
創薬ルネサンス：既承認薬の潜在能力を引き出す
体内資源活用の研究基盤形成
(プロジェクト番号 S1411004)

平成26年度～平成28年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
研 究 成 果 報 告 書

平成29年5月
学校法人名 慶應義塾
大学名 慶應義塾大学
研究組織名 薬学研究科
研究代表者 三澤 日出巳
(慶應義塾大学大学院薬学研究科教授)

目次

はしがき	2
1. 研究成果報告書概要	4
2. 発表論文（別刷）	58
3. 研究成果発表会の概要	1, 062

はしがき

新薬開発は、莫大な費用と時間が必要とされ、数万分の一といわれる低い成功確率を乗り越えなければならない困難なプロセスであるが、近年その傾向が顕著に加速している。また我が国では、欧米に比べてアカデミア発の新薬の比率が低いとされ、それも停滞の一因と考えられている。創薬を取り巻く環境は日進月歩であり、新たな研究分野・先端技術への対応、治験・臨床研究スキームの変化、科学技術と社会の調和のためのレギュラトリーサイエンスの展開、などの山積する問題に的確に対応し、新たなイノベーションを生み出す必要がある。

このような環境下で、近年急速に解明が進む microRNA (miRNA) などの新規体内資源をターゲットとする創薬が、薬学の新たな課題となってきた。また一方で、ヒトでの安全性と薬物動態情報が十分に蓄積されている既承認薬のターゲット分子や作用パスウェイを、オミックス等の手法で解析し、別の疾患治療薬として開発する創薬戦略：ドラッグ・リポジショニング (DR) が注目されている。本プロジェクトでは、薬物治療学・病態生理学・化学療法学・薬物動態学・薬理学・有機合成化学・生薬学・天然物化学・レギュラトリーサイエンス・医薬品情報学・医療経済学などの幅広い領域の研究者が先端的研究を行っている慶應義塾大学薬学研究科の特色を生かし、①疾患の分子病態の解明と体内資源の有効活用に基づく新たな治療戦略の構築、②既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術の開発、③レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法と安全対策戦略の構築、の3つのグループが有機的に連携し、新たな研究拠点を形成することを目的として立案された。幸い、本プロジェクトは私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「創薬ルネサンス：既承認薬の潜在能力を引き出す体内資源活用の研究基盤形成」として平成 26 年度に採択され、平成 28 年度までの 3 年間活動を行った。体内資源と創薬応用グループは疾患の分子病態の解明と体内資源の有効活用に基づく新たな治療戦略の構築に取り組み、DR と合成制御グループは既承認薬と近年解明された体内資源との相互作用の解明、体内動態上の問題点の解決、有効・安全性向上のための医薬品合成技術や天然物化学の技術基盤の構築などを目指した。さらに、レギュラトリーサイエンスおよび安全対策戦略グループは、既承認薬をより有効に使用するために必要な薬事行

政や規制当局の新たな枠組みや、企業の開発意思決定過程でのリスク・ベネフィット評価に資するデータベース構築など、新たな科学技術の社会応用に向けた枠組みの提案を目指した。研究成果の概要で述べるように、各グループの研究はほぼ当初の目標の通りに進行し、3年間の研究期間において、原著論文140報、国際学会での発表91件にのぼった。また、この期間の特許出願は4件を数え、いずれも企業との連携研究に発展した。以上より、本プロジェクトは研究基盤の形成とイノベーションの創出という目的を達成したと判断される。

最後に、本研究のアドバイザリーボードとしてご助言および外部からの評価を賜りました、慶應義塾大学大学院医学研究科の安井正人先生、吉村昭彦先生、並びに慶應義塾大学理工学研究科の佐藤智典先生、栄長泰明先生に御礼申し上げます。

研究代表者 三澤 日出巳

1. 研究成果報告書概要

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

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

- 1 学校法人名 慶應義塾 2 大学名 慶應義塾大学
- 3 研究組織名 薬学研究科
- 4 プロジェクト所在地 東京都港区芝公園 1-5-30
- 5 研究プロジェクト名 創薬ルネサンス:既承認薬の潜在能力を引き出す体内資源活用の研究基盤形成
- 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
三澤 日出巳	大学院薬学研究科	教授

