

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

## 平成26年度～平成28年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」 研究成果報告書概要

1 学校法人名 獨協学園                      2 大学名 獨協医科大学

3 研究組織名 大学院医学研究科

4 プロジェクト所在地 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

5 研究プロジェクト名 トランスポーター科学に基づくホウ素中性子捕捉療法 BNCT 用  
新規増感化合物開発

6 研究観点 大学の特色を活かした研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
加藤 広行	医学部	教授

8 プロジェクト参加研究者数 22 名

9 該当審査区分 理工・情報      生物・医歯      人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
加藤 広行	医学部・教授	食道がんでのトランスポーター発現解析	研究代表者・トランスポーター発現解析と化合物評価
杉本 博之	医学部・教授	新規ホウ素化合物の輸送特性評価	新規ホウ素化合物の評価
林 啓太郎	医学部・准教授	LAT1 発現解析・新規化合物 in vitro 効果解析	新規ホウ素化合物の創製と評価
中里 宜正	医学部・准教授	動物モデルでの BNCT 効果解析	新規ホウ素化合物の評価
Jutabha Promsuk	医学部・助教	新規ホウ素化合物の輸送特性評価	新規ホウ素化合物の創製
川又 均	医学部・教授	口腔腫瘍でのトランスポーター発現解析	トランスポーター発現解析と化合物評価
金 彪	医学部・教授	脳腫瘍でのトランスポーター発現解析	トランスポーター発現解析と化合物評価
窪田 敬一	医学部・教授	消化器がんでのトランスポーター発現解析	トランスポーター発現解析と化合物評価
千田 雅之	医学部・教授	肺がんでのトランスポーター発現解析	トランスポーター発現解析と化合物評価

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

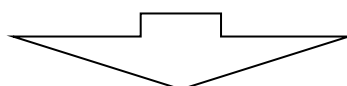
石井 芳樹	医学部・教授	肺がんでのトランスポーター 発現解析	トランスポーター発現解 析と化合物評価
深澤 一雄	医学部・教授	子宮・卵巣がんでのトランス ポーター発現解析	トランスポーター発現解 析と化合物評価
釜井 隆男	医学部・教授	腎がんでのトランスポーター 発現解析	トランスポーター発現解 析と化合物評価
植木 敬介	医学部・教授	脳腫瘍でのトランスポーター 発現解析	トランスポーター発現解 析と化合物評価
平林 秀樹	医学部・教授	頭頸部腫瘍でのトランスポー ター発現解析	トランスポーター発現解 析と化合物評価
村上 昌雄	大学病院・教 授	動物モデルでの BNCT 効果 解析	新規ホウ素化合物の評 価
坂本 攝	大学病院・教 授	ホウ素化合物の PET プロー ブ化検討	新規ホウ素化合物の評 価
越川 千秋	大学病院・薬 剤部長	ホウ素化合物の体内動態評 価	新規ホウ素化合物の評 価
(共同研究機関等)			
安西 尚彦	千葉大学大 学院医学研 究院薬理学・ 教授	新規ホウ素化合物デザイン	新規ホウ素化合物の創 製
伊丹 純	国立がん研 究センター中 央病院・科長	動物モデルでの BNCT 効果 解析	新規ホウ素化合物の評 価
上園 保仁	国立がん研 究センター・ 分野長	新規ホウ素化合物による細 胞毒性評価	新規ホウ素化合物の評 価
遠藤 仁	ジェイファ ーマ株式会 社・代表取締 役	新規化合物スクリーニング系 最適化	新規ホウ素化合物の創 製
Michel F. Wempe	University of Colorado・准 教授	新規ホウ素化合物デザイン・ 化学合成	新規ホウ素化合物の創 製

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
新規ホウ素化合物デザ イン	医学部・教授	安西 尚彦	研究代表者・新規ホウ 素化合物の創製

(変更の時期:平成28年1月1日)



新

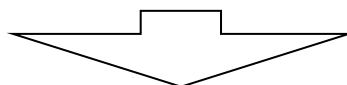
法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部・教授	千葉大学大学院医学研究院薬理学・教授(獨協医科大学・特任教授)	安西 尚彦	新規ホウ素化合物の創製

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
食道がんでのトランスポーター発現解析	医学部・教授	加藤 広行	トランスポーター発現解析と化合物評価

(変更の時期:平成28年1月1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
医学部・教授	医学部・教授	加藤 広行	研究代表者・トランスポーター発現解析と化合物評価

## 11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

### (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

ホウ素中性子捕捉療法 BNCT(Boron Neutron Capture Therapy、)とは、原子炉などからの中性子とガン組織に取り込まれた中性子との反応断面積が大きい元素(ホウ素)との核反応によって発生する粒子放射線によって、選択的にがん細胞を殺すという原理に基づく放射線療法である。中性子発生には、これまでは原子炉を必要としたため、BNCT の利用は限定的であったが、最近原子炉に代る病院設置型小型加速器が開発され、都市型病院にも設置可能となり、平成27年度より共同研究先である国立がん研究センターで BNCT の施行が可能となった。BNCTによる治療は、1. 正常細胞を巻き込むことなくがん細胞を超選択的に死滅させることができる、2. 一度で十分な治療を行うことができるため長期入院が不要、3. 原発性はもちろん、現在の治療方法では治療が困難な、再発・転移・末期がんにも有効、4. 放射線治療後、陽子線治療後、重粒子線治療後の再発がんにも治療可能、など今までの治療方法とは異なる利点を持つ。このBNCTの抗腫瘍効果に大きな影響を与えるのががん細胞に入って中性子の受け手となるホウ素を如何にがん細胞に蓄積させるかである。これまで第一世代のホウ素化合物としてホウ素化フェニルアラニン BPA(p-boronophenylalanine)が使用されているが、BPA に替わる有効な化合物は未だ生み出されておらず、その開発が期待されている。

がん細胞は、正常細胞に比較し亢進した増殖能を持つが、それを支えるのは、生命活動に必要なエネルギー源および細胞を構成するタンパク質の原料である糖やアミノ酸といった栄養素の細胞外からの取込みである。糖やアミノ酸などの栄養素は、「トランスポーター」と呼ばれる特殊な膜タンパク質を介して細胞内に取り込まれる。糖と異なりアミノ酸には多様なトランスポーターが存在し、正常細胞とがん細胞でアミノ酸取込みに関与するタンパク質(アミノ酸トランスポーター)は量的だけでなく質的にも異なることを報告している。本プロジェクト開始時、本学医学部薬理学講座の主任教授として在籍していた安西尚彦が研究対象とする L 型アミノ酸トランスポーターLAT1 は必須アミノ酸取込みを担い、多くのがんで発現が亢進するが正常組織には殆ど発現しない。先の BPA も LAT1 によって輸送されると当時推定されていて、LAT1 を高発現するがん細胞にのみ取込まれるため、BNCT に有効であると考えられる。

