

近畿大学
薬学総合研究所報告

Bulletin of

**Pharmaceutical Research and
Technology Institute**

No. 30 2022

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 30 号 (令和 3 年度)
Bulletin of Pharmaceutical Research and Technology Institute,
No. 30 (2022)

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	9
3) 先端バイオ医薬研究室	28
4) 生物薬剤学研究室	36
5) 有機薬化学研究室	41
6) 病態薬理学研究室	47
7) 分子医療・ゲノム創薬学研究室	54
8) 薬品分析学研究室	61
9) 創薬分子設計学研究室	66
11) 公衆衛生学研究室	71
12) 薬用資源学研究室	75
13) 病態分子解析学研究室	80
14) 医薬品化学研究室	83

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 17 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、中村恭子講師、萬瀬貴昭講師、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、萬瀬貴昭講師）
- ・ 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、学会のオンライン開催およびハイブリッド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

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3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

a) 吉野人参

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。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。「平成の採薬使事業」プロジェクトで明らかにしたトチバニンジン不定胚誘導による植物個体技術を確立し、クローン増殖個体を得ることに成功した。各個体の根組織から主要成分であるチクセツサポニン IV の蓄積が確認された。今回明らかにした組織培養条件により、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。

b) 河内木綿

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、我が国では、約400年前に伝わり、特に大阪河内地方において広く栽培されている植物であるが、明治以降、河内木綿の生産は安価な米綿にとってかわり、優れた特性を明らかにすることなく、衰退していった種である。今回、伯州綿、陸地綿、海島綿、白花綿、緑綿、白綿、和綿、赤綿、河内木綿を用い、リボソームDNAのスペーサー領域であるInternal Transcribed Spacers (ITS) 領域の解析により、分子系統解析による分類を試みた。緑綿、赤綿、陸地綿はアメリカ栽培種（米綿）*G.hirsutum* L.、海島綿はエクアドル栽培種である*G.barbadense* L.、白花綿、白綿はアフリカ野生種である*G.herbaceum* L.、伯州綿、和綿、河内木綿はアジア野生種である*G.arboreum* L.に分類された。進化学的な解析から判断すると、今回不明であった河内木綿は伯耆国（現鳥取県）で栽培されていた伯州綿、

全国で栽培されてきた和綿と近縁種であることが判明し、河内国の地に適応した特有の固定種として根付いたと考えられた。

c) 日本茜

本年度より一般社団法人日本アカネ再生機構の Japan Red Project の一環で「日本茜の栽培に関する生産効率向上と染色用途での確保と高度化に関する研究」を開始した。日本茜根の主成分のプルプリンならびに配糖体成分の効率的な抽出法ならびに効率的な栽培法について検討を行っている。

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

カンゾウ、ムラサキおよびサフランの液体培養細胞を行い、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。カンゾウ培養液から強い抗酸化性の物質が単離されており、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

新型コロナウイルス感染症対策として、リスク要因の一つである「換気の悪い密閉空間」を改善するため、日常的な換気が重要となっている。しかし、換気によって PM 2.5 や花粉、昆虫などが室内に侵入するという問題が発生する。そこで、薬学総合研究所と農学部、株式会社園田製作所、トワロン株式会社、アース環境サービス株式会社、地方独立行政法人 大阪府立環境農林水産総合研究所との産学連携により、安全・安心な生活空間を作り出すことを目的として、換気をしながらPM 2.5や花粉、昆虫などの侵入を防ぐ「静電ブラインド」を共同開発した。花粉が 99 % 程度カットされる効果を確認しており、当面は学校や公共施設、企業オフィスなどへの設置を想定し、試験販売を行うことで、消費者のニーズを調査するとともに、実装に伴う課題や改善点を洗い出し、汎用的な製品の製造に向けて取り組む予定である。

「“R2 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」として実施した。

一方、水電極を利用した病原体捕集装置を開発により飛沫で浮遊するウイルスや低分子化合物などの回収に成功した。新型コロナウイルス (COVID-19) に対し、世界保健機構 (WHO) は接触、飛沫、空気を介した感染に対する予防策の重要性を強調している。中でも、病原体を含む飛沫閉じ込めることは、非常に重要な感染対策となる。我々の研究グループは、これまで静電気を発生させ

る「静電場スクリーン」を開発し、カビの孢子、昆虫、花粉、タバコの煙などの様々な物体を捕捉できることを明らかにし、実用化してきた。さらに、エアゾールなどの飛沫核（直径 5 μ m 以下）、ウイルス粒子、低分子化合物など、サイズの小さい物質を捕集できる装置の開発が課題となっていた。今回、ウイルス粒子、低分子化合物などの物質を捕集するため、水電極上に設置したコロナ放電生成装置 (corona discharge-generating apparatus :CDA) を開発した。ネブライザーで発生させた霧（飛沫核を想定）、ウイルス粒子、または蛍光試薬（フルオレセインイソチオシアネート：FITC）を吹き付けると、水電極側に取り込まれることが確認された。新型コロナウイルスの代替ウイルスとして、シュードモナス・シリングエ (*Pseudomonas syringae* var. *syringae*) の細菌を宿主とするバクテリオファージ $\phi 6$ （ウイルス）を使用し、空中に浮遊させた $\phi 6$ ウイルス粒子を効率的に回収することに成功した。また、水電極に回収したウイルスなどの微生物は、オゾン処理により 99 % 以上が殺菌することができた。

この装置がさまざまな細菌性（ジフテリア、百日咳、髄膜炎、疫病、肺炎）、ウイルス性（インフルエンザ、髄膜炎、おたふく風疹、肺炎）、および飛沫感染によって引き起こされるマイコプラズマ病の病原体や新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に適用できることを示唆しており、また、空気清浄機としての活用が可能であるため、病院、薬局、スポーツジム、カラオケ店、レストラン、会議室、教室などの適応範囲は広いと考えられる。

「“R3 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」として実施した。

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

(ウ) 原著論文

- 1) S. Iwasaki, S. Asano, K. Yoshida, S. Kitamura, A. Taira, Y. Honda, T. Suzuki,

Y. Takikawa, K. Kakutani, Y. Matsuda, T. Nonomura. Analysis of conidiogenesis and lifelong conidial production from single conidiophores of *Podosphaera aphanis* on strawberry leaves using digital microscopic and electrostatic techniques.

Australasian Plant Pathology 50(5) 571-587 2021年9月

- 2) Koji Kakutani, Yoshihiro Takikawa, Yoshinori Matsuda. Selective Arcing Electrostatically Eradicates Rice Weevils in Rice Grains.

Insects 12(6) 522-522 2021年6月4日

- 3) Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Teruo Nonomura, Yoshihiro Takikawa, Takeshi Takami, Hideyoshi Toyoda. A Simple Electrostatic Precipitator for Trapping Virus Particles Spread via Droplet Transmission.

International Journal of Environmental Research and Public Health 18(9) 4934-4934 2021年5月6日

- 4) Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Teruo Nonomura, Yoshihiro Takikawa, Kazumi Osamura, Hideyoshi Toyoda. Remote-Controlled Monitoring of Flying Pests with an Electrostatic Insect Capturing Apparatus Carried by an Unmanned Aerial Vehicle.

Agriculture 11(2) 176-176 2021年2月20日

- 5) Márk Z Németh, Yuusaku Mizuno, Hiroki Kobayashi, Diána Seress, Naruki Shishido, Yutaka Kimura, Susumu Takamatsu, Tomoko Suzuki, Yoshihiro Takikawa, Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Levente Kiss, Teruo Nonomura. Ampelomyces strains isolated from diverse powdery mildew hosts in Japan: Their phylogeny and mycoparasitic activity, including timing and quantifying mycoparasitism of *Pseudoidium neolycopersici* on tomato.

PloS One 16(5) e0251444 2021年

(エ) その他の著作など

- 1) 新型コロナウイルス対策の換気による PM 2.5 や花粉等の被害を抑制
「静電ブラインド」の試験販売を開始、

NEWS RELEASE、2021年5月17日

- 2) 「静電ブラインド」産学連携で開発

鉄鋼新聞、2021年5月19日

- 3) 近畿大など、静電ブラインドの試験販売を開始

電気新聞、2021年5月20日

- 4) 静電気で花粉 99 % カット

日刊工業、2021年5月24日

- 5) PM 2.5 侵入抑える「静電ブラインド」試験販売
日本物流新聞売、2021 年 5 月 30 日
朝日新聞、2021 年 6 月 6 日
- 6) 世界初！飛沫で浮遊するウイルスを水に回収、殺菌に成功 除菌機能をもつ空気清浄機やウイルス量モニタリングへの応用に期待、
NEWS RELEASE、2021 年 6 月 7 日
- 7) 『ニュートン別冊 近畿大学大解剖 vol.2』 7 月 27 日（火）発行 近畿大
全 6 キャンパス、理系 9 学部の最新研究を紹介、
NEWS RELEASE、2021 年 7 月 21 日
- 8) ニュートン別冊 近畿大学大解剖 vol.2、「新型コロナウイルス感染症対策
支援プロジェクト」、
ニュートンプレス、p38-39、2021 年 7 月 27 日
- 9) 飛沫で浮遊するウイルスを水に回収、除菌に成功
読売新聞、2021 年 8 月 27 日

（オ）特許等知的財産

- 1) α -トマチンの製造方法（特許出願申請中）
- 2) 空気処理装置及びその処理方法捕捉装置（特許出願申請中）

（カ）学会発表

- 1) 角谷晃司、森川敏生、田中誠太、増井保彦、萩原星子、小川正美、西尾基之、酒井悠太、川村展之、日置智津子．河内木綿の ITS 領域の分子系統解析による分類．
日本植物園協会第 56 回大会（オンライン）10月
- 2) 山内美海、瀧川義浩、野々村照雄、松田克礼、角谷晃司．浮遊ウイルス粒子回収のための静電発生装置の開発とオゾン処理効果．
第 71 回 日本薬学会関西支部総会・大会（大阪）10月

（キ）講演会その他発表（企業などの講演会も含む）

角谷晃司．ミニ教養セミナー「静電気を利用した安心安全な環境改善技術の開発」．
アカデミックシアター THE GARAGE 5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) 01K030

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 3 年度) 30K048

(イ) 受託・寄付研究 (ウ) その他

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 3 年度) D21025

2) 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

ファルマクリエ神戸 (令和 3 年度) J20039

3) 日本茜の栽培に関する生産効率向上と染色用途での確保と高度化に関する研究

新居紙器 (令和 3 年度) J21060

(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

極型静電集塵器の開発と浮遊病原体のモニタリング実験【代表：角谷晃司】(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

新型コロナウイルス感染症の後遺症で頻発する脱毛症状の改善に資する天然由来素材の探索・評価【代表：森川敏生】(薬学総合研究所 5 名)

4) 大学発“市民と築く真なる実学の府ボーダーレスラボ”推進【代表：日置

智津子】(社会連携推進センター 2 名、薬学総合研究所2名、ライフサイエンス研究所 1 名、薬用植物園 1 名)

5) ポスト・コロナを見据えた東大阪まちおこし支援—稲田桃再生栽培プロ

ジェクト—【代表：森川敏生】(薬学総合研究所 2 名、農学部 2 名、社会連携推進センター 1 名、薬用植物園 1 名)

食品薬学研究室（森川敏生 教授、萬瀬貴昭 講師、松田久司 研究員、中嶋聡一 研究員）

1) 令和3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、香辛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3年4月1付けで松田久司 研究員 および 中嶋聡一 研究員 が加わりとともに，萬瀬貴昭 講師 が9月1日付けで着任しました．

令和3年のおもな活動として，46件の学会発表（国内・口頭26件，ポスター16件，国際・口頭1件，ポスター3件）をするとともに，学術誌に2報の論説と7報の論文および1編の著書を報告，また，1件の特許取得ならびに4件の特許出願をしました．うち，1件の学術論文が *Chem. Pharm. Bull.* 誌の Featured Article に選出されました [Indole glycosides from *Calanthe discolor* with proliferative activity on human hair follicle dermal papilla cells., *Chem. Pharm. Bull.*, **69**, 464–471 (2021).]．また，学会発表のうち，9月4-5日にオンライン開催されました第38回和漢医薬学会学術大会において，萬瀬 講師の口頭発表 [(O-09) 延命草由来 enmein の毛乳頭細胞増殖促進活性における標的分子の同定] が優秀発表賞を受賞し，また，10月9日に開催されました第71回日本薬学会関西支部総会・大会において，1件のポスター発表 [廣岡青海（医療薬学科5年）：(PC-AM-7) トマト種子含有成分の皮膚保湿・バリア機能関連遺伝子の発現亢進活性] が優秀ポスター発表賞に選出されました．

研究資金獲得状況として，科研費4件（研究代表者2件，研究分担者2件）に加え，計9件の受託・寄附・共同研究ならびに，学内研究助成金として計9件の採択をいただいた．

2) 論文報告

(ア) 著書

- 1) 森川敏生, 川村展之, 島倉知里, 岩城正宏. 近畿大学薬学部薬用植物園
薬用植物四季便り.
山代印刷株式会社出版部 (京都), 2021.12.16.
ISBN 978-4-9912152-3-0 C0647

(イ) 総説

- 1) Toshio Morikawa, Kiyofumi Ninomiya, Genzoh Tanabe, Hisashi Matsuda, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka. A review of antidiabetic thiosugar sulfoniums, salacinol and neokotalanol, from plants of genus *Salacia* *J. Nat. Med.*, **75**, 449–466 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s11418-021-01522-0>
- 2) 森川敏生. 花を食べる –食用素材として花部が利用される植物に含まれる機能性成分の探索–.
FFI Journal, **226**, 323–332 (2021).
https://doi.org/10.34457/ffij.226.4_323

(ウ) 原著論文

- 1) Toshio Morikawa, Yoshiaki Manse, Fenglin Luo, Haruka Fukui, Yamato Inoue, Tsuyoshi Kaieda, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Masayuki Yoshikawa
Indole glycosides from *Calanthe discolor* with proliferative activity on human hair follicle dermal papilla cells
Chem. Pharm. Bull., **69**, 464–471 (2021).
<https://doi.org/10.1248/cpb.c21-00006>
Featured Article に選出
- 2) Wei Zhang, Kun Ren, Shumeng Ren, Shuang Lv, Yingni Pan, Dongmei Wang, Toshio Morikawa, Xiaoqiu Liu. UPLC-Q-exactive-MS analysis for hepatotoxicity components of *Evodiae Fructus* based on spectrum-toxicity relationship.
J. Chromatog. B, **1176**, 122772 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122772>
- 3) Yongli Guo, Qingling Cui, Shumeng Ren, Deguo Hao, Toshio Morikawa, Dongmei Wang, Xiaoqiu Liu, Yingni Pan. The hepatoprotective efficacy and biological mechanisms of three phenylethanoid glycosides from cistanches

herba and their metabolites based on intestinal bacteria and network pharmacology.

J. Nat. Med., **75**, 784–797 (2021).

<https://doi.org/10.1007/s11418-021-01508-y>

- 4) Tsuyoshi Takara, Kazuo Yamamoto, Naoko Suzuki, Shinichiro Yamashita, Shin-ichiro Iio, Hayata Noguchi, Toshihiro Kakinuma, Asami Baba, Shogo Takeda, Wakana Yamada, Sarita Shrestha, Yoshiaki Manse, Toshio Morikawa, Hiroshi Shimoda. Oriza ceramide, a rice-derived extract consisting of glucosylceramides and β -sitosterol glucoside, improves facial skin dehydration in Japanese subjects.

Funct. Foods Health Des., **11**, 385–407 (2021).

<https://www.doi.org/10.31989/ffhd.v11i8.809>

- 5) Shogo Takeda, Kenchi Miyasaka, Sarita Shrestha, Yoshiaki Manse, Toshio Morikawa, Hiroshi Shimoda. Lycoperside H, a tomato seed saponin, improves epidermal dehydration by increasing ceramide in the stratum corneum and steroidal anti-inflammatory effect.

Molecules, **26**, 5860 (2021).

<https://doi.org/10.3390/molecules26195860>

- 6) Wei Zhang, Kun Ren, Shuangfeng Wu, Jingyan Guo, Shumeng Ren, Yingni Pan, Dongmei Wang, Toshio Morikawa, Huiming Hua, Xiaoqiu Liu. Cytotoxicity evaluation and metabolism of hepatotoxicity components of *Euodiae Fructus* in L02 cells.

J. Chromatog. B, **1186**, 123040 (2021).

<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.123040>

- 7) 中嶋聡一，諸頭佑香，米山真穂，森川敏生，松田久司，中村誠宏．糖化タンパク質がメラニンの生成に与える影響．

Fragrance J., **49**, 46–49 (2021).

(エ) その他の著作など

寄稿

- 1) 森川敏生．TRANSIT 53 号 世界のスパイスをめぐる冒険，スパイスのチカラ．pp 34–35.

講談社（東京），2021.9.15.