- 8 プロジェクト参加研究者数 19 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
新たな体内資源の解析と創薬応用グループ			
齋藤 英胤	薬物治療学講座・教授	消化器がん幹細胞を標的とした新たな核酸医薬およびエピジェネティクス医薬の開発	がん幹細胞に対するmiRNA とエピジェネティクス医薬の効果の解明
齋藤 義正	薬物治療学講座・准教授	消化器がん幹細胞を標的とした新たな核酸医薬およびエピジェネティクス医薬の開発	がん幹細胞に対するmiRNA とエピジェネティクス医薬の効果の解明
田村 悦臣	衛生化学講座・教授	miRNA を標的とした新規抗がん剤の探索	miRNA の発がんプロセスに寄与する分子機構の解明
多胡 めぐみ	衛生化学講座・准教授	miRNA を標的とした新規抗がん剤の探索	miRNA の発がんプロセスに寄与する分子機構の解明
三澤 日出巳	薬理学講座・教授	内在性毒素類似蛋白質（プロトトキシン）を利用した炎症・免疫制御の新戦略	プロトトキシンの標的蛋白質の解明と創薬応用
杉本 芳一	化学療法学講座・教授	ABC トランスポーター阻害薬の創製とその効能評価	がん薬物療法の有用性の増大と副作用防止のための戦略の構築
野口 耕司	化学療法学講座・准教授	ABC トランスポーター阻害薬の創製とその効能評価	がん薬物療法の有用性の増大と副作用防止のための戦略の構築

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

金澤 秀子	創薬物理化学講座・教授	アミノ酸トランスポーターをターゲットとした DDS および創薬バイオマーカー探索のための蛍光プローブの開発	がん細胞特異的なドラッグデリバリーと可視化技術の構築
中村 智徳	医療薬学センター・教授	和漢薬・漢方薬と西洋医薬の併用における適性性の判定に必要なバイオマーカー探索	古来より用いられてきた和漢薬の最新薬物治療における新たな活用方法の開拓
既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ			
服部 豊	病態生理学講座・教授	致死性造血器腫瘍克服のための標的分子探索および創薬研究	既承認薬ライブラリーを用いたハイリスク骨髄腫治療薬のスクリーニング
登美 斉俊	薬剤学講座・教授	胎盤関門分子機構に基づく妊娠薬物治療の安全性再評価システムの構築	妊婦への適用を目指した既承認薬 DR による層別化薬物治療の推進
木内 文之	天然医薬資源学講座・教授	ドラッグリポジショニング (DR) のための漢方薬の生薬成分パターンの解析とオリゴ糖鎖ライブラリーの構築	漢方薬およびオリゴ糖鎖の DR のための推進基盤の整備
増野 匡彦	医薬品化学講座・教授	肝毒性を示す既承認薬の代謝活性化を回避した改良型医薬品の創製	肝毒性を示す既承認薬の代謝活性化機構の解明と有機合成化学による構造変換
大江 知之	医薬品化学講座・准教授	肝毒性を示す既承認薬の代謝活性化を回避した改良型医薬品の創製	肝毒性を示す既承認薬の代謝活性化機構の解明と有機合成化学による構造変換
須貝 威	有機薬化学講座・教授	酵素触媒を活用する創薬候補化合物の位置・立体選択的修飾	プロドラッグ・代謝生成物の選択的構造変換およびプロセススケールの合成
レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法と安全対策戦略の確立グループ			
漆原 尚巳	医薬品開発規制科学講座・教授	ドラッグリポジショニング (DR) の開発戦略および安全性リスクマネジメント	アカデミア領域での安全性リスクマネジメントの枠組みと DR 開発申請戦略の最適化
望月 眞弓	医薬品情報学講座・教授	既存データベースを利用したアンメット・メディカル・ニーズの掘り起こしと開発戦略立案の効率化	稀少疾患データベース、安全情報データベースの統合
橋口 正行	医薬品情報学講座・准教授	既存データベースを利用したアンメット・メディカル・ニーズの掘り起こしと開発戦略立案の効率化	稀少疾患データベース、安全情報データベースの統合
鈴木 岳之	薬学教育研究センター・准教授	医薬品開発時に想定すべきコスト・ベネフィットの薬学・経済学横断的検討	最適化医薬品開発のコストおよび収益性の検討と新薬開発支援制度への提言

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

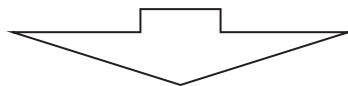
(共同研究機関等)			
-----------	--	--	--

<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
ドラッグリポジショニング(DR)による難治性疾患治療薬の開発	分析科学講座・教授	水島 徹	DR のケーススタディ研究としての手法の洗練化とノウハウの蓄積

