

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

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	明治薬科大学	大学名	明治薬科大学
研究プロジェクト名	認知症克服を志向する天然物創薬研究拠点の形成		
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

本邦では認知症患者数が既に 500 万人を超えると推計され、超高齢化を背景に今後も増加が続く見通しである。認知症の原因疾患の中で最も頻度の高いアルツハイマー病はアミロイドベータと呼ばれるペプチドの異常蓄積が発症の引き金となる神経難病である。本疾患の根本的な治療薬は存在せず、画期的な創薬シード化合物の創製が望まれている。本学にはキノコ、海洋生物(ホヤなど)、放線菌など多様かつ独自性の高い天然資源が豊富に蓄積されている。しかし、従来これらの素材は主に個別の研究による限られた範囲で資源利用に留まっていた。本プロジェクトでは、学内の主任研究者 5 名を中心に連携した共同研究チームを組織し、天然物を中心とした上記の資源を活用し、認知症をターゲットとした新規創薬シード化合物の共同開発を目的とした認知症創薬資源研究開発センター(Dementia Drug Resource Development Center: DRC)を創設する。各研究者は独自の候補化合物群を提供し、共通の活性評価系(無細胞系・培養細胞系・モデルマウス)で有望な化合物を選別し、有機化学的な構造変換を通じて活性を最適化していく。化合物の集約によりライブラリーを整備し、多数の化合物を活性測定系に供することが可能になり、統一したアッセイ系を用いることで化合物スクリーニングを効率的に、かつ信頼性高く行うことができる。また、次世代シーケンサー装置等を利用して、分子発現プロファイルによる網羅的な薬効評価や有用微生物のゲノム解析に活用する。本計画遂行により、学内横断的共同研究と若手研究者育成を通じて認知症に対する新薬開発を促進し、本学の社会的貢献を果たすことが期待できる。

3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

本プロジェクトでは、平成 27 年に DRC を創設し、プロジェクト所属 5 研究室のうち 4 研究室が化合物および天然物抽出物を提供し、アミロイドベータ凝集抑制効果とアミロイドベータ産生に関わる酵素である BACE1 の阻害効果の 2 点につき、生物活性を測定した。いずれも初期の選別では無細胞系での活性測定を行い、最終的な評価はアルツハイマー病モデルマウスを用いて行う。BACE1 阻害活性については化合物の細胞内への透過が必要であるため、動物実験の前に培養細胞系での評価を実施した。現在までに、アミロイドベータ凝集抑制については化合物・抽出物計 673 種のうち 99 種で無細胞系での活性を確認した。一方、BACE1 阻害活性については、化合物・抽出物計 823 種のうち 75 種で無細胞系における活性を確認した。次の段階の培養細胞系としては、本研究で新たに作製した HEK-APP-BACE1 細胞(BACE1 活性測定が簡便)と、アルツハイマー病患者 iPS 細胞由来神経細胞(より生理的な条件の測定ができるが処理数が限られる)の 2 種を使用した。両細胞系で BACE1 阻害活性を示した化合物がこれまで 5 種得られている。興味深いことに、得られたヒット化合物には、新規性の高い構造を持つものや、アミロイドベータ凝集抑制と BACE1 阻害の両活性を示し、二重阻害剤となり得るものが見出されており、独自性の高い化合物開発に繋がることが期待できる。今後は、最終評価系としてモデルマウスでの活性測定を行い、効果が得られたものに関しては有力なシード化合物として集中的な開発に取り組む予定である。

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

**平成 27 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 明治薬科大学 2 大学名 明治薬科大学

3 研究組織名 認知症創薬資源研究開発センター

4 プロジェクト所在地 〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1

5 研究プロジェクト名 認知症克服を志向する天然物創薬研究拠点の形成

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
小山 清隆	生薬学	教授

8 プロジェクト参加研究者数 12 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
小山 清隆	生薬学・教授	希少天然由来化合物からの認知症治療創薬へのアプローチ	研究代表者・研究プロジェクト統括およびキノコ類・地衣類・海洋真菌由来のビフラボノイド・イソプレノイド化合物をシードとするアルツハイマー病の新規治療薬の創製
齋藤 直樹	薬化学・教授	海洋天然物を創薬シードとする認知症治療薬の開発	認知症創薬シードとしての海洋生物由来イソキノリン化合物の大量合成法の確立と独自の化合物ライブラリーの構築
古源 寛	医薬分子設計学・教授	アルツハイマー病標的タンパク質構造情報に基づく低分子薬剤設計	アルツハイマー病新規治療薬開発のための創薬シード化合物の探索とタンパク質構造情報に基づく最適化

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

杉田 隆	微生物学・教授	極限微生物由来の抗認知症天然素材および微生物改変による安定供給	アルツハイマー病創薬資源としての微生物ライブラリーの品質保証と安定供給
佐藤 準一	バイオインフォマティクス・教授	NGS ゲノム解析情報とシステムズバイオロジーをフル活用したアルツハイマー病新規創薬標的分子とバイオマーカーの探索	認知症治療薬評価系樹立とNGS解析
紀 嘉浩	バイオインフォマティクス・講師	NGS ゲノム解析情報とシステムズバイオロジーをフル活用したアルツハイマー病新規創薬標的分子とバイオマーカーの探索	認知症治療薬評価系樹立とNGS解析

<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
NGS ゲノム解析情報とシステムズバイオロジーをフル活用したアルツハイマー病新規創薬標的分子とバイオマーカーの探索	バイオインフォマティクス・教授	佐藤 準一	研究代表者・研究プロジェクト統括および認知症治療薬評価系樹立とNGS解析

(変更の時期:平成 29 年 4 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
バイオインフォマティクス・教授	バイオインフォマティクス・教授	佐藤 準一	認知症治療薬評価系樹立とNGS解析

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
希少天然由来化合物からの認知症治療創薬へのアプローチ	生薬学・教授	小山 清隆	キノコ類・地衣類・海洋真菌由来のピフラボノイド・イソプレノイド化合物をリードとするアルツハイマー病の新規治療薬の創製

(変更の時期:平成 29 年 4 月 1 日)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

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
生薬学・教授	生薬学・教授	小山 清隆	研究代表者・研究プロジェクト統括およびキノコ類・地衣類・海洋真菌由来のビフラボノイド・イソプレノイド化合物をシードとするアルツハイマー病の新規治療薬の創製

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
NGS ゲノム解析情報とシステムズバイオロジーをフル活用したアルツハイマー病新規創薬標的分子とバイオマーカーの探索			

(変更の時期:平成 29 年 4 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
	バイオインフォマティクス・講師	紀 嘉浩	認知症治療薬評価系樹立とNGS解析

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

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

【目的・意義】 本邦では認知症患者数が既に 500 万人を超えると推計され、超高齢化を背景に今後も増加が続く見通しである。認知症の原因疾患の中で最も頻度の高いアルツハイマー病は、アミロイドベータと呼ばれるペプチドの異常蓄積が発症の引き金となる神経変性疾患である。本疾患の根本的な治療薬は存在せず、画期的な創薬シード化合物の創製が望まれている。本学にはキノコ、海洋生物由来天然物、放線菌など多様かつ独自性の高い創薬資源が蓄積されている。しかし、従来これらの素材は主に個別の研究による限られた範囲での資源利用に留まっていた。本プロジェクトでは、天然物及び関連化合物群を有効に活用し、認知症をターゲットとした新規創薬シード化合物の共同開発を目的とする。生物系・化学系研究室がそれぞれの専門を活かし知識と技術を提供し合うことで、新たな学内横断的研究拠点として持続的な共同研究の基盤を形成し、認知症に対する新薬開発を促進することで、本学の社会的貢献を果たすとともに、次世代を担う若手研究者・学生の育成を図る。

【計画】 本プロジェクトでは、各研究室が独自の候補化合物群を提供し、共通の活性評価系(無細胞系・培養細胞系・モデルマウス)で有望な化合物を選別し、有機化学的な構造変換を通じて活性を最適化していく。化合物の集約によりライブラリーを整備し、多数の化合物を活性測定系に供することが可能になり、統一したアッセイ系を用いることで化合物スクリーニング(選別)を効率化する。また、多数の検体から有望な化合物を選別することで、信頼性の高いヒット化合物を得ることができる。サンプルとしては各研究室が新たに抽出・精製した化合物・抽出物を中心とするが、各研究室が既に保有する研究資源ライブラリーも合わせて用いる。モデルマウス使用時には、次世代シーケンサー装置等を活用して、分子発現プロファイルによる網羅的な薬効評価を行う。さらに、プロジェクトの主軸となる上記の化合物開発研究と並行して、各参加研究室では化合物ライブラリーの拡充やサンプル供給の効率化、あるいは抗認知症活性の実験系の充実化に関わる個別研究も推進する。具体的には、新規化合物の合成によるライブラリーの拡充、各合成段階の最適化による総収量の向上、大量供給手段の開発、有用微生物のゲノム解読による生合成遺伝子経路の特定、培養細胞における化合物アッセイ系の樹立、患者由来組織サンプル・疾患モデル細胞・疾患モデルマウスにおけるバイオマーカーの発見などが挙げられる。これらを通じて、化合物ライブラリーや実験系の質の向上を試みる。

(2) 研究組織

本研究では明治薬科大学の 5 つの研究室が認知症創薬資源研究開発センター(DRC)を構成し、抗認知症活性化合物の開発を行う。うち 4 研究室から海洋生物由来天然アルカロイドおよびポリフェノール誘導体(齋藤)、ビフラボノイドライブラリー・キノコ(小山)、合成品・植物由来抽出物(古源)、放線菌(杉田)の提供を受け、BACE1 阻害活性試験(佐藤、紀)とアミロイドベータ凝集抑制試験(小山、齋藤)による活性評価を行う。各研究室の教員(計 12 名)に加えて、新たに雇用した DRC 専属博士研究員 2 名、研究技術者を 2 名、研究補助者 2 名、事務補助者 1 名を含む体制である(3 年度延べ人数、派遣労働者を含む)。また、大学院生が各年度 15 名程度研究に参加している。研究運営組織として、学内の教職員 10 名で構成される DRC 運営委員会を設立した。必要に応じて DRC 運営会議を開催し、プロジェクトの進捗状況の確認および研究方針の協議を行うことで情報共有を図る。

(3) 研究施設・設備等

研究施設：(全て明治薬科大学・研究棟)

- ① DRC 所属研究室の実験スペース(165 m² x 5 研究室、使用者計 30 名)
- ② 機器分析センター(占有 12 m²、使用者 3 名)
- ③ 動物研究施設の一部(占有 3 m²、使用者 3 名)。

研究設備： 機器分析センターに設置

- ① Illumina 次世代シーケンサー(NGS)解析装置 MiSeq、通算利用時間 3000 時間
- ② Bio-Rad Bio-Plex MAGPIX システム、通算利用時間 60 時間

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

(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>

プロジェクト所属5研究室のうち4研究室が化合物または天然物抽出液を作製した。これらを用いてアミロイドベータ凝集抑制効果とアミロイドベータ産生に関わる酵素 BACE1 の阻害効果の2点について生物活性を評価した。いずれも初期段階の選別では無細胞系での活性測定を行った。最終的な化合物評価はアルツハイマー病モデルマウス (APP<NL-G-F>ノックインマウス、理化学研究所より供与)を用いて行う。BACE1 阻害活性については化合物の細胞内への透過が必要であるため、動物実験の前に培養細胞系での評価を実施する必要がある。各測定の結果は、サンプルを提供した研究室に随時フィードバックし、新たな候補化合物の合成や精製の参考情報として提供する。各研究室は随時、活性化合物の誘導体展開を行い、より高活性の化合物の取得を試みる。

全体像としては、現在までに、アミロイドベータ凝集抑制については化合物 105 種のうち 31 種、抽出物 568 種のうち 68 種が無細胞系での活性を示した(計 673 種のうち 99 種)。一方、BACE1 阻害活性に関しては、化合物 245 種のうち 50 種、抽出物 578 種のうち 25 種で無細胞系における活性を確認した(計 823 種のうち 75 種)。次いで培養細胞系で活性評価した。培養細胞系としては本研究で新たに作製した HEK293-APP-BACE1 細胞 (BACE1 活性測定が簡便)と、市販のアルツハイマー病患者 iPS 細胞から分化誘導で作製した神経細胞 (AD-iPS 神経細胞:生理的な条件で測定ができるが、処理数が限られ実験に3週間程度の期間を要する)の2種を使用した。まず、HEK-APP-BACE1 細胞系で活性を示した化合物は8種、抽出物は1種と、無細胞系でのヒットから数を絞ることができた。さらに、次の AD-iPS 神経細胞で BACE1 阻害活性を示した化合物がこれまで5種得られた。今後、マウスモデルでの評価を行い、有力なリード化合物として集中的な開発研究に進む予定である。興味深いことに、得られたヒット化合物には、新規の骨格・構造を持つものや、アミロイドベータ凝集抑制と BACE1 阻害の両活性を示し、二重阻害剤となり得るものが見出されており、独自性の高い化合物開発に繋がるのが期待できる。また、若手研究者の育成面では、若手教員や大学院生による原著論文発表(筆頭著者それぞれ12報と8報)の他、DRC 博士研究員および大学院生が多数の学会発表を行った。以下、各研究者の成果と進捗状況を記す。

