

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

## 研究進捗状況報告書の概要

### 1 研究プロジェクト

学校法人名	昭和薬科大学	大学名	昭和薬科大学
研究プロジェクト名	生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

### 2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

#### 1 研究目的・意義

昨今解析機器の著しい進歩に伴い、生体内分子のコバレント修飾部位同定、コバレント修飾の定性及び定量分析研究が盛隆となっている。一方化学工業・医薬品化学の進歩により、本来自然界に存在しない様々な化合物が合成され、これらの新規化合物が生体内分子をコバレント修飾することにより、新たな生体内分子とのコバレント化合物が見出されている。加えて生体内では、タンパク質が一過性に様々なコバレント修飾を受けることで細胞内シグナル伝達を行っている。本研究プロジェクトは、本学ですでに稼働している低分子量から中分子量をターゲットとした質量分析装置に加え、本プロジェクトで購入した低分子量から(タンパク質解析が行える)高分子量まで広範囲にわたって定性・定量解析を行うことができる質量分析装置を設置することで、迅速に様々な生体内分子のコバレント修飾を定性・定量分析できる拠点形成を行う。

#### 2 研究計画・研究方法

##### ① 研究体制

本研究プロジェクトは、大学院薬学研究科所属の教授を中心とした計画研究班、若手研究者主体の公募研究班より構成される。計画研究班は、有機化学、分子細胞生物学、環境毒性学、臨床薬理学等、多岐にわたる9名の先端研究を行う教授陣から成っている。本研究プロジェクトでは、ハイテク月例報告会を行い、本研究拠点形成参画を目指す学内若手教員を対象とした挑戦的かつ萌芽性の高い学内共同研究を公募する。また、アジア圏から毎年本プロジェクトに関連する著名な研究者並びに若手研究者(博士課程学生含む)を招き、国際シンポジウムを開催することで若手研究者の国際交流及び研究の活性化を図る。このようにして本学一致団結した新研究体制を整え、外部評価ならびに共同研究者相互の自己点検を実施し、研究進行を適切に管理し、着実な達成を目指す。

##### ② 年次計画

5年計画の前半では、疾患ベースとした細胞内分子コバレント結合部位の同定とコバレント修飾によるシグナル伝達に関する研究、血中・尿における医薬品を含めた外来異物と生体内分子間新規コバレント修飾の同定・定量、創薬を視野に入れた生体内タンパク質と人工基質間のコバレント結合の X 線解析を行う。その結果を基に5年計画の後半では、異常な生体内コバレント修飾による疾患をモデルマウスで検討する。また患者からのサンプルを用いた検討も行き、コバレント修飾異常と疾患との関係を明らかにする。加えて、外来異物代謝を時間経過とともに定量分析できる系を樹立し、個別医療・毒性評価法の確立を行う。創薬研究では、モデル人工基質から様々な化合物を合成し、他のグループと有機的に結びつき医薬品開発の基盤を作るとともに、生体内分子と外来異物の抱合体合成を行い、代謝産物等の質量分析解析法の改良に繋がる研究を行う。また、毎年アジア圏の研究者と国際交流を行い、若手研究者がグローバルな観点から研究を行える地盤を作る。

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

### 3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

本プロジェクトは、3つのサブテーマから構成されており、各サブテーマの進捗及び成果は下記のとおりである。

#### ①コバレント修飾型医薬品の開発研究

- ・転写因子である PPAR や VDR のコバレントモディファイアを合成し、合成した化合物と転写因子の X 線解析に成功し、加えて転写因子に対する阻害作用も明らかにした。
- ・金触媒を利用して Phaeosphaeride A と Maremycins D1 を合成した。

#### ②生体内コバレント修飾を介したシグナル伝達機構の解明

- ・生体内コバレント修飾として、ユビキチン化に着目、MHC クラス II の細胞内輸送にユビキチンが関わっていること、ユビキチン化酵素の MARCH がアレルギー発症に関与していることを見出した。
- ・TMEPAI ファミリー分子が Smad2/3 のリン酸化を抑制し、逆に YAP のリン酸化を促進することを見出した。
- ・IRBIT のリン酸化状態に依存して異なる細胞内分子と結合することを見出した。
- ・細胞内でタンパク質が活性化イオウと共有結合すること、一酸化窒素合成酵素がリン酸化を受けること、また細胞内シグナル分子がグルタチオン化やニトロシル化されることを見出した。

#### ③生体内コバレント修飾に基づく代謝産物の定性的及び定量的解析法の確立と応用

- ・動物や植物でセレン代謝物がメチルセレンノグルタチオンを経てセレンアミノ酸に変換され、高等植物がテルルを含んだアミノ酸を生合成できることを見出した。
- ・感染症の原因菌の解明を最近の 16S rRNA 遺伝子の保存領域に挟まれた可変領域で行うことに成功し、ESI/MS によって PCR 産物を感度良く検出できることがわかった。
- ・サリドマイドのヒト代謝物をマウスにヒト肝細胞を移植したマウスを用いて明らかにし、医薬品サリドマイドがその代謝物生成に関わる P450 を同定した。

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

平成 25 年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究進捗状況報告書

1 学校法人名 昭和薬科大学                      2 大学名 昭和薬科大学

3 研究組織名 大学院薬学研究科

4 プロジェクト所在地 東京都町田市東玉川学園 3-3165

5 研究プロジェクト名 生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
山本 恵子	薬学部	教授

8 プロジェクト参加研究者数 9 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
山本 恵子	医薬分子化学・教授	コバレント修飾型医薬品の創製	新規概念の医薬品創製のパラダイムを提案する。テーマ1の代表。
田村 修	薬化学・教授	医薬品代謝産物の抱合体合成	医薬品のコバレント代謝産物の一般合成法を確立できる。
石戸 聡	統合感染免疫学・教授	ユビキチンおよびユビキチン様分子による翻訳後修飾の解明	ユビキチン修飾の生理学的ならびに病理学的意義を明らかにできる。
伊東 進	生化学・教授	コバレント修飾異常と疾患	生体の恒常性維持に対するコバレント修飾の重要性を明らかにできる。テーマ2の代表。
水谷 顕洋	薬物治療学・教授	多重コバレント修飾を介した細胞内環境の統合的調節機構解明	多重コバレント修飾パターンによる細胞内環境を明らかにできる。
渡邊 泰男	薬理学・教授	カルシウム信号系のコバレント修飾応答性	カルシウム受容分子のコバレント修飾相互作用を明らかにする。
小椋 康光	衛生化学研究室・教授	生体防御における有機金属コバレント結合の形成・解離の分子機構の解明	環境汚染・毒性発現のトレードオフから脱却するための衛生薬学の新知見を得る。テーマ3の代表。
浜本 知之	臨床薬学教育研究センタ	プロテオミクス解析と PK-PD 解析を組み合わせた効果的な抗菌薬	PK-PD 解析による迅速かつ効果的な抗菌薬の個別化医

