



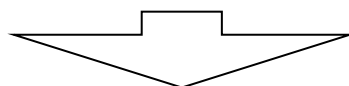
渡邊 泰男	薬理学・教授	カルシウム信号系のコバレント修飾応答性	カルシウム受容分子のコバレント修飾相互作用を明らかにする。
小椋 康光	衛生化学研究室・教授 (現:千葉大学大学院薬学研究院 予防薬学研究室・教授)	生体防御における有機金属コバレント結合の形成・解離の分子機構の解明	環境汚染・毒性発現のトレードオフから脱却するための衛生薬学の新知見を得る。 テーマ3の代表。
瀧本 知之	臨床薬学教育研究センター・応用薬物治療学部門・教授	プロテオミクス解析と PK-PD 解析を組み合わせた効果的な抗菌薬療法の確立	PK-PD 解析による迅速かつ効果的な抗菌薬の個別化医療への貢献。
山崎 浩史	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	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。
(共同研究機関等)			

<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
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)



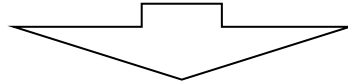
新

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。

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
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	統合感染免疫学・教授	石戸 聡	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。

(変更の時期:平成 28 年 6 月 1 日)



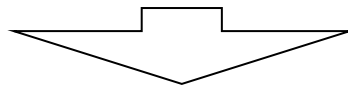
新

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
-	-	-	-

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
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療法の確立	医療薬学教育研究センター・教授	濱本 知之	PK-PD 解析による迅速かつ効果的な抗菌薬の個別化医療への貢献。

(変更の時期:平成 28 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
医療薬学教育研究センター・教授	臨床薬学教育研究センター・応用薬物治療学部門・教授	濱本 知之	PK-PD 解析による迅速かつ効果的な抗菌薬の個別化医療への貢献。

## 11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

### (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

#### 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・定量に関する研究、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に関する研究を行う。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

### 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)、オープンフィールド行動解析システム【HハイスルーP】F-LoCoScan-H

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

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 顕洋、6.渡邊 泰男)、テーマ3(7.小椋 康光、8.瀧本 知之、9.山崎 浩史) 以下通し番号にて記載。

<優れた成果が上がった点>

### 1 山本 恵子

- 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)を蛍光標識するために、共有結合型リガンドを in silico 解析を用いて設計し、合成に成功した。\* 1-①
- ② 合成した共有結合型リガンド候補化合物の PPAR コバレント修飾について質量分析装置を用いて解析した結果、コバレント修飾するリガンドを見出し、修飾能力についても明らかにした。\* 1-②
- ③ 共有結合型リガンド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。\* 1-③
- ④ Turn-On 型蛍光プローブを開発し、転写因子であるビタミン D 受容体(VDR)と PPAR の標識に成功した。\* 1-④
- ⑤ VDR の共有結合型リガンドの創製に成功した。\* 1-⑤

### 2 田村 修

- ① Maremycin 類、特に Michael アクセプターである maremycin D1 の合成を行うことができた。\* 2-①
- ② Michael アクセプターである phaeosphaeride 類の合成を行うことができた。\* 2-②
- ③ non-NMDA グルタミン酸レセプターに結合する neodysiherbaine A の合成を行うことができた。\* 2-③
- ④ 窒素選択的な活性を有するアシル化剤の開発を行うことができた。

### 3 石戸 聡

- ① 胸腺において MHC class II が MARCH-VIII によって制御を受けていることを明らかにした。\* 3-①
- ② 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明らかにした。\* 3-②
- ③ MHC II ユビキチン化の抑制によって樹状細胞の機能低下がおこることを明らかにした。\* 3-③
- ④ MARCH ユビキチン化酵素は新規の基質認識機構を持っていることを明らかにした。\* 3-④

### 4 伊東 進

- 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。\* 4-②
- 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。\* 4-③

- 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 水谷 顕洋

- ① IRBIT の N 末に存在する複数のリン酸化部位は、責任リン酸化酵素とその機能から、3つのグループに分類された。\* 5-①
- ② group1: Ser62, Ser64, Ser66 は、AGC kinases によりリン酸化され、IP3R との結合親和性を高めた。\* 5-②
- ③ group2: Ser68, Ser71, Ser74, Ser77 は、CaMKs+CK1 によりリン酸化され、リン酸化依存的結合を示すいずれの標的にも必須のリン酸化部位であった。\* 5-③
- ④ group2: Thr80, Ser82, Ser85 は、CK2 によりリン酸化され、NBCe1 との結合にのみ要求されるリン酸化部位であった。\* 5-④
- ⑤ IRBIT を脱リン酸化する酵素として、カルシニューリン、PGAM5 が候補分子として同定された。

#### 6 渡邊 泰男

- ① 核内に局在するカルモデュリンキナーゼ IV の活性イオウ分子による部位特異的 S-ポリスルフィド化修飾によって、下流の遺伝子転写活性が抑制されていることを見いだした。さらに、これらの現象が小胞体ストレス時に作動していることを示唆した。\* 6-①
- ② 活性イオウ分子のユニークな生理機能の 1 つである細胞内タンパク質の修飾について、これまでのシステインのチオール基の化学修飾との関連性について述べた。\* 6-②
- ③ NO 合成酵素の部位特異的リン酸化の意義が、NO 産生低下に加えて、活性酸素産生増加であることを発見した。このことが、8-ニトロ-cGMP の産生を介して神経保護作用に寄与していることを示唆した。\* 6-③
- ④ 一過性脳虚血モデルをもちいて、歯状回で NO 合成酵素の部位的リン酸化が発症後うつ状態に関与していること示唆した。\* 6-④
- ⑤ NO 合成酵素による NO 産生がニコチン受容体刺激による細胞内カルシウムイオン流入を増強することを見いだした。\* 6-⑤
- ⑥ MAP キナーゼの下流で働く p90 リボゾーマルS6キナーゼ1 (RSK-1) が、部位特異的コバレント修飾(S-グルタチオン化)を受けて活性が阻害されることを発見した。RESK-1 は NO 合成酵素リン酸化により NO 合成を阻害しているため、MAP キナーゼシグナルによる NO 産生制御を示唆した。\* 6-⑥

#### 7 小椋 康光

- 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オアミノ酸に変換されることを示した。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

#### 8 瀧本 知之

- ① 供試菌株の 16S リボソーム RNA 遺伝子の可変領域を挟む保存領域に対する、今回用いたプライマーを用いて得られる PCR 産物の約半分の塩基配列数の 1 本鎖 DNA 60 mer およびその相補鎖との混合物、2 本

鎖 DNA 60 bp について、移動相をアセトニトリル:20 mM トリエチルアミン(1:1)として ESI-MS で測定することで、各鎖のほぼ正確な分子量を得ることが出来た。

- ② 未知の菌株の PCR 産物を ESI-MS で測定して実際に得られた分子量から菌種を同定するためのデータベースを作成し、約 95%をカバーすることが出来た。

## 9 山崎 浩史

- 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反応性代謝物コバレント結合由来と考えられる胎児奇形発生を確認した。\*9-①
- ② ヒト肝細胞移植マウスを活用し、ヒト型代謝物の生体内生成とコバレント結合についてサリドマイドを例として明かにした。\*9-②
- ③ 低用量の放射標識化合物を投与し、加速器質量分析 (AMS)を用いた高感度分析法で、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コバレント結合を、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コバレント相互作用を介して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かにした。\*9-④
- ⑤ サリドマイド類縁化合物ポマリドマイドおよびレナリドマイドについてサリドマイドとの構造の僅かな違いによる生体内動態と生体成分とのコバレント結合への影響について検討した。\*9-⑤

<課題となった点>

### 1 山本 恵子

- ・ 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を試みたが、現時点で成功していない。

### 2 田村 修

- ・ 生体分子と結合する候補化合物の合成を行っているが、その結合実験はまだ行えていない。

### 3 石戸 聡

- ・ 新たな MHC II のユビキチン化制御の存在、その意義についての知見を得ることはできたが、在職中に自らが corresponding author として論文を発表することが出来なかった。それに伴い新たな研究費を獲得することが出来なかった。

### 4 伊東 進

- ・ TMEPAI ファミリーによる YAP シグナル抑制の分子メカニズムまで追求することができなかった。
- ・ TMEPAI 遺伝子欠損マウスが消化管腫瘍形成を抑制したが、その分子機構解明に至らなかった。

### 5 水谷 顕洋

- ・ IRBIT が細胞内で多重リン酸化されていることは明らかであるが、実際に細胞内で生じているリン酸化パターンを知ることは、技術的に困難であった。

### 6 渡邊 泰男

- ・ カルモデュリンキナーゼが NO や ROS や活性イオウ分子 によってコバレント修飾を受ける概念は提唱できたが、同じシステインチオール基修飾の際の優位性についての検討が必要である。

### 7 小椋 康光

- ・ 高等植物の産生する新規テルル代謝物 3 つのうち、2 つは同定したものの、残りひとつが未同定であった。

### 8 瀧本 知之

- ・ 供試菌株での PCR 産物とほぼ同じ塩基配列数の 1 本鎖 DNA 113 mer およびその相補鎖との混合物、2 本鎖 DNA 113 bp、供試菌株の PCR 産物については、今回検討した測定条件では正確な分子量は得られなかった。

### 9 山崎 浩史

- ・ 医薬品を含めて化学物質の生体への影響を検討するために、毒性評価のバイオマーカー開発の必要性が考えられた。
- ・ ヒト肝移植マウスを用いて、化合物の代謝・消失をより正確に把握するためには、肝で生成する代謝物の尿中および胆汁中排泄への振り分けの種差を考慮することがポイントであると考えられた。

## <自己評価の実施結果と対応状況>

### 1 山本 恵子

- ・ 核内受容体をコバレント修飾するための低分子リガンドを多数合成し、合成リガンドを用いて PPAR 及び VDR のコバレント修飾に成功した。コバレント修飾の確認を ESI 質量分析や X 線結晶構造解析することで構造生物学的に証明した。独創性の高い研究成果であると自己評価している。
- ・ PPAR の 2 段階修飾による蛍光標識及び VDR と PPAR の Turn-On 型蛍光プローブによる蛍光標識に成功した。極めて独創性の高い研究成果であると自己評価している。

### 2 田村 修

- ・ 概ね、順調に推移した。

### 3 石戸 聡

- ・ 在職中の研究室にて定期的に研究ミーティングを行い、研究状況に関する議論を行うことによって評価を行ってきた。その結果を推進体制の修正の参考とした。

### 4 伊東 進

- ・ C18ORF1 及び TMED10 による TGF- $\beta$ シグナル抑制機構については、分子機構の解明まで行うことができ、共に J. Biol. Chem.にその成果を報告できた。
- ・ TGF- $\beta$ / Smad3 シグナルによる CYP1A1 遺伝子発現抑制の分子機構がほぼ解明され、今後専門雑誌に投稿を予定している。