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

そこで腫瘍型アミノ酸トランスポーター研究を行う本学がその特色を生かし、トランスポーター科学の視点から新規化合物合成と LAT 発現細胞を用いたスクリーニングにより高いがん集積性を示す新たなホウ素化合物を同定することで、BNCT という極めて有効な医用原子力技術の推進を通じて、難治性がん治療成績改善に貢献するだけでなく、我が国の目指す医療イノベーションに寄与することが意義として挙げられる。

予定された計画の概要は以下の通りである。平成 26 年度:各臓器由来がんにおける L 型アミノ酸トランスポーター-LAT1 発現を、がん患者組織検体を対象にした抗 LAT1 抗体を用いた免疫染色、特異的オリゴを用いた定量 PCR の点から、さらにがん由来培養細胞を対象に質量分析計による低分子物質解析および RI トレーサー測定によりアミノ酸輸送特性の点から詳細な検討を加える。並行して BPA 構造を基にした化合物設計を行う。平成 27 年度:LAT1 安定発現細胞を用いた候補化合物のスクリーニングを行う。選別された少数の候補化合物に対しその蛍光標識体合成を行い、坦癌動物モデルへの投与によりがん細胞への集積性と体内動態の解析を蛍光を指標に評価する。平成 28 年度:集積性の確認された化合物を坦癌動物モデルに投与して中性子照射を行い、in vivo での腫瘍細胞における in vitro での影響を検討する。さらに蓄積の認められた正常組織の培養細胞にて細胞毒性効果を検討する。

この中で、平成 27 年度までに、腫瘍型トランスポーター-LAT1 選択的な阻害を示す化合物のホウ素化を実施したところ、LAT1 特異的な阻害を示さないという状況が出現した。そこでその解決策として、平成 28 年度には当初の予定の代わりに以下の検討を行った:1、化合物の異なる部位にホウ素化を行うことでの LAT1 特異的阻害効果が回復するか、2、化合物を溶解する溶媒の違いが LAT1 特異的阻害効果に影響するか。検討は現在も進行中である。

## (2) 研究組織

本研究プロジェクトを代表する研究代表者は、獨協医科大学医学部第一外科学主任教授の加藤広行(申請時は薬理学講座主任教授の安西尚彦、現千葉大学)であり、当大学院医学研究科の基礎から臨床にわたる重要なトランスレーショナル研究の一つとして本プロジェクトを位置付けた。その観点から代表者は本プロジェクトを全てにわたり、研究の進展についての統括を行った。

本研究プロジェクトは、当初研究代表者を務めた当時本学薬理学講座主任教授であった安西らがやっている、国内外で評価の高い「トランスポーター」研究の成果を展開する形で行われた。そのため、本学薬理学講座が基礎研究の主体となり、合計 3 名のポスドク研究員(PD)を雇用し、生化学講座(タンパク質解析)と病理学講座(組織切片作成)との連携をとりながら体内各臓器由来のヒトがん培養細胞株におけるアミノ酸輸送の多角的解析を行う(基礎系研究者 5 名)ことと並行して、消化器、呼吸器、腎泌尿器、婦人科などの各臨床科からのがん患者の臨床検体の解析を行った(基礎系研究者 17 名)。

研究チーム間の連携は実際の研究室内にて個別の共同研究として組まれた他、それを全体としてまとめる体制は、薬理学講座において開催された毎週月曜日の朝 9 時からの定例セミナーにおいて保障された。また、基礎臨床連携に関しては、3 月、7 月、12 月の年 3 回打合せを定期的に開催した他、薬理学(前代表者所属)、第一外科(現代表者所属)、呼吸器外科、泌尿器科のコアとなる教室間では特に、1 月、4 月、7 月、10 月の年 4 回の打合せを行い、進捗状況を確認した。本プロジェクトの遂行には膨大な費用が必要であるため、各研究室に対する大学からの講座研究費も一部導入され、研究の支援・実施体制が確立された。

他の共同研究機関として 新規ホウ素化合物群の設計・合成に関する共同研究をジェイファーマ株式会社とその連携先である米国 Colorado 大学と行った他、院内設置型小型加速器の設置される国立がん研究センター中央病院・研究所とは、in vivo 薬効および毒性評価の共同研究体制をとるなど、外部施設も参画する学際的共同研究開発体制を構築した。

## (3) 研究施設・設備等

本プロジェクトを実施する研究施設としては、獨協医科大学医学部基礎医学棟(7,652 m<sup>2</sup>、5

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

名)および臨床医学棟(21,154 m<sup>2</sup>、12名)、実験動物センター(1,916 m<sup>2</sup>、5名)に所属する各研究室・実験室が用いられた。参画した計 22 名の研究者は全てフルタイムで連日上記施設を利用した。主な研究装置・設備としては、主たるものとして以下のものが用いられた。

(研究装置)

共焦点レーザー顕微鏡 LSM780	20 時間/週
イメージング質量顕微鏡 iMScope	6 時間/週
質量分析装置 QTRAP 5500	12 時間/週
質量分析装置 TRIPLE TOF6600	9 時間/週

(研究設備)

in vivo イメージング装置 Clairvivo Opt plus	1 時間/週
-------------------------------------	--------

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

本研究プロジェクトとしての計画は次の2点に要約できる。

- ①腫瘍指向性蓄積を示す新規ホウ素化合物同定
- ②各種がん細胞における治療標的としての腫瘍特異的 L 型アミノ酸トランスポーターの検証  
そこで研究成果の概要をこれら2点に分けて記載する。

#### ①腫瘍指向性蓄積を示す新規ホウ素化合物同定

本プロジェクトの当初の研究代表者である薬理学講座の安西らは、これまでに必須アミノ酸の細胞内取り込みに注目し、杏林大学の遠藤 仁氏(現ジェイファーマ株式会社)、金井好克氏(現大阪大学教授)らが世界に先駆けて同定した L 型中性アミノ酸トランスポーターLAT (L-type neutral amino acid transporter)が、ホウ素中性子捕捉療法 BNCT(Boron Neutron Capture Therapy)の抗腫瘍効果発現に現在利用されているホウ素化フェニルアラニン BPA (boronophenylalanine)を輸送する可能性を着想した。

##### (a) LAT ファミリーによる BPA 輸送の可能性の検討

これまでに LAT ファミリーには4つのアイソフォーム(LAT1, LAT2, LAT3, LAT4)があることが知られている。さらに BPA はラセミ体(光学異性体である L 体と D 体との等量混合物)であることが知られており、光学異性体であることがトランスポーター活性に影響する可能性を検討するため、LAT1 から LAT4 までに対する BPA のラセミ体、L 体、D 体の作用を検討した。必須のホウ素化合物をトランスポーターの視点から検討を加えることで、より有効な新規化合物を同定することを目標とした。