ISBN 978-4-06-525116-4

プロシーディング

- 1) 佐々木将太郎, 熊内雅人, 藤本社史, 上西潤一, 福田陽一, 森川敏生, 赤井周司. ヒロハセネガ種子の簡便な品質試験法と保存方法の検討.
第 38 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 69, O-02 (2021).
- 2) 熊内雅人, 佐々木将太郎, 徐 尹, 藤本社史, 上西潤一, 福田陽一, 森川敏生, 赤井周司. ヒロハセネガの植物工場内での育苗と温室ならびに露地への栽培適応.
第 38 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 70, O-03 (2021).
- 3) 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 濱崎真也, 井上尚樹, 中西勇介, 松浦豪之, 村岡修, 吉川雅之, 森川敏生. 胡黄蓮含有イリドイド成分のヒアルロニダーゼ阻害活性.
第 38 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 71, O-06 (2021).
- 4) 萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 宮地大樹, 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* の毛乳頭細胞増殖促進活性における標的分子の同定.
第 38 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 72, O-09 (2021). **優秀発表賞受賞**
- 5) 隅田昂太, 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 長友暁史, 西 亮介, 二宮清文, 森川敏生. 紅豆蔻 (*Alpinia galanga*, 果実) の肝保護作用.
第 38 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 97, P-02 (2021).
- 6) 橋本統星, 山口朋子, 赤木淳二, 羅 鳳琳, 森川敏生. 大柴胡湯の便中脂質排泄促進作用.
第 38 回和漢医薬学会大会要旨集, p. 106, P-19 (2021).
- 7) 長友暁史, 二宮清文, 丸本真輔, 酒井千恵, 村岡 修, 菊地 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. アンディローバ由来 *gedunin* 型リモノイドの細胞内中性脂肪低減作用および作用機序解明.
第 63 回天然有機化合物討論会講演要旨集, pp. 667–672, P2-33 (2021).
- 8) Toshio Morikawa. Antidiabetic active thiosugar sulfoniums, salacinol and neokotalanol, from plants of the genus *Salacia*.
Abstract Papers of 11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, pp. 30–33, SI1-3 (2021). **Invited Lecturer**
- 9) Yusuke Sakamoto, Yoshiaki Manse, Saowanee Chaipech, Yutana Pongpiriyadacha, Genzoh Tanabe, Toshio Morikawa. Butenolides with anti-inflammatory activity from the flowers of *Melodorum fruticosum*.
Abstract Papers of 11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, p. 73, P3-20 (2021).

- 10) Yoshiaki Manse, Fenglin Luo, Kazuhiro Kato, Akane Okazaki, Eriko Okada, Mitsuhiro Yanagida, Sho Nakamura, Toshio Morikawa. *Ent-kaurane-type dieterpenoids from Isodonis Herba on proliferative agents on human follicle dermal papilla cells.*
Abstract Papers of 11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, p. 93, P3-40 (2021).
- 11) Fenglin Luo, Satoshi Ishikawa, Tan Wang, Anxin Chen, Kiyofumi Ninomiya, Toshio Morikawa. *Flavonoid constituents from Coreopsis tinctoria and their aromatase inhibitory activities.*
Abstract Papers of 11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, p. 98, P3-45 (2021).
- 12) 森川敏生, 萬瀬貴昭, 坂本裕介, 綿原光司, 原 雄大, 松尾一彦, 中山隆志. タイ天然薬物 *Alpinia galanga* のケモカイン受容体 CCR3 をターゲットとした抗アレルギー作用成分の探索.
第 23 回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集, pp. 124–126, SP-02, (2021).
- 13) 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*, 根) に含まれるトリテルペンサポニンの半保護作用
第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, pp.38–40, 1AII-3, (2021).
- 14) 羅 鳳琳, 萬瀬貴昭, 井上尚樹, 二宮清文, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. 茶飲料素材マツリカの新規セコイリドイド配糖体.
第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, pp.41–44, 1AII-4, (2021).
- 15) 長友暁史, 二宮清文, 丸本真輔, 酒井千恵, 村岡 修, 菊地 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. ブラジル生薬 *Andiroba (Carapa guianensis)* 由来リモノイドの細胞内中性脂肪低減作用および作用機序解明.
第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, pp.197–200, 2AIII-4, (2021).
- 16) 萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 宮地大樹, 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* の毛乳頭細胞増殖促進活性における作用機序の解明および標的分子の同定.
第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, pp. 201–204, 2AIII-5, (2021).

- 17) 田上貴臣, 石田晃大, 石原理恵, 伊藤美千穂, 大井逸輝, 岡坂衛, 河端昭子, 酒井英二, 蔦原稜太, 西尾雅世, 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 53 報 ―エンメイソウについて― HPLC によるエンメイ分析法の検討と市場品の分析.
第 49 回生薬分析シンポジウム講演要旨集, pp. 7-19 (2021).

(オ) 特許等知的財産

- 1) 発明の名称: ヒト毛乳頭細胞増殖組成物
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
特許番号: 特許第 6 8 5 6 2 2 3 号 (2021 年 4 月 7 日)
- 2) 発明の名称: エラスティックアミドの製造方法並びにそれを用いた角層セラミド生成促進剤及び TEWL 減少剤
出願人: オリザ油化株式会社
出願人: 学校法人近畿大学
発明者: 森川敏生, 竹田翔伍, 山田和佳奈, 宮坂賢知, 下田博司, 村井弘道
出願番号: 特願 2021-104965 (2021 年 6 月 24 日)
特願 2021-165998 (2021 年 10 月 8 日)
- 3) 発明の名称: メラニン生成抑制剤
出願人: オリザ油化株式会社
出願人: 学校法人近畿大学
発明者: 森川敏生, 宮坂賢知, 竹田翔伍, 下田博司, 村井弘道
出願番号: 特願 2021-162646 (2021 年 10 月 1 日)
- 4) 発明の名称: 水分蒸散量抑制剤
出願人: オリザ油化株式会社
出願人: 学校法人近畿大学
発明者: 森川敏生, 宮坂賢知, 竹田翔伍, 下田博司, 村井弘道
出願番号: 特願 2021-162647 (2021 年 10 月 1 日)
- 5) 発明の名称: メラニン生成抑制剤
出願人: オリザ油化株式会社
出願人: 学校法人近畿大学
発明者: 森川敏生, 竹田翔伍, 山田和佳奈, 宮坂賢知, 下田博司, 村井弘道
出願番号: 特願 2021-191317 (2021 年 11 月 25 日)

(カ) 学会発表

- 1) 坂本裕介, 二宮清文, 萬瀬貴昭, 村岡 修, 森川敏生. ナンキョウソウに含有される抗炎症作用成分.
日本農芸化学会 2021 年度大会 (東京, オンライン), 2021 年 3 月 18-21 日 (国内・口頭)
- 2) 徐 尹, 長友暁史, 井上尚樹, 今野拓哉, 阪本千夏, 曾根万柚子, 芝坂彩, 村岡 修, 二宮清文, 吉川雅之, 森川敏生. マテ葉部からの新規トリテルペンサポニンの単離および中性脂肪吸収抑制作用の評価.
日本農芸化学会 2021 年度大会 (東京, オンライン), 2021 年 3 月 18-21 日 (国内・口頭)
- 3) 長友暁史, 河野麻実子, 川上広智, 二宮清文, 吉川雅之, 森川敏生. アシル化フラボノール配糖体の細胞内中性脂肪低減作用.
日本農芸化学会 2021 年度大会 (東京, オンライン), 2021 年 3 月 18-21 日 (国内・口頭)
- 4) 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, Live 配信), 2021 年 3 月 20-21 日 (国内・口頭)
- 5) 森川敏生, 萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 宮地大樹, 加藤和寛, 岡田 (西田) 枝里子, 岡崎 茜, 柳田満廣, 中村 翔. 延命草由来 enmein のヒト毛乳頭細胞における細胞増殖促進活性とその作用機序.
日本薬学会第 141 年会 (広島, オンライン), 2021 年 3 月 26-29 日 (国内・口頭)
- 6) 長友暁史, 二宮清文, 丸本真輔, 酒井千恵, 村岡 修, 菊地 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. 延命草由来 enmein のヒト毛乳頭細胞における細胞増殖促進活性とその作用機序 HepG2 細胞を用いたブラジル生薬アンディローバ (*Carapa guianensis*) 由来 limonoid の脂質代謝改善作用評価.
日本薬学会第 141 年会 (広島, オンライン), 2021 年 3 月 26-29 日 (国内・口頭)
- 7) 田邊元三, 塩谷友梨, 高島克輝, 森川敏生, 二宮清文, 石川文洋. タイ天然薬物”*Melodorum*”由来ブテノリド類の網羅的合成およびそのメラニン産生抑制作用の検討.
日本薬学会第 141 年会 (広島, オンライン), 2021 年 3 月 26-29 日 (国内・ポスター)

- 8) 佐々木将太郎, 藤本社史, 藤野直也, 熊内雅人, 上西潤一, 福田陽一, 森川敏生, 赤井周司. 水耕栽培に向けたヒロハセネガ種子の高収率な発芽条件の検討.
日本薬学会第 141 年会 (広島, オンライン), 2021 年 3 月 26-29 日 (国内・口頭)
- 9) 羅 鳳琳, 石川聡史, 王 涛, 陳 安新, 二宮清文, 森川 敏生. 雪菊 (*Coreopsis tinctoria*) 花部由来の含有フラボノイド成分およびそのアロマターゼ阻害活性.
日本薬学会第 141 年会 (広島, オンライン), 2021 年 3 月 26-29 日 (国内・口頭)
- 10) 角谷晃司, 森川敏生, 田中誠太, 増井保彦, 萩原星子, 小川正美, 西尾基之, 酒井悠太, 川村展之, 日置智津子. 河内木綿の ITS 領域の分子系統解析による分類.
日本植物園協会第 56 回大会 (名古屋, オンライン), 2021 年 5 月 26-27 日 (国内・ポスター)
- 11) 萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 宮地大樹, 加藤和寛, 岡田枝里子, 岡崎 茜, 柳田満廣, 中村 翔, 森川敏生. 延命草含有ジテルペノイド Enmein の Akt シグナル伝達経路を介した毛乳頭細胞活性化作用.
第 46 回日本香粧品学会 (東京, オンライン), 2021 年 6 月 25-26 日 (国内・口頭)
- 12) 羅 鳳琳, 石川聡史, 王 涛, 陳 安新, 二宮清文, 森川敏生. 茶飲料素材雪菊 (*Coreopsis tinctoria*, 花部) の含有フラボノイド成分およびそのアロマターゼ阻害活性.
第 75 回日本栄養・食糧学会大会 (オンライン), 2021 年 7 月 3-4 日 (国内・ポスター)
- 13) 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 濱崎真也, 村岡 修, 森川 敏生. 香辛料素材 コウズク (*Alpinia galanga*, 果実) に含有される抗アレルギー作用成分.
第 75 回日本栄養・食糧学会大会 (オンライン), 2021 年 7 月 3-4 日 (国内・ポスター)
- 14) 竹田翔伍, 宮坂賢知, シュレスタ サリタ, 萬瀬貴昭, 森川敏生, 下田博司. 米由来各種グルコシルセラミドおよび遊離型セラミド elasticamide の表皮保湿作用.
第 75 回日本栄養・食糧学会大会 (オンライン), 2021 年 7 月 3-4 日 (国内・ポスター)
- 15) 長友暁史, 二宮清文, 丸本真輔, 酒井千恵, 村岡 修, 菊地 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) 由来リモノイドのオートファジーを介した細胞内中性脂肪低減作用.

第 75 回日本栄養・食糧学会大会 (オンライン), 2021 年 7 月 3-4 日 (国内・ポスター)

- 16) 佐々木将太郎, 熊内雅人, 藤本社史, 上西潤一, 福田陽一, 森川敏生, 赤井周司. ヒロハセネガ種子の簡便な品質試験法と保存方法の検討.
第 38 回和漢医薬学会学術大会 (金沢, オンライン), 2021 年 9 月 4-5 日 (国内・口頭)
- 17) 熊内雅人, 佐々木将太郎, 徐 尹, 藤本社史, 上西潤一, 福田陽一, 森川敏生, 赤井周司. ヒロハセネガの植物工場内での育苗と温室ならびに露地への栽培適応.
第 38 回和漢医薬学会学術大会 (金沢, オンライン), 2021 年 9 月 4-5 日 (国内・口頭)
- 18) 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 濱崎真也, 井上尚樹, 中西勇介, 松浦豪之, 村岡修, 吉川雅之, 森川敏生. 胡黄蓮含有イリドイド成分のヒアルロニダーゼ阻害活性.
第 38 回和漢医薬学会学術大会 (金沢, オンライン), 2021 年 9 月 4-5 日 (国内・口頭)
- 19) 萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 宮地大樹, 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* の毛乳頭細胞増殖促進活性における標的分子の同定.
第 38 回和漢医薬学会学術大会 (金沢, オンライン), 2021 年 9 月 4-5 日 (国内・口頭) **優秀発表賞受賞**
- 20) 隅田昂太, 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 長友暁史, 西 亮介, 二宮清文, 森川敏生. 紅豆蔻 (*Alpinia galanga*, 果実) の肝保護作用.
第 38 回和漢医薬学会学術大会 (金沢, オンライン), 2021 年 9 月 4-5 日 (国内・ポスター)
- 21) 橋本統星, 山口朋子, 赤木淳二, 羅 鳳琳, 森川敏生. 大柴胡湯の便中脂質排泄促進作用.
第 38 回和漢医薬学会学術大会 (金沢, オンライン), 2021 年 9 月 4-5 日 (国内・ポスター)
- 22) 長友暁史, 二宮清文, 丸本真輔, 酒井千恵, 村岡 修, 菊地 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. アンディローバ由来 *gedunin* 型リモノイドの細胞内中性脂肪低減作用および作用機序解明.
第 63 回天然有機化合物討論会 (大阪, ハイブリッド), 2021 年 9 月 15-17 日 (国内・ポスター)

- 23) Toshio Morikawa. Antidiabetic active thiosugar sulfoniums, salacinol and neokotalanol, from plants of the genus *Salacia*.
11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Tokyo, online),
2021 年 9 月 18-19 日 (国際・口頭) **Invited Lecturer**
- 24) Yusuke Sakamoto, Yoshiaki Manse, Saowanee Chaipech, Yutana Pongpiriyadacha, Genzoh Tanabe, Toshio Morikawa. Butenolides with anti-inflammatory activity from the flowers of *Melodorum fruticosum*.
11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Tokyo, online),
2021 年 9 月 18-19 日 (国際・ポスター)
- 25) Yoshiaki Manse, Fenglin Luo, Kazuhiro Kato, Akane Okazaki, Eriko Okada, Mitsuhiro Yanagida, Sho Nakamura, Toshio Morikawa. *Ent*-kaurane-type dieterpenoids from *Isodonis Herba* on proliferative agents on human follicle dermal papilla cells.
11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Tokyo, online),
2021 年 9 月 18-19 日 (国際・ポスター)
- 26) Fenglin Luo, Satoshi Ishikawa, Tan Wang, Anxin Chen, Kiyofumi Ninomiya, Toshio Morikawa. Flavonoid constituents from *Coreopsis tinctoria* and their aromatase inhibitory activities.
11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Tokyo, online),
2021 年 9 月 18-19 日 (国際・ポスター)
- 27) 中嶋聡一. 神経新生による認知症の治療を指向した神経細胞分化促進作用物質の探索および開拓.
日本生薬学会第 67 回年会 (東京, オンライン), 2021 年 9 月 19-20 日
(国内・口頭) **令和 2 年度学術奨励賞受賞講演**
- 28) 中嶋聡一. タンパク質をキーワードとした天然物からのがん治療薬シード S 探索の試み.
日本生薬学会第 67 回年会 (東京, オンライン), 2021 年 9 月 19-20 日
(国内・口頭) **シンポジウム 2 若手シンポジウム 依頼講演**
- 29) 森川敏生, 萬瀬貴昭, 坂本裕介, 綿原光司, 原 雄大, 松尾一彦, 中山隆志. 紅豆蔻 (*Alpinia galanga*, 果実) のケモカイン受容体 CCR3 選択的アンタゴニスト作用を指標とした抗アレルギー作用成分の探索.
日本生薬学会第 67 回年会 (東京, オンライン), 2021 年 9 月 19-20 日
(国内・口頭)
- 30) 徐 尹, 藤本社史, 佐々木将太郎, 熊内雅人, 上西潤一, 福田陽一, 平田収正, 赤井周司, 森川敏生. 室内型植物工場でのミシマサイコの水耕栽培に関する研究.

