

近畿大学
薬学総合研究所報告

Bulletin of

**Pharmaceutical Research and
Technology Institute**

No. 29 2021

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 29 号 (令和 2 年度)
Bulletin of Pharmaceutical Research and Technology Institute,
No. 29 (2021)

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	7
3) 先端バイオ医薬研究室	21
4) 生物薬剤学研究室	30
5) 有機薬化学研究室	36
6) 病態薬理学研究室	41
7) 分子医療・ゲノム創薬学研究室	46
8) 薬品分析学研究室	53
9) 創薬分子設計学研究室	57
11) 公衆衛生学研究室	61
12) 薬用資源学研究室	68
13) 病態分子解析学研究室	71
14) 医薬品化学研究室	75

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 16 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、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 13 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）
- ・ 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、新型コロナウイルス感染症の影響で、学会の開催中止による Web 要旨の公開およびオンライン開催等で対応された。

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

- ・令和2年9月8日、森川教授が＜近畿大学コア研究＞健康長寿・未病効果が期待できる新たな機能性食品の開発をめざした実践研究&＜“オール近大” 新型コロナウイルス感染症対策支援プロジェクト＞ジョイントキックオフシンポジウム（大阪，近畿大学東大阪キャンパス）を開催しました。
- ・令和2年11月7日、大学での基礎研究をもとにした特定保健用食品／機能性表示食品の開発．中央区民カレッジ（まなびのコース）連携講座③-8「セルフメディケーション」における食事・サプリメント・薬との意外な関係（東京，近畿大学東京センター）において講演をしました。

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2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) 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、4) 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

一昨年度より開始した「平成の採薬使事業」プロジェクトは、本年度が最終年であり、奈良県吉野町に自生している竹節人参（吉野人参）クローン苗の大量増殖のための基礎的研究を実施した。今回、吉野地方には古くから多くのトチバニンジン〔竹節人参（トチバニンジン）〕が自生しており、さらに、トチバニンジンに似た直根型人参（吉野人参）が存在することが報告されている。しかし、野迫川村で発見されたトチバニンジンとは個体数が少なく、種子による個体数の増加が難しい他、自然環境の変化や乱獲により個体数の減少が大きな問題となっている。そこで、本プロジェクトでは、野迫川村に自生している直根型トチバニンジン（吉野人参）について、組織培養技術を活用して効率的な多芽体形成および不定胚形成の条件を検討し、吉野人参の大量生産することを目的とした。

今回、トチバニンジンの種子について、不定胚形成を目的とした組織培養の培養条件を明らかにした。果実部を含む滅菌種子を用いたところ、種子切断面からカルスが誘導し、さらに、多数の不定胚が分化した。不定胚は、赤色の熟した種子より、緑色の未熟種子の切断面から分化する傾向があり、未熟の果皮（pericarp）組織が不定胚の分化に有効であると考えられた。カルス組織あたり、20 ～ 50 個の不定胚が分化したことから、本培養条件を用いることで大量の不定胚形成ならびにトチバニンジン個体の増殖が可能であることが示された。しかし、未熟種子を用いることで培養段階での雑菌の出現を抑制させることが今後の課題である。一方、催芽処理し、無菌化した種子の発芽率は高く、これらから成長した幼苗は不定胚分化の材料に適していると考えられた。今回、幼苗の切片からは不定胚は分化せず、毛状根が誘導される傾向であった。しかし、トチバニンジンの根には主要成分であるチクセツサポニン IV が蓄積しており、このような毛状根を大量培養することで、チクセツサポニン IV を効率的に生産できる可能性が示された。以上、今回

明らかにした組織培養条件により、不定胚形成による直根型トチバニンジン（吉野人参）の効率的な大量生産の可能性を示すことができた。

一方、オール近大”新型コロナウイルス感性症対策支援プロジェクト「近畿大学発“市民と築く真なる実学の府 ボーダレルラボ”の構築」が採択され、その研究テーマの 1 つである、河内木綿の遺伝子解析・分類を試みた。河内木綿は東大阪市や八尾市の地域で古くから栽培されていた有用種であるが、そのルーツについては不明であり、それらを特定の DNA の配列を解析することで分子進化系統学的な解析を行った。これらを明らかにすることで、河内木綿のブランド化や新しい産業の創出に貢献できると考えている。

2) アンチエイジング作用を有するサプリメントの開発研究

LED 光源、温度などの特殊培養技術を確立することにより、薬用植物の培養液中に分泌される新たな有用物質を探索した。これらをヒト培養細胞に処理したところ、新たな機能を示すことが証明された。現在詳細な解析を行っている。

3) 浮遊生物（ウイルス、細菌）の捕捉を目的とした静電場スクリーンの開発

コロナウイルスの感染防止のため、室内の定期的な換気が効果的であると報告されている。しかし、冬期を除く大半の季節において、窓や扉の解放することにより、野外から浮遊生物や花粉が侵入し、新たな 2 次問題が発生している。今回、オール近大”新型コロナウイルス感性症対策支援プロジェクト「コロナウイルス対策における誘電体空間遮蔽装置「静電ブラインド」の提案」が採択され、このテーマの協力企業により、静電ブラインドを製作、学内教室の窓枠に設置を進めている。これにより、窓を解放された教室内は浮遊生物の侵入がないため、快適な教育空間を提供することができる。現在、静電ブラインドの設置後の浮遊生物の侵入率を調査している。

さらに、静電場スクリーン装置を改良し、ヒトに感染性のないウイルスを用いた捕捉実証試験を実施している。

4) 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。本年度は廃棄物から目的成分抽出法が確立されたので、特定の酵素のバイオリアクターによる大量生産、さらに、変換効率について明

らかにした。得られた変換物質の生理活性については、様々なヒト培養細胞を使用した増殖効果、さらに遺伝子発現解析なども実施した。今後はこれらの変換成分について、さらに調査を行う予定である。

2) 論文報告

(ア) 著書

- 1) スパイス・ハーブの機能と応用：アヤメ科(サフラン)
シーエムシー出版 (2020) (共著)

(ウ) 原著論文

- 1) Y. Takikawa, T. Takami, K. Kakutani.
Body Water-Mediated Conductivity Actualizes the Insect-Control Functions of Electric Fields in Houseflies.
Insects, 11 (9), 561 (2020)
- 2) Y. Matsuda, Y. Takikawa, K. Kakutani, T. Nonomura, H. Toyoda
Analysis of Pole-Ascending–Descending Action by Insects Subjected to High Voltage Electric Fields
Insects, 11 (3), 187 (2020)
- 3) 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)

(オ) 特許等知的財産

- 1) 花粉粒捕捉装置：特許第 6718846 号
- 2) 静電殺虫方法及び静電殺虫装置：特許第 67496605 号
- 3) 静電場発生装置、飛動生物除去装置及び作物保護装置：特許第 6713620 号

(カ) 学会発表

- 1) 角谷晃司、西野恵理、金丸真也. 廃棄素材を用いた carotenoid 開裂酸化酵素 2 による crocetin dialdehyde ならびに crocetin の効率的な産生.
日本農芸化学会 2020 年度大会 (福岡) 3 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)

(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 2 年度)

2) ファルマクリエ神戸

高付加価値植物の組織培養生産技術の確立による新たな有用物質の探索 (令和 2 年度)

3) 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 2 年度)

(ウ) その他

1) 全学横断型研究プロジェクト

研究クラスター③環境・エネルギー・再生

静電場技術を利用した環境改善技術の開発 (提案者：角谷晃司)

2) オール近大”新型コロナウイルス感性症対策支援プロジェクト

新型コロナウイルス対策における誘電体空間遮蔽装置「静電ブラインド」の提案【代表：松田克礼 農学部】(農学部 2 名，薬学総合研究所 1 名，先端技術総合研究所 1 名)

3) オール近大”新型コロナウイルス感性症対策支援プロジェクト

近畿大学発“市民と築く真なる実学の府 ボーダレルラボ”の構築【代表：日置智津子 社会連携推進センター】(社会連携推進センター 1 名，薬学総合研究所 2 名)

食品薬学研究室（森川敏生 教授、二宮清文 准教授）

1) 令和2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。

令和2年のおもな活動として、29 件の学会発表をするとともに、学術誌に1 報の論説 (editorial) と 9 報の論文および 4 編の著書を報告した。学会発表のうち、令和2年8月29-30日にWeb開催されまし第37回和漢医薬学会学術大会において、3 件の発表が優秀発表賞を受賞 [口頭発表 (O-02) : ヒロハセネガの室内型植物工場での水耕栽培と種子発芽条件の検討(三進金属工業株式会社戦略的研究基盤センターおよび大阪大学薬学部などとの共同研究), ポスター発表 (P-22) 近藤 衷 (医療薬学科5年): オウゴンに含有されるフラボノイド成分の中性脂肪蓄積抑制作用, (P-27) 羅 鳳琳 (薬学研究科薬科学専攻博士後期課程1年): 防己黄耆湯および大柴胡湯の女性ホルモン調節作用] しました。また、令和2年10月10日にWeb開催されました第70回日本薬学会関西支部大会において、優秀ポスター発表賞を受賞しました [(P28) 池田英雅 (医療薬学科5年): オウゴンに含有されるフラボノイド成分の中性脂肪蓄積抑制作用]。また、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】を新たに採択 [研究課題: 健康長寿・未病効果が期待できる新たな機能性食品の開発をめざした実践研究] いただくとともに、共同研究者として参画している“オール近大”新型コロナウイルス感染症対策支援プロジェクト [ポストコロナ時代に活かす Kindai Library 2.0 プロジェクト (代表研究者: 白木琢磨 (生物理工学部), 近畿大学発”市民と築く真なる実学の府 ボーダーレスラボ”の構築 (代表研究者: 日置智津子 (社会連携推進センター))] とのジョイントキックオフシンポジウムの開催 (於: 東大阪キャンパス, 令和2年9月8日) や、近畿アルミニウム表面処理研究会特別講演会 2020 (令

和 2 年 10 月 26 日) および東京都中央区主催の中央区民カレッジ (まなびのコース) 連携講座③-8 「セルフメディケーション」における食事・サプリメント・薬との意外な関係(於:近畿大学東京センター, 令和 2 年 11 月 7 日)において講演をおこなった.

また, 二宮清文准教授が令和 2 年 9 月 1 日付けで就実大学薬学部教授へ栄転された.

2) 論文報告

(ア) 著書

- 1) 森川敏生 (分筆): 薬草ガイドブック 野外編 (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), 2020.4.
- 2) Toshio Morikawa ed. Chemopreventive Activities of Phytochemicals. Printed Edition of the Special Issue Published by *Int. J. Mol. Sci.*, MDPI (Basel, Switzerland), 2020.6.
<https://doi.org/10.3390/books978-3-03936-504-3>
- 3) Tao Wang, Satoru Tamura, Toshio Morikawa eds. Discovery and total synthesis of bio-functional natural products from traditional medicinal plants. Published in *Front. Chem.*, Frontiers Research Topics (Lausanne, Switzerland), 2020.10.
<https://doi.org/10.3389/978-2-88966-086-5>
- 4) 森川敏生 (監修): スパイス・ハーブの機能と応用. シーエムシー出版 (東京), 2020.10.27. ISBN 978-4-7813-1521-8
- 5) 森川敏生 (分筆): スパイス・ハーブの機能と応用. 第 1 章 スパイス・ハーブの歴史と分類. シーエムシー出版 (東京), pp. 3-16, 2020.10.27. ISBN 978-4-7813-1521-8

(ウ) 原著論文

- 1) Toshio Morikawa, Yusuke Nakanishi, Naoki Inoue, Yoshiaki Manse, Hideyuki Matsuura, Shinya Hamasaki, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka, 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>
- 2) Toshio Morikawa, Fenglin Luo, Yoshiaki Manse, Hidemi Sugita, Shunsuke Saeki, Saowanee Chaipech, Yutana Pongpiriyadacha, Osamu Muraoka,

- Kiyofumi Ninomiya. Geranylated coumarins from Thai medicinal plant *Mammea siamensis* with testosterone 5 α -reductase inhibitory activity.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00199>
- 3) Toshio Morikawa, Naoki Inoue, Yusuke Nakanishi, Yoshiaki Manse, Hideyuki Matsuura, Kenji Okino, Shinya Hamasaki, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka, Kiyofumi Ninomiya. Collagen synthesis-promoting and collagenase inhibitory activities of constituents isolated from the rhizomes of *Picrorhiza kurroa* Royle ex Benth.
Fitoterapia, **143**, 104584 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104584>
 - 4) Wei Zhang, Jingyan Guo, Dongmei Wang, Shumeng Ren, Huiming Hua, Toshio Morikawa, Yingni Pan, Xiaoqiu Liu. Effect of CYP3A inducer/inhibitor on pharmacokinetics of five alkaloids in *Evodiae Fructus*.
Chem.-Biol. Interact., **327**, 109146 (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109146>
 - 5) Tsuyoshi Takara, Kazuo Yamamoto, Naoko Suzuki, Shinichiro Yamashita, Shinichiro Iio, Hayata Noguchi, Toshihiro Kakinuma, Asami Baba, Saya Yamamoto, Toshio Morikawa, Shogo Takeda, Hiroshi Shimoda. Moriche Palm (*Aguaje*) extract improves indefinite complaints in Japanese females: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial.
Funct. Food Health Dis., **10**, 379–396 (2020).
<https://www.doi.org/10.31989/ffhd.v10i9.742>
 - 6) Fenglin Luo, Hidemi Sugita, Kenichi Muraki, Shunsuke Saeki, Saowanee Chaipech, Yutana Pongpiriyadacha, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa. Anti-proliferative activities of coumarins from the Thai medicinal plant *Mammea siamensis* (Miq.) T. Anders. against human digestive tract carcinoma cell lines.
Fitoterapia, **148**, 104780 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104780>
 - 7) Masakazu Kobayashi, Junji Akaki, Kiyofumi Ninomiya, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa, Masato Odawara. Dose-dependent suppression of postprandial hyperglycemia and improvement of blood glucose parameters by *Salacia chinensis* extract: two randomized, double-blind placebo-controlled studies.
J. Med. Food, **24**, 10–17 (2021). <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.4751>
 - 8) Yoshiaki Manse, Fenglin Luo, Kazuhiro Kato, Akane Okazaki, Eriko Okada-Nishida, Mitsuhiro Yanagida, Sho Nakamura, Toshio Morikawa.

Ent-Kaurane type diterpenoids from *Isodonis Herba* activates human hair follicle dermal papilla cells proliferation *via* the Akt/GSK-3 β / β -catenin transduction pathway.

J. Nat. Med., **75**, 326–338 (2021).

<https://doi.org/10.1007/s11418-020-01477-8>

- 9) Katsuki Takashima, Mika Sakano, Eri Kinouchi, Shinya Nakamura, Shinsuke Marumoto, Fumihiko Ishikawa, Kiyofumi Ninomiya, Isao Nakanishi, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe. Elongation of the side chain by linear alkyl groups increases the potency of salacinol, a potent α -glucosidase inhibitor from the Ayurvedic traditional medicine “Salacia,” against human intestinal maltase.

Bioorg. Med. Chem. Lett., **33**, 127751 (2021).

<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127751>

- 10) Fumihiko Ishikawa, Aiko Hirano, Yuuto Yoshimori, Kana Nishida, Shinya Nakamura, Katsuki Takashima, Shinsuke Marumoto, Kiyofumi Ninomiya, Isao Nakanishi, Weijia Xie, Toshio Morikawa, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe. Ligand compatibility of salacinol-type α -glucosidase inhibitors toward the GH31 family.

RSC Adv., **11**, 3221–3225 (2021). <https://doi.org/10.1039/D0RA10038B>

(エ) その他の著作など

論説 (Editorial)

- 1) Toshio Morikawa, Satoru Tamura, Tao Wang. Editorial: discovery and total synthesis of bio-functional natural products from traditional medicinal plants.

Editorial on the Research Topic, eBook として発刊

Front Chem., **8**, 650 (2020). <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00650>

プロシーディング

- 1) 二宮清文, 井上尚樹, 北垣和華, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ (*Jasminum sambac*, 花部) の糖消費亢進活性成分.
第 37 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 96, P-04 (2020).
- 2) 羅 鳳琳, 橋本統星, 赤木淳二, 荒井哲也, 二宮清文, 森川敏生. 防己黄耆湯及び大柴胡湯の女性ホルモン調節作用.
第 37 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 108, P-27 (2020).
- 3) 山本紗也, 池田英雅, 赤木淳二, 田中貴大, 荒井哲也, 二宮清文, 森川敏生. 防風通聖散およびその構成生薬の肝臓内中性脂肪低減作用.
第 37 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 105, P-21 (2020).