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

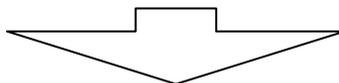
	一・応用薬物 治療学部門・ 教授	療法の確立	療への貢献。
山崎 浩史	薬物動態学・ 教授	医薬品から生成するヒト反応性代謝物の検出と評価	ヒトでの医薬品の反応性代謝物を介する生体成分修飾に伴う毒性発現機構の解明。

## &lt;研究者の変更状況(研究代表者を含む)&gt;

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
生体防御における有機金属 コバレント結合の形成・解離 の分子機構の解明	衛生化学研究室・教 授	小椋 康光	環境汚染・毒性発現のトレードオフから脱却するための衛生薬学の新知見を得る。 テーマ3の代表。

(変更の時期:平成 27年 3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
薬物動態学研究室・教 授	薬物動態学研究室・教授	山崎 浩史	ヒトでの医薬品の反応性代謝物を介する生体成分修飾に伴う毒性発現機構の解明。テーマ3の代表。

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

## 11 研究進捗状況(※ 5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

#### 1 研究目的・意義

化学工業・医薬品化学の進歩により、本来自然界に存在しない様々な化合物が合成され、これらの新規化合物が生体内分子とコバレント修飾することにより、新たな生体内分子とのコバレント化合物が見出されている。加えて生体内では、タンパク質が一過性に様々なコバレント修飾を受けることで細胞内シグナル伝達を行っている。本研究プロジェクトは、質量分析装置等を用いて、迅速に様々な生体内分子のコバレント修飾を定性・定量分析できる拠点形成を行う。

#### 2 研究計画・研究方法

疾患ベースとした細胞内分子コバレント結合部位の同定とコバレント修飾によるシグナル伝達に関する研究、血中・尿における医薬品を含めた外来異物と生体内分子間新規コバレント修飾の同定・定量、創薬を視野に入れた生体内タンパク質と人工基質間のコバレント結合の X 線解析を行う。加えて、モデル人工基質から様々な化合物の合成、生体内分子と外来異物の抱合体合成を行い、代謝産物等の質量分析解析法の改良に繋がる研究を行う。また、毎年アジア圏の研究者と国際交流も行う。

### (2) 研究組織

#### ① 研究体制

大学院薬学研究科所属の教授を中心とした計画研究班、若手研究者主体の公募研究班より構成される。計画研究班は、有機化学、分子細胞生物学、環境毒性学、臨床薬理学等、多岐にわたる 9 名の先端研究を行う教授陣から成っている。また、アジア圏から毎年本プロジェクトに関連する著名な研究者並びに若手研究者(博士課程学生含む)を招き、国際シンポジウムを開催する。

### (3) 研究施設・設備等

【主な研究施設】 ハイテクセンター内生体分子解析室—1及び2、化学系総合研究室—1、組織培養室。機器分析研究施設、実験動物研究施設

【主な設備】 質量分析装置(qTOF LC/MS システム、アジレント 6550QTOF LC/MS システム)、共焦点顕微鏡(ニコン、A1RSi)、セルソーター(ソニー、SH800AC)、P2 仕様 SPF 区域設備(FRP バイオ 2000)

### (4) 進捗状況・研究成果等 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

#### <現在までの進捗状況及び達成度>

テーマ 1 (1.山本恵子、2.田村修)、テーマ2 (3.石戸聡、4.伊東進、5.水谷顕弘、6.渡邊泰男)、テーマ 3(7.小椋康光、8.濱本知之、9.山崎浩史)以下通し番号にて記載。

- 1 ① 転写因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)のコバレントモディファイアを in silico 解析を用いて設計し、合成した。\* 1-①
- ② 合成したコバレントモディファイア候補化合物のコバレント修飾の有無および修飾能力の強さを、質量分析装置を用いて解析した。\* 1-②
- ③ ②の結果に基づいて、修飾能力が異なる化合物も合成した。\* 1-③
- ④ コバレントモディファイアによる標的タンパク質(PPAR)の修飾部位を X 線結晶構造解析により明らかにした。\* 1-④
- ⑤ 転写因子であるビタミン D 受容体(VDR)のコバレントモディファイアを in silico 解析を用いて設計し、合成した。合成した化合物について、②~④を行った。\* 1-⑤
- 2 ① 金触媒の反応性を検討した。その結果、金触媒の価数による明確な違いを明らかにできた。\* 2-①
- ② Phaeosphaeride A の全合成を行った。\* 2-②

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

- ③ Maremycins D1 の全合成を行った。 \* 2-③
- 3 ① ユビキチン化による細胞内輸送に係る分子群を同定した。 \* 3-①
- ② MARCH ユビキチン化酵素による基質認識機構の提唱を行った。 \* 3-②
- ③ MARCH-I がアレルギー発症に関与する可能性を示した。
- ④ ユビキチン化が様々な細胞にて MHC II の輸送を制御していることを報告した。 \* 3-④
- 4 ① TMEPAI ファミリーの C18ORF1 が TGF- $\beta$  シグナルを抑制した。 \* 4-①
- ② TMEPAI ファミリーが、YAP シグナルを阻害することで、がん細胞増殖抑制する可能性を見出した。
- ③ TMEPAI 遺伝子欠損マウスが消化管腫瘍自然発症を抑制する可能性を見出した。
- ④ TGF- $\beta$  / Smad3 シグナルが AhR/Arnt 複合体解離を介して、CYP1A1 遺伝子発現を抑制した。 \* 4-④
- ⑤ TMED10 が TGF- $\beta$  受容体の複合体形成を阻害することで、TGF- $\beta$  シグナルを抑制した。 \* 4-⑤
- 5 ① IRBIT の CK2 によるリン酸化が、NBCe1 との結合・活性化に必須であることを発見した。
- ② IRBIT の非リン酸化フォームは、CaMKII  $\alpha$  と結合し、その活性を抑えることを発見した。
- ③ IRBIT ノックアウトマウスは、注意欠陥・多動性障害(ADHD)様症状を呈することを明らかにした。 \* 5-③
- ④ IRBIT 欠損による ADHD は、CaMKII  $\alpha$  の過剰活性化による dopamine 系の亢進によることを明らかにした。 \* 5-④
- 6 ① くも膜下出血モデルでのコバレント修飾(JAK-Stat)シグナル調節因子(SOCS3)発見した。 \* 6-①
- ② 生体内での活性イオウ分子種発見とコバレント修飾を介したタンパク機能調節を示唆した。 \* 6-②
- ③ 一酸化窒素合成酵素のコバレント修飾(リン酸化)による新規機能(神経保護作用)を発見した。 \* 6-③
- ④ ハンチントン病関連酵素 RSK1 の新規コバレント修飾(グルタチオン化)を発見した。 \* 6-④
- ⑤ 神経様細胞のカルシウム流入におけるコバレント修飾(ニトロシル化)の意義を見出した。 \* 6-⑤
- 7 ① 動物や植物体内で生成されるセレン代謝物が植物に再吸収されると、メチルセレノグルタチオンを経てセレンアミノ酸に変換されることを示した。 \* 7-①
- ② 高等植物がテルル含有アミノ酸、すなわちテルルが炭素との共有結合を有する代謝物を生合成することを明らかにした。 \* 7-②
- ③ 高等植物における類金属の蓄積性の差異を定量的に解析した。 \* 7-③
- ④ ICP-MS と ESI-Q-TOF-MS との感度差を克服するため定量的な解析を行い、生体試料の分析に与える影響を明確にした。 \* 7-④
- ⑤ 培養細胞内で、亜セレン酸がセレノシアン酸に代謝されることを示し、その生合成に活性シアン種が関与していることを示唆した。 \* 7-⑤
- 8 ① 感染による宿主側の血中タンパク質の変化をプロテオミクス解析で捉えることは一般細菌については難しいと判断した。
- ② 標準菌株を培養後、菌体の DNA を抽出し、細菌のリボソームの 16S RNA 遺伝子の保存領域に挟まれた、菌種によって異なる可変領域を PCR によって増幅した。
- ③ ESI/MS によって測定するためには PCR 産物を精製する必要があるが、その精製法について種々検討し確立することが出来た。
- ④ 精製後 ESI/MS を用いて測定した結果、分子量の測定が出来るためには、イオン化の促進と多価イオンを検出できる感度の向上が必要であることが分かった。
- 9 ① ヒト P450 3A 人工染色体を有するマウスにてサリドマイドの奇形発生を確認した。 \* 9-①
- ② げっ歯類とは異なるヒト型代謝物の生体内生成についてサリドマイドを例としてヒト肝細胞移植マウスを活用して明らかにした。 \* 9-②