(変更の時期:平成 27 年 7 月 2 日)



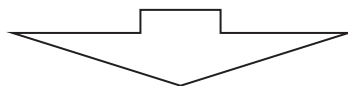
新

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
分析科学講座・助教	創薬科学講座・助教	田中 健一郎	DR のケーススタディ研究としての手法の洗練化とノウハウの蓄積

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
なし	なし	なし	なし

(変更の時期:平成 27 年 7 月 2 日)



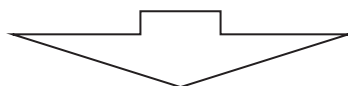
新

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
分析科学講座・助教	創薬科学講座・助教	石原 知明	DR のケーススタディ研究としての手法の洗練化とノウハウの蓄積

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
ドラッグリポジショニング(DR)のための漢方薬の生薬成分パターンの解析とオリゴ糖鎖ライブラリーの構築	天然医薬資源学講座・准教授	羽田 紀康	漢方薬およびオリゴ糖鎖の DR のための推進基盤の整備

(変更の時期:平成 28 年 4 月 1 日)



法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

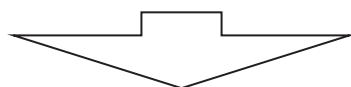
新

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
なし	なし	なし	なし

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
胎盤関門分子機構に基づく妊娠期薬物治療の安全性再評価システムの構築	薬剤学講座・教授	中島 恵美	妊婦への適用を目指した既承認薬 DR による層別化薬物治療の推進

(変更の時期:平成 28 年 4 月 1 日)



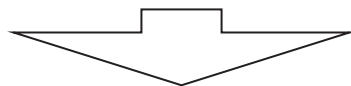
新

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
なし	なし	なし	なし

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
分析科学講座・助教	創薬科学講座・助教	田中 健一郎	DR のケーススタディ研究としての手法の洗練化とノウハウの蓄積

(変更の時期:平成 28 年 4 月 1 日)



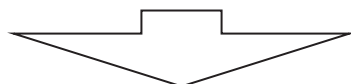
新

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
なし	なし	なし	なし

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
分析科学講座・助教	創薬科学講座・助教	石原 知明	DR のケーススタディ研究としての手法の洗練化とノウハウの蓄積

(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
なし	なし	なし	なし

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

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

研究プロジェクトの目的・意義

新薬開発は、莫大な費用と時間が必要とされ、数万分の一といわれる低い成功確率を乗り越えなければならない困難なプロセスであるが、近年その傾向が顕著に加速している。特に、臨床試験で発見される副作用や体内動態の悪さ、或いは動物で見られた有効性がヒトでは再現できないことなどが要因となり、世界的に見ても新薬開発は停滞している。この様な環境下で、近年急速に解明が進む microRNA (miRNA) などの新規体内資源をターゲットとする創薬が、薬学の新たな課題となってきた。また一方で、ヒトでの安全性と薬物動態情報が十分に蓄積されている既承認薬のターゲット分子や作用パスウェイを、オミックス等の手法で解析し、別の疾患治療薬として開発する創薬戦略: ドラッグ・リポジショニング(DR) が注目されている。本プロジェクトでは、薬学研究科の多様な研究者が集結し、新たな体内資源に光をあて、既承認薬を活用した創薬のパラダイムシフトを牽引するための研究拠点の形成を目指す。

計画の概要

3年間の研究期間内に、①疾患の分子病態の解明と体内資源の有効活用に基づく新たな治療戦略の構築、②既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術の開発、③レギュラトリサイエンスおよび新規医療技術評価法と安全対策戦略の構築、に取り組む。このため、初年度に、各研究を横断的につなぎ、創薬研究の統括機能(研究拠点)を担う「創薬研究センター」を設立する。「創薬研究センター」はセンター長、センター運営委員会、アドバイザリーボードからなり、薬効を最大限に発揮できるような薬物デリバリー・システム、治療成績をモニタリングできるバイオマーカー探索、既承認薬の体内動態上の問題点を再評価する技術基盤の開発、などの機能も付置する。研究施設としては、初年度において、*in vivo* モデルでの薬効評価に必須である SPF 動物飼育施設の整備拡張を行う。