- 4) 近藤 衷, 山本紗也, 池田英雅, 赤木淳二, 荒井哲也, 二宮清文, 森川敏生. オウゴンに含有されるフラボノイド成分の中性脂肪蓄積抑制作用. 第 37 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 105, P-22 (2020).
- 5) 藤本社史, 佐々木将太郎, 熊内雅人, 上西潤一, 福田陽一, 森川敏生, 平田收正, 赤井周司. ヒロハセネガ (*Polygala senega* L. var. *latifolia* Torr. et A. Gray) の室内型植物工場での水耕栽培と種子発芽条件の検討. 第 37 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 73, O-02 (2020).
- 6) 徐 尹, 藤本社史, 佐々木将太郎, 熊内雅人, 上西潤一, 福田陽一, 平田收正, 赤井周司, 森川敏生. ミシマサイコ (*Bupleurum falcatum* L.) の室内型植物工場での水耕栽培に関する研究. 第 37 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 96, P-03 (2020).
- 7) 萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 加藤和寛, 岡崎 茜, 岡田枝里子, 柳田満廣, 中村翔, 森川敏生. 延命草由来 Enmein のヒト毛乳頭細胞増殖促進作用の解析. 第 62 回天然有機化合物討論会 講演要旨集, pp. 679—683, P3-22 (2020).
- 8) 徐 尹, 今野拓哉, 二宮清文, 吉川雅之, 松田久司, 森川敏生. サイコ (*Bupleurum falcatum* L., 根) の新規サポニン成分および肝保護作用. 第 64 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, 2PIV-4, pp. 255—257 (2020).
- 9) 羅 鳳琳, 萬瀬貴昭, 杉田秀美, 佐伯竣介, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 二宮清文, 森川敏生. タイ天然薬 *Mammea siamensis* の 5 α -リダクターゼ阻害活性成分. 第 64 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, 2PIV-5, pp. 258—260 (2020).
- 10) 山本紗也, 塩谷美幸, 二宮清文, 森川敏生. セリ科植物センキュウ (*Cnidium officinale*) に含まれるフタリド成分の中性脂肪低減作用. 第 64 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, 2PIV-3, pp. 252—254 (2020).

(オ) 特許等知的財産

- 1) 発明の名称：自己免疫疾患の改善用組成物 Composition for improving autoimmune disease
出願人：学校法人近畿大学
発明者：西田升三, 椿 正寛, 武田朋也, 田邊元三, 森川敏生
出願番号：特願 2018-237688 (2018年12月19日)

国際出願番号：PCT／JP2020／049939（2019年12月19日）

国際公開番号：WO／2020／130102（2020年6月25日）

- 2) 発明の名称：悪性腫瘍疾患の改善用組成物 Composition for ameliorating malignant tumor disease

出願人：学校法人近畿大学

発明者：西田升三，椿 正寛，武田朋也，田邊元三，森川敏生

出願番号：特願2019-021877（2019年2月8日）

国際出願番号：PCT／JP2020／005170（2020年2月10日）

国際公開番号：WO／2020／162638（2020年8月13日）

- 3) 発明の名称：発毛促進剤

出願人：株式会社加美乃素本舗

出願人：学校法人近畿大学

発明者：萬瀬貴昭，柳田満廣，中村 翔，森川敏生

出願番号：特願2020-143735（2020年8月27日）

（カ） 学会発表

- 1) 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 limonoid の HepG2 細胞における脂質代謝促進活性およびその作用機序．

日本薬学会第 140 年会（京都），2020.3.25-28.（国内・口頭）

- 2) 萬瀬貴昭，加藤和寛，岡田枝里子，岡崎 茜，柳田満廣，中村 翔，森川敏生．延命草由来 Enmein のヒト毛乳頭細胞における血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 産生促進作用．

日本薬学会第 140 年会（京都），2020.3.25-28.（国内・口頭）

- 3) 近藤 衷，山本紗也，池田英雅，赤木淳二，荒井哲也，二宮清文，森川敏生．オウゴンに含有されるフラボノイド成分の中性脂肪蓄積抑制作用．

日本薬学会第 140 年会（京都），2020.3.25-28.（国内・ポスター）

- 4) 橋本統星，羅 鳳琳，赤木淳二，荒井哲也，山崎寛生，二宮清文，森川敏生．漢方薬「防己黄耆湯」及び「大柴胡湯」の女性ホルモン調節作用．

日本薬学会第 140 年会（京都），2020.3.25-28.（国内・ポスター）

- 5) 森川敏生, 池田英雅, 山本紗也, 赤木淳二, 田中貴大, 荒井哲也, 二宮清文. 漢方薬「防風通聖散」およびその構成生薬エキスの肝細胞内中性脂肪低減作用.
日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.25-28. (国内・ポスター)
- 6) 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イド配糖体.
日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.25-28. (国内・ポスター)
- 7) 石川聡史, 羅 鳳琳, 王 涛, 陳 安新, 二宮清文, 森川敏生. 雪菊頭状花部のアロマターゼ阻害活性成分の探索.
日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.25-28. (国内・ポスター)
- 8) 塩谷友梨, 石川文洋, 森川敏生, 二宮清文, 田邊元三. 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.
日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.25-28. (国内・ポスター)
- 9) 須佐美陽子, 松尾一彦, 森川敏生, 中山隆志. ヨウバイヒのメタノール抽出物によるアトピー生皮膚炎の改善効果.
日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.25-28. (国内・口頭)
- 10) 二宮清文, 久保航平, 坂本裕介, 鴨池彰久, 森川敏生. 山椒 (*Zanthoxylum piperitum*, 果皮) 含有成分の TNF- α 誘発細胞障害抑制活性.
第 74 回日本栄養・食糧学会大会 (仙台), 2020.5.15-17. (国内・口頭)
- 11) 二宮清文, 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 村岡 修, 森川敏生. コウズク (*Alpinia galanga*, 果実) 含有フェニルプロパノイド成分の抗炎症作用.
第 74 回日本栄養・食糧学会大会 (仙台), 2020.5.15-17. (国内・口頭)
- 12) 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) 含有成分のインスリン様糖消費促進活性.
第 74 回日本栄養・食糧学会大会 (仙台), 2020.5.15-17. (国内・口頭)
- 13) 田中貴大, 赤木淳二, 荒井哲也, 池田英雅, 近藤 衷, 山本紗也, 二宮清文, 森川敏生, 井上 誠. 高脂肪食肥満モデルマウスにおける漢方薬「防風通聖散」の白色脂肪組織のベージュ化作用.
第 43 回日本基礎老化学会大会 (長崎), 2020.5.27-29. (国内・口頭)
- 14) 二宮清文, 井上尚樹, 北垣和華, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ (*Jasminum sambac*, 花部) の糖消費亢進活性成分.
第 37 回和漢医薬学会学術大会 (京都), 2020.8.29-30. (国内・ポスター)
- 15) 羅 鳳琳, 橋本統星, 赤木淳二, 荒井哲也, 二宮清文, 森川敏生. 防己黄耆湯及び大柴胡湯の女性ホルモン調節作用.

- 第 37 回和漢医薬学会学術大会（京都），2020.8.29-30.（国内・ポスター）**優秀発表賞**
- 16) 山本紗也，池田英雅，赤木淳二，田中貴大，荒井哲也，二宮清文，森川敏生．防風通聖散およびその構成生薬の肝臓内中性脂肪低減作用．
第 37 回和漢医薬学会学術大会（京都），2020.8.29-30.（国内・ポスター）
- 17) 近藤 衷，山本紗也，池田英雅，赤木淳二，荒井哲也，二宮清文，森川敏生．オウゴンに含有されるフラボノイド成分の中性脂肪蓄積抑制作用．
第 37 回和漢医薬学会学術大会（京都），2020.8.29-30.（国内・ポスター）**優秀発表賞**
- 18) 藤本祉史，佐々木将太郎，熊内雅人，上西潤一，福田陽一，森川敏生，平田収正，赤井周司．ヒロハセネガ (*Polygala senega* L. var. *latifolia* Torr. et A. Gray) の室内型植物工場での水耕栽培と種子発芽条件の検討．
第 37 回和漢医薬学会学術大会（京都），2020.8.29-30.（国内・口頭）**優秀発表賞**
- 19) 徐 尹，藤本祉史，佐々木将太郎，熊内雅人，上西潤一，福田陽一，平田収正，赤井周司，森川敏生．ミシマサイコ (*Bupleurum falcatum* L.) の室内型植物工場での水耕栽培に関する研究．
第 37 回和漢医薬学会学術大会（京都），2020.8.29-30.（国内・ポスター）
- 20) 萬瀬貴昭，羅 鳳琳，加藤和寛，岡崎 茜，岡田枝里子，柳田満廣，中村翔，森川敏生．延命草由来 Enmein のヒト毛乳頭細胞増殖促進作用の解析．
第 62 回天然有機化合物討論会（名古屋），2020.9.22-24.（国内・ポスター）
- 21) 橋本統星，赤木淳二，荒井哲也，羅 鳳琳，二宮清文，森川敏生．女性のライフステージを想定した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 41 回日本肥満学会（富山），2020.10.2-3.（国内・口頭）
- 22) 池田英雅，近藤 衷，山本紗也，荒井哲也，二宮清文，森川敏生．オウゴンに含有されるフラボノイド成分の中性脂肪蓄積抑制作用．
第 70 回日本薬学会関西支部大会（立命館大学，オンライン）．
2020.10.10.（国内・ポスター）**優秀ポスター発表賞**
- 23) 濱崎真也，萬瀬貴昭，井上尚樹，松浦豪之，村岡 修，吉川雅之，森川敏生．胡黄連含有成分のコラーゲン産生促進および分解抑制作用．
第 70 回日本薬学会関西支部大会（立命館大学，オンライン）．

- 2020.10.10. (国内・ポスター)
- 24) 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 森 裕樹, 村岡 修, 二宮清文, 森川敏生. コウズク由来抗炎症作用成分とその構造活性相関.
第 70 回日本薬学会関西支部大会 (立命館大学, オンライン).
2020.10.10. (国内・ポスター)
- 25) 徐 尹, 今野拓哉, 二宮清文, 吉川雅之, 松田久司, 森川敏生. サイコ (*Bupleurum falcatum* L., 根) の新規サポニン成分および肝保護作用.
第 64 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (浜松),
2020.10.24-26. (国内・口頭)
- 26) 羅 鳳琳, 萬瀬貴昭, 杉田秀美, 佐伯竣介, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 二宮清文, 森川敏生. タイ天然薬 *Mammea siamensis* の 5α -リダクターゼ阻害活性成分.
第 64 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (浜松),
2020.10.24-26. (国内・口頭)
- 27) 山本紗也, 塩谷美幸, 二宮清文, 森川敏生. セリ科植物センキュウ (*Cnidium officinale*) に含まれるフタリド成分の中性脂肪低減作用.
第 64 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (浜松),
2020.10.24-26. (国内・口頭)
- 28) 橋本統星, 山口朋子, 赤木淳二, 荒井哲也, 羅 鳳琳, 二宮清文, 森川敏生. 更年期後の肥満や骨量低下に対するエストロゲン様作用を有する漢方薬の有効性評価.
第 35 回日本女性医学学会学術集会 (東京), 2020.11.21-22. (国内・口頭)
- 29) 山口朋子, 橋本統星, 赤木淳二, 荒井哲也, 羅 鳳琳, 二宮清文, 森川敏生. 更年期肥満に対する漢方薬「防己黄耆湯」の抗肥満作用および活性寄与成分の検討.
第 35 回日本女性医学学会学術集会 (東京), 2020.11.21-22. (国内・口頭)

(キ) 講演会その他発表

- 1) 森川敏生
加齢に伴う脂肪蓄積改善に資する天然資源の探索
2020 年臨床漢方薬理研究会大会 (第 115 回例会) (京都, キャンパスプラザ京都), 2020.2.23.
主催: 臨床漢方薬理研究会

- 2) 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 3 報） - 栽培期間の異なる水耕栽培ミシマサイコ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 7 回研究会（大阪，大阪大学大学院薬学研究科），2020.2.26.
- 3) 森川敏生
「植・食，健康」産業支援プロジェクト.
令和元年度 ACT（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），2020.3.4.
- 4) 森川敏生
日本薬局方におけるサイコとセネガの基準.
薬用植物栽培の取り組み；実務者会議（愛知，M 式水耕研究所），2020.5.30.
- 5) 森川敏生
「植・食，健康」産業支援プロジェクト.
第 2 回オープン ACT プロジェクト紹介_パネリスト（Web），2020.6.30.
- 6) 森川敏生
＜近畿大学コア研究＞健康長寿・未病効果が期待できる新たな機能性食品の開発をめざした実践研究&＜“オール近大”新型コロナウイルス感染症対策支援プロジェクト＞ジョイントキックオフシンポジウム. (大阪，近畿大学東大阪キャンパス)，2020.9.8.
- 7) 森川敏生
高付加価値化をめざした薬用・食用植物の機能性評価.
薬用植物栽培の取り組み；第 3 回実務者会議（愛知，M 式水耕研究所），2020.10.3.
- 8) 森川敏生
コロナ禍の社会変化に対応した食養生-手軽な食材によび炭水化物の食べ重ねにご注意-.
近畿アルミニウム表面処理研究会 特別講演会 2020 (Web) ， 2020.10.26.
主催：近畿アルミニウム表面処理研究会
- 9) 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／機能性表示食品の開発.
中央区民カレッジ（まなびのコース）連携講座③-8「セルフメディケーション」における食事・サプリメント・薬との意外な関係（東京，近畿大学東京センター），2020.11.7.

主催：中央区民文化・生涯教育課

10) 森川敏生

水耕および土耕栽培ヒロハセネガの成分比較＜中間報告＞.

薬用植物栽培の取り組み;第 3 回実務者会議(愛知, M 式水耕研究所),
2020.12.4.

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 (令和 3) 年度)

課題番号：18K06726

交付金額：2020 年度 1,040 千円 (直接経費：800 千円，間接経費：240 千円)

[2018 年度 1,560 千円 (直接経費：1,200 千円，間接経費：360 千円)；2019

年度 1,170 千円 (直接経費：900 千円，間接経費：270 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 (令和 3) 年度)

課題番号：18K06739

交付金額 2020 年度 910 千円 (直接経費：700 千円，間接経費：210 千円) [2018

年度 1,820 千円 (直接経費：1,400 千円，間接経費：420 千円)；2019 年度

1,300 千円 (直接経費：1,000 千円，間接経費：300 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

K19013：平成 31 年 4 月 1 日～令和 2 年 3 月 31 日，500 千円

2) 森川敏生

K19021：平成 31 年 4 月 19 日～令和 2 年 3 月 31 日，500 千円

3) 森川敏生

K19063：令和元年 11 月 19 日～令和 2 年 9 月 30 日，500 千円

4) 森川敏生

K19070：令和 2 年 1 月 28 日～令和 2 年 11 月 30 日，1,000 千円

5) 森川敏生

K20020：令和 2 年 4 月 6 日～令和 3 年 3 月 31 日，500 千円

6) 森川敏生

K20036：令和 2 年 6 月 17 日～令和 4 年 5 月 31 日，1,000 千円

以上，民間企業から寄附研究として 6 件（4,000 千円）

7) 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

8) 森川敏生

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

9) 森川敏生

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

10) 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

11) 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

12) 森川敏生

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

13) 森川敏生

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

14) 森川敏生

J20049：令和 2 年 4 月 1 日～令和 3 年 3 月 31 日，500 千円

15) 森川敏生

J20070：令和 2 年 7 月 15 日～令和 3 年 3 月 31 日，1,236 千円

16) 森川敏生

J20092：令和 2 年 12 月 1 日～令和 3 年 11 月 30 日，1,000 千円

以上，民間企業から受託研究として 10 件（7,557 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：健康長寿・未病効果が期待できる新たな機能性食品の開発をめざした実践研究

研究期間：令和 2 年度～ 4 年度

課題番号：KD2003

交付金額：令和2年度3,200千円（令和3年度2,400千円，令和4年度2,400千円）

- 2) 研究代表者：日置智津子（共同研究者：森川敏生）
名称：“オール近大”新型コロナウイルス感染症対策支援プロジェクト
研究題目：近畿大学発”市民と築く真なる実学の府 ボーダーレスラボ”の構築
- 3) 研究代表者：白木琢磨（共同研究者：森川敏生）
名称：“オール近大”新型コロナウイルス感染症対策支援プロジェクト
研究題目：ポストコロナ時代に活かす Kindai Library 2.0 プロジェクト
- 4) 研究代表者：西田升三（共同研究者：森川敏生）
名称：“オール近大”新型コロナウイルス感染症対策支援プロジェクト
研究題目：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) での死亡率を激減させる新規薬剤の開発-サイトカインストームの機序解明とその阻害薬の開発-