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

③ 異なる医薬品由来の反応性代謝物のヒト肝組織中の個別タンパク質の結合を、個々の存在濃度と共有結合レベルの逆相関から評価する方法を提唱した。\*9-③

④ 医薬品サリドマイドが核内受容体との相互作用を介してヒト P450 酵素を誘導することを明らかにした。  
\*9-④

⑤ 医薬品サリドマイドが反応性代謝物生成に関わるヒト P450 酵素を活性化することを明らかにした。\*9-⑤

#### <特に優れた研究成果>

- 1 ・PPAR 及び VDR のコバレントモディファイアを開発できた。
- 2 ・金触媒の価数による明確な違いを明らかにできた。  
・Phaeosphaeride A の合成により天然物の立体構造が決定された。
- 3 ・MHC II のユビキチン化が欠如している状況にて、大腸粘膜固有層に存在する制御性 T 細胞の割合が増加することを見出した。さらに、MHC II のユビキチン化酵素である MARCH-I の欠損にて、DSS による大腸炎の程度が抑制されていることを見出した。これらの事から、MHC II のユビキチン化制御は、制御性 T 細胞を介した免疫寛容に関与しているという仮説を得た。
- 4 ・C18orf1 が、Smad 結合領域である SIM ドメインを介して、リン酸化 Smad2/3 と結合し、TGF- $\beta$  シグナルを抑制した。  
・ATBF1 がリン酸化 Smad2/3 と結合し、 $\alpha$ -フェトプロテイン遺伝子発現を抑制した。
- 5 ・IRBIT の CaMKII  $\alpha$  とのリン酸化非依存的結合と活性阻害することを明らかにした。  
・IRBIT による CaMKII  $\alpha$  の阻害が、dopamine 系神経の活性を調節していることを明らかにした。
- 6 ・病態に関連したコバレント修飾の意義を明らかにした。  
・新規コバレント修飾タンパク質を発見した。
- 7 ・高等植物において、テルルが炭素との共有結合を有する代謝物を生合成できることを示した。  
・培養細胞内で、亜セレン酸がセレノシアン酸に代謝されることを示し、その代謝物の生合成に活性シアンが関与していることを示唆した。

#### <問題点とその克服方法>

- 1 細胞内における標的タンパク質のコバレント修飾の検出が難しいので、現在、克服法を検討中である。
- 2 グルクロニド化の反応中間体が不安定であるため、グルクロニル化はグリコシル化よりも難しいので、1 価の金触媒または 3 価の金触媒に適した脱離基を検討する。また、保護基の効果を検討する。
- 3 解析マウス数を確保する必要があり、現在の施設では賄うことが困難であるので、一部のマウスを理研のリソースセンターに委託し、供給出来るシステムを考える。
- 4 大腸がん形成を C18Orf1 が抑制するが、その分子メカニズムの解明を行う必要があるため、様々なシグナル伝達に關与する抗体(リン酸化抗体を含む)を用いて、関連シグナル経路に関する解明を行う予定である。
- 5 IRBIT のコバレント修飾の多様性とその正確なパターンを把握出来ていないので、Mass spectrometry を様々なモードで稼働し、解析してみる。  
IRBIT の CK2 リン酸化を認識する特異的プローブ(抗体)が作成出来ないため抗原リン酸化ペプチドのリン酸化の個数を変えて再度試みる。
- 6 各コバレント修飾(リン酸化、ニトロシル化、グルタチオン化)の相互作用不明なので、ペプチド化学的手法による解析を行う。
- 7 ICP-MS と ESI-Q-TOF-MS との感度差が、生体試料の分析に与える影響が懸念されるので、定量的な解析を行い、克服すべき点を明確にした。
- 8 PCR 産物の ESI/MS による測定条件について、特に移動相の組成を再検討することによって克服することを目指す。

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

＜研究成果の副次的効果(実用化や特許の申請など研究成果の活用の見通しを含む。)＞

- 1 コバレントモディファイア医薬のイメージングなどへの適用が期待できる。
- 5 IRBIT 欠損マウスが ADHD 様の症状を呈したことから、IRBIT の機能を調節する低分子化合物が、ADHD の治療に繋がる可能性がある。  
IRBIT が脂肪細胞分化に関与する可能性があることから、IRBIT の機能を調節する低分子化合物が、肥満の治療に繋がる可能性を示した。
- 6 見いだしたコバレント修飾による病態解析につなげる  
見いだしたコバレント修飾制御を目指す創薬研究につなげる
- 7 独自性と新規性に加えて、意外性の高い成果を得たため、今後高い引用頻度が期待できる。

＜今後の研究方針＞

- 1 研究テーマ調書に記載した計画に沿って研究を進める。
- 2 Phaeosphaeride A の構造と活性について調べる。  
金触媒を用いるグルクロニル化を開発する。
- 3 腸管免疫における MHC II ユビキチン化の意義を、経口免疫関与の観点から探索する。腸管における MHC II のユビキチン化酵素の発現制御機構を探索することからヒントを得る。MHC II の輸送機構について、新たなユビキチン化依存性結合分子の同定の為のシステムを構築する。MIR の認識機構について、構造解析への挑戦を続ける。
- 4 様々な TGF- $\beta$  シグナル関連分子の翻訳後修飾とがん進展制御機構の解明を行う。
- 5 多様な IRBIT のコバレント修飾をより精細に解析し、IRBIT を中心とした標的分子ネットワークを明らかにする。
- 6 既知コバレント修飾と新規コバレント修飾の相互作用の解析する。
- 8 PCR 産物の ESI/MS による測定条件を確立し、標準菌株の培養検体の測定を行う。  
抗菌薬に対する耐性株と感受性株の培養検体を用いた菌種・薬剤感受性の PCR/ESI-MS による検出法を確立する。  
感染動物を作成し、血液培養液を用いた検出法を確立する。その結果から、抗菌薬を使用し、治療効果を確認し、臨床検体(血液培養陽性の培養液)を用いた検討を行う。加えて、尿、喀痰、糞便などの非無菌検体についても応用可能か検討する。