佐藤・紀は他研究室から提供された天然物由来抽出エキスおよび純化学合成品に関して、BACE1 阻害活性を無細胞アッセイ系で測定した。BACE1 阻害アッセイのための細胞系として、アミロイド前駆体タンパク質 (APP)遺伝子と BACE1 遺伝子を導入し、両者を安定発現する HEK293 細胞株(HEK293-APP-BACE1 細胞)を樹立した(*1)。BACE1 活性により本細胞から培養液中に遊離する APP 切断断片を検出することで活性を評価した。市販 BACE1 阻害剤を用いたところ、無細胞系で活性を示しながら本細胞系では不活性の化合物が存在したため、培養細胞系による評価の重要性が確認された。この細胞で活性を示した化合物を、アルツハイマー病患者由来 iPS 細胞から分化した神経細胞(AD-iPS 神経細胞、リプロセルより購入)を用い、培養液に分泌されるアミロイドベータを ELISA 法で定量することで活性評価した。さらに、第3世代アルツハイマー病モデルマウスとして知られる APP<NL-G-F>ノックインマウスを導入し、評価系として使用するための予備実験を行った。また、バイオマーカー探索として、軽度認知障害と正常対照のヒト血漿中の microRNA 発現プロファイルを比較し、前者に特徴的な microRNA 発現パターンを見出した(*2-5)。アルツハイマー病リスク遺伝子 TREM2 の新規アイソフォームを発見し、TREM2 発現量制御機構を明らかにした(*6-9)。

齋藤は、タイの海洋生物由来天然物および関連化合物、薬用植物由来生物活性天然物あるいは合成品を生物活性試験に提供した。また、約7割の化合物についてアミロイド凝集抑制試験を実施した。その結果、レスベラトロール誘導体および青色海綿由来イソキノリンアルカロイド誘導体から、アミロイド凝集ベータ抑制活性を持つ化合物計26種(一部は特許化合物に匹敵)を得ることができた(*10-13)。また、レスベラトロール誘導体からは無細胞系および培養細胞系で BACE1 阻害活性を持つ化合物も得られた(YKK-4, YKK-6 と仮称)。このうち YKK-4 は AD-iPS 神経細胞で弱いながらも有意な BACE1 阻害効果を示したため、今後、構造最適化による活性増強が見込まれる有望な化合物であると考えられた。さらに微生物学研究室が保有する放線菌を培養後、酢酸エチル、クロロホルム、1-ブタノールで順次抽出して抽出エキス(各146種)を作製し、生物活性スクリーニングに提供した。この中で最も有望な菌株について、大量培養液からの活性化合物の分離同定を試みている。

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

古源は真菌由来生理活性物質フェオスフェリドAとその類縁体を合成し、生物活性試験に提供した。これまで天然物のフェオスフェリドAの立体構造は一部不明であったが、全合成に世界で初めて成功し、絶対立体配置を含めその構造を確定した(*14, 15)。エポキシ- γ -ラクタム環を有する真菌由来天然物 L-755,807 は、その相対構造および絶対構造が不明であったため、可能な全ての立体異性体4種の合成に成功し、そのうち一つが天然物であることからその構造を決定した。さらに、合成した4種の化合物がいずれもアミロイド凝集抑制活性を持つことを見出し、天然物の鏡像異性体が最も強い活性を示すことを明らかにした(*16-19)。また、これまでアシルグリセロールアシル転位酵素(DGAT)阻害剤の化合物設計および合成研究を行ってきたが、その過程で得られた化合物ライブラリーを BACE1 阻害活性試験に供したところ、DGAT 活性を持たない9個の化合物が新たに BACE1 阻害活性を示すことが確認された(*20, 21)。そこで、これらを元にさらに誘導体を作製したところ、AD-iPS 神経細胞において活性を示す化合物(KS-39 と仮称)が得られた。現在、さらなる活性向上を目指して KS-39 誘導体の合成を継続して展開している。

杉田は研究室保有の放線菌カルチャーコレクションから未分類菌株を選択し、その二次代謝産物を提供した。そのためにまず、微生物培養上清の供給から活性探索までの工程を効率的にルーチン化できる体制を整備し、次いで培養液を大量供給する系を構築した。得られた培養上清は、齋藤の元で抽出エキスの作製に供し、抗認知症活性試験に提供した。これまでに菌株146種から酢酸エチル、クロロホルム、1-ブタノールでの順次抽出により、計438種の抽出物が得られた。これらのうち、63種でアミロイドベータ凝集抑制活性、12種で無細胞系での BACE1 阻害活性が確認された。この中で、強力なアミロイドベータ凝集抑制活性と HEK293-APP-BACE1 細胞での BACE1 阻害活性を同時に示す微生物(YK-36 株)を最終的に選択した。DRC 研究設備である次世代シーケンサーを用いてこの微生物のゲノム解析を行った結果、*Streptomyces* sp.と同一種、バイオマイシン生合成経路を有していることも判明した。現在、YK-36 株の大量培養により、活性本体の単離と構造決定を試みている。

小山はキノコ抽出物と研究室ライブラリーのビフラボノイド化合物を生物活性試験に提供した。また、アミロイドベータ凝集抑制試験の約3割を実施した。キノコ抽出物122種を作製し、このうち52種でアミロイドベータ凝集抑制活性が、6種で BACE1 阻害活性が検出された。BACE1 阻害活性を示したウツロベニハナイグチ抽出液から、活性を指標に化合物を分離精製した結果、BACE1 阻害活性を有する複数の化合物が得られ、このうち一部は新規化合物であった(*22)。一方、アミロイドベータ凝集抑制活性を示したヌメリアイタケ抽出物からは2種の活性化合物(SY-5、SY-6 と仮称)が得られ、うち一つが新規化合物であった。さらに、これら2種はともに BACE1 阻害活性も有しており、二重阻害剤としての開発が期待できる(*23-25)。また、ビフラボノイド化合物群は小山の先行研究から無細胞系で BACE1 阻害活性を持つことが明らかになっていた。今回、これらを培養細胞系で活性評価したところ、2種の化合物が AD-iPS 神経細胞で活性を示した。今後、マウスでの活性評価の結果から優先する化合物を決定するとともに、各種活性化合物の構造活性相関を明らかにする。

【達成度】アミロイドベータ凝集抑制活性および BACE1 阻害活性の試験についてはいずれもマウスでの効果の確認が最終目標であるが、現在、その直前の段階まで到達した。事業4年度においてマウスでの活性評価の結果が得られる見込みであり、全体として順調に進行していると考えている。本研究では、材料とする化合物・抽出物の中に目的の活性を持つものがどの程度存在するか不明であるという不確定要素があったが、幸い、想定よりも多くのヒットを早期に得ることができた。また、事業開始時には未整備だった培養細胞での評価系も概ね予定通りの期間で樹立できたため、順調な計画進行に繋がった。これまでに、既存の特許化合物と同等の強力なアミロイド凝集抑制効果を持つ化合物と、培養細胞で市販 BACE1 阻害剤に匹敵する効果を示す化合物が得られた。

<特に優れた研究成果>

① 多環式ウレア誘導体から新規性の高い構造を持った化合物群がヒットし、構造の化学変換により活性が上昇した化合物(KS-39)が得られた(*20,21)。この化合物は無細胞系だけでなく、HEK-APP-BACE1 細胞でも阻害効果を示し、さらに AD-iPS 神経細胞でも陽性対象として用いた市

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

販の BACE1 阻害剤 KMI-429(和光純薬)と同等の活性を示した。

② ヌメリアイトケ(キノコ)のメタノール抽出物から、アミロイドベータ凝集抑制活性と BACE1 阻害活性の両者を合わせ持つ、二重阻害剤の候補化合物が2種類得られた(SY-5,SY-6)(*23-25)。このうち SY-5 は AD-iPS 神経細胞でも活性を示し、特に有望な化合物であると考えられる。

③ アルツハイマー病リスク遺伝子として最近注目されている TREM2 に関して、新規のスプライシングパターンの存在とそれを介したタンパク質発現量調節機構を明らかにした(*6-9)。この発見に際し TREM2 発現量の人工制御を行ったが、この知見を元にしてアルツハイマー病の病態改善法を開発できる可能性がある。なお、本成果を発表した大学院生は博士後期課程に進学した。

④ 大学院生によるレスベラトロール関連化合物群のアミロイドベータ凝集抑制活性に関する発表が、日本薬学会第 138 年会の講演ハイライトに選出された(533 件中、採択は 5 件)(*13)。

<問題点とその克服方法>

これまでの化合物選別の過程では無細胞系と培養細胞系での評価を実施したが、これらで活性が確認された化合物でも、生体内で有効性を示さない可能性がある。この大きな要因が ADMET、すなわち化合物の吸収(absorption)、分布(distribution)、代謝(metabolism)、排泄(excretion)、毒性(toxicity)であり、これらの不適合が臨床試験で候補薬が脱落する要因の 7 割を占める。これまでの有望化合物は培養細胞での実験で明らかな細胞毒性は示していないものの、それ以外の ADME の特性については不明な点が多い。この点を改善し、候補化合物の最適化を進めるために、AMED(日本医療研究開発機構)の創薬支援事業である BINDS(創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム)によるコンサルテーションをなるべく早期に受け、候補化合物の ADMET 特性の解明と共に、構造変換による活性と ADMET 特性の最適化を進め、生体内でも有効な化合物の創製を目指す。

<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 アルツハイマー病前駆病態である MCI(軽度認知障害)と正常対照の血漿中の microRNA を定量的に解析した。その結果、hsa-miR-191 と hsa-miR-101 のペアおよび hsa-miR-103 と hsa-miR-222 のペアを用いると、MCIを診断可能なことを見出した(*2-5)。これらの microRNA のペアはアルツハイマー病早期診断の新規バイオマーカーとなる可能性がある。

② 高い BACE1 阻害活性またはアミロイドベータ凝集抑制活性を示した化合物については、明治薬科大学知的財産管理運営委員会を介して、特許申請を視野に入れて事業を展開する。

③ 本プロジェクトで供試した菌株の大部分にゲノム情報を付加したため、付加価値の高いバイオリソースとなる。さらに、抗認知症活性を示す物質を産生する微生物の一部は分類学的な新種であったことから、単なる物質特許のみならず微生物特許取得の可能性もある。

④ 本プロジェクトで単離した化合物ライブラリーは抗認知症活性以外にも有用な生物活性を有する可能性があり、今後、他分野での創薬研究においても貴重な研究資源として活用が見込まれる。

<今後の研究方針>

現在、培養細胞で BACE1 阻害効果が得られている候補化合物をアルツハイマー病モデルマウス(APP<NL-G-F>ノックインマウス)に投与し、生体での効果を判定する。アミロイドベータ凝集抑制活性化合物は多数得られているが、BACE1 との二重阻害活性を持つものを優先し、次いで抑制効果の強い化合物を検討する。投与には、脳内インジェクションを用い、まずは血液脳関門の影響を回避した状態で行う。ここで活性を示す化合物は、ADMET 特性と脳内移行性に問題が無ければ、生体脳でも有効性を示す可能性が高い。この化合物をリード化合物候補として、上述の BINDS(創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム)による支援を受け、ADMET 特性の評価と、化学構造最適化についての方針策定を行う。得られた方針に従い、化学構造変換を施した誘導体を多数合成し、再度、活性評価することで最適な開発候補化合物を得る。また、現在も新たな化合物が提供されているので、順次、活性測定を行い、有望なものがあればマウスにおける評価まで進めていく。

<今後期待される研究成果>

これまで AD-iPS 神経細胞で最も強い BACE1 阻害活性を示した化合物(KS-39)に関しては、マウ

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

スでの活性が確認できれば、リード化合物として重点的な開発の対象とする。また、複数の化合物でアミロイドベータ凝集抑制効果とBACE1 阻害活性を示すことが判明し、AD-iPS 神経細胞でも活性を示すものも得られている。これらの化合物の二重阻害活性は本プロジェクトで独自に得られたユニークな活性であり、その分子機構は創薬の観点のみならず学術的にも新規性が高い。これらの化合物も、モデルマウスでの評価により、薬剤開発もしくは学術的追究の重点化のいずれかを判断し、それぞれ特許取得または論文発表として成果を出したい。また、放線菌(YK-36 株と仮称)の抽出物は強力な BACE1 阻害活性およびアミロイドベータ凝集抑制活性を有しており、現在、この活性成分の分離・精製を進めている。この菌株に関しては既にゲノム配列の解析から種同定を行っており、事業終了時までには活性成分を同定・構造決定し、特許の出願を目指す。

<自己評価の実施結果及び対応状況>

各年度末に研究者毎に費用対効果の観点を含めた自己評価を実施した結果、アッセイの進捗が遅い点およびサンプル供給に時間を要している点が問題として挙げられた。また学内研究評価委員として学長及び副学長、事務局長の3名に研究成果の評価を依頼した結果、「学内共同研究の連携強化と発展が必要である」との意見が出された。これらの問題点に対応するため、研究室の連携方法を見直し、エキス抽出-活性測定-化合物単離-構造決定-活性再測定のサイクルが円滑に進むようにDRC内の役割分担を見直すことで連携体制を改善した。具体的には、初年度においては小山の研究室が生物活性測定を全て担っていたが、2年度目に専属の研究技術者を追加し、生物活性試験の担当とすることでアッセイが迅速化された。3年度目にはさらに新加入したDRC博士研究員1名が生物活性試験の過半数を分担し、処理数を大幅に増加させることができた。以上の取り組みを反映して、初年度よりも3年度目において雇用にかかる人件費等(支払手数料含む)への配分が増加した。