(2) 研究組織

創薬科学、薬物治療学、病態生理学、化学療法学、薬物動態学、有機合成化学、生薬学・天然物化学、レギュラトリサイエンス、医薬品情報学、医療経済学などの幅広い領域の研究者が集結し、薬学領域での対応が課題となっている新たな体内資源と既承認薬の活用のための統合的・戦略的な方法論の創成拠点となる「創薬研究センター」を平成 26 年 10 月に設立し、研究代表者がセンター長に就任した(平成 28 年 1 月からは学部長が兼任)。医学研究科(安井正人教授; 薬理学、吉村昭彦教授; 免疫学)と理工学研究科(佐藤智典教授; 糖鎖生命工学、栄長泰明教授; 機能性材料工学)から 4 名の専門家がアドバイザリーボードとして就任した。

多様な専門領域の参加研究者を 3 つのサブグループに分け、各テーマ(上記)について研究を効率的に行った。計画書記載の研究者(延人数 24 名)に加え、参加講座所属の大学院博士課程学生 20 名等がプロジェクトに参加した。研究サポート体制としては、共通利用機器の管理スタッフ 2 名と事務職員 6 名(キャンパス学術支援課)が担った。研究施設としては、初年度に *in vivo* モデルでの薬効評価に必須である SPF 動物飼育施設の整備拡張工事を行い、平成 27 年 3 月に竣工した。

3年間のプロジェクト期間は、各研究者はプロジェクトのテーマに沿って研究を遂行し、キックオフミーティング(初年度)と成果報告会(最終年度)を開催して研究進捗を確認し、組織内での連携を図った。さらに、外部研究者からなるアドバイザリーボードより研究発表会ごとに評価・助言を受けた。

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

(3) 研究施設・設備等

本プロジェクトの研究は創薬研究センターおよび参加講座研究室ならび RI 実験施設と動物実験施設の合計面積 3,292 m² で行った。また、初年度において SPF 動物飼育室 (168 m²) の整備を行い、合計面積は 3,460 m² となった。使用者は本報告書記載の研究者以外に参加講座の大学院生を含め各年度約 100 名であった。

主に使用した装置・機器は、FT-NMR 装置 600MHz: 120h/月)、LC/MS/MS システム(68h/週)、セルソーターシステム(60h/週)、超遠心機 2 台(各 20~24h/月)、自動細胞解析装置(45 h/週)、リアルタイムPCR解析システム(26h/週)、DNA シークエンサー(25 h/週)、共焦点レーザー走査型顕微鏡(25h/週)、DART イオン源搭載 高分解能 ESI-TOFMS(20h/週)等であった。

平成 27 年 2 月竣工、同年 5 月に供用開始した新たな SPF 動物実験室の平均稼働率(ケージ占有率)は平成 27 年度 35%、28 年度 51%と順調に伸びている。現在は 6 講座が常時使用し、ひと月あたりの入室数(延べ人数)は 342 人である。

(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。

3 年間の研究期間において、各グループの研究はほぼ当初の目的通りに進行し、発表論文は 140 報(体内資源解析グループ 60 報、リポジショニングと高度合成制御グループ 60 報、レギュラトリーと安全対策グループ 20 報)に達した。新たな体内資源に光をあて、既承認薬を活用した創薬のパラダイムシフトを牽引するための研究基盤形成という目的に照らし、本研究プロジェクトの達成度は高いと判断される。以下に各グループの成果概要を記載する。

「新たな体内資源の解析と創薬応用グループ」は、疾患の分子病態の解明と体内資源の有効活用に基づく新たな治療戦略の構築を目標とし、以下の成果を挙げた。

オルガノイド培養技術は、組織幹細胞の 3 次元培養法であり、生体内の特性を *in vitro* で再現できることから大きな注目を集めている。これまでに、*Apc*^{Min/+} マウスの腸管腫瘍や難治性がんの代表である胆道・膵臓がん組織から、オルガノイド培養により腫瘍幹細胞を永続的に培養・維持することに成功した。腫瘍オルガノイドに DNA メチル化阻害薬を投与したところ、増殖能の低下と共に、内在性レトロウイルスの活性化やインターフェロン応答遺伝子の発現上昇が認められ、DNA メチル化阻害が抗ウイルス応答を活性化し、抗腫瘍効果を発揮することが示された(*1)。さらに腸管腫瘍と正常粘膜上皮由来のオルガノイドで miRNA の発現を網羅的に解析したところ、クラスターを形成している miR-194 と miR-215 が腫瘍部で著明に発現低下しており、それらを導入することで増殖能が抑制されたことから、これらの miRNA が腸管腫瘍に対する核酸医薬の候補となることが示唆された(*2)。(齋藤(英)、齋藤(義))