＜今後期待される研究成果＞

- 1 コバレント修飾型医薬開発の新規方法論の提案をめざしている。
- 3 腸管免疫に関する新たな制御機構が明らかとなると期待する。さらに、膜タンパク質の脂質二重膜における相互機構、ユビキチン化による輸送機構が明らかとなり、細胞機能制御に関して新たなパラダイムを提唱することが出来ると考える。
- 4 TGF- $\beta$  シグナル関連分子の翻訳後修飾と他のシグナル伝達経路のクロストークによる腫瘍形成制御機構の解明が期待される。
- 5 IRBIT 多重コバレント修飾パターンの解明が期待される。  
中枢神経系疾患の病態生理解明が期待される。  
脂肪細胞分化の微調整機構解明が期待される。  
IRBIT 類縁分子、long-IRBIT の機能解明が期待される。
- 6 新規コバレント修飾によるタンパク質機能制御の発見につながる。
- 8 感染症が疑われた当日に採取した検体から原因菌の同定や保有する耐性因子が迅速に診断できる。

＜自己評価の実施結果及び対応状況＞

学内評価として、毎年昭和薬科大学教育・研究年報に活動報告を行い、冊子並びに web 上で公開して

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

いる。加えて H25, H26, H27 年度末に本プロジェクト主催のハイテクリサーチ報告会を催し、研究プロジェクト参加研究者全員が年次報告を行い、互いに質疑応答を行うことで、プロジェクト方針の再確認を行っている。

#### <外部（第三者）評価の実施結果及び対応状況>

全体の評価としては平成 25 年度、26 年度共に研究計画の妥当性、研究の進捗状況、研究の将来性の全ての面において「特に評価できる」もしくは「評価できる」の評価をいただいた。

またそれぞれの課題においても昨年度より進展が認められ、全体として「評価できる」ものであり、更なる発展を期待する、という評価であった。

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) 質量分析      (2) タンパク質修飾      (3) コバレントモディファイア  
 (4) 金属触媒      (5) 有機金属      (6) 代謝的活性化  
 (7) 神経毒性      (8) PK-PD 解析

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>

- \*1-① Itoh T, Saito T, Yamamoto Y, Ishida H, Yamamoto K. Gram scale synthesis of specialized pro-resolving mediator 17(S)-HDHA using lipoxygenase enhanced by water-soluble reducing agent TCEP. *Bioorg Med Chem. Lett.* 26, 343-345 (2016).
- \*1-⑤ Anami Y, Sakamaki Y, Itoh T, Inaba Y, Nakabayashi M, Ikura T, Ito N, Yamamoto K. Fine tuning of agonistic/antagonistic activity for vitamin D receptor by 22-alkyl chain length of ligands: 22S-Hexyl compound unexpectedly restored agonistic activity. *Bioorganic. Med. Chem.* 23, 7274-81 (2015).
- \*1-①、②、③、④ Egawa D, Itoh T, Yamamoto K. Characterization of covalent bond formation between PPAR $\gamma$  and oxo-fatty acids. *Bioconjugate Chem.* 26, 690-698 (2015).
- \*1-⑤ Anami Y, Itoh T, Egawa D, Yoshimoto N, Yamamoto K. A mixed population of antagonist and agonist binding conformers in a single crystal explains partial agonism against vitamin D receptor: Active vitamin D analogues with 22R-alkyl group. *J. Med. Chem.* 57, 4351-4367 (2014).
- \*1-⑤ Yamamoto K, Anami Y, Itoh T. Development of vitamin D analogues that modulate the pocket structure of vitamin D receptor. *Curr. Top. Med. Chem.* 14, 2378-2387 (2014).
- \*2-①-1 Morita N, Yasuda A, Shibata M, Ban S, Hashimoto Y, Okamoto I, Tamura O. Gold-Catalyzed Synthesis of Cyclic Ethers; Valency-Controlled Cyclization Modes. *Org. Lett.* 2015, 17, 2668-2671.
- \*2-①-2 Morita N, Tsunokake T, Narikiyo Y, Harada M, Tachibana T, Saito Y, Ban S, Hashimoto Y, Okamoto I, Tamura O. Gold(I)/(III)-Catalyzed 2-Substituted Synthesis of Piperidines; Valency-Controlled Cyclization Modes. *Tetrahedron Letters*, 2015, 56, 6269-6272.
- ・Morita N, Kono R, Fukui K, Miyazawa A, Masu H, Azumaya I, Ban S, Hashimoto Y, Okamoto I, Tamura O. BF<sub>3</sub>-Mediated cis-Selective Cycloaddition of O-Silyloxime with Alkenes. *J. Org. Chem.* 2015, 80, 4797-4802.
- \*2-② Kobayashi K, Kobayashi Y, Nakamura M, Tamura O. Establishment of Relative and Absolute Configurations of Phaeosphaeride A: Total Synthesis of ent-Phaeosphaeride A. Kogen H, *J. Org. Chem.* 2015, 80, 1243-1248.
- \*2-③ Ueda T, Inada M, Morita N, Tamura O. Total Synthesis of Maremycins A and D1 Using Chiral and Cyclic Nitron with (E)-3-Ethylidene-1-Methylindolin-2-one. *Heterocycles*, 2015, 90, 1179-1195.

