛梨, 岩城宇亮, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 流通法による活性白土を用いた導電率の低減に関する検討.
日本薬学会 第 139 年会, 千葉, 2019 年 3 月
- 7) 鈴木俊也, 川元達彦, 小林 浩, 西村哲治, 高木総吉, 森田久男, 石橋融子, 柏原 学, 川崎直人, 北村壽朗. 衛生試験法 底質中金属類の試験法.
日本薬学会 第 139 年会, 千葉, 2019 年 3 月
- 8) 永橋瑛梨, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 低電気伝導率の高純度な水供給のためのイオン交換体の開発.
未来医療創薬イノベーションシンポジウム, 大阪, 2019 年 3 月
- 9) 小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 発がん誘発重金属の除去を指向した水質浄化剤の開発.
未来医療創薬イノベーションシンポジウム, 大阪, 2019 年 3 月
- 10) 山城海渡, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. コーヒー豆かすによる飲料水中の鉛イオンの除去能の評価と吸着制御因子の解明.

- 第 46 回日本毒性学会学術年会，徳島，2019 年 6 月
- 11) 緒方文彦，中村武浩，中島誠隆，川崎直人．ニッケルおよびコバルトを基材とした金属複合水酸化物による水質浄化効果および細胞毒性に関する基礎研究．
第 46 回日本毒性学会学術年会，徳島，2019 年 6 月
- 12) N. Nagai, F. Ogata, H. Otake, Y., N. Kawasaki, Endocytosis is Responsible for Drug Transcorneal Penetration Following the Instillation of Ophthalmic Formulations.
AFPS-ICAPPS 2019 (Bali, Indonesia)
- 13) F. Ogata, T. Nakamura, S. Iijima, M. Toda, M. Otani, N. Kawasaki, Characteristics of a novel nickel-aluminum-zirconium complex hydroxide and its adsorption capability of phosphate ion.
The Water and Environment Technology Conference 2019 (Osaka, Japan)
- 14) N. Kawasaki, F. Ogata, T. Nakamura. Removal of Heavy metal ions in drinking water by carbonaceous materials produced from vegetable biomass.
Sustainable Development Conference 2019 (Bangkok, Thailand)
- 15) 川崎直人．健康障害防止のための環境浄化システムの構築．
フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー，京都，2019 年 9 月
- 16) 緒方文彦，戸田 徳，大谷昌司，中村武浩，川崎直人．水質浄化を指向したホウ酸イオンおよびニッケル-アルミニウム系複合水酸化物による相互作用に関する研究．
フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー，京都，2019 年 9 月
- 17) 中村武浩，三島早百里，緒方文彦，川崎直人．21 種類の茶粕による排水中染料の除去．
フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー，京都，2019 年 9 月
- 18) 小林悠平，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．K 型ゼオライトの合成とその水銀・鉛イオンの除去性能
フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー，京都，2019 年 9 月
- 19) 長藤 陸，中村武浩，小林 悠平，緒方文彦，川崎直人．Mg-Fe-Al 複水酸化物の物理化学的特性とリン吸着能の関連性．
フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー，京都，2019 年 9 月
- 20) 山城海渡，浦尾篤司，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．骨粗しょう症予防を目指した毛髪中ミネラルのモニタリング．
フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー，京都，2019 年 9 月
- 21) 浦尾篤司，山城海渡，重森裕之，堀越勝博，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．女性における花粉症と爪中ミネラル濃度との関連性．

- フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー，京都，2019 年 9 月
- 22) 植松勇伍，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．パラコート及びジクワットによる急性中毒治療におけるバジルシードの適用．
フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー，京都，2019 年 9 月
- 23) 永橋瑛梨，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．酸処理したベントナイトによる電気伝導率の低減効果．
フォーラム 2019 衛生薬学・環境トキシコロジー，京都，2019 年 9 月
- 24) 緒方文彦，飯島聖子，戸田 徳，大谷昌司，中村武浩，川崎直人．リン酸イオンと層状複水酸化物との相互作用の解明．
第 69 回 日本薬学会関西支部総会・大会，神戸，2019 年 10 月
- 25) 長藤 陸，中村武浩，緒方文彦，川崎直人．pH 依存的な Mg-Fe-Al 複水酸化物の調製法およびリン吸着能の検討．
第 69 回 日本薬学会関西支部総会・大会，神戸，2019 年 10 月
- 26) 淀井拓也，緒方文彦，原田陽滋，渡邊 俊，中村武浩，川崎直人．医療機器基材（SUS304，SUS430）に対する次亜塩素酸および次亜臭素酸イオンの影響評価
第 69 回 日本薬学会関西支部総会・大会，神戸，2019 年 10 月
- 27) 浦尾篤司，山城海渡，重森裕之，堀越勝博，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．女性における爪中ミネラル濃度を用いた疾病予防．
第 69 回 日本薬学会関西支部総会・大会，神戸，2019 年 10 月
- 28) 山城海渡，浦尾篤司，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．疾病が毛髪ミネラルへ及ぼす影響と毛髪検査の有益性．
第 69 回 日本薬学会関西支部総会・大会，神戸，2019 年 10 月
- 29) 小林悠平，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．石炭灰を基材とした K 型ゼオライトの創製およびその吸着特性．
第 69 回 日本薬学会関西支部総会・大会，神戸，2019 年 10 月
- 30) 中村武浩，三島早百里，緒方文彦，川崎直人．有機資源廃棄物である茶粕による排水中染料の除去．
第 69 回 日本薬学会関西支部総会・大会，神戸，2019 年 10 月
- 31) 山城海渡，緒方文彦，中村武浩，植松勇伍，川崎直人．大学生における睡眠と生活習慣および身体的・精神的健康状態との関連性．
第 78 回日本公衆衛生学会総会，高知，2019 年 10 月
- 32) 緒方文彦，小林悠平，大松 舜，中村武浩，川崎直人．水系環境保全・改善のための Fly ash をベースとしたゼオライトの創製技術の確立．
第 78 回日本公衆衛生学会総会，高知，2019 年 10 月
- 33) 植松勇伍，緒方文彦，中村武浩，山城海渡，川崎直人．ココヤシファ

イバーによるメチレンブルー除去.

第 78 回日本公衆衛生学会総会, 高知, 2019 年 10 月

- 34) 川崎直人, 山城海渡, 緒方文彦, 中村武浩. 特定健診における腹囲と血液検査結果との関連性.

第 78 回日本公衆衛生学会総会, 高知, 2019 年 10 月

- 35) 中村武浩, 山城海渡, 緒方文彦, 川崎直人. 女性における脱毛症と加齢, 生活習慣および毛髪中ミネラル濃度との関連性.

第 78 回日本公衆衛生学会総会, 高知, 2019 年 10 月

- 36) U. Uematsu, F. Ogata, T. Nakamura, N. Kawasaki, Fundamental Study on Adsorption of Paraquat and Diquat by Basil Seed Preventing for Pesticide Poisoning.

5th International Conference on Global Public Health 2019 (Kathmandu, Nepal)

- 37) K. Yamashiro, F. Ogata, T. Nakamura, N. Kawasaki, Development of Removal Technology by Hair for Preventing of Health Problems by Strontium-90.

5th International Conference on Global Public Health 2019 (Kathmandu, Nepal)

- 38) 山城海渡, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 若年期からの定期的かつ経時的な毛髪中リン濃度の測定による高コレステロール血症のモニタリング.

メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019 年 10 月

- 39) 中村武浩, 緒方文彦, 川崎直人, 鍛冶利幸. 新規錯体医薬品の開発に向けた基礎研究: 血管細胞増殖を活性化する亜鉛錯体.

メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019 年 10 月

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
- ・ 日本水環境学会・理事・関西支部 支部長
- ・ 日本健康体力栄養学会 理事
- ・ 日本公衆衛生学会「薬剤師のあり方委員会」委員長

- ・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

薬用資源学研究室（遠藤雄一 教授、村田和也 准教授、島倉知里 助手）

1）令和元年度（平成 31 年度）業務報告

薬用資源学研究室では、古書などから先人の英知を探り、インドなどの世界の薬用植物や、柑橘類などの身近な食用果実、和歌山県で栽培されている農作物などのさまざまな天然資源から、医薬品、健康食品、香粧品などの素材を見出す研究を行っている。また、今年度から、漢方などの伝統医学を化学的な観点から解明する研究を開始した。平成 31 年度の研究業績の概略は以下の通りである。