図1に示すように LAT1 および LAT2 は BPA のラセミ体によりともに濃度依存性に阻害されたが、LAT1 に対する阻害の方が親和性が高かった。LAT3 と LAT4 に対する作用は見出されなかった。また光学異性体ごとの検討では L-BPA による LAT1 阻害が強力で(>LAT2)あったが、D-BPA は LAT2 を阻害しない LAT1 選択性であることが明らかになり、化合物のキラリテの考慮の有効性を見出した(論文投稿中)。

##### (b) LAT を介して細胞内に蓄積する新規ホウ素化合物創製

安西らは既に腫瘍型の L 型アミノ酸トランスポーターLAT1 と正常型の L 型アミノ酸トランスポーターLAT2 の安定発現細胞を樹立し、その中性アミノ酸ロイシン輸送に対する阻害効果のプロファイルから LAT1 特異的阻害薬の基幹構造情報を取得し、現在臨床試験が行われている化合物 JPH203 創製の基礎とした経験を持つ(Morimoto, Anzai et al. J Pharmacol Sci 108(4):505-16, 2008)。そこで本プロジェクトでは BNCT 治療に必要な増感薬の開発を目指し、LAT を介して細胞内に蓄積する新規ホウ素化合物の基幹構造の取得を試みた。

細胞内への化合物の蓄積を検討するために、以前に樹立した LAT1 および LAT2 安定発現細胞に加え、もう一つの輸送実験系であるアフリカツメガエル卵母細胞系を導入し、トランス

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

ポーターの交換輸送特性により細胞内からのロイシンの流出が化合物の蓄積の指標となることに着目して、実験を行った。

ジェイファーマ株式会社を通じて海外の共同研究先である米国 Colorado 大学に化合物合成を依頼し、まずは trial としてホウ素化されていない状態のアミノ酸類似構造を持つ13種類の化合物(set 1)を得た。

初めに LAT1 および LAT2 安定発現細胞を用いた阻害実験を行った。

Inhibition test on S2-stably expressed LAT1  
(S2-LAT1) or LAT2 (S2-LAT2)

Compound	Molecular Weight	IC50 (・M)	
		S2-LAT1	S2-LAT2
S1	469.01	33.14	>100
S2	183.18	11.83	29.81
S3	199.18	18.65	49.44
S4	183.18	14.73	46.27
S5	215.63	16.17	38.11
S6	338.98	45.2	>100
S7	307.09	9.97	23.29
S8	216.66	17.11	48.27
S9	183.18	13.58	33.79
S10	244.09	11.04	30.36
S11	195.22	14.85	50.13
S12	179.22	26.6	>>>100
S13	291.09	14.54	32.07

上記の表に示すように、程度の差はあれ多くの set 1 化合物が LAT1 選択性を示した。そこで続いてアフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いたロイシン排出実験を行った(図2)。

図2. Set 1 化合物に対する LAT1 および LAT2 を介したロイシン排出

この中で、S1, S6, S12 が LAT2 に比し、LAT1 においてロイシン排出の増加(すなわち化合物の細胞内蓄積)を認めた。そこでこれらの3化合物について濃度依存性変化を確認した(図3)。その結果 S12 が LAT1>LAT2 の顕著な変化を示したので、これを最初の基幹構造とした。

図3. Set 1 化合物 S1, S6, S12 の濃度依存性変化

S12 の構造を元に8化合物(set 2)を合成し、LAT1 および LAT2 への阻害効果(図4)と LAT1 および LAT2 を介するロイシン排出(蓄積効果)(図5)の解析を行った。

図4. Set 2 化合物に対する LAT1 および LAT2 の輸送阻害

図5. Set 2 化合物に対する LAT1 および LAT2 を介したロイシン排出

Set 2 化合物の中では WA-7 において顕著な LAT1 選択的阻害効果とロイシン排出を認め、

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

これを第二の基幹構造とした。そこで S12 と WA-7 を基幹構造としてホウ素を導入した 10 化合物 (set 3) の合成を行い、LAT1 および LAT2 への阻害効果 (図6) の解析を行った。

#### 図6. Set 3 化合物に対する LAT1 および LAT2 の輸送阻害

この中では NA1, NA7, NA10 が LAT1>LAT2 のプロファイルを示したが、これらは上述の S12 と WA-7 を超える阻害効果を示さなかった。すなわち、化合物へのホウ素原子の導入がかえって LAT1 による認識の親和性が低下したことを意味する。理由としてはホウ素導入が化合物の物性を変化させた可能性、さらには化合物を溶かしている溶媒の影響などが考えられたため、その可能性をにらみつつ、化合物の合成を3度行い (set 4, 5, and 6)、LAT1 および LAT2 への阻害効果 (図7、8) の解析を行った。

#### 図7. Set 4 & 5 化合物に対する LAT1 および LAT2 の輸送阻害

#### 図8. Set 4 & 5 化合物に対する LAT1 および LAT2 の輸送阻害

図7、8に示すように set 4, 5, 6 の計38化合物に関してその効果を検討したが、これらの中には LAT1 特異的な阻害を示す化合物を見出すことはできなかった。

#### <優れた成果が上がった点>

今回検討した69化合物の中で、S12とWA-7というLAT1選択性の高い細胞内蓄積性を示す化合物の構造情報を得られた。これは本プロジェクトの目的を超え、他の標識体、特に新しいがん診断のためのPETプローブ創製や、 $\alpha$ 線照射性の細胞内治療薬作成の際に利用が可能となるこれまで世界中でも未だ報告のなされていない貴重な情報であると言える。

#### <課題となった点>

図6で示したように、ホウ素化されていない段階では高い細胞蓄積性、高い LAT1 特異的阻害効果を示す化合物 (S12 と WA-7) が、ホウ素化によりその有用性を失うことを初めて確認した。科学的には意義のあるものではあるが、本プロジェクトの達成という意味ではそれが障害となり、3年間での新規ホウ素化合物同定という点では達成に至らなかった。

#### <自己評価の実施結果と対応状況>

年3回(3月、7月、12月)定期的で開催した基礎臨床連携打合せ会の3月の会合(2016年、2017年)、および本プロジェクトのコアとなる教室(薬理学、第一外科、呼吸器外科、泌尿器科)で年4回(1月、4月、7月、10月)定期的で開催したコア打合せ会の1月の会合(2016年、2017年)で、各教室単位での研究の進捗状況の調査を行うとともに、論文公表数、学会発表数、研究費使用状況などの点から評価を行い、貢献度の低い教室への研究費の再配分を行うことで対応した。

#### <外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

実施せず。

#### <研究期間終了後の展望>

LATファミリーによるBPA輸送とLATを介して細胞内に蓄積する新規ホウ素化合物創製の両課題は引き続き継続して実施する。ホウ素化によりその有用性を失うという障害に対し、平成28年度から始めた取り組みである2点:1、化合物の異なる部位にホウ素化を行うことでの