4) 各種委員会委員などの兼務業務（学外の公的な委員）

森川敏生

- 1) 大阪大学薬学部非常勤講師（担当科目：漢方薬学）
- 2) 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2020年3月まで），庶務理事（2020年4月から）
- 3) 和漢医薬学会評議員・代議員（2014年9月から），理事（2020年9月から）
- 4) 日本食品化学学会評議員（2017年1月から2020年12月まで）
- 5) 京都漢方研究会理事（2014年4月から）
- 6) 生薬品質集談会（2019年1月から）
- 7) 日本生薬学会学会誌編集委員（2014年4月から）
- 8) 日本食品化学学会編集委員（2016年1月から）
- 9) *Traditional & Kampo Medicine* 誌 (Wiley), Editorial Board Member (Basic Research Area)（2017年8月から），Chief Editor (Basic Research Area)（2020年9月から）
- 10) *Molecules* 誌 (MDPI), Editorial Board Member（2019年7月から2020年12月まで）
- 11) *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）

- 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 37 回和漢医薬学会学術大会実行委員

先端バイオ医薬研究室（森山博由 准教授）

1) 令和2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) 脂肪由来間葉系幹細胞の分化能および皮膚分化における数理解的解析系（複雑系）モデルの開発、(2) 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、(3) 皮膚発生の根幹に関わる新規責任遺伝子の発見、(4) 低酸素応答代謝経路研究より派生したアルゴリズムの開発、(5) 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) 間葉系幹細胞および皮膚組織構築に関する *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* ならびに組織培養や 3 次元組織構成から得られた統合的な実験データを用いた数理解的解析系（複雑系）モデルの開発では、主に培養細胞レベルでの精緻数値化ならびに統計解析、および数理予想モデルによる皮膚構築シ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、歪み、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。また、ヒト脂肪のリポーマ（脂肪腫）の発生モデルならびに乾癬疾患をベースに基礎的なシュミレーションプログラム（シュミレータ）を構築した。現状では、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の継続を得るに至った。

(2) 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、病態との関わりについて解析した成果を投稿中である。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、幾つかの総説や寄稿や取材の依頼を頂いた（著書の項目参照）。また、京都大学医学部、関西医科大学との共同研究による、細胞の圧力ストレスセンサー応答に関わる研究について、生理的なアポトーシスに依存的または非依存的な細胞死の誘導における新知見について論文を発表した（論文の項目参照）。

(3) 皮膚発生の根幹に関わる新規責任遺伝子の探索により発見した新規遺伝子の、**Inducible-conditional** ノックアウトマウス解析から、皮膚形成不能という大きな表現型を得ている。本年度は、そのメカニズムについてオーム解析を実施し、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、の関与、さらに、皮膚発生および形成過程で既知のメカニズムが、時間空間的には真逆の表現型を呈することも発見した。面白い事に、これらのシグナルは、近年がん幹細胞の維持経路などが関与するなどの報告が相次ぐものとメインストリーム（メインフレーム）は共通であることから、本研究成果は、細胞生物学研究上の大きな新知見として期待できる。現在、その精緻なメカニズムについて、バイオエンジニアリングを駆使し、より詳細な結果を累積しているところである。本件については、然るべく、可能な限り大きく公示できるよう、綿密に準備している。

(4) 我々はこれまで、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について、低酸素応答に必須のタンパク質（**HIF**）に非依存的な新たなシグナル伝達経路を発見し、発表してきた。この新規メカニズムについては、より詳細に解析をすすめている。ただし、本年度はコロナ禍により、ヒト検体の入手が完全に停滞したため、検体入手後の実験準備（材料作り、実験系の構築など）を進めた。よって、研究成果としては停滞した1年となった。しかしながらこの間、このメカニズムについて、**Dry** 研究の粋であるシステム生物学な研究を推進し、「酸素応答代謝経路研究より派生したアルゴリズムの開発」に至った。このメカニズム・アルゴリズムは、幹細胞の冬眠（休止作用）にアクセスするのみならず、物質の安定保存・保管の根源的なプログラムとして活用できる。事実、このアルゴリズムのうち、その根幹の数式については、超低温冷蔵庫プログラム、物質輸送カーゴの気温調整プログラム、生体サンプルの冷凍解凍プログラムなどの医科学的に応用された（共同研究先には基本公開のため）。さらには、医食品の輸送・保管ロジスティクスにも応用され、広く社会貢献につながった。本アルゴリズムは、さらなる応用も可能であり、現状では、物質科学や量子物理（量子コンピュータ）などへの数理展開とあらたなシンギュラリティを導くことは明白であり、諸専門家とも連携をとりながら、改良と応用展開を進めている。

(5) 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(RS)については、前年度執筆した専門書（責任編集：早川堯夫 前薬総研所長、前国衛研副所長の分担執筆）が、再生医療関連製品開発における恭順書となった事はたいへん喜ばしい結果となった。これにより、日本国内で行われる再生医療製品および資材開発がより実質的に進捗することが期待できる。これに付随し、本年度は、第 1 種～第 3 種の再生医療審議委員に就任および関係するなど、RS 研究の直接的な社会還元でも実績を残せたことはたいへん喜ばしく思える。その他、RS 研究の派生では、中枢神経疾患治療事業支援において、専門病院の開設が進んでおり、コロナ禍収束での開業と臨床研究が開始されることとなっている。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。また、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た。その一環として、国際生物製剤標準化連盟 (IABS : International Alliance for Biological Standardization) の技術顧問に招聘された。今後は、主にこの分野の体性幹細胞に係る細胞生物製剤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。

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これまでに増して、多数進捗している。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。

加えて、当該年度は、実務実習の担当から派生した「処方解析プログラム研究」でも成果をうることができ、研究教育のみならず薬学人材育成研究においても貢献できたことはたいへん喜ばしい（論文の項目参照）。本件については、

大阪鉄道病院、阿倍野区薬剤師会の皆様、近畿大学薬学部臨床薬学部門（医療薬剤学分野）、神戸学院大学・薬学部臨床部門、武庫川女子大学薬学部ならびに大阪大谷大学・薬学部の先生がたに厚く御礼を申し上げます。

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ます。とりわけ、国立医薬品食品衛生研究所、神戸先端医療センター（理研 CDB）、神戸理化学研究所、医薬基盤研究所、国立成育医療センター、京都大学（医学部・CiRA・iCeMS）、大阪大学（医学部、未来医療センター）、神戸大学医学部、大阪市立大学医学部、地方自治体管轄病院、順天堂大学医学部、近畿大学（医学部・薬学部・薬学総合研究所）、米国ハーバード医科大学（Massachusetts General Hospital はじめ系列病院・系列研究所）等の献身的なご助力・ご支援に対しこの誌面を借りて深く感謝申し上げます。

2) 論文報告

(ア) 著書

- 1) 森山麻里子, 森山博由（責任著者）. 「進化する皮膚研究最前線」～皮膚機能の基本から臨床、応用研究まで～. 第3節 皮膚表皮細胞の分化機構と恒常性維持. 2020. in press. ((株) エヌ・ティー・エス. 東京).

(イ) 総説

- 1) Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama（責任著者）. Special Review: Potential of Autophagy in Cosmetics Application and Future. FRAGRANCE JOURNAL, Oct, 2020, p31 ~ 41.

(ウ) 原著論文

- 1) Tien Minh Le, Naoki Morimoto, Nhung Thi My Ly , Toshihito Mitsui , Sharon Claudia Notodihardjo, Maria Chiara Munisso, Natsuko Kakudo, Hiroyuki Moriyama, Tetsuji Yamaoka, Kenji Kusumoto. Hydrostatic pressure can induce apoptosis of the skin.
Sci Rep. 2020 Oct 19;10(1):17594. doi:10.1038/s41598-020-74695-5. 【査読有り】
- 2) 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 Res Int. 2020 ;2020:9478789. doi:10.1155/2020/9478789. 【査読有り】
- 3) 阿登大次郎, 小竹 武, 小森浩二, 森山博由, 井上知美, 三田村しのぶ, 日高眞理, 水野直子, 廣瀬 隆, 吉田彰彦, 鬼本 茜, 八代哲也, 大原隆司, 清水 忠, 東海秀吉. 薬学実務実習における薬局・病院合同処方解析教育プログラムの導入とその評価.
薬学教育 第 4 巻 (2020) 【査読有り】 doi: 10.24489/jjphe.2020-033
- 4) 阿登大次郎, 井上知美, 八代哲也, 小竹 武, 小森浩二, 森山博由, 三田村しのぶ, 日高眞理, 水野直子, 廣瀬 隆, 吉田彰彦, 鬼本 茜, 清水 忠, 東海秀吉. Zoom®を活用した薬学実務実習における病院・薬局・大学合同オンライン症例解析報告会の実施とその評価.
薬学教育 A.O.P (2020) 【査読有り】 doi: 10.24489/jjphe.2020-033

(エ) その他の著作など

- 1) K. Saito, H. Harada, M. Tsuboi, H. Moriyama, K. Nakamura, K. T, Nakamoto ,F. Nakamura, N. Ohmagari , H. Sugiyama et al. 【COVID-19 additional reports】SARS-CoV-2 infection report among metropolitans and rural in Japan. *Global Health & Medicine* (X), in press. 【査読なし】
- ・他学会総会レジメ寄稿 (10 報) 【査読なし】

(カ) 学会発表

- 1) 徳田 優, 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.

- 日本細胞生物学会. web 開催. (2020.6.5).
- 2) 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.
日本細胞生物学会. web 開催. (2020.6.5).
 - 3) 森岡歩夢, 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.
第 70 回日本薬学会関西支部総会・大会. web 開催 (2020.10.10). (ポスター発表)
 - 4) 樋口大貴, 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 70 回日本薬学会関西支部総会・大会. web 開催 (2020.10.10). (ポスター発表)
 - 5) 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.
日本分子生物学会. web 開催. (2020.12.3). (ポスター発表)
 - 6) 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.
日本分子生物学会. web 開催. (2020.12.3). (ポスター発表)
 - 7) 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 20 回日本再生医療学会総会. web 開催. (口頭発表)
 - 8) 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 20 回日本再生医療学会総会. web 開催. (ポスター発表)

(キ) 講演会その他発表

- 1) Hiroyuki MORIYAMA. Differentiation and maintenance of stemness epidermal keratinocytes and melanocytes . Annual Seminar 2020, Cutaneous Biology Research Center (CBRC), Massachusetts General Hospital (MGH), Harvard Medical School. 10th, Nov (2020). **【web 講演, Invited Speaker】**
- 2) 森山博由. 間葉系幹細胞の実態について. 京都大学ウイルス・再生医科学研究所セミナー, 2020.12.17. **【web 招待教育講演】**
- 3) 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. 神戸市医師会 (豊中支部) 臨床検討会. 豊中市, 大阪. (2021.1.11) **【web 招待教育講演】**

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, 令和 2 年～ 4 年度)

交付金額 1,400 千円 (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

・ 森山博由

【日本医療研究開発機構 (AMED) 委託研究事: 競争的研究費】

1) 研究課題:重症劣性栄養障害型表皮水疱症に対する間葉系幹細胞を利用
した細胞療法の研究 (分担研究)

研究代表一括 (令和 2 年度)

2) 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])

研究代表一括 [分担金の明示はしない] (令和 2 年度)

3) 研究課題:AMED (新型ウイルス等感染症対策技術開発事業 (応用:デ
バイス開発):大阪大学医学部/同大学院主管 (特別分担研究:
支援機関 [担当:間葉系幹細胞由来製剤・近畿大学薬学総合研
究所 先端バイオ医薬研究室])

研究代表一括 [分担金の明示はしない] (令和 2 年度)

4) 研究課題:AMED (新型ウイルス等感染症対策技術開発事業 (非臨床研
究):大阪大学医学部/同大学院主管 (分担研究:近畿大学薬学
総合研究所 先端バイオ医薬研究室])

研究代表一括 [分担金の明示はしない] (令和 2 年度)

5) 研究課題:AMED (新型ウイルス等感染症対策技術開発事業 (前臨床研
究):大阪大学医学部/同大学院主管校 (分担研究:(採択中)
特別招聘追加支援機関 [担当:間葉系幹細胞管理プロトコル策
定・近畿大学薬学総合研究所 先端バイオ医薬研究室])

研究代表一括 [分担金の明示はしない] (令和 2 年度)

【日本医療研究開発機構 (AMED) 委託研究事: 委託研究費】

1) その他 AMED 委託研究事業費・外部研究参加費 (継続課題)

5 件:(協力研究費配分)

2) 新型コロナウイルス関連支援対策費

2 件:(内閣府指定研究費配分)

特措研究費指定（研究費の掲載不可）

（イ）受託・寄付研究

- 1) 大阪産業大学・学々連携研究推進支援プログラム
・・・1 件
- 2) （公財）研究機関，在外企業（研究所），国内企業など
・・・共同研究費/委託研究費（契約案件：7 件）
- 3) ASIA（タイ国、台湾）製薬および香粧品企業 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2年度業務報告

1. 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) NSAIDs アシルグルクロナイド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 NSAIDs アシルグルクロナイド (NSAIDs-AG) の分解されやすさに着目し、特に毒性の強いゾメピラク、イブフェナクおよびトルメチンが加水分解酵素による分解を受けやすいことを明らかにした。現在はミクロソーム中における NSAIDs-AG の加水分解に対する β -グルクロニダーゼやエステラーゼの寄与を検討中である。本研究成果の一部は学会発表（リスト内 11）した。

2) *In situ* 肝還流法によるジクロフェナク肝毒性評価

生体内環境に近い肝代謝活性が期待できる *in situ* 肝還流法により、市販されている NSAIDs の中でも肝毒性を起こしやすいジクロフェナク誘発性肝障害発症に対する反応性代謝物の寄与を検討している。これまでに UGT 阻害薬ボルネオールによりジクロフェナク-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、ジクロフェナク-AG 生成が増加し LDH 漏出が促進された。本研究成果の一部は学会発表（リスト内 1 および 9）した。

3) 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

免疫系を介する薬剤性肝障害の評価には、肝細胞のみではなく、肝細胞とマクロファージの共培養系が有効である可能性がある。M0, M1 および M2 マクロファージに分化させ検討したところ、M2 マクロファージとの共培養において、M0 および M1 マクロファージとの共培養と比べ、ジクロフェナク誘発細胞傷害性を抑制させることが示された。現在、この原因を明らかにするために反応性代謝物量や DAMPs に着目し検討を行っている。本研究成果の一部は学会発表（リスト 3）した。

2. 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、排出トランスポーターの裏打ちタンパク質をターゲットとした検討を行っている。裏打ちタンパク質のひとつである radixin とトランスポーターの相互作用に対して競合的に作用するペプチドの有用性を明らかにするとともに、炎症時に radixin と排出トランスポーターとの複合体形成が低下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 2）した。

3. 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。これまでに各種肝障害において肝組織中および血中 PGE₂ 量が、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。また、APAP 誘発性肝障害に伴う血管障害が PGE₂-EP4 シグナリングにより抑制されることが示唆された。本研究成果の一部および本研究に関連する共同研究の成果は論文発表（リスト内 1 および 4）および学会発表（リスト内 7, 8, 10 および 12）した。

4. 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、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が control ラットと比べ上昇し、その機序として脳毛細血管内皮細胞に発現しているプロトンアンチポーターの機能亢進が考えられた。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 4 および 14）した。

5. 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。さらに、初代培養肝細胞を用い検討したところ、PKN がフェノバルビタール誘導過程における Src-RACK1 経路に抑制的に作用し

ている可能性が示唆された。本研究成果の一部は学会発表（リスト内 5）した。

6. 植物資源の生物薬剤学的研究

1) マンジェリコンの抗糖尿病作用メカニズムの解明

これまでにマンジェリコンエキスが、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 を阻害し、食後の血糖上昇を抑制することを明らかにした。現在はマンジェリコンエキス中の糖消化酵素および SGLT1 に対する阻害活性を示す成分の探索を行っている。

2) 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。現在は苦丁茶エキス中の有効成分の探索を行っている。本研究成果は特許申請中である。また本研究成果の一部は学会発表（リスト内 2）した。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) Shimada N, Shimada H, Itaya Y, Tomino Y. The novel coronavirus disease in patients with end-stage kidney disease.
Ther Apher Dial, published (2020)

(ウ) 原著論文

- 1) Shimada H, Hashimoto R, Aoki A, Yamada S, Oba K, Kawase A, Nakanishi T, Iwaki M. The regulatory mechanism involved in the prostaglandin E2 disposition in carbon tetrachloride-induced liver injury.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 155, 102081 (2020)
- 2) 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, 43, 85-94 (2020)