1. インド産薬用植物の機能性探索

アンチエイジング素材の探索研究の一環として、美白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。アーユルヴェーダにて若返りや皮膚病に用いられたアサナ (*Pterocarpus marsupium*) というマメ科植物の心材に着目し、チロシナーゼ阻害作用、ラジカルとしての活性酸素種捕捉作用、生体内の活性酸素種除去因子であるスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) に類する作用を検証した。その結果、アサナ心材はいずれにも作用を示し、チロシナーゼ阻害作用成分として oxyresveratrol、ラジカル捕捉作用、AGEs 生成抑制および SOD 様作用成分として (+)-dihydrorobinetin を見出した。

2. 薬用人参の機能性探索

抗認知症作用を有する探索研究の一環として、薬用人参の属する *Panax* 属植物のエッセンシャルオイル (EO) に関する抗アルツハイマー型認知症 (AD) 作用を検討した。AD 病態発現原因物質である Amyloid β の凝集抑制試験および凝集物の解離試験を導入し、*Panax* 属植物の EO について評価した結果、チクセツニンジン (*P. japonicas*) およびサンシチニンジン (*P. notoginseng*) EO が有意な A β 凝集の抑制作用を示した一方、凝集 A β の解離作用は示さず、チクセツニンジンおよびサンシチニンジンの EO は AD 罹患の早期において予防的作用を有する可能性が示唆された。

3. 未利用農産資源からの機能性素材開発

本学附属農場において柑橘やマンゴーの栽培過程で得られる葉などの未利用農産資源に着目し、生活習慣病予防やアンチエイジングをキーワードに機能性素材を探索している。今年度は果実収穫後の剪定時に得たウンシュウミカン (*Citrus unshiu*) 葉のリパーゼ阻害を指標に肥満予防効果を検討した。その結果、葉はリパーゼ阻害作用を示し、主有効成分として nobiletin、rutin および hesperidin を同定し、剪定破棄されるウンシュウミカン葉が肥満予防素材になりうる可能性を見出した。

4. カリバチ毒液成分の解析

社会性カリバチが持つ動物に対する毒成分および独居性カリバチが持つ昆虫麻痺成分の解明を目的に、スズメバチ上科スズメバチ科に属するセグロアシナガバチ (*Polistes jokahamae*) およびフタモンアシナガバチ (*Polistes chinensis antennalis*) の新規ペプチド成分を解析した。各々3種のペプチド成分を検出し、セグロアシナガバチの2種のペプチドの一次構造を推定した。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Hirokazu Kawamoto, Fumiaki Takeshita, Kazuya Murata, Inhibitory Effects of Essential Oil Extracts From *Panax ginseng* Against β -Secretase and Cholinesterases.
Natural Product Communications, **14**(8), 1-6 (2019).
- 2) Hirokazu Kawamoto, Fumiaki Takeshita, Kazuya Murata, Inhibitory Effects of Essential Oil Extracts From Panax Plants Against β -Secretase, Cholinesterase, and Amyloid Aggregation.
Natural Product Communications, **14**(10), 1-7 (2019).
- 3) Itoh K, Matsukawa T, Murata K, Nishitani R, Yamagami M, Tomohiro N, Kajiyama S, Fumuro M, Iijima M, Shigeoka S, Endo Y, Matsuda H. Pancreatic lipase inhibitory activity of *Citrus unshiu* leaf extract.
Natural Product Communications, **14**(9), 1-5 (2019).
- 4) Deguchi T, Tamai A, Asahara K, Miyamoto K, Miyamoto A, Nomura M, Kawata-Tominaga T, Yoshioka Y, Murata K. Anti-tyrosinase and anti-oxidative activities by Asana: the heartwood of *Pterocarpus marsupium*.
Natural Product Communications, **14**(10), 1-9 (2019).
- 5) Deguchi T, Miyamoto A, Miyamoto K, Kawata-Tominaga T, Yoshioka Y, Iwaki M, Murata K. Determination of (+)-dihydorobinetin as an active constituent of the radical-scavenging activity of Asana (*Pterocarpus marsupium*) heartwood.
Natural Product Communications, **14**(10), 1-5 (2019).
- 6) Deguchi T, Hata Y, Tamai A, Yamamoto M, Fujita T, Yoshioka Y, Iwaki M, Murata K. Inhibitory activity of Asana, heartwood of *Pterocarpus marsupium*, against xanthine oxidase.
Natural Product Communications, **14**(12), 1-5 (2019).