### 5 水谷 顕洋

- ・ 研究を遂行する上で、毎週1回研究室内で、2~3ヶ月に1回は複数の研究室間で討論する機会を設け、研究結果の吟味と展開について議論した。それをもとに、逐次方向修正を行った。

### 6 渡邊 泰男

- ・ おおむね順調に進んだ。

#### 7 小椋 康光

- ・ 概ね当初計画通りの成果が得られた。

#### 8 瀧本 知之

- ・ 年1回開催される成果報告会で進捗状況の報告を行い、それに対する質疑応答を通して、研究推進の参考とした。

#### 9 山崎 浩史

- ・ 計画通りに進行した。

### <外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

#### 1 山本 恵子

- ・ 「コバレント修飾について、多彩な角度から研究を推進しており、それぞれのテーマで優れた成果を挙げている。」との高い評価を得た。一方で、「In vitro において大きな進展が認められる。これまでの結果を踏まえた in vivo における研究成果が楽しみである。」との期待を寄せられ、細胞内でのコバレント修飾を多様な方法で試みたが、成功に至っていない。

#### 2 田村 修

- ・ 概ね良い評価であった。

#### 3 石戸 聡

- ・ 毎年外部評価者からは私の研究姿勢に対する良い評価を得ることが出来、研究推進の原動力となった。それをもとに共同研究の維持、自らの研究推進に全力を注いだ。

#### 4 伊東 進

- ・ TMEPAI ファミリーによる中皮腫進展阻害機序について: YAP と PY モチーフを介して結合することを見出しているが、詳細な分子機構解明までたどり着くことができなかった。
- ・ PDZK1IP1 による TGF- $\beta$  シグナル抑制機序について: Smad4 と結合し、Smad4 の核内移行を阻害することを見出した。
- ・ BMP による軟骨分化に関わる細胞内分子の詳細な分子機構解明について: 私達が同定したリン酸化酵素に様々な変異を導入することで、BMP 刺激を介した non-Smad シグナルによるリン酸化酵素を介した軟骨分化機構の一部を解明することができた。
- ・ TMED10 によるがん化進展制御機構の解明について: 担癌モデルマウスを用いることで、TMEPAI を過剰発現させるとがん化が抑制され、逆に発現を抑制するとがんの進展が観察された。

#### 5 水谷 顕洋

- ・ 1年に1回、外部評価者を招いた報告会を開催し、貴重な助言をいただいた。それをもとに、研究を展開した。上記成果⑤は、外部評価者の助言がなければ得られない結果であった。

#### 6 渡邊 泰男

- ・ H25年度評価結果: 活性イオウ分子の生体への影響についての更なる研究の推進を期待する: 活性イオウ分子産生酵素精製に成功してアッセイ系を確立し、共同研究に資することが出来た。



- ・ H26 年度評価結果: 今後新しいタイプのシグナリング機構として、生理的役割が解明される事が期待される: シグナル標的酵素の検索を行い、カルシウム受容酵素群を候補として挙げ、そのうち 1 つを論文化することが出来た。
- ・ H27 年度評価結果: 生理的にも起こっている反応であるかが今後の興味深い点であると思います: 活性イオン分子関連酵素の発現抑制による生理的意義の解明ができて、現在論文作成中である。
- ・ H28 年度評価結果: 生体内におけるチオール化合物の複雑な反応の解明が期待される: イオウ化修飾されるシステインチオール基の酸化修飾を見だし、現在論文作成中である。

## 7 小椋 康光

H25

- ・ 技術進歩により新たに環境に拡散される物質、特に金属と生体との相互作用(コバレント結合)の研究は社会的にも重要と思われる。
- ・ 有機テルル化合物の生成、生体内動態、そして毒性についての興味深い発表であった。更なる研究の進展を期待する。
- ・ 植物によるテルルの代謝取り込みを酸化テルルを含むアミノ酸を初めて同定することで示すなど、顕著な成果を上げている。引き続き、独自性の高い研究が進められると期待される。

H26

- ・ 必須元素セレンの細胞内代謝について積極的に研究を展開され、セレノシアネートという新しい代謝産物を同定した。さらにセレノシアネートは蛋白質も修飾することを解明した。今後この修飾による蛋白質機能に対する影響の解明を期待したい。
- ・ 演題変更があり、植物におけるテルル代謝取り込みとその毒性に関する研究成果についての発表があった。本年度は、新規含テルルアミノ酸誘導体の構造同定に成功するなど、順調に成果があがっている。
- ・ 有機テルルの生体内代謝についての有意義な研究である。セレンとの対比から、本元素の毒性に対する新たな知見を期待する。

期待に応えられるよう、継続して研究を進めている。

## 8 瀧本 知之

- ・ 外部評価委員から毎年計 5 回の評価を受け、プロジェクトの推進に役立てた。
- ・ 学外評価委員から、感染症の病原菌を臨床現場で迅速に同定する方法論の確立を目指しているため、感度の問題も含めて技術的な困難があるかもしれないが、臨床的に重要なテーマであるので根気よく研究を展開していただきたい旨のコメントをいただき、より感度が高く ESI-MS で測定でき正確な分子量が得られることを目指して測定法の検討を行った。また、データベース作成の必要性、同定の精度を上げるために 16S リボソーム RNA 遺伝子の他の領域に対するプライマーについても検討する必要性の提言があり、前者については研究期間内で作成することが出来た。

## 9 山崎 浩史

- ・ 年度ごとの評価についても良好な評価を受けている。

## <研究期間終了後の展望>

### 1 山本 恵子

- ・ 研究①-③の概念は任意の標的分子、任意の機能性分子との組み合わせが可能である。したがって、他の核内受容体に対してまた必要に応じて蛍光とは異なる機能を有する分子で修飾することができるため、波及効果が高いと考えられる。
- ・ 研究④の turn-on 型プローブはクマリンの誘導体である。クマリン骨格は医薬品や工業製品にも幅広く使用され、研究が盛んである事から、様々な分野で応用が期待できる。
- ・ 研究⑤では修飾部位がヒスチジンであることが明らかになった。ヒスチジンを標的として設計した化合物の共有結合の例はない。X-線結晶構造解析により証明できたため今後、ヒスチジンへの共有結合を狙った医薬品開発が期待される。

### 2 田村 修

- ・ 合成した化合物の活性試験を行う。

### 3 石戸 聡

- ・ MHC II のユビキチン化異常が、2 型免疫応答の亢進による疾患(アレルギー)の原因となる可能性を得るに至った。したがって、その機構の追求、臨床との関連性の探索を行い、アレルギー疾患発症の新たな機構を提唱することを目指す。

### 4 伊東 進

- ・ TMEPAI ファミリーによる YAP シグナル抑制の分子メカニズムまで追求する。
- ・ TMEPAI 遺伝子欠損マウスにおける消化管腫瘍形成分子機構の解明を行う。

### 5 水谷 顕洋

- ・ IRBIT の多重リン酸化を生み出すリン酸化酵素群の同定はおおよそ終了したので、今後は、  
(1)これらリン酸化酵素が IRBIT をリン酸化する生理的な局面を追及する。  
(2)上記⑤で候補に挙げられた脱リン酸化酵素が機能する生理的な局面を追及する。  
ことを重点に置き、IRBIT の多重リン酸化とその制御機構の生理機能を明らかにしていきたい。

### 6 渡邊 泰男

- ・ 活性イオウの変動を制御する細胞内シグナルの解析を行う。
- ・ 活性イオウ分子によるミトコンドリア機能制御を解明する。

### 7 小椋 康光

- ・ 未同定のテルル代謝物の同定を果たしたい。

### 8 瀧本 知之

- ・ 今回の研究期間内では、1 本鎖 DNA 113 mer およびその相補鎖との混合物、2 本鎖 DNA 113 bp では正確な分子量が得られなかったため、正確な分子量が得られる測定条件をさらに検討する必要がある。それによって、実際の菌株の PCR 産物での測定が可能になる。
- ・ また、菌種同定の精度を上げるため、今回用いたプライマーだけでなく、他の 16S リボソーム RNA 遺伝子の可変領域を挟む保存領域対するプライマーを用いた検討や、さらに薬剤耐性遺伝子に対するプライマーを

用いた検討を行う。

- ・ 上記が確立次第、感染動物を作成し、その検体からの検出法を確立して、実際の臨床検体での検討を行い、感染症の原因菌の同定と保有する薬剤耐性因子の迅速な診断に貢献したい。

## 9 山崎 浩史

- ・ ヒト肝移植マウスを用いた実験結果を原著論文として報告してきたことから、今後はこのヒト化モデルマウスへの関心が世界的に高まることが期待される。

### <研究成果の副次的効果>

#### 1 山本 恵子

- ・ ①②③の研究を通して、査読者からのコメントにリガンドを足がかりに標的タンパク質を修飾した場合、リガンドが残存すると指摘された。そこで、共有結合と同時にリガンドの解離が誘導される新規反応の開発を検討した。その結果、蛍光団のクマリンで修飾できると考えた。副次的効果として研究④を実施することができた。また、研究④の概念はタンパク質との修飾にとどまらず、低分子化合物の合成にも適用可能と考えられる。

#### 2 田村 修

- ・ 金触媒による環化反応も開発できた。
- ・ オキシムの特徴を活かした反応を開発できた。

#### 3 石戸 聡

- ・ MHC II による抗原提示細胞の機能制御の存在が強く示唆される結果を得ることが出来た。

#### 5 水谷 顕洋

- ・ IRBIT がリン酸化依存的に結合する分子を探索していく過程で、ミトコンドリア関連分子を発見し、IRBIT が、ミトコンドリア機能やオートファジーの制御に関わるという、新たな可能性が見出された。

#### 6 渡邊 泰男

- ・ 細胞老化研究の基盤形成(活性イオウによるミトコンドリア機能調節)ができた。

#### 7 小椋 康光

- ・ セレンの代謝過程を解明する過程で、新規代謝物を見出し、その生成過程に“活性シアン種”と名付け、毒性学のパラダイムシフトに繋がる成果を得ることができた。

## 9 山崎 浩史

- ・ ヒト肝移植マウスを用いて、ヒトへの化学物質曝露時の体内動態を正確に予測することが出来る生理学的薬物動態モデルの基盤を構築した。本成果は経済産業省の化学物質の毒性評価プロジェクト(生理学的薬物動態モデルを活用する化学物質の体内動態評価技術の開発)へと発展した。
- ・ ヒト肝移植マウスのみならず、ヒトP450 3A代謝酵素遺伝子を人工染色体にもつヒト型マウスが共同研究にて確立でき、医薬品開発への応用が期待される。