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

LAT1 特異的阻害効果が回復するか、2、化合物を溶解する溶媒の違いが LAT1 特異的阻害効果に影響するかは、本研究の成功の鍵であるため、精力的に検討を行う。

#### <研究成果の副次的効果>

特になし。

#### **②各種がん細胞における治療標的としての腫瘍特異的 L 型アミノ酸トランスポーターの検証**

本研究プロジェクトは、当初の研究代表者である当時本学薬理学講座主任教授の安西らの研究グループがこれまで行ってきた、がん細胞特異的に発現するアミノ酸トランスポーター LAT1 が、多くのがんで高発現を示し、その盛んな増殖能を支えているという戦略に基づき、本検討を行った。

呼吸器外科と薬理学の共同研究をベースにして、林らは世界で初めてヒト胸腺癌検体における L 型中性アミノ酸トランスポーター LAT1 の高発現を見出すとともに、Ty82 ヒト胸腺癌由来細胞において代表的な中性アミノ酸であるロイシンの腫瘍細胞への高い取り込みと、LAT1 選択的阻害薬 JPH203 の細胞増殖抑制効果を初めて明らかにし、これまでその治療法の確定していなかった胸腺癌での LAT1 の貢献を示唆するとともに、治療標的としての重要性を明らかにした(雑誌論文 36)。

また以前からの薬理学の共同研究先であるタイ国 Khon Kaen 大学で樹立されたヒト胆管癌由来培養細胞を用いた in vitro および in vivo の検討を行ったところ、文部科学省国費外国人留学生として薬理学に在籍した Yothaisong らはヒト胆管癌検体における L 型中性アミノ酸トランスポーター LAT1 の高発現を見出すとともに、ヒト胆管癌由来細胞 K KU-055, K KU-213 および MMNK1 を用いた解析により、ロイシンの腫瘍細胞への高い取り込みと、LAT1 選択的阻害薬 JPH203 の in vitro および in vivo での細胞増殖抑制効果を初めて明らかにし、これまでその治療法の確定していなかった胆管癌での LAT1 の貢献を示唆するとともに、治療標的としての重要性を明らかにした(雑誌論文 11, 39)。

婦人科と薬理学の共同研究をベースにして、森田らはヒト卵巣癌由来細胞 JAR および JEG3 において L 型中性アミノ酸トランスポーター LAT1 の高発現を見出すとともに、ロイシンの腫瘍細胞への高い取り込みと、LAT1 選択的阻害薬 JPH203 による抑制効果を初めて明らかにし、ヒト卵巣癌での LAT1 の貢献を示唆するとともに、治療標的としての重要性を明らかにした(論文投稿準備中)。

#### <優れた成果が上がった点>

世界に先駆けてこれまで治療法の無いヒト胸腺癌と治療抵抗性の悪性腫瘍であるヒト胆管癌における L 型中性アミノ酸トランスポーター LAT1 の重要性を明らかに出来た。この成果は評価の高い国際科学雑誌に公表することが出来た。これらの成果は本プロジェクトが開発を目指すホウ素化合物を用いた BNCT 治療の科学的根拠を与えることに貢献した。

#### <課題となった点>

特になし。

#### <自己評価の実施結果と対応状況>

年 3 回(3 月、7 月、12 月)定期的に開催した基礎臨床連携打合せ会の 3 月の会合(2016 年、2017 年)、および本プロジェクトのコアとなる教室(薬理学、第一外科、呼吸器外科、泌尿器科)で年 4 回(1 月、4 月、7 月、10 月)定期的に開催したコア打合せ会の 1 月の会合(2016 年、2017 年)で、各教室単位での研究の進捗状況の調査を行うとともに、論文公表数、学会発表数、研究費使用状況などの点から評価を行い、貢献度の低い教室への研究費の再配分を行



法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

うことで対応した。

<外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>  
実施せず。

<研究期間終了後の展望>

本プロジェクト期間中に成果の得られたヒト胸腺癌、胆管癌、卵巣癌に関しては、今後現行の BNCT 増感剤である BPA の腫瘍細胞への蓄積を引き続き解析するとともに現在進行中の新規ホウ素化合物の合成がなされた際には、BPA 同様に解析を進めていく。

また期間中には検討に至らなかったヒト食道癌、胃癌、大腸癌、腎癌、膀胱癌、等についても継続して解析を進めて行く。

<研究成果の副次的効果>

特になし。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

(1) トランスポーター (2) 腫瘍特異的 (3) 必須アミノ酸

(4) ホウ素中性子捕捉療法 (5) 中性子加速器 (6) LAT

(7) \_\_\_\_\_ (8) \_\_\_\_\_

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付すこと。

<雑誌論文>

1. Kojima S, Tohei A, Kojima K, Anzai N. Evidence for tachykinin NK3 receptors-triggered peptide YY release from isolated guinea-pig distal colon. *Eur J Pharmacol.* 740:121-6, 2014.

2. Hayashi K, Anzai N. Role of LAT1 in the promotion of amino acid incorporation in activated T cells. *Crit Rev Immunol.* 34(6):467-79, 2014.

3. Satomura H, Sasaki K, Nakajima M, Yamaguchi S, Onodera S, Otsuka K, Takahashi M, Muroi H, Shida Y, Ogata H, Okamoto K, Kato H. Can expression of CXCL12 and CXCR4 be used to predict survival of gastric cancer patients? *Anticancer Res.* 34(8):4051-7, 2014.

4. Sohda M, Miyazaki T, Honjyo H, Hara K, Ozawa D, Suzuki S, Tanaka N, Sano A, Sakai M, Yokobori T, Nakajima M, Fukuchi M, Kato H, Higuchi T, Tsushima Y, Kuwano H. L-[3-<sup>18</sup>F]- $\alpha$ -methyltyrosine uptake by lymph node metastasis is a predictor of complete response to CRT in esophageal cancer. *Anticancer Res.* 34(12):7473-7, 2014.

5. Kojima S, Tohei A, Ikeda M, Anzai N. An Endogenous Tachykinergic NK2/NK3 Receptor Cascade System Controlling the Release of Serotonin from Colonic Mucosa. *Curr Neuropharmacol.* 13(6):830-5, 2015.

6. Lee EY, Kaneko S, Jutabha P, Zhang X, Seino S, Jomori T, Anzai N, Miki T. Distinct action of the  $\alpha$ -glucosidase inhibitor miglitol on SGLT3, enteroendocrine cells, and GLP1 secretion. *J Endocrinol.* 224(3):205-14, 2015.

7. Ouchi M, Oba K, Saigusa T, Watanabe K, Ohara M, Matsumura N, Suzuki T, Anzai N, Tsuruoka S, Yasutake M. Association between pulse wave velocity and a marker of renal tubular damage

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

(N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) in patients without diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 17(4):290-7, 2015. 2015.

8. Takayanagi K, Shimizu T, Tayama Y, Ikari A, Anzai N, Iwashita T, Asakura J, Hayashi K, Mitarai T, Hasegawa H. Downregulation of transient receptor potential M6 channels as a cause of hypermagnesiuric hypomagnesemia in obese type 2 diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 308(12):F1386-97, 2015.