(カ) 学会発表

- 1) 村田和也, 池口和真, 檜内聡樹, 古川 稜, 川本宏和: アシナガバチ毒液

成分の解析，日本薬学会第 139 年会，千葉，2019

- 2) 出口貴浩，宮本佳奈，吉岡百合，藤田貴則，村田和也：アサナ (*Pterocarpus marsupium*) 心材の抗糖化作用，日本薬学会第 139 年会，千葉，2019
- 3) 川本宏和，竹下文章，遠藤雄一，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—Amyloid β 凝集阻害および凝集物解離作用—，日本生薬学会第 66 年会，東京，2019.
- 4) 出口貴浩，山寺 聡，横田智也，遠藤雄一，村田和也：丹参エキスの β -セクレターゼ阻害作用 成分に関する研究，日本生薬学会第 66 回年会，東京，2019

(キ) 講演会その他発表（企業などの講演会も含む）

第 27 回近畿大学アンチエイジングセンター市民公開講座（講演、2019 年 10 月、遠藤）

3) 研究資金獲得状況

(イ) 受託・寄付研究

受託研究 2 件

4) 各種委員会委員などの兼務業務（学外の公的な委員）

- ・日本生薬学会関西支部委員（村田）
- ・生薬分析シンポジウム幹事（村田）

病態分子解析学研究室（多賀 淳 教授，三田村邦子 准教授，山本哲志 講師）

1）平成 31 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ク社から上市されておよそ 6 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たほか、東急百貨店経由でファンケルや HIROKO KOSHINO ブランドからプルオーバーなどの衣類も発売されている。また、加美乃素本舗より近大マグロ由来コラーゲンを使用した美容液が継続して発売しており、化粧水、保湿クリームが追加予定とのことである。

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、成分を特定し論文が掲載された。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ており、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中である。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ほか、現在では東京の百貨店でも販売を開始した。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、乳牛の飼育への利用を検討しマシン・メンテナンス・サービス社と共同出願を行なった。

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。これらについては既に本学の単願で特許出

願を行っており、今年度中に審査請求する予定である。

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 味覚糖と行い、化粧品原料製造ラインが間もなく完成し、化粧品を紀州日高漁業協同組合と共同開発している。

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したところ好調で、現在も販売を継続している。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Otake H, Yamamoto T, Deguchi S, Taga A, Nagai N., Retinal proteomic evaluation of rats following streptozotocin - injection using shotgun proteomics.
Mol Med Rep., 21, 379-386 (2020)
- 2) Sato K, Nagai N, Yamamoto T, Mitamura K, Taga A., Identification of a Novel Oligosaccharide in Maple Syrup as a Potential Alternative Saccharide for Diabetes Mellitus Patients.
Int J Mol Sci., 20, 5041 (2019)
- 3) Tanaka S, Sekiguchi M, Yamamoto A, Aizawa SI, Sato K, Taga A, Terashima H, Ishihara Y, Kodama S., Separation of Synephrine Enantiomers in Citrus Fruits by a Reversed Phase HPLC after Chiral Precolumn Derivatization.
Anal Sci., 35, 407-412 (2019)

(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) 山本哲志，三田村邦子，多賀 淳. キャピラリー電気泳動を用いた血中循

環腫瘍細胞検出法の検討.

日本薬学会第 140 年会、京都（京都国際会館） 2020 年 3 月

- 2) Yamamoto T, Mitamura K, Taga A. Development of novel circulating tumor cell detection method targeting cell surface glycosylation.

第 78 回日本癌学会学術総会、京都（京都国際会館） 2019 年 9 月

- 3) 山本哲志, 蛭子小春, 三田村邦子, 長井紀章, 多賀 淳. プロテオーム解析を用いたストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットの角膜における創傷治癒遅延機構の解析.

第 44 回日本医用マスメクトル学会年会、愛知（ウインクあいち） 2019 年 9 月

- 4) 佐藤完太, 長井紀章, 山本哲志, 三田村邦子, 多賀 淳. メープルシロップから発見されたインベルターゼ阻害効果を有する新規オリゴ糖の同定.

第 38 回日本糖質学会年会、愛知（名古屋大学） 2019 年 8 月

- 5) Yamamoto T, Kudo M, Mitamura K, Naito Z, Taga A. Identification of potential diagnostic biomarker and therapeutic target for colorectal cancer based on proteomic analysis using formalin-fixed paraffin-embedded tissue.

Asia Pacific Society for Biology and Medical Sciences (APSBMS) 2019 Annual Meeting, Hokkaido (Sapporo convention center) 2019 年 7 月

(キ) 講演会その他発表

- 1) 多賀 淳, 食べてダイエット&簡単ヨガ（コメンテーター）.

アンチエイジングフェア in OSAKA, 大阪, 2019 年 5 月.