コーヒーが持つ大腸がん発症の予防効果における miRNA の関与を検討した結果、ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞において、コーヒー豆抽出液はがん遺伝子 K-Ras を標的とする 2 種類の miRNA (miR-30c, miR-96) の発現が誘導されることを見出した。さらに、コーヒー豆抽出液は、K-Ras mRNA および K-Ras タンパク質の発現を抑制し、大腸がん細胞の増殖能を顕著に抑制することを明らかにした(*3)。また、miRNA の生成に関与する RNA ヘリカーゼ DDX5 が、がん原遺伝子産物 c-Myc の転写活性や形質転換能に不可欠な役割を担っていることを見出した(*4)。さらに、DDX5 は、20 種類の miRNA の発現誘導に関与し、慢性骨髄増殖性腫瘍の原因遺伝子産物である JAK2V617F 変異体による腫瘍形成を誘導することを明らかにした(*5)。(田村、多胡)

神経機能と免疫・炎症反応に重要なニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に作用する内在性毒素類似タンパク質 (プロトトキシン) の網羅的遺伝子発現解析と抗体作製を行い、神経系と免疫系に強い発現が見られる候補タンパク質を絞り込んだ(*6)。このうち、高い Ca イオン

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

透過性を特徴とする $\alpha 7$ 型 nAChR への作用をもつ SLURP1 がヒトの免疫系細胞でも高発現すること (*7)、皮膚においてはグラム陰性菌に対する抗菌活性も有することを見出し、さらに、SLURP1 の類似タンパク質 SLURP-2 の遺伝子発現が、免疫刺激によって上昇するメカニズムを解明し、皮膚疾患への関与を報告した (*8)。(三澤)

MEK 阻害が P-糖タンパク質 (P-gp) の発現を低下させることを以前報告しており、その分子機構について検討した。P-gp はユビキチン E3 リガーゼ複合体 SCF^{FBX15} により認識され、ユビキチン連結酵素 UBE2R1 が P-gp をユビキチン化してプロテアソームでの分解に導くことを報告した。本プロジェクトにおいて、P-gp の発現における MEK とユビキチン-プロテアソーム分解の関連について検討したところ、MEK の下流キナーゼ RSK が UBE2R1 の自己ユビキチン化を促進し、消失させることにより P-gp の発現を安定化させることを見出した (*9)。この知見により、MEK 阻害が UBE2R1 の発現制御を介して P-gp 発現を低下させることを示した。また、脱リン酸化酵素複合体 PP5/PPP2R3C が P-gp の発現を低下させ、抗がん剤感受性を増大させることを見出した (*10)。(杉本、野口)

ポリ N-イソプロピルアクリルアミド(PNIPAAm)を基盤とした様々な相転移温度を有する温度応答性高分子を分子設計・合成し、蛍光団を導入した蛍光プローブにより、それぞれの相転移温度以下では細胞に取り込まれず相転移温度以上で細胞に取り込まれることを明らかにした (*11)。膜融合性脂質を用いた蛍光プローブにより素早く細胞に取り込まれ外部環境に応答して蛍光を発することが明らかとなった (*12)。温度応答性高分子を修飾したカチオン性ナノリポソームを用いることにより、温度効果によって効率的に細胞へ取り込み内包物質の放出を行えることを確認した (*13)。温度応答性高分子とシリカによる有機無機ハイブリッドナノ粒子を開発し、温度によって細胞取り込みを制御可能であることを明らかにした (*14)。温度応答性リポソームにより効果的な遺伝子デリバリーが可能となった (*15)。(金澤)

甘草に起因する偽アルドステロン症の原因として、肝臓の多剤耐性関連タンパク質 (MRP2) の機能不全により、3-モノグルクロニルグリチルレチン酸 (3MGA) の増大が関与しているとの報告がある。MRP2 機能不全のマーカーとして直接ビリルビン値があり、3MGA より測定しやすく安価であるが、偽アルドステロン症と直接ビリルビン値との関係や、偽アルドステロン症の主要所見である低カリウム血症と直接ビリルビン高値との関係も検討した報告はない。本研究では、2008 年 5 月～2016 年 3 月に、慶應義塾大学病院漢方医学センターを受診し、甘草含有の漢方薬を服用した患者 (233 名) の血中カリウム値と血中直接ビリルビン値をカルテ調査し、低カリウム血症と直接ビリルビン高値との関連性について調査したところ、3 名の患者に低カリウム血症が見られ、うち 2 名では明らかに直接ビリルビン高値が相関づけられたことを報告した (*16)。(中村)