<外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況>

これまで2回に渡り外部評価を受けた。外部評価委員を慶應義塾大学薬学部医薬品化学研究室増野匡彦教授、千葉大学名誉教授五十嵐一衛博士に委嘱し、研究成果の評価を受けた。2回とも研究費の配分に関しては特に指摘事項はなかった。

【第1回の評価(平成28年6月)】五十嵐委員からは「5研究グループがより一層綿密に連携し、5年以内に臨床応用可能な抗認知症のリード化合物が取得される事を強く切望する」との意見が出された。増野委員からは「スクリーニング系を確立し、学内共同研究を推進して構造活性相関を検討することが早い段階から必要である」との意見が出された。また「論文発表など、研究成果の公表を積極的に行っている点は評価できる」との講評もあった。【対応】研究者間の連携とチーム内の連携の改善に関しては、上記の自己評価でも問題となったため、対応は前述の通りである。スクリーニング系の確立に関しては、紀が研究補助者と共に培養細胞系でのアッセイ系を樹立し、実際のスクリーニングでの使用に至った。また、構造活性相関研究はヒット化合物が得られた時点で、他の化合物の進行を待たずに可能なものから開始した。この結果、2年度目に得られた初期のヒット化合物から、構造活性相関研究を経て、同年度内に活性が数倍~20倍程度上昇した誘導体を得られた。

【第2回の評価(平成29年12月)】五十嵐委員からは「研究は基礎研究、応用研究共に順調に進展している。この研究より、効果的な抗認知症薬が開発される事を大いに期待している。」との評価が得られた。増野委員からは「5年間の研究期間内に成果を上げるにはリード化合物の絞り込みと最適化、ならびにAD患者iPS細胞やADモデルマウスでのアッセイ系の確立が次に必要である。またAD患者iPS細胞やADモデルマウスでのアッセイにかける候補化合物の選択には活性だけでなく、膜透過性や代謝等の検討が必要であり、この点も考慮する必要がある。」との評価が得られた。【対応】事業3年目にはAD-iPS神経細胞のアッセイ系を確立し、既に化合物の評価に用いている。また、同年度にはADモデルマウスを導入し、これまでに化合物投与の予備実験を行った。今後は候補化合物の評価に移行できる。候補化合物の薬物動態毒性(ADMET)に関しては、事業4年目に創薬等先端技術支援プラットフォーム(BINDS)を通じ、化合物のADMETや物性測定を担当する創薬機構構造展開ユニットの支援を得て、化合物の評価と薬効改善を進める方針である。

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

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) アルツハイマー病 (2) 天然物創薬研究 (3) キノコ
 (4) 放線菌 (5) 海洋生物 (6) 次世代シーケンサー
 (7) アミロイドベータ凝集抑制 (8) BACE1 阻害剤

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>

佐藤・紀

1. Satoh J, Kino Y, Niida S. MicroRNA-Seq data analysis pipeline to identify blood biomarkers for Alzheimer's disease from public data. *Biomark Insights*, 10, 21-31 (2015) (*2)
2. Satoh J, Asahina N, Kitano, Kino Y. Bioinformatics data mining approach indicates the expression of ChIP-Seq-based HIF-1alpha target genes in periplaque lesions of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*, 6, 159-169 (2015)
3. Satoh J, Kino Y, Motohashi N, Ishida T, Yagishita S, Jinnai K, Arai N, Nakamagoe K, Tamaoka A, Saito Y, Arima K. Immunohistochemical characterization of CD33 expression on microglia in Nasu-Hakola disease brains. *Neuropathology*, 35, 529-537 (2015)
4. Satoh J, Asahina N, Kitano S, Kino Y. Legumain is expressed on macrophages in active demyelinating lesions of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*, 6, 304-305 (2015)
5. Satoh J, Asahina N, Kitano S, Kino Y. A comprehensive profile of ChIP-Seq-based Olig2 target genes in motor neuron progenitor cells suggests the possible involvement of Olig2 in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis*, 7, 1-14 (2015)
6. Kitano S, Kino Y, Yamamoto Y, Takitani M, Miyoshi J, Ishida T, Saito Y, Arima K, Satoh J. Bioinformatics data mining approach suggests coexpression of AGTPBP1 with an ALS-linked gene C9orf72. *J Cent Nerv Syst Dis*, 7, 15-26 (2015)
7. Satoh J, Kino Y. Expression profiles of RNA-Seq-based grey matter-specific genes versus white matter-specific genes in grey matter lesions of multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*, 6, 289-298 (2015)
8. Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Miyazaki H, Akagi T, Hashikawa T, Doi H, Takumi T, Hicks G, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS deficiency causes behavioral and pathological abnormalities distinct from amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun*, 3, 24 (2015)
9. 佐藤準一 : 特集 II 知っておきたい神経疾患. 那須ハコラ病. *精神科*, 26, 138-144 (2015)
10. 佐藤準一 : 那須ハコラ病とミクログリア. *Clinical Neuroscience*, 33, 1400-1405 (2015)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

11. Satoh J, Kino Y, Asahina N, Takitani M, Miyoshi J, Ishida T, Saito Y. TMEM119 marks a subset of microglia in the human brain. *Neuropathology*, 36, 39-49 (2016)
12. Satoh J, Takitani M, Miyoshi J, Kino Y. RNA-Seq data mining approach identifies opalin as a reliable marker for myelinating oligodendrocytes. *Clin Exp Neuroimmunol*, 7, 66-68 (2016)
13. Satoh J, Takitani M, Miyoshi J, Kino Y. RNA-Seq data analysis identifies the comprehensive profile of in vivo interferon-beta-stimulated genes (ISGs) in multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*, 7, 39-51 (2016)
14. Satoh J, Tosaki Y, Sakai K, Yanaizu M, Kino Y. P2Y12 expression on microglia in the human brain. *Clin Exp Neuroimmunol*, 7, 366-368 (2016)
15. Satoh J, Yanaizu M, Tosaki Y, Sakai K, Kino Y. Targeted sequencing approach to identify genetic mutations in Nasu-Hakola disease. *Intractable Rare Dis Res*, 5, 269-274 (2016)
16. Satoh J, Yanaizu M, Tosaki Y, Sakai K, Kino Y, Ishida T, Saito Y. Expression of gp91phox and p22phox, catalytic subunits of NADPH oxidase, on microglia in Nasu-Hakola disease brains. *Intractable Rare Dis Res*, 5, 275-279 (2016)
17. Kayano M, Higaki S, Satoh J, Matsumoto K, Matsubara E, Takikawa O, Niida S. Plasma microRNA biomarker detection for mild cognitive impairment using differential correlation analysis. *Biomark Res*, 4, 22 (2016) (*3)
18. Kino Y, Washizu C, Kurosawa M, Yamada M, Doi H, Takumi T, Adachi H, Katsuno M, Sobue G, Hicks GG, Hattori N, Shimogori T, Nukina N. FUS/TLS acts as an aggregation-dependent modifier of polyglutamine disease model mice. *Sci Rep*, 6, 35236 (2016)
19. 佐藤準一. 那須・ハコラ病の脳分子病態. *BRAIN AND NERVE*, 68, 543-550 (2016).
20. 佐藤準一. 那須・ハコラ病の病態と診断基準. 指定難病最前線. *新薬と臨牀*, 65, 76-81 (2016).
21. Satoh J, Yanaizu M, Tosaki Y, Sakai K, Kino Y. RNA-Seq data analysis identifies a difference in gene expression profile between microglia and astrocytes following LPS-induced neuroinflammation. *Clin Exp Neuroimmunol*, 8, 60-62 (2017)
22. Oyanagi K, Kinoshita M, Suzuki-Kouyana E, Inoue T, Nakahara A, Asakawa M, Arai N, Satoh J, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Ishihara K, Kawamura M, Ishizawa K, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda S. Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease: Lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. *Brain Pathol*, 27, 748-769 (2017)
23. Satoh J, Kino Y, Yanaizu M, Tosaki Y, Sakai K, Ishida T, Saito Y. Expression of GPR17, a regulator of oligodendrocyte differentiation and maturation, in Nasu-Hakola disease brains. *Intractable Rare Dis Res*, 6, 50-54 (2017).

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

24. Satoh J, Kino Y, Yanaizu M, Tosaki Y, Sakai K, Ishida T, Saito Y. Microglia express ABI3 in the brains of Alzheimer's disease and Nasu-Hakola disease. *Intractable Rare Dis Res*, 6, 262-268 (2017).
25. Tabata E, Kashimura A, Wakita S, Ohno M, Sakaguchi M, Sugahara Y, Kino Y, Matoska V, Bauer PO, Oyama F. Gastric and intestinal proteases resistance of chicken acidic chitinase nominates chitin-containing organisms for alternative whole edible diets for poultry. *Sci Rep*, 7, 6662 (2017)
26. Satoh J. Gene expression profiles of M1 and M2 microglia characterized by comparative analysis of public datasets. *Clin Exp Neuroimmunol*, 9, 124-138 (2018)
27. Satoh J, Kino Y, Yanaizu M, Saito Y. Alzheimer's disease pathology in Nasu-Hakola disease brains. *Intractable Rare Dis Res*, 7, 32-36 (2018)
28. Yanaizu M, Sakai K, Tosaki Y, Kino Y, Satoh J. Small nuclear RNA-mediated modulation of splicing reveals a therapeutic strategy for a TREM2 mutation and its post-transcriptional regulation. *Sci Rep*, 8, 6937 (2018) (*6)

齋藤

29. Kimura S, Kawai S, Azuma M, Umehara Y, Koizumi Y, Yokoya M, Saito N. Synthetic studies on saframycin antibiotics: An improved synthesis of tricyclic lactam intermediate and construction of the core ring system of saframycin A. *Heterocycles*, 90, 327-343 (2015)
30. Yokoya M, Kobayashi K, Sato M, Saito N. Chemistry of renieramycins. Part 14: Total synthesis of renieramycin I and practical synthesis of cribrostatin 4 (renieramycin H). *Marine Drugs*, 13, 4915-4933 (2015)
31. Sirimangkalakitti N, Yokoya M, Chamini S, Chanvorachote P, Plubrukarn A, Saito N, Suwanborirux K. Synthesis and absolute configuration of acanthodendrilline, a new cytotoxic bromotyrosine alkaloid from the Thai marine sponge *Acanthodendrilla* sp. *Chem Pharm Bull*, 64, 258-262 (2016)
32. 横屋正志、齋藤直樹. 抗腫瘍活性レニエラマイシン海洋天然物の化学的研究. *有機合成化学協会誌*, 73, 723-736 (2015)
33. Yokoya M, Fujino A, Yaguchi A, Yamazaki M, Saito N. Practical synthesis of tricyclic lactam model of antitumor renieramycin-saframycin natural products. *Heterocycles*, 93, 802-815 (2016).
34. Sirimangkalakitti N, Yokoya M, Chamni S, Chanvorachote P, Plubrukarn A, Saito N, Suwanborirux K. Synthesis and Absolute Configuration of Acanthodendrilline, a New Cytotoxic Bromotyrosine Alkaloid from Thai Marine Sponge *Acanthodendrilla* sp. *Chem Pharm Bull*, 62, 258-262 (2016)
35. Yokoya M, Toyoshima M, Suzuki T, Le V. H, Williams R. M, Saito N. Stereoselective Total

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

- Synthesis of (-)-Renieramycin T. *J Org Chem*, 81, 4039-4047 (2016)
36. Toyoshima R, Mori N, Suzuki T, Lowtangkitcharoen W, Suwanborirux K, Saito N. Chemistry of Ecteinascidins. Part 5. An Additional Proof of Cytotoxicity Evaluation of Ecteinascidin 770 Derivatives. *Chem Pharm Bull*, 64, 966-969 (2016)
37. Sirimangkalakitti N, Chamni S, Charupant K, Chanvorachote P, Mori N, Saito N, Suwanborirux K. Chemistry of Renieramycins. Part 15. Synthesis of 22-O-ester Derivatives of Jorunnamycin A and Their Cytotoxicity against Non-small Lung Cancer Cells. *J Nat Prod*, 79, 2089-2093 (2016)
38. Pinkhien T, Maiuthes A, Chamini S, Suwanborirux K, Saito N, Chanvorachote P. Bishydroquinone Renieramycin M Induced Human Lung Cancer Cell Apoptosis through Mitochondria-dependent Pathway. *Anticancer Res*, 36, 6327-6333 (2016)
39. Puksasook T, Kimura S, Tadtong S, Jiaranakulwanitch J, Pratingdejkul I, Kitphati W, Suwanborirux K, Saito N, Nukoolkarn V. Semisynthesis and biological evaluation of prenylated resveratorol derivatives as multi-targeted agents for Alzheimer's disease. *J Nat Med*, 71, 665-682 (2017) (*10)
40. Maiuthed A, Pinkhien T, Chamni S, Suwanborirux K, Saito N, Petpiroon N, Chanvorachote P. Apoptosis inducing effect of hydroquinone-5-O-Cinnamoyl ester analog of renieramycin M on non-small cell lung cancer cells. *Anticancer Res*, 37, 6259-6267 (2017)
41. Saito N, Hiramatsu A, Hirade H, Kubota M, Toyoshima R, Fujino A, Sirimangkalakitti N, Suwanborirux K, Concepcion G. Chemistry of renieramycins. Part 16. Structure of 7-desmethyrenieramycin O (= 14 α -hydroxyrenieramycin S) from blue sponge, *Xestospongia* sp., *Heterocycles*, 95, 748-752 (2017)
42. Chamni S, Sirimangkalakitti N, Chanvorachote P, Saito N, Suwanborirux K. Chemistry of renieramycins. Part 17. A new generation of renieramycins: 5-O-ester monohydroquinone analogues of renieramycin M as potential cytotoxic agents against non-small-cell lung cancer cells. *J Nat Prod*, 80, 1541-1547 (2017)
43. Senbonmatsu Y, Kimura S, Akiba M, Ando S, Saito N. Preparation of chiral right-half models of antitumor bistetrahydroisoquinolinequinone natural products. *Heterocycles*, accepted.
44. 齋藤直樹. 「最前線：天然物をツール・情報源とする低分子医薬品の創薬研究」. *ファルマシア*, 53, 555-559 (2017)