- 2) 多賀 淳, 近畿大学と地域企業の産学連携.

近畿大学校友会石川県支部, 石川, 2019 年 10 月.

- 3) 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～アカモク由来フコイダン～.

アカモクミーティング, 和歌山, 2019 年 10 月.

- 4) 多賀 淳, 「きれい」を学ぶ化粧品と食品.

関西大学女子秀麗会楽塾 28 回, 大阪, 2019 年 11 月.

- 5) 多賀 淳, 近畿大学と地域企業の産学連携.

JAM 大阪奈良地区労使会議第 16 回定期総会, 奈良, 2019 年 12 月.

3) 研究資金獲得状況

(イ) 受託・寄付研究

受託研究：8 件

寄付研究：6 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 教授、中村 光 講師）

1) 令和元年度（平成 31 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、アミノカルコンに対して超原子化ヨウ素試薬である $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ と塩化チオニルを用いるクロロメトキシ化反応を経由した、インドール合成法の開発研究を行ってきた。本年は、その応用として活性メチレンを有する基質を用いるクロル化反応の検討を行った。インドール合成の条件に従い、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ および塩化チオニルを用いる条件で溶媒検討を行ったところ、クロロメトキシ化反応ではメタノール溶媒を用いていたが、クロル化反応ではアセトニトリルを使用した場合に最も良い結果を与えた。次に塩素源となる試薬の検討を行ったところ、インドール合成の場合と同様に塩化チオニルを用いた場合に高収率で目的物が得られることが分かった。また、様々な基質を用いた一般性についても検討を行い、さらに本試薬の組み合わせにより系中で PhICl_2 が発生することを明らかにした。

またカルコンを利用した研究として、転位反応により得られるアセタール類を複素環骨格の構築に応用してきた。これまでに酸素または窒素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、アザイソフラボン類の合成を報告している。本年は、硫黄官能基を持つカルコン類の利用について研究を行った。チオールやスルフィドは酸化剤を用いる転位反応条件には適さないため、まず転位を伴わない環化反応を種々の条件で検討した。その結果、チオールを MOM 基で保護したカルコンを用いると、反応条件により 2 種の複素環が各々選択的に得られることが分かった。酸性条件では、MOM 基の脱保護とマイケル付加が進行し、含硫黄 6 員環複素環のチオクロマン-4-オンが定量的に得られた。一方、同じ基質に 1 当量の NBS を用い反応を行うと、含硫黄 5 員環複素環から成るヘミチオインディゴが高収率で得られた。5 員環を形成する詳細な反応機構は明らかではないが、本条件を利用し機能性分子として知られるヘミチオインディゴを種々合成した。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Yuuka Hirose, Mirai Yamazaki, Misa Nogata, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa.
Aromatic Halogenation Using N-Halosuccinimide and PhSSiMe₃ or PhSSPh
J. Org. Chem. 84, 7405-7410 (2019), DOI:10.1021/acs.joc.9b00817

(カ) 学会発表

- 1) The 4th International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2019] (京都) 7 月
Selective Synthesis of Benzofuran Isomers Using Rearrangement Reaction of Hydroxychalcone and the Application to Synthesis of Natural Product
○Yuichiro Ikegami, Fei Rao, Akira Imamiya, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa.
- 2) The 4th International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2019] (京都) 7 月
New Deprotection Method of PMB Protective Group of Alcohols Using Weak Acid in CF₃CH₂OH and Remarkable Acceleration of Deprotection of PMB Protected 4-phenylbutanol. ○ Yugo Kotera, Misa Matsumura, Hiroko Kawasaki, Norihiko Yamagami, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa.
- 3) The 4th International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2019] (京都) 7 月
Aromatic Halogenation Using N-Halosuccinimide and PhSTMS or PhSSPh.
Yuuka Hirose, Mirai Yamazaki, Misa Nogata, Akira Nakamura, ○Tomohiro Maegawa.
- 4) 第 39 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」(堺市) 8 月
カルコンの転位体を利用した 3, 4-二置換イソオキサゾール類の合成について. ○木根燈子, 嘉瀬泰仁, 上西春菜, 中村 光, 前川智弘.
- 5) 第 22 回ヨウ素学会シンポジウム (千葉) 8 月
超原子価ヨウ素試薬を用いたヒドロキシカルコンのクロロメトキシ化反応とそれを利用したベンゾフラン合成
川島紀香, 中岡玖美, 岡村杏子, 中村 光, ○前川智弘.
- 6) 第 22 回ヨウ素学会シンポジウム (千葉) 8 月

超原子価ヨウ素試薬を利用したカルコン類の転位反応によるインドール及びベンゾフラン類の合成. ○中村 光, 今宮彰良, 饒 非, 池上裕一朗, 前川智弘.