9. Bulacio RP, Anzai N, Ouchi M, Torres AM. Organic Anion Transporter 5 (Oat5) Urinary Excretion Is a Specific Biomarker of Kidney Injury: Evaluation of Urinary Excretion of Exosomal Oat5 after N-Acetylcysteine Prevention of Cisplatin Induced Nephrotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 28(8):1595-602, 2015.

10. Jaiyen C, Jutabha P, Anzai N, Lungkaphin A, Soodvilai S, Srimaroeng C. Interaction of green tea catechins with renal organic cation transporter 2. *Xenobiotica*. 46:641-650, 2015.

\*11. Yothaisong S, Namwat N, Yongvanit P, Khuntikeo N, Puapairoj A, Jutabha P, Anzai N, Tassaneeyakul W, Tangsucharit P, Loilome W. Increase in L-type amino acid transporter 1 expression during cholangiocarcinogenesis caused by liver fluke infection and its prognostic significance. *Parasitol Int*. pii: S1383-5769(15)00195-6, 2015.

12. Muroi H, Nakajima M, Satomura H, Takahashi M, Domeki Y, Murakami M, Nakamura T, Takada A, Kato H. Effectiveness of proton beam therapy on liver metastases of esophageal cancer: report of a case. *Int Surg*. 100(1):180-4, 2015.

13. Muroi H, Nakajima M, Satomura H, Takahashi M, Yamaguchi S, Sasaki K, Yokobori T, Miyazaki T, Kuwano H, Kato H. Low PHLDA3 expression in oesophageal squamous cell carcinomas is associated with poor prognosis. *Anticancer Res*. 2015 Feb;35(2):949-54.

14. Miyazaki T, Sohda M, Tanaka N, Suzuki S, Ieta K, Sakai M, Sano A, Yokobori T, Inose T, Nakajima M, Fukuchi M, Ojima H, Kato H, Kuwano H. Phase I/II study of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemoradiotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Mar;75(3):449-55.

15. Toyoda S, Inami S, Masawa T, Shibasaki I, Yamada Y, Fukuda H, Kubo T, Nakajima M, Kato H, Inoue T. Hypopharyngeal perforation caused by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Med Ultrason (2001)*. 42(2):247-50, 2015.

16. Sasaki K, Miyachi K, Yoda N, Onodera S, Satomura H, Otsuka K, Nakajima M, Yamaguchi S, Sunagawa M, Kato H. Long-term comparison of boomerang-shaped jejunal interposition and Billroth-I reconstruction after distal gastrectomy. *World J Surg*. 39(5):1127-33, 2015.

17. Okamoto K, Tani Y, Yamaguchi T, Ogino K, Tsuchioka T, Nakajima M, Yamaguchi S, Sasaki K, Kato H, Ohya T. Asymptomatic Mesenchymal Hamartoma of the Chest Wall in Child With Fluorodeoxyglucose Uptake on PET/CT-Report of a Case. *Int Surg*. 100(5):915-9, 2015.

18. Satomura H, Nakajima M, Sasaki K, Yamaguchi S, Domeki Y, Takahashi M, Muroi H, Kubo T, Kikuchi M, Otomo H, Ihara K, Kato H. Phase I Dose-Escalation Study of Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Combination Chemotherapy in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *Int Surg*. 100(6):1153-8, 2015.

19. Nakajima M, Kato H, Sakai M, Sano A, Miyazaki T, Sohda M, Inose T, Tanaka N, Suzuki S, Masuda N, Fukuchi M, Kuwano H. Planned Esophagectomy after Neoadjuvant Hyperthermo-Chemoradiotherapy using Weekly Low-Dose Docetaxel and Hyperthermia for Advanced Esophageal Carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 62(140):887-91, 2015.

20. Miyazaki T, Ojima H, Fukuchi M, Sakai M, Sohda M, Tanaka N, Suzuki S, Ieta K, Saito K, Sano A, Yokobori T, Inose T, Nakajima M, Kato H, Kuwano H. Phase II Study of Docetaxel, Nedaplatin, and 5-Fluorouracil Combined

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

Chemotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 22(11):3653–8, 2015.

21. Miyazaki T, Honjyo H, Sohda M, Sakai M, Hara K, Tanaka N, Yokobori T, Nakajima M, Kato H, Kuwano H. Successful Tumor Navigation Technique During Intrathoroscopic Esophagectomy: Laparoscopic Ultrasonography Using Endoscopically Placed Marking Clips. *J Am Coll Surg.* 2015 Dec;221(6):e125–8.

22. Ljubojević M, Breljak D, Herak–Kramberger CM, Anzai N, Sabolić I. Expression of basolateral organic anion and cation transporters in experimental cadmium nephrotoxicity in rat kidney. *Arch Toxicol.* 90(3):525–41, 2016.

23. Mishima M, Hamada T, Maharani N, Ikeda N, Onohara T, Notsu T, Ninomiya H, Miyazaki S, Mizuta E, Sugihara S, Kato M, Ogino K, Kuwabara M, Hirota Y, Yoshida A, Otani N, Anzai N, Hisatome I. Effects of Uric Acid on the NO Production of HUVECs and its Restoration by Urate Lowering Agents. *Drug Res (Stuttg).* 66(5):270–4, 2016.

24. Hayashi K, Ouchi M, Endou H, Anzai N. HOXB9 acts as a negative regulator of activated human T cells in response to amino acid deficiency. *Immunol Cell Biol.* 94(6):612–7, 2016.

25. Breljak D, Ljubojević M, Hagos Y, Micek V, Balen Eror D, Vrhovac Madunić I, Brzica H, Karaica D, Radović N, Kraus O, Anzai N, Koepsell H, Burckhardt G, Burckhardt BC, Sabolić I. Distribution of organic anion transporters NaDC3 and OAT1–3 along the human nephron. *Am J Physiol Renal Physiol.* 311(1):F227–38, 2016.

26. Sakoh T, Nakayama M, Tsuchihashi T, Yoshitomi R, Tanaka S, Katafuchi E, Fukui A, Shikuwa Y, Anzai N, Kitazono T, Tsuruya K. Associations of fibroblast growth factor 23 with urate metabolism in patients with chronic kidney disease. *Metabolism.* 65(10):1498–507, 2016.

27. Kokura K, Kuromi Y, Endo T, Anzai N, Kazuki Y, Oshimura M, Ohbayashi T. A kidney injury molecule–1 (Kim–1) gene reporter in a mouse artificial chromosome: the responsiveness to cisplatin toxicity in immortalized mouse kidney S3 cells. *J Gene Med.* 18(10):273–281, 2016.

28. Hayashi K, Jutabha P, Maeda S, Supak Y, Ouchi M, Endou H, Fujita T, Chida M, Anzai N. LAT1 acts as a crucial transporter of amino acids in human thymic carcinoma cells. *J Pharmacol Sci.* 132(3):201–204, 2016.