古源

45. Kobayashi K, Kobayashi Y, Nakamura M, Tamura O, Kogen H. Establishment of relative and absolute configurations of Phaeosphaeride A: Total synthesis of ent-Phaeosphaeride A. *J Org Chem*, 80, 1243-1248 (2015) (*14)
46. Tanaka K III, Kobayashi K, Kogen H. Total synthesis of (-)-L-755,807: Establishment of relative and absolute configurations. *Org. Lett*, 18, 1920-1923 (2016) (*16)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

47. Takatori K, Ota S, Tendo K, Matsunaga K, Nagasawa K, Watanabe S, Kishida A, Kogen H, Nagaoka H. Synthesis of methylenebicyclo[3.2.1]octanol by a Sm(II)-induced 1,2-rearrangement reaction with ring expansion of methylenebicyclo[4.2.0]octanone. *Org. Lett*, 19, 3763-3766 (2017)
48. Tanaka K III, Kobayashi K, Takatori K, Kogen H. Efficient synthesis of syn- α -alkoxy epoxide via a diastereoselective Darzens reaction. *Tetrahedron*, 73, 2062-2067 (2017)
49. Kobayashi K, Kunimura R, Tanaka K III, Tamura O, Kogen H. Total synthesis of (-)-phaeosphaeride B by a biomimetic conversion from (-)-phaeosphaeride A. *Tetrahedron*, 73, 2382-2388 (2017)
50. Kobayashi K, Kunimura R, Takagi H, Hirai M, Kogen H, Hirota H, Kuroda C. Total synthesis of highly oxygenated bisabolane sesquiterpene isolated from *Ligularia lankongensis*: Relative and absolute configurations of the natural product. *J Org Chem*, 83, 703-715 (2018)
51. Kobayashi K, Tanaka K III, Kogen H. Recent topics of the natural product synthesis by Horner–Wadsworth–Emmons Reaction. *Tetrahedron Lett*, 59 568-582 (2018)
52. Kobayashi K, Kuwahara K, Tanaka K III, Kunimura R, Kogen H. Total synthesis of lissoclinolide by acid-induced lactonization of an (E)- α -bromo- γ,δ -epoxy acrylate derivative. *Heterocycles*, in press

杉田

53. Sugita T, Yamazaki T, Yamada S, Takeoka H, Makimura K, Mukai C, Watanabe K, Ohno G, Cho O, Tanaka T, Ohshima H, Ishioka N. Temporal changes in the skin *Malassezia* microbiota of members of the Japanese Antarctic Research Expedition (JARE): A case study in Antarctica as a pseudo-space environment. *Med Mycol*, 53, 717-724 (2015)
54. Takemoto A, Cho O, Morohoshi Y, Sugita T, Muto M. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. *J Dermatol*, 42, 166-170 (2015)
55. Cho O, Matsukura M, Sugita T. Molecular evidence that the opportunistic fungal pathogen *Trichosporon asahii* is part of the normal fungal microbiota of the human gut based on rRNA genotyping. *Int J Infect Dis*, 39, 87-88 (2015)
56. Takashima M, Manabe R, Iwasaki W, Ohyama A, Ohkuma M, Sugita T. Selection of orthologous genes for construction of a highly resolved phylogenetic tree and clarification of the phylogeny of *Trichosporonales* species. *PLoS One*, 10: e0131217 (2015)
57. Murata Y, Chambers JK, Uchida K, Nakashima K, Hanafusa Y, Ikezawa M, Sugita T, Nakayama H. Mycotic aneurysm caused by *Graphium* species in a dog. *J Vet Med Sci*, 77, 1285-1288 (2015)
58. Ishii S, Hiruma M, Hayakawa Y, Sugita T, Makimura K, Hiruma M, Yoshiike T. Cutaneous *Pseudallescheria boydii* / *Scedosporium apiospermum* complex. *Med Mycol J*, 56, E25-30 (2015)
59. Sugita T, Cho O. Significance of changes in the skin fungal microbiomes of astronauts staying on the international space station. *J Dis Res*, 10, 1031-1034 (2015)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

60. Harada K, Saito M, Sugita T, Tsuboi R. Malassezia species and their associated skin diseases. J Dermatol, 42, 250-257 (2015)
61. 杉田 隆、張 音実. 真菌感染症—この10年の進歩—、真菌命名法の改訂. どの様に病原真菌の学名は変わるのか? 医薬ジャーナル 6, 75-77 (2015)
62. 杉田 隆、張 音実. 国内で初めて確定された *Cryptococcus gattii* Genotype VGIIa 株による感染例について. 病原微生物検出情報 (Infectious Agents Surveillance Report (IASR)), 36, 187-188 (2015)
63. 杉田 隆. 興味のつきないマラセチア研究. 広島医学, 68, 226 (2015)
64. 張 音実、杉田 隆. ヒドロコルチゾン酪酸エステルとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルがアトピー性皮膚炎増悪因子 *Malassezia* のアレルゲンタンパク遺伝子の発現変動に及ぼす影響. 新薬と臨床, 64, 755-761 (2015)
65. 倉門早苗、杉田 隆. カビ検査法、カビ染色法. 日本防菌防黴学会誌 43, 295-297 (2015)
66. 高島昌子、張 音実、杉田 隆. 国際菌学会(IMC10)における酵母の菌種名に関する議論. Med Mycol J, 56, 81-82 (2015)
67. Cho O, Ichikawa T, Kurakado S, Takashima M, Manabe R, Ohkuma M, Sugita T. Draft Genome Sequence of the Causative Antigen of Summer-Type Hypersensitivity Pneumonitis, *Trichosporon domesticum* JCM 9580. Genome Announcement, 4, e00651-16 (2016)
68. Tanimura A, Takashima M, Sugita T, Endoh R, Ohkuma M, Kishino S, Ogawa J, Shima J. Lipid production through simultaneous utilization of glucose, xylose, and L-arabinose by *Pseudozyma hubeiensis*: a comparative screening study. AMB Express, 6, 58 (2016)
69. Sriswasdi S, Takashima M, Manabe R, Ohkuma M, Sugita T, Iwasak. Global Deceleration of Gene Evolution Following Recent Genome Hybridizations in Fungi. Genome Research, 26, 1081-1090 (2016)
70. Urai M, Kaneko Y, Ueno K, Okubo Y, Aizawa T, Fukazawa H, Sugita T, Ohno H, Shibuya K, Kinjo Y, Miyazaki Y. Evasion of innate immune responses by the highly virulent *Cryptococcus gattii* by altering capsule glucuronoxylomannan structure. Front Cell Infect Microbiol, 5, 101, (2016)
71. Sugita T, Yamazaki T, Makimura K, Cho O, Yamada S, Ohshima H, Mukai C. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station. Med Mycol, 54, 232-239 (2016)
72. Cho O, Sugita T. Low DNA sequence diversity of the intergenic spacer 1 region in the human skin commensal fungi *Malassezia sympodialis* and *M. dermatis* isolated from patients with *Malassezia*-associated skin diseases and healthy subjects. Mycopathologia, 181, 839-842 (2016)
73. 杉田 隆、倉門早苗. 抗真菌薬の作用機序と耐性機序、呼吸器内科、30、256-261 (2016)
74. Cho O, Sugita T. Comprehensive analysis of the fungal microbiota of the human external auditory

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

canal using pyrosequencing – The external auditory canal exhibits low fungal species diversity. *Medical Mycol J*, 58, E1-4 (2017)

75. Unno M, Cho O, Sugita T. Inhibition of *Propionibacterium acnes* lipase activity by the antifungal agent ketoconazole. *Microbiol Immunol*, 61, 42-44 (2017)
76. Kurakado S, Takatori K, Sugita T. Minocycline inhibits the *Candida albicans* budded-to-hyphal-form transition and biofilm formation. *Japanese Journal of Infect Dis*, doi:10.7883/yoken.JJID.2016.369 (2017)
77. Khunnamwong P, Ribeiro J.R, Garcia K.M, Hagler A.N, Takashima M, Ohkuma M, Endoh R, Sugita T, Jindamorakot S, Limtong S. *Occultifur plantarum* f.a., sp. nov., a novel cystobasidiomycetous yeast species. *Int J Syst Evol Microbiol*, 67, 2628-2633 (2017)
78. Kurakado S, Kurogane R, Sugita T. 17 β -Estradiol inhibits estrogen binding protein-mediated hypha formation in *Candida albicans*. *Microb Pathog*, 109, 151-155 (2017)
79. Takashima M, Sriswasdi S, Manabe RI, Ohkuma M, Sugita T, Iwasaki W. A Trichosporonales genome tree based on 27 haploid and three evolutionarily conserved 'natural' hybrid genomes. *Yeast*, 35, 99-111 (2017)
80. Toyoki M, Hase M, Hirasawa Y, Umeyama T, Miyazaki Y, Kano R, Sugita T, Hiruma M, Kodama Y, Ikeda S. A giant dermatophyte abscess caused by *Trichophyton rubrum* in an immunocompromised patient. *Med Myco J*, 58, E63-66 (2017)
81. 杉田 隆 : 第 4 世代アゾール系全身投与抗真菌薬の登場、*Progress in Medicine*、37、1439-1445 (2017)
82. 杉田 隆、張 音実、高島昌子. 病原性酵母の分類の現状、*Medical Mycology Journal*、58、J77-81 (2017)

小山

83. Sato H, Obara O, Kinoshita K, Hara K, Komine M, Yoshizawa Y, Yamamoto Y. Proliferation inhibitory activity against HL-60 cells in natural thalli of lichen. *Lichenology*, 13, 1-8 (2015)
84. Sasaki H, Kitoh Y, Tsukada M, Miki K, Koyama K, Takahashi K, Kinoshita K. Inhibitory activities of biflavonoids against amyloid- β -peptide 42 cytotoxicity in PC-12 cells. *Bioorg Med Chem Lett*, 25, 2831-2833 (2015)
85. Kamauchi H, Kon T, Kinoshita K, Takatori K, Takahashi K, Koyama K. New diterpenoids isolated from *Stevia rebaudiana* fermented by *Saccharomyces cerevisiae*. *Tetrahedron Lett*, 56, 4377-4382 (2015)
86. Kinoshita K, Fukumar M, Yamamoto Y, Koyama K, Takahashi K. Biosynthesis of panaefluoroline B from the cultured mycobiont of *Amygdalaria panaeola*. *J Nat Prod*, 78, 1745-1747 (2015)
87. Haraguchi A, Kinoshita K, Fukai M, Koyama K. A novel nucleoside from the edible mushroom, *Tricholoma japonicum*. *J Nat Med*, 69, 584-588 (2015)
88. Okabe M, Sugita T, Kinoshita K, Koyama K. Macrolides from a Marine-Derived Fungus, *Penicillium meleagrinum* var. *viridiflavum*, Showing Synergistic Effects with Fluconazole against Azole-Resistant *Candida albicans*. *J Nat Prod*, 79, 1208-1212 (2016)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

89. Ishino M, Kamauchi H, Takahashi K, Kinoshita K, Sugita T, Koyama K. Three novel phomactin-type Diterpenes from a Marine-derived Fungus. Tetrahedron Lett, 57, 4341-4344 (2016)
90. Kamauchi H, Kinoshita K, Sugita T, Koyama K. Conditional Changes Enhanced Production of Bioactive Metabolites of Marine derived Fungus from Eurotium rubrum. Bioorg Med Chem Lett, 26, 4911-4914 (2016)
91. Fujihara K, Takahashi K, Koyama K, Kinoshita K. Triterpenoid saponins from Polaskia chichipe Backbg. and their inhibitory or promotional effects on the melanogenesis of B16 melanoma cells. J Nat Med, 71, 606-616 (2017)
92. Fujihara K, Koike S, Ogasawara Y, Takahashi K, Koyama K, Kinoshita K. Inhibition of amyloid β aggregation and protective effect on SH-SY5Y cells by triterpenoid saponins from the cactus Polaskia chichipe. Bioorg Med Chem, 25, 3377-3383 (2017)
93. Kai H, Kinoshita K, Harada H, Maeda A, Suzuki R, Okada Y, Takahashi K, Matsuno K. Establishment of a direct-injection electron ionization-mass spectrometry metabolomics method and its application to lichen profiling. Anal Chem 89, 6408-6414 (2017)