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 山本 恵子**

1. Kojima H, Itoh T, **Yamamoto K**. On-site reaction for PPAR $\gamma$  modification using a specific bifunctional ligand. *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 6492 – 6500 (2017). \* 1-①,②,③
2. Kato A, Yamao M, Hashihara Y, Ishida H, Itoh T, **Yamamoto K**. Vitamin D analogues with a p-hydroxyphenyl group at the C25 position: crystal structure of vitamin D receptor ligand-binding domain complexed with the ligand explains the mechanism underlying full antagonistic action. *J. Med. Chem.* **60**, 8394 – 8406 (2017). \* 1-⑤
3. Egawa D, Itoh T, Kato A, Kataoka S, Anami Y, **Yamamoto K**. SRC2-3 binds to vitamin D receptor with high sensitivity and strong affinity. *Bioorg Med Chem.* **25**, 568–574 (2017). \* 1-⑤
4. Anami Y, Shimizu N, Ekimoto T, Egawa D, Itoh T, Ikeguchi M, **Yamamoto K**. Apo- and Antagonist-Binding Structures of Vitamin D Receptor Ligand-Binding Domain Revealed by Hybrid Approach Combining Small-Angle X-ray Scattering and Molecular Dynamics. *J. Med. Chem.*, **59**, 7888–7900 (2016) \* 1-⑤
5. Egawa D, Itoh T, Akiyama Y, Saito T, **Yamamoto K**. 17-oxoDHA is a PPAR $\alpha/\gamma$  dual covalent modifier and agonist. *ACS Chem. Biol.* **11**, 2447–2455 (2016) \* 1-①,②,③
6. Kato A, Anami Y, Egawa D, Itoh T, **Yamamoto K**. Helix12-stabilization antagonist of vitamin D receptor. *Bioconjugate Chem.* **27**, 1750–1761 (2016). \* 1-⑤
7. 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). \* 1-①
8. 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**, 7274–7281 (2015). \* 1-⑤
9. Egawa D, Itoh T, **Yamamoto K**. Characterization of covalent bond formation between PPAR $\gamma$  and oxo-fatty acids. *Bioconjugate Chem.* **26**, 690–698 (2015). \* 1-①,②,③,④
10. 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

**2 田村 修**

11. Ueda T, Inada M, Morita N, and **Tamura O**. Total Synthesis of Maremycins A and D<sub>1</sub> Using Chiral and Cyclic Nitron with (E)-3-Ethylidene-1-Methylindolin-2-one. *Heterocycles*, **90(2)**, 1179–1195 (2015). (Special issue for Prof. Isao Kuwajima) \* 2-①
12. 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(2)**,

1243–1248 (2015). \* 2-②

13. 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*, **80(9)**, 4797–4802 (2015).
14. 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*, **17(11)**, 2668–2671 (2015).
15. 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 Lett*, **56(45)**, 6269–6272 (2015).
16. Yamasaki R, Fujikake S, Ai Ito, Migita K, Morita N, **Tamura O**, Okamoto I. Acid-induced molecular-structural transformation of *N*-methyl aromatic oligoamides bearing pyridine-2-carboxamide. *Tetrahedron Lett*, **57(1)**, 56–59 (2016).
17. Morita N, Mashiko R, Hakuta D, Eguchi D, Ban S, Hashimoto Y, Okamoto I, **Tamura O**. Gold-Catalyzed Dimeric Cyclization of Isoeugenol and Related 1-Phenylpropenes in Ionic Liquid: Environmentally Friendly and Stereoselective Synthesis of 1,2,3-Trisubstituted Dihydro(1*H*)Indenes. *Synthesis*, **48(12)**, 1927–1933 (2016).
18. Morita N, Miyamoto M, Yoda A, Yamamoto M, Ban S, Hashimoto Y, **Tamura O**. Gold-Catalyzed Dehydrative Friedel-Crafts Reaction and Nazarov Cyclization Sequence: An Efficient Synthesis of 1,3-Diaryllindenes from Propargylic Alcohols. *Tetrahedron Lett*, **57(40)**, 4460–4463 (2016).
19. Morita N, Saito Y, Muraji A, Ban S, Hashimoto Y, Okamoto I, and **Tamura O**. Gold-catalyzed synthesis of 2-substituted azepanes: strategic use of soft gold(I) and hard gold(III) catalysts. *Synlett*, **27(13)**, 1936–1940 (2016).
20. Morita N, Oguro K, Takahashi S, Kawahara M, Ban S, Hashimoto Y, **Tamura O**. Gold(III)-catalyzed Synthesis of 2,3,4-Trisubstituted Dihydropyrans from Propargylic Alcohols with 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Heterocycles*, **95**, 172–180 (2017). (Special issue for Prof. Masakatsu Shibasaki)
21. Hashimoto Y, Ishiwata H, Tachikawa S, Ban S, Morita N, **Tamura O**. Utilization of electron-donating  $\alpha\beta$ -unsaturated oximes: Regioselective inverse 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones. *Chem. Commun*, **53**, 2685–2688 (2017).
22. Kobayashi K, Kunimura R, Tanaka III K, **Tamura O**, Kogen H. Total synthesis of (–)-phaeosphaeride B by a biomimetic conversion from (–)-phaeosphaeride A. *Tetrahedron*, **73**, 2382–2388 (2017). \* 2-②
23. Shibata N, Tsuchiya T, Hashimoto Y, Morita N, Ban S, **Tamura O**. Thiyl radical-mediated cyclization of  $\omega$ -alkynyl *O*-*tert*-butyldiphenylsilyloximes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **15**, 3025–3034 (2017).
24. Hirai T, Shibata K, Niwano Y, Shiozaki M, Hashimoto Y, Morita N, Ban S, **Tamura O**. Total synthesis of neodysiherbaine A using 1,3-dipolar cycloaddition of a chiral nitrone template. *Organic Letters*, **19**, 6320–6323 (2017). \* 2-③

### 3 石戸 聡

25. Ohtake F, Saeki Y, **Ishido S**, Kanno J, and Tanaka K. The K48–K63 branched ubiquitin chain regulates NF- $\kappa$ B signaling. *Mol. Cell*, **64(2)**, 251–266 (2016).
26. von Rohrscheidt J, Petrozziello E, Nedjic J, Federle C, Krzyzak L, Ploegh HL, **Ishido S**, Steinkasserer A, and Klein L. Thymic CD4 T cell selection requires attenuation of MARCH8-mediated MHCII turnover in cortical epithelial cells through CD83. *J. Exp. Med*, **213(9)**, 1685–1694 (2016). \* 3-①
27. Liu H, Jain R, Guan J, Vuong V, **Ishido S**, La Gruta NL, Gray DH, Villadangos JA, and Mintern JD. Ubiquitin

- ligase MARCH 8 cooperates with CD83 to control surface MHC II expression in thymic epithelium and CD4 T cell selection. *J. Exp. Med.* **213(9)**, 1695–1703 (2016). \* 3-①
28. Bannard O, McGowan SJ, Ersching J, **Ishido S**, Victora GD, Shin JS, and Cyster JG. Ubiquitin-mediated fluctuations in MHC class II facilitate efficient germinal center B cell responses. *J. Exp. Med.* **213(6)**, 993–1009 (2016).
29. 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.* 290(45), 27158–27167 (2015). \* 3-②
30. 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.*, **112(33)**, 10449–10454 (2015). \* 3-②
31. Ishikawa R, Kajikawa M, and **Ishido S**. Loss of MHC II ubiquitination inhibits the activation and differentiation of CD4 T cells. *Int. Immunol.*, (5), 283–289 (2014).
32. Li, PC., Miyashita, N., Im, W., **Ishido S**, and Sugita, Y. Multidimensional umbrella sampling and replica-exchange molecular dynamics simulations for structure prediction of transmembrane helix dimers. *J. Comput. Chem.* **35(4)**, 300–308 (2014).
33. Sugiura A, Nagashima S, Tokuyama T, Amo T, Matsuki Y, **Ishido S**, Kudo Y, McBride HM, Fukuda T, Matsushita N, Inatome R and Yanagi S. MITOL regulates endoplasmic reticulum-mitochondria contacts via Mitofusin2. *Mol. Cell*, **51(1)**, 20–34 (2013).
34. Oh J, Wu N, Baravalle G, Cohn B, Ma J, Lo B, Mellman I, **Ishido S**, Anderson M, and Shin JS. MARCH1-mediated MHCII ubiquitination promotes dendritic cell selection of natural regulatory T cells. *J. Exp. Med.* **210(6)**, 1069–1077 (2013).

#### 4 伊東 進

35. 高野 昭人、中根 孝久、**伊東 進**、Kuber Jung Malla、Gopal Karki. ネパール・Tistung Botanical Garden での薬用植物の試験栽培. 日本植物園協会誌. 52, 103–107 (2017).
36. Nakano N, Tsuchiya Y, Kako K, Umezaki K, Sano K, Ikeno S, Otsuka E, Shigeta M, Nakagawa A, Sakata N, Itoh F, Nakano Y, Iemura S, van Dinther M, Natsume T, ten Dijke P, **Itoh S**. TMED10 interferes with TGF- $\beta$  signaling by disrupting TGF- $\beta$  receptor complex formation. *J. Biol. Chem.* **292**, 4099–4112 (2017). \* 4-⑤
37. Hamidi A, Song J, Thakur N, **Itoh S**, Marcusson A, Bergh A, Heldin C-H, Landström M. TGF- $\beta$  promotes PI3K-AKT-signaling and prostate cancer cell migration through the TRAF6-mediated ubiquitylation of p85  $\alpha$ . *Sci. Signal*, **10**, eaal4186 (2017).
38. Okuhira K, Shoda T, Omura R, Ohoka N, Hattori T, Shibata N, Demizu Y, Sugihara R, Ichino A, Kawahara H, Itoh Y, Ishikawa M, Hashimoto Y, Kurihara M, **Itoh S**, Saito H, Naito M. Targeted degradation of proteins localized in subcellular compartments by hybrid small molecules. *Mol. Pharmacol.* **91**, 159–166 (2017).
39. Nakano N, Kato M, **Itoh S**. Regulation of the TMEPAI promoter by TCF7L2: the C-terminal tail of TCF7L2 is essential to activate the TMEPAI gene. *J. Biochem.* **159**, 27–30 (2016).
40. 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*, **106**, 1524–1533 (2015).
41. 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).

42. 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). \*4-①
43. Vo Nguyen TT, Watanabe Y, Shiba A, Noguchi M, **Itoh S**, Kato M. TMEPAI/PMEPA1 enhances tumorigenic activities in lung cancer cells. *Cancer Sci.*, **105**, 334–341 (2014).