- 3) Uno T, Wada K, Hosomi K, Matsuda S, Morii-Ikuta M, Takenaka H, Terakawa N, Oita A, Yokoyama S, Kawase A, Takada M. Drug interaction between tacrolimus and clotrimazole troche: a data mining approach followed by a pharmacokinetic study.
Eur J Clin Pharmacol, 76, 117-125 (2020)
- 4) Inagaki M, Nishimura T, Nakanishi T, Shimada H, Noguchi S, Akanuma S, Tachikawa M, Hosoya K, Tamai I, Nakashima E, Tomi M. Contribution of Prostaglandin Transporter OATP2A1/SLCO2A1 to Placenta-to-Maternal Hormone Signaling and Labor Induction.
iScience, 23(5), 101098 (2020)
- 5) Kawase A, Chuma T, Irie K, Kazaoka A, Kakuno A, Matsuda N, Shimada H, Iwaki M. Increased penetration of diphenhydramine in brain via proton-coupled organic cation antiporter in rats with lipopolysaccharide-induced inflammation.
Brain Behav Immun Health, 100188 (2021)

(カ) 学会発表

- 1) 清水佑里子, 島田紘明, 藤原麻由, 川瀬篤史, 岩城正宏. *In situ* 肝還流法によるジクロフェナクの肝毒性評価
日本薬学会第 140 年会 (京都)
- 2) 島田紘明, 井芹太一, 笹井剛一, 上野省一, 岩城正宏. *Ilex latifolia* による食後血糖上昇抑制作用
日本薬学会第 140 年会 (京都)
- 3) 山下莉央, 川瀬篤史, 高島桜花, 吉里 翼, 島田紘明, 岩城正宏. 肝細胞とマクロファージの共培養系を用いたジクロフェナク誘発性細胞傷害の評価
日本薬学会第 140 年会 (京都)
- 4) 中馬泰平, 川瀬篤史, 入江浩太, 覚野明日香, 松田尚也, 島田紘明, 岩城正宏. Lipopolysaccharide 投与ラットにおける diphenhydramine 脳移行性の変動
日本薬学会第 140 年会 (京都)
- 5) 川瀬篤史, 向井秀幸, 立石駿介, 黒田真太郎, 松田尚也, 佐藤亮介, 島田紘明, 杉浦麗子, 岩城正宏. マウスにおけるシトクロム P450 誘導過程におけるプロテインキナーゼ N ファミリーの役割
日本薬学会第 140 年会 (京都)

- 6) 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. テキストマイニングによる薬学基礎科目の理解につなげる参加型学修システムの分析
日本薬学会第 140 年会 (京都)
- 7) 大場憲一, 島田紘明, 吉川幸伽, 山田爽, 川瀬篤史, 岩城正宏. 薬物誘発性肝障害における肝プロスタグランジン E2 量調節機構
第 62 回日本脂質生化学会 (東京)
- 8) 島田紘明. 四塩化炭素誘発性肝障害における PGE2 動態調節機構
日本脂質生化学会・日本植物脂質科学研究会共催シンポジウム「COOL STRUTTIN' 細胞内脂質輸送」(東京)
- 9) 清水佑里子, 島田紘明, 藤原麻由, 川瀬篤史, 岩城正宏. *In situ* 肝還流法によるジクロフェナクの肝毒性評価
日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)
- 10) 横飛暉斗, 島田紘明, 吉川幸伽, 川瀬篤史, 岩城正宏. Acetaminophen 誘発性肝障害における肝 Prostaglandin E2 量調節機構とその意義
日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)
- 11) 生田博之, 島田紘明, 熊澤佳亮, 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の加水分解特性による毒性予測の可能性
日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)
- 12) 大場憲一, 島田紘明, 橋本凌汰, 川瀬篤史, 岩城正宏. Carbamazepine 誘発性肝障害における肝 prostaglandin E2 量調節機構
日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)
- 13) 山下莉央, 川瀬篤史, 高島桜花, 吉里 翼, 島田紘明, 岩城正宏. NSAIDs アシルグルクロン酸抱合体のグルクロン酸転移酵素に対する立体選択的な共有結合体生成
日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)
- 14) 中馬泰平, 川瀬篤史, 入江浩太, 松田尚也, 覚野明日香, 島田紘明, 岩城正宏. LPS ラットにおけるジフェンヒドラミン投与時の脳移行性の変動
日本薬学会関西支部大会第 70 年会 (滋賀)

3) 研究資金獲得状況

(ア) 公的資金

① 科学研究費補助金

- 1) 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)
- 2) 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. 320 万円 (平成 30 ~令和 2 年度)

(イ) 受託・寄付研究

受託研究 1 件 200 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2年度業務報告

- a) インドやスリランカの伝統医学アーユル・ヴェーダで、糖尿病の特効薬として使用されている *Salacia* 属植物から単離されたチオ糖スルホニウム塩、neokotalanol (**1**) は、強い α -glucosidase 阻害活性を示す。その作用強度は、同作用機序に基づく経口糖尿病治療薬 voglibose、miglitol、acarbose に匹敵するほど強いことが判明している。また、**1** はチオ糖の硫黄原子上にポリヒドロキシアルキル側鎖を備えた新奇なスルホニウム塩構造を有しており、その構造が従来の糖尿病治療薬に共通するアザ糖構造とは全く異なるため、新たな α -glucosidase 阻害剤として、国内外において多くの研究者の関心を集めた。これまでに様々な研究グループによって **1** の全合成が試みられてきたが、チオ糖スルホニウム塩骨格の構築が極めて困難なため、**1** の効率的な供給法は未だ確立されていない。そこで、チオール (**3**) およびエポキシド (**4**) のカップリングを鍵反応に用いてスルフィドのジアステレオ選択的分子内環化反応を検討した。その結果、本反応がジアステレオ選択的に進み5員環チオ糖が構築され、目的のスルホニウム塩が高い立体選択性 (dr, ~ca. 38/1) で生成することを見出し、**1** の効率的合成法の確立に成功した。
- b) 微生物が産生する非リボソームペプチド (抗菌剤: ダプトマイシン, 鉄キレート剤: エンテロバクチン, DNA ジャイレース阻害剤: アルビシジン) は、多様な化学構造および有用な生物活性を有する。また、その化学構造の複雑さから、遺伝子組換え微生物による物質生産法や酵素的に多様な類縁体を創製する手法の確立が待たれている。生物の生合成系は、特定の化合物を正確かつ簡便に合成することができる。しかしながら、生合成系は一般に基質特異性が高く多種多様の化合物や人工構造を有する化合物の生産といった目的に活用するのは技術的に困難である場合が多い。そこで我々は、2,3-ジヒドロキシ安息香酸選択的アデニル化酵素 (EntE) をモデルとして、厳密な基質特異性を緩和し、多様な安息香酸誘導体を許容する人工アデニル化酵素の創製を検討した。立体構造に基づく合理的な部位特異的変異導入によって、基質結合部位を改変し、アデニル化酵素の基質許容能を拡張することに成功した。拡張型基質結合部位をもつ人工アデニル化酵素は、34 種類にも及ぶ特異な構造を有する安息香酸誘導体を基質として許容することが明らかとなった。安息香酸誘導体選択的アデニル化酵素の機能改変の報告例は希少であり、ペプチド系天然物生合成の鍵となるアデニル化酵素リデザインへ向けた重要な知見を与える。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) 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. 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「生合成リデザイン」NEWS LETTER No7, p4, 2019 年 11 月.

(ウ) 原著論文

- 1) Ligand compatibility of salacinol-type α -glucosidase inhibitors toward family GH31. Fumihiro Ishikawa, Aiko Hirano, Yuuto Yoshimori, Kana Nishida, Shinya Nakamura, Katsuki Takashima, Shinsuke Marumoto, Kiyofumi Ninomiya, Isao Nakanishi, Weijia Xie, Toshio Morikawa, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe.
RSC Adv. 2021, in press
- 2) Elongation of the side chain by linear alkyl groups increases the potency of salacinol, a potent α -glucosidase inhibitor from the Ayurvedic traditional medicine “*Salacia*,” against human intestinal maltase. Katsuki Takashima, Mika Sakano, Eri Kinouchi, Shinya Nakamura, Shinsuke Marumoto, Fumihiro Ishikawa, Kiyofumi Ninomiya, Isao Nakanishi, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe.
Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021, 33, 127761.
- 3) Downregulation of DUSP6, a negative regulator of oncogenic ERK signaling, by ACA-28 induces apoptosis in NIH/3T3 cells overexpressing HER2/ErbB2. Kanda Yuki, Mizuno Ayami, Takasaki Teruaki, Satoh Ryosuke, Hagihara Kanako, Masuko Takashi, Endo Yuichi, Tanabe Genzoh, Sugiura Reiko.
Genes Cells. 2021, in press.
- 4) Activity, binding, and modeling studies of a reprogrammed aryl acid adenylation domain with an enlarged substrate binding pocket. Fumihiro Ishikawa, Hinano Kitayama, Shinya Nakamura, Katsuki Takashima, Isao Nakanishi, Genzoh Tanabe.
Chem. Pharm. Bull., 2021, in press.
- 5) Discovery of new benzhydrol biscarbonate esters as potent and selective apoptosis inducers of human melanoma cells: SAR studies on an ERK MAPK signaling modulator, ACA-28. Ryosuke Sato, Naoya Hamada, Ami Yamada, Fumihiro Ishikawa, Teruaki Takasaki, Genzoh Tanabe, Reiko Sugiura.

Bioorg. Chem. 2020, 103, 104137.

- 6) Probing the compatibility of an enzyme-linked immunosorbent assay toward the reprogramming of nonribosomal peptide synthetase adenylation domains. Lu Lu, Fumihiro Ishikawa, Maya Nohara, Katsuki Takashima, Genzoh Tanabe. *Chembiochem*, 2020, 21, 3056–3061.
- 7) Precise probing of residue roles by NRPS code swapping: mutation, enzymatic characterization, modeling, and substrate promiscuity of aryl acid adenylation domains. Fumihiro Ishikawa, Maya Nohara, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Genzoh Tanabe. *Biochemistry* 2020, 59, 351–363. **"Selected as a supplementary cover"**

(エ) その他の著作など

プロシーディング

- 1) スルフィドのジアステレオ選択的分子内環化反応を利用したアーユルベータ天然薬物“サラシア”由来 α -グルコシダーゼ阻害剤 neokotalanol の全合成. 高島克輝, 小林祐喜, 石川文洋, 丸本真輔, 田邊元三.
第 62 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 2020, pp 601–606.

(オ) 特許等知的財産

- 1) Composition comprising xanthone compound for ameliorating malignant tumor diseases. Nishida Shozo, Tsubaki Masanobu, Takeda Tomoya, Tanabe Genzoh, Morikawa Toshio.
PCT Int. Appl. (2020), WO 2020162638 A1 20200813.

(カ) 学会発表

- 1) スルフィドのジアステレオ選択的分子内環化反応を利用したアーユルベータ天然薬物 “サラシア” 由来 α -グルコシダーゼ阻害剤 neokotalanol の全合成. 高島克輝, 小林祐喜, 石川文洋, 丸本真輔, 田邊元三.
日本薬学会第 141 年会 (広島), 2021.3.
- 2) タイ天然物 “Melodorum” 由来ブテノリド類の網羅的合成およびメラニン産生抑制作用の検討. 田邊元三, 塩谷友梨, 高島克輝, 森川敏生, 二宮清文, 石川文洋.
日本薬学会第 141 年会 (広島), 2021.3.
- 3) 安息香酸誘導体選択的アデニル化酵素の基質特異性を制御する NRPS コードの生化学的解析. 石川文洋, 野原麻耶, 中村真也, 高島克輝, 仲西 功, 田邊元三.

- 日本薬学会第 141 年会（広島）, 2021.3.
- 4) 拡張型基質結合部位をもつアデニル化酵素の二置換安息香酸誘導体への基質許容性. 野原麻耶, 石川文洋, 高島克輝, 田邊元三.
日本薬学会第 141 年会（広島）, 2021.3.
- 5) 有機ゲルマニウム化合物 repagermanium の $\text{H}_2\text{S}/\text{Ca}_v3.2$ を介した体性痛および内臓痛に対する抑制効果. 関口富美子, 小池寧々, 島田康弘, 杉本果歩, 増田寛志, 佐藤克行, 中村宜司, 山口浩明, 田邊元三, 丸本真輔, 笠波嘉人, 坪田真帆, 川畑篤史.
第 138 回日本薬理学会近畿部会, 2020, 11.
- 6) 矛を磨いた 10 年 於 大阪府大→UCSD→京都大→近畿大. 石川文洋.
第 6 回関西薬学シンポジウム: 化学系の若い力（東京）, 2020.10.
（招待講演）
- 7) 人工アデニル化酵素の設計、機能、構造解析. 石川文洋, 野原摩耶, 高島克輝, 田邊元三.
第 70 回日本薬学会関西支部総会・大会（滋賀）, 2020.10.
- 8) アーユルベータ天然薬物“サラシア”由来 α -グルコシダーゼ阻害剤 neokotalanol の簡便かつ効率的な合成. 高島克輝, 石川文洋, 丸本真輔, 田邊元三.
第 70 回日本薬学会関西支部総会・大会（滋賀）, 2020.10.
- 9) スルフィドのジアステレオ選択的分子内環化反応を利用したアーユルベータ天然薬物“サラシア”由来 α -グルコシダーゼ阻害剤 neokotalanol の全合成.
高島克輝, 小林祐喜, 石川文洋, 丸本真輔, 田邊元三.
第 62 回天然有機化合物討論会（名古屋）, 2020.9.
- 10) An engineered aryl acid adenylating enzyme with an enlarged substrate binding pocket. Fumihiro Ishikawa.
2nd German-Japanese Symposium on Natural Product Biosynthesis, Shizuoka, Japan, 2020.4.

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 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, 期間: 2019–2021）

- 2) 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「蓬庵社」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) 公益財団法人野田産業科学研究所 2020 年度野田産研奨励研究助成

研究課題：人工アデニル化酵素を活用したペプチド結合形成酵素の機能およびキャリアータンパク質認識機構の解明（代表：石川文洋，期間：2020–2021）

- 3) 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：2018–2021）

（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）

- 1) 日本薬学会関西支部幹事（田邊, 2019–）
- 2) 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–）
- 3) 日本蛋白質科学会アーカイブ編集委員（石川, 2012–2020）

1) 令和2年度業務報告

「High mobility group box 1 (HMGB1)」、「Ca_v3.2 T型カルシウムチャネル (Ca_v3.2)」および「内因性ガスメッセンジャー硫化水素 (H₂S)」の機能解析を中心に研究を行った。

HMGB1 に関しては、サブスタンス P を膀胱内に注入することで認められる膀胱痛に HMGB1 が関与することを明らかにし、“*J. Pharmacol. Sci.*”に発表した。また、化学療法誘発性末梢神経障害における HMGB1 の役割についてまとめた総説を“*Int. J. Mol. Sci.*”に、神経障害性疼痛および炎症性疼痛における HMGB1 およびその制御因子としてのトロンボモジュリン/トロンビン系の役割についての総説を“*Br. J. Pharmacol.*”に執筆した。

Ca_v3.2 に関する研究では、第5腰神経切断により誘起される神経障害性疼痛モデルにおける Ca_v3.2 の発現誘導に転写因子 Egr-1、脱ユビキチン化酵素 USP5 および HMGB1 が関与すること、ブチル酸誘起過敏性腸症候群モデルにおける結腸痛および結腸過敏に Ca_v3.2 が関与することを明らかにし、いずれも“*Eur. J. Pharmacol.*”に発表した。また現在、臨床で使用されている医薬品でT型カルシウムチャネル阻害作用を持つことが知られている統合失調症治療薬 pimozide および抗不整脈薬 bepridil が結腸痛および膀胱痛を抑制することを明らかにし、“*Biol. Pharm. Bull.*”に発表した。

H₂S に関する研究においては、ATP によってマクロファージから放出された HMGB1 が硫化水素合成酵素 cystathionine-γ-lyase (CSE)/H₂S/Ca_v3.2 系を介して膀胱痛の発現に関与することを明らかにし、“*Cells*”に発表した。

上記以外に臨床論文4報を“*Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*”、“*Jpn. J. Pharm. Palliat. Care. Sci.*”および“*Chem. Pharm. Bull.*”に発表した。

学会発表はすべてオンラインで行った。国際学会では、川畑、関口が英国グラスゴーで開催された 12th FENS Forum of Neuroscience においてポスター発表を行った。国内学会では、第138回日本薬理学会近畿部会において関口が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、学部生が口頭発表を行った。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) Sekiguchi F, Kawabata A. Role of HMGB1 in chemotherapy-induced peripheral neuropathy.
Int. J. Mol. Sci., 22 (1), 367, (2020).