<図書>

1. 佐藤準一. 多発性硬化症における個別化医療は可能か. アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 免疫性神経疾患. 病態と治療のすべて. 吉良潤一編集、南江堂 pp. 125-136 (2016)
2. 新飯田俊平、佐藤準一. microRNA 研究と認知症. バイオインフォマティカルアプローチ. miRNA の最新知識. 基礎領域から診断・治療応用まで. 落合孝広編. 医薬ジャーナル社、pp. 49- 56 (2017)
3. 齋藤直樹. 第 11 章 アミン、スタンダード薬学シリーズ II 3、化学系薬学 I. (化学物質の性質と反応) 日本薬学会編、東京化学同人 pp. 326-339 (2015)
4. 齋藤直樹. エクチナサイジン海洋天然物－発見から新規抗がん剤の創製まで－「アルカロイドの科学」(第 21 章) pp.421-447、高山 廣光 編集、化学同人(2017)
5. 杉田 隆. 衛生試験法・注解 2015 (1.2 微生物試験法). 日本薬学会編、金原出版 (2015)
6. 張 音実、杉田 隆. 実験医学別冊・今すぐ始める！メタゲノム解析 実験プロトコール、第 3 章 4. 皮膚における真菌叢解析、羊土社 pp. 156-161 (2016)
7. 杉田 隆. スタンダード薬学シリーズ II 6 医療薬学 IV. 薬理・病態・薬物治療(4)、SBO20 抗真菌薬の薬理(薬理作用、機序、主な副作用)および臨床適用を説明できる、pp.118-122、SBO21、以下の真菌感染症について、病態(病態生理、症状など)・薬物治療(医薬品の選択など)を説明できる、皮膚真菌症、カンジダ症、ニューモシスチス肺炎、肺アスペルギルス症、クリプトコックス症、日本薬学会編集、東京化学同人 pp.123-128 (2017)
8. 杉田 隆. 食と微生物の事典、第 4 章 食とヒト常在微生物 4-29. ヒトに常在する真菌、pp.374-375、北本勝ひこ、春田 伸、丸山潤一、後藤慶一、尾花 望、齋藤勝晴編集、朝倉書店 (2017)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

9. 小山 清隆. スタンダード薬学シリーズII3 化学系薬学III.自然が生み出す薬物、日本薬学会編、第I部、第3章 SBO1,5,6、1 マクリ、2 ブクリョウ、3 マオウ、62 ウコン、63 ショウキョウ、東京化学同人 pp.34-36, 75-76 (2016)

<学会発表>

佐藤・紀

1. Satoh J. Remarkable differences in NRSF/REST target genes between human ESC and ESC-derived neurons. 第58回日本神経化学大会. シンポジウム. Sound of Silence: Neural restrictive silencer (NRSF/REST) Revisited. (2015) 大宮
2. 佐藤準一. 那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究. 第17回茨城県脊椎・脊髄研究会. (2015) 筑波
3. 佐藤準一. RNA-Seq データ解析で発見したアルツハイマー病脳バイオマーカー. 武蔵野フォーラム 2. (2015) 東京
4. Satoh J, Yamamoto Y, Kitano S, Asahina N, Kino Y. Molecular network analysis suggests a pathological role of C9orf72 in ALS/FTD. 第56回日本神経学会総会. (2015) 新潟
5. 佐藤準一、紀嘉浩、石田剛、齊藤祐子、有馬邦正. Alzheimer 病脳の neuritic plaque における PLD3 の集積. 第56回日本神経病理学会総会. (2015) 福岡
6. 佐藤準一、北野翔大、朝比奈直弘、紀嘉浩. RNA-Seq データ解析で発見したアルツハイマー病脳バイオマーカーNeuroD6. 第3回 NGS 現場の会研究会. (2015) 筑波
7. 紀嘉浩、滝谷美香、山本洋司、木村美咲、三好潤子、佐藤準一. C9orf72 のリピート伸長に由来するタンパク質凝集体の解析. 第38回日本神経科学大会 Neuro2015. (2015) 神戸
8. Takitani M, Kino Y, Yamamoto Y, Kimura M, Miyoshi J, Satoh J. Cellular analysis of aberrant proteins derived from expanded GGGGCC repeat associated with ALS. 第58回日本神経化学大会. (2015) 大宮
9. 佐藤準一、滝谷美香、三好潤子、紀嘉浩. SPMS の periplaque 病巣形成における HIF-1alpha の役割. 第27回日本神経免疫学会学術集会. (2015) 岐阜
10. Satoh J, Kino Y, Niida S. MicroRNA-Seq data analysis pipeline to identify blood biomarkers for Alzheimer's disease from public data. 2015 生命医薬情報学連合大会. (2015) 京都 (*4)
11. 紀嘉浩、滝谷美香、山本洋司、木村美咲、三好潤子、佐藤準一. GGGGCC のリピート伸長に由来するタンパク質凝集体の解析. 第38回日本分子生物学年会・第88回日本生化学会大会合同大会 BMB2015. (2015) 神戸
12. 三好潤子、滝谷美香、紀嘉浩、佐藤準一. C9orf72 結合タンパク質 SMCR8 の機能の解析. 日本薬学会第136年会. (2016) 横浜
13. 滝谷美香、三好潤子、紀嘉浩、佐藤準一. C9orf72 リピート伸長タンパク質の凝集体の解

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

- 析. 日本薬学会第 136 年会. (2016) 横浜
14. Satoh J, Kino Y, Niida S. MicroRNA-Seq data analysis pipeline to identify blood biomarkers for Alzheimer's disease from public data. 第 57 回日本神経学会総会. (2016) 神戸 (*5)
 15. 小柳清光、木下通亨、鈴木絵美、井上輝彦、中原亜沙、新井信隆、佐藤準一、青木直哉、陣内研二、矢澤生、新井公人、石原健司、河村満. 腫大軸索を伴う優性遺伝性白質脳症(HDLS)と那須-ハコラ病の病理学的ステージとミクログリアの変化. 第 57 回日本神経病理学会総会. (2016) 弘前
 16. Kino Y, Takitani M, Satoh J. Identification of proteins sequestered by dipeptide repeat aggregates associated with ALS/FTD. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. (2016) Yokohama
 17. 茅野光範、檜垣さゆり、佐藤準一、松本健治、滝川修、新飯田俊平. 共発現解析による軽度認知障害の血漿 microRNA マーカーの検出. 産学連携ワークショップ「統計科学の新展開と産業界・社会への応用」. (2016) 金沢
 18. 佐藤準一、酒井健治、戸崎陽平、柳津茂慧、紀嘉浩. RNA-Seq データ解析による MS in vivo IFNB-stimulated genes のプロフィール. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会. (2016) 長崎
 19. 紀嘉浩、鷲頭知花、黒澤大、黒澤みず樹、土井宏、内匠透、足立弘明、勝野雅央、祖父江元、Geoffrey G. Hicks、服部信孝、下郡智美、貫名信行. ポリグルタミン病における FUS/TLS ヘテロ欠損の影響. 第 39 回日本分子生物学会年会. (2016) 横浜
 20. 佐藤準一. SPMS の periplaque 病巣形成における HIF-1alpha の役割. 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金多発性硬化症に対する新規免疫修飾薬の実用化に関する研究班班会議. (2016) 東京
 21. 紀嘉浩. 神経疾患関連タンパク質 FUS/TLS のマウス遺伝学的解析. 第 2 回認知症創薬資源研究開発センター公開講演会. (2016) 東京
 22. Oyanagi K, Kinoshita M, Nakahara A, Satoh J, Aoki N, Jinnai K, Yazawa I, Arai K, Ishihara K, Kawamura M, Arai N, Hasegawa K, Yagisita S, Amano N, Yoshida K, Terada S, Yoshida M, Akiyama H, Mitsuyama Y, Ikeda S. Adult onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP) and Nasu-Hakola disease. Lesion staging and dynamic changes of axons and microglial subsets. XXIII World Congress of Neurology. (2017) Kyoto
 23. 三好潤子、山本洋司、滝谷美香、紀嘉浩、佐藤準一. C9orf72 結合タンパク質 Smcr8 の機能の解析. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
 24. 滝谷美香、三好潤子、紀嘉浩、佐藤準一. 筋萎縮性側索硬化症・前頭側頭葉型認知症と関連するジペプチドリピート凝集体の解析. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
 25. 柳津茂慧、酒井健治、戸崎陽平、紀嘉浩、佐藤準一. 那須ハコラ病スプライス部位変異に対する新規治療アダプター分子の開発. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台 (*7)
 26. 戸崎陽平、酒井健治、柳津茂慧、成田由希美、紀嘉浩、佐藤準一. 培養細胞における TREM2-DAP12 相互作用検出系の構築. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
 27. 酒井健治、戸崎陽平、柳津茂慧、木村美咲、紀嘉浩、佐藤準一. FUS/TLS による Ptk2b 選

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

択的スプライシング制御機構の解析. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台

28. 紀嘉浩、柳津茂慧、佐藤準一. 那須ハコラ病の原因となる TREM2 スプライス部位変異に対する治療分子. 第 40 回日本神経科学大会. (2017) 幕張
29. 紀嘉浩、正木泰行、滝谷美香、佐藤準一. 蛍光性アプタマーを用いた神経疾患関連リピート RNA の可視化. 第 40 回日本分子生物学会年会. (2017) 神戸
30. 柳津茂慧、酒井健治、戸崎陽平、紀嘉浩、佐藤準一. 改変型 U1snRNA を用いた TREM2 那須ハコラ病関連スプライシング異常の矯正. 第 40 回日本分子生物学会年会. (2017) 神戸 (*8)
31. 紀嘉浩. RNA 結合タンパク質 FUS/TLS の機能低下と神経疾患. 第 19 回応用薬理シンポジウム. (2017) 東京
32. 石田ひかり、戸崎陽平、紀嘉浩、佐藤準一. アミロイド beta の産生・凝集を評価するための培養細胞実験系の樹. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢 (*1)
33. 正木泰行、紀嘉浩、滝谷美香、佐藤準一. 蛍光性アプタマー-dBroccoli を用いた GGGGCC リピート RNA の可視化. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢
34. 大槻絢彩、戸崎陽平、柳津茂慧、紀嘉浩、佐藤準一. CRISPR/CAS9 による那須ハコラ病 DAPI2 変異修復を目指したレポーター細胞系の検討. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢
35. 石野友基、三好潤子、紀嘉浩、佐藤準一. RNAi ベクターによる複数遺伝子の同時ノックダウン. 日本薬学会第 138 年会 (2018) 金沢
36. 柳津茂慧、酒井健治、戸崎陽平、紀嘉浩、佐藤準一. 那須ハコラ病に関連した TREM2 スプライシング異常の矯正. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢 (*9)

齋藤

37. Yokoya M, Toyoshima R, Saito N, Le V, Williams RM. Synthetic studies on a total synthesis of antitumor renieramycin T. 25th International Symposium of Heterocyclic Chemistry. (2015) California, USA
38. 豊嶋涼子、横屋正志、齋藤直樹. レニエラマイシン系海洋天然物のキラル合成アプローチ. 第 59 回日本薬学会関東支部大会. (2015) 千葉
39. 佐藤充浩、小林恵一郎、横屋正志、齋藤直樹. 海洋天然物クリブスタチン 4 の改良合成及びレニエラマイシン I の全合成. 第 70 回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム. (2015) 長岡
40. 森ななえ、豊嶋涼子、藤野晃也、鈴木俊宏、横屋正志、齋藤直樹、Khanit Suwanborirux. 抗腫瘍活性エクチナサイジン海洋天然物の合成と生物活性. 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム. (2015) 千葉
41. 木村真也、梅原義史、河合慎太郎、横屋正志、齋藤直樹. 強力な抗腫瘍活性を有するピステトラヒドロイソキノリン系天然物の合成研究. 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム. (2015) 千葉

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

42. 齋藤直樹. 新規ラジカル反応の開発と制がん活性海洋天然物の合成. 第12回アカデミックフォーラム. (2015) 東京
43. Yokoya M, Sato M, Kobayashi K. A Versatile Synthesis of Renieramycin Marine Natural Products. The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry. (2016) Tokyo
44. Saito N. Chemistry of Antitumor Isoquinoline Marine Natural Products: Total Synthesis of (-)-Renieramycin T. Chulaborn Research Institute and Chulaborn Graduate Institute Special Lecture. (2016) Bangkok
45. Saito N. Chemistry of Antitumor Renieramycin Marine Natural Products: Synthetic Studies on a Variety of Renieramycin Derivatives for Evaluate Cytotoxicity Profiles. The 3rd Symposium of Showa Pharmaceutical University (SPU) Innovative Pharmaceutical Analysis of Covalent Modification in Biomolecules. (2016) Tokyo
46. 佐藤充浩、横屋正志、齋藤直樹. レニエラマイシン系海洋天然物の多様性のある合成. 日本薬学会第136年会. (2016) 横浜
47. 豊嶋涼子、鈴木俊宏、齋藤直樹. 新規レニエラマイシン海洋天然物のシスプラチン耐性菌に対する効果. 日本薬学会第135年会. (2016) 横浜
48. 平松亜依、藤野晃也、平出裕美、豊嶋涼子、G. P. Concepcion、齋藤直樹. 新規レニエラマイシン系天然物の単離、構造、および生物活性. 日本薬学会第136年会. (2016) 横浜
49. 丸山 峻、横屋正志、齋藤直樹. 新規海洋天然物レニエラマイシン Y の合成研究. 日本薬学会第135年会. (2016) 横浜
50. 丸山 峻、横屋正志、齋藤直樹. 新規海洋天然物レニエラマイシン Y の合成研究. 第42回反応と合成の進歩シンポジウム. (2016) 静岡
51. Saito N. Development for Medicinal Chemistry on Bioactive Marine Natural Products in Asia region. BioJapan2016. (2016) Yokohama
52. Kitahara Y, Puksasook T, Nukoolkama V, Kimura S, Saito N. Semi-syntheses and biological evaluation of alkylated resveratorol derivatives as multi-targeted agents for Alzheimer's disease. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2017 and 33rd International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences. (2017) Bangkok, Thailand (*11)
53. Mochizuki M, Chamni S, Yokoya M, Saito N. A Photo-induced unpredictable formation of 1,3-dioxocyclopentane ring. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2017 and 33rd International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences. (2017) Bangkok, Thailand
54. Saito N. Successful international collaborative medicinal chemistry of biologically active marine natural products based on Thai marine organisms. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2017 and 33rd International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences. (2017) Bangkok, Thailand
55. Saito N, Nakai K, Yamazaki M, Yokoya M. Chemistry of biologically active marine natural 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. Unpredictable photochemical transformation of renieramycin type p-quinone into ecteinascidin type phenol. 26th International Symposium of Heterocyclic Chemistry