#### 5 水谷 顕洋

44. Kawaai K, Ando H, Satoh N, Yamada H, Ogawa N, Hirose M, **Mizutani A**, Bonneau B, Seki G, Mikoshiba K. Splicing variation of Long-IRBIT determines the target selectivity of IRBIT family proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **114**, 3921–392 (2017). \*5-④
45. Ogra Y, Nagasaki S, Yawata A, Anan Y, Hamada K, **Mizutani A**. Metallomics approach to changes in element concentration during differentiation from fibroblasts into adipocytes by element array analysis. *J Toxicol Sci.*, **41**, 241–244 (2016). \*5-②
46. 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.*, **112**, 5515–5520 (2015) \*5-③
47. Park S, Shcheynikov N, Hong JH, Zheng C, Suh SH, Kawaai K, Ando H, **Mizutani A**, Abe T, Kiyonari H, Seki G, Yule D, Mikoshiba K, Muallem S. IRBIT mediates synergy between Ca<sup>2+</sup> and cAMP signaling pathways during epithelial transport in mice. *Gastroenterology.*, **145**, 232–24 (2013). \*5-①

#### 6 渡邊 泰男

48. Masuda K, Tsutsuki H, Kasamatsu S, Ida T, Takata T, Sugiura K, Nishida M, **Watanabe Y**, Sawa T, Akaike T, Ihara H. Involvement of nitric oxide/reactive oxygen species signaling via 8-nitro-cGMP formation in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons. *Biochem Biophys Res Commun.*, **495**, 2165–2170 (2018).
49. Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, **Watanabe Y**, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun.*, **8**, 1177 (2017).
50. Wada K, Osuka K, **Watanabe Y**, Usuda N, Fukasawa M, Araki Y, Okamoto S, Wakabayashi T. Subarachnoid hemorrhage induces neuronal nitric oxide synthase phosphorylation at Ser1412 in the dentate gyrus of the rat brain. *Nitric Oxide*, S1089–8603, 30163–5 (2017).
51. Takata T, Ihara H, Hatano N, Tsuchiya Y, Akaike T, **Watanabe Y**. Reactive sulfur species inactivate Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase IV via S-polysulfidation of its active-site cysteine residue. *Biochem J.*, **474**, 2547–2562 (2017). \*6-①
52. Ihara H, Kitamura A, Kasamatsu S, Ida T, Kakihana Y, Tsutsuki H, Sawa T, **Watanabe Y**, Akaike T. Superoxide generation from nNOS splice variants and its potential involvement in redox signal regulation. *Biochem J.*, **474**, 1149–1162 (2017).
53. Hanaoka K, Sasakura K, Suwanai Y, Toma-Fukai S, Shimamoto K, Takano Y, Shibuya N, Terai T, Komatsu T, Ueno T, Ogasawara Y, Tsuchiya Y, **Watanabe Y**, Kimura H, Wang C, Uchiyama M, Kojima H, Okabe T, Urano Y, Shimizu T, Nagano T. Discovery and Mechanistic Characterization of Selective Inhibitors of H<sub>2</sub>S-producing Enzyme: 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase (3MST) Targeting Active-site Cysteine Persulfide *Sci. Rep.*, **7**, 40227 (2017).

54. Abiko Y, Sha L, Shinkai Y, Unoki T, Luong NC, Tsuchiya Y, **Watanabe Y**, Hirose R, Akaike T, Kumagai Y. 1,4-Naphthoquinone activates the HSP90/HSF1 pathway through the S-arylation of HSP90 in A431 cells: Negative regulation of the redox signal transduction pathway by persulfides/polysulfides. *Free Radic Biol Med*, **104**, 118–128 (2017).
55. **渡邊泰男**. 活性イオウ分子の分子標的. 日本薬理学雑誌. **147**, 285–289 (2016). \*6-②
56. Abiko Y, Ishii I, Kamata S, Tsuchiya Y, **Watanabe Y**, Ihara H, Akaike T, Kumagai Y. Formation of sulfur adducts of N-acetyl-p-benzoquinoneimine, an electrophilic metabolite of acetaminophen in vivo: participation of reactive persulfides. *Chem Res Toxicol.*, 28(9):1796–1802 (2015).
57. Makino K, Osuka K, **Watanabe Y**, Usuda N, Hara M, Aoyama M, Takayasu M, Wakabayashi T. Increased ICP promotes CaMKII-mediated phosphorylation of neuronal NOS at Ser847 in the hippocampus immediately after subarachnoid hemorrhage. *Brain Res.*, **1616**, 19–25 (2015).
58. 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.*, **111**, 7606–7611 (2014).
59. 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.*, **459**, 251–263 (2014). \*6-③
60. Osuka K, **Watanabe Y**, Usuda N, Atsuzawa K, Takayasu M. Phosphorylation of neuronal nitric oxide synthase at Ser1412 in the dentate gyrus of rat brain after transient forebrain ischemia. *Neurochem Int.*, **63**, 269–274 (2013). \*6-④
61. Kajiwarra 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*, **34**, 3–9 (2013). \*6-⑤
62. 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.*, **587**, 1681–1686 (2013). \*6-⑥

#### 7 小椋 康光

63. Kobayashi H, Suzuki N, and **Ogra Y**. Mutagenicity comparison of nine bioselenocompounds in three *Salmonella typhimurium* strains. *Toxicol. Rep.*, **5**, 220–223 (2018).
64. Paraiso W K D, Tanaka H, Sato Y, Shirane D, Suzuki N, **Ogra Y**, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Harashima H, and Akita H. Preparation of envelope-type lipid nanoparticles containing gold nanorods for photothermal cancer therapy. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **160**, 715–723 (2017).
65. Bierła K, Suzuki N, **Ogra Y**, Szpunar J\* and Łobiński R. Identification and determination of selenohomolanthionine – the major selenium compound in *Torula yeast*. *Food Chem.*, **237**, 1196–1201 (2017).
66. Takahashi K, Suzuki N, and **Ogra Y**\*: Bioavailability comparison of nine bioselenocompounds *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Mol. Sci.* **18**(3), 506 (2017).
67. Doura T\*, Takahashi K, **Ogra Y**, and Suzuki N\*. Combretastatin A4-β-galactosyl conjugates for ovarian cancer prodrug monotherapy. *ACS Med. Chem. Lett.*, **8**, 211–214 (2017).
68. **Ogra Y**\*, Ogihara Y, and Anan Y. Comparison of metabolism of inorganic and organic selenium species between two selenium accumulator plants, garlic and Indian mustard. *Metallomics*, **9**, 61–68 (2017).
69. Verdugo M, **Ogra Y**, and Quiroz W\*. Mechanisms underlying the toxic effects of antimony species in human embryonic kidney cells (HEK-293) and their comparison with arsenic species. *J. Toxicol. Sci.*, **41**, 783–792



(2016).

70. **Ogra Y\***, Tejima A, Hatakeyama N, Shiraiwa M, Wu S, Ishikawa T, Yawata A, Anan Y, and Suzuki N. Changes in intracellular copper concentration and copper-regulating gene expression after PC12 differentiation into neurons. *Sci. Rep.*, **6**, 33007 (2016).
71. **Ogra Y**, Nagasaki S, Yawata A, Anan Y, Hamada K, and Mizutani A. Metallomics approach to changes in element concentration during differentiation from fibroblasts into adipocytes by element array analysis. *J. Toxicol. Sci.*, **41**, 241–244 (2016).
72. Anan Y, Kimura M, Hayashi M, Koike R, and **Ogra Y**. Detoxification of selenite to form selenocyanate in mammalian cells. *Chem. Res. Toxicol.*, **28**, 1803–1814 (2015).
73. **Ogra Y**, Ogihara Y, and Anan Y. Metabolism of trimethylselenonium ion in selenium accumulator, *Allium sativum*. *Fundam. Toxicol. Sci.*, **2**, 95–99 (2015).
74. Anan Y, Nakajima G, and **Ogra Y**. Complementary use of LC-ICP-MS and LC-ESI-Q-TOF-MS for selenium speciation. *Anal. Sci.*, **31**, 561–564 (2015).
75. **Ogra Y**, Awaya Y, and Anan Y. Comparison of accumulation of four metalloids in *Allium sativum*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **94**, 604–608 (2015).
76. Anan Y, Ohbo A, Tani Y, and **Ogra Y**. Metabolic pathway of inorganic and organic selenocompounds labeled with stable isotope in Japanese quail. *Anal. Bioanal. Chem.*, **406**, 7959–7966 (2014).
77. Tokumoto M, Kutsukake N, Yamanishi E, Katsuta D, Anan Y, and **Ogra Y**. Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase is a specific but replaceable factor against arsenic toxicity. *Toxicol. Rep.*, **1**, 589–595 (2014).
78. Nakamura M, Ochiai T, Noji M, **Ogra Y**, Suzuki K T, Yoshimoto N, Yamazaki M, and Saito K. An improved tolerance to cadmium by overexpression of two genes for cysteine synthesis in tobacco. *Plant Biotech.*, **31**, 141–147 (2014).

## 8 瀧本 知之

79. 荒木良介、計良貴之、加藤加奈恵、菱沼隆一、増田豊、**瀧本知之**、田中恒明、山田英紀. デノスマブによる低カルシウム血症の発現に対するプロトンポンプ阻害薬の影響の検討. *医療薬学*. 査読有. **43(7)**, 381–387 (2017).
80. Watanabe K, Doi H, Hirohara M, Ota A, Nakamura M, Kushida K, Takada K, Masuda Y, Kitajima J, Takano A, Ciba R, Toda J, Hagiwara Y, Hamashima H, **Hamamoto T**, Fukumori R, Horiguchi Y, Yamamoto M, Taguchi K: Hands-on experiential training of self-monitoring of blood glucose and self-injection of insulin, and its learning effects in 4th year pharmacy students. *Journal of Drug Interaction Research (Japan)*. 査読有, **39(1)**, 17–23 (2015).
81. 廣原正宜、**瀧本知之**、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).
82. **瀧本知之**、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).
83. 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、**瀧本知之**、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).
84. 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、**瀧本知之**、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).

85. 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.*, **39(6)**, 366-374 (2013).

## 9 山崎 浩史

86. 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). \*9-①
87. 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. \*9-②
88. **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, 293-305 (2014). \*9-②
89. **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). \*9-③
90. **Yamazaki H**, Suemizu H, Kazuki Y, Oofusa K, Kuribayashi S, Shimizu M, Ninomiya S, Horie T, Shibata N, and Guengerich F P. Assessment of protein binding of 5-hydroxythalidomide bioactivated in humanized mice with human P450 3A-chromosome or hepatocytes by two-dimensional electrophoresis/accelerator mass spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.*, **29**, 1279-1281 (2016). \*9-③
91. 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). \*9-④
92. **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). \*9-④
93. **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, 23-30 (2016). \*9-④
94. Murayama N, Kazuki Y, Satoh D, Arata K, Harada T, Shibata N, Guengerich F P, and **Yamazaki H**. Induction of human cytochrome P450 3A enzymes in cultured placental cells by thalidomide and relevance to bioactivation and toxicity. *J. Toxicol. Sci.*, **42**, 343-348 (2017). \*9-④
95. Wani T H, Chakrabarty A, Shibata N, **Yamazaki H**, Guengerich F P, and Chowdhury G. The dihydroxy metabolite of the teratogen thalidomide causes oxidative DNA damage. *Chem. Res. Toxicol.*, **30**, 1622-1628 (2017). \*9-④
96. Shimizu M, Suemizu H, Mitsui M, Shibata N, Guengerich F P, and **Yamazaki H**. Metabolic profiles of pomalidomide in human plasma simulated with pharmacokinetic data in control and humanized-liver mice.