「既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ」は、既承認薬と近年解明された体内資源との相互作用の解明、体内動態上の問題点の解決、有効・安全性向上のための医薬品合成技術や天然物化学の技術基盤の構築を目標とし、以下の成果を得た。

近年の治療法の進歩にもかかわらず、多発性骨髄腫は未だに治癒がありえない難治性造血器腫瘍である。とくに TP53 遺伝子欠失等を有する症例の予後は全く改善せずハイリスク骨髄腫と呼ばれる。その克服のために、自らが樹立した TP53 欠失骨髄腫細胞株 MUM24 を含む骨髄腫細胞パネルを用いて、各種化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。まず、新規フタルイミド体ライブラリーより TC11 を見出し、TP53 遺伝子欠失を有する骨髄腫細胞に著明なアポトーシスを誘導すること、TC11 が nucleophosmin (NPM) 1 および α -tubulin に直接結合することを見出した (*17)。次に我々は、1100 種からなる既存薬ライブラリーから骨髄腫細胞の増殖抑制を指標にスクリーニングを行い、抗腫瘍効果の報告がない、安全性が高い、わが国で認

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

可が降りているの条件を満たす有望な薬剤を見出した。(服部)

単層のヒト胎盤関門において、MDR1 および BCRP は頂端膜に局在し、薬物を母体血に汲み出す役割を担う。我々は、二層の細胞で形成されるげっ歯類胎盤関門における MDR1 および BCRP の局在を解析した結果、胎児側細胞層の頂端膜における発現を明らかにした (*18)。これは MDR1 および BCRP がげっ歯類では母体血と接しておらず、局在部位の種差が薬物の胎児移行性に影響を与える可能性を示す結果である。霊長類のみに存在する薬物トランスポーター OAT4 は、胎盤関門分化時に発現を上昇させ (*19)、さらに、げっ歯類にはないエストロゲン合成系の一端を担うことを報告した (*20)。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は胎児毒性により妊婦禁忌であるが、ラットでは胎児毒性が示されない。我々は、OAT4 がオルメサルタンの胎児への排出に関与することを明らかにし、OAT4 は薬物の胎児移行性種差に関与している可能性を報告した (*21)。(登美)

市場において様々な品質のものが流通されているジンコウ（沈香）のロット間における成分の相違を明らかにし、さらにホスホジエステラーゼ(PDE)阻害作用を指標とした活性評価を行い、主要成分であるクロモン類の一部に強い PDE3A 阻害活性が認められることを報告した (*22)。ゴミシ（五味子）および関連生薬についてメラニン生成抑制活性評価を行い、マツブサ Schisandra nigra から得られたリグナンである(+)-zuonin A が tyrosinase および tyrosinase-related proteins(TRP)-1 および TRP-2 のタンパク質発現を抑制することを明らかにした (*23)。抗炎症作用が知られている生薬オウゴン(黄芩)52 ロットの成分とプロスタグランジン(PG)E_{2s} 産生阻害活性との相関を各種統計的手法で解析し、wogonin, oroxylin A および 6-methoxywogonin が PGE₂ 産生阻害活性に重要であることを明らかにした (*24)。様々な下等動物より見出された新規な糖脂質に新たな生物活性を期待して、エキノコックス属、マンソン住血吸虫、ブタ回虫、2 種類のカイメン、ホヤ、真菌類より単離・構造決定された糖鎖構造、合計 23 種類を合成した (*25, *26, *27)。(木内)

副作用として重篤な肝毒性を示すことが知られている高尿酸血症治療薬ベンズブロマロンの新規代謝物を同定し、それらがベンズブロマロン本体や既知主要代謝物よりも強い肝細胞毒性を有すること、また、この新規代謝活性化機構に CYP2C9 が関与していることを明らかにした (*28, *29)。本知見に基づき、代謝活性化を回避する改良型ベンズブロマロン誘導体を 6 化合物デザイン・合成し、それらの肝細胞毒性や代謝依存的なミトコンドリア毒性はベンズブロマロンに比べ軽減されていることが示された。さらに、 $\alpha 1$ 及び β -受容体遮断作用を併せ持ち重篤な高血圧患者などに使われているが、副作用として肝障害が報告されているラベタロールについても新規代謝活性化機構を明らかにした。(増野、大江)