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

- \* 3-④ Mittal SK., Cho KJ, Ishido S, and Roche, PA. IL-10 mediated immunosuppression: March-I induction regulates antigen presentation by macrophages but not dendritic cells. *J Biol Chem.* 2015 Nov 6;290(45):27158-67. doi: 10.1074/jbc.M115.682708. Epub 2015 Sep 25.
- \* 3-④ Cho KJ, Walseng E, Ishido S, and Roche PA. Ubiquitination by March-I prevents MHC Class II recycling and promotes MHC Class II turnover in antigen presenting cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2015 Aug 18;112(33):10449-54. doi: 10.1073/pnas.1507981112. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240324
- Furuta C, Miyamoto T, Takagi T, Noguchi Y, Kaneko J, Itoh S, Watanabe T, Itoh F. TGF- $\beta$  signaling enhancement by long-term exposure to hypoxia in a tumor microenvironment composed of Lewis lung carcinoma cells. *Cancer Sci.* in press.
- Hongu T, Funakoshi Y, Fukuhara S, Suzuki T, Sakimoto S, Takakura N, Ema M, Takahashi S, Itoh S, Kato M, Hasegawa H, Mochizuki N, Kanaho Y. Arf6 regulates tumor angiogenesis and growth through HGF-induced endothelial  $\beta$  1 integrin recycling. *Nat. Commun.* 6:7925 (2015).
- Sakata N, Kaneko S, Ikeno S, Miura Y, Nakabayashi H, Dong X-Y, Dong J-T, Tamaoki T, Nakano N, Itoh S. TGF- $\beta$  signaling cooperates with AT motif-binding factor-1 for repression of the  $\alpha$ -fetoprotein promoter. *J. Signal Transduc.* 2014: 970346 (2014).
- \* 4-① Nakano N, Maeyama K, Sakata N, Itoh F, Akatsu R, Nakata M, Katsu Y, Ikeno S, Vo Nguyen T T, Watanabe Y, Kato M, Itoh S. C18 ORF1: A Novel Negative Regulator of TGF- $\beta$  Signaling. *J. Biol. Chem.*, 289, 12680-12692 (2014).
- Vo Nguyen TT, Watanabe Y, Shiba A, Noguchi M, Itoh S, Kato M. TMEPA1/PMEPA1 enhances tumorigenic activities in lung cancer cells. *Cancer Sci.*, 105: 334-341 (2014)
- \* 5-③、④ Kawaai K, Mizutani A, Shoji H, Ogawa N, Ebisui E, Kuroda Y, Wakana S, Miyakawa T, Hisatsune C, Mikoshiba K. IRBIT regulates CaMKII  $\alpha$  activity and contributes to catecholamine homeostasis through tyrosine hydroxylase phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015, 112, 5515-5520(査読有)
- \* 6-① Osuka K, Watanabe Y, Aoyama M, Nakura T, Matsuo N, Takayasu M. Expression of suppressor of cytokine signaling 3 in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J. Neuroinflamm.* Aug 14; 11(1): 142 (2014)
- \* 6-② Ida T, Sawa T, Ihara H, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kumagai Y, Suematsu M, Motohashi H, Fujii S, Matsunaga T, Yamamoto M, Ono K, Devarie-Baez NO, Xian M, Fukuto JM, Akaike T. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* May 27; 111(21): 7606-11 (2014)
- \* 6-③ Kasamatsu S, Watanabe Y, Sawa T, Akaike T, Ihara H. Redox signal regulation via nNOS phosphorylation at Ser847 in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons. *Biochem J.* Apr 15; 459(2): 251-63. (2014)
- \* 6-④ Takata T, Tsuchiya Y, Watanabe Y. 90-kDa ribosomal S6 kinase 1 is inhibited by S-glutathionylation of its active-site cysteine residue during oxidative stress. *FEBS Lett.* Jun 5; 587(11): 1681-6. (2013)
- \* 6-⑤ Kajiwara A, Tsuchiya Y, Takata T, Nyunoya M, Nozaki N, Ihara H, Watanabe Y. Nitric oxide enhances increase in cytosolic Ca<sup>2+</sup> and promotes nicotine-triggered MAPK pathway in PC12 cells. *Nitric Oxide* Nov 1; 34: 3-9 (2013)
- \* 7-⑤ Anan Y, Kimura M, Hayashi M, Koike R, Ogra Y. Detoxification of selenite to form selenocyanate in mammalian cells. *Chem Res Toxicol*, 28, 1803-1814 (2015).
- \* 7-④ Anan Y, Nakajima G, Ogra Y. Complementary use of LC-ICP-MS and LC-ESI-Q-TOF-MS for selenium speciation. *Anal Sci*, 31, 561-564 (2015).

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

- \*7-③ Ogra Y, Awaya Y, Anan Y. Comparison of accumulation of four metalloids in *Allium sativum*. *Bull Environ Contam Toxicol*, 94, 604-608 (2015).
- \*7-② Anan Y, Yoshida M, Hasegawa S, Katai R, Tokumoto M, Ouerdane L, Łobiński R, Ogra Y: Speciation and identification of tellurium-containing metabolites in garlic, *Allium sativum*. *Metallomics*, 5, 1215-1224 (2013).
- \*7-① Ogra Y, Katayama A, Ogihara Y, Yawata A, Anan Y: Analysis of animal and plant selenometabolites in roots of a selenium accumulator, *Brassica rapa* var. *peruviridis*, by speciation. *Metallomics*, 5, 429-436 (2013).
- ・廣原正宜、濱本知之、寺田綾子、千葉良子、澁谷文則、中村美樹、渡部一宏、大澤友二、戸田潤、串田一樹、高野昭人、北島潤一、萩原幸彦、福森隆次、堀口よし江、濱島肇、田口恭治、昭和薬科大学におけるバイタルサインチェック・フィジカルアセスメント実習－4年次実務実習事前学習と6年次アドバンス実習における評価－、*医療薬学*、査読有、40(10)、567-585 (2014)。⇒*医中誌* 2015214056
- ・濱本知之、芹澤彩香、大槻佳織、川上準子、佐藤憲一、がん分子標的薬副作用の自己組織化マップ(SOM)を用いたビジュアル化と解析、*YAKUGAKU ZASSHI*、査読有、134(10)、1069-1080 (2014)。⇒PMID: 25274218
- ・中村美樹、寺田綾子、渡部一宏、廣原正宜、高野昭人、澁谷文則、田口恭治、濱本知之、堀口よし江、戸田潤、病院実務実習における薬学生の自己評価と指導薬剤師の学生評価の比較による到達度不十分な実習項目の分析、*昭和薬科大学紀要*、査読無、48、29-40 (2014)。⇒*医中誌* 2014237250
- ・寺田綾子、中村美樹、渡部一宏、廣原正宜、高野昭人、澁谷文則、田口恭治、濱本知之、堀口よし江、戸田潤、薬局実務実習における薬学生の自己評価と指導薬剤師の学生評価の比較による到達度不十分な実習項目の分析、*昭和薬科大学紀要*、査読無、48、17-27 (2014)。⇒*医中誌* 2014237249
- ・Watanabe K, Chisima M, Agata K, Hamamoto T: Current status of awareness and implementation of the “Yakuzai-Kanri Summary” in community pharmacies prescribing drugs under the health insurance system in Japan. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci*. 査読有、39(6)、366-374 (2013) ⇒*医中誌* 2014043535
- \*9-① Kazuki Y, Akita M, Kobayashi K, Osaki M, Satoh D, Abe S, Takehara S, Kazuki K, Yamazaki H, Kamataki, T, and Oshimura M. Thalidomide-induced limb abnormalities in a humanized CYP3A mouse model. *Sci.Rep.*, 6, 21419, 2016.
- \*9-② Nishiyama S, Suemizu H, Shibata N, Guengerich F P, and Yamazaki, H. Simulation of human plasma concentrations of thalidomide and primary 5-hydroxylated metabolites explored with pharmacokinetic data in humanized TK-NOG mice. *Chem. Res.Toxicol.*, 28, 2088-2090, 2015.
- \*9-③ Yamazaki H., Kuribayashi S, Inoue T, Honda T, Tateno C, Oofusa K, Ninomiya S, Ikeda T, Izumi T, and Horie T. Zone analysis by two-dimensional electrophoresis with accelerator mass spectrometry of *in vivo* protein bindings of idiosyncratic hepatotoxicants troglitazone and flutamide bioactivated in chimeric mice with humanized liver. *Toxicol.Res.*, 4, 106-111, 2015.
- \*9-④ Murayama N, van Beuningen R, Suemizu H, Guguen-Guillouzo, C, Shibata N, Yajima K, Utoh M, Shimizu M, Chesne C, Nakamura M, Guengerich F P, Houtman R, and Yamazaki H. Thalidomide increases human hepatic cytochrome P450 3A enzymes by direct activation of pregnane X receptor, *Chem. Res.Toxicol.*, 27, 304-308, 2014.
- \*9-⑤ Yamazaki H, Suemizu H, Murayama N, Utoh M, Shibata N, Nakamura M, and Guengerich F P. *In vivo* drug interactions of the teratogen thalidomide with midazolam: Heterotropic cooperativity of human cytochrome P450 in humanized TK-NOG mice. *Chem.Res.Toxicol.*, 26, 486-489, 2013.