- 2) Tsujita R, Tsubota M, Sekiguchi F, Kawabata A. Role of high-mobility group box 1 and its modulation by thrombomodulin/thrombin axis in neuropathic and inflammatory pain.
Br. J. Pharmacol., 1-15, (2020).

(ウ) 原著論文

- 1) Tsubota M, Matsui K, Fukushi S, Okazaki K, Sekiguchi F, Kawabata A. Effects of bepridil and pimozide, existing medicines capable of blocking T-type Ca^{2+} channels, on visceral pain in mice.
Biol. Pharm. Bull., in press, (2021).
- 2) Miyamoto T, Fujitani M, Hatanaka S, Koizumi Y, Kawabata A. Use of transdermal fentanyl and elevated gamma-glutamyl transpeptidase levels are associated with increased total daily dose of opioid.
Jpn. J. Pharm. Palliat. Care. Sci., in press, (2020).
- 3) Matsui K, Mukai Y, Sakakura K, Wada K, Nakamura T, Kawabata A, et al. Relationship between serum bepridil concentration and corrected QT interval.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 59 (1), 63-70, (2021).
- 4) Tomita S, Sekiguchi F, Kasanami Y, Naoe K, Tsubota M, Wake H, et al. $\text{Ca}_v3.2$ overexpression in L4 dorsal root ganglion neurons after L5 spinal nerve cutting involves Egr-1, USP5 and HMGB1 in rats: An emerging signaling pathway for neuropathic pain.
Eur. J. Pharmacol., 888, 173587, (2020).
- 5) Tsubota M, Matsui K, Nakano M, Kajitani R, Ishii Y, Tomochika K, et al. Essential role of $\text{Ca}_v3.2$ T-type calcium channels in butyrate-induced colonic pain and nociceptor hypersensitivity in mice.
Eur. J. Pharmacol., 887, 173576, (2020).
- 6) Okamoto H, Yoshikawa T, Takeuchi K, Deguchi S, Hatakenaka Y, Matsuoka H, et al. A Combination of Cryopreservation and Kneading Maintains the Usability of Mohs Paste.
Chem. Pharm. Bull., 68 (6), 516-519, (2020).
- 7) Matsui K, Terada Y, Tsubota M, Sekiguchi F, Kawabata A. Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, promotes capsaicin-induced colonic pain in mice.
J. Pharmacol. Sci., 143 (1), 60-63, (2020).
- 8) Irie Y, Tsubota M, Maeda M, Hiramoto S, Sekiguchi F, Ishikura H, et al. HMGB1 and its membrane receptors as therapeutic targets in an intravesical substance P-induced bladder pain syndrome mouse model.

- J. Pharmacol. Sci.*, 143 (2), 112-116, (2020).
- 9) Hiramoto S, Tsubota M, Yamaguchi K, Okazaki K, Sakaegi A, Toriyama Y, et al. Cystitis-Related Bladder Pain Involves ATP-Dependent HMGB1 Release from Macrophages and Its Downstream H₂S/Ca_v3.2 Signaling in Mice. *Cells*, 9 (8), (2020).
- 10) Hayashi T, Kawaguchi H, Eifuku T, Matsuoka H, Kawabata A, Nagai N. Changes in Percutaneous Absorption of Fentanyl Patches in Rats Treated with a Sebum-Like Secretion. *Chem. Pharm. Bull.*, 68 (9), 879-884, (2020).

(カ) 学会発表

- 1) 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は RAGE が関与する痛みを抑制する.
第 138 回日本薬理学会近畿部会, 2020 年 11 月 14 日, 大阪(オンライン).
- 2) 富田詩織, 田中雅幸, 打谷和記, 村中達也, 川畑篤史. 糖尿病患者において抗凝固薬は末梢神経障害の発症を促進する: 後ろ向きコホート臨床研究による基礎研究知見の検証.
第 138 回日本薬理学会近畿部会, 2020 年 11 月 14 日, 大阪 (オンライン).
- 3) 田中博人, 小川 亨, 中村英生, 坪田真帆, 小松隆男, 今井利安, 山川富雄, 関口富美子, 川畑篤史. 新規 Cav3.2 阻害剤 NCP-1117 の薬理プロフィール.
第 138 回日本薬理学会近畿部会, 2020 年 11 月 14 日, 大阪(オンライン).
- 4) 関口富美子, 小池寧々, 島田康弘, 杉本果歩, 増田寛志, 佐藤克行, 中村宜司, 山口浩明, 田邊元三, 丸本真輔, 笠波嘉人, 坪田真帆, 川畑篤史. 有機ゲルマニウム化合物 repagermanium の H₂S/Cav3.2 系を介した体性痛および内臓痛に対する抑制効果.
第 138 回日本薬理学会近畿部会, 2020 年 11 月 14 日, 大阪(オンライン).
- 5) 林 友典, 宮本朋佳, 平田敦士, 長井紀章, 川畑篤史. 前立腺癌の去勢抵抗性獲得と生活習慣病の関連性.
第 138 回日本薬理学会近畿部会, 2020 年 11 月 14 日, 大阪(オンライン).
- 6) 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 の役割とトロンボモジュリン/トロンビン系による抑制的制御.
第 70 回日本薬学会関西支部大会 2020 年 10 月 10 日, 草津 (オンライ

ン) .

- 7) 宮本朋佳, 富士谷昌典, 畑中重克, 小泉祐一, 川畑篤史. 閉経後の乳がん患者はパクリタキセル誘発性末梢神経障害の発症・重症化リスクが高い.

第 30 回日本医療薬学会年会, 2020 年 9 月 20 日, 名古屋 (オンライン) .

- 8) 富田詩織, 田中雅之, 打谷和記, 村中達也, 岡崎和一, 川畑篤史. 糖尿病性末梢神経障害の発現に及ぼす抗凝固薬の影響に関する後ろ向きコホート研究.

第 30 回日本医療薬学会年会, 2020 年 9 月 20 日, 名古屋 (オンライン)

- 9) 林 友典, 宮本朋佳, 平田敦士, 長井紀章, 川畑篤史. 前立腺癌の去勢抵抗性獲得と臨床因子の関連性における探索研究.

第 30 回日本医療薬学会年会, 2020 年 9 月 20 日, 名古屋 (オンライン) .

- 10) Kawabata A., Nishikawa H, Higashimoto K., Uenoyama K., Sekiguchi F., Tsubota M., Okada T., Toyooka N. Middle molecular weight heparinylphenylalanine selectively blocks RAGE and reduces HMGB1-dependent neuropathic and visceral pain in mice.

12th FENS Forum of Neuroscience, 2020 年 7 月 11-15 日, Glasgow, UK (オンライン).

- 11) Sekiguchi F., Yamashita R., Yasui H., Kawabata A. Schwann cells from neonatal rat sciatic nerves secrete high mobility group box 1 (HMGB1), a pro-inflammatory and pro-nociceptive mediator, in response to paclitaxel.

12th FENS Forum of Neuroscience, 2020 年 7 月 11-15 日, Glasgow, UK (オンライン) .

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：関口富美子（研究代表者）

補助金名称：基盤研究 (C)

研究題目：「内因性硫化水素合成阻害による抗がん剤の有効性増大と副作用軽減の可能性について」

令和 2 年度交付額（直接経費）：130 万円

交付総額（令和 2-4 年度）（直接経費）：330 万円

- 2) 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」

令和 2 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2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、

ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-28 リード化合物の創製と膵臓がんに対する有効性：

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、構造活性相関研究を行い高活性アナログ ACAGT-007 を同定し、ACA-28 よりも活性ならびにがん細胞選択性が向上していることを報告した。さらに、ACA-28 が悪性黒色腫以外の難治性がん種に有効性を示すかの検証を行い、膵臓がん、骨肉腫等、難治性の 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。興味深いことに、ERK が活性化している複数のがん細胞においては ERK シグナルの抑制因子である DUSP が高発現しており、ACA-28 が DUSP 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結果を得た。この成果は、従来癌抑制遺伝子として考えられていた DUSP の機能や発現量を制御することにより、がん細胞選択的な細胞死を誘導できることを意味しており、今後がん遺伝子ではなく、がん抑制遺伝子を標的とした新たながん治療につながる知見である。現在、膵臓がんや肉腫など、難治性がんに対する ACA-28 誘導体の効果を動物レベルで確認すると共に、ACA-28 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。ストレス顆粒は細胞が低酸素、感染、異常蛋白質の蓄積、熱ショックといったストレス状態下に置かれた際に、ストレスに応答し、細胞質中に生じる 100nm から 200nm 程度の凝集体であり、翻訳や mRNA の分解など mRNA の運命決定装置であると同時に、mTOR や calcineurin、PKC など多彩なシグナル分子が局在すること、筋萎縮性側索硬化症などの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臨床的重要性、ならびに創薬の標的としての観点からも注目を集めている。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ている。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。さらに、高等生物の PKC のオルソログである Pck2 が活性化状態でストレス顆粒に取り込まれることにより、過剰に活性化した MAPK シグナルの安全弁（セーフガード）として機能するという役割を見いだした。これらの結果は、ヒトにおける PKC/MAPK の活性化に起因するがんなどの疾患の治療にも直結する成果である。

2) 論文報告

(イ) 総説

1) がん特異的シグナル伝達

佐藤亮介、杉浦麗子

図解 腫瘍薬学, 149-156 (2020)

(ウ) 原著論文

- 1) Discovery of new benzhydryl biscarbonate esters as potent and selective apoptosis inducers of human melanomas bearing the activated ERK pathway: SAR studies on an ERK MAPK signaling modulator, ACA-28. Ryosuke Satoh, Naoya Hamada, Ami Yamada, Yuki Kanda, Fumihiro Ishikawa, Teruaki Takasaki, Genzoh Tanabe, Reiko Sugiura.

Bioorganic chemistry, 103: 104137 (2020)

- 2) Chemical genetic analysis of FTY720- and Ca^{2+} -sensitive mutants reveals a functional connection between FTY720 and membrane trafficking. Kanako Hagihara, Yuki Kanda, Kouki Ishida, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Takuya Maeda, Reiko Sugiura.
Genes to cells, 25(9) : 637-645 (2020)
- 3) Antitumor effects of novel mAbs against cationic amino acid transporter 1 (CAT1) on human CRC with amplified CAT1 gene. Kouki Okita, Yuta Hara, Hiroshi Okura, Hidemi Hayashi, Yoko Sasaki, Sachiko Masuko, Eri Kitadai, Kazue Masuko, Soshi Yoshimoto, Natsumi Hayashi, Reiko Sugiura, Yuichi Endo, Shogo Okazaki, Sayaka Arai, Toshiaki Yoshioka, Toshiharu Matsumoto, Yasutaka Makino, Hiromitsu Komiyama, Kazuhiro Sakamoto, Takashi Masuko.
Cancer Science, DOI: 10.1111/cas.14741 (2020)
- 4) Downregulation of DUSP6, a negative regulator of oncogenic ERK signaling, by ACA-28 induces apoptosis in NIH/3T3 cells overexpressing HER2/ErbB2. Yuki Kanda, Ayami Mizuno, Teruaki Takasaki, Ryosuke Satoh, Kanako Hagihara, Takashi Masuko, Yuichi Endo, Genzoh Tanabe, Reiko Sugiura.
Genes Cells, doi: 10.1111/gtc.12823. (2020)
- 5) Stress granules as a feedback mechanism of MAPK signaling by sequestering PKC/Pck2. Yuki Kanda, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Naofumi Tomimoto, Kiko Tsuchiya, Chun An Tsai, Taemi Tanaka, Shu Kyomoto, Kozo Hamada, Toshinobu Fujiwara, Reiko Sugiura.
Journal of Cell Science, doi: 10.1242/jcs.250191 (2020)

(カ) 学会発表

- 1) 分裂酵母モデル系を用いた α -シヌクレイン凝集体形成メカニズムの探索とメンブレントラフィックの関わり. 杉本恵崇、高崎輝恒、佐藤亮介、濱田耕造、杉浦麗子.
第 137 回日本薬理学会近畿部会 2020 年 6 月 20 日 (オンライン)
- 2) Y-24 DEAD-box 型 RNA helicase DDX3/Ded1 による PKC/MAPK シグナル抑制機構の解析. 富本尚史、神田勇輝、Chun An Tsai、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 137 回日本薬理学会近畿部会 2020 年 6 月 20 日 (オンライン)
- 3) Puf4 による酸化ストレス応答シグナル制御機構の探索. 土屋葵子、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、Dieter A Wolf、杉浦麗子.
第 70 回 日本薬学会関西支部大会 2020 年 10 月 10 日 (オンライン)

- 4) 骨肉腫細胞に対する ACA-28 の細胞増殖抑制効果と作用機序の解明.
上山紗依、當内健太、高崎輝恒、佐藤亮介、秋末敏宏、杉浦麗子.
第 70 回 日本薬学会関西支部大会 2020 年 10 月 10 日 (オンライン)
- 5) 新規 ERK シグナル調節薬 ACA-28 の適応拡大と細胞死誘導機構の解析.
濱田直弥、佐藤亮介、高崎輝恒、田邊元三、足立 淳、朝長 毅、杉浦麗子.
第 70 回 日本薬学会関西支部大会 2020 年 10 月 10 日 (オンライン)
- 6) ERK シグナル調節薬 ACA-28 は ERK 依存的細胞死と抗酸化転写因子 NRF-2 依存的遺伝子発現を誘導する. 當内健太、森 梓、上山紗依、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 70 回 日本薬学会関西支部大会 2020 年 10 月 10 日 (オンライン)
- 7) 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、藤原大樹、神田勇輝、高崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子.
第 70 回 日本薬学会関西支部大会 2020 年 10 月 10 日 (オンライン)
- 8) RNA helicase 活性低下型 Ded1DAAD 変異は Pmk1 MAPK シグナルを正に制御する. 富本尚史、神田勇輝、Tsai Chun An、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.
第 70 回 日本薬学会関西支部大会 2020 年 10 月 10 日 (オンライン)
- 9) 新規抗がん剤シーズ ACA-28 に対する各種がん細胞の感受性と脱リン酸化酵素 DUSP の関わり. 藤原大輝、水野綾美、神田勇輝、濱田直弥、高崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子.
第 70 回 日本薬学会関西支部大会 2020 年 10 月 10 日 (オンライン)
- 10) 骨肉腫細胞に対する ACA-28 の細胞増殖抑制効果と作用機序の解析. 上山紗依、當内健太、高崎輝恒、佐藤亮介、秋末敏宏、杉浦麗子.
第 138 回日本薬理学会近畿部会 2020 年 11 月 14 日 (オンライン)
- 11) RNA 結合タンパク質 Puf4 による酸化ストレス応答シグナル制御機構の探索.
土屋葵子、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、Dieter A. Wolf、杉浦麗子.
第 138 回日本薬理学会近畿部会 2020 年 11 月 14 日 (オンライン)
- 12) MAPK シグナルを標的としたがん細胞増殖抑制効果を有する天然物抽出成分の探索. 山本真鈴、高崎輝恒、藪野真也、佐藤亮介、遠藤雄一、杉浦麗子.
第 138 回日本薬理学会近畿部会 2020 年 11 月 14 日 (オンライン)
- 13) PKC/MAPK シグナル活性調節におけるストレス顆粒の役割. Tsai Chun An、神田勇輝、富本尚史、田中妙美、土屋葵子、佐藤亮介、高崎輝恒、

杉浦麗子.

第 138 回日本薬理学会近畿部会 2020 年 11 月 14 日 (オンライン)

- 14) ダウン症候群関連遺伝子 *Rcn1* のカルシニューリン依存的、非依存的な酸化ストレス応答機構の解析. 久木田優香、高崎輝恒、野田章博、佐藤亮介、杉浦麗子.

第 138 回日本薬理学会近畿部会 2020 年 11 月 14 日 (オンライン)

- 15) ストレス顆粒は PKC/Pck2 を隔離することにより MAPK シグナルのセーフガードとして機能する. 杉浦麗子

第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月 2 日～4 日 (オンライン)

- 16) 酵母遺伝学から明らかとなったカルシニューリン抑制因子 *RCAN1* ホモログの新たな機能. 高崎輝恒、久木田優香、野田章博、眞鍋 涼、佐藤亮介、杉浦麗子.

第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月 2 日～4 日 (オンライン)

- 17) ERK シグナル調節薬 ACA-28 を介する ERK 依存的細胞死と NRF-2 経路の関わり. 當内健太、森 梓、上山紗依、萩原加奈子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.

第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月 2 日～4 日 (オンライン)

- 18) DEAD-box 型タンパク質 DDX3/Ded1 による PKC/MAPK シグナル制御メカニズムの解析. 富本尚史、神田勇輝、AN TSAI Chun、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子.