プロドラッグ・代謝生成物の選択的構造変換およびプロセススケールの合成を志向し、酵素触媒を活用する創薬候補化合物の位置・立体選択的修飾に取り組んだ。第一の成果は、大量発現酵素を用いた還元である。第二級アルコールの純粋な鏡像異性体は医薬品等の合成中間体として有用である。本期間ではカルボニル化合物を不斉還元する酵素触媒として、キラルスクリーン® OHを用い、さまざまな鎖状・環状ケトンを経験として立体選択性と反応性を明らかにした(*30)。第二の成果は、位置選択的反応の開拓である。非常に有用な生理活性を有する化合物が多いポリフェノールは、全てが天然資源から入手容易とはいえない。本期間では酵素法、化学法を組み合わせ、多数のヒドロキシ基を適切に保護し有用化合物へと誘導する新手法を確立した(*31, *32, *33, *34)。(須貝)

「レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法と安全対策戦略の確立グループ」は、既承認薬をより有効に使用するために必要な薬事行政や規制当局の新たな枠組みや、企業の開発意思決定過程でのリスク・ベネフィット評価に資するデータベース構築など、新たな科学技

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

術の社会応用に向けた枠組み構築を目的とし、以下の成果を得た。

既存薬の新たな適応症取得を目的とする開発戦略を検討する上で、必要性の高い適応外薬の指定に影響を与える因子を、第1回及び第2回の開発要望募集時の公知申請の要望書及びその結果を用いて検索した。必要性の高い公知申請対象薬として指定されるためには、前向き臨床研究の成績があることが重要である可能性が示され、既承認薬の未承認適応の開発戦略に関する新たな知見を加えた (*35)。また、開発時安全性評価の基礎概念を示したCIOMS VI報告書 ” Management of Safety Information from Clinical Trials” に基づき、アカデミアにおける実際の開発プロセスにおける安全性評価に適用しうる、開発時安全性マネジメントチームを構成し評価するプロセスと、開発ターゲット化合物（体内物質）の性格に合わせた、安全性リスクマネジメントの実践的な方法論を検討した (*36)。（漆原）

希少疾病用医薬品（いわゆる、オーファンドラッグ）の製造販売後での安全性の予測における既存データベースの有用性を、本邦での副作用自発報告データベースである JADER を用いて検討した。HIV 治療薬のリトナビル[®]の副作用である免疫再構築炎症反応症候群のシグナルは報告のあった初期から検出される傾向があり、本データベースの利用は有用であった。また、希少疾病用医薬品の開発戦略の効率化においては、筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療薬のリルゾール（R）について、文献情報を用いた評価と後ろ向き自然歴データとしての国内電子カルテ情報の利用可能性を検討した。文献情報によるメタ解析では、R の 12 ヶ月投与では統計学的に有意にプラセボ（P）群に比べて R 群の生存者数が多かったが、18 ヶ月投与では有意差は認められず、予後が悪いことが推測された。副作用の嘔吐、無力症ともに R 群が P 群より多かったが、有意差はなかった。国内電子カルテ情報の R 非処方群データは将来の治験で P 群に代わる対照データとして使用できる可能性が示唆された。（望月、橋口）

日本において新薬創出を継続的に行なうためには、シーズの発見だけではなく、医薬品としての商品化までのプロセスを充実する必要がある。本研究では、創薬を推進するための産業的基盤形成を多領域横断的に解析した。医薬品の創出は、医療現場のニーズだけではなく、製薬会社の収益性にも大きく影響される。製薬会社の開発戦略に大きく影響を与える主要各国の医薬品市場の特性を解析した。その結果、日本の医薬品市場はグローバル市場の約 1 割であり、日米 2 カ国で約 50% を占めていた。その市場構造は、日米で大きく異なっていた (*37, 38)。さらに、日本の医薬品市場の特殊性を医薬品の価格決定のシステムを中心に解析し、特に、製薬企業に対するインセンティブである新薬創出加算の獲得要因とその有用性を明らかにした (*39, *40, *41)。（鈴木）

＜優れた成果が上がった点＞

「新たな体内資源の解析と創薬応用グループ」

これまでに胆道がん組織よりオルガノイドを樹立した報告はないが、培養条件を改変することにより胆道がんオルガノイドを安定的に培養・維持することに成功した。これらの難治性がん由来のオルガノイドは、がんの発生・進展の分子メカニズムの理解に役立つだけでなく、個々の患者のがんを体外で再現することにより、薬剤感受性スクリーニングなどを行う上でも非常に強力な研究ツールとなる。（齋藤（英）、齋藤（義））