- 日本生薬学会第 67 回年会（東京，オンライン），2021 年 9 月 19-20 日
（国内・口頭）
- 31) 熊内雅人，徐 尹，佐々木将太郎，藤本社史，上西潤一，福田陽一，森川敏生，赤井周司．ヒロハセネガの水耕栽培とその成分分析．
日本生薬学会第 67 回年会（東京，オンライン），2021 年 9 月 19-20 日
（国内・口頭）
- 32) 長友暁史，河野麻実子，川上宏智，森川敏生．アシル化フラボノール配糖体およびリモノイドの脂肪肝モデルによる作用特性の比較．
日本生薬学会第 67 回年会（東京，オンライン），2021 年 9 月 19-20 日
（国内・ポスター）
- 33) 坂本裕介，萬瀬貴昭，濱崎真也，井上尚樹，中西勇介，松浦豪之，二宮清文，村岡 修，吉川雅之，森川敏生．胡黄蓮含有イリドイド成分の皮膚老化抑制作用．
日本生薬学会第 67 回年会（東京，オンライン），2021 年 9 月 19-20 日
（国内・ポスター）
- 34) 羅 鳳琳，橋本統星，赤木淳二，荒井哲也，梶田恵介，二宮清文，森川敏生．防己黄耆湯および大柴胡湯の抗更年期肥満作用および女性ホルモン様作用．
日本生薬学会第 67 回年会（東京，オンライン），2021 年 9 月 19-20 日
（国内・ポスター）
- 35) 萬瀬貴昭，森川敏生．タイ天然薬物の香粧品素材への応用を志向した生物活性成分の探索研究-新規メラニン産生抑制活性成分の全合成に基づく構造決定および作用機序解明-．
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会（大阪，オンライン），2021 年 10 月 9 日（国内・口頭）
- 36) 徐 尹，萬瀬貴昭，森川敏生．生薬セネガ (SENEGAE RADIX) の新規サポニン成分の化学構造．
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会（大阪，オンライン），2021 年 10 月 9 日（国内・口頭）
- 37) 岡部あかり，萬瀬貴昭，坂本裕介，濱崎真也，橋本佳典，Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 森川敏生．タイ天然薬物 Bunnak (*Mesua ferrea*, 花部) 含有成分のヒアルロニダーゼ阻害活性．
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会（大阪，オンライン），2021 年 10 月 9 日（国内・ポスター）
- 38) 隅田昂太，萬瀬貴昭，坂本裕介，森川敏生．延命草含有時テルペノイドの NO 産生抑制活性．

- 第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会（大阪，オンライン），2021 年 10 月 9 日（国内・ポスター）
- 39) 廣岡青海，萬瀬貴昭，下川咲良，シュレスタサリタ，竹田翔伍，宮坂賢知，下田博司，森川敏生．トマト種子含有成分の皮膚保湿・バリア機能関連遺伝子の発現亢進活性．
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会（大阪，オンライン），2021 年 10 月 9 日（国内・ポスター） **優秀ポスター発表賞受賞**
- 40) 森川敏生，萬瀬貴昭，坂本裕介，綿原光司，原 雄大，松尾一彦，中山隆志．タイ天然薬物 *Alpinia galanga* のケモカイン受容体 CCR3 をターゲットとした抗アレルギー作用成分の探索．
第 23 回天然薬物の開発と応用シンポジウム（北海道，ハイブリット），2021 年 10 月 16-17（国内・ポスター）
- 41) 竹田翔伍，宮坂賢知，シュレスタサリタ，萬瀬貴昭，森川敏生，下田博司．米由来各種グルコシルセラミドおよび遊離型セラミド *elasticamide* の表皮保湿作用．
第 14 回セラミド研究会学術集会（東京，ハイブリット），2021 年 10 月 21-22 日（国内・口頭）
- 42) 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*，根) に含まれるトリテルペンサポニンの半保護作用．
第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（山口），2021 年 10 月 30-11 月 1 日（国内・口頭）
- 43) 羅 鳳琳，萬瀬貴昭，井上尚樹，二宮清文，吉川雅之，村岡 修，森川敏生．茶飲料素材マツリカの新規セコイリドイド配糖体．
第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（山口），2021 年 10 月 30-11 月 1 日（国内・口頭）
- 44) 長友暁史，二宮清文，丸本真輔，酒井千恵，村岡 修，菊地 崇，山田剛司，田中麗子，森川敏生．ブラジル生薬 *Andiroba* (*Carapa guianensis*) 由来リモノイドの細胞内中性脂肪低減作用および作用機序解明．
第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（山口），2021 年 10 月 30-11 月 1 日（国内・口頭）
- 45) 萬瀬貴昭，羅 鳳琳，宮地大樹，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* の毛乳頭細胞増殖促進活性における作用機序の解明および標的分子の同定．
第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（山口），2021 年 10 月 30-11 月 1 日（国内・口頭）

- 46) 田上貴臣, 石田晃大, 石原理恵, 伊藤美千穂, 大井逸輝, 岡坂 衛, 河端昭子, 酒井英二, 蔦原稜太, 西尾雅世, 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 53 報 ―エンメイソウについて― HPLC によるエンメイ分析法の検討と市場品の分析.
第 49 回生薬分析シンポジウム (大阪, オンライン), 2021 年 11 月 25 日

(キ) 講演会その他発表

- 1) 森川敏生. 水耕および土耕栽培ヒロハセネガの成分比較.
薬用植物栽培の取り組み;第5回実務者会議(愛知, M 式水耕研究所),
2021 年 2 月 13 日
- 2) 森川敏生. 「植・食, 健康」産業支援プロジェクト.
アカデミックシアター年間活動報告会 (オンライン), 2021 年 3 月 5 日
- 3) Toshio Morikawa. Antidiabetic active thiosugar sulfoniums, salacinol and neokotalanol, from plants of the genus *Salacia*.
11th JSP•CSP•KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Tokyo, online),
2021 年 9 月 19 日 **Invited Lecturer**
- 4) 中嶋聡一. 神経新生による認知症の治療を指向した神経細胞分化促進作用物質の探索および開拓.
日本生薬学会第 67 回年会 (東京, オンライン), 2021 年 9 月 20 日 **令和 2 年度学術奨励賞受賞講演**
- 5) 中嶋聡一. タンパク質をキーワードとした天然物からのがん治療薬リード S 探索の試み.
日本生薬学会第 67 回年会 (東京, オンライン), 2021 年 9 月 20 日 **シンポジウム 2 若手シンポジウム 依頼講演**
- 6) 森川敏生. 「植・食, 健康」産業支援プロジェクト.
A C T プロジェクト バーチャルオープン ACT_パネリスト, ACT ルーム展示 (オンライン), 2021 年 10 月 15 日
- 7) 森川敏生. 水耕および土耕栽培ヒロハセネガの成分比較.
薬用植物栽培の取り組み;第8回実務者会議(愛知, M 式水耕研究所),
2021 年 11 月 26 日

(ク) ニュースリリースなど

- 1) 森川敏生, 萬瀬貴昭. 生薬「延命草」に毛乳頭細胞を活性化する効果を発見 男女問わず様々な原因による薄毛に効果のある育毛剤の開発に期待, 2021 年 1 月 22 日 (近畿大学)
<https://newscast.jp/news/9471096>
(株式会社加美乃素本舗)
https://www.kaminomoto.co.jp/pdf/20210122_kamigenE.pdf
- 2) 森川敏生. 東南アジアや南アジアに分布する植物「サラシア」が食血糖値や HbA1c を低下させることを臨床試験で発見, 2021 年 2 月 4 日
(小林製薬株式会社)
https://www.kobayashi.co.jp/corporate/news/2021/210204_01/
- 3) 森川敏生. 100%米粉のグルテンフリークッキー「GOJIAI」 6/8 オンラインで先行販売 売上の一部で都市緑化活動に貢献, 2021 年 6 月 8 日
(近畿大学)
<https://newscast.jp/news/2838314>
(一般社団法人テラプロジェクト)
<http://thera-projects.com/news/?c=zoom&pk=358>
- 4) 森川敏生. 米糠エキに含まれるヒト型セラミドを世界で初めて発見 産官学連携から生まれた研究成果を特許出願, 2021 年 7 月 12 日
(近畿大学)
<https://newscast.jp/news/5844438>
(オリザ油化株式会社)
<https://www.oryza.co.jp/cms/wp-content/uploads/2021/07/551cc0f1cf3f15f407f385c4f09f9d3b.pdf>
- 5) 森川敏生. 農学部学生考案の「桃パイ」を入院中の子供たちに提供 東大阪稲田地区の幻の名産品「稲田桃」を使用, 2021 年 7 月 30 日
(近畿大学)
<https://newscast.jp/news/7677228>
(JA グループ)
https://org.ja-group.jp/challenge/article_post/4042/
(JA グリーン大阪広報誌 FOREST 2021 年 9,10 月号)
<https://www.ja-greenosaka.or.jp/uploads/ac56ede52b612a2175e87c0032508108435e8fdc.pdf>
(日本農業新聞, 2021 年 9 月 10 日)
https://www.1st.kindai.proudcloud.jp/rd/research-center/usr/media/_upload/20210910/paper.pdf
(日本農業新聞全国版, 2021 年 10 月 14 日)
https://www.1st.kindai.proudcloud.jp/rd/research-center/usr/media/_upload/20211014/paper.pdf

- 6) 森川敏生. 保湿作用だけじゃない！ 「オリザセラミド」に含まれる 2 種類の成分に明確な美白作用を確認！！ 更にその作用の強弱を化学構造の差で解明！！, 2021 年 9 月 6 日 (オリザ油化株式会社)
<https://www.oryza.co.jp/cms/wp-content/uploads/2021/09/e1a46ba3e7431e764544db0735048bfe.pdf>
- 7) 森川敏生. 美容素材「トマト種子エキス」の角層セラミド増加および抗炎症作用に夜皮膚保湿効果が論文に！, 2021 年 9 月 29 日 (近畿大学)
<https://newscast.jp/news/6365464>
 (オリザ油化株式会社)
<https://www.oryza.co.jp/cms/wp-content/uploads/2021/09/72d1003fcd768b371164dde2df6ec12b.pdf>
- 8) 森川敏生. バーチャル空間で「オープン ACT」を開催！ アバターを使ったコロナ禍における新たな交流イベント, 2021 年 10 月 8 日 (近畿大学)
<https://newscast.jp/news/7806331>
- 9) 森川敏生, 萬瀬貴昭. 独自の育毛有効成分の作用メカニズム解明に前進 育毛効果の標的分子に関するケミカルバイオロジー研究で受賞, 2021 年 11 月 10 日 (株式会社加美乃素本舗)
https://www.kaminomoto.co.jp/pdf/20211110_newsrelease.pdf

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：2021 年度 520 千円 (直接経費：400 千円, 間接経費：120 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); 2020 年度 1,040 千円 (直接経費：800 千円, 間接経費：240 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：2021 年度 390 千円 (直接経費：300 千円, 間接経費：90 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); 2020 年度
910 千円 (直接経費：700 千円, 間接経費：210 千円)]

- 3) 研究代表者：中嶋聡一, 研究分担者：中村誠宏
研究課題：糖化タンパク質による神経新生阻害をターゲットとする新規
認知症治療薬シード探索研究
研究種目：基盤研究 (C) (新規, 令和 3～5 年度)
課題番号：21K06637
交付金額：令和 3 年度 1,560 千円 (直接経費：1,200 千円, 間接経費：360
千円) [令和 4 年度 1,300 千円 (直接経費：1,000 千円, 間接経費：300 千
円) ; 令和 5 年度 1,300 千円 (直接経費：1,000 千円, 間接経費：300 千円)]
- 4) 研究代表者：中村誠宏, 研究分担者：中嶋聡一, 小川慶子
研究課題：アシクロビルリン酸化酵素制御に基づく薬用植物由来単純ヘル
ペスウイルス薬の開発
研究種目：基盤研究 (C) (新規, 令和 2～4 年度)
課題番号：20K07109
交付金額：令和 3 年度 1,430 千円 (直接経費：1,100 千円, 間接経費：330
千円) [令和 2 年度 1,300 千円 (直接経費：1,000 千円, 間接経費：300 千
円) ; 令和 4 年度 1,560 千円 (直接経費：1,200 千円, 間接経費：360 千円)]

(イ) 受託・寄附研究

- 1) 森川敏生
J19003-3：平成 31 年 4 月 1 日～令和 4 年 3 月 31 日, 3,000 千円
- 2) 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
- 3) 森川敏生
J21042：令和 3 年 7 月 15 日～令和 4 年 3 月 31 日, 1,236 千円
- 4) 森川敏生
J21087：令和 3 年 12 月 1 日～令和 4 年 11 月 30 日, 1,000 千円

以上, 民間企業から受託研究として 4 件 (6,236 千円)

- 5) 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
- 6) 森川敏生

K21019：令和 3 年 4 月 1 日～令和 4 年 3 月 31 日，500 千円

7) 森川敏生

K21042：令和 3 年 9 月 1 日～令和 4 年 8 月 31 日，500 千円

8) 森川敏生，萬瀬貴昭

K21064：令和 3 年 12 月 1 日～令和 4 年 11 月 30 日，1,000 千円

以上，民間企業から寄附研究として 4 件（3,000 千円）

9) 角谷晃司，森川敏生

D21025：令和 3 年 6 月 1 日～令和 4 年 3 月 31 日，2,000 千円

以上，民間企業から共同研究として 1 件（2,000 千円）

(ウ) その他

1) 研究代表者：森川敏生（共同研究者：角谷晃司 ほか）

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：KD 2 0 0 3

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

2) 研究代表者：森川敏生（共同研究者：川村展之，島倉知里，岩城正宏）

名称：近畿大学学内研究助成金 研究成果刊行助成金

研究題目：フォトグラフィック 近畿大学薬学部薬用植物園 四季便り

研究期間：令和 3 年度

課題番号：KJ0 2

交付金額：令和 3 年度 710 千円

3) 研究代表者：森川敏生（共同研究者：角谷晃司，松田久司，中嶋聡一，萬瀬貴昭）

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の後遺症で頻発する脱毛症状の改善に資する天然由来素材の探索・評価

交付金額：令和 3 年度 3,000 千円

4) 研究代表者：森川敏生（共同研究者：角谷晃司，川村展之 ほか）

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・コロナを見据えた東大阪まちおこし支援－稲田桃再生栽培プロジェクト－

交付金額：令和 3 年度 300 千円

- 5) 研究代表者：山田秀和（共同研究者：森川敏生 ほか）
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：脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットモデルによるコロナ禍で急増した血管障害の予防・改善効果シーズの探索・評価
- 6) 研究代表者：日置智津子（共同研究者：森川敏生，角谷晃司，川村展之 ほか）
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”推進
- 7) 研究代表者：中山隆志（共同研究者：森川敏生，松尾一彦，原 雄大 ほか）
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：Th17 細胞を介した CTL 誘発ワクチンアジュバントの開発
- 8) 研究代表者：松尾一彦（共同研究者：森川敏生，中山隆志，原 雄大 ほか）
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：肺組織への免疫細胞の遊走機構の解明
- 9) 研究代表者：原 雄大（共同研究者：森川敏生，中山隆志，松尾一彦 ほか）
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対策に資する免疫記憶 CD8+T 細胞誘導ワクチンの開発

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，2020 年 4 月から）
- 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)
- 11) *Acupuncture and Herbal Medicine* 誌(Wolters Kluwer), Editorial Board Member (2021 年 6 月から)
- 12) *International Journal of Molecular Sciences* 誌 (MDPI), Guest Editor of Special Issue “Bioactive Plant Secondary Metabolites” (2020 年 7 月から 2021 年 5 月まで)
- 13) *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 2022 年 1 月まで)
- 14) *International Journal of Molecular Sciences* 誌 (MDPI), Guest Editor of Special Issue “Chemopreventive Activities of Phytochemicals 2022” (2021 年 8 月から 2022 年 12 月まで)
- 15) 特定非営利活動法人 発達はじめての一步 理事 (2021 年 2 月から)

先端バイオ医薬研究室（森山博由 准教授）

1) 令和3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。

本年度はコロナ禍の影響により、ヒト由来の検体の供与をうけることができなかったため、ヒト間葉系間質幹細胞の研究は一端ペンディングせざるを得なかった。しかしながら、新規のヒト検体を必要としない研究に注力するすうことができた。その主だった研究進捗・成果としては、(1) 皮膚発生の根幹に関わる新規責任遺伝子の発見、(2) 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、(3) 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。また、新規バイオ産業化研究や企業の研究部門との探索型研究についても大きな前進があった。これについては、本誌面では筆舌に尽くしがたいのは当然であるが、今後に於いて公開できるように、特許出願等の対応を含み、鋭意調整しているところである。以上を背景に、以下に今年度の成果報告を配する。

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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が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いる。ただし、現時点でのプレリミナリーな成果であっても、その有用性（需要）は過分にあり産学からの共同研究の申し入れは引き続いている。とりわけ、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があつた。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ものと結論づけられる。

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. 2021. 08.12. (株) エヌ・ティー・エス. 東京).

(ウ) 原著論文

- 1) Nobuaki Okumura, Takashi Ito, Tomomi Degawa, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama. Royal Jelly Protects against Epidermal Stress through Upregulation of the NQO1 Expression.
International Journal of Molecular Sciences 22(23)12973-12973. 【査読有り】
- 2) Hiroyuki Moriyama^{1†*}, Mariko Moriyama^{2†}, Toshiyuki Ozawa³, Daisuke Tsuruta⁴, Takao Hayakawa. Differentiation of human adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells into insulin-producing cells with a single tet-off lentiviral vector system.
CYTOCERAPY, 2022, in press 【査読有り】

(エ) その他の著作など

- ・オートファジー研究会はじめ、他学会や研究会の総会レジメ 寄稿 (10 報)
【査読なし】

(カ) 学会発表

- 1) 森山麻里子, 森山博由. 「表皮ケラチノサイトに発現する Hes1 は皮膚における免疫応答に重要な役割を担う」
8th 皮膚の会総会, 2021.4.14 (we 発表: 口頭)
- 2) 森山麻里子, 森山博由. 「表皮分化制御とオートファジー」
第一回日本オートファジーコンソーシアムシンポジウム. ユーハ味覚糖 UHA ホール, 2021.07.14 【招待講演】
- 3) 岩谷優音 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 皮膚創傷の治癒に FoxO3a は重要な役割を担う.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会. web 開催 (2021.10.9). (ポスター発表)
- 4) 西 隼矢, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 脂肪由来間葉系幹細胞はヒト皮膚の恒常性に寄与する. 第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会. web 開催 (2021.10.9). (ポスター発表)
- 5) 森岡歩夢, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 表皮ケラチノサイトに発現する Hes1 は皮膚における免疫応答に重要な役割を担う. Epidermal expression of Hes1 plays crucial role of immune response.