- 7) 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress [27th ISHC] (京都) 9 月
Benzofuran synthesis from 2-hydroxychalcones via chloromethoxylation using hypervalent iodine reagent. Norika Kawashima, Kumi Nakaoka, Kyoko Okamura, Akira Nakamura, ○Tomohiro Maegawa.
- 8) 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress [27th ISHC] (京都) 9 月
A Convenient Synthesis of Hemithioindigo by the Cyclization of 2'-Mercaptochalcone with NBS under Mild Conditions. ○Fei Rao, Kazuchika Ukiya, Yusuke Azuma, Akira Nakamura, Tomohiro Maegawa.
- 9) 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress [27th ISHC] (京都) 9 月
Selective Synthesis of Disubstituted Isoxazole Isomers by the Rearrangement of Chalcones Mediated by Hypervalent Iodine Reagents. ○Akira Nakamura, Touko Kine, Haruna Uenishi Yasuhito Kase and Tomohiro Maegawa.
- 10) サイエンスネットワーク 2019 第 9 回院生サミット (東大阪) 10 月
メルカプトカルコンを利用した蛍光物質の合成研究. ○饒 非, 浮谷知慎, 中村 光, 前川智弘.
- 11) サイエンスネットワーク 2019 第 9 回院生サミット (東大阪) 10 月
分子内の芳香環を足掛かりとした脱保護反応における加速効果について. ○小寺優吾, 松村美沙, 川崎尋子, 山上典彦, 中村 光, 前川智弘.
- 12) サイエンスネットワーク 2019 第 9 回院生サミット (東大阪) 10 月
天然物 Puerariafuran の合成研究. ○池上裕一朗, 饒 非, 中村 光, 前川智弘.
- 13) 第 69 回 日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 10 月
PhSTMS と N-halosuccinimide を用いたアルデヒド由来の環状アセタールからエステルへの変換反応. 岡本由以菜, ○田頭絢菜, 野方美沙, 中村 光, 前川智弘.
- 14) 第 69 回 日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸) 10 月
経口投与化を目指したペメトレキセドメドキシミルエステルプロドラッグの研究. ○三好加純, 葉山 登, 稲本浄文, 宮崎杏奈, 中村 光, 前川智弘, 大鳥 徹, 松山賢治, 来海徹太郎.
- 15) 第 45 回反応と合成の進歩シンポジウム (岡山・倉敷) 10 月

メルカプトカルボンとハロゲン化剤を利用したヘミチオインディゴ類の合成について. ○中村 光, 饒 非, 浮谷知慎, 東 祐輔, 前川智弘.

16) 第 45 回反応と合成の進歩シンポジウム (岡山・倉敷) 10 月

アニリン誘導体とフェニルビニルケトンの酸化的カップリング反応による直接的なカルボン合成法の開発. ○前川智弘, 水井亮太, 浦崎美希, 藤村一真, 中村 光, 三木康義.

17) 第 12 回臭素化学懇話会年会 (新潟) 11 月

フェニルチオトリメチルシランと 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.

18) 日本薬学会 第 140 回年会 (京都) 3 月

10-カンファースルホン酸を用いた温和な条件下での PMB 基の脱保護. ○松村美沙, 小寺優吾, 川崎尋子, 山上典彦, 中村 光, 前川智弘.

19) 日本薬学会 第 140 回年会 (京都) 3 月

PhSTMS と N-halosuccinimide を用いたアルデヒド由来の環状アセタールからエステルへの変換反応. ○田頭絢菜, 岡本由以菜, 野方美沙, 中村 光, 前川智弘.

20) 日本薬学会 第 140 回年会 (京都) 3 月

ボロン酸触媒を用いたイソインドリノン類のアルキン置換反応の開発. 中村 光, ○上西春菜, 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」
- 2) 若手研究 「N-ヒドロキシアミンの特性に基づく官能基選択的反応の開発」

4) 各種委員会委員などの兼務業務 (学外の公的な委員)

- ・薬学教育協議会有機化学系教科担当教員会議委員

編集委員

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

令和 2 年 3 月 13 日 発行

近畿大学薬学総合研究所報告 第 28 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