### <図書>

・山本恵子. スタンダード薬学シリーズ II 第3巻 化学系薬学II 生体分子・医薬品の化学による理解; SBO17, 18, 33, 34. 東京化学同人 日本薬学会編 pp143-157, pp260-271 2016

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

- ・Osamu Tamura. Geometry-Controlled Cycloaddition of C-Alkoxy-carbonyl Nitrones: Synthetic Studies on Nonproteinogenic Amino Acids; In “Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses” Nagatoshi Nishiwaki Ed.; Wiley; 2014
- ・金田 典雄、伊東 進. 薬学のための分子生物学、金田 典雄、伊東 進(編)、廣川書店、2014
- ・伊東 進、伊東 史子.「第7章 遺伝子工学」、薬学のための分子生物学、金田 典雄、伊東 進(編)、廣川書店、pp256-276、2014
- \* 6-② 渡邊泰男、石井 功、藤 栄治. RSS の生合成系とタンパク質機能制御、細胞工学 34、pp372-376、2015
- ・福永浩司、渡邊泰男. 疾病の回復を促進する薬、放送大学教育振興会、NHK 出版、2013
- ・小椋康光. 化学形態別分析、毒性の科学、熊谷嘉人、姫野誠一郎、渡邊知保編、東京大学出版会、東京、pp. 93-97、2014
- ・小椋康光. 銅、食品中の微量元素、米谷民雄編、日本食品衛生協会、東京、pp. 41-50、2014
- ・濱本知之:P513 生活環境における消毒の概念について説明できる認定指導薬剤師のための「教えるにくいLS課題集」改訂第3版 取り組みにくいSBOsをしっかりと教えよう 課題と解答例集、東京都薬剤師会 実務実習委員会編、東京都薬剤師会、東京、pp62-64、2014
- \* 9-④ Yamazaki, H. Chowdhury, G. and Guengerich, F.P. Activation of Thalidomide to Reactive Metabolites by Autoinduced Human Cytochrome P450 3A Enzymes, with Substrate Cooperativity, and Implications for Development of Analogs. In: Advances in Medicine and Biology, Vol. 93, Ed. L.V. Berhardt, Hauppauge, NY, USA: Nova Science Publishers, Inc, 2016, pp. 23-30.
- \* 9-② Yamazaki, H. Species, Ethnic, and Individual Differences in Human Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes. In: Fifty Years of Cytochrome P450 Research, edited by H. Yamazaki, Tokyo: Springer, 2014, pp. 293-305.

### <学会発表>

- \* 1-① Itoh T, Saito T, Yamamoto K.: Reducing agent promotes hydroxylation of fatty acid by lipoxygenase. The 15th Tetrahedron Symposium(UK)平成26年6月24, 25日
- \* 1-①、②、③、④ 小島拓之、伊藤俊将、江川大地、山本恵子: 生体直交型反応を用いた PPAR $\gamma$ の修飾及び修飾体の X 線結晶構造解析. 第58回日本薬学会関東支部大会(東京)平成26年10月4日
- \* 1-⑤ 吉澤麻美、吉本暢子、穴見康昭、江川大地、伊藤俊将、山本恵子: 側鎖に求電子基をもつビタミンD誘導体の設計と合成. 第57回日本薬学会関東支部大会(東京)平成25年10月
- \* 1-①、② 小島拓之、伊藤俊将、江川大地、山本恵子: 生体直交型反応を指向した PPAR $\gamma$ リガンドの設計と合成. 日本ケミカルバイオロジー学会第8回年会(東京)平成25年6月
- \* 1-①、②、④ 江川大地、伊藤俊将、吉本暢子、山本恵子: PPAR $\gamma$ と脂肪酸の共有結合に関する研究. 日本ケミカルバイオロジー学会第8回年会(東京)平成25年6月
- \* 2-② 小林健一、小林夕貴子、中村美里、田村 修、古源 寛: Phaeosphaeride A の相対および絶対立体配置の決定. 日本薬学会第135年会(神戸)2015年3月25-28日
- \* 2-① 森田延嘉、角掛智紀、原田万由佳、生清雄士、橋本善光、田村 修: 金触媒を利用したピペリジン類の合成: 価数による環化様式の制御. 第40回反応と合成の進歩シンポジウム(東北大学)2014年11月10-11日
- \* 2-① Morita N, Yasuda A, Shibata M, Tamura O. Gold-catalyzed Efficient Synthesis of Cyclic Ethers bearing carbonyl group via Meyer-Schuster Rearrangement and Oxa-Michael Addition. 5th EuCheMS Chemistry Congress (Istanbul, Turkey) 2014年8月31日-9月4日
- \* 2-① 森田延嘉、柴田基拓、安田有沙、佐藤きえ、岡本巖、田村修: 金触媒を利用した環状エーテル類の合

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

成。第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム(九州大学)2013 年 11 月 5-6 日

\* 2-① Morita N, Sato K, Yasuda A, Okamoto I, Tamura O. Gold-catalyzed Efficient Synthesis of Cyclic Ethers bearing Acetylenic Moiety.18th European Symposium on Organic Chemistry (Marseille, France) 2013 年 7 月 7-12 日

\* 3-② 藏本彩、梶川瑞穂、木村美奈子、嶋秀明、井上能博、石戸聡:KSHV ユビキチンリガーゼ MIR による膜貫通ヘリックス間相互作用を介した免疫受容体認識の分子基盤。第 38 回日本分子生物学会年会、2015 年

\* 3-② 梶川瑞穂、加藤功也、木村美奈子、嶋秀明、井上能博、石戸聡:KSHV ユビキチンリガーゼ MIR2 の膜貫通ヘリックス間ループによる CD86 の二重認識機構。第 63 回日本ウイルス学会、2015 年

\* 3-② 梶川瑞穂、Pai-Chi Li、杉田有治、石戸聡:Recognition mode of viral MIR E3 ubiquitin ligase-mediated targeting。第 44 回日本免疫学会学術集会、2015 年