- 日本分子生物学会. Hybrid 開催. (2021.12.2). (口頭発表)
- 6) 森岡歩夢, 森山麻里子, 早川堯夫. 森山博由. 表皮ケラチノサイトに発現する Hes1 は皮膚における免疫応答に重要な役割を担う. **Epidermal expression of Hes1 plays crucial role of immune response.**
日本分子生物学会. Hybrid 開催. (2021.12.2). (ポスター発表)
- 7) 樋口大樹, 森山麻里子, 早川堯夫. 森山博由. FoxO3a によるミトコンドリアダイナミクス制御は皮膚の恒常性に重要である. **Regulation of mitochondrial dynamics by FoxO3a is important for maintaining skin homeostasis.**
日本分子生物学会. Hybrid 開催. (2021.12.3). (ポスター発表)
- 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 21 回日本再生医療学会総会. web 開催. (2022.3.14) (ポスター発表)

(キ) 講演会その他発表

- 1) 森山麻里子, 森山博由. 「表皮分化制御とオートファジー」第一回日本オートファジーコンソーシアムシンポジウム. ユーハ味覚糖 UHA ホール, 2021.07.14 【招待講演】
- 2) 森山博由. 再生医療推進に資する幹細胞バンクの留意点. 第一回健康長寿再生医療委員会教育研修会. 日本エアフォーター未来館. 神戸, 2021.09.13 【教育基調講演】
- 3) 森山博由. 間葉系幹細胞の再生医療への応用研究のアップデート. 京都大学ウイルス・再生医科学研究所セミナー, 2021.12.10. 【web 招待教育講演】
- 4) 森山博由. 医療材料としての培養細胞. 第 10 回細胞再生医療研究会 2022.02 より期間限定公開 【web 公開招聘講演】

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：再生医療に資する質と量を担保できる真のヒト脂肪由来幹細胞の探求

研究種目：基盤研究 (C) (新規, 令和 3 年～5 年度)

交付金額 1,600 千円 (令和 3 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) (継続, 令和 2 年～4 年度)
交付金額 1,000 千円 (令和 3 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 3 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 3 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 3 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 3 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 3 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)

2 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

8 件：(内閣府指定研究費配分)

- 3) 他_内閣府特措法下緊急研究指定研究 (特定感染症に係る保険公衆衛)；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: 5件)
- 3) ASIA(タイ国、台湾) 製薬および化粧品企業 各2社
・・・(契約案件: 4件 [受託研究1件/共同開発研究3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)
- ・神戸理化学研究所 特定研究主席研究員
- ・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
- ・HARAVARD MEDICAL SCHOOL, CUTANEOUS BIOLOGY RESEARCH CENTER, Invited Professor
- ・オートファジー研究会世話人(特定研究委員)

1) 令和3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-AG の加水分解酵素による分解と肝毒性の関係性

肝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) の分解されやすさと特異体質性毒性の関係性について検討している。これまでに特異体質性毒性リスクの高い NSAIDs ほど, AG が肝ミクロソーム中でエステラーゼによる分解を受けやすいことが示唆されている。本研究成果の一部は学会発表（リスト内 8）および論文投稿中である。

2) NSAIDs-AG 生成および生体内タンパク質との共有結合体と細胞傷害の関連

免疫系を介する薬剤性肝障害の評価に、肝細胞とマクロファージの共培養系が有用であることをこれまでに明らかにしている。今回、ヒト肝がん由来 HepG2 細胞と M2 マクロファージとの共培養が, NSAIDs による細胞傷害を抑制することを示した。また、反応性代謝物である NSAIDs-AG は肝細胞内のタンパク質および UGT と共有結合体を生成し、共有結合体生成の程度は、NSAIDs の構造および立体異性体により異な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 4 および 5）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

排出トランスポーターの機能を調節し、抗がん薬の細胞内蓄積を改善するために、排出トランスポーターの周辺タンパク質のひとつである NHERF1/EBP50 に着目し、検討した。EBP50 をノックダウンまたは、EBP50 と排出トランスポーター間の相互作用に対する競合ペプチドを使用することにより、排出トランスポーターの輸送活性を低下させ、抗がん薬の細胞内蓄積および細胞増殖抑制作用の上昇につなが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）および学会発表（リスト内 3）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、アセトアミノフェン (APAP) およびカルバマゼピン (CBZ) 誘発性肝障

害モデルマウスを作成した。これまでに APAP および CBZ 誘発性肝障害モデルで共通し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 誘発性肝障害が 15-PGDH 阻害により抑制されることが示唆された。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 1 および 7）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調節における HMGB1 の役割

炎症モデルラットである LPS 投与ラットを用い、有機カチオンを基質とする SLC トランスポーターの脳における発現変動と基質の脳移行性にあたえる炎症の影響を検討した。脳に存在する種々のプロトンアンチポーターが LPS 投与ラットにおいて機能亢進しており、塩基性薬物により脳移行性にあたえる影響は大きくことなることを明らかにした。本研究成果は論文発表（リスト内 1 および 3）した。また、high mobility group box 1 (HMGB1) がトランスポーター発現にどのような影響を与えるかについて LPS 投与マウスを用い検討したところ、腎臓における P-gp 発現の上昇に HMGB1 が部分的に関与する可能性が示された。本研究成果の一部は学会発表（リスト内 6）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。本研究成果は論文発表（リスト内 4）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食後の血糖上昇を抑制することを明らかにしており、今年度はマンジェリコンエキス中の有効成分の探索を目的に分画を行い、糖の消化酵素に対する阻害活性を検討した。現在までに、マンジェリコンエキス中の酢酸エチルに溶解する成分のうち、比較的水溶性の高い化合物が糖の消化酵素阻害活性を有することが示唆されている。今後さらに化合物の構造決定を行う予定である。

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、抗糖尿病の作用メカニズム解明を目的に検討した。今年度は苦丁茶エキス中の有効成分の探索を目的に、苦丁茶エキス中のカフェオイルキナ酸類 (CQAs) を豊富に含む画分と、サポニン類を豊富に含む画分に分画し、糖の消化酵素に対する阻害活性を検討した。その結果、苦丁茶による糖の消化酵素阻害活性には主として CQAs が寄与することを明らかにした。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

(ア) 著書

- 1) 岩城正宏/尾上誠良, 南江堂, コンパス生物薬剤学 (改訂第 3 版) (2021)

(ウ) 原著論文

- 1) 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)
- 2) Kawase A, Hirosoke M, Sugihara Y, Koyama Y, Fukae A, Shimada H, Iwaki M. NHERF1/EBP50 as a target for modulation of MRP function in HepG2 cells, *Pharmaceuticals*, 14(3), 239 (2021)
- 3) Kawase A, Kazaoka A, Shimada H, Iwaki M, Increased brain penetration of diphenhydramine and memantine in rats with adjuvant-induced arthritis, *Brain Res*, 1768, 147581 (2021)
- 4) Kawase A, Mukai H, Tateishi S, Kuroda S, Kazaoka A, Satoh R, Shimada H, Sugiura R, Iwaki M, Protein Kinase N Family Negatively Regulates Constitutive Androstane Receptor-mediated Transcriptional Induction of Cytochrome P450 2b10 in the Livers of Mice, *J Pharmacol Exp Ther*, 379(1), 53 (2021)
- 5) Oba K, Shimada H, Hashimoto R, Kawase A, Nakanishi T, Iwaki M, Assessment of hepatic prostaglandin E2 level in carbamazepine-induced liver injury, *Endocr Regul*, (2021)

(オ) 特許等知的財産

- 1) 二宮清文, 岩城正宏, 島田紘明, 森川敏夫, 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, 出願番号: 2017-162174, (2021)

(カ) 学会発表

- 1) 横飛暉斗, 島田紘明, 吉川幸加, 川瀬篤史, 岩城正宏, Acetaminophen 誘発性肝障害における prostaglandin E2 量調節機構とその役割.
第 63 回日本脂質生化学会 (香川, 6 月)
- 2) 岩城正宏, 島田紘明, 笹井剛一, 井芹太一, 森川敏生, 上野省一, *Ilex latifolia* による食後血糖上昇抑制作用.
第 21 回日本抗加齢医学会 (京都, 6 月)
- 3) 川瀬篤史, 小山勇之介, 深江彩加, 首藤礼華, 島田紘明, 岩城正宏, NHERF1/EBP50 を標的とした排出トランスポーターの機能調節.
第 71 回日本薬学会関西支部 (大阪, 10 月)
- 4) 田中さつき, 川瀬篤史, 高島桜花, 島田紘明, 岩城正宏, Diclofenac による細胞傷害に対する HepG2 と THP-1 の接触型および非接触型共培養の影響.
第 71 回日本薬学会関西支部 (大阪, 10 月)
- 5) 岡 祐里奈, 川瀬篤史, 山下莉央, 吉里 翼, 吉川真白, 島田紘明, 岩城正宏, NSAIDs アシルグルクロン酸抱合体と肝臓内タンパク質の共有結合体生成における立体選択性.
第 71 回日本薬学会関西支部 (大阪, 10 月)
- 6) 高井柚希, 川瀬篤史, 入江浩太, 松田尚也, 島田紘明, 岩城正宏, LPS 誘発炎症モデルマウスの肝臓および腎臓におけるトランスポーター変動における HMGB1 の役割.
第 71 回日本薬学会関西支部 (大阪, 10 月)
- 7) 島田紘明, 横飛暉斗, 山田 爽, 川瀬篤史, 岩城正宏, 四塩化炭素およびアセトアミノフェン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 71 回日本薬学会関西支部 (大阪, 10 月)
- 8) 生田博之, 島田紘明, 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のラットおよびヒト肝ミクロソーム中における加水分解.
第 71 回日本薬学会関西支部 (大阪, 10 月)
- 9) 井場祐里子, 本多泉侑, 坪田真帆, 川瀬篤史, 岩城正宏, 川畑篤史, 芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬カルビドパは H₂S 産生酵素 cystathionine- β -synthase を阻害することで内臓痛を抑制する.
第 71 回日本薬学会関西支部 (大阪, 10 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) 川瀬篤史. 基盤研究 (C), トランスポーター周辺タンパク質標的型ペプチドを用いた抗がん薬デリバリー効率の改善 320 万円 (令和 3 ~ 令和 5 年度)
- 2) 島田紘明. 若手研究, 特異体質性毒性発症にエイコサノイド体内動態の個体差が影響するか? 350 万円 (令和 3 ~ 令和 5 年度)

(イ) 受託・寄付研究

受託研究

- 1) 岩城正宏, 針なしインジェクターの基礎的研究, 藤堂工業
- 2) 岩城正宏, 苦丁茶エキスによる血糖降下作用の *in vitro* 機構解明に関する研究, 栄進商事

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

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

川瀬篤史

- ・ トランスポーター研究会幹事

1) 令和3年度業務報告

- a) エビネ (*Calanthe discolor*) の根茎から単離された Calanthoside B (**1**) は、ヒト毛乳頭細胞増殖促進試験において強力な細胞増殖作用を示し、その活性強度は現在 AGA 治療薬のミノキシジルに匹敵する。また、化合物 (**1**) は、2-sulfanyl-3-hydroxyindole の 2 位の硫黄および 3 位の酸素上にグルコースを有するインドール S,O-配糖体であり、これまでに合成功例のない新奇な構造をもつ化合物として注目されている。今回、我々は 2-スルファニル-3-インドリノンへのエノールグリコシル化を鍵反応として、**1** の初の全合成に挑戦した。まず、入手容易なアントラニル酸から 4 工程で鍵中間体となる N-アセチル-3-インドリノン (**2**) を 10 g スケールで合成した。さらに、**2** の 2 位メチレン炭素の選択的アセトキシ化を行った後、ルイス酸存在下に 1-チオグルコース誘導体によるアセトキシ基の置換反応を行い、S-グルコシド (**3**) に導いた。次に、鍵反応となる **3** のエノールグリコシル化反応を弱塩基性条件下で行うことにより、中程度の収率で S,O-グルコシド (**4**) を得た。最後に、**4** の保護基を一挙に脱保護することで **1** の全合成を達成した。このように、今回開発した **1** への合成経路は、新規骨格 2-sulfanyl-3-hydroxyindole の簡便構築を可能にするのみならず、**1** の構造を基盤とした医薬品探索のための新規ケミカルスペース拡張に繋がると考えている。
- b) 微生物が産生する非リボソームペプチドは、多様な化学構造および有用な生物活性を有する。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。当研究室では、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行ってきた。そこで、鉄キレート剤エンテロバクチン生合成系をモデルとして独自に開発した人工アデニル化酵素を活用することで、非天然型エンテロバクチンの生合成を検討した。まず、野生型 EntE, EntB, EntF, DHB, L-Ser, ATP を用いて、試験管内エンテロバクチン生合成系の構築および最適化を行った。エンテロバクチンの生成は、HPLC および LC-MS 解析により行った。また、人工アデニル化酵素を用いて、エンテロバクチンの生成を確認した。今後、

さまざまな安息香酸誘導体を基質として非天然型エンテロバクチンの生合成を検討する.

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Total Synthesis of Decahydroquinoline Poison Frog Alkaloids ent-*cis*-195A and *cis*-211A. Takuya Okada, Naizhen Wu, Katsuki Takashima, Jungoh Ishimura, Hiroyuki Morita, Takuya Ito, Takeshi Kodama, Yuhei Yamasaki, Shin-ichi Akanuma, Yoshiyuki Kubo, Ken-ichi Hosoya, Hiroshi Tsuneki, Tsutomu Wada, Toshiyasu Sasaoka, Takahiro Shimizu, Hideki Sakai, Linda P. Dwoskin, Syed R. Hussaini, Ralph A. Saporito, Naoki Toyooka.
Molecules 2021, 26, 7529.
- 2) Inhibition of efflux pumps aids small-molecule probe-based fluorescence labeling and imaging in the Gram-negative bacteria *Escherichia coli*. Fumihiro Ishikawa, Sho Konno, Katsuki Takashima, Hideaki Kakeya, Genzoh Tanabe.
Org. Biomol. Chem. 2021, 19, 8906.
‘Outside front cover Organic & Biomolecular Chemistry’
- 3) Chemoproteomics profiling of surfactin-producing nonribosomal peptide synthetases in living bacterial cells. Fumihiro Ishikawa, Sho Konno, Chiharu Uchida, Takehiro Suzuki, Katsuki Takashima, Naoshi Dohmae, Hideaki Kakeya, Genzoh Tanabe.
Cell Chem. Biol. 2021, 28, 1.
- 4) A review of antidiabetic active thiosugar sulfoniums, salacinol and neokotalanol, from plants of the genus *Salacia*.
Toshio Morikawa, Kiyofumi Ninomiya, Genzoh Tanabe, Hisashi Matsuda, Masayuki Yoshikawa, Osamu Muraoka
Journal of Natural Medicines 2021, 75, 449.
- 5) Mutational biosynthesis of hitachimycin analogs controlled by the β -amino acid-selective adenylation enzyme HitB. Fumitaka Kudo, Sotaro Takahashi, Akimasa Miyana, Yuichiro Nakazawa, Kota Nishino, Yuki Hayakawa, Koichi Kawamura, Fumihiro Ishikawa, Genzoh Tanabe, Naeko Iwai, Yoko Nagumo, Takeo Usui, Tadashi Eguchi.
ACS Chem. Biol. 2021, 16, 539
- 6) 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, 11, 3221.

‘2021 RSC Advances HOT Article Collection’

- 7) 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.

- 8) 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, 26, 109.

- 9) 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, 69, 222.

‘Featured Article Chemical Pharmaceutical Bulletin ‘

(カ) 学会発表

- 1) 細胞内での非リボソームペプチド合成酵素の選択的ケミカルラベリングおよび分解過程の発見. 石川文洋, 今野 翔, 内田千晴, 鈴木健裕, 高島克輝, 堂前 直, 掛谷秀昭, 田邊元三.

日本薬学会第 142 年会 (愛知) 2022 年 3 月

- 2) 非リボソームペプチド合成酵素の選択的ケミカルラベリングと応用. 石川文洋.

第 90 回有機化学研究会 (白鷺セミナー), 大阪府立大学 2021 年 12 月

- 3) Activity-based protein profiling of non-ribosomal peptide synthetases. Fumihiro Ishikawa.

Pacificchem 2021 Reactivity and Mechanism in Chemical and Synthetic Biology (#374): Mechanism in Activity-based Protein Profiling, Enzyme Engineering and the Development of Imaging. 2021 年 12 月

- 4) BROAD SUBSTRATE TOLERANCE OF AN ENGINEERED ARYL ACID ADENYLATION DOMAIN WITH AN ENLARGED SUBSTRATE BINDING SITE. Fumihiro Ishikawa, Maya Nohara, Natsuki Miyano, Kana Kinoshita, Hinano Kitayama, Katsuki Takashima, Genzoh Tanabe.
第 58 回ペプチド討論会 2021 年 10 月
- 5) キサントン配糖体 Mangiferin の全合成研究. 和田 翔, 高島克輝, 丸本真輔, 石川文洋, 田邊元三.
第 71 回日本薬学会関西支部 2021 年 10 月
- 6) 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 の第二世代合成研究. 高島克輝, 林 紗也子, 山田沙也, 石川文洋, 丸本真輔, 田邊元三.
第 71 回日本薬学会関西支部 2021 年 10 月
- 7) 拡張型基質結合部位をもつ人工アデニル化酵素の機能解析-二置換安息香酸誘導体への基質許容性の評価. 石川文洋, 野原麻耶, 高島克輝, 田邊元三.
第 71 回日本薬学会関西支部 2021 年 10 月
- 8) 基質タンパク質ラベル化技術に基づく原核生物タンパク質分解装置 ClpP の動作原理の解明研究. 大西利奈, 石川文洋, 内田千晴, 正林直人, 高島克輝, 田邊元三.
第 71 回日本薬学会関西支部 2021 年 10 月
- 9) 人工アデニル化酵素を活用したエンテロバクチン誘導体の試験管内生成研究. 宮野夏妃, 石川文洋, 木下佳奈, 北山陽菜乃, 高島克輝, 田邊元三.
第 71 回日本薬学会関西支部 2021 年 10 月
- 10) アーユルベータ天然薬物 neokotalanol の第二世代合成研究. 高島克輝, 林 紗也子, 山田沙也, 石川文洋, 丸本真輔, 田邊元三.
第 47 回反応と合成の進歩シンポジウム 2021 年 10 月
- 11) 4,5-ジデヒドロアポルフィン型アルカロイドの合成およびメラニン形成阻害活性評価. 寺町美優, 高島克輝, 白戸美希, 丸本真輔, 石川文洋, 森川敏生, 田邊元三.
第 47 回反応と合成の進歩シンポジウム 2021 年 10 月
- 12) 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, 石川文洋, 丸本真輔, 田邊元三.
第 49 回複素環化学討論会 2021 年 10 月
- 13) アポルフィン型およびベンジルイソキノリン型アルカロイドのメラニン形成阻害活性評価. 寺町美優, 高島克輝, 白戸美希, 丸本真輔, 石川文洋, 森川敏生, 田邊元三.

第 49 回複素環化学討論会 2021 年 10 月

- 14) 細胞内での非リボソームペプチド合成酵素の選択的ケミカルラベリング.
石川文洋, 今野 翔, 内田千晴, 鈴木健裕, 高島克輝, 堂前 直, 掛谷秀昭, 田邊元三.

第 15 回バイオ関連化学シンポジウム 2021 年 9 月

- 15) キノコ由来子実体形成促進分子 *coprinoferin* の生合成解明. 浅井しほり, 中屋祥大, 高西 潤, 恒松雄太, 石川文洋, 田邊元三, 礪谷智輝, 早川一郎, 坂倉 彰, 渡辺賢二.

日本生薬学会第 67 回年会 2021 年 9 月

- 16) 蛋白質ラベル化に基づくペプチド系天然物生合成のケミカルバイオロジー研究. 石川文洋.