第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月 2 日～4 日 (オンライン)

- 19) 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、神田勇輝、高崎輝恒、宮本理穂、藤原大輝、佐藤亮介、杉浦麗子.

第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月 2 日～4 日 (オンライン)

- 20) ERK 経路の活性化によりヒトメラノーマのアポトーシスを強力かつ選択的に誘導する新規ベンズヒドロール誘導体の発見. 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 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月 2 日～4 日 (オンライン)

- 21) 新規 ERK シグナル調節薬 ACA-28 の ERK 活性化がん細胞に対するアポトーシス誘導活性とその作用機構の解析. 濱田直弥、佐藤亮介、高崎輝恒、田邊元三、足立 淳、朝長 毅、杉浦麗子.

第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月 2 日～4 日 (オンライン)

- 22) Crosstalk between the NRF-2 signaling and the ERK-dependent cell death mediated by a novel ERK signaling modulator ACA-28. Reiko Sugiura.

The 14th International Conference on Protein Phosphatase 2020 年 12 月 10 日

～112 日（神戸）

- 23) Importance of the activation-loop phosphorylation of Pck2/PKC for the stress granule translocation. Shu Kyomoto, Yuki Kanda, Naofumi Tomimoto, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura.

The 14th International Conference on Protein Phosphatase 2020 年 12 月 10 日
～112 日（神戸）

- 24) Involvement of the fission yeast Pumilio/PUF family RNA binding protein Puf4 in oxidative stress responses. Kiko Tsuchiya, Yuki Kanda, Dieter A. Wolf, Reiko Sugiura.

The 14th International Conference on Protein Phosphatase 2020 年 12 月 10 日
～112 日（神戸）

- 25) PKC / MAPK signal suppression mechanism via the DEAD-box RNA helicase DDX3/Ded1. Naofumi Tomimoto, Yuki Kanda, Chun An Tsai, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura.

The 14th International Conference on Protein Phosphatase 2020 年 12 月 10 日
～112 日（神戸）

- 26) The MAPK Phosphatase DUSP6 plays an important role in the mechanisms of apoptosis induced by a novel anti-cancer compound ACA-28. Ayami Mizuno, Yuki Kanda, Riho Miyamoto, Daiki Hujiwara, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura.

The 14th International Conference on Protein Phosphatase 2020 年 12 月 10 日
～112 日（神戸）

- 27) Oncogenicity of LAT1 amino acid transporter and its potential as an anti-cancer target.

Natsumi Hayashi, Akitaka Yamasaki, Takashi Masuko, Yuichi Endo, Reiko Sugiura.

The 14th International Conference on Protein Phosphatase 2020 年 12 月 10 日
～112 日（神戸）

- 28) Impacts of ACA-28 derivatives on the ERK MAPK & PI3K/AKT signaling pathways in pancreatic cancer cells. Golam Iftakhar Khandakar, Ayami Mizuno, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki Genzo Tanabe, Reiko Sugiura.

The 14th International Conference on Protein Phosphatase 2020 年 12 月 10 日
～112 日（神戸）

- 29) Chemical genetic analysis of FTY720- and Ca²⁺-sensitive mutants reveals a functional connection between FTY720 and membrane trafficking. Kanako Hagihara, Yuki Kanda, Kouki Ishida, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Takuya

Maeda, Reiko Sugiura.

The 14th International Conference on Protein Phosphatase 2020 年 12 月 10 日
～112 日（神戸）

（キ）講演会その他発表

- 1) 酵母における MAPK 依存的リン酸化による相分離顆粒形成と創薬への
応用.
日本植物学会第 84 回大会 2020 年 9 月 19 日（オンライン）シンポジウ
ム
- 2) ストレス顆粒は PKC/Pck2 を隔離することにより MAPK シグナルのセー
フガードとして機能する.
第 43 回日本分子生物学会年会 2020 年 12 月 3 日（オンライン）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

- 杉浦麗子：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（平成 31 年度～令和 4 年度）
- 高崎輝恒：基盤研究（C）「ほ乳動物細胞が内包する α シヌクレイン蛋白質の
凝集抑制機構の解明」4,420,000 円（令和 2 年度～令和 4 年度）
- 佐藤亮介：基盤研究（C）「RNA 顆粒ダイナミクスの制御機構解明と難治性
疾患治療への応用」4,290,000 円（令和 2 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2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、令和2年度は以下の1)～3)の研究を行った。

1) 蛍光 HPLC による糖鎖解析手法の改良

糖鎖は疎水性が低く、分配系カラムでの分離は困難である。そのために、芳香族系の蛍光ラベル化剤を使って糖鎖の還元末端に導入することで、分離が可能となる上、蛍光検出による感度向上と定量的な糖鎖解析が可能となる。しかし、現在利用されている糖鎖の蛍光標識反応では、高濃度の芳香族アミンを用いて、糖鎖のアルデヒドとグリコシルアミンを作成し、ハイドライド試薬を使って、アミノアルジトール誘導体に変換する方法が多く、過剰試薬の除去が煩雑で、精製操作に伴う回収率の低下が問題であった。そこで、イオン交換型と逆相型カラムを使ったオンライン精製システムを考案し、糖鎖の自動分析を可能とした。

2) マイクロチップ電気泳動装置を利用するグライコーム解析法の開発

遺伝子・タンパク質と並ぶ生命鎖として、糖鎖の機能解析の重要性が叫ばれつつも、糖鎖の網羅的解析であるグライコーム解析は大した進展を見せていない。その理由は試料調製の煩雑と解析スループットの低さにある。さらに、遺伝子・タンパク質の解析が原試料から解析用試料の調製がシームレスであるのに対し、グライコーム解析では一連のワークフローすら皆無である。そこで、1) 糖タンパク質からの糖鎖の遊離、ラベル化反応、精製、濃縮を含めた分析試料調製の工程を5時間以内に完了し、引き続き2) 全自動型マイクロチップ電気泳動装置を用いて、1.5分/試料のスループットでグライコームを解析できる手法を開発した。1) については0.5～50 mgの糖タンパク質から4時間で蛍光標識糖鎖を調製できるプロトコルを確立した。2) については、スループットの向上だけでなく、試料濃縮条件と分離条件を精査し一般的なHPLCでは分離が困難な、N-結合型糖鎖の分岐鎖異性体までを分離することに成功した。

3) サイズ排除型マイクロチップを用いるタンパク質のオンライン濃縮と酵素消化への応用

マイクロチップ電気泳動は、試料の消費量が少なく流路の設計が自由に行えるなどの利点を有しており生体成分の分析や臨床診断に応用されようと

している。この利便性を高めるため2種類の鋳型より作製したマイクロチップを上下に張り合わせ、2つの流路の間に透析膜を配置したサイズ排除型3次元マイクロチップを用いてタンパク質の特異的オンライン濃縮と、2種類のタンパク質を導入することによるオンラインでの酵素消化を試みた。作製した透析膜内蔵型マイクロチップを用いればタンパク質を分子量に応じて選択的に濃縮することが可能となり、先に酵素を膜上に濃縮すればタンパク質の酵素消化が達成することが可能であった。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) 鈴木茂生：レクチンとエキソグリコシダーゼを用いる部分導入キャピラリー電気泳動による糖タンパク質糖鎖分析.
電気泳動 64(1) 27-30, (2020).
- 2) Shigeo Suzuki : Profiling of Glycans by Capillary Electrophoresis
Scientific Instrument News 15(1) (2020).
- 3) Yamamoto S : *In situ* Photopolymerization of Functionalized Polyacrylamide-Based Preconcentrators for Highly Sensitive Specific Detection of Various Analytes by Microchip Electrophoresis
Chromatography, in press

(ウ) 原著論文

- 1) Kishimoto Y, Okada F, Maesako T, Yamamoto S, Kinoshita M, Hayakawa T, Suzuki S : Analysis of 2-aminopyridine labeled glycans by dual-mode online solid phase extraction for hydrophilic interaction and reversed-phase liquid chromatography.
J. Chromatogr. A, 1625, 461194 (2020).
- 2) Morikawa Y, Nishiwaki K, Suzuki S, Yasaka N, Okada Y, Nakanishi I : A new chemosensor for cyanide in blood based on the Pd complex of 2-(5-bromo-2-pyridylazo)-5-[N-n-propyl-N-(3-sulfopropyl)amino]phenol.
Analyst, 145, 7759-7764 (2020).
- 3) Kinoshita M, Yamamoto S, Suzuki S.
Age-Related Changes in O-Acetylation of Sialic Acids Bound to N-Glycans of Male Rat Serum Glycoproteins and Influence of Dietary Intake on Their Changes.
ACS Omega 5(30), 18608-18618 (2020)
- 4) Kinoshita M, Saito A, Yamamoto S, Suzuki S.

A practical method for preparing fluorescent-labeled glycans with a 9-fluorenylmethyl derivative to simplify a fluorimetric HPLC-based analysis.

J Pharm Biomed Anal. 186, 113267 (2020)

- 5) 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., 179, 112995 (2020)
- 6) Yamamoto S, Kawaguchi U, Kinoshita M, Suzuki S : Microchip Electrophoresis Utilizing In Situ Photopolymerized Thrombin-Immobilized Preconcentrator Gels for Specific Entrapment and Analysis of Thrombin Aptamers
Chromatography, in press
- 7) Yamamoto S, Utamura N, Kinoshita M, Suzuki S : A novel separation method of gangliosides utilizing non-aqueous capillary electrophoresis
BUNSEKIKAGAKU, in press.

(カ) 学会発表

- 1) サイズ排除型マイクロチップを用いるタンパク質のオンライン濃縮と酵素消化への応用：山本佐知雄，辰巳 凱，前谷一仁，木下充弘，鈴木茂生.
第 27 回クロマトグラフィーシンポジウム（徳島（見なし開催））2020.6.3
- 2) 細胞外 GlcN および Gal によるラット肝癌細胞株における糖鎖改変：木下充弘，寺口瑠果，山本佐知雄，鈴木茂生.
第 93 回日本生化学会大会（横浜（オンライン開催））2020.9.14
- 3) 光重合性 Phos-tag 含有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高感度検出システムの構築：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 69 年会（名古屋（オンライン開催））2020.9.18
- 4) 光硬化性アクリルアミドのピンポイント合成技術を用いるマイクロチップ電気泳動の高機能化：山本佐知雄.
SCS31（静岡（オンライン開催））2020.11.20
- 5) フェノチアジン-インドリウム化合物の合成と新たな蛍光 CN センサーへの利用：森川泰弘，平川美玖，西脇敬二，鈴木茂生，中西 功.
日本薬学会第 141 年会（広島）2021.3.26-29
- 6) メチルオレンジ-パラジウム子黒メタル化錯体(MOP)のマルチアニオンセンサーとしての利用：森川泰弘，鈴木茂生，西脇敬二，中西 功.
日本薬学会第 141 年会（広島）2021.3.26-29

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電気泳動システムによる糖鎖、リン酸化の全自動解析 基盤研究 (C) ¥42,90,000 (令和 2～4 年度：代表者 山本佐知雄)

(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) 生物薬品委員会委員 (鈴木)
- ・ Journal of Pharmaceutical Analysis 編集委員 (鈴木)
- ・ Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 編集委員 (鈴木)
- ・ Chromatography 編集委員 (鈴木)
- ・ 日本分析化学会近畿支部幹事 (鈴木)
- ・ クロマトグラフィー科学会会長 (鈴木)
- ・ 電気泳動分析研究懇談会委員 (鈴木)
- ・ 電気泳動分析研究懇談会委員 (木下)
- ・ 次世代バイオ医薬品製造技術開発組合員 (木下)
- ・ 「分析化学」編集委員 (山本)
- ・ タンパク質アーカイブ編集委員 (山本)
- ・ 日本分析化学会近畿支部常任幹事 (山本)
- ・ 電気泳動分析研究懇談会委員 (山本)

1) 令和2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、プリン骨格を有するデオキシ体化合物 **1**（図 1）について R^1 の置換基効果に関する構造活性相関研究を実施した。その結果、相当するオキシ体より 2.5～6 倍活性が向上する傾向にあり、ほとんどの化合物の活性はサブ μM レベルとなった。

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 X1/Y1 位以外の化合物の合成は完了した。活性が向上したものは得られていないが、溶解度は 10 倍以上向上するものが得られた。

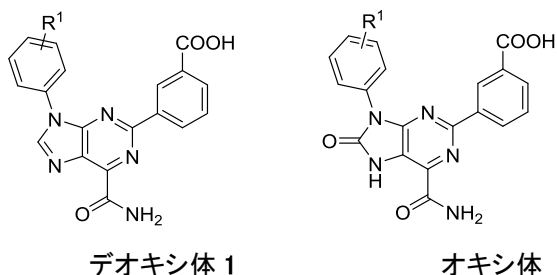


図 1 ウレア構造の互変異性とデザイン化合物

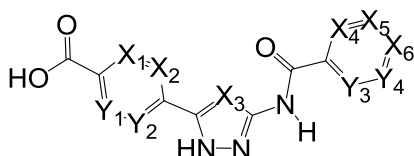


図 2 ピラゾール骨格を有する CK2 阻害剤

2) 有機薬化学研究室との共同研究で、非リボソームペプチド合成酵素の野生型と変異型に対する化合物の構造活性相関を検討している。わずかに構造が異なるだけで結合能が大幅に変化する化合物が得られたため、本年度はその要因を検討した。野生型とそれに結合する化合物の結晶構造 (PDBID:6IYK) を用いて、変異型および化合物類縁体の結合モデルを作成し

た。相互作用エネルギーからその定量的な差を再現することは難しかったが、定性的に活性差を説明できるモデルが得られた。この成果に関して論文を公表した（論文 2）。

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ついて、日本分析化学会年会で発表した（発表 8）。メチルオレンジ-パラジウムシクロメタル化錯体 (MOP) に対し、シアン化物イオンを含むいくつかの陰イオンに対する反応を調査した。その結果、MOP がシアン化物イオンと硫化物イオンを明確に識別できる比色センサーとして利用可能であることを明らかにした。

4) 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:GAA）の構造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検討している。GAA とアカルボース複合体 (PDBID:5NN8) の構造に対してサラシノール類縁体のドッキング計算をさまざまな計算条件で実施し、阻害定数が精密な相互作用から説明できる構造活性相関データが得られた。この成果に関しては論文投稿を行った。

4) α -グルコシダーゼ阻害剤の創出研究として、サラシノール類縁体のアルキル側鎖を延長した化合物群に対してドッキング計算をこれまでと同じ条件で実施した。その相互作用様式から、マルターゼ・イソマルターゼ・スクラーゼ阻害活性の差やヒトとラットの活性の種差を説明できる構造活性相関の知見が得られた。この成果については論文を公表した（論文 3）。

5) 立命館大学薬学部 古徳先生との共同研究として、Tublin 重合阻害作用を持つ海洋天然物 Arenastatin A とその類縁体の構造活性相関を検討した。既知の実験結果から Tublin β と Tublin α の界面に結合してタンパク質-タンパク質相互作用を阻害しているとされることから、Tublin β -Tublin α 間に存在する全ての窪みに対して網羅的に Arenastatin A のドッキング計算を実施した。得られた候補構造のからは明確な結合様式を推定するには至らなかったが、既知構造活性相関を説明することが可能であった。この結果については現在論文の投稿準備中である。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Yasuhiro Morikawa, Keiji Nishiwaki, Shigeo Suzuki, Naoyuki Yasaka, Yuto Okada, Isao Nakanishi. A new chemosensor for cyanide in blood based on the Pd complex of 2-(5-bromo-2-pyridylazo)-5-[N-n-propyl-N-(3-sulfopropyl)amino] phenol. *Analyst*, 145, 7759 - 7764 (2020).
- 2) Fumihiko Ishikawa, Hinano Kitayama, Shinya Nakamura, Katsuki Takashima, Isao Nakanishi, Genzoh Tanabe. Activity, binding, and modeling studies of a reprogrammed aryl acid adenylation domain with an enlarged substrate binding pocket. *Chem. Pharm. Bull.*, in press (2020).
- 3) Katsuki Takashima, Mika Sakano, Eri Kinouchi, Shinya Nakamura, Shinsuke Marumoto, Fumihiko Ishikawa, Kiyofumi Ninomiya, Isao Nakanishi, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe. Elongation of the side chain by linear alkyl groups increases the potency of salacinol, a potent α -glucosidase inhibitor from the Ayurvedic traditional medicine "Salacia," against human intestinal maltase *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, in press (2020).