29. Tsuchiya G, Hori T, Onizawa N, Otani N, Tanaka–Nakadate S, Iseki T, Ouchi M, Hayashi K, Jutabha P, Oba T, Fukuda H, Anzai N. Molecular mechanism of the urate–lowering effects of calcium channel blockers. *Dokkyo J Med Sci* 43(1): 23–29, 2016

30. Hanada K, Nakata T, Ouchi M, Ohtsubo M, Isono M, Morita A, Okamoto K, Otani N, Kobayashi Y, Anzai N. Identification of carnitine transporter CT1 binding protein Lin–7 in nervous system. *Dokkyo J Med Sci* 43(1): 31–38, 2016

31. Tani Y, Nakajima M, Kikuchi M, Ihara K, Muroi H, Takahashi M, Domeki Y, Okamoto K, Yamaguchi S, Sasaki K, Tsuchioka T, Sakamoto S, Kato H. <sup>18</sup>F–Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Evaluating the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *Anticancer Res.* 36(1):367–73, 2016.

32. Ihara K, Yamaguchi S, Ueno N, Tani Y, Shida Y, Ogata H, Domeki Y, Okamoto K, Nakajima M, Sasaki K, Tsuchioka T, Mitomi H, Kato H. Expression of DNA double–strand break repair proteins predicts the response and prognosis of colorectal cancer patients undergoing oxaliplatin–based chemotherapy. *Oncol Rep.* 35(3):1349–55, 2016.

33. Kikuchi M, Nakajima M, Muroi H, Takahashi M, Itoh J, Yamaguchi S, Sasaki K, Kato H. Significance of Expression of Complement C4d in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res.* 36(9):4553–7, 2016.

34. Nakajima M, Takahashi M, Domeki Y, Satomura H, Muroi H, Kikuchi M, Ogata H, Yamaguchi S, Sasaki K, Sakai M, Sohda M, Miyazaki T, Kuwano H, Kato H. Effective Mediastinal Lymphadenectomy for Esophageal Cancer Using Slender Tracheal Forceps in Prone Position Thoracoscopic Esophagectomy. *In Vivo.* 30(6):893–898, 2016.

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

35. Miyazaki T, Sakai M, Sohda M, Tanaka N, Yokobori T, Motegi Y, Nakajima M, Fukuchi M, Kato H, Kuwano H. Prognostic Significance of Inflammatory and Nutritional Parameters in Patients with Esophageal Cancer. *Anticancer Res.* 36(12):6557–6562, 2016.
- \*36. Hayashi K, Anzai N. Novel therapeutic approaches targeting L-type amino acid transporters for cancer treatment. *World J Gastrointest Oncol.* 9(1):21–29, 2017.
37. Furihata T, Morio H, Zhu M, Suzuki Y, Ide H, Tsubota A, Fu Z, Anzai N, Chiba K. Human organic anion transporter 2 is an entecavir, but not tenofovir, transporter. *Drug Metab Pharmacokin.* 32(1):116–119, 2017.
38. Shimizu Y, Satou M, Hayashi K, Nakamura Y, Fujimaki M, Horibata Y, Ando H, Watanabe T, Shiobara T, Chibana K, Takemasa A, Sugimoto H, Anzai N, Ishii Y. Matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry reveals changes of phospholipid distribution in induced pluripotent stem cell colony differentiation. *Anal Bioanal Chem.* 409(4):1007–1016, 2017.
- \*39. Yothaisong S, Dokduang H, Anzai N, Hayashi K, Namwat N, Yongvanit P, Sangkhamanon S, Jutabha P, Endou H, Loilome W. Inhibition of L-type amino acid transporter 1 activity as a new therapeutic target for cholangiocarcinoma treatment. *Tumour Biol.* 39(3):1010428317694545, 2017.
40. Otani N, Ouchi M, Hayashi K, Jutabha P, Anzai N. Roles of organic anion transporters (OATs) in renal proximal tubules and their localization. *Anat Sci Int.* 92(2):200–206, 2017.
41. Kiuchi K, Morita A, Ouchi M, Otani N, Jutabha P, Nohara M, Fukasawa I, Fujita T, Anzai N. Characterization of urate transport system in JAR and JEG-3 cells, human trophoblast-derived cell lines. *Dokkyo J Med Sci* 44(1): 31–38, 2017
42. 大内基司, 大谷直由, 安西尚彦. 【遺伝性腎疾患】尿酸代謝異常. *日本腎臓学会誌* 57(4): 766–773, 2015.
43. 鬼澤信之, 安西尚彦. さまざまな病態における栄養のポイント 高尿酸血症・痛風治療 栄養療法と薬物療法. *Medicina* 51(13): 2320–2323, 2014.
44. 大谷直由, 大内基司, 安西尚彦. 高血圧と高尿酸血症. *循環器内科* 76(4): 403–409, 2014.
45. 堀 貴行, 安西尚彦. 尿酸トランスポーターの役割を教えてください. *尿酸と血糖* 1(2): 88–89, 2015.
46. 安西尚彦, 大内基司. 腎尿細管トランスポーター 尿酸およびグルコース再吸収 revisit. *腎と透析* 79(1): 141–145, 2015.
47. 大内基司, 児嶋修一, 安西尚彦. 摘出モルモット大腸標本からのタキキニン NK3 受容体作動性 peptide YY 放出. *消化と吸収* 37(3): 231–233, 2015.
48. 安西尚彦, 岡本和久, 花田健治, 阿部篤朗, 大谷直由, 大内基司. ビタミン・バイオフィクタートランスポーター研究の最前線 プロスタグランジンと有機アニオンのトランスポーター. *ビタミン* 89(9): 441–445, 2015.
49. 安西尚彦, 大内基司. SGLT2 阻害薬を使用すると血清尿酸値が低下するのはなぜですか?. *尿酸と血糖* 1(3): 150–151, 2015.
50. 岡本和久, 大内基司, 森田亜州華, 花田健治, 阿部篤朗, 大谷直由, 林啓太郎, Jutabha Promsuk, 安西尚彦. ヒト腎臓尿酸トランスポーターURAT1と水溶性ヨード系造影剤 iodipamide の相互作用. *Dokkyo J Med Sci.* 43(1): 73–78, 2016.
51. 安西尚彦, 大内基司, 森田亜州華. 尿酸トランスポーターと糖代謝. *尿酸と血糖* 2(1): 6–9, 2016.
52. 大野雄太, 大塚裕介, 野原正勝, 安西尚彦. Hartnup 病. *腎臓内科・泌尿器科* 4(5): 459–464, 2016

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

53. 安西尚彦, 大塚裕介, 大野雄太, 野原正勝. 尿酸関連トランスポーターとその異常. 内分泌・糖尿病・代謝内科 43(1): 8-12, 2016.

54. 大塚裕介, 森田亜州華, 安西尚彦. 代謝 Hartnup 病. 小児科診療 79(Suppl.): 274, 2016.