第 41 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」
2021 年 8 月

- 17) 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.

- 18) 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.

- 19) 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.

- 20) 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.

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) 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 2021 年度研究助成
研究課題：新規 AGA 治療薬の開発を目指した希少天然物の構造活性相関研究（代表：高島克輝，期間：2021–2022）
- 2) 公益財団法人 薬学研究奨励財団 研究助成
研究課題：細胞内基質蛋白質ラベル化技術に基づく原核生物蛋白質分解装置 ClpP の動作原理の解明（代表：石川文洋，期間：2021–2024）
- 3) 近畿大学 SR 12 奨励研究助成
研究課題：Calanthoside B の全合成およびヒト毛乳頭細胞への構造活性相関研究（代表：高島克輝，期間：2021–2022）
- 4) 近畿大学 SR 09 奨励研究助成
研究課題：セントラルドグマを越え、天然ペプチド骨格までを再構築する次世代型合成生物学の確立（代表：石川文洋，期間：2021–2022）
- 5) 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）
- 6) 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）
- 7) 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）

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) Methods in Molecular Biology, Volume editor (Fumihuro Ishikawa, 2020–2021)
- 4) 日本蛋白質科学会アーカイブ編集委員（石川，2012–2020）

1) 令和3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「プロテアーゼ活性化受容体 (PAR)」の機能解析を中心に研究を行った。

HMGB1 に関しては、抗がん剤パクリタキセル誘発性末梢神経障害の発症に神経由来 ATP によるマクロファージからの HMGB1 遊離が関与すること、ボルテゾミブ誘発性末梢神経障害の発症にマクロファージからカスパーゼ依存性に遊離される HMGB1 が関与することを明らかにし、それぞれ“*J. Pharmacol. Sci.*”および“*Cells*”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.*”にそれぞれ執筆した。

Ca_v3.2 に関する研究では、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 pimozone 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。

PAR に関する研究においては、PAR 受容体の種類、生理的および病態生理的役割、PAR をターゲットとした臨床応用に関する総説 3 報を“*Clin. Neurosci.*”に執筆した。

上記以外に、痛み発現におけるマクロファージの役割に関する総説を“*Cells*”に執筆し、臨床論文 6 報を“*J. Pharmacol. Sci.*”、“*Sci. Rep.*”、“*PLoS One*”、“*J. Palliat. Med.*”および“*薬局薬学*”に発表した。

学会発表では、生体機能と創薬シンポジウム 2021 において坪田、第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会において学部生 1 名、第 140 回日本薬理学会近畿部会において、大学院生 1 名が優秀発表賞を受賞した。また、そのほかにも多数の学会において、教員、大学院生、学部生が口頭およびポスター発表を行った。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) Domoto R, Sekiguchi F (co-first author), Tsubota M (co-first author), Kawabata A. Macrophage as a peripheral pain regulator. *Cells*, 9, 1748 (2021).
- 2) 関口富美子、川畑篤史. プロテアーゼ活性化受容体をターゲットとした

臨床応用.

Clin. Neurosci., 39, 684-686 (2021).

- 3) 坪田真帆、川畑篤史. プロテアーゼ活性化受容体の生理的および薬理的作用.

Clin. Neurosci., 39, 521-523 (2021).

- 4) 川畑篤史. プロテアーゼ活性化受容体の種類.

Clin. Neurosci., 39, 390-393 (2021).

- 5) Sekiguchi F, Kawabata A. Role of HMGB1 in chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

Int. J. Mol. Sci., 22, 367 (2021).

- 6) Tsujita R, Tsubota M (co-first author), 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., 178, 798-812 (2021).

(ウ) 原著論文

- 1) Miyamoto T, Domoto R (co-first author), Sekiguchi F, Kamaguchi R, Nishimura R, Matsuno M, Tsubota M, Fujitani M, Hatanaka S, Koizumi Y, Wang D, Nishibori M, Kawabata A. Development of hepatic impairment aggravates chemotherapy-induced peripheral neuropathy following oxaliplatin treatment: Evidence from clinical and preclinical studies.

J. Pharmacol. Sci. (2022) in press.

- 2) 家田正子、宮本朋佳 (co-first author)、細見光一、竹上学、川畑篤史. Effects of clinical pharmacy training on drug recognition in generic and brand names in pharmacy students.

薬局薬学 (2022) in press.

- 3) Ieda S, Miyamoto T (co-first author), Hosomi K, Takegami M, Kawabata A. Identification of remaining life expectancy less than two weeks by CRP/albumin ratio, prognostic nutritional index, fibrosis-4 index and albumin-bilirubin score in terminal cancer patients.

J. Palliat. Med. (2022) in press.

- 4) Domoto R, Sekiguchi F, Kamaguchi R, Iemura M, Yamanishi H, Tsubota M, Wang D, Nishibori M, Kawabata A. Role of neuron-derived ATP in paclitaxel-induced HMGB1 release from macrophages and peripheral neuropathy.

J. Pharmacol. Sci., 148, 156-161 (2022).

- 5) Hiramoto S, Asano H, Miyamoto T, Takegami M, Kawabata A. Risk factors and pharmacotherapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in paclitaxel-treated female cancer survivors: A retrospective study in Japan *PLoS One*, 16, e0261473 (2021).
- 6) Tsubota M, Miyazaki T, Ikeda Y, Hayashi Y, Aokiba Y, Tomita S, Sekiguchi F, Wang D, Nishibori M, Kawabata A. Caspase-dependent HMGB1 release from macrophages participates in peripheral neuropathy caused by bortezomib, a proteasome-inhibiting chemotherapeutic agent, in mice. *Cells*, 10, 2550 (2021).
- 7) Hayashi T, Miyamoto T, Nagai N, Kawabata A. Development of diabetes mellitus following hormone therapy in prostate cancer patients is associated with early progression to castration resistance. *Sci. Rep.*, 11, 17157 (2021).
- 8) Miyamoto T, Hiramoto S (co-first author), Kanto A, Tsubota M, Fujitani M, Furuyama H, Hatanaka S, Sekiguchi F, Koizumi Y, Kawabata A. Estrogen decline is a risk factor for paclitaxel-induced peripheral neuropathy: clinical evidence supported by a preclinical study. *J. Pharmacol. Sci.*, 146, 49-57 (2021)
- 9) Tsubota M, Matsui K (co-first author), Fukushi S, Okazaki K, Sekiguchi F, Kawabata A. Effects of bepridil and pimozone, existing medicines capable of blocking T-type Ca^{2+} channels, on visceral pain in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 44, 461-464 (2021)

(カ) 学会発表

- 1) 関口富美子, 森口晴香, 福島志歩, 井場祐里子, 坪田真帆, 平本志於里, 岡田卓哉, 豊岡尚樹, 田中宏和, 芦田隆司, 松村 到, 川畑篤史. 内因性 H_2S 産生阻害による多発性骨髄腫細胞の生存抑制: カルビドパとベンセラジドの cystathionine- β -synthase 阻害活性とボルテゾミブ耐性多発性骨髄腫治療への応用について.
第 95 回日本薬理学会年会, 2022 年 3 月 7-9 日, 福岡.
- 2) 芝野奈帆, 安達義史, 脇谷航平, 浅野絵莉茄, 関口富美子, 岡田卓哉, 西川裕之, 豊岡尚樹, 川畑篤史. RAGE 拮抗薬 azeliragon はヒト前立腺がん由来 LNCaP 細胞の生存・増殖を抑制する: 影響をうける細胞シグナルの解析.
第 95 回日本薬理学会年会, 2022 年 3 月 7-9 日, 福岡.
- 3) 圓尾賢悟, 坪田真帆, 田島和樹, 関口富美子, 西堀正洋, 南 達郎, 伊

藤 彰 敏、川 畑 篤 史． Thrombomodulin/thrombin 系で産生される TAFIa/carboxypeptidase B は補体成分 C5a を不活性化することで oxaliplatin 誘発性末梢神経障害を抑制する．

第 95 回日本薬理学会年会, 2022 年 3 月 7-9 日, 福岡.

- 4) 笠波嘉人、南郷優希、増田寛志、関口富美子、大久保つや子、吉田 繁、川畑篤史．ポリサルファイドはサルファイドの $\text{Ca}_v3.2$ T 型 Ca^{2+} チャネル機能亢進作用を再現できない：亜鉛親和性の相違が関与する可能性について．

第 95 回日本薬理学会年会, 2022 年 3 月 7-9 日, 福岡.

- 5) 堂本莉紗、田村ひなの、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑篤史．抗リウマチ薬 sulfasalazine は Toll-like receptor 4 刺激によるマクロファージからの HMGB1 遊離を抑制することで炎症性疼痛を軽減する．

第 95 回日本薬理学会年会, 2022 年 3 月 7-9 日, 福岡.

- 6) 富田詩織、中野 遥、坪田真帆、田中雅幸、打谷和記、村中達也、川畑篤史．糖尿病性末梢神経障害は thrombin 依存的に thrombomodulin alfa によって抑制され抗凝固薬によって増悪する：基礎・臨床融合研究による新知見．

第 95 回日本薬理学会年会, 2022 年 3 月 7-9 日, 福岡.

- 7) 関口富美子、増田寛志、笠波嘉人、小池寧々、南郷優希、島田康弘、杉本果歩、佐藤克行、中村宜司、山口浩明、田邊元三、丸本真輔、坪田真帆、川畑篤史．サルファイドによる $\text{Ca}_v3.2$ 依存性疼痛と有機ゲルマニウムの効果．

痛み研究会 2021, 2021 年 11 月 13 日, 岡崎（リモート）．

- 8) 圓尾賢悟、坪田真帆、田島和樹、関口富美子、西堀正洋、南 達郎、伊藤彰敏、川畑篤史．Thrombomodulin alfa の oxaliplatin 誘発性末梢神経障害抑制作用発現における HMGB1 不活性化と protein C 及び TAFI 活性化の相対的重要性と下流シグナル分子の解析．

第 140 回日本薬理学会近畿部会, 2021 年 11 月 13 日, 奈良.

- 9) 笠波嘉人、南郷優希、増田寛志、関口富美 1、大久保つや子、吉田 繁、川畑篤史． $\text{Ca}_v3.2$ T 型 Ca^{2+} チャネルの機能におよぼすサルファイドとポリサルファイドの異なる効果：亜鉛の果たす役割について．

第 140 回日本薬理学会近畿部会, 2021 年 11 月 13 日, 奈良.

- 10) 堂本莉紗、田村ひなの、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑篤史．抗リウマチ薬 sulfasalazine はマクロファージからの HMGB1 遊離を抑制することで lipopolysaccharide 誘起アロディニアを抑制する．

第 140 回日本薬理学会近畿部会, 2021 年 11 月 13 日, 奈良.

- 11) 南郷優希、増田寛志、笠波嘉人、関口富美子、大久保つや子、吉田 繁、川畑篤史. サルファイドによる $\text{Ca}_v3.2$ T 型 Ca^{2+} チャネル機能増強メカニズムの解析：ポリサルファイドとの違いと亜鉛の関与.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2021 年 10 月 9 日, 東大阪（リモート）.
- 12) 田島和樹、圓尾賢悟、坪田真帆、西堀正洋、川畑篤史. オキサリプラチン誘起末梢神経障害への補体 C5a の関与. 中野 遥、富田詩織、坪田真帆、川畑篤史. トロンボモジュリンアルファは 2 型糖尿病 db/db マウスにおける有痛性末梢神経障害をトロンビン依存性に抑制する：ストレプトゾシン誘発 1 型糖尿病モデルとの違いについて.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2021 年 10 月 9 日, 東大阪（リモート）.
- 13) 青木葉優衣、池田裕哉、関口富美子、坪田真帆、川畑篤史. プロテアソーム阻害薬はマクロファージからカスパーゼ依存性に HMGB1 を遊離させる：多発性骨髄腫治療薬ボルテゾミブ誘発性末梢神経障害への関与について.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2021 年 10 月 9 日, 東大阪（リモート）.
- 14) 森口晴香、関口富美子、福島志歩、本多泉侑、井場祐里子、坪田真帆、平本志於里、田中宏和、芦田隆司、松村到、川畑篤史. 芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬カルビドパとベンセラジドは多発性骨髄腫細胞の生存・増殖を抑制する： H_2S 産生阻害作用の関与について.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2021 年 10 月 9 日, 東大阪（リモート）.
- 15) 井場祐里子、本多泉侑、坪田真帆、川瀬篤史、岩城正宏、川畑篤史. 芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬カルビドパは H_2S 産生酵素 cystathionine- β -synthase を阻害することで内臓痛を抑制する.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2021 年 10 月 9 日, 東大阪（リモート）.
- 16) 坪田真帆、川畑篤史. オキサリプラチン誘起末梢神経障害の発症メカニズムの解析—HMGB1 および内因性トロンボモジュリン/トロンビンの役割—.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会, 2021 年 10 月 9 日, 東大阪（リモート）.
- 17) 笠波嘉人、木野貴博、石川千浩、高島康宏、長南百香、岡田卓哉、関口富美子、吉田 繁、大久保つや子、豊岡尚樹、川畑篤史. T 型カルシウ

ムチャネル阻害活性を有する定型抗精神病薬 pimozone の構造展開研究による新規難治性疼痛治療薬の創製.

生体機能と創薬シンポジウム 2021, 2021 年 8 月 26 日, 札幌 (ハイフレックス) .

- 18) 貫戸綾乃、坪田真帆、平本志於里、松永浩明、宮本朋佳、小泉祐一、西堀正洋、川畑篤史. エストロゲンはマクロファージからの HMGB1 遊離と HMGB1 感受性を低下させることでパクリタキセル誘発性末梢神経障害を抑制的に制御する.

生体機能と創薬シンポジウム 2021, 2021 年 8 月 26 日, 札幌 (ハイフレックス) .

- 19) 佐々木花菜、Shin Eunhyung、野中 結、梶谷梨絵、坪田真帆、西堀正洋、川畑篤史. Butyrate 誘起過敏性腸症候群モデルにおける結腸過敏へのマクロファージおよび腸管グリア細胞由来 HMGB1 の関与.

生体機能と創薬シンポジウム 2021, 2021 年 8 月 26 日, 札幌 (ハイフレックス) .

- 20) 圓尾賢悟、田島和樹、坪田真帆、西堀正洋、川畑篤史. Thrombomodulin alfa による oxaliplatin 誘起末梢神経障害発症抑制作用に関与するメカニズムの解析 : HMGB1 不活性化作用と protein C 及び TAFI 活性化作用の寄与について.

生体機能と創薬シンポジウム 2021, 2021 年 8 月 26 日, 札幌 (ハイフレックス) .

- 21) 坪田真帆、川畑篤史. 内臓痛の発症における $\text{Ca}_v3.2$ T 型 Ca^{2+} チャネルおよび HMGB1 の役割.

生体機能と創薬シンポジウム 2021, 2021 年 8 月 26 日, 札幌 (ハイフレックス) .

- 22) 倉橋翔太郎、西山伊代、南野莉那、木野貴博、高島康宏、笠波嘉人、木野志織、西川裕之、石川千浩、岡田卓哉、関口富美子、坪田真帆、豊岡尚樹、川畑 篤史. H_2S 供与体 Na_2S のマウス頬皮内投与により誘起される $\text{Ca}_v3.2$ 依存性搔痒および疼痛に対する定型抗精神病薬 pimozone と D2 受容体遮断活性を減弱させた新規 pimozone 誘導体 KTtp-5 の作用.

第 139 回日本薬理学会近畿部会, 2021 年 6 月 26 日, 名古屋 (リモート) .

- 23) 関口富美子、福島志歩、森口晴香、平本志於里、田中宏和、芦田隆司、松村到、川畑篤史. H_2S 産生酵素 cystathionine- β -synthase の阻害薬はボルテゾミブ耐性を獲得した多発性骨髄腫細胞の生存・増殖を抑制する. 第 139 回日本薬理学会近畿部会, 2021 年 6 月 26 日, 名古屋 (リモート) .

- 24) 貫戸綾乃、坪田真帆、平本志於里、松永浩明、宮本朋佳、小泉祐一、西堀正洋、川畑篤史. エストロゲンはマクロファージにおけるパクリタキセル誘起 HMGB1 遊離とマウスにおける HMGB1 誘起アロディニアを抑制する：エストロゲン低下によるパクリタキセル誘発性末梢神経障害重症化との関係について.
第 139 回日本薬理学会近畿部会, 2021 年 6 月 26 日, 名古屋(リモート).