(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. 「テキストマイニングによる薬学基礎科目の理解につなげる参加型学修システムの分析」. 日本薬学会第 140 年会 (京都)、2020.3.25-28.
- 2) 釘宮将也、山口 諒、西脇敬二、中村真也、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～」. 日本薬学会第 140 年会 (京都)、2020.3.25-28.
- 3) 奥村政輝、中西伸介、栗本泰奈、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」. 日本薬学会第 140 年会 (京都)、2020.3.25-28.
- 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ープリン骨格の互変異性の検討ー」. 日本薬学会第 140 年会 (京都)、2020.3.25-28.
- 5) 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差の解析」.

- 日本薬学会第 140 年会（京都）、2020.3.25-28.
- 6) 松本将宏、林 輝昌、前川雅彦、西脇敬二、柏村成史、松本浩一. 「クロロトリメチルシランを添加剤に用いた Mg 電極還元によるアントラセンとエステルからの付加・環化反応」.
- 電気化学会第 87 回大会（名古屋）、2020.3.17-19.
- 7) 松本浩一、大塚啓将、安田恵梨、栗山夏帆、野上敏材、西脇敬二、柏村成史. 「プリンス環化反応を用いた連続的な環形成とハロゲンの導入反応」.
- 日本化学会第 100 春季年会（千葉）、2020.3.22-25.
- 8) 森川泰裕、西脇敬二、仲西 功、鈴木茂生. 「メチルオレンジ-パラジウムシクロメタル化錯体 (MOP) 試験紙のシアン化物イオンおよび硫化物イオンへの選択的挙動」.
- 日本分析化学会 第 69 年会、2020.9.18.
- 9) 奥村政輝、中西伸介、栗本泰奈、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 70 回 日本薬学会関西支部大会、2020.10.10.
- 10) 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」.
- 第 70 回 日本薬学会関西支部大会、2020.10.10.

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
- ・ AMED 課題評価委員
- ・ 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

1) 令和2年度業務報告

a) 2015 年に国連サミットにおいて、持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals, SDGs）が採択された。これらの目標の中には、ヒトの疾病予防、健康保持・増進、水環境保全などに関する項目が掲げられており、これらの目標達成のために以下の課題について取り組んだ。まず、ヒトの疾病予防に関する研究として、疾病を予測するマーカーとして、爪中のミネラル濃度の変動に着目し、爪中に蓄積・含有されている各種金属イオン濃度が疾病予測のマーカーとして寄与できる知見を獲得した。さらに、健康保持・増進に関する研究としては、大学生における血圧と生活習慣との関連性を評価することにより、血圧に影響を及ぼす因子の抽出・同定に成功し、さらにその改善策に関する取り組みについても検討を進めている。水環境保全に関する研究については、本年度は特に有害重金属の除去技術の開発に着目して検討を進めた。その結果、廃棄物である未利用植物バイオマス（有機系吸着剤）や金属を基材とした金属複合水酸化物（無機系吸着剤）が水環境改善に非常に有用である知見を獲得した。さらに、有害重金属除去時に影響を与える因子の同定およびその機構解明にも成功した。今後、本年度得られた知見を基に、実用化を指向した検討を実施することにより、循環型社会の構築に寄与する知見の獲得を目指す。

b) 生命を維持するためには、水が必要である。現在、多種多様なミネラルウォーターが採水され、販売されている。例えば、硬度が著しく高いものやシリカやバナジウムを多く含有するミネラルウォーターなどが知られている。また、これらのミネラルウォーターは、ヒトの健康に寄与することが報告されているものがある。今年度は、ヒトの健康保持に有効であると考えられる特徴を期待し、中国産ミネラルウォーターと国内外から採水されて上市されているミネラルウォーター中の各種イオン量を評価した。ミネラルウォーターとしては、採水年月日の異なる中国産ミネラルウォーター1種類と、7種類の国内外から採水された市販品を用いた。ミネラルウォーターに含有されている陽イオンの元素として Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Si , V を、また、陰イオンとして HCO_3^- , SO_4^{2-} , Cl^- , F^- , NO_3^- を測定した。陽イオンおよび陰イオンの測定には、それぞれ ICP-OES（誘導結合プラズマ発光分光分析装置）およびイオンクロマトグラフィーを用いた。結果として、中国産ミネラルウォーターの陽イオンおよび陰イオンの量は、市販品に比べ非常に少なく、一方、フッ化物イオン濃度が高い値を示しその濃度は、 $0.4\sim 1.7\text{ mg/L}$ であった。WHO に

よると、フッ素はう歯に対する歯科用薬剤として広く使用されていることから、中国産ミネラルウォーターは歯の健康保持のために有用である可能性が示唆された。

2) 論文報告

(ア) 原著論文

- 1) Ogata F., Nakamura T., Toda M., Otani M., Kawasaki N., Evaluation of nickel-aluminium complex hydroxide for adsorption of chromium(VI) ion, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 68(1), 70-76 (2020)
- 2) Ogata F., Iijima S., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N., Characterization and phosphate adsorption capability of novel nickel-aluminum-zirconium complex hydroxide, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 68(3), 292-297 (2020)
- 3) Nakamura T., Nagafuji R., Ogata F., Kawasaki N., Adsorption of phosphate ions on novel Mg/Fe/Al hydroxides (MFA) prepared at different $Mg^{2+}/Fe^{3+}/Al^{3+}$ ratios, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 68, 339-344 (2020)
- 4) Kobayashi Y., Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N., Synthesis of novel zeolites produced from fly ash by hydrothermal treatment in alkaline solution and its evaluation as an adsorbent for heavy metal removal, Journal of Environmental Chemical Engineering, 8(2), 103687 (2020)
- 5) Ogata F., Nagai N., Itami R., Nakamura T., Kawasaki N., Potential of virgin and calcined wheat bran biomass for the removal of chromium(VI) ion from a synthetic aqueous solution, Journal of Environmental Chemical Engineering, 8(2), 103710 (2020)
- 6) Ogata F., Nagai N., Soeda A., Yamashiro K., Nakamura T., Chalermpong S., Kawasaki N., Removal of Sr(II) ions from aqueous solution by human hair treated with EDTA, Bioresource Technology Reports, 9, 100393 (2020)
- 7) 緒方文彦, 小林悠平, 植松勇伍, 中村武浩, 川崎直人, フライアッシュ由来ゼオライトの創製とセシウムイオンおよびストロンチウムイオンの吸着能に関する基礎研究, 薬学雑誌, 140(5), 729-737 (2020)
- 8) Nagai N., Ishii M., Seiriki R., Ogata F., Otake H., Nakazawa Y., Okamoto N., Kanai K., Kawasaki N., Novel sustained-release drug delivery system for dry eye therapy by rebamipide nanoparticles, Pharmaceutics, 12, 155 (2020)
- 9) Ogata F., Saenjum C., Nagahashi E., Kobayashi Y., Nakamura T., Kawasaki N., Determining of the water quality of the Ping River at different seasons in

- Northern Thailand, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 68(6), 546-551 (2020)
- 10) Ogata F., Ito C., Toda M., Otani M., Saenjurn C., Nakamura T., Kawasaki N., Calcined Ni-Al complex hydroxide and its use for the removal of phosphate ion from aqueous solution, BPB Reports, 3, 80-86 (2020)
 - 11) 松谷 定, 竹下千尋, 五十嵐健祐, 阿部真也, 吉町昌子, 後藤輝明, 山城海渡, 川崎直人, 薬局薬剤師における職業性ストレスとインシデントとの関連性, 薬局薬学, 12(2), 115-121 (2020)
 - 12) Nagai N., Ogata F., Otake H., Kawasaki N., Oral administration system based on meloxicam nanocrystals: Decreased dose due to high bioavailability attenuates risk of gastrointestinal side effects, Pharmaceutics, 12, 313 (2020)
 - 13) Uematsu Y., Ogata F., Chalempong S., Nakamura T., Kawasaki N., Removing Sr(II) and Cs(I) from the aqueous phase using basil seed and elucidating the adsorption mechanism, Sustainability, 12, 2895 (2020)
 - 14) 緒方文彦, 水環境中における医薬品の動向, Precision Medicine, 3(7), 34-36 (2020).
 - 15) 緒方文彦, リン酸イオンと層状複水酸化物との相互作用の解明, 薬学雑誌, 140(8), 955-960 (2020)
 - 16) Ogata F., Kagiya Y., Chalermpong S., Nakamura T., Kawasaki N., Performance of poly- γ -glutamic acid-calcium hydroxide treatment for phosphate removal and applicability of the resulting flocculant as a phosphate-based fertilizer, Bioresource Technology Reports, 11, 100464 (2020)
 - 17) 緒方文彦, 早瀬凌平, Chalermpong Saenjurn, 中村武浩, 川崎直人, シクロデキストリンとその誘導体による水分収着挙動, 薬学雑誌, 140(9), 1165-1173 (2020)
 - 18) Ogata F., Nagai N., Toda M., Otani M., Saenjurn C., Nakamura T., Kawasaki N., Removal of arsenic(III) ion from aqueous media using complex nickel-aluminum and nickel-aluminum-zirconium hydroxides, Water, 12(6), 1697 (2020)
 - 19) Ogata F., Nagahashi E., Miki H., Saenjurn C., Nakamura T., Kawasaki N., Assessment of Cd(II) adsorption capability and mechanism from aqueous phase using virgin and calcined lignin, Heliyon, 6(6), e04298 (2020)
 - 20) Ogata F., Nagai N., Nagahashi E., Kadowaki N., Saenjurn C., Nakamura T., Kawasaki N., Removal of fluoride using magnesium and iron complex hydroxides, Water Supply, 20(7), 2815-2825 (2020)

- 21) Ogata F., Uematsu U., Fukuda M., Saenjum C., Mineaki K., Nakamura T., Kawasaki N., Changes in the mechanism of the reaction between phosphate and magnesium ions: Effect of initial concentration and contact time on removal of phosphate ions from aqueous media, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8, 104385 (2020)
- 22) Kobayashi Y., Ogata F., Saenjum C., Nakamura T., Kawasaki N., Removal of Pb^{2+} from aqueous solutions using K-type Zeolite synthesized from coal fly ash, *Water*, 12(9), 2375 (2020)
- 23) 緒方文彦, 植松勇伍, 中村武浩, 川崎直人, 水環境の保全・改善を目指したココヤシファイバーによるメチレンブルーの吸着能, *薬学雑誌*, 140(12), 1463-1470 (2020)
- 24) Ogata F., Yasuda S., Saenjum C., Nakamura T., Kawasaki N., Interactions of cationic and anionic dyes with activated carbons, *e-Journal of Surface Science and Nanotechnology*, 18, 269-274 (2020)
- 25) Ogata F., Kobayashi Y., Uematsu Y., Mongkolsiri T., Saenjum C., Nakamura T., Kawasaki N., Evaluation of adsorption mechanism of mercury using mangosteen via elemental distribution and binding energy analyses, *Bioresource Technology Reports*, 12, 100563 (2020)
- 26) 池西政幸, 石井康世, 雪矢良輔, 緒方文彦, 川崎直人, 長井紀章, 大鳥徹, 奥野智之, 病院内調製した鉄非含有微量元素注射剤の品質に関する検討, *Medical Nutritionist of PEN Leaders*, 4(2), 136-140 (2020)
- 27) Deguchi S., Ogata F., Yamaguchi M., Otake H., Minami M., Kanai K., Kawasaki N., Nagai N., In situ gel incorporating disulfiram nanoparticles rescues the retinal dysfunction via ATP collapse in otsuka Long–evans tokushima fatty rats, *Cells*, 9, 2171 (2020)
- 28) Ogata F., Kimura H., Saenjum C., Nakamura T., Kawasaki N., Chromium(VI) adsorption from the aqueous phase by activated carbon, *BPB Reports*, 3(5), 170-173 (2020)
- 29) Nakamura T., Yoshida E., Hara T., Hujie T., Yamamoto C., Fujiwara Y., Ogata F., Kawasaki N., Takita R., Uchiyama N., Kaji T., Zn(II)2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline stimulates cultured bovine aortic endothelial cell proliferation, *RSC Advances*, 10, 42327-42337 (2021)
- 30) Nakamura T., Fujiwara T., Ogata F., Kawasaki N., Synthesis of novel Mg-Al-Fe-type hydrotalcite with various Mg/Al/Fe ratios and its selective adsorption of As(V) from water, *Journal of Environmental Chemical Engineering* (2020) in press

- 31) Nagahashi E., Ogata F., Saenjum C., Nakamura T., Kawasaki N., Characteristics of raw and acid-activated bentonite and its application for improving electrical conductivity of tap water, Chemical and Pharmaceutical Bulletin (2020) in press
- 32) Ogata F., Uematsu Y., Kobayashi Y., Izutani Y., Saenjum C., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N., Adsorption performance on As(III) from aqueous solution using the complex nickel-aluminum hydroxides, Chemical and Pharmaceutical Bulletin (2021) in press

(イ) 学会発表

- 1) ○山城海渡，池本廉弥，緒方文彦，中村武浩，植松勇伍，川崎直人．牡蠣殻を用いた最適なリン濃度維持のための基礎研究．第 54 回日本水環境学会年会，盛岡，2020 年 3 月（誌上）
- 2) ○植松勇伍，福田真子，緒方文彦，樺山峰明，中村武浩，山城海渡，川崎直人．水酸化マグネシウムによるリン酸の吸脱着機構の解明．第 54 回日本水環境学会年会，盛岡，2020 年 3 月（誌上）
- 3) ○永橋瑛梨，緒方文彦，中村武浩，小林悠平，川崎直人．硝酸処理ベントナイトによるカチオン吸着による電気伝導率の低減．第 54 回日本水環境学会年会，盛岡，2020 年 3 月（誌上）
- 4) ○小林悠平，緒方文彦，中村武浩，永橋瑛梨，川崎直人．石炭灰を原料とした Na 型及び K 型ゼオライトの創製と水銀・鉛イオンの吸着特性．第 54 回日本水環境学会年会，盛岡，2020 年 3 月（誌上）
- 5) ○長藤 陸，中村武浩，緒方文彦，川崎直人．Mg-Fe-Al 型複水酸化物の調製法における構成金属比と pH の影響およびそのリン吸着能．日本薬学会第 140 年会，京都，2020 年 3 月（誌上）
- 6) ○永橋瑛梨，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．硝酸により賦活したベントナイトを利用した水質改善に関する研究．日本薬学会第 140 年会，京都，2020 年 3 月（誌上）
- 7) ○小林悠平，嗣江建栄，楊 文彦，緒方文彦，川崎直人．ミネラルウォーターにおけるミネラル量の測定とその特徴を用いた歯科の健康保持．日本薬学会第 140 年会，京都，2020 年 3 月（誌上）
- 8) ○山城海渡，浦尾篤司，重森裕之，堀越勝博，緒方文彦，中村武浩，川崎直人．疾病の予測のための爪中ミネラル濃度のモニタリング．日本薬学会第 140 年会，京都，2020 年 3 月（誌上）

- 9) ○植松勇伍, 緒方文彦, Saenjum Chalermpong, Mongkolsiri Titikan, Terdpanyakul Thanchanita, Damnoensawat Wiphawi, 中村武浩, 川崎直人. 環境水中のカドミウム除去におけるマンゴスチン果皮の有用性.
日本薬学会第 140 年会, 京都, 2020 年 3 月 (誌上)
- 10) ○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. テキストマイニングによる薬学基礎科目の理解につなげる参加型学修システムの分析.
日本薬学会第 140 年会, 京都, 2020 年 3 月 (誌上)
- 11) ○緒方文彦. 水環境中からの有害物質の除去能と毒性発現防止に関する研究.
第 47 回日本毒性学会学術年会, 仙台, 2020 年 6 月 (web)
- 12) ○山城海渡, 山口奈穂, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 大学生における隠れ肥満者の頻度と腹囲・血圧との関連性.
第 27 回日本健康体力栄養学会, 高松, 2020 年 3 月 (誌上)
- 13) 山城海渡, ○山口奈穂, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 大学生における体格と生活習慣に関する追跡調査.
第 27 回日本健康体力栄養学会, 高松, 2020 年 3 月 (誌上)
- 14) ○中村武浩, 三島早百里, 藤本月音, 緒方文彦, 川崎直人. 21 種類の茶粕による排水中染料および有害金属の除去
フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 愛知, 2020 年 8 月 (web)
- 15) ○長藤 陸, 中村武浩, 藤原智輝, 緒方文彦, 川崎直人. Mg-Fe-Al 型複水酸化物の調製における pH の影響および構成金属比によるリン吸着能の変動
フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー, 愛知, 2020 年 8 月 (web)
- 16) ○小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 実用化を指向した K 型ゼオライトの創製および鉛イオンの除去能.
フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー (愛知) web 開催
- 17) ○永橋瑛梨, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 異なる酸で処理したベントナイトによる電気伝導率の低減化.
フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー (愛知) web 開催
- 18) ○緒方文彦. 金属を基材とした層状複水酸化物の物理化学的特性評価およびリン酸イオンとの相互作用に関する研究.
第 70 回日本薬学会関西支部大会, 京都, 2020 年 10 月 (web)