*Xenobiotica*, **47**, 844–848 (2017). \*9-⑤

97. Higuchi Y, Kawai K, Kanaki T, Yamazaki H, Chesné C, Guguen-Guillouzo C, Suemizu H. Functional polymer-dependent 3D culture accelerates the differentiation of HepaRG cells into mature hepatocytes. *Hepatol Res.*, **46**, 1045–1057 (2016). \*9-⑤
98. Murayama N, Suemizu H, Uehara S, Kusama T, Mitsui M, Kamiya Y, Shimizu M, Guengerich FP, Yamazaki H. Association of pharmacokinetic profiles of lenalidomide in human plasma simulated using pharmacokinetic data in humanized-liver mice with liver toxicity detected by human serum albumin RNA. *J. Toxicol. Science*, in press. \*9-⑤

## <図書>

### 1 山本 恵子

- ・ 清水伸隆、浴本亨、穴見康昭、伊藤俊将、池口満徳、山本恵子. MD-SAXS 法によるビタミン D 受容体リガンド結合ドメインの不活性型および活性阻害型の溶液構造解析. 放射光学会誌. **30**, 264 – 275 (2017).
- ・ 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). \*1-⑤

### 2 田村 修

- ・ 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).

### 4 伊東 進

- ・ 伊東 進. TGF-βシグナルを抑制するTMEPAIファミリー. 生化学. **89**, 145–153 (2017).
- ・ 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. 256–276 (2014).

### 6 渡邊 泰男

- ・ 渡邊泰男、居原秀. 活性イオウとNOシグナル. 実験医学増刊 Vol.36 No.5「レドックス疾患学」(赤池孝章, 本橋ほづみ, 内田浩二, 末松 誠/編). 羊土社(東京). 656–662 (2018). \*6-①,②,③,④
- ・ 渡邊泰男、石井 功、蕨 栄治. RSSの生合成系とタンパク質機能制御. 細胞工学. Vol.34, No.4「活性イオウ分子種の生理活性にせまる」(赤池孝章 監修). 秀潤社(東京). 372–376 (2015). \*6-①,②,③,④
- ・ 渡邊泰男. 薬効の個人差と薬理作用に影響を与える因子. 図解薬理学 (井上和秀、鍋島俊隆 編). 南山堂(東京). 71–75 (2015).
- ・ 渡邊泰男. 末梢神経に作用する薬、中枢神経に作用する薬(1)(2)、循環器系に作用する薬. NHK出版「疾病の回復を促進する薬」(福永浩司、渡邊泰男 編). 放送大学教育振興会(東京). 44–103 (2013).

### 7 小椋 康光

- ・ Ogra Y. Biology and toxicology of tellurium explored by speciation analysis. *Metallomics*. **9**, 435–441, (2017).

- ・ **小椋康光**. 生体内微量元素解析と機能解明. *ぶんせき*. 442-445 (2016).
- ・ **小椋康光**. 生命機能のファインチューナーとして働く生体微量元素研究の新たな動向. *ファルマシア*. **52**, 764-768 (2016).
- ・ **小椋康光**. 環境毒性学におけるメタロミクス研究の展開. *YAKUGAKU ZASSHI*. **135**, 307-314 (2015).
- ・ **小椋康光**. 哺乳類細胞における銅の恒常性維持の分子機構. *日本衛生学会誌*. **69**, 136-145 (2014).
- ・ **Ogra Y.** Speciation and identification of chalcogen-containing metabolites. In: *Metallomics - Recent Analytical Techniques and Applications* -, Y. Ogra and T. Hirata (eds.), Springer, Tokyo, 43-61 (2017).
- ・ N. Suzuki\* and **Ogra Y.** <sup>77</sup>Se NMR spectroscopy for speciation analysis of selenium compounds. In: *Metallomics - Recent Analytical Techniques and Applications* -, Y. Ogra and T. Hirata (eds.), Springer, Tokyo, 147-155 (2017).
- ・ **Ogra Y.** Selenium metabolism. In: *Diversity of Selenium Functions in Health and Disease*, R. Brigelius-Flohé and H. Sies (eds.), CRC Press, Boca Raton, FL, 19-30 (2015).
- ・ **Ogra Y.** Identification of selenometabolites in animals and plants by mass spectrometry. In: *Food and Nutritional Components in Focus No. 9, Selenium: Chemistry, Analysis, Function and Effects*, V.R. Preedy (ed.), The Royal Society of Chemistry, London, 158-172 (2015).
- ・ **Ogra Y.** Selenohomolanthionine and its potential use in medicine and nutrition. *Food and Nutritional Components in Focus No. 9, Selenium: Chemistry, Analysis, Function and Effects*, V.R. Preedy (ed.), The Royal Society of Chemistry, London, 354-362 (2015).

## 8 濱本 知之

- ・ **濱本知之**. 薬物代謝酵素の遺伝子多型と副作用、重金属・金属を用いた医薬品、麻薬取締官、放射線を利用した医薬品、医薬品による光線過敏症、抗がん薬曝露防止、医薬品に使用される水、原因アレルゲンの診断と治療に用いられるアレルゲンエキスイ製剤、薬剤師と医療廃棄物のかかわり. *衛生薬学 基礎・予防・臨床*(今井浩孝、小椋康光編). 査読有. 南江堂(東京). 400-401, 414-417, 439-440, 496-497, 499, 541, 556-557, 615-616, 624 (2016).
- ・ **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)、査読有、東京都薬剤師会(東京). 62-64 (2014).

## <学会発表>

### 1 山本 恵子

- ・ Toshimasa Itoh, Tomoko Saito, **Keiko Yamamoto**: Reducing agent promotes hydroxylation of fatty acid by lipoxygenase. The 15th Tetrahedron Symposium(UK)2014年6月24, 25日 \*1-①
- ・ 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)2014年10月4日 \*1-①,②,③,④
- ・ 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)2013年10月 \*1-⑤
- ・ 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)2013年6月 \*1-①,②
- ・ 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)2013年6月 \*1-①,②,③
- ・ Hiroyuki Kojima, Toshimasa Itoh, Daichi Egawa, **Keiko Yamamoto**: Fluorescent labeling of PPAR $\gamma$  by bioorthogonal reaction, The 16th Tetrahedron Symposium(Germany)2015年6月18, 19日 \*1-①,②,③

- ・ 小島拓之、伊藤俊将、江川大地、山本恵子: 生体直交型反応を利用した PPAR $\gamma$ の蛍光標識及び標識体の X 線結晶構造解析。第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム(千葉)2015 年 11 月 26 日 \*1-①,②,③
- ・ 吉澤麻美、堀竜也、穴見康昭、加藤晃、吉本暢子、伊藤俊将、山本恵子: 側鎖に電子求引基をもつ活性型ビタミン D 誘導体の設計と合成。日本薬学会第 136 年会(神奈川)2016 年 3 月 29 日 \*1-⑤
- ・ Toshimasa Itoh, Daichi Egawa, Tomoko Saito, Keiko Yamamoto: 17-oxoDHA is a dual agonist for PPAR $\alpha/\gamma$  with covalent bond formation. The 17th Tetrahedron Symposium(Spain)2016 年 6 月 29 日 \*1-①,②,③
- ・ Mami Yoshizawa, Tatsuya Hori, Yasuaki Anami, Akira Kato, Nobuko Yoshimoto, Toshimasa Itoh, Keiko Yamamoto: Design and synthesis of the active vitamin D analogues with an electrophile at the side chain. The 17th Tetrahedron Symposium(Spain)2016 年 6 月 29 日 \*1-⑤
- ・ Toshimasa Itoh, Daichi Egawa, Keiko Yamamoto: 17-oxoDHA is a dual agonist for PPAR $\alpha/\gamma$  with covalent bond formation. 3rd Symposium of SPU Innovative Project for Pharmaceutical Analyses of Covalent Modification in Biomolecules(Japan)2016 年 9 月 1 日 \*1-①,②,③
- ・ Hiroyuki Kojima, Toshimasa Itoh, Keiko Yamamoto: Fluorescent labeling of PPAR $\gamma$ -LBD by bioorthogonal reaction. 3rd Symposium of SPU Innovative Project for Pharmaceutical Analyses of Covalent Modification in Biomolecules(Japan)2016 年 9 月 1 日 \*1-①,②,③
- ・ Mami Yoshizawa, Tatsuya Hori, Yasuaki Anami, Akira Kato, Nobuko Yoshimoto, Toshimasa Itoh, Keiko Yamamoto: Design and synthesis of the vitamin D analogues forming covalent bond with vitamin D receptor. 3rd Symposium of SPU Innovative Project for Pharmaceutical Analyses of Covalent Modification in Biomolecules(Japan)2016 年 9 月 1 日 \*1-⑤
- ・ 伊藤俊将、江川大地、斉藤智子、秋山悠衣、山本恵子: リポキシゲナーゼを用いた 17-HDHA の合成と 17-oxoDHA の PPAR $\alpha/\gamma$ に対する共有結合形成。第 27 回日本レチノイド研究会学術集会(東京)2016 年 10 月 22 日 \*1-①,②,③
- ・ 吉澤麻美、堀竜也、穴見康昭、加藤晃、吉本暢子、伊藤俊将、山本恵子: ビタミン D 受容体と電子求引基を有するリガンド間の共有結合形成。第 27 回日本レチノイド研究会学術集会(東京)2016 年 10 月 22 日 \*1-⑤
- ・ 吉澤麻美、堀竜也、伊藤俊将、山本恵子: ビタミン D 受容体共有結合型リガンドの創製と結合様式解明。2016 年度量子ビームサイエンスフェスタ(茨城)2017 年 3 月 14 日 \*1-⑤
- ・ 小島拓之、伊藤俊将、山本恵子: 2 段階の共有結合形成反応を利用した標的タンパク質修飾法の開発研究。第 15 回 次世代を担う有機化学シンポジウム(東京)2017 年 5 月 26 日 \*1-①,②,③,④
- ・ Chiaki Imafuku, Nami Ohashi, Hiroyuki Kojima, Mami Yoshizawa, Makoto Kubo, Yasuaki Anami, Hiroaki Ishida, Toshimasa Itoh, Keiko Yamamoto: Study of the development of noncovalent-type irreversible ligand for vitamin D receptor as a model protein. JSPS Core-to-core Program Symposium(東京)2018 年 1 月 29 日 \*1-⑤
- ・ 小島拓之、伊藤俊将、竹内涼介、藤田侑希、大橋南美、山本恵子: クマリン型 turn-on 蛍光プローブの開発研究。日本薬学会 第 138 年会(金沢)2018 年 3 月 26 日 \*1-④
- ・ 吉澤麻美、藤木麻衣花、伊藤俊将、山本恵子: 側鎖末端にかさ高い置換基を有する共有結合型 VDR リガンドに関する研究。日本薬学会 第 138 年会(金沢)2018 年 3 月 27 日 \*1-⑤

## 2 田村 修

- ・ Nobuyoshi Morita, Rina Kono, Kenji Fukui, Asuka Miyazawa, Ryosuke Toyama, Iwao Okamoto, Osamu Tamura: BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>-Mediated *cis*-Selective Cycloaddition of *O*-Silyloxime. 14th Tetrahedron Symposium (Vienna, Austria) June 25-28, 2013.