\* 4-⑤ Itoh S(口頭):TMED10 interferes with TGF $\beta$  signaling via its extracellular domain, TGF- $\beta$  meeting in Uppsala, Uppsala, Sweden、平成 27 年 8 月 20~22 日

\* 4-⑤ 木村栄希、加古拳朗、大塚愛理、梅峯乾隆、土屋裕樹、中野なおこ、伊東進(ポスター):TMED10 による TGF- $\beta$  シグナル抑制機構の解析。第 58 回日本薬学会関東支部大会、町田、平成 26 年 10 月 4 日

\* 4-④ 葛祐妃、菊間美咲、大村佳織、高橋悠太、沼生智晴、福田真弓、中野なおこ、池野聡一、伊東進(ポスター):TGF- $\beta$  による CYP1A1 遺伝子発現抑制機構。第 58 回日本薬学会関東支部大会、町田、平成 26 年 10 月 4 日

\* 4-① 中野なおこ、赤津凌介、中田美紀、伊東史子、坂田宜夫、葛祐妃、池野聡一、戸川陽子、伊東進(口頭発表及びポスター):TMPEAI ファミリーによる TGF- $\beta$  シグナル制御機構。第 58 回日本薬学会関東支部大会、町田、平成 26 年 10 月 4 日

\* 4-① 中野なおこ、伊東史子、渡邊幸秀、加藤光保、伊東進(口頭発表及びポスター):TMPEAI ファミリーによる TGF- $\beta$  シグナル抑制機構。第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、平成 26 年 9 月 25 日~27 日

\* 5-① 長谷川尚美、水谷顕洋、柏木舞、遠山卓、濱田浩一、森滉貴:中枢神経系における NBCe1-C の機能について。第38回 日本神経科学大会、神戸国際会議場、2015 年 7 月

\* 5-② 菅井かれん、水谷顕洋、土居孝平、是永理那、加藤大、大島由規、梶山千英、川添綾華、濱田浩一:ミトコンドリアの機能維持における IRBIT の役割。日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月

\* 6-② 渡邊泰男(口頭): 活性イオウ含有分子の分子標的。第 88 回日本薬理学会年会、名古屋、2015 年 3 月 25 日~27 日

\* 6-② Ida T, Sawa T, Ihara H, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kumagai Y, Motohashi H, Fujii S, Matsunaga T, Yamamoto M, Ono K, Fukuto J, Akaike T(ポスター). Metabolism of 8-nitro-cGMP and regulation of electrophilic signaling by reactive sulfur species. The 8th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide 2014 (クリーブランド、アメリカ) 2014 年 6 月 16 日-20 日

\* 6-③ 笠松真吾、渡邊泰男、澤智裕、赤池孝章、居原秀(口頭):nNOS の Ser847 リン酸化を介した NO/ROS レドックスシグナル制御 第14回日本 NO 学会学術集会(佐賀) 2014 年 5 月 16 日-17 日

\* 6-④ 高田剛、土屋幸弘、渡邊泰男(ポスター):S-グルタチオン化による 90-kDa ribosomal S6 kinase 1 の活性制御(Inactivation of 90-kDa ribosomal S6 kinase 1 by S-glutathionylation) 第 13 回日本 NO 学会学術集会 沖縄県医師会館(沖縄) 2013 年 6 月 28 日-29 日

\* 6-⑤ 土屋幸弘、梶原綾、丹生谷真弓、居原秀、渡邊泰男(ポスター):NO による p38 MAPK リン酸化シグナルの増強とそのカルシウムとの関与 第 13 回日本 NO 学会学術集会 沖縄県医師会館(沖縄) 2013 年 6 月 28 日-29 日

\* 7-⑤ Ogra Y. Identification of a novel selenium metabolite in cultured cells and evaluation of its biological function. The International Se Seminar 2014, Busan, Korea, 平成 26 年 10 月

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

- \* 7-① 小椋康光:環境毒性学におけるメタロミクス研究の展開。(日本薬学会学術振興賞受賞講演)日本薬学会第134回年会(熊本)平成26年3月
- \* 7-① Ogra Y. Speciation and imaging of bio trace elements. The 86th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, Yokohama, Japan, 平成25年9月
- \* 7-⑤ Ogra Y. Alternative metabolic pathway of selenium in mammalian cell lines. The 1st Franco-Japanese Workshop on Metallomics, Pau, France, 平成25年7月
- \* 7-② Ogra Y. Identification of novel tellurium metabolites in selenium-accumulating plants. Xth International Society for Trace Element Research in Humans, Tokyo, Japan, 平成25年11月
- \* 9-④ Yamazaki H (口頭). Metabolic Activation of Xenobiotics by Polymorphic Drug-metabolizing Enzymes. 13th Meeting of the Asia Pacific Federation of Pharmacologists, Bangkok, Thailand, February 1-3, 2016
- \* 9-② Yamazaki H (口頭). Comparison of drug oxidations in humans, primates, and rodents. 2015 JSSX / KAPS Joint Session, 30th JSSX Annual Meeting, Tokyo, November 12-14, 2015
- \* 9-④ Yamazaki H. (口頭). Metabolic activation and fate of xenobiotics determined by polymorphic drug-metabolizing enzymes. 19th North American ISSX/ 29th JSSX Annual Meeting, San Francisco, October 19-23, 2014
- \* 9-③ Yamazaki H (口頭). Reactive metabolite formation of drugs by human P450s in chimeric mice with humanized liver. 19th North American ISSX/ 29th JSSX Annual Meeting, San Francisco, October 19-23, 2014
- \* 9-⑤ Yamazaki H (口頭). Impact of human drug-metabolizing enzymes in drug development. 2013 JSSX / KAPS Joint Session, The Pharmaceutical Society of Korea Annual Meeting 2013, Osong, Chungchungbuk-do, Korea, October 17, 2013

### <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

ホームページで公開している場合には、URLを記載してください。

#### <既に実施しているもの>

- 1)平成26年4月3日 第7回ハイテクリサーチセンター成果報告会(於:昭和薬科大学 第一教室)
- 2)小椋康光、岩下雄二、北口隆、鈴木紀行、鈴木和夫。「セレン含有化合物並びにこれを含有する植物及び栄養剤」特許権者:昭和薬科大学、特許第5583401号(平成26年7月25日)
- 3)平成26年8月28日、29日 第1回国際シンポジウム(於:昭和薬科大学 第2講義棟202教室)
- 4)小椋康光、寺田麻里。「テルルを含む土壌等からテルルを回収する方法」特許権者:昭和薬科大学、特許第5660760号(平成26年12月12日)
- 5)平成27年4月3日第8回ハイテクリサーチセンター成果報告会(於:昭和薬科大学 第2講義棟202教室)
- 6)平成27年8月31日、9月1日 第2回国際シンポジウム(於:昭和薬科大学 第2講義棟202教室)
- 7)平成28年4月2日第9回ハイテクリサーチセンター成果報告会(於:昭和薬科大学 記念講堂)
- 8)本学大学広報パンフレットおよび昭和薬科大学ホームページ内 研究プロジェクト・コバレント修飾リサーチ専用ホームページ <http://www.covalent.hrc.shoyaku.ac.jp/>