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：「血栓止血系分子と HMGB1 の相互干渉による疼痛制御のメカニズムと臨床的意義の解明」
令和 3 年度交付額（直接経費）：130 万円
交付総額（令和 3-5 年度）（直接経費）：330 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：「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 3 年度交付額（直接経費）：100 万円
交付総額（令和 2-4 年度）（直接経費）：330 万円

(イ) 受託・寄付研究

- 1) 被交付者：坪田真帆
補助金名称：公益財団法人山口記念科学振興財団
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」
交付額：100 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）
- ・ 日本薬学会薬理系薬学部会若手世話人（坪田）
- ・ 日本薬理学会次世代の会運営委員（坪田）

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3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、抗がん剤の分子標的治療薬の標的経路としても魅力的な 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 PKC/MAPK シグナル経路が活性化したモデル細胞・モデル生物として、増殖シグナルの遺伝子改変を伴う分裂酵母、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、増殖シグナルの分子機構の理解、革新的がん治療法の開発をめざした研究を展開している。

ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-GT-007 の難治性癌に対する効果は AKT シグナル阻害により増強される：

従来の抗がん剤のコンセプトを覆す、ERK 依存的細胞死を介して抗がん活性を示す 1'-Acetoxychavicol Acetate (ACA) の誘導体 ACA-28 は ERK 高活性を示す悪性黒色腫に対して選択的細胞死を誘導する。そこで、酵母を用いたケミカルバイオロジーと構造活性相関研究により同定された ACA-28 の高活性アナログである ACAGT-007 が悪性黒色腫同様に ERK 高活性を示す難治性がんに対して細胞死を誘導するののかに関して検証を行った。興味深いことに、代表的な難治性の ERK 活性化癌である膵臓がん、骨肉腫細胞に対して ACAGT-007 は細胞死を誘導した。一方、ACAGT-007 の細胞死誘導効果は、ACAGT-007 依存的な ERK シグナルの活性化に加えて、AKT シグナルを阻害することにより増強された。ERK 経路と AKT 経路は主要な癌化シグナルであり、現在までに ERK 経路と AKT 経路の同時阻害剤、あるいは単独経路阻害剤の併用がある種の膵臓癌や大腸癌に有効であるという報告がなされている。しかしながら、今回の成果は、ERK 経路の活性化と AKT 経路の阻害によって細胞死を誘導できるという初めての報告であり、今後新たな癌治療薬開発に貢献するものである。

膜をもたないオルガネラであるストレス顆粒は増殖シグナルの安全弁として機能する：

ストレス顆粒（Stress granules: SGs）は、RNA 顆粒の一種であり、細胞内に形成される「膜をもたないオルガネラ」である。SGs 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に応答し、細胞質中に形成される RNA とタンパク質からなる凝集体であり、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「シグナル分子のハブ」としての役割が注目されている。興味深いことに SGs はがんの形成や転移、抗がん剤の感受性・大成機構とも深く関わることから、創薬

の標的としても注目を集めている。我々の研究室では、MAPK シグナルの標的である Nrd1 や Rnc1 などの mRNA 結合タンパク質が SGs の形成に関わること、これらの mRNA 結合蛋白質を過剰発現させることにより、SGs の形成と細胞増殖抑制を誘導することを指標にした独自の遺伝学的アプローチを軸に「ストレス顆粒の制御に関わる化合物と制御因子の探索法」を確立している。同定されたシーズ化合物や制御因子群が、癌化シグナルやストレス顆粒の調節に関わるのかを今後明らかにしていく。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 シグナルの暴走にブレーキをかける安全弁（セーフガード）として機能するという役割を見いだしている。現在、RNA ヘリケースをコードする Ded1 が PKC/MAPK シグナルの抑制に関わるという結果を得ており、今後、Ded1 がストレス顆粒の凝集や離散を介して PKC/MAPK シグナルの制御に関わる可能性を検証していく。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) ERK: A Double-Edged Sword in Cancer. ERK-Dependent Apoptosis as a Potential Therapeutic Strategy for Cancer. Reiko Sugiura, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki.
Cells. 10(10): 2509. (2021)

(ウ) 原著論文

- 1) Altered binding avidities and improved growth inhibitory effects of novel anti-HER3 mAb against human cancers in the presence of HER1-or HER2-targeted drugs.
Kouki Okita, Kazuki Imai, Kazunori Kato, Reiko Sugiura, Yuichi Endo, Kazue Masuko, Yoshihisa Tomioka, Takashi Masuko.
Biochem Biophys Res Commun. 576: 59-65. (2021)
- 2) Protein Kinase N Family Negatively Regulates Constitutive Androstane Receptor-mediated Transcriptional Induction of Cytochrome P450 2b10 in the Livers of Mice.
Atsushi Kawase, Hideyuki Mukai, Shunsuke Tateishi, Shintaro Kuroda, Akira Kazaoka, Ryosuke Satoh, Hiroaki Shimada, Reiko Sugiura, Masahiro Iwaki.
J. Pharmacol Exp Ther. 379(1): 53-63.(2021)
- 3) Oncogenic transformation of NIH/3T3 cells by the overexpression of L-type amino acid transporter 1, a promising anti-cancer target. Natsumi Hayashi,

Akitaka Yamasaki, Shiho Ueda, Shogo Okazaki, Yoshiya Ohno, Toshiyuki Tanaka, Yuichi Endo, Yoshihisa Tomioka, Kazue Masuko, Takashi Masuko, Reiko Sugiura.

Oncotarget. 12(13): 1256-1270.(2021)

- 4) Stress granules safeguard against MAPK signaling hyperactivation by sequestering PKC/Pck2: new findings and perspectives. Reiko Sugiura.

Curr Genet. 67(6): 857-863.(2021)

- 5) Distinct spatiotemporal distribution of Hsp90 under high-heat and mild-heat stress conditions in fission yeast. Teruaki Takasaki, Naofumi Tomimoto, Takumi Ikehata, Ryosuke Satoh, Reiko Sugiura.

MicroPubl Biol, DOI: 10.17912/micropub.biology.000388 (2021)

(カ) 学会発表

- 1) The mechanism of alfa-Synuclein aggregation and toxicity revealed by the fission yeast model system: The role of calcineurin signaling and its relevance to Parkinson's disease. Reiko Sugiura.

第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日～3 日 (横浜・ワークショップ)

- 2) 新規がん治療薬候補化合物 ACA-28 が骨肉腫細胞において誘導するアポトーシスとオートファジーの関わり. 上山紗依、高崎輝恒、上野七海、佐藤亮介、秋末敏宏、杉浦麗子.

第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日～3 日 (横浜・ポスター)

- 3) Pck2/PKC 過剰発現依存的な細胞増殖抑制は DEAD-box 型 RNA helicase DDX3/Ded1 を介して回復する. 富本尚史、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、Chun Tsai、梅田茉実、杉浦麗子.

第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日～3 日 (横浜・ポスター)

- 4) ACAGT-007a, an ERK MAPK Signaling Modulator, when combined with AKT Signaling Inhibitor, Promotes Antitumor Activity in Pancreatic Cancer Cells. Golam Khandakar, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Kana Fujitani, Genzo Tanabe, Reiko Sugiura.

第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日～3 日 (横浜・ポスター)

- 5) 核外輸送システムに注目した新規抗がん剤シーズ ACA-28 の ERK MAPK 経路調節機構の解析. 藤原大輝、高崎輝恒、富本尚史、豊田教幹、Golam

Khandakar、佐藤亮介、岡 正啓、米田悦啓、杉浦麗子。

第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日～3 日（横浜・ポスター）

- 6) パーキンソン病の分裂酵母モデル系を用いた α -シヌクレインの凝集抑制や細胞障害の軽減を目的とした医薬品の探索。杉本恵崇、高崎輝恒、黒崎 亮、垂井祐大、巽 祐司、佐藤亮介、杉浦麗子。

第 44 回日本分子生物学会年会 2021 年 12 月 1 日～3 日（横浜・ポスター）

- 7) 分裂酵母モデル系を用いた α -シヌクレインの凝集や細胞障害を抑制する医薬品の探索とその作用メカニズムの解明。杉本恵崇、高崎輝恒、黒崎 亮、垂井祐大、巽 祐司、佐藤亮介、杉浦麗子。

第 140 回日本薬理学会近畿部会 2021 年 11 月 13 日（奈良・口頭）

- 8) MAPK シグナル活性化因子 Protein Kinase C の時空間的制御機構におけるストレス顆粒の役割。神田勇輝、富本尚史、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子。

第 140 回日本薬理学会近畿部会 2021 年 11 月 13 日（奈良・口頭）

- 9) Combination of ACAGT-007a, a novel ERK signaling modulator, with AKT signaling inhibitor effectively induces apoptosis in pancreatic cancer cells. Khandakar Golam Iftakhar、藤谷佳奈、佐藤亮介、高崎輝恒、田邊元三、杉浦麗子。

第 140 回日本薬理学会近畿部会 2021 年 11 月 13 日（奈良・口頭）

- 10) ストレス顆粒を介した PKC/MAPK シグナル制御機構メカニズムの解析 -RNA helicase Ded1 が Pck2 の過剰発現依存的な細胞増殖抑制から回復させる-。富本尚史、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、Chun An Tsai、梅田茉実、杉浦麗子。

第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会 2021 年 10 月 9 日（オンライン開催）（口頭）

- 11) 核外輸送システムに注目した新規抗がん剤シーズ ACA-28 の ERK 依存的細胞死誘導作用の解析。藤原大輝、高崎輝恒、Golam Iftakar Khandakar、神田勇輝、佐藤亮介、杉浦麗子。

第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会 2021 年 10 月 9 日（オンライン開催）（口頭）

- 12) Acromannolipin A による細胞死誘導機構における CaMK の関わり。中塚華蓮、高崎輝恒、濱田構造、佐藤亮介、高島克輝、田邊元三、鎌田春彦、杉浦麗子。

第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会 2021 年 10 月 9 日（オンライン

開催) (口頭)

- 13) 新規抗がん剤候補化合物 ACA-28 が ERK 活性化依存的細胞死を誘導するメカニズムの探索. 安藤成美、佐藤亮介、高崎輝恒、芝本雄威、足立 淳、朝長 毅、田邊元三、杉浦麗子.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会 2021 年 10 月 9 日 (オンライン開催) (口頭)
- 14) 分裂酵母モデル系を用いた α シヌクレイン凝集体の細胞毒性を増強する因子の探索ーパーキンソン病治療薬を目指した α シヌクレイン凝集抑制因子の探索に向けてー. 垂井祐大、高崎輝恒、杉本恵崇、黒崎 亮、佐藤亮介、杉浦麗子.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会 2021 年 10 月 9 日 (オンライン開催) (口頭)
- 15) ERK 経路の活性化を介した新規アポトーシス誘導剤 ACA-28 の構造活性相関. 大西里奈、佐藤亮介、高崎輝恒、芝本雄威、田邊元三、杉浦麗子.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会 2021 年 10 月 9 日 (オンライン開催) (口頭)
- 16) 新規抗がん剤シーズ ACAGT-007a の膵臓癌細胞に対する効果とアポトーシス誘導機構:ERK MAPK シグナルおよび PI3K/AKT シグナルの関わり.
藤谷佳奈、Khandakar Golam Iftakhar、佐藤亮介、高崎輝恒、田邊元三、杉浦麗子.
第 139 回日本薬理学会近畿部会 2021 年 6 月 26 日 (オンライン開催) (口頭)
- 17) 新規抗がん剤シーズ ACA-28 の ERK 依存的抗がん活性と核外移行システムの関わり. 藤原大輝、高崎輝恒、Golam Iftakhar Khandakar、神田勇輝、佐藤亮介、杉浦麗子.
第 139 回日本薬理学会近畿部会 2021 年 6 月 26 日 (オンライン開催) (口頭)
- 18) 新規 ERK 活性調節剤 ACA-28 は骨肉腫由来細胞株においてアポトーシスとオートファジーを誘導する. 上山紗依、上野七海、當内健太、高崎輝恒、佐藤亮介、秋末敏宏、杉浦麗子.
第 139 回日本薬理学会近畿部会 2021 年 6 月 26 日 (オンライン開催) (口頭)
- 19) ストレス顆粒構成因子 RNA helicase Ded1 と PKC/MAPK シグナル制御機構の関係. 富本尚史、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、Chun An Tsai、梅田茉美、杉浦麗子.
第 139 回日本薬理学会近畿部会 2021 年 6 月 26 日 (オンライン開催) (口頭)

頭)

- 20) RNA 結合タンパク質 Puf4 による酸化ストレス応答に関わるシグナル制御機構の探索. 土屋葵子、高崎輝恒、佐藤亮介、神田勇輝、Deiter A. Wolf、杉浦 麗子.

第 139 回日本薬理学会近畿部会 2021 年 6 月 26 日(オンライン開催)(口頭)

- 21) 新規抗がん剤シース ACA-28 の骨肉腫細胞における細胞死誘導機構の解析. 上山紗依、當内健太、上野七海、高崎輝恒、佐藤亮介、秋末敏宏、杉浦麗子.

第 67 回日本生化学会近畿支部例会 2021 年 5 月 29 日(オンライン開催)(口頭) 優秀発表賞受賞

- 22) RNA 結合タンパク質 Puf4 による酸化ストレス応答に関わるシグナル制御機構の探索. 土屋葵子、高崎輝恒、佐藤亮介、神田勇輝、Deiter A. Wolf、杉浦 麗子.

第 67 回日本生化学会近畿支部例会 2021 年 5 月 29 日(オンライン開催)(口頭)

- 23) PKC/MAPK シグナル制御における RNA helicase Ded1 とストレス顆粒の役割. 富本尚史、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、Chun An Tsai、梅田茉美、杉浦麗子.

第 67 回日本生化学会近畿支部例会 2021 年 5 月 29 日(オンライン開催)(口頭)

3) 研究資金獲得状況

(ア) 公的資金

1) 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3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3年度は以下の1)～3)の研究を行った。

1) 糖タンパク質糖鎖解析に適した固定相の探索

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、芳香族アミンのような疎水性基を導入した糖鎖を親水性相互作用モードで分離する際には、標識基と固定相の電荷反発やイオン交換能が、また逆相モードでは標識基と固定相との相互作用が強いと糖鎖構造による分離が弱くなる。そこで、代表的な標識試薬を用いて糖鎖誘導体を調製し、代表的なカラムにおける分離能を比較した。

2) マイクロチップ電気泳動法による N-グリカンの高スループット分析法

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きな進展がなく、試料調製の煩雑と解析スループットの低さがその理由となっている。また、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が皆無な状態である。我々は、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、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てきた。本年度は、開発してきた技術の実用化研究として、PAT技術として活用できるようなバイオ医薬品中糖鎖の高スループット分析法へ応用を図った。その結果、約3時間で96試料の糖鎖解析を達成することができた。今年度の成果を踏まえ、令和3年下半期中での、糖鎖解析システムの上市を目指している。

3) リン酸化ペプチドのオンライン濃縮、標識、分離、検出システムの開発

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、速度論的な解析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。そこで汎用性の高いポリマーである 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を作製するとともに、流路内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、およびオンライン標識を行った試料の分離といった一連の分析操作をマイクロチップ流路中で達成する方法を開発した。

2) 論文報告

(イ) 総説

- 1) Kinoshita M, Yamada K : Recent advances and trends in sample preparation and chemical modification for glycan analysis
J. Pharm. Biomed. Anal. 207, 114424, (2021).
- 2) Yamamoto S: *In situ* Photopolymerization of Functionalized Polyacrylamide-Based Preconcentrators for Highly Sensitive Specific Detection of Various Analytes by Microchip Electrophoresis
Chromatography 42, 29-36, (2021).

(ウ) 原著論文

- 1) Kinoshita M, Nakajima K, Yamamoto S, Suzuki S: High-throughput N-glycan screening method for therapeutic antibodies using a microchip-based DNA analyzer: a promising methodology for monitoring monoclonal antibody N-glycosylation.
Anal.Bioanal.Chem.,413, 4727–4738 (2021).
- 2) Morikawa Y, Hirabara M, Nishiwaki K, Suzuki S, Nakanishi I: A novel turn-on fluorescent sensor for cyanide ions based on the charge transfer transition of phenothiazine/indolium compounds.
Mater. Adv. 2, 6104-6111 (2021)
- 3) Hioki M, Kobayashi H, Kinoshita M, Yamoto S, Suzuki S : Chromatographic Performance of an Amine/amino-bonded Column and a Monolithic Reversed-Phase Column for the Separation of Fluorescently Labeled Glycoprotein.
Chromatography 42, 99-107 (2021)
- 4) 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 42, 37-36, (2021)
- 5) Yamamoto S, Utamura N, Kinoshita M, Suzuki S : A novel separation method of gangliosides utilizing non-aqueous capillary electrophoresis.

BUNSEKIKAGAKU, 70, 39-46 (2021)

- 6) Yamamoto S, Maetani K, Tatsumi G, Okada F, Kinoshita M, Suzuki S: Nylon monofilament mold three-dimensional microfluidic chips for size-exclusion microchip electrophoresis: Application to specific online preconcentration of proteins.
Anal. Sci., 37, 1511–1516 (2021)
- 7) Yamamoto S, Yano S, Kinoshita M, Suzuki S :*In situ* pin-point photopolymerization of Phos-tag polyacrylamide gel in poly(dimethylsiloxane)/glass microchip for specific entrapment, derivatization, and separation of phosphorylated compounds.
Gels, in press

(カ) 学会発表

- 1) Phos-tag 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.
日本薬学会第 141 年会（広島）2021.3.28
- 2) Partial filling technique in capillary electrophoresis for the automated analysis of glycoprotein glycans and related compounds: Suzuki S.
31st International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (Kyoto) 2021.8.31
- 3) 2-(5-bromo-2-pyridylazo)-5-[N-n-propyl-N-(3-sulfopropyl)amino]phenol-Pd 錯体を用いた血中シアンの吸光光度分析：森川泰裕，西脇敬二，鈴木茂生，仲西 功.
第 33 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（京都） 2021. 9.1
- 4) グライコミクスをエイジング研究へ活かす:糖鎖-代謝関係に迫るための分離分析：木下充弘，山本佐知雄，鈴木茂生.
第 33 回 バイオメディカル分析科学シンポジウム（京都）2021.9.1
- 5) 2-(5-bromo-2-pyridylazo)-5-[N-n-propyl-N-(3-sulfopropyl)amino]phenol -Pd 錯体を用いた血中シアンの新規分析法の開発：森川泰裕，西脇敬二，鈴木茂生，荒木 直樹，八坂直幸，岡田悠登，塩見和孝，仲西 功.
日本分析化学会第 68 年会 2019.9.24（兵庫）
- 6) 2,3-Naphthalenedialdehyde を用いる 血中シアン高感度簡易蛍光測定装置の開発：森川泰裕，鈴木茂生，西脇敬二，仲西功
日本分析化学会第 68 年会 2019.9.24（兵庫）
- 7) 新規化学センサー フェノチアジン- ジアミノマレオニトリル化合物の

合成と その金属イオンセンサーとしての利用：森川泰裕，西脇敬二，鈴木茂生，仲西功

第 71 回 日本薬学会関西支部大会 2021.10.9（大阪）

- 8) 酵素固定化アクリルアミドゲルチップによる糖鎖の簡易酵素消化法の開発：山本佐知雄，加藤奈帆，木下充弘，鈴木茂生.

第 71 回 日本薬学会関西支部大会 2021.10.9（大阪）

- 9) マイクロチップ電気泳動法による N-グリカンの高スループットスクリーニング：木下充弘、曾我部有司，坂本 泉.