- Nobuyoshi Morita, Kie Sato, Arisa Yasuda, Iwao Okamoto, **Osamu Tamura**: Gold-catalyzed Efficient Synthesis of Cyclic Ethers bearing Acetylenic Moiety. 18th European Symposium on Organic Chemistry (Marseille, France) July 7-12, 2013.
- 竹内祐輝、高橋和紗、外山亮介、善財さくらこ、森田延嘉、岡本 巖、**田村 修**: Boc<sub>2</sub>O により促進される分子内オキシム-オレフィン付加環化反応。第 43 回複素環化学討論会(岐阜)2013 年 10 月 17-19 日
- 森田延嘉、柴田基拓、安田有沙、佐藤さえ、岡本巖、**田村 修**: 金触媒を利用した環状エーテル類の合成。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
- 小林健一、**田村 修**、古源 寛: Phaeosphaeride A の全合成研究。日本薬学会第 134 年会(熊本)2014 年 3 月 27-30 日
- Nobuyoshi Morita, Arisa Yasuda, Motohiro Shibata, **Osamu Tamura**: Gold-catalyzed Efficient Synthesis of Cyclic Ethers bearing carbonyl group via Meyer-Schuster Rearrangement and Oxa-Michael Addition. 5th EuCheMS Chemistry Congress (Istanbul, Turkey) August 31-September 4, 2014.
- Nina Shibata, Takahisa Tsuchiya, Nobuyoshi Morita, **Osamu Tamura**: Radical Cyclization of-Alkynyl *O*-*tert*-Butyldiphenylsilyloximes Using 4-*tert*-Butylbenzenethiol. 15th Tetrahedron Symposium Asia Edition (Singapore) October 29-31, 2014.
- Asuka Miyazawa, Yuka Inaba, Saori Hama, Shintaro Ban, Nobuyoshi Morita, **Osamu Tamura**: A Concise Synthesis of cis-HPA-12 Using Branonitrone species. 15th Tetrahedron Symposium Asia Edition (Singapore) October 29-31, 2014.
- 小林健一、小林夕貴子、**田村 修**、古源 寛: *ent*-Phaeosphaeride A の全合成、第 58 回日本薬学会関東支部大会(昭和薬科大学)2014 年 10 月 4 日
- 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
- Nobuyoshi Morita, Yukari Saito, Sakurako Zenzai, **Osamu Tamura**: Stereoselectivity of intramolecular cycloaddition of allenyl nitrones. 16th Tetrahedron Symposium, (Berlin, Germany), June 16-19, 2015.
- 柴田洸希、庭野陽平、汐崎正生、平井俊弘、伴慎太郎、橋本善光、森田延嘉、**田村 修**: Neodysispherbaine A の全合成研究。第 59 回日本薬学会関東支部大会(日本大学薬学部)2015 年 9 月 12 日
- **田村 修**、竹内祐輝、外山亮介、鈴木智行、相良浩人、鈴木良生、森田延嘉、伴慎太郎、橋本善光: アシル化により促進されるオキシムの分子内付加環化反応。第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム(近畿大学)平成 2015 年 11 月 26-27 日
- 柴田洸希、庭野陽平、汐崎正生、平井俊弘、伴慎太郎、橋本善光、森田延嘉、**田村 修**: Neodysispherbaine A の全合成。日本薬学会第 136 年会(横浜)2016 年 3 月 26-28 日
- Toshihiro Hirai, Yohei Niwano, Koki Shibata, Masao Shiozaki, Yoshimitsu Hashimoto, Sintaro Ban, Nobuyoshi Morita, **Osamu Tamura**: Formal total synthesis of neodysispherbaine A using chiral nitrone. 17th Tetrahedron Symposium, (Barcelona, Spain), June 28-July 1, 2016
- 相良浩人、安田雅俊、鈴木良生、鈴木智行、伴慎太郎、橋本善光、森田延嘉、**田村 修**: *O*-Alkyl S-(pyridin-2-yl)carbonothioates (PySCOORs)を用いるオキシムの分子内付加環化反応。第 60 回日本薬学会関東支部大会(東京) 2016 年 9 月 17 日
- 橋本善光、石渡啓真、加藤光紀、関野真菜、立川漱子、伴慎太郎、森田延嘉、**田村 修**: オキシムおよびヒドラゾンの電子供与能を活用した逆配向性付加環化反応。第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム(静岡)2016 年 11 月 7-8 日
- 平井俊弘、柴田洸希、庭野陽平、汐崎正生、橋本善光、伴慎太郎、森田延嘉、**田村 修**: ニトロンの立体選択的付加反応を用いる neodysispherbaine A の全合成研究。第 46 回複素環化学討論会(金沢)2016 年 9 月 26-28 日

- **田村 修**: 機能性ニトロンの化学、日本薬学会東海支部特別講演会(名古屋)平成 2017 年 1 月 17 日
- 橋本善光、柴田洸希、庭野陽平、汐崎正生、平井俊弘、伴慎太郎、森田延嘉、**田村 修**: 環状ニトロンの立体選択的付加環化反応を利用した neodysiherbaine A の不斉全合成。日本薬学会第 137 年会(仙台)2017 年 3 月 24-27 日

### 3 石戸 聡

- **Satoshi Ishido**, Mizuho Kajikawa, Pai-Chi Li, Yuji Sugita: Recognition mode of viral MIR E3 ubiquitin ligase-mediated targeting. 第 44 回日本免疫学会学術集会(札幌)2015 年 11 月 18-28 日 \*3-④
- 梶川瑞穂、Pai-Chi Li、木村美奈子、青木-川住雅美、水戸麻理、宮下尚之、杉田有治、**石戸聡**: 膜貫通型 E3 ユビキチンリガーゼ MIR ファミリーによる基質認識。第 37 回日本分子生物学会年会(横浜)、2014 年 11 月 25-27 日 \*3-④
- **Satoshi Ishido**: Loss of MHC II ubiquitination induces negative consequence to dendritic cells. 8th International Workshop on Antigen Processing & Presentation (Philadelphia), 10-13 June 2014 \*3-③
- **Satoshi Ishido**: Loss of MHC class II ubiquitination negatively regulates dendritic cells TGF- $\beta$  Family: Signal network and live imaging, (Matsuyama Ehime), October 28, 2013 \*3-③
- **Satoshi Ishido**: Membrane-bound E3 ubiquitin ligase family for immune regulation 1st Biomolecular Science Meeting (NISEKO Hokkaido), March 17, 2014
- **Satoshi Ishido**: Loss of MHC class II ubiquitination negatively regulates dendritic cells The ubiquitin-proteasome system: from basic mechanism to pathophysiological roles. THE 35th NAITO CONFERENCE, (Sapporo, Hokkaido), July 10, 2013 \*3-③
- Pai-Chi L, Kajikawa M, **Ishido S** and Sugita Y: Palmitoylation of MIR2 enhances the interaction of transmembrane region of MHC I. 第 61 回日本ウイルス学会(神戸)2013 年 11 月 10 日 \*3-④

### 4 伊東 進

- **伊東 進**、中野なおこ、佐野圭吾、中根孝久、岡本 巖、内藤幹彦: YAP を標的とした中皮腫進展制御と分子標的薬開発。日本薬学会第 138 年会(金沢)石川県立音楽堂他 2018 年 3 月 25-28 日
- **伊東 進**: がん進展を制御するデュアル阻害分子 TMEPAI ファミリーの機能解析。生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成シンポジウム(昭和薬科大学、東京) 2018 年 2 月 15-16 日 \*4-②
- **伊東 進**、中野なおこ、嶋田貴之: BMP (Bone Morphogenetic Protein) シグナルで誘導される軟骨細胞分化に關与する新規 non-Smad シグナル経路。ConBio2017(神戸)2017 年 12 月 6-9 日
- 稲川 俊彦、齊藤 裕紀、宮本 樹、渡部 琢也、**伊東 進**、久保田 義顕、伊東 史子: 血管・リンパ管内皮細胞の TGF- $\beta$  ファミリーシグナルは成体の生存に必須である。ConBio2017(神戸)2017 年 12 月 6-9 日
- Nakano N, **Itoh S**, Itoh F: TMED10 interferes with TGF- $\beta$  receptor complex formation. 第 76 回日本癌学会学術総会(横浜)2017 年 9 月 28-30 日 \*4-⑤
- **Susumu Itoh**: Requirement of p38-mediated MSK1 activation for chondrocyte differentiation. TGF- $\beta$  Meeting in Uppsala 2017, (BMC, Uppsala University, Uppsala, Sweden) August 31-September 2, 2017
- Nakano N, Tsuchiya Y, Kako K, Umezaki K, Sano K, Ikeno S, Otsuka E, Nakagawa A, Sakata N, Itoh F, Iemura S, Natsume T, **Itoh S**: TMED10 as a disrupter between TGF- $\beta$  type I and type II receptor complex. FASEB SRC TGF- $\beta$  superfamily: signaling in development and disease, (Lisbon, Portugal), July 9-14, 2017 \*4-⑤
- **Itoh S**, Nakano N, Sano K, Sakata N, Ikeno S, Sato E, Nochise D, Katsu Y, Takahashi Y, Omura K, Yamaguchi S: TGF- $\beta$ /Smad signal inhibits benzo(a)pyrene-mediated genetic instability via suppression of CYP1A1 gene. FASEB SRC "TGF- $\beta$  superfamily: signaling in development and disease, (Lisbon, Portugal), July 9-14,