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

(ISHC) Congress. (2017) Regensburg, Germany

56. 木村真也、齋藤直樹．強力な抗腫瘍活性を有するビステトラヒドロイソキノリン系天然物の合成研究．日本薬学会第137年会．(2017) 仙台
57. 門傳研人、横屋正志、佐藤充浩、小林恭一郎、齋藤直樹．生物活性新規イソキノリンキノンアルカロイド Fennebricin A 及び B の全合成研究．日本薬学会第137年会．(2017) 仙台
58. 安齋 凌、横屋正志、齋藤直樹．相関移動触媒を用いたキラルチロシン誘導体の合成とレニエラマイシン系天然物の不斉合成への応用．日本薬学会第137年会．(2017) 仙台
59. 丸山 峻、横屋正志、齋藤直樹．新規極微量海洋天然物レニエラマイシン Y の合成アプローチ．日本薬学会第137年会．(2017) 仙台
60. 松永和磨、高取和彦、齋藤直樹．Marsupellin 類の合成研究．日本薬学会第137年会．(2017) 仙台
61. 藤野晃也、鈴木俊宏、横屋正志、齋藤直樹．抗腫瘍活性レニエラマイシン系海洋天然物の右半部モデルの合成研究．日本薬学会第137年会．(2017) 仙台
62. 高橋昇平、横屋正志、山崎未来、齋藤直樹．光変換反応を利用した1,3-ジオキサシクロペンタン環の形成．日本薬学会第137年会．(2017) 仙台
63. 木村真也、秋葉 愛、千本松勇樹、安藤慎悟、齋藤直樹．抗腫瘍活性ビステトラヒドロイソキノリンキノン系天然物の光学活性右半部モデルの不斉合成．日本薬学会第137年会．(2017) 仙台
64. 北原佳美、木村真也、Thanchanok Puksasook、Veena Nukoolkarna、Natchanun Sirimangkalakitti、齋藤直樹．新規認知症治療薬の開発を目指したレスベラトロール誘導体の合成．第61回日本薬学会関東支部大会．(2017) 東京 (*12)
65. 安齋 凌、横屋正志、齋藤直樹．相関移動触媒を用いた光学活性チロシン誘導体の合成．第61回日本薬学会関東支部大会．(2017) 東京
66. 松原健浩、横屋正志、齋藤直樹．enieramycin 類の光学活性 CDE 環モデルの合成．第61回日本薬学会関東支部大会．(2017) 東京
67. 横屋正志、Nachanun Sirimangkalakitti, Supakarn Chamni, 望月 萌、鈴木俊宏、齋藤直樹．抗腫瘍活性イソキノリン系天然物の化学的展開と創薬リードの創製．第35回メディシナルケミストリーシンポジウム．(2017) 名古屋
68. 木村真也、齋藤直樹．強力な抗腫瘍活性を有するビステトラヒドロイソキノリン天然物の合成研究．第43回反応と合成の進歩シンポジウム．(2017) 富山
69. 門傳研人、佐藤充浩、小林恵一郎、横屋正志、齋藤直樹．海洋天然物 7-デメチルレニエラマイシン O の全合成及びフェネブリシン類の合成研究．第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟シンポジウム）．(2017) 新潟
70. 安部隆蔵．新規アルツハイマー病治療薬の創製．スチルベン誘導体の合成と構造活性相関．日本薬学会第138年会．(2018) 金沢 (*13)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

古源

71. Kobayashi K, Kobayashi Y, Nakamura M, Tamura O, Kogen H. Relative and absolute configurations of Phaeosphaeride A: Total synthesis of ent-Phaeosphaeride A. PACIFICHEM (2015) Honolulu, USA (*15)
72. Tanaka K III, Kobayashi K, Kogen H. Efficient synthesis of epoxy- γ -lactam ring using stereoselective Darzens condensation. The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry. (2016) Tokyo (*17)
73. Matsushita K, Hirano R, Mori W, Gunji Y, Kobayashi K, Kogen H, Wakasugi M, Hirono S, Sirahase H. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of DGAT-1 Inhibitor Drug Candidates. The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry. (2016) Tokyo (*20)
74. 田中耕作三世、小林健一、古源 寛. Darzens 縮合を用いた epoxy- γ -lactam 環の効率的合成法の開発. 日本薬学会第 136 年会. (2016) 横浜
75. 松下航平、平野遼太郎、森 若菜、郡司幸恵、小林健一、古源 寛、若杉昌輝、広野修一、白波瀬弘明. DGAT-1 阻害剤のデザイン、合成、及び活性評価. 日本薬学会第 136 年会. (2016) 横浜 (*21)
76. 田中耕作三世、小林健一、古源 寛. *syn* 選択的な Darzens 反応を用いたエポキシ- γ -ラクタム環の効率的構築法の確立. 認知症創薬資源研究開発センター第 2 回公開講演会. (2016) 東京
77. 田中耕作三世、小林健一、古源 寛. L-755,807 の全合成および全立体構造の決定. 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム. (2016) 静岡 (*18)
78. Kobayashi K, Kunimura R, Tanaka K III, Kogen H. Total synthesis of phaeosphaeride A and its biomimetic conversion to phaeosphaeride B. The 26th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry. (2017) Strasbourg, France
79. Kobayashi K, Kunimura R, Kogen H, Kuroda C. Total synthesis and structural determination of a highly oxygenated bisabolane sesquiterpene. The 26th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry. (2017) Strasbourg, France
80. Kobayashi K, Kunimura R, Tamura O, Kogen H. Total synthesis of phaeosphaerides A and B. International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC)2018. (2018) Siem Reap, Cambodia
81. 内田美和、田中耕作三世、田島広大、小林健一、古源 寛. Darzens 縮合を鍵反応とした (+)-epolactaene の全合成研究. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
82. 相沢 唯、國村理紗子、小林健一、古源 寛、高橋遥那、黒田智明. 1α -アシルオキシ基を有するビスボランモデル化合物の合成. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
83. 國村理紗子、相沢 唯、小林健一、古源 寛、平井美咲、高木広和、黒田智明. ビサボラン型セスキテルペンの全合成及び立体構造決定. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

84. 桑原佳祐、小林健一、古源 寛. 抗菌活性および抗腫瘍活性を有する天然物 lissoclinolide の全合成研究. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
85. 田中耕作三世、小林健一、古源 寛. Rubrobramide および berkeleyamide D の全合成研究. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
86. 國村理紗子、相沢 唯、小林健一、高取和彦、古源 寛、平井美咲、高木広和、黒田智明. ビサボラン型セスキテルペンの全合成による立体構造の解明. 第 61 回日本薬学会関東支部大会. (2017) 東京
87. 國村理紗子、小林健一、古源 寛. 生合成経路を模倣した Paraphaeosphaeride A の全合成研究. 74 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム. (2017) 新潟
88. 吉田智喜、松下航平、小林健一、古源 寛、広野修一. 尿素骨格を持つ新規 BACE1 阻害剤: 分子ドッキングによる結合様式予測と FMO を利用したリード設計. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢
89. 田中耕作三世、本間祐介、小林健一、荒幡一博、木下 薫、小山清隆、古源 寛. アミロイドβ凝集阻害活性を有する L-755,807 の構造活性相関研究. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢 (*19)
90. 國村理紗子、田中耕作三世、小林健一、古源 寛. STAT3 阻害活性を有する Paraphaeosphaeride A の全合成研究. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢
91. 松永和磨、高取和彦、古源 寛、齋藤直樹. Marsupellin 類の合成研究. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢
92. 小林健一、國村理紗子、古源 寛、黒田智明. 高度に酸化されたビスボラン型セスキテルペンの全合成. 日本薬学会第 138 年会.(2018) 金沢

杉田

93. 杉田 隆. ヒト常在微生物の網羅的解析 -疾患と健康増進-. 第 64 回神奈川医真菌研究会. 特別講演. (2015) 横浜
94. 杉田 隆. 有人宇宙活動と微生物. 国際宇宙ステーションに滞在する宇宙飛行士の皮膚微生物叢の解析. 日本宇宙生物科学会第 29 回大会. シンポジウム. (2015) 東京
95. 杉田 隆、張 音実、高島昌子. NGS を活用した医真菌研究の実際. 教育講演. 第 59 回日本医真菌学会. (2015) 札幌
96. 杉田 隆. 皮膚真菌叢の解析と疾患制御. 第 3 回 Japanese Consortium for Human Microbiome. 特別講演. (2015) 東京
97. 張 音実、倉門早苗、杉田 隆. トランスクリプトーム解析(RNA-Seq)を用いた Trichosporon asahii のバイオフィーム形成特異遺伝子の探索. 第 36 回関東医真菌懇話会. (2015) 東京
98. 鈴木詠律子、杉田 隆、加納 壘、田中陽子、小菅康弘、廣瀬 大、村山琮明. Trichosporon 属の pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) 法による核型. 第 36 回関東医真菌懇話会.

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

(2015) 東京

99. 豊城舞子、長谷 翠、平澤祐輔、梅山 隆、宮崎義継、加納 墨、杉田 隆、比留間政太郎、児玉裕三、池田志孝. 免疫抑制薬使用中の患者に生じた巨大白癬性肉芽腫の 1 例. 第 36 回関東医真菌懇話会. (2015) 東京
100. 張 音実、渡辺愛弓、杉田 隆、石岡憲昭. 疑似微小重力環境が皮膚常在菌 *Malassezia* の遺伝子発現に与える影響. 日本宇宙生物科学会第 29 回大会. (2015) 東京
101. 齊藤知慧、張 音実、杉田 隆. *Staphylococcus aureus* と *Malassezia* による菌叢バランスの理解と制御. 日本薬学会関東支部総会. (2015) 東京
102. 倉門早苗、杉田 隆. *Candida albicans* の Estrogen binding protein を介した新規な二形性変換経路. 第 59 回日本医真菌学会優秀演題賞. (2015) 札幌
103. 張 音実、齊藤知慧、杉田 隆. 癬風原因菌 *Malassezia globosa* の菌糸形成条件の至適化. 第 59 回日本医真菌学会. (2015) 札幌
104. 杉田 隆、齊藤知慧、張 音実. 微小重力下における *Malassezia* の遺伝子発現変動の解析. 宇宙長期滞在にむけた情報取得. 第 59 回日本医真菌学会. (2015) 札幌
105. 高島昌子、杉田 隆. 全ゲノム情報に基づく *Trichosporon* 属の高解像度分子系統樹の提示. 新しい分類体系構築に向けて. 第 59 回日本医真菌学会. (2015) 札幌
106. 齊藤知慧、張 音実、杉田 隆. 菌叢バランスの制御による皮膚環境の適正化. *Staphylococcus* と *Malassezia* の相互作用. 日本薬学会関東支部大会. (2015) 千葉
107. Sugita T. Fungal microbiota. 14th International Conference of Yeasts. (2016) Awaji, Hyogo
108. Sugita T. *Malassezia* microbiota and related skin diseases. 6th Asian Pacific Society for Medical Mycology (APSMM) Congress. (2016) Bali, Indonesia
109. Matsuda Y, Cho O, Ogishima D, Sugita T. *Lactobacillus* Supernatant Inhibits Hyphae and Biofilm Formation of *Candida albicans*. 6th Asian Pacific Society for Medical Mycology (APSMM) Congress. (2016) Bali, Indonesia
110. Cho O, Sugita T., Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A. Molecular Characterization of The Skin Fungal Microbiota in Patients with Seborrheic Dermatitis. 6th Asian Pacific Society for Medical Mycology (APSMM) Congress. (2016) Bali, Indonesia
111. 杉田 隆. ワークショップ：注意が必要な菌種名について. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会. (2016) 仙台
112. 杉田 隆. シンポジウム：病原真菌の新しい命名 —病原酵母を中心に—. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会. (2016) 東京
113. 岡部未来、杉田 隆、木下 薫、小山清隆. 抗真菌薬と相乗的に抗真菌作用を示す化合物の探索及び生合成研究. 日本薬学会第 136 年会. (2016) 横浜
114. 倉門早苗、杉田 隆. 病原性真菌 *Candida albicans* のエストロゲン結合タンパクを介したステロイド薬の二形性変換阻害作用. 日本薬学会第 136 年会. (2016) 横浜
115. 鈴木俊寛、倉門早苗、張 音実、杉田 隆. 病原真菌 *Trichosporon asahii* のバイオフィ