第 40 回日本糖質学会年会（鹿児島）2021.10.28

- 10) HILIC-ESI-MS/MS による希少糖ヌクレオチドの探索：中嶋和紀，木下充弘，星雅人，高橋和男，鈴木茂生.

第 40 回日本糖質学会年会（鹿児島）2021.10.28

- 11) 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濃縮・標識・分離システムの開発：山本佐知雄，矢野祥子，木下充弘，鈴木茂生.

クロマトグラフィー次世代技術セミナー2021（沖縄）2021.10.28

- 12) Indolium による血中シアン誘導体化 GC/MS 法の開発：森川泰裕，荒木直樹，八坂直幸，岡田悠登，塩見和孝，西脇敬二，鈴木茂生，仲西 功.

第 27 回日本法科学技術学会 2021.11.11（オンライン）

- 13) タンパク質固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖鎖の簡易調製と構造解析法の開発：山本佐知雄，加藤奈帆，和田未希，木下充弘，鈴木茂生.

第 32 回クロマトグラフィー科学会議（千葉）2021.11.27

- 14) キャピラリー入口を反応場とするキャピラリー電気泳動法の開発と糖鎖解析への応用：鈴木茂生.

第 41 回キャピラリー電気泳動シンポジウム（福岡）2021.12.10

3) 研究資金獲得状況

(ア) 公的資金

①科学研究費補助金

- 1) 時間軸上で変化する代謝と糖鎖の関係解明に向けた高スループット糖鎖解析システム開発 基盤研究 (C) ¥24,70,000（令和 2～4 年度：代表者 木下充弘）
- 2) 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～3 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)

- ・ 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)
- ・ PMDA (医薬品医療機器総合機構) 生物薬品委員会委員 (木下)
- ・ 電気泳動分析研究懇談会委員 (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)
- ・ クロマトグラフィー科学会評議員 (山本)

1) 令和3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 2 位に安息香酸ユニットを有する化合物 **1** (図 1) について、その安息香酸の芳香環上にヒドロキシ基を導入し、構造活性相関研究を実施した。その結果、合成できた全ての化合物で阻害活性が約 2 倍向上する傾向にあり、芳香環上の 3 位にカルボキシ基、2 位あるいは 4 位にヒドロキシ基を持つ化合物の活性はサブ μM レベルとなった。

一方、CK2 阻害剤の活性測定方法が先行研究と変更となり、アゾール骨格を有する阻害剤 3 種 (図 2) については、ピラゾール骨格を有する化合物のみが新しい方法で阻害活性を測定しており、その結果、以前の方法に比べ約 5 倍高い阻害活性を示す (IC_{50} : 140 nM $\Rightarrow$ 26 nM)。今回、チアゾールおよびチアジアゾール骨格を有する化合物においても新しい方法での阻害活性を測定するため、合成と活性測定を行った。その結果、チアジアゾール骨格を有する化合物は、旧測定法に比べ 40 倍高い阻害活性を示した (IC_{50} : 3400 nM $\Rightarrow$ 86 nM)。チアゾール骨格を有する化合物は現在合成中である。

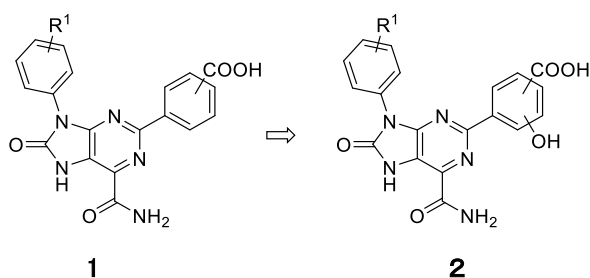


図 1. ヒドロキシ基を導入したプリン骨格化合物 **2**

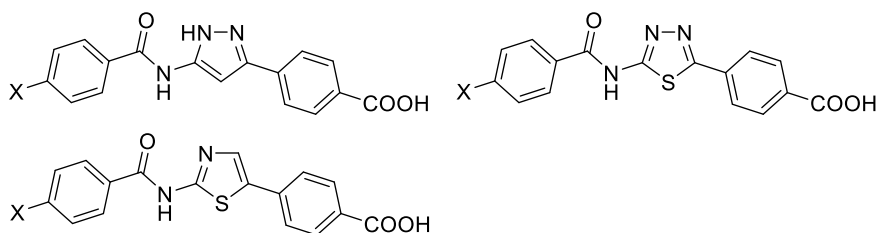


図 2. アゾール骨格を有する CK2 阻害剤

2) 京都府警科捜研との共同研究として、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、マルチアニオンセンサーとして利用可能であることを明らかにした (発表 1)。また、新規な蛍光 CN^- センサーとしてフェノチアジン-インドリウム化合物を報告した (原著論文 4)

3) 分子医療・ゲノム創薬学研究室及び有機薬化学研究室との共同研究として、ACA-28 類縁体の既存の構造活性相関の論理的説明および新規化合物デザインのため、ACA-28 類縁体とそのターゲット分子と考えられている Exportin の一つである CRM1 との結合モデルについて検討した。得られた結合様式から既存のすべての構造活性相関は説明できていないが、新しい化合物のデザインを行い、有機薬化学研究室にて合成を検討中である。

また、構造活性相関がうまく説明できないため、複数のターゲット分子が関与している可能性を考え、ケモインフォマティクスを利用して ChEMBL データベースを検索した結果、ERK 経路に関連のあるタンパク質 ROS1 が関与する可能性が示唆された。ROS1 についても別途結合様式の検討を行い、その様式から新たな化合物デザインを行った。

4) 有機薬化学研究室との共同研究で 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うち側鎖にベンゼン環を有する化合物でベンゼン環上の置換基に S^+ を有する化合物について、これまでのドッキング計算での検討から得られている条件で同様に検討し、構造活性相関および推定結合様式を得た。これらの化合物に関しては論文投稿準備中である。

5) 薬物の活性予測には結合ギブズエネルギーの精密な予測が重要となるが、その予測手法の標準的な方法に MM-PBSA 法がある。熱運動の統計平均を利用して数値を算出するため、複数回のシミュレーションを行ってその平均値を利用する必要があるが、どの程度で十分なサンプリング量が得られるかは定まっておらず 3 回や 5 回のシミュレーションの平均とすることが多い。この現状に対し、より大規模に 50 回のシミュレーションを行った結果、安定したシミュレーションを行うためには 30 回程度のサンプリングが必要であることが分かった。

また、MM-PBSA 法で通常無視されているエントロピー項の取り込み方法のひとつとして近年提案された Interaction Entropy 法もこの結果に合わせて調査検討したところ、予測値の精度は向上するもののサンプリングの安定性は低下し、

50 回などより大規模なシミュレーションが安定な結果推定に必要であると示唆された。

この内容は、過去の他の研究結果も含めて MOE フォーラム 2021 にて講演を行った（発表 5）。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) 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., **2021**, 69, 222–225.
- 2) 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., **2021**, 33, 127751.
- 3) Tatsuo Akaki, Yuki Bessho, Takashi Ito, Shingo Fujioka, Minoru Ubukata, Genki Mori, Kenji Yamanaka, Takuya Orita, Satoki Doi, Tomoko Iwanaga, Kazutaka Ikegashira, Yoshiji Hantani, Isao Nakanishi, Tsuyoshi Adachi. Fragment-based lead discovery to identify novel inhibitors that target the ATP binding site of pyruvate dehydrogenase kinases.
Bioorg. Med. Chem., **2021**, 44, 116283.
- 4) Yasuhiro Morikawa, Miku Hirabara, Keiji Nishiwaki, Shigeo Suzuki, Isao Nakanishi Novel turn-on fluorescent sensor for cyanide ion based on the charge transfer transition of phenothiazine/indolium compounds
Materials Advances 2 6104-6111 (2021).
- 5) Yasuhiro Morikawa, Keiji Nishiwaki, Shigeo Suzuki, Kazutaka Shiomi, Isao Nakanishi
Determination of cyanide in blood by GC–MS using a new high selectivity derivatization reagent 1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium iodide
Forensic Toxicology 40 (1), (2022) published online: 09 January 2022.
<https://doi.org/10.1007/s11419-021-00610-w>

(カ) 学会発表

- 1) 森川泰裕、鈴木茂生、西脇敬二、仲西 功.「メチルオレンジーパラジウムシクロメタル化錯体 (MOP) のマルチアニオンセンサーとしての利用」
日本薬学会第 141 年会 (広島) 2021.3.28.
- 2) 森川泰裕、平原美玖、西脇敬二、鈴木茂生、仲西 功.「フェノチアジンー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」
日本薬学会第 141 年会 (広島) 2021.3.28.
- 3) 池田朝香、露口正人、中村真也、西脇敬二、仲西 功、木下誉富.「高選択的 CK2α1 阻害剤の創出を目指したニトリル系化合物の阻害機構の解明」
第 21 回タンパク質科学学会年会、2021.6.16、オンライン (つくば) .
- 4) 森川泰裕、西脇敬二、鈴木茂生、仲西 功.「2-(5-bromo-2-pyridylazo)-5-[N-n-propyl-N-(3-sulfopropyl)amino]phenol-Pd 錯体を用いた血中シアンの吸光度分析」
第 33 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (京都) 2021.9.1.
- 5) 中村真也「MOE でやってみた様々な共同研究とアイデアの実装」
MOE フォーラム 2021、2021.9.10. オンライン.
- 6) 森川泰裕、鈴木茂生、西脇敬二、仲西 功.「2,3-Naphthalenedialdehyde を用いる 血中シアン高感度簡易蛍光測定装置の開発」
日本分析化学会 第 70 年会 2021.9.24.
- 7) 森川泰裕、西脇敬二、鈴木茂生、荒木直樹、八坂直幸、岡田悠登、塩見和孝、仲西 功.「2-(5-bromo-2-pyridylazo)-5-[N-n-propyl-N-(3-sulfopropyl)-amino]phenol-Pd 錯体を用いた血中シアンの新規分析法の開発」
日本分析化学会 第 70 年会 2021.9.24.
- 8) 黒河隼也、松野純男、仲西 功、大内秀一、藤原俊伸、船上仁範、深尾亜喜良、大星直樹.「3D プリンタにより大量生産した分子模型の薬学教育での有用性」
第 71 回日本薬学会関西支部大会、2021.10.9. オンライン.
- 9) 森川泰裕、西脇敬二、鈴木茂生、仲西 功.「新規化学センサー フェノチアジンージアミノマレオニトリル化合物の合成とその金属イオンセンサーとしての利用」
第 71 回 日本薬学会関西支部大会 2021.10.9. オンライン.
- 10) 森川泰裕、荒木直樹、八坂直幸、岡田悠登、塩見和孝、西脇敬二、鈴木茂生、仲西 功.「Indolium による血中シアン誘導体化 GC/MS 法の開発」
第 27 回日本法科学技術学会 2021.11.11. オンライン.

- 11) 池田朝香、露口正人、中村真也、西脇敬二、仲西 功、木下誉富「CK2
 α 1 選択性向上に向けたアロステリック部位の構造知見」
第 49 回構造活性相関シンポジウム、2021.11.18. オンライン.

4) 各種委員会委員などの兼務業務

(仲西)

- ・ 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
- ・ 第 49 回構造活性相関シンポジウム 実行委員委員長

(西脇)

- ・ 第 49 回構造活性相関シンポジウム 実行委員委員

(中村)

- ・ 第 71 回 日本薬学会関西支部総会・大会 実行委員
- ・ 第 49 回構造活性相関シンポジウム 実行委員委員
- ・ 科学技術・学術政策研究所 (NISTEP) 専門調査員

1) 令和3年度業務報告

a) 国連サミットの持続可能な開発目標 (Sustainable Development Goals, SDGs) において採択された目標には、ヒトの疾病予防、健康保持・増進及び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、健康保持・増進に関する研究としては、将来における生活習慣病の予防に関する因子を明らかにするために、大学生におけるかくれ肥満と生活習慣との関連性を評価し、現在、生活習慣の改善に関する取り組みについても検討を進めているところである。また、水環境保全に関する研究については、昨年に引き続き、有害重金属である水銀、鉛、カドミウム、ヒ素などの除去技術の開発に着目している。その結果、有機系吸着剤として廃棄物である未利用植物バイオマスから炭素材料を創製し、除去剤としての適用を図った。吸着機構としては、表面の化学的性質や微細構造に依存していることを明らかにした。さらに、無機系吸着剤としては、種々の金属を基材とした金属複合水酸化物を創製した。特に、磁性のある吸着剤は固液分離に能力を発揮し、水環境改善に非常に有用である吸着剤となりうると思われる。有害重金属の除去機構としては、表面の水酸基量、層間の大きさ、層間におけるイオン種が強く関与していることを明らかにした。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) 臨床研究を推進するため、以下に示すテーマについて病院と共同研究を行った。まず、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムは高カリウム血症の治療に用いられる医薬品である。FDA は、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムは数種類の経口医薬品を吸着するため、同時服用を防止するとの安全性情報を出している。また、これまでに *in vitro* 条件下でポリスチレンスルホン酸ナトリウムと数種類の経口医薬品を吸着する可能性について報告されている。したがって、人工胃液や人工腸液におけるポリスチレンスルホン酸ナトリウムと経口医薬品との相互作用について検討している。また、近畿大学病院との共同研究として、実臨床において同時服用されている経口医薬品を明らかにするとともに、臨床データとの関連性について検討を進めているところである。

次に、リポソーム化アムホテリシン B は、腎機能障害の防止を志向して創製された医薬品である。しかしながら、少なからず副作用として腎機能障害を発生することが知られていることから、リポソーム化アムホテリシン B が適用されている患者を対象に、誘発性腎障害に関連する電解質濃度を調査した。本研究

は、近畿大学奈良病院との共同研究として実施しており、腎機能障害の程度によるリスク因子の違いについても調査した。

2) 論文報告

(ア) 原著論文

- 1) 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, 69, 86-91 (2021)
- 2) 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, 69, 92-98 (2021)
- 3) Yamashiro K., Hirata A., Ota R., Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N., Relationship between serum potassium, magnesium, and calcium in patients receiving cetuximab therapy, BPB Reports, 4, 22-26 (2021)
- 4) Yamashiro K., Ogata F., Nakamura T., Tanei S., Kawasaki N., Relationship between self-reports osteoporosis and mineral concentrations in female hair, The Journal of Allied Health Sciences (2021) in press
- 5) Ogata F., Nagai N., Tabuchi A., Toda M., Otani M., Saenjum C., Nakamura T., Kawasaki N., Removal of Chromium(VI) Ion from Aqueous Media Using Ni-Al Type and Ni-Al-Zr Type Hydroxides, Water, 13, 551 (2021)
- 6) Kobayashi Y., Ogata F., Saenjum C., Nakamura T., Kawasaki N., Adsorption/Desorption capability of potassium-type zeolite prepared from coal fly ash for removing of Hg^{2+} , Sustainability, 13, 4269 (2021)
- 7) Ogata F., Nagai N., Iijima S., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N., Exploiting the different parameters on the adsorption of phosphate ions and its subsequent recovery using complex nickel-aluminum-zirconium hydroxide, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 69, 789-795 (2021)
- 8) Uematsu Y., Ogata F., Nagai N., Chalermpong S., Nakamura T., Kawasaki N., In vitro removal of paraquat and diquat from aqueous media using raw and calcined basil seed, Heliyon, 7, e07644 (2021)
- 9) Nagahashi E., Ogata F., Chalermpong S., Nakamura T., Kawasaki N., Preparation and characterization of acid-activated bentonite with binary acid solution and its use in decreasing electrical conductivity of tap water, Minerals, 11, 815 (2021)

- 10) Pattananandecha T., Apichai S., Julsrigival J., Ungsurungsie M., Samuhasaneetoo S., Chulasiri P., Kwankhao P., Pitiporn S., Ogata F., Kawasaki N., Chalermpong S., Antioxidant activity and anti-photoaging effects on UVA-irradiated human fibroblasts of rosmarinic acid enriched extract prepared from *Thunbergia laurifolia* leaves, *Plants*, 10, 1648 (2021)
- 11) Pattananandecha T., Apichai S., Sirilin S., Julsrigival J., Sawangrat K., Ogata F., Kawasaki N., Sirithunyalug B., Chalermpong S., Anthocyanin profile, antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial against foodborne pathogens activities of purple rice cultivars in Northern Thailand, *Molecules*, 26, 5234 (2021)
- 12) Yamashiro K., Hirata A., Ota R., Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N., Relationship between renal dysfunction and the change in serum electrolyte levels in patients administered with liposomal amphotericin B, *Fundamental Toxicological Sciences*, (2021) in press.
- 13) Yamashiro K., Hirata A., Ota R., Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N., Time-dependent changes in serum magnesium levels in patients receiving cetuximab with low baseline serum sodium levels, *Pharmazie*, (2021) in press

(イ) 学会発表

- 1) ○山城海渡, 平田敦士, 太田涼介, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人, セツキシマブ投与患者における血清マグネシウム値に及ぼす影響因子および経時的変化に関する後ろ向き研究, 日本薬学会第 141 年会 (広島) web 開催
- 2) ○植松勇伍, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人, 農薬中毒防止を指向したバイオマス由来吸着剤によるパラコートおよびジクワットの除去, 日本薬学会第 141 年会 (広島) web 開催
- 3) ○藤本月音, 中村武浩, 緒方文彦, 川崎直人, 21 種類の茶粕による有害重金属除去能, 第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会 (近畿大学) web 開催
- 4) ○田淵絢子, 緒方文彦, 戸田徳, 大谷昌司, 中村武浩, 川崎直人, Ni-Al-Zr 複合水酸化物による六価クロムイオンの除去および回収に関する機構解明, 第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会 (近畿大学) web 開催
- 5) ○中村武浩, バイオオルガノメタリクス研究戦略に基づく機能的有機 - 無機ハイブリッド分子の探索と特異的な内皮増殖の機構解析, フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー (東邦大学) ハイブリッド開催
- 6) ○緒方文彦, 泉谷有香, 植松勇伍, 小林悠平, 戸田 徳, 大谷昌司, 中