#### <これから実施する予定のもの>

- 1)平成28年8月31日、9月1日 第3回国際シンポジウム(於:昭和薬科大学)
- 2)平成29年4月 第10回ハイテクリサーチセンター成果報告会(於:昭和薬科大学)
- 3)平成29年度 第4回国際シンポジウム(於:昭和薬科大学)
- 4)平成29年度 第11回ハイテクリサーチセンター成果報告会(於:昭和薬科大学)

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

#### 14 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。また、上記11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付してください。  
該当なし。

#### 15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

##### <「選定時」に付された留意事項>

研究計画遂行能力にやや不安は有るが、薬学分野に相応しい提案である。ただし、何処が真に新しいか不明な点もあり、外部評価を最初から実施すべきである。

##### <「選定時」に付された留意事項への対応>

学外より本プロジェクトの外部評価委員を委嘱し、成果報告会等でプロジェクトへの対する評価を実施している。

##### 【本プロジェクト外部評価委員】

- ・新井 洋由 先生(東京大学大学院薬学研究科衛生化学講座 教授)
- ・荒野 泰 先生(千葉大学大学院薬学研究院分子画像薬品学研究室 教授/薬学研究院長)
- ・夏目 徹 先生(産業技術総合研究所創薬プロファイリング研究センター センター長)
- ・細谷 孝充 先生(東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 生命有機化学分野 教授)

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

## 16 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25年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	51,870	19,426	32,444				
	研究費	25,313	14,301	11,012				
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	12,312	4,338	7,974				
	研究費	27,196	15,540	11,656				
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	38,600	20,923	17,677				
総額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	64,182	23,764	40,418	0	0	0	0
	研究費	91,109	50,764	40,345	0	0	0	0
総計	155,291	74,528	80,763	0	0	0	0	

※ 3年目(または2年目)は予定額。

## 17 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
ハイテクリサーチセンター	H21	566m <sup>2</sup>	-	44	-	0	
実験動物研究施設	H2	860m <sup>2</sup>	-	11	-	0	
機器分析研究施設	H2	451m <sup>2</sup>	-	8	-	0	
RI研究施設	H2	600m <sup>2</sup>	-	11	-	0	
研究棟研究室	H2	4735m <sup>2</sup>	-	43	-	0	

※ 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

0 m<sup>2</sup>

(様式1)

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

《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)				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)				h			
QTOF LC/MSシステム	H25	Agilent 6550	1式	679	h	51,870	32,444 私学助成
セルソーター	H26	SH800	1式	369	h	12,312	7,974 私学助成
				h			
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			

## 18 研究費の支出状況

(千円)

年度	平成 25 年度	テーマ1	積算内訳	
小科目	支出額	主な用途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	6,811	実験用試薬・器具	6,811	
光熱水費				
通信運搬費	1	外部評価者手続き郵送	1	
印刷製本費				
旅費交通費				
報酬・委託料	282	HP作成	202	その他、塩基配列解析80
( )				
計	7,094			
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				
図書				
計	0			
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				
研究支援推進経費				
計	0			

(様式1)

(千円)

年 度	平成 25 年度 テーマ2			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	5,650	実験用試薬・器具	5,650	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料 ( )	1,679	マウスSPF化	818	その他抗体作製等861
計	7,329			
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 5 0 0 万 円 未 満 の も の )				
教 育 研 究 用 機 器 備 品 図 書	2,988	FRPバイオ2000・フィルターユニット式	2,141	オートクレーブBSX-500一式847
計	2,988			
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				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 25 年度 テーマ3			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	7,819	実験用試薬・器具	7,819	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	74	学会参加旅費	74	
報 酬 ・ 委 託 料 ( 諸 会 費 )	9	学会参加費	9	
計	7,902			
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 5 0 0 万 円 未 満 の も の )				
教 育 研 究 用 機 器 備 品 図 書				
計	0			
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				
研究支援推進経費				
計	0			

(様式1)

(千円)

年 度	平成 26 年度 テーマ1			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	7,806	実験用試薬・器具	7,806	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費	40	シンポポスター送付	30	その他抄録送付等10
印 刷 製 本 費	248	シンポ抄録印刷	215	シンポポスター印刷33
旅 費 交 通 費	1,296	シンポ招へい講演者旅費	1,139	その他学会参加旅費等157
報 酬 ・ 委 託 料	556	シンポ講演謝金5名	256	その他HP費用等300
(その他)	31	学会参加費	23	その他実験器具ロート交換8
計	9,977			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	70	シンポジウム学生アルバイト	70	8/31-9/1 2日間延べ10名
教育研究経費支出				
計	70			
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	492	実体顕微鏡SMZ1270 三眼高級透過セット	492	
図 書				
計	492			
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				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 26 年度 テーマ2		
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	7,217	実験用試薬・器具	
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	35	マウス搬送	35
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費			
報 酬 ・ 委 託 料	890	マウス解析	890
( )			
計	8,142		
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			
図 書			
計	0		
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			
研究支援推進経費			
計	0		

(様式1)

(千円)

年 度	平成 26 年度 テーマ3			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	7,793	実験用試薬・器具	7,793	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費	429	論文印刷費	429	
旅 費 交 通 費	32	学会参加旅費	32	
報 酬 ・ 委 託 料 ( 諸 会 費 )	248 13	電子顕微鏡観察 学会参加費	178 13	その他論文掲載料、英文校正70
計	8,515			
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 5 0 0 万 円 未 満 の も の )				
教 育 研 究 用 機 器 備 品 図 書				
計	0			
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				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 27 年度 テーマ1			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	11,197	実験用試薬・器具	11,197	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費	36	シンポポスター送付	36	
印 刷 製 本 費	176	シンポ抄録印刷	176	
旅 費 交 通 費	735	シンポ招へい講演者旅費	735	
報 酬 ・ 委 託 料 ( )	3,168	QTOF LC/MSシステム保守	2,541	その他、シンポ講演謝金、シンポ撮影、HP維持費
計	15,312			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	70	シンポジウム学生アルバイト	70	8/31-9/1 2日間延べ10名
教 育 研 究 経 費 支 出 計	70			
設 備 関 係 支 出 ( 1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の )				
教 育 研 究 用 機 器 備 品 図 書				
計	0			
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				
研究支援推進経費				
計	0			

(様式1)

(千円)

年 度	平成 27 年度 テーマ2			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	15,799	実験用試薬・器具	15,799	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	49	学会参加旅費	49	
報 酬 ・ 委 託 料	934	セルソーター保守	934	
( 諸 会 費 ・ 修 繕 費 )	96	ピペット洗浄機修理	86	その他、学会参加費10
計	16,878			
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 5 0 0 万 円 未 満 の も の )				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
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				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 27 年度 テーマ3			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	6,239	実験用試薬・器具	6,239	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料	101	英文校閲	101	
( )				
計	6,340			
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 5 0 0 万 円 未 満 の も の )				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
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				
研究支援推進経費				
計	0			