2017 \*4-④

- Sano K, Amano S, Ouchi M, Shibasaki T, Aoki Y, Konishi A, Hiruma M, Obokata S, Sawada Y, Itoh F, Watanabe Y, Taketo MM, Kato M, **Itoh S**: Inhibitory action of TMEPAI in intestinal tumor. FASEB SRC "TGF- $\beta$  superfamily: signaling in development and disease, (Lisbon, Portugal), July 9-14, 2017 \*4-③
- 石川 遼、河本恵理、福田和男、森彩里穂、岸 福子、正田卓司、小野寺祥子、服部隆行、栗原正明、内藤幹彦、山崎 龍、中根孝久、岡本 巖、中野なおこ、**伊東 進**: プロテインノックダウン法を利用した YAP シグナル阻害剤の開発。平成 29 年度日本生化学会関東支部例会(東京医科歯科大学 M&D タワー)2017 年 6 月 17 日
- 入江美樹、幾田鞠子、中野なおこ、佐野圭吾、**伊東 進**: YAP 阻害剤による抗腫瘍活性を in vivo イメージングで評価する。平成 29 年度日本生化学会関東支部例会(東京医科歯科大学 M&D タワー)2017 年 6 月 17 日
- 芝崎哲平、佐野圭吾、天野翔瑛、大内舞美、青木佑太郎、小西 愛、比留間美帆、小保方汐里、澤田悠太郎、伊東史子、渡邊 幸秀、武藤 誠、加藤光保、**伊東 進**: TGF- $\beta$  シグナル抑制分子欠損によって誘導されるがん抑制機構の解明。平成 29 年度日本生化学会関東支部例会(東京医科歯科大学 M&D タワー)2017 年 6 月 17 日 \*4-③
- 齋藤裕紀、稲川俊彦、宮本 樹、**伊東 進**、Murcus Fruttiger、渡部琢也、伊東史子: 血管内皮細胞特異的 TGF- $\beta$  シグナル欠損が腫瘍形成に与える影響。平成 29 年度日本生化学会関東支部例会(東京医科歯科大学 M&D タワー)2017 年 6 月 17 日
- 岸 福子、河本理恵、石川 遼、小野寺祥子、内藤幹彦、中野なおこ、**伊東 進**: 新規 YAP 阻害剤による悪性中皮腫細胞増殖抑制機構。平成 29 年度日本生化学会関東支部例会(東京医科歯科大学 M&D タワー)2017 年 6 月 17 日
- 渡橋弘貴、尾嶋千遥、佐野圭吾、渡部琢也、高山健太郎、**伊東 進**、林 良雄、伊東史子: ミオスタチン阻害ペプチドを利用した筋萎縮改善効果。平成 29 年度日本生化学会関東支部例会(東京医科歯科大学 M&D タワー)2017 年 6 月 17 日
- 中野なおこ、土屋祐樹、加古拳朗、梅寄乾隆、佐野圭吾、池野聡一、重田将史、坂田宜夫、伊東史子、家村修一郎、夏目 徹、**伊東 進**: TMED10 による TGF- $\beta$  シグナル伝達抑制機構。平成 29 年度日本生化学会関東支部例会(東京医科歯科大学 M&D タワー)2017 年 6 月 17 日 \*4-⑤
- 中野なおこ、土屋裕樹、加古拳朗、梅寄乾隆、佐野圭吾、池野聡一、大塚愛理、中川愛、坂田宜夫、伊東史子、家村俊一郎、夏目 徹、**伊東 進**: TMED10 は TGF- $\beta$  受容体複合体形成を抑制し TGF- $\beta$  シグナル伝達を阻害する。第 39 回日本分子生物学会年会(横浜)2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 \*4-⑤
- 中野なおこ、服部隆行、内藤幹彦、**伊東 進**: 転写因子 YAP を標的としたプロテインノックダウン法の確立。第 75 回日本癌学会学術総会(横浜)2016 年 10 月 6-8 日
- 中野なおこ、正田卓司、服部 隆行、栗原正明、内藤幹彦、伊東 進: がん遺伝子 YAP を標的とした抗がん剤開発。第 21 回日本癌分子標的治療学会(福岡)2017 年 6 月 14-16 日

## 5 水谷顕洋

- 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)2015 年 7 月 \*5-①
- 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(横浜)2016 年 3 月 \*5-②
- Gautam N, Sugai K, Doi K, Korenaga R, Kato D, Oshima Y, Kajiyama C, Kawazoe A, Ino K, Hamada K, **Mizutani A**: The Involvement of IRBIT in Autophagosome Formation. 第 39 回日本分子生物学会年会(横浜)2016 年 12 月 \*5-④



- ・ 長谷川尚美、遠山卓、森滉貴、佐藤沙弥香、竹中遥菜、白鳥瞳、**水谷顯洋**: アストロサイトにおける脳型 NBCe1 の膜局在に関わる結合分子の役割。第 39 回日本分子生物学会年会(横浜)2016 年 12 月 \*5-④
- ・ 川崎聡子、濱田浩一、伊藤諒、三森皐介、加藤心一郎、五月女諒介、波多野直哉、御子柴克彦、**水谷顯洋**: IRBIT ファミリーと陰イオン交換体 SLC4A2/AE2 の相互作用の解析。日本薬学会第 137 年会(仙台)2017 年 3 月 \*5-②
- ・ 五月女諒介、濱田浩一、三森皐介、伊藤諒、加藤心一郎、川崎聡子、波多野直哉、御子柴 克彦、**水谷顯洋**: がん細胞における Shroom3 を介した IRBIT ファミリーの機能制御。日本薬学会第 137 年会(仙台)2017 年 3 月 \*5-③
- ・ 伊藤諒、濱田浩一、川崎聡子、三森皐介、加藤心一郎、五月女諒介、波多野直哉、御子柴克彦、**水谷顯洋**: AE2/SLC4A2 を介した IRBIT ファミリーによる細胞内 pH 調節は、細胞移動を制御している。日本薬学会第 137 年会(仙台)2017 年 3 月 \*5-①
- ・ 遠山卓、古屋裕理、松田真悟、**水谷顯洋**: 恐怖記憶に対する思春期発達依存的な卵巣切除の影響。日本薬学会第 137 年会(仙台)2017 年 3 月 \*5-②
- ・ 長谷川尚美、遠山卓、白鳥瞳、竹中遥菜、森滉貴、佐藤沙弥香、波多野直哉、**水谷顯洋**: 中枢神経系における NBCe1 の細胞膜輸送に関わる分子について。日本薬学会第 137 年会(仙台) 2017 年 3 月 \*5-③

## 6 渡邊 泰男

- ・ **渡邊泰男**: (シンポ) Redox dependent regulation of CaM-dependent enzymes and its physiological significance 「Novel regulation of Ca<sup>2+</sup> signaling in physiology」。第 95 回日本生理学会大会(高松)2018 年 3 月 28-30 日 \*6-①,②,③,④
- ・ **渡邊泰男**: (シンポ)レドックス・活性イオン制御型カルシウムシグナルの新展開「抗酸化レドックスと活性イオンによる解毒代謝機構の新展開」。第 44 回日本毒性学会学術年会(横浜)2017 年 7 月 10-12 日 \*6-①,②,③,④
- ・ **渡邊泰男**: (シンポ)カルシウムシグナルのレドックス制御 「活性イオンと NO:レドックスシグナル研究の新展開」。第 17 回日本 NO 学会学術集会(徳島)2017 年 5 月 19 日-20 日 \*6-①,②,③,④
- ・ **渡邊泰男**:カルシウム信号系のレドックス応答性(シンポ)。第 89 回日本生化学会大会(仙台) 2016 年 9 月 25-27 日 \*6-①,②,③,④
- ・ **渡邊泰男**:レドックスによるリン酸化シグナル制御機構(依頼講演)。生命医用工学の新展開(7)岡山大学大学院自然科学研究科 生命医用工学専攻シンポジウム(岡山) 2016 年 9 月 12 日 \*6-①②③④
- ・ **渡邊泰男**: (シンポ)レドックス・活性イオン制御型リン酸化シグナルの新展開。第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会 2016 年 8 月 30-31 日 \*6-①,②,③,④
- ・ **渡邊泰男**:カルモデュリンキナーゼ群のレドックス感受性の相違とその意義。平成 28 年度生理学研究所研究会 オルガネラネットワークの制御機構とその生理的意義(岡崎、生理研)2016 年 7 月 28 日-29 日 \*6-①,②,③,④
- ・ **Watanabe Y**: (シンポ)Mutual covalent modifications of NO and persulfide signaling. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide., (Sendai), May 20-22, 2016 \*6-①,②,③,④
- ・ **渡邊泰男**: (シンポ)カルシウム信号系のレドックス応答性とその意義。東北大学脳科学シンポジウム「脳高次機能とシグナル伝達」2015 年 12 月 5 日 \*6-①,②,③,④
- ・ **Watanabe Y**: Mutual covalent modifications of nitric-oxide and reactive sulfur species. 生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成 第 2 回国際シンポジウム(昭和薬科大学、東京) 2015 年 8 月 31 日-9 月 1 日 \*6-①,②,③,④

- ・ **渡邊泰男**: (シンポ) 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 25-27 日 \*6-①,②,③,④
- ・ **渡邊泰男**: (シンポ) 活性イオウ含有分子による生体分子のシグナル応答。フォーラム 2014: 衛生薬学・環境トキシコロジー(筑波)2014 年 9 月 19 日 \*6-①,②,③,④

## 7 小椋 康光

- ・ **Ogra Y**: Selenometabolome: The riddles of unique selenometabolites. The 7th Asia-Pacific Winter Conference on Plasma Spectrochemistry, (Matsue), November 12-17, 2017
- ・ **Ogra Y**: Toxicology of tellurium explored by speciation and identification of tellurometabolites. The 6th International Symposium on Metallomics, (Vienna, Austria), August 14-17, 2017
- ・ **Ogra Y, Takahashi K, and Suzuki N** (invited): Evaluation of naturally occurring selenocompounds on their nutritional availability. The International Selenium Seminar (ISS 2016), (Guangzhou-Shenzhen, China), October 20-23, 2016
- ・ **Ogra Y** (invited): Biosynthesis and biological role of selenocyanate. The 5th International Selenium Seminar 2015, (Moscow-Yaroslavl, Russia), September 21-25, 2015
- ・ **Ogra Y** (keynote): Identification of a novel selenium metabolite and elucidation of its biological and toxicological roles. 5th International Symposium on Metallomics, (Beijing, China), September 9-12, 2015
- ・ **Ogra Y** (invited): Identification of a novel selenium metabolite in cultured cells and evaluation of its biological function. The International Se Seminar 2014, (Busan, Korea), October 16-18, 2014