- 村武浩, 川崎直人, Ni-Al 型複合水酸化物によるヒ素イオンの吸着性能, フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー (東邦大学) web 開催
- 7) ○田淵絢子, 緒方文彦, 戸田徳, 大谷昌司, 中村武浩, 川崎直人, ニッケル、アルミニウムおよびジルコニウムを基材とした金属複合水酸化物による六価クロムイオンの吸着能に関する基礎研究, フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー (東邦大学) web 開催
- 8) ○藤本月音, 中村武浩, 緒方文彦, 川崎直人, 茶粕による有害金属の除去に関する基礎研究, フォーラム 2021 衛生薬学・環境トキシコロジー (東邦大学) web 開催

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)

- ・日本公衆衛生学会 理事・代議員
- ・日本水環境学会 関西支部理事
- ・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、高浦佳代子 講師）

1) 令和3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および機能性食品の探索研究と、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、柑橘系果実や未利用農産資源、インド産薬用植物などを対象に、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国産化研究や、芍薬の香気成分に関する研究などを行っている。主な概略は以下の通りである。

1. 柑橘類果実の機能性研究

ハッサク (*Citrus hassaku*) 未熟果実およびL-アスコルビン酸の併用効果をラジカル捕捉作用に基づく抗酸化作用を指標に評価した。その結果、相乗効果を確認し、ハッサク未熟果実中の相乗効果を示す成分のひとつが **rutin** であることを確認した。

2. 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、ウンシュウミカン (*Citrus unshiu*) 葉に肥満予防作用（腓リパーゼ活性抑制）を見出し、その活性成分の一部を同定した。

3. 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*) の精油の含有成分について、成分の組合せによる各種酵素の阻害試験を実施し、抗アルツハイマー型認知症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。その結果、アセチルコリンエステラーゼおよびブチリルコリンエステラーゼに対する阻害作用を見出した。

4. 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、スズバチ (*Oreumenes decorates*) およびヒメハラナガツチバチ (*Campsomeriella annulata*) 毒液の網羅的成分探索を実施した。その結果、スズバチおよびヒメハラナガツチバチからそれぞれ、**decoralin-2** および **CA-1** と命名した新規ペプチド成分を単離・同定した。

5. 柿蒂の国産化研究

各地の生産地より柿 (*Diospyros kaki*) の未熟果、成熟果から採取した柿蒂サンプルを蒐集した。また、加工品である干柿の蒂および落果後に樹上に残存した萼もサンプルとして複数品種由来のものを入手した。日本薬局方外生薬規格に規定された希エタノールエキス含量を測定したところ、おおむね基準値を上回っていたが、干柿及び甘柿品種で高含有であることを示した。また、ポリフ

ェノール含量を測定したところ、甘柿品種の含有量が高いことが明らかになった。

6. 芍薬の香気成分に関する研究

芍薬の国産化奨励のため、地上部を切り花に、地下部を生薬に利用できる高経済品種の探索を開始した。品種により異なる芍薬の香りを科学的に裏付けるため、水蒸気蒸留により、粉碎した芍薬より精油成分を採取した。これを GC 測定に供し、適切な測定条件等について検証中である。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Itoh K., Matsukawa T., Deguchi T., Yamagami M., Tomohiro N., Murata K., Kajiyama S., Endo Y., Matsuda H., Shigeoka S.
Effective utilization of *Citrus unshiu* plant waste extracts with lipase inhibitory activities
Journal of Plant Studies, 10(2), 1-7 (2021).
- 2) 出口貴浩, 得永裕美子, 銭谷武司, 榎本雅夫, 村田和也, 遠藤雄一.
未熟ウンシュウミカン果実含有食品の摂取による鼻の不快感の軽減およびQOL改善作用とその安全性ーランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験ー
Jpn. Pharmacol. Ther., 49(11), 1877-1887 (2021).
- 3) Okita K., Imai K., Kato K., Sugiura R., Endo Y., Masuko K., Tomioka Y., Masuko T.
Itered binding avidities and improved growth inhibitory effects of novel anti-HER3 mAb against human cancers in the presence of HER1- or HER2-targeted drugs
Biochem Biophys Res Commun., 576, 59-65 (2021).
- 4) Hayashi N., Yamasaki A., Ueda S., Okazaki S., Ohno Y., Endo Y., Tomioka Y., Tanaka T., Masuko K., Masuko T., Sugiura R.
Oncogenic transformation of NIH/3T3 cells by the overexpression of L-type amino acid transporter 1, a promising anti-cancer target.
Oncotarget, 12(13), 1256-70 (2021).
- 5) Shimada-Takaura K., Momoi A., Hasuo M., Ishida Y., Yamamoto Y., Tochimoto K., Goto K., Kakuto H., Yamaoka D., Takahashi K., Endo Y.
The utilization of inedible parts of persimmon: persimmon calyx for specific medicine of hiccups
Acta Horticulturae, accepted (2021)

(エ) その他の著作など

- 1) 二宮和彦, 高浦佳代子, 高橋京子. 緒方洪庵が遺した”開かずの薬瓶”の中身とは?—ミュオンビームによる医療文化財の非破壊分析.
化学, 76, 35-38 (2021)
- 2) 高浦佳代子. 物言わぬ標本資料が語ること.
ファルマシア, 57(8), 772 (2021)

(カ) 学会発表

- 1) 石田裕美, 出口貴浩, 井崎隆斗, 西本実央, 森澤義人, 遠藤雄一.
ハッサク未熟果実と L-ascorbic acid の併用効果に関する研究—抗酸化作用における相乗効果についての評価—
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会, 大阪 (オンライン), 2021.
- 2) 出口貴浩, 井崎隆斗, 石田裕美, 西本実央, 森澤義人, 遠藤雄一.
フラボノイドと L-ascorbic acid 併用によるラジカル捕捉作用の相乗効果
日本薬学会第 142 年会, 名古屋, 2022.
- 3) 石田裕美, 出口貴浩, 井崎隆斗, 西本実央, 森澤義人, 遠藤雄一.
ハッサク未熟果実の同時投与によるラット血中 L-ascorbic acid 濃度に及ぼす影響に関する研究.
日本薬学会第 142 年会, 名古屋, 2022.
- 4) 川本宏和, 松岡幹也, 吉岡百合, 井村遥, 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—コリンエステラーゼ阻害活性成分の探索—.
第 65 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 山口, 2021.
- 5) 村田和也, 遠藤雄一. 独居性カリバチ毒液中に含有するペプチド成分の構造解析.
日本生薬学会第 67 回年会, 東京 (オンライン), 2021.
- 6) 村田和也, 池口和真, 檜内聡樹, 古川稜, 道田有香, 遠藤雄一. セグロアシナガバチ毒液中の新規ペプチド成分の探索.
第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会, 大阪 (オンライン), 2021.
- 7) Kazuya Murata, Kazuma Ikeguchi, Satoki Kashiuchi, Ryo Furukawa, Yuka Michida, Akiho Nakahara, Azusa Yamaguchi, Remi Tanaka, Yuta Kageyama, Yuichi Endo. Identification of contents of solitary wasp venoms.
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021), Hawaii (virtual), 2021.
- 8) 村田和也, 山口あずさ, 中原明穂, 道田有香, 遠藤雄一. フタモンアシ

ナガバチ毒液由来新規ペプチド PCA-3 の構造解析および生理活性について.

日本薬学会第 142 年会, 名古屋, 2022.

- 9) 高浦佳代子, 高橋京子. 国産芍薬を守る: 伝統知のビジュアル化.
第 71 回日本東洋医学会学術総会, 福島 (オンライン), 2021.
- 10) 矢野孝喜, 川嶋浩樹, 山中良祐, 米田有希, 吉越恆, 福田浩三, 松野倫代, 高浦佳代子, 高橋京子. 薬用シャクヤクにおける摘蕾, 摘花処理の有無が生育および地下部収量に及ぼす影響.
園芸学会令和 3 年度秋季大会, 岐阜 (オンライン), 2021.
- 11) 新屋和花, 丸山卓郎, 峠隆之, 林茂樹, 安食菜穂子, 高浦 (島田) 佳代子, 袴塚高志, 森田洋行, 川原信夫, 小松かつ子, 高橋京子, 木内文之.
インドジャボク及び同属植物における含有成分の多様性解析
日本生薬学会第 67 回年会, 東京 (オンライン), 2021.
- 12) Kayoko Shimada-Takaura, Asami Momoi, Mizuki Hasuo, Yumi Ishida, Yutaka Yamamoto, Kumiko Tochimoto, Kazuhisa Goto, Denichiro Yamaoka, Kyoko Takahashi, Yuichi Endo. The utilization of inedible parts of persimmon: persimmon calyx for specific medicine of hiccups.
7th International Symposium on Persimmon, Nara (virtual), 2021.
- 13) 善利佑記, 高橋京子, 川嶋浩樹, 関浩一, 矢野孝喜, 高浦佳代子, 後藤一寿, 森野燾子. 大和芍薬産地再生プロジェクト: 森野旧薬園からの挑戦.
薬用植物栽培研究会第 3 回研究総会, 佐賀 (オンライン), 2021.
- 14) 高浦佳代子, 藪唯斗, 大野莉穂, 石田裕美, 後藤一寿, 高橋京子, 遠藤雄一. 柿蒂の国産化を志向した品質評価研究: 蛍光指紋による最適品種・加工法の検討.
日本薬学会第 142 年会, 名古屋, 2022.
- 15) 沖田鋼季, 杉浦麗子, 山崎晶貴, 加藤和則, 遠藤雄一, 益子高.
抗 HER1, HER2 分子標的薬との併用による抗 HER3 抗体の親和性と癌細胞増殖阻害効果の増強.
第 80 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2021.
- 16) 山崎晶貴, 西田健人, 沖田鋼季, 石渡俊行, 遠藤雄一, 富岡佳久, 益子高. 標的分子の内在化と分解を誘導するモノクローナル抗体の評価: 抗がん二重特異性抗体の開発に向けて.
第 80 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2021.
- 17) 吉富丈治, 出口粧央里, 東 尚希, 遠藤雄一, 長井紀章. 芍薬甘草湯抽出液からの粗大、コロイド、分子分散体単離と各主薬含有量比の測定.

第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会，大阪（オンライン），2021.

- 18) 吉富丈治，大竹裕子，遠藤雄一，小竹 武，長井紀章．芍薬甘草湯エキス顆粒における粗大・コロイド・分子分散体の同定とその消化管吸収性の評価．

日本薬学会第 142 年会，名古屋，2022.

（キ）講演会その他発表（企業などの講演会も含む）

- 1) 高浦佳代子．「理系の視点で紐解く感染症と近世医薬学発展の歴史」．
大阪・京都文化講座オンライン 病との対峙 第 8 回，立命館アカデミックセンター（オンライン），2021.

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 5 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）

- ・日本生薬学会漢方薬・生薬認定薬剤師研修委員会委員（遠藤）
- ・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3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は継続的に販売が行われ，中国 INCI も取得できているが，コロナ禍により中国への正規輸出の開始が延期されたままとなっている。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として愛しとーとからヘアミストが販売されていたが，パッケージのリニューアルとシャンプーおよびトリートメントを追加したところ，日経 BIS の「大学発この一品」というコーナーで年間アクセス数ランキング 1 位となり，BS ニュース番組の池上彰氏のコーナーで学生数名と出演し，本学における産学連携に取り組む姿勢について解説した。また，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は継続して発売されている。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ジ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特許を取得していたが，フルレンジスコラーゲン自体の元特許についても特許査定を受けた。

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、メープルビオースと名付けた二糖を特定し論文が掲載されたが，構造解析のミスがあり，訂正表を提出し改めて掲載された。また，メープルシロップの糖成分を進め，新たに希少な三糖が含まれていることを発見し，論文投稿中である。これを受けてこの三糖の機能についての研究を開始した。

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，「近の鶏卵」と名づけて高島屋本店、黒門市場等で販売していたが，百貨店は阪急，大丸松坂屋，東急でも販売開始となり，阪神百貨店以外の関西の百貨店での取り扱いが始まった。また，ドラッグストアのウエルシアでは関西全店での展開に拡大された。一方，近の鶏卵の開発時に取得した親鶏の血液検査結果を鑑みて，飼育期間の短い肉鶏についても同様の方法により飼育したところ，可食部のコレステロール値が一般のおよそ 25%低いことがわかり，本法で飼育した鶏を「アスリー鶏（ト）」と名づけ，奈良県のブランド鶏の大和肉鶏を飼育して「近

の大和肉鶏」として阪急百貨店で販売を開始した。

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すでに特許取得できていたが、抗不安作用を持つ化合物についても特許を取得した。

e) 褐藻類であるアカモク中にフコイダンが豊富に含まれていることが知られているが、これを化粧品材料に使用するための共同研究を UHA 味覚糖と行い、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が上市され、和歌山県のプレミアム和歌山に選出された。

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：コラーゲン組成物

出願人：学校法人近畿大学，ユーハ味覚糖株式会社

発明者：多賀 淳，山本哲志，鹿島康浩，土井 聡，松川泰治，山田泰正，山田一郎

特許番号：特願 2016-197245→特許査定（2021 年 11 月 30 日）（日本特許）

(キ) 講演会その他発表

1) 多賀 淳

「近大と始めよう産学連携！でもどうすれば？」

GARAGE セミナー #2，近畿大学東大阪キャンパス Anex the GARAGE、
2021 年 5 月 26 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：10 件

4) 各種委員会委員などの兼務業務（学外の公的な委員）

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

医薬品化学研究室（前川智弘 教授、中村 光 講師）

1) 令和3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。

超原子価ヨウ素試薬は、毒性の高い重金属に代わる毒性が低く環境負荷の低い酸化剤として近年注目されている。その中でジクロロヨードベンゼン (PhICl_2) は、芳香環のクロロ化や、チオシアネート基の導入に利用できることが報告されている。しかし、 PhICl_2 は不安定で市販されておらず、用時調製が必要である。また、 PhICl_2 の合成法は危険な試薬を用いる必要があることに加え、不安定な PhICl_2 を単離する操作も必要となる。一方、当研究室ではこれまでに $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ と SOCl_2 の組み合わせから、系中で簡便に PhICl_2 が発生したと示唆される結果を得ている。そこで、系中で生じる PhICl_2 を利用した一般的な手法の開発を目指し、本試薬を組み合わせた反応条件の最適化を行った。また、最適条件を利用して活性メチレンのモノクロロ化反応、芳香族化合物のモノクロロ化反応を行い、さらにジクロロ化反応についても検討した。

含酸素複素環骨格であるベンゾフランは、医薬品や農薬など様々な生物活性を示す化合物中に見られるため様々な合成法が報告されている。当研究室では、容易に合成可能なカルコンを用いた複素環の新規合成法の開発研究を行っている。最近、ヒドロキシカルコンを利用し 3-アシルベンゾフランの合成について検討したところ、転位反応に続いて酸で反応を行うと、ジヒドロベンゾフランが安定に得られた。この化合物からは 2 種の異性体、3-アシルベンゾフランおよび 2,3-二置換ベンゾフランを選択的に合成できることが分かった。そこで、新たに見いだした 2,3-二置換ベンゾフラン合成の応用研究として、天然物 *Puerariafuran* の合成を検討した。まず必要な官能基をそろえたカルコンを縮合反応で合成した。今回の合成経路では水酸基の保護基の選択が重要であり、メトキシメチル (MOM) 基をもつ基質で検討を行ったところ、転位体は良好な収率で得られ、さらに酸性条件で環化反応と MOM 基の脱保護を one-pot で行うことができた。最後に得られた環化体から *Puerariafuran* に変換することで、既知の合成法より短工程で合成を達成した。

2) 論文報告

(ウ) 原著論文

- 1) Nakamura A., Yamamoto K., Murakami R., Kawashita N., Matsumoto K., Maegawa T.
One-pot synthetic approaches for the construction of isochroman-4-ones and benzoxazin-3-ones Using *O,P*-acetals
Synthesis. **53**, 3862-3868 (2021)
- 2) Sako M., Higashida K., Kamble G. T., Kaut K., Kumar A. Hirose Y., Zhou D., Suzuki T., Rueping M., Maegawa T., Takizawa S., Sasai H. Chemo- and enantioselective hetero-coupling of hydroxycarbazoles catalyzed by a chiral vanadium(V) complex
Org. Chem. Front. **8**, 4878-4885 (2021)

(カ) 学会発表

- 1) 第 71 回 日本薬学会関西支部総会・大会（東大阪）10 月.
カルコンの酸化的転位反応を利用した複素環の合成と全合成への応用.
○中村 光, 池上裕一朗, 今宮彰良, 饒 非, 前川智弘.
- 2) 第 71 回 日本薬学会関西支部総会・大会（東大阪）10 月.
超原子価ヨウ素試薬と塩化チオニルを用いた活性メチレンのジクロロ化反応. ○佐藤春妃, 中岡玖美, 金澤勇児, 中村 光、前川智弘.
- 3) 第 50 回複素環化学討論会（オンライン）10 月.
O,P-アセタールを活用したイソクロマン及びベンゾオキサジン誘導体の one-pot 合成. ○中村 光, 山本晃平, 村上 涼, 川下理日人, 松本浩一, 前川智弘.
- 4) 第 65 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（山口）10 月.
共役トリエン構造を有する不飽和脂肪酸アミド類の合成研究. ○中村 光, 谷上絢一, 三牧夏月, 前川智弘.
- 5) 日本薬学会 第 142 回年会（名古屋）3 月.
次亜塩素酸ナトリウム五水和物を利用した *Benzisothiazol-3-ones* 類の合成研究. 中村 光, ○中谷彩乃, 油口晴美, 前川智弘.
- 6) 日本薬学会 第 142 回年会（名古屋）3 月.
ボロン酸触媒を利用した 3-ヒドロキシイソインドリノン類へのフェノール導入反応の開発. ○中村 光, 東 祐輔, 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）
中村恭子（薬学総合研究所 講師）
萬瀬貴昭（薬学総合研究所 講師）

令和 4 年 3 月 14 日 発行

近畿大学薬学総合研究所報告 第 30 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