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

- ルム形成に亜鉛が与える影響. 日本薬学会第 136 年会. (2016) 横浜
116. 東出誠司、張 音実、荻島大貴、杉田 隆. LAMP 法を用いた膣スメア検体からの *Gardnerella vaginalis* の検出. 第 89 回日本細菌学会総会. (2016) 大阪
117. 杉田 隆、張 音実、渡辺愛弓、齊藤知慧、石岡憲昭. RNA-seq of *Malassezia restricta* under microgravity: space flight simulation. 第 89 回日本細菌学会総会. (2016) 大阪
118. 張 音実、杉田 隆. *Lactobacillus* inhibits the adhesion of *Gardnerella vaginalis* to cells. 第 89 回日本細菌学会総会. (2016) 大阪
119. 浦井 誠、金子幸弘、田辺公一、梅山 隆、山越 智、上野圭吾、金城雄樹、大野秀明、杉田 隆、宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は莢膜多糖構造を変化させ宿主免疫応答を回避する. 第 37 回関東医真菌懇話会. (2016) 東京
120. 張 音実、小高隆寛、倉門早苗、杉田 隆. *Candida parapsilosis* に対する免疫抑制薬タクロリムスのアポトーシス作用. 第 37 回関東医真菌懇話会. (2016) 東京
121. 高島昌子、杉田 隆. 病原真菌等 120 株のドラフトゲノムの公開とこれに基づく *Trichosporon* 属の全ゲノム系統樹. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会. (2016) 東京
122. 張 音実、倉門早苗、杉田 隆. タクロリムスの *Candida parapsilosis* に対するアポトーシス作用とタクロリムス耐性株の RNA-Seq 解析. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会. (2016) 東京
123. 倉門早苗、杉田 隆. *Trichosporon asahii* の Biofilm 形成にカチオンが与える影響. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会. (2016) 東京
124. 松田祐子、張 音実、杉田 隆、荻島大貴. *Lactobacillus* 培養上清が示す *Candida albicans* の菌糸形成抑制作用. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会. (2016) 東京
125. 海野瑞季、張 音実、杉田 隆. 角栓に存在する *Malassezia* の局在と抗真菌薬ケトコナゾールのリパーゼ阻害作用. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会. (2016) 東京、(優秀演題賞)
126. 高田慎太郎、張 音実、倉門早苗、杉田 隆. カルシニューリン阻害薬タクロリムスが *Trichosporon asahii* に与える影響. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会. (2016) 東京
127. 井上瑞菜、張 音実、齋藤磨美、坪井良治、杉田 隆. ヒト表皮角化細胞に対する *Malassezia* と細菌 *Acinetobacter* の作用. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会. (2016) 東京
128. 浦井 誠、上野圭吾、金子幸弘、大久保陽一郎、杉田 隆、大野秀明、澁谷和俊、金城雄樹、宮崎義継. 高病原性 *Cryptococcus gattii* は免疫誘導性の低い莢膜多糖をもつ. 第 60 回日本医真菌学会総会・学術大会. (2016) 東京
129. 井上瑞菜、張 音実、齋藤磨美、坪井良治、杉田 隆. 皮膚における *Acinetobacter* の菌叢解析と皮膚角化細胞に及ぼす影響. 第 60 回日本薬学会関東支部大会. (2016) 東京
130. Sugita T. The skin microbiota and related diseases: Can microbes be used in drug development? The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2017 and 33rd International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences. (2017) Bangkok, Thailand
131. Sugita T, Watanabe A, Cho O, Ishioka N. Is Virulence Factor of Skin Microbiota *Malassezia* Changed in a Microgravity Environment? – *Malassezia* is Predominant Fungal Microbiota in Skin of Astronauts Staying the ISS –. 31st International Symposium on Space Technology and Science. (2017) Matsuyama, Ehime

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

132. Sugita T, Cho O. Workshop: Skin fungal microbiome of patients with Malassezia-related skin diseases: 15th International Congress of Mycology and Eukaryotic Microbiology, IUMS 2017. (2017) Singapore
133. Inoue M, Cho O, Sugita T. Interaction of an Acinetobacter specific to patients with atopic dermatitis with over skin microbes. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2017 and 33rd International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences. (2017) Bangkok, Thailand (Presentation Award)
134. Kurakado S, Sugita T. Arthroconidia play an essential role in biofilm formation in the pathogenic fungus *Trichosporon asahii*, but not in *T. faecale*. 15th International Congress of Mycology and Eukaryotic Microbiology, IUMS 2017. (2017) Singapore
135. Matsuda Y, Cho O, Ogishima D, Sugita T. The Analysis of vaginal microbiota in Japanese reproductive aged women. 15th International Congress of Mycology and Eukaryotic Microbiology, IUMS 2017. (2017) Singapore
136. Cho O, Matsuda Y, Ogishima D, Inoue M, Sugita T. Microbiota in the skin of healthy Japanese individuals between the neonate and adolescent periods. 15th International Congress of Mycology and Eukaryotic Microbiology, IUMS 2017. (2017) Singapore
137. 杉田 隆. シンポジウム：微生物叢・環境メタゲノム最前線、皮膚真菌叢解析が明らかにしたこと—健康、疾患、そして宇宙—：. NGS 現場の会第5回大会. (2017) 仙台
138. 杉田 隆. 教育講演：なぜ、皮膚に微生物が存在するのか —皮膚マイクロバイオームの破綻と再構築—：. 第61回日本医真菌学会総会・学術集会. (2017) 金沢
139. 杉田 隆、高島昌子. シンポジウム：Cryptococcus neoformans / *C. gattii* の新分類をめぐる諸問題. 第61回日本医真菌学会総会・学術集会. (2017) 金沢
140. 張 音実、井上瑞菜、海野瑞季、杉田 隆. シンポジウム：ヒト皮膚の真菌マイクロバイオーム —真菌と細菌の相互作用—：. 第61回日本医真菌学会総会・学術集会. (2017) 金沢
141. 杉田 隆. シンポジウム：宇宙居住環境における微生物の全体像理解と地上応用 ～人類の長期宇宙居住の安全・安心を目指して. 日本薬学会第138年会. (2018) 金沢
142. 岩崎 渉、Sriswasdi S、高島昌子、眞鍋理一郎、大熊盛也、杉田 隆. トリコスポロン属酵母ハイブリッドゲノムにおける遺伝子進化速度の低下. 第11回日本ゲノム微生物学会年会. (2017) 藤沢
143. 高島昌子、Sriswasdi S、西村祐貴、眞鍋理一郎、杉田 隆、遠藤力也、岩崎 渉、大熊盛也. ゲノムデータに基づく *Trichosporonales* 目の系統解析. 第11回日本ゲノム微生物学会年会. (2017) 藤沢
144. 井上瑞菜、張 音実、杉田 隆. Molecular detection of *Acinetobacter* spp. from the skin of patients with skin diseases. 第90回日本細菌学会総会. (2017) 仙台
145. 倉門早苗、千葉亮太、佐藤千聖、杉田 隆. Arthroconidia contribute to biofilm formation by the pathogenic fungus *Trichosporon asahii*. 第90回日本細菌学会総会. (2017) 仙台
146. 張 音実、井上瑞菜、杉田 隆. Comprehensive analysis of the skin bacterial microbiota of healthy Japanese individuals. 第90回日本細菌学会総会. (2017) 仙台
147. 岡部風葉、岡部未来、木下 薫、杉田 隆、小山清隆. アゾール耐性 *Candida albicans* に対する抗真菌活性物質の探索. 日本薬学会第137年会. (2017) 仙台
148. 新井実柚、服部研之、杉田 隆、石井一行. *Staphylococcus epidermidis* は表皮角化細胞の Ah 受容体を活性化する. 日本薬学会第137年会. (2017) 仙台

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

149. 張 音実、井上瑞菜、杉田 隆. 疑似微小重力環境で皮膚常在真菌 *Malassezia* が皮膚角化細胞に与える影響. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
150. 大久保友隆、張 音実、杉田 隆. アトピー性皮膚炎治療薬が皮膚常在菌 *Malassezia* に与える影響. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
151. 井上瑞菜、張 音実、杉田 隆. 皮膚炎患者皮膚における *Acinetobacter* 叢の解析とヒト皮膚角化細胞に及ぼす影響. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
152. 千葉亮太、佐藤千聖、倉門早苗、杉田 隆. 病原性酵母 *Trichosporon asahii* のバイオフィルム形成に寄与する形態および微量金属元素の影響. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
153. 高田慎太郎、張 音実、倉門早苗、杉田 隆. 病原性真菌 *Trichosporon asahii* の抗真菌薬耐性機序 : ERG11 に関する検討. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
154. 須藤綾子、張 音実、倉門早苗、杉田 隆. 皮膚常在真菌 *Malassezia furfur* のバイオフィルム形成と抗真菌薬耐性. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
155. 安藤ゆりあ、海野瑞季、張 音実、杉田 隆. Capsaicin による尋常性ざ瘡原因菌 *Propionibacterium acnes* のリパーゼ阻害作用. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
156. 倉門早苗、杉田 隆. *Candida albicans* の二形性変換における Estrogen binding protein のメディエーターとしての関与. 真菌症フォーラム第 23 回学術大会. (2017) 新宿 (優秀演題賞)
157. 那須正夫、一條知昭、杉田 隆. 大気と宇宙微生物生態学の幕開け、国際宇宙ステーション与圧部の微生物モニタリングと群集構造—宇宙居住と地上応用—(シンポジウム). 第 2 回環境微生物系学会合同大会 2017. (2017) 仙台
158. 岩崎 渉、Sira Sriswasdi、高島昌子、眞鍋理一郎、大熊盛也、杉田 隆. ハイブリッドゲノム形成後の大規模な遺伝子進化速度の低下. 日本進化学会第 19 回大会. (2017) 京都
159. 井上瑞菜、張 音実、杉田 隆. *Acinetobacter ursingii* 培養上清の *Staphylococcus* spp. の細胞傷害性に対する作用. 第 61 回日本薬学会関東支部大会. (2017) 東京
160. 高島昌子、杉田 隆. *Trichosporon* 属および関連真菌のゲノム分類 (シンポジウム). 第 61 回日本医真菌学会総会・学術集会. (2017) 金沢
161. 倉門早苗、杉田 隆. *Trichosporon asahii* の Biofilm 形成における分節型分生子の役割. 第 61 回日本医真菌学会総会・学術集会. (2017) 金沢 (優秀演題賞)
162. 海野瑞季、張 音実、杉田 隆. 角栓中に存在する *Malassezia* と *Propionibacterium acnes* の直接鏡検と相互作用. 第 61 回日本医真菌学会総会・学術集会. (2017) 金沢 (優秀演題賞)
163. 須藤綾子、張 音実、杉田 隆. RNA-seq による *Malassezia furfur* の菌糸特異遺伝子の探索. 第 61 回日本医真菌学会総会・学術集会. (2017) 金沢
164. 松田祐子、張 音実、杉田 隆. *Lactobacillus* 培養上清による *Candida albicans* の biofilm 形成抑制作用と遺伝子変動. 第 61 回日本医真菌学会総会・学術集会. (2017) 金沢
165. 高田慎太郎、張 音実、倉門早苗、杉田 隆. *Trichosporon asahii* ERG11 のシーケンス解析. 第 61 回日本医真菌学会総会・学術集会. (2017) 金沢
166. 井上瑞菜、張 音実、杉田 隆. 皮膚上のアシネトバクターは黄色ブドウ球菌の細胞傷害性を増悪させるか. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢
167. 須藤綾子、張 音実、杉田 隆. 癬風原因菌 *Malassezia furfur* の菌糸形特異的遺伝子の探索と菌糸誘導条件の検討. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

168. 張 音実、海野瑞季、杉田 隆. 栓中のマイクロバイオーーム解析とケラチノサイトへ与える影響 —*Malassezia* と *Propionibacterium acnes*—. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢
169. 大久保友隆、井上瑞菜、張 音実、杉田 隆. アトピー性皮膚炎患者皮膚より分離した non-*Staphylococcus aureus* と真菌 *Malassezia* との相互作用. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢
170. 倉門早苗、杉田 隆. 病原性酵母 *Trichosporon asahii* の形態制御因子の検討. 日本薬学会第 138 年会. (2018). 金沢
171. 杉田 隆. 宇宙飛行士の皮膚真菌叢解析. JAXA J-CASMR 研究開発報告会. (2017) 東京
172. Sugita T. Analysis of the skin fungal microbiome of an astronaut during 1-year stay on the ISS ("Myco"). Workshop on 1-year mission, NASA. (2017) Huston, Texas, USA
173. 杉田 隆. 拉色菌分和定、拉色菌与皮肤病、毛子菌和毛子菌病. 第 18 期国家级继续医学教育项目 (2017) 成都、中国