55. 安西尚彦, 若新英史. GLUT9 その電位差駆動性尿酸輸送特性(URATv1)とグルコースとの関連性. 尿酸と血糖 3(1): 15-17, 2017.

56. 大内基司, 大谷直由, Jutabha Promsuk, 安西尚彦. リン酸・有機酸トランスポーター-NPT 群の概要と尿酸輸送メカニズム. 尿酸と血糖 3(1):27-30, 2017

#### <図書>

1. 大内基司, 大谷直由, 安西尚彦. 内分泌 基礎分野での進歩 腎尿細管尿酸輸送の分子機序. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2015, 160-164, 2015.

2. 安西尚彦, 大谷直由, 降幡知巳. プリン・尿酸代謝の基礎 尿酸排泄機構. 日本臨床 74(Suppl.9) 高尿酸血症・低尿酸血症, 51-55, 2016.

3. 安西尚彦, 大内基司, 森田亜州華. SGLT2 阻害薬による尿酸排泄機序. 日本臨床 74(Suppl.9) 高尿酸血症・低尿酸血症, 431-434, 2016.

#### <学会発表>

1. 林啓太郎, Jutabha Promsuk, 遠藤 仁, 安西尚彦. 中性アミノ酸トランスポーターLAT1 阻害薬の胸腺がんに対する増殖抑制効果. 第 73 回日本癌学会総会 2014.09

2. 土屋 豪, 鬼澤信之, 堀 貴行, Promsuk Jutabha, 大谷直由, 長谷川元, 福田宏嗣, 安西尚彦. Ca 拮抗薬による尿酸降下作用の解析. 第 37 回日本高血圧学会総会 2014.10

3. 大内基司, 児嶋修一, 安西尚彦. 摘出モルモット大腸標本からのタキキニン NK3 受容体作動性 peptide YY 放出. 日本消化吸収学会総会 2014.10

4. 安西尚彦, 大内基司, 大谷直由, Promsuk Jutabha. 尿酸トランスポーター研究 最近の展開. 第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会 2015.02

5. 土屋 豪, 堀 貴行, 鬼澤信之, 大谷直由, 大内基司, Promsuk Jutabha, 福田宏嗣, 安西尚彦. カルシウム拮抗薬による尿酸降下作用の解析. 第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会 2015.02

6. 鬼澤信之, 井関 賛, 大谷直由, 大内基司, 長谷川元, 安西尚彦. zotepine、chlorprothixene による尿酸降下作用の解析. 第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会 2015.02

7. 大谷直由, 大内基司, 相馬良一, 井上晃男, 安西尚彦. ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた低酸素血管内皮障害に対する尿酸の影響. 第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会 2015.02

8. 佐藤元康, 沢登祥史, 安西尚彦, 杉本博之. 分子イメージングをもちいた新規消化管ペプチドの探索. 第 回獨協医学会 2015.07

9. 井関 賛, 鬼澤信之, 中館佐和子, 林啓太郎, 安西尚彦, 堀 貴行. Zotepine 及び Chlorprothixene が持ちうる血中尿酸濃度低下作用及びその機作に関する考察. D 第 回獨協医学会 2015.07

10. 鬼澤信之, 大谷直由, 大内基司, 長谷川元, 安西尚彦. Na<sup>+</sup>依存性モノカルボン酸トランスポーターSMCT2 の結合タンパク質の解明. 第 38 回日本高血圧学会総会 2015.10

11. Jutabha Promsuk, 大谷直由, 大内基司, 井上晃男, 安西尚彦. Functional Analysis of Monocarboxylate Transporter 9(MCT9) as a Urate Transporter. 第 38 回日本高血圧学会総会 2015.10

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

12. Naohiko Anzai. 「Renal tubular urate transporters as targets for new drug development」(シンポジウム) The 13<sup>th</sup> Asia Pacific Federation of Pharmacologists Meeting (APFP) 2016/2/1～3 バンコク(タイ)
13. 堀 貴行、大谷直由、大野雄太、大内基司、福田宏嗣、安西尚彦. 「腎尿酸排泄低下型動物モデルの創製とカルシウム拮抗薬の尿酸効果作用の検討」第 89 回日本薬理学会年会 2016/3/9～11 パシフィコ横浜(横浜市)
14. Promsuk Jutabha、林啓太朗、安西尚彦. 「ヒト膵臓癌由来細胞における Na<sup>+</sup>非依存性中性アミノ酸トランスポーターによる boronophenylalanine 取込み」第 89 回日本薬理学会年会 2016/3/9～11 パシフィコ横浜(横浜市)
15. 林啓太朗、Promsuk Jutabha、遠藤 仁、安西尚彦. 「アミノ酸トランスポーターLAT1 阻害薬による破骨細胞分化の抑制」第 89 回日本薬理学会年会 2016/3/9～11 パシフィコ横浜(横浜市)
16. 大谷直由、堀 貴行、大野雄太、大内基司、安西尚彦. 「新規高尿酸血症動物とカルシウム拮抗薬の尿酸低下作用の分子機序の解明」第 93 回日本生理学大会 2016/3/22～24 札幌コンベンションセンター(札幌市)
17. Jutabha Promsuk、大谷直由、大内基司、井上晃男、安西尚彦. 「モノカルボン酸トランスポーター9は腎臓の新規尿酸トランスポーターである」第 93 回日本生理学大会 2016/3/22～24 札幌コンベンションセンター(札幌市)
18. 安西尚彦. 「マウスモノカルボン酸トランスポーター9(mMct9)は尿酸トランスポーターである」第 89 回日本内分泌学会学術総会 2016/4/21～23 国立京都国際会館(京都市)
19. 森田亜州華、野原正勝、林啓太朗、安西尚彦. 「ホウ素中性子捕捉療法 BNCT 増感物質 boronophenylalanine(BPA)の L 型アミノ酸トランスポーターによる輸送特性」第 20 回がん分子標的治療学会学術集会 2016/5/30～6/1 別府国際コンベンションセンター(別府市)
20. 大塚裕介、大野雄太、森田亜州華、大谷直由、Jutabha Promsuk、大内基司、鶴岡秀一、安西尚彦. 「アンセリンによる尿酸降下作用の分子機序解明」第 59 回日本腎臓学会学術総会 2016/6/17～19 パシフィコ横浜(横浜市)
21. 大野雄太、堀 貴行、大塚裕介、大谷直由、大内基司、伊藤善規、安西尚彦. 「腎尿酸排泄低下型の創製と Ca 拮抗薬およびロサルタンにより尿酸降下作用の検討」第 134 回日本薬理学会関東部会 2016/7/9 国際医療福祉大学(栃木県大田原市)
22. 安西尚彦. 「腎臓尿酸トランスポーターと高尿酸血症」(特別講演) 東京理科大学 薬理学特別セミナー 2016/8/5 東京理科大学野田キャンパス(千葉県野田市)
23. 安西尚彦. 「腎臓の薬物輸送の分子機序 revisit」第 38 回日本小児体液研究会 2016/8/27 大村進・美恵子 聖路加臨床学術センター
24. Naoyuki Otani, Motoshi Ouchi, Promsuk Jutabha, Naohiko Anzai. "monocarboxylate transporter 9 is a novel urate transporter in kidney" APCN/ANZSN2016(15th Asian Pacific Congress of Nephrology & 52th Australian and New Zealand Society of Nephrology ASM) 2016/9/17～21 Perth Convention and Exhibition Centre
25. 安西尚彦. 「突発性腎性低尿酸血症と腎尿管トランスポーター」(講演) 2016 年度稀少疾患研究会 2016/9/3 立命館大学びわこ・くさつキャンパス(草津市)
26. 安西尚彦. 「尿酸トランスポーターと高尿酸血症」(講演) 河田町循環器セミナー 2016/9/26 東京女子医科大学(東京都)
27. 安西尚彦、大内基司、大谷直由、JUTABHA Promsuk. 「ヒトの血清尿酸値制御の分子機序」(教育講演) 第 39 回日本高血圧学会総会 2016/9/30～10/2 仙台国際センター
28. 大谷直由、堀 貴行、森田亜州華、野原正勝、大野雄太、大塚裕介、Promsuk Jutabha、大内基司、福田宏