- 19) ○緒方文彦, 永橋瑛梨, 中村武浩, 川崎直人. 水環境保全・改善を指向したカドミウムイオンの除去技術の開発.
第 79 回日本公衆衛生学会総会, 京都, 2020 年 10 月 (web)
- 20) ○山城海渡, 宇高勇佑, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人. 大学生における血圧と生活習慣との関連性.
第 79 回日本公衆衛生学会総会, 京都, 2020 年 10 月 (web)
- 21) ○山城海渡, 平田敦士, 太田涼介, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人.
Cetuximab 投与後に生じる電解質異常の発現について
第 30 回日本医療薬学会年会, 名古屋, 2020 年 10 月 (web)

3) 研究資金獲得状況

(イ) 受託・寄付研究

受託研究: 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
- ・日本薬学会 代議員
- ・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）

1) 令和2年度業務報告

薬用資源学研究室は、天然資源からの医薬品シード、機能性食品、香粧品素材の探索研究と、漢方・伝統医学の化学的解明研究を主な研究テーマとしている。前者は、薬用人参やアユルヴェーダ生薬などの医薬素材や、柑橘類果実やマンゴーなどの農産資源などを対象に、アンチエイジングに関わる機能性探索と生体免疫系に及ぼす作用を実施している。後者は、生薬柿蒂の臨床応用に向けた生産研究や、漢方処方における構成生薬の配合意義に関する基礎検討を開始した。主な概略は以下の通りである。

1. 薬用人参の機能性探索

Panax 属植物のエタノール抽出物について、アルツハイマー型認知症 (AD) の予防につながる作用を評価した。AD 病態発現に寄与する Amyloid β 凝集物の解離作用を評価した結果、チクセツニンジン (*P. japonicas*)、サンシチニンジン (*P. notoginseng*) およびアメリカニンジン (*P. quinquefolius*) のエタノール抽出物に有意な解離作用が認められ、上記 3 種のエタノール抽出物は AD の予防作用を有する可能性が示唆された。

2. インド産薬用植物の機能性探索

アユルヴェーダ医学で用いられるダバナ (*Artemisia pallens*) の精油について、抗 AD 作用のひとつであるコリンエステラーゼに対する阻害作用を評価した結果、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) およびブチリルコリンエステラーゼ (BchE) の 2 種の酵素を有意に阻害し、有効成分として aromadendrene、viridiflorene、 β -selinen および bicyclogermacrene を単離同定した。

3. 柑橘類果実の機能性研究

ウンシュウミカン (*Citrus unshiu*) 未熟果実（「青みかん」）精油の AChE、BchE および β -セクレターゼ阻害作用を評価した結果、いずれにも阻害作用が認められ、「青みかん」の精油の抗認知症素材としての可能性が示唆された。

4. 未利用農産資源からの機能性素材開発

本学附属農場で得られる未利用農産資源のアンチエイジング機能性素材への応用を目的に、17 品種のマンゴー (*Mangifera indica*) 葉について抗糖化作用 (AGEs 産生抑制) と抗酸化作用 (DPPH ラジカル捕捉活性、SOD 様活性) を評価した。葉が未熟なほど強い活性が認められ、3 種の活性成分を同定した。

5. カリバチ毒液成分の解析

独居性カリバチが他の昆虫を長時間麻痺させるメカニズムの解明を目的に、2種のツチバチ毒液を分析した結果、キオビツチバチ (*Scolia oculata*) から7種、オオモンツチバチ (*S. histrionica*) から8種のアミノ酸を検出・同定した。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Itoh K., Matsukawa T., Minami K., Okamoto M., Tomohiro N., Shimizu K., Kajiyama S., Endo Y., Matsuda H., Shigeoka S.
Inhibitory effect of several *Mangifera indica* cultivar leaf extracts on the formation of advanced glycation end products (AGEs)
Journal of Plant Studies. 9(2), 33-38 (2020).
- 2) Itoh K., Matsukawa T., Okamoto M., Minami K., Tomohiro N., Shimizu K., Kajiyama S., Endo Y., Matsuda H., Shigeoka S.
In vitro antioxidant activity of *Mangifera indica* leaf extracts
Journal of Plant Studies. 9(2), 39-45 (2020).
- 3) Okita K., Hara Y., Okura H., Hayashi H., Sasaki Y., Masuko S., Kitadai E., Masuko K., Yoshimoto S., Hayashi N., Sugiura R., Endo Y., Okazaki S., Arai S., Yoshioka T., Matsumoto T., Makino Y., Komiyama H., Sakamoto K., Masuko T.
Anti-tumor effects of novel mAbs against cationic amino acid transporter 1 (CAT1) on human CRC with amplified CAT1 gene.
Cancer Sci, 2021(111), in press (2020).

(カ) 学会発表

- 1) 吉岡百合, 川本宏和, 松岡幹也, 井村遥, 南 久美子, 牧野祥平, 須見友子, 松村晋一, 遠藤雄一: ダバナ (*Artemisia pallens*) 精油のコリンエステラーゼ阻害作用について.
日本薬学会 140 年会, 京都, 2020.
- 2) 善利佑記, 高橋京子, 高浦佳代子, 遠藤雄一, 後藤一寿: 国産柿蒂市場品の生産研究: 安定供給に向けた実践モデルの検討.
日本薬学会 140 年会, 京都, 2020.
- 3) 沖田鋼季, 林菜津美, 吉本蒼司, 杉浦麗子, 加藤和則, 益子 高, 遠藤雄一: 抗体処理と遺伝子破壊が抗 HER family 抗体の癌細胞との結合性に及ぼす影響.
第 79 回日本癌学会学術総会, 広島, 2020.
- 4) 山崎晶貴, 富岡佳久, 林菜津美, 吉本蒼司, 杉浦麗子, 沖田鋼季, 八木

秀樹，八木田秀夫，益子 高，遠藤雄一：新規ラットモノクローナル抗体のヒト大腸癌に対する抗腫瘍効果.

第 79 回日本癌学会学術総会，広島，2020.

- 5) 林菜津美，藤田健一，山崎晶貴，益子 高，遠藤雄一，杉浦麗子：LAT1 アミノ酸トランスポーターの癌遺伝子活性と治療標的としての有用性.

第 79 回日本癌学会学術総会，広島，2020.

- 6) 吉本蒼司，林菜津美，沖田鋼季，八木秀樹，石渡俊行，益子 高，遠藤雄一，杉浦麗子：新規ラットモノクローナル抗体のヒト膵癌組織に対する反応性と抗腫瘍効果.

第 79 回日本癌学会学術総会，広島，2020.

- 7) 中原明穂，山口あずさ，村田和也，遠藤雄一：カリバチ毒液中に含まれる神経伝達物質の同定と生理活性.

日本薬学会第 141 年会，広島，2021.

- 8) 川本宏和，吉岡百合，井村 遥，松岡幹也，松村晋一，竹下文章，遠藤雄一：ダバナ (*Artemisia pallens*) 精油の機能性に関する研究—ベータセクレターゼおよびコリンエステラーゼ阻害作用について—.

第 64 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会，静岡，2020.

(キ) 講演会その他発表（企業などの講演会も含む）

2020 年度中央区民カレッジ講座（講演、2020 年 11 月東京、遠藤）

3) 研究資金獲得状況

(ア) 公的資金受託・寄付研究

① 科学研究費助成金

新学術領域研究（研究領域提案型）

【課題名】宇宙硬エックス線・ガンマ線検出テクノロジーの異分野への展開（益子、分担）

(イ) 受託・寄付研究

受託研究 4 件（遠藤）、寄付研究 1 件（遠藤）

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）

1) 令和2年度業務報告

a) スッポンコラーゲンを含む化粧品初の製品（美容液）がクロモンコスメティック社は継続的に販売が行われ、中国 INCI も取得できたことから、昨今のコロナ禍により延期されているが、中国への正規輸出が開始される予定となっている。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愛しとーとからヘアミスト、フェザー社からハンドエッセンスおよびシャンプー、京都西川や福井山本から寝具シリーズ、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。昨年末には愛しとーとのヘアケアシリーズとしてシャンプー、トリートメントが加わりブランド名が「うるプラ美人」から「UMIKARA」に変更となった。また、近大マグロ由来コラーゲンを使用したものとしては、加美乃素本舗より美容液が継続して発売しており、追加予定の化粧水、保湿クリームの開発はほぼ完了している。一方で魚皮由来フルレングスコラーゲンの使徒として逆流性食道炎の予防効果を見出していたが、本件も特許取得済みとなった。

b) カナダケベック州のメープルサップ、メープルシロップ、メープルシュガーを用いて、これらの糖吸収抑制作用、抗癌作用ならびに抗浸潤作用などを見いだしている。前者については、成分を特定し論文が掲載されたが、構造解析のミスがあり、訂正表を提出した。また、この物質を酵素群を用いて製造する方法については、メープルファームズジャパン社と共同で特許取得済みであるが、無溶媒条件で容易に安価な原料から製造できることがわかったため、新たな製造特許を共同出願した。一方、後者については、特許取得済みである。

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いたが、慢性ストレスマーカーは特許取得できており、抗不安作用を持つ化合物については審査中である。

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、高分子量画分の精製と無臭化に成功し化粧品原料製造ラインが完成した。本原料を使用した化粧品についても間もなく販売が開始される。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Hayakawa T, Yanagawa M, Yamamoto A, Aizawa SI, Taga A, Mochizuki N, Itabashi Y, Uchida H, Ishihara Y, Kodama S. A Simple Screening Method for Extra Virgin Olive Oil Adulteration by Determining Squalene and Tyrosol. J. Oleo Sci., 69, 677-684, 2020.
- 2) Yamamoto T, Takakura H, Mitamura K, Taga A. Cyclophilin a knockdown inhibits cell migration and invasion through the suppression of epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer cells. Biochem Biophys. Res. Commun., 526, 55-61, 2020
- 3) Yamamoto T, Sato K, Wakahara S, Mitamura K, Taga A. A method for detecting tumor cells derived from colorectal cancer by targeting cell surface glycosylation with affinity capillary electrophoresis. J. Pharm. Biomed. Anal., 182, 113-138, 2020.
- 4) Nagai N, Fukuoka Y, Sato K, Otake H, Taga A, Oka M, Hiramatsu N, Yamamoto N. The Intravitreal Injection of Lanosterol Nanoparticles Rescues Lens Structure Collapse at an Early Stage in Shumiya Cataract Rats. Int. J. Mol. Sci., 21, E1048, 2020.
- 5) 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.

(オ) 特許等知的財産

- 1) 発明の名称：逆流性食道炎予防剤
出願人：学校法人近畿大学，ユーハ味覚糖株式会社
発明者：多賀淳，土井聡，鹿島康浩，松川泰治，山田泰正，山田一郎
特許番号：特許第 6814434 号（2021 年 1 月 13 日）（日本特許）
- 2) 発明の名称：大腸癌マーカー

- 出願人：学校法人近畿大学，学校法人日本医科大学
 発明者：多賀淳，山本哲志，工藤光洋，内藤善哉
 特許番号：特許第 6754116 号（2020 年 8 月 25 日）（日本特許）
- 3) 発明の名称：大腸癌の治療用組成物と加工食品
 出願人：学校法人近畿大学
 発明者：多賀淳，山本哲志
 特許番号：特許第 6741429 号（2020 年 7 月 29 日）（日本特許）
- 4) 発明の名称：糖組成物製造方法及びインベルターゼ阻害剤
 出願人：学校法人近畿大学，メープルファームズジャパン
 発明者：多賀淳，山本哲志
 特許番号：特許第 6694725 号（2020 年 4 月 22 日）（日本特許）
- 5) 発明の名称：養鶏方法
 出願人：学校法人近畿大学，マシン・メンテナンス・サービス
 発明者：石原 祥光，多賀淳
 特許番号：特許第 6483527 号（2019 年 2 月 22 日）（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 回日本医用マススペクトル学会年会、愛知（ウイंक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) ○Yamamoto T, Mitamura K, Taga A.
Identification of potential diagnostic biomarker for pancreatic cancer based on
shotgun proteomic analysis.
第 79 回日本癌学会学術総会、広島（リーガロイヤルホテル広島）、2020
年 10 月 1-3 日
- 2) ○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 26-28 日

3) 研究資金獲得状況

(ア) 公的資金

科学研究費補助金：1 件（分担）

(イ) 受託・寄付研究

受託研究：9 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2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生物活性化合物の合成研究に取り組んでいる。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。

p-Methoxybenzyl (PMB) 基はアルコールの保護基として知られているが、従来 PMB の脱保護には加熱や強酸性条件、また当量の試薬を必要とするものが多かった。我々はこれまでに、フッ素系溶媒である $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ を用い、室温下で触媒量の 10-camphorsulfonic acid (CSA) にアニソールを共存させるという穏和な条件下での PMB 基の脱保護に成功している。この脱保護反応における一連の検討の中でベンゼン環をもつ種々の炭素鎖長の直鎖脂肪族アルコールの PMB 保護体の脱保護反応を行ったところ、炭素鎖 4 の基質である 4-phenylbutanol の保護体のみが他の炭素鎖長の基質に比べ反応時間が非常に短いという結果が得られた。計算化学的手法を用いて様々な検討を行ったところ、カチオン部位と芳香環がカチオン- π 相互作用していることが示唆された。そこで PMB 基の芳香環上に置換基を導入し、アルコール由来の酸素原子から炭素鎖 4 つ分の長さに対応する位置に芳香環を有する構造にすれば、カチオン- π 相互作用を利用した、より穏和な条件下での脱保護が可能な新しい保護基になりうるのではないかと考えた。この構造に合致するいくつかの化合物を合成し、反応性の評価並びに分子動力学シミュレーションによる検証を行った。

Sanshool 類は中国原産の山椒の果皮に含まれる成分として知られており、辛み成分である hydroxy- α -sanshool は種々の生物活性を示すことが近年報告されている。天然物中には複数の異性体や類縁体が含まれており、hydroxy- α -sanshool を単離することは困難なため、これまでに様々な立体選択的合成法が報告されてきた。その中で我々は既知合成法を参考に、hydroxy- α -sanshool の合成を行ったが、いくつか問題点が見られ、特に共役トリエン構造の構築に利用する Wittig 反応は、EZ 選択性および再現性が低かったため、合成手法の改善を検討した。その結果、Wittig 反応は潮解性の低いホスホニウム塩を合成することで、選択性や再現性は大きく改善した。他

の反応についても試薬や反応条件を検討したところ、hydroxy- α -sanshool の総収率は先行研究に比べ 20% 向上した。また類似の手法を利用して類縁体の合成も効率的に行うことができた。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Nakamura A, Mimaki K, Tanigami K, Maegawa T
An improved and practical method for synthesizing of α -Sanshools and Spilanthol
Front. Chem. 8, 187, (2020)

(エ) その他著作など

中村 光, 加納穂嵩, 田中淳規, 三木康義, 前川智弘.
超原子価ヨウ素試薬を利用したアルドキシムの官能基選択的酸化反応の開発
ヨウ素学会 会報 23, 8-9 (2020)

(カ) 学会発表

- 1) 第 64 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (誌上開催) 11 月.
 α -Sanshool および spilanthol の効率的合成法の研究. ○中村 光, 谷上絢一, 三牧夏月, 前川智弘.
- 2) 日本薬学会 第 141 回年会 (広島) 3 月.
メルカプトカルコンを利用したヘミチオインディゴ類の簡便合成. ○饒非, 浮谷知慎, 中村 光, 前川智弘.
- 3) 日本薬学会 第 141 回年会 (広島) 3 月.
より穏和な条件での脱保護が可能なカチオン- π 相互作用を利用した PMB 型保護基の設計と合成. ○小寺優吾, 松村美沙, 中村 光, 中村真也, 仲西 功, 前川智弘.
- 4) 日本薬学会 第 141 回年会 (広島) 3 月.
共役トリエン構造を有する Hydroxysanshool 類の立体選択的合成. 中村 光, ○三牧夏月, 谷上絢一, 前川智弘.
- 5) 日本薬学会 第 141 回年会 (広島) 3 月.
非小細胞肺癌患者の QOL 改善を目指した経口ペメトレキセドプロドラッグの開発. ○大鳥 徹, 来海徹太郎, 前川智弘, 中村 光, 太田彪嗣,

中田 匠，小畑秀雄，高田康彦，大林優夢，坂井裕美，北小路 学，松野純男，松山賢治.

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 3 年 3 月 20 日 発行

近畿大学薬学総合研究所報告 第 29 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