## 8 瀧本 知之

- ・ 山本健、宮崎美子、高田公彦、増田豊、廣澤伊織、森元能仁、**瀧本知之**: 模擬患者参加型コミュニケーション実習が薬学生に与える教育効果について。日本薬学会第 138 年会(金沢)2018 年 3 月
- ・ 新福七海、高木彰紀、増田豊、**瀧本知之**: 放射線による脂肪肝の誘発とカロリー制限による抑制。日本薬学会第 138 年会(金沢)2018 年 3 月
- ・ 荒木良介、計良貴之、加藤加奈恵、菱沼隆一、高木彰紀、増田豊、**瀧本知之**、田中恒明、山田英紀: カルボプラチン・ペメトレキセド併用療法施行患者における重篤な血液毒性の発現に関する危険因子の検討。第 26 回日本医療薬学会年会(千葉)2017 年 11 月
- ・ 浅葉みず穂、高木彰紀、宇陀紗奈子、増田豊、鈴木啓司、山下俊一、**瀧本知之**: メトホルミンの甲状腺乳頭がん細胞株に対する増殖抑制機序に関する検討。第 61 回日本薬学会関東支部大会(東京)2017 年 9 月
- ・ 小林大介、宇山佳奈、**瀧本知之**、増田 豊、川上準子、佐藤憲一: 経口抗がん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網羅的解析。日本薬学会第 137 年会(仙台)2017 年 3 月
- ・ 福井楓、土肥弘久、萩原幸彦、堀口よし江、増田豊、北島潤一、高野昭人、千葉良子、濱島肇、**瀧本知之**、福森隆次、廣原正宣、小野寺敏、渡部一宏、山本美智子: 実務実習事前学習における学習者の態度評価の客観性と自己評価の検討。日本薬学会第 136 年会(横浜)2016 年 3 月
- ・ 綾部秀範、真板桜子、山本健、小林茂樹、福嶋敬宜、**瀧本知之**、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を持つ既存薬のラット L-アルギニン急性膵炎モデルに対する効果—第 2 報—。日本薬学会第 136 年会(横浜)2016 年 3 月
- ・ 橋本麻衣子、瀬角りほ、三村享、春日恵理子、松本 剛、本田孝行、**瀧本知之**、山折大、大森栄: ESBL 産生 *E. coli* を起因菌とする尿路感染症のリスク因子の探索。第 25 回日本医療薬学会年会(横浜)2015 年 11 月
- ・ 石井恵、浅葉みず穂、鈴木啓司、山下俊一、**瀧本知之**: ビグアナイド系糖尿病治療薬メトホルミンの抗がん作用機序に関する検討。第 59 回日本薬学会関東支部大会(千葉)2015 年 9 月

- ・ 真板桜子、綾部秀範、小林茂樹、福嶋敬宜、濱本知之:キサンチンオキシダーゼ阻害作用を持つ既存薬のラットL-アルギニン急性膵炎モデルに対する効果。第59回日本薬学会関東支部大会(千葉)2015年9月
- ・ 山口涼、真板桜子、綾部秀範、小林茂樹、福嶋敬宜、濱本知之:キサンチンオキシダーゼ阻害作用を持つ既存薬のラット急性膵炎に対する効果。第58回日本薬学会関東支部大会(東京)2014年10月
- ・ 渡部一宏、串田一樹、土肥弘久、千葉良子、廣原正宜、北島潤一、高野昭人、萩原幸彦、濱島肇、濱本知之、福森隆次、堀口よし江、山本美智子、田口恭治、戸田潤:薬学部4年生を対象にしたインスリン自己注射針の穿刺及び血糖自己値測定の体験実習とその教育効果。日本薬学会第134年会(熊本)2014年3月
- ・ 芹澤彩香、濱本知之、大槻佳織、川上準子、佐藤憲一:がん分子標的治療薬副作用のインフォマティクスを用いたビジュアル化と網羅的解析。第57回日本薬学会関東支部大会(東京)2013年10月
- ・ 廣原正宜、渡部一宏、寺田綾子、中村美樹、浜本知之、澁谷文則、戸田潤、大澤友二、薬物治療実践能力の伸長 ～問題基盤型学習と実務実習の効果～。第23回日本医療薬学会年会(仙台)2013年9月

### 9 山崎 浩史

- ・ Yamazaki H:(口頭) “Human drug metabolism in humanized-liver mice and non-human primate models”. 20th International Conference on Cytochrome P450~Biochemistry, Biophysics, Biotechnology~, (Düsseldorf, Germany), August 27-31, 2017 \*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 \*9-②
- ・ 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 \*9-④
- ・ 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 \*9-④
- ・ Yamazaki H(invited): “Human drug metabolism in humanized-liver mice and non-human primate models”, 20th International Conference on Cytochrome P450, Düsseldorf, 2017年8月 \*9-②
- ・ 山崎浩史: (招待講演)「社会に貢献する医療系薬学研究の推進」、日本薬物動態学会の立場から。日本薬学会第138年会シンポジウム(金沢)、2018年3月 \*9-②
- ・ 山崎浩史: (招待講演)加速器質量分析(AMS)法を活用するヒト型薬物動態研究。戦略的臨床第I相試験の進め方研究会(東京)、2016年9月 \*9-③
- ・ 山崎浩史: (招待講演)TK-NOG マウスおよび各種動物モデルを利用したPBPKモデリングによるヒト動態予測。第24回HAB研究機構学術年会(東京)、2017年6月 \*9-⑤
- ・ 山崎浩史: (招待講演)薬物酸化酵素による内因性物質代謝と生理機能について。The 31st JSSX Annual Meeting, 2017(東京)、2017年11月 \*9-⑤
- ・ 山崎浩史: (招待講演)生理学的薬物動態(PBPK)モデルから見た臓器連関モデルへの期待。細胞アッセイ技術の現状と将来シンポジウム(つくば)、2018年1月 \*9-⑤
- ・ 山崎浩史: (招待講演)非ヒト霊長類およびヒト肝細胞移植マウスを用いるヒト薬物代謝・動態研究」。平成29年度薬物動態談話会1月例会(東京)、2018年1月 \*9-⑤

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

- ・ 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)
- ・ 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む植物及び栄養剤」特許権者:昭和薬科大学、特許第 5583401 号(平成 26 年 7 月 25 日)
- ・ 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)
- ・ 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)
- ・ 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)
- ・ 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)
- ・ 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)
- ・ 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 第 2 講義棟 302 教室)
- ・ 平成 29 年 4 月 1 日 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 記念講堂)
- ・ 平成 30 年 2 月 15 日、16 日 生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成シンポジウム(於:昭和薬科大学 第 2 講義棟 202 教室)

**1 山本 恵子**

- ・ 日本レチノイド研究会学術集会にて、「水素-重水素交換反応(HDX)を利用した共有結合性化合物」に関する発表を行った。ここでは共有結合型化合物の修飾によるタンパク質のゆらぎの変化について報告した。

**4 伊東 進**

- ・ <http://www.shoyaku.ac.jp/research/laboratory/seika/teacher/55>

**6 渡邊 泰男**

- ・ 研究成果は、当研究室ホームページ\*で随時公開している  
(<http://www.shoyaku.ac.jp/laboratory/yakuri.html>)。

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 山本 恵子**

本課題に則りコバレント修飾リサーチを実施していたところ、共有結合型化合物をスクリーニングするための有効な手段がないことがわかった。もし、共有結合型化合物ライブラリーに対して効率的なスクリーニング法が確立できれば、共有結合型医薬品の開発研究に貢献できると考えられた。そこでコバレント修飾リサーチの一環として予備実験を行ったところ、特異的修飾ならばタンパク質のゆらぎが抑制される点およびそれを水素-重水素交換反応で検出可能である点が示唆された。今後は本手法の確立をめざし研究を実施する。

#### 14 その他の研究成果等

該当なし

#### 15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

##### <「選定時」に付された留意事項>

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、年度毎の成果報告会等でプロジェクトに対する評価を実施、概ね良好な評価であった。

##### 【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)

##### <「中間評価時」に付された留意事項>

該当なし。

##### <「中間評価時」に付された留意事項への対応>

法人番号	131028
プロジェクト番号	S1311012

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				
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	33,600	19,391	14,209				
平成29年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	33,600	19,041	14,559				
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	158,309	89,196	69,113	0	0	0	0
総計	222,491	112,960	109,531	0	0	0	0	

法人番号

131028

17

《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>	-	48	-	0	
実験動物研究施設	H2	860m <sup>2</sup>	-	26	-	0	
機器分析研究施設	H2	451m <sup>2</sup>	-	27	-	0	
RI研究施設	H2	600m <sup>2</sup>	-	13	-	0	
研究棟研究室	H2	4735m <sup>2</sup>	-	47	-	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>

《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 h			
(研究設備)							
QTOF LC/MSシステム	H25	Agilent 6550	1式	1,464	h 51,870	32,444	私学助成
セルソーター	H26	SH800	1式	434	h 12,312	7,974	私学助成
				h h h h			
(情報処理関係設備)				h 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 使 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ハイオ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	248	電子顕微鏡観察	178	その他論文掲載料、英文校正70
( 諸 会 費 )	13	学会参加費	13	
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			

(様式1)

(千円)

年 度	平成 28 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	7,423	実験用試薬・器具	7,423	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費	34	シンポポスター送付	30	その他委嘱状送付等4
印 刷 製 本 費	160	シンポ抄録印刷	127	シンポポスター印刷33
旅 費 交 通 費	640	シンポ招聘者旅費	640	
報 酬 ・ 委 託 料	3,100	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、塩基配列解析
(修繕費)	364	照明付インキュベーター修理	303	Bernstead 純水装置 0.2 μmフイロファイバーフィルターねじ込み口破損修理61
計	11,721			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	73	シンポジウム学生アルバイト	73	8/31-9/1 2日間延べ8名
教育研究経費支出				
計	73			
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			

(千円)

年 度	平成 28 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	10,113	実験用試薬・器具	10,113	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	103	学会参加旅費	103	
報 酬 ・ 委 託 料	2,246	セルソーター保守	1,663	マウスクリン化 583
(諸会費・修繕費)	990	LAS 4000mini カメラ交換修理	932	その他、MVC-20PS オーバーホール修理、学会参加費
計	13,452			
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	4,282	精神疾患モデルマウスの行動解析装置一式	4,282	
図 書				
計	4,282			
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 28 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	4,072	実験用試薬・器具	4,072	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料 ( 諸 会 費 )				
計	4,072			
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 29 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	7,773	実験用試薬・器具	7,773	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費	32	シンポポスター送付	32	
印 刷 製 本 費	113	シンポ抄録印刷	80	シンポポスター印刷33
旅 費 交 通 費	89	シンポ招聘者旅費	89	
報 酬 ・ 委 託 料 ( )	3,149	QTOF LC/MSシステム保守	2,541	その他、シンポ講演謝金、HP維持費、塩基配列解析
計	11,156			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	54	シンポジウム学生アルバイト	54	2/15-2/16 2日間延べ4名
教 育 研 究 経 費 支 出 計	54			
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 29 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	13,451	実験用試薬・器具	13,451	
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	91	学会参加旅費	91	
報 酬 ・ 委 託 料	2,082	セルソーター保守	1,663	解析
( 諸 会 費 ・ 修 繕 費 )	28	学会参加費	15	ネジ穴破損ネジ除去・加工作業ヒンネジ再加工13
計	15,652			
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 29 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	6,297	実験用試薬・器具		
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料	441	塩基配列解析	441	
( )				
計	6,738			
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			