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

嗣、安西尚彦「新規尿酸排泄低下型高尿酸血症モデルマウスの創製とカルシウム拮抗薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬による尿酸効果作用の検討」第 39 回日本高血圧学会総会 2016/9/30～10/2 仙台国際センタ

29. 若新英史、安西尚彦、Jeffery Kopp「変異型 APOL1 は細胞内炎症性シグナリングを促進しポドサイト障害を増悪させる」第 9 回トランスポーター研究会九州部会 2016/10/1～2 宮崎市民プラザ(宮崎市)

30. 安西尚彦、大内基司「腎尿細管尿酸輸送と糖輸送のクロストーク」(教育講演)第 46 回日本腎臓学会東部学術大会 2016/10/7～8 京王プラザホテル(東京都)

31. 森尾花恵、降幡知巳、朱 美艶、鯉淵明良、井出秀行、澁谷実香、上市敦子、千葉 寛、安西尚彦、秋田英万「In vitro 肝臓モデル構築を目指した新規ヒト不死化肝類洞内皮細胞の樹立およびその特性解明」日本薬物動態学会第 31 回年会 2016/10/13～15 キッセイ文化ホール、松本総合体育館(松本市)

32. 安西尚彦「腎尿細管トランスポーター分子標的創薬」(講演)第 38 回日本薬学会九州支部コロキウム 2016/11/12 熊本大学薬学部(熊本市)

33. 安西尚彦「腎尿細管トランスポーターと抗糖尿病薬作用」(特別講演)第 10 回氷川フォーラム 2016/11/26 大宮ソニックシティ(大宮市)

34. 若新英史、安西尚彦、Jeffery Kopp「変異型 APOL1 は細胞内炎症性シグナリングを促進し、ポドサイト障害を増悪させる」2016 年度生理研研究会 「上皮膜輸送調節蛋白の異常と病態生理学の融合」2016/11/24～25 自然科学研究機構 生理学研究所(岡崎市)

35. Naohiko Anzai 「Uricosuric agents and renal tubular urate transporters」(シンポジウム)第 6 回日中薬理学・臨床薬理学ジョイントミーティング 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会 2016/12/1～3 米子コンベンションセンター、米子市文化ホール(米子市)

#### <研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

##### <既に実施しているもの>

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「トランスポーター科学に基づくホウ素中性子捕捉療法 BNCT 用新規増感化合物開発」プロジェクト キックオフ講演会

日時:平成26年 10 月 30 日(木)午後 6 時半～

場所:獨協医科大学臨床研修センター4階 会議室

1:「アミノ酸トランスポーターと悪性腫瘍:本プロジェクトが目指すもの」安西尚彦(獨協医大薬理学/Project Leader)

2:“Different interaction of D- and L-BPA(boronophenylalanine) to L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2” Promsuk Jutabha(獨協医大薬理学)

3:「ホウ素中性子捕捉療法 BNCT 治療の現況」伊丹 純(国立がん研究センター中央病院放射線治療科)

##### <これから実施する予定のもの>

獨協医科大学医学部薬理学講座のホームページ

<http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-m/PharmTox/PharmTox/Welcome.html>

にて研究成果報告書 pdf ファイルを掲載公開予定である。

法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

## 14 その他の研究成果等

特になし

## 15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

<「選定時」に付された留意事項>

該当なし

<「選定時」に付された留意事項への対応>

該当なし

<「中間評価時」に付された留意事項>

該当なし

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

該当なし



法人番号	111005
プロジェクト番号	S1412001

## 17 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備 考
		法 人 負 担	私 学 助 成	共同研 究機関 負担	受託 研究等	寄付金	その他( )	
平成 26 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	35,834	13,807	22,027				
	研究費	28,039	15,412	12,627				
平成 27 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	28,122	17,319	10,803				
平成 28 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	32,205	22,436	9,769				
平成 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	0						
平成 年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	0						
総 額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	35,834	13,807	22,027	0	0	0	0
	研究費	88,366	55,167	33,199	0	0	0	0
総 計	124,200	68,974	55,226	0	0	0	0	

法人番号

111005

- 18 施設・装置・設備の整備状況（私学助成を受けたものはすべて記載してください。）  
 《施設》（私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。）（千円）

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
基礎医学棟	S48	7,652m <sup>2</sup>	78	5			
臨床医学棟	S48	21,154m <sup>2</sup>	88	12			
実験動物センター	S49	1,916m <sup>2</sup>	24	5			

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

\_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

- 《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）（千円）

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)							
共焦点レーザー顕微鏡	H24	LMS780 Config.17	1式	週20 h	55,424	22,329	私学助成
イメージング質量顕微鏡	H25	iMScope	1式	週6 h	106,087	53,043	私学助成
質量分析装置	H26	QTRAP 5500	1式	週12 h	53,299	22,336	私学助成
質量分析装置	H27	TRIPLE TOF6600	1式	週9 h	70,457	35,073	私学助成
(研究設備)							
in vivo光イメージング装置	H26	CLAIRVIVO OPT PLUS	1式	週1 h	35,834	22,027	私学助成
				h			
				h			
				h			
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			
				h			

- 19 研究費の支出状況（千円）

年 度	平成 26 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	6,652	試薬、実験動物 他	6,652
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	382	運搬費	382
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費	3,489	学会発表・情報収集	3,489
報 酬 ・ 委 託 料	7,648	化合物合成 他	7,648
( )			
計	18,171		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )			
教 育 研 究 経 費 支 出			
計	0		
設 備 関 係 支 出 ( 1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 500 万 円 未 満 の も の )			
教 育 研 究 用 機 器 備 品	9,057	LAT1発現の解析 他	9,057
図 書			
計	9,057		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター	811	動物実験	811
研究支援推進経費			
計	811		