小山

174. 甲斐久博、木下 薫、原田 浩、前田明寛、岡田嘉仁、高橋邦夫、松野康二. EI-MS 及び ¹H-NMR を用いた地衣類縁種の分類の検討. ヤグラゴケなどの例. 日本地衣学会第 14 回年会. (2015) 久留米
175. 藤原恒司、鎌内 等、木下 薫、小山清隆. *Polaskia chichipe* (雷神閣) からのサポニン成分の探索とメラニン産生抑制活性. 日本生薬学会第 62 回年会. (2015) 岐阜
176. 石野雅弘、鎌内 等、木下 薫、高取和彦、小山清隆. 新規 *Phomactin* の構造について. 日本生薬学会第 62 回年会. (2015) 岐阜
177. 鎌内 等、木下 薫、小山清隆. 海洋由来真菌 *Eurotium rubrum* からのメラニン産生抑制物質の探索. 日本生薬学会第 62 回年会. (2015) 岐阜
178. 小島映世、宋 冬梅、鈴木俊宏、木下 薫、小山清隆. チャコブタケ (*Daldinia concentrica*) 子実体からの管腔形成阻害活性物質の探索. 日本生薬学会第 62 回年会. (2015) 岐阜
179. 岡部未来、杉田 隆、木下 薫、小山清隆. 海洋由来真菌からの抗真菌活性物質の探索及び生合成研究. 日本生薬学会第 62 回年会. (2015) 岐阜
180. 鎌内 等、木下 薫、高取和彦、金 辰彦、辻 恵子、山口智彦、小山清隆. 発酵ステビア (*Stevia rebaudiana*) からの新規テルペノイドとメラニン産生抑制活性. メディシナルケミストリーシンポジウム. (2015) 千葉
181. 岡部未来、杉田 隆、木下 薫、小山清隆. 抗菌薬と相乗的に抗真菌作用を示す化合物の探索研究. メディシナルケミストリーシンポジウム. (2015) 千葉
182. 藤原恒司、木下 薫、小山清隆、高橋邦夫. *Polaskia chichipe* (雷神閣) のサポニン成分の探索とメラニン産生似及ぼす影響. 日本薬学会第 136 年会. (2016) 横浜
183. 鎌内 等、木下 薫、小山清隆. 海洋由来真菌 *Eurotium rubrum* からのメラニン産生抑制活性物質の探索. 日本薬学会第 136 年会. (2016) 横浜
184. 福澤 侃、藤原恒司、伊藤克彦、横山 岳、萩原 勲、天竺桂弘子、小山清隆、木下 薫. アマミナナフシ (*Entoria okinawaensis*) の糞からの医薬品シード化合物の探索. 日本薬学

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

- 会第 136 年会. (2016) 横浜
185. 岡部未来、佐々木寛朗、杉田 隆、木下 薫、小山清隆. 抗真菌薬と相乗的に抗真菌活性を示す化合物の探索及び生合成研究. 日本薬学会第 136 年会. (2016) 横浜
186. 甲斐久博、木下 薫、植沢芳広、原田 浩、前田明寛、岡田嘉仁、高橋邦夫、松野康二. EI-MS による地衣類縁種の分類法の検討 (第 2 報): 甲日本地衣学会第 15 回大会. (2016) 岐阜
187. 木下 薫、木原 淳、坂田歩美、吉川裕子、原田 浩. LC/MS および LC/MS/MS による地衣類含有成分の同定と地衣類分類への応用. 日本地衣学会第 15 回大会. (2016) 岐阜
188. 藤原恒司、小池 伸、小笠原裕樹、木下 薫、高橋邦夫、小山清隆. Polaskia chichipe (雷神閣) のサポニン成分の探索とアミロイド β 凝集抑制活性. 日本生薬学会第 63 回年会. (2016) 富山
189. 中島由貴、鎌内 等、木下 薫、小山清隆. 海洋由来真菌発酵エキスをを用いた新たな天然資源の探索. 日本生薬学会第 63 回年会. (2016) 富山
190. 鎌内 等、木下 薫、小山清隆. 海洋由来真菌 Eurotium rubrum からのジケトピペラジン化合物とメラニン産生抑制活性. 日本生薬学会第 63 回年会. (2016) 富山
191. 加藤優貴、木下 薫、小山清隆. ニンギョウタケ (Albatrellus confluens) からの KDR チロシンキナーゼ阻害活性物質の探索. 日本生薬学会第 63 回年会. (2016) 富山
192. Masuda Y, Fujihara K, Kino Y, Kamauchi H, Kinoshita K, Satoh J, Koyama K. Inhibitors of amyloid β aggregation from Albatrellus yasudae. The JSPS-NRCT Follow-Up Seminar 2017 and 33rd International Annual Meeting in Pharmaceutical Sciences. (2017) Thailand (*23)
193. 藤原恒司、小池 伸、小笠原裕樹、小山清隆、高橋邦夫、木下 薫. Polaskia chichipe (雷神閣) 由来のサポニンアミロイド β 42 による神経細胞毒性を軽減する効果. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
194. 大野雄祐、藤原恒司、木下 薫、小山清隆. Neoraimondia herzogiana (飛鳥閣) からのサポニン成分の探索. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
195. 河津亮生、小笠原裕樹、小山清隆、高橋邦夫、木下 薫. Stenocereus pruinosus (朝霧閣) のサポニン成分の探索とアミロイド β 凝集抑制活性. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
196. 白石祐樹、鎌内 等、小島映世、木下 薫、小山清隆. チャコブタケ (Daldinia concentrica) 子実体の成分探索. 日本薬学会第 137 年会 (2017) 仙台
197. 鎌内 等、木下 薫、小山清隆. 天然物誘導体の獲得を目標とした海洋由来真菌抽出エキスのクマリン誘導化. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
198. 福澤 侃、藤原恒司、中根わかな、横山 岳、萩原 勲、天竺桂弘子、小山清隆、木下 薫. アマミナナフシ (Entoria okinawaensis) 糞からの医薬品シード化合物の探索と活性評価. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
199. 増田優紀、藤原恒司、紀 嘉浩、鎌内 等、木下 薫、佐藤準一、小山清隆. ヌメリアイタケからのアミロイド β 凝集抑制活性物質の探索. 日本薬学会第 137 年会 (2017) 仙台 (*24)
200. 岡部風葉、岡部未来、木下 薫、杉田 隆、小山清隆. アゾール耐性 Candida albicans に対する抗真菌活性物質の探索. 日本薬学会第 137 年会. (2017) 仙台
201. 木原 淳、坂田歩美、吉川裕子、原田 浩、小山清隆、木下 薫. LC/MS および LC/MS/MS 分

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

- 析による地衣類含有成分の同定と分類への応用. 日本薬学会第 137 年会 (2017) 仙台
202. 木下 薫、木原 淳、吉川裕子、原田 浩. LC/MS 分析による地衣類含有成分の同定と地衣類分類への応用～*Lecanora* sp. と *Xanthoria* spp. を中心として～. 日本地衣学会第 15 回大会. (2017) 高知
203. 鎌内 等、木下 薫、小山清隆. 海洋由来真菌抽出エキスのクマリン二量化とチロシナーゼ阻害活性化合物の探索. 日本生薬学会第 64 回年会. (2017) 習志野
204. 川添直樹、鈴木敏弘、木下 薫、小山清隆. シロカイメンタケ (*Piptoporus soloniensis*) からの管腔形成阻害活性化合物の探索. 日本生薬学会第 64 回年会. (2017) 習志野
205. 中根わかな、中村 尚、小山清隆、荻原 勲、木下 薫、天竺桂弘子. ジャコウアゲハ及びナミアゲハ由来成分の抗癌活性スクリーニング. 第 40 回日本分子生物学会年会. (2017) 神戸
206. 中村 尚、中根わかな、小山清隆、横山 岳、荻原 勲、中里猛留、木下 薫、天竺桂弘子. ツマムラサキマダラ *Euploea mulciber* 幼虫フン由来抗癌活性化合物の探索. 第 40 回日本分子生物学会年会. (2017) 神戸
207. 谷津元気、紀 嘉浩、佐々木寛朗、木下 薫、佐藤準一、小山清隆. ウツロベニハナイグチの BACE1 阻害活性物質の探索. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢
208. 秋庭愛、木下 薫、紀 嘉浩、佐藤準一、小山清隆. ヌメリアイタケ (*Albatrellus yasudae*) CHCl_3 ext. からの $\text{A}\beta$ 凝集抑制活性物質の探索. 日本薬学会第 138 年会. (2018) 金沢 (*25)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

<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>

DRC セミナーを 13 回 (3 回は記念講演会) 開催し、全ての要旨をホームページ上
http://www.my-pharm.ac.jp/drc2015/os_k.htmlで公開した。

<これから実施する予定のもの>

DRC セミナー・講演会を 2 ヶ月ごとに公開で開催する予定である。

また優れた研究成果に関しても、ホームページ上で公開する予定である。

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。

1. Sugita T, Yamazaki T, Yamada S, Makimura K, Cho O, Oshima H, Ishioka N, Mukai C. A space flight experiment: Temporal changes in the skin fungal microbiomes of astronauts in the International Space Station: Joint Conference. 30thISTS, 34th IEPC& 6th NSAT (2015) JAXA 等との共同研究。
2. 杉田 隆. 駆け込みドクター! 運命を変える健康診断. ほっておくと怖い顔の病気スペシャル (画像提供) TBS テレビ (2015)
3. 杉田 隆. 私の何がいけないの. 肺炎 (画像提供) TBS テレビ. (2015)
4. 新聞記事 日経産業新聞 (平成 30 年 5 月 2 日付) DRC 紹介記事の掲載 (別紙 1)

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>

該当なし

<「選定時」に付された留意事項への対応>

該当なし

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

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 担 負	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27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	25,307	8,470	16,837				
	研究費	22,434	12,613	9,821				
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	27,219	17,477	9,742				
平成29年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	35,324	22,026	13,298				
総 額	施設	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	
	設備	25,307	8,470	16,837	0	0	0	
	研究費	84,977	52,116	32,861	0	0	0	
総 計	110,284	60,586	49,698	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

※ 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

_____ m²

(様式1)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

《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			
(研究設備)				h			
illumina次世代シーケンサー(NGS)解析装置MiSeq	平成27年	MiSeqTypeMKDシステム	1式	3000	h	19,251	12,800 私学助成
Bio-Rad Bio-Plex MAGPIXシステム	平成27年	コンプリートシステム	1式	60	h	6,056	4,037 私学助成
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			

18 研究費の支出状況

(千円)

年度	平成 27 年度		
小科目	支出額	積算内訳	
		主な用途	金額
教育研究経費支出			
消耗品費	14,030	実験材料	871
			13,159
光熱水費	0		0
通信運搬費	0		0
印刷製本費	60	創立記念講演会	60
旅費交通費	38	創立記念講演会	38
報酬・委託料	1,450	解析作業	1,033
		情報公開用HP	100
		支払手数料等	317
(会合費)	52	創立記念講演会	52
(ソフトウェア経費)	805	解析用ソフトウェア	805
計	16,435		16,435
アルバイト関係支出			
人件費支出 (兼務職員)	149	事務補助	149
教育研究経費支出	0		0
計	149		149
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	4,900	分析用機器	4,229
			219
			188
			150
			114
図書	0		0
教研用ソフトウェア	950	解析用ソフトウェア	707
			243
計	5,850		5,850
研究スタッフ関係支出			
リサーチ・アシスタント	0		0
ポスト・ドクター	0		0
研究支援推進経費	0		0
計	0		0

(様式1)

法人番号	131094
プロジェクト番号	S1511016

(千円)

年 度	平成 28 年度			
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	16,645	実験材料	2,207	アミロイドβ
			696	β-Secretase
			13,742	その他
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	91	公開講演会	91	講演要旨集印刷
旅 費 交 通 費	25	公開講演会	25	講演者交通費
報 酬 ・ 委 託 料	4,268	解析作業	3,703	機器オペレーター
		情報公開用HP	200	ホームページ編集代
		支払手数料等	365	その他
(会合費)	83	公開講演会	83	茶話会
(保守契約費)	301	分析機器保守	301	年間保守料
計	21,413		21,413	
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)	1,543	事務補助	290	時給 950円, 年間時間数 305時間, 実人数 1人
		研究補助	1,253	時給 1,000円, 年間時間数 1253時間, 実人数 1人
教 育 研 究 経 費 支 出	0		0	
計	1,543		1,543	
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	0		0	
図 書	0		0	
計	0		0	
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント	0		0	
ポスト・ドクター	4,263	研究者	4,263	学内1人
研 究 支 援 推 進 経 費	0		0	
計	4,263		4,263	学内1人

(千円)

年 度	平成 29 年度			
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	18,984	実験材料	2,184	アミロイドβ
			1,894	β-Secretase
			14,906	その他
光 熱 水 費	0		0	
通 信 運 搬 費	0		0	
印 刷 製 本 費	174	公開講演会	92	講演要旨集印刷
		資料作成等	82	その他
旅 費 交 通 費	56	公開講演会	6	講演者交通費
		学会発表	50	旅費
報 酬 ・ 委 託 料	4,675	解析作業	4,222	機器オペレーター
		情報公開用HP	200	ホームページ編集代
		支払手数料等	253	その他
(会合費)	90	公開講演会	90	茶話会
(保守契約費)	2,742	分析機器保守	2,742	年間保守料2件
(諸会費)	9	学会発表	9	参加費
計	26,730		26,730	

(様式1)

		法人番号	131094
		プロジェクト番号	S1511016
ア ル パ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	281	事務補助	281 時給 950円, 年間時間数 296時間, 実人数 1人
教育研究経費支出	0		0
計	281		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	0		0
図 書	0		0
計	0		0
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	0		0
ポスト・ドクター	8,313	研究者	8,313 学内1人、外国1人
研究支援推進経費	0		0
計	8,313		8,313 学内1人、外国1人