神経系での機能が注目されている $\alpha 7$ 型 nAChR の内在性修飾タンパク質 SLURP1 及び SLURP2 が、皮膚の恒常性維持にも重要な働きをすることを発見し、これらのタンパク質の皮膚病治療薬としての可能性を見出した。（三澤）

MEK 阻害による P-gp の発現低下機構を解明し、P-gp 発現に起因する抗がん剤耐性克服薬としての MEK 阻害薬の可能性を見出した。一方で、MEK 阻害薬が抗がん剤感受性を増大させる

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

ため、副作用発現の可能性があることも分子レベルで示された。また、キナーゼ阻害薬などの P-gp のリン酸化を変動させる薬剤が、抗がん剤感受性を変動させる可能性も示された。(杉本、野口)

温度応答性高分子を用いた蛍光プローブにより温度応答性高分子修飾により、新たな細胞取り込み経路が誘導される可能性を見出し、効果的な細胞導入、遺伝子導入が可能となった。

(金澤)

漢方薬の約 7 割に含まれる甘草によって引き起こされる偽アルドステロン症は、甘草の服用量が多い患者で発症頻度が高いとされてきたが、近年の調査では、甘草服用量が少量の場合にも重篤な偽アルドステロン症の発症が報告されている。今回の研究で、必ずしも甘草服用量の多くない患者での偽アルドステロン症発症に、直接ビリルビン高値が関連している可能性が示唆され、新たな疾病バイオマーカーの可能性が見いだせた。(中村)

「既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ」

TC11 は、構造上 thalidomide に代表される免疫調節薬(IMiDs)に分類される。IMiDs は、cereblon に結合することによって腫瘍増殖抑制効果を示すとされる。しかし、TC11 は cereblon には結合せず、NPM 1 および α -tubulin に結合して生物活性を示すことが明らかとなった。さらに、TC11 は破骨細胞の分化や機能を抑制することも判明した。一方、ハイリスク染色体異常陽性骨髄腫細胞死を引き起こす既存薬を見出し、新しい骨髄腫治療薬として期待される。(服部)

本研究で明らかにした MDR1 の局在や OAT4 を介した輸送機構は、特に胎児移行性の種差に影響する胎盤透過機構として重要性が高い。ヒト胎児毒性リスク評価の精度向上に資するものとして、既存薬の妊婦への適用拡大や投与量の最適化を図る上で必要な成果である。(登美)

ジンコウからは従来報告されてきたものとは逆の絶対立体配置を有するクロモンを含む 5 種の新規化合物を得た。エキノコックス属の中で多包虫由来の糖脂質の糖鎖構造にビオチンを導入したネオ糖鎖と、同種由来の糖タンパク質糖鎖を同時に感染患者血清に対する抗原性を調べた結果、多くの血清はそれぞれの認識部位を持ち、どちらかの糖鎖に強く反応することを見出した。(木内)

ベンズブロマロンやラベタロールの肝毒性の原因はこれまで不明であったが、本研究において新規代謝活性化様式が解明され、生成する反応性代謝物が肝毒性を惹起している可能性が示唆された。本研究成果により、代謝活性化を回避した改良型医薬品の創製が可能になるだけでなく、本薬の適正使用を考える上でも重要な新知見となり得る。(増野、大江)

芳香族・脂肪族ケトンの不斉還元により、ラサリジン、リバスチグミン、メキシレチンの合成前駆体の純度よい大量調製が可能になった。ポリフェノールアセタートを基質とし、リパーゼを作用させ位置選択的脱アセチル化に成功し、アルテピリン C、アカセチン、セリノン、レスベラトロール-3, 5-ジグルコシド、アストリンギンを効率よく合成した。(須貝)

「レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法の確立グループ」

既存薬の性格に合わせた未承認適応症のアカデミアにおける開発戦略を策定する際に、申請データパッケージにおいて重要となる臨床成績の要素と安全性評価について、日本国内環境を考慮した検討を行い、これまでなかった知見を明らかにした点が特に特筆される。(漆原)

自発報告データベース JADER は、希少疾病用医薬品の副作用の検出に利用可能であること、文献情報を用いた有効性と安全性の評価において間接比較法が有用であること、また、国内電子カルテ情報の後ろ向き自然歴データが、将来の治験でプラセボ群に替わりうる対照データとして使用できる可能性が示唆された。(望月、橋口)

本邦において、新薬創出のインセンティブとして設定された新薬創出加算が抗腫瘍薬、神経用薬領域の医薬品に対して適用されやすく、循環器領域疾患治療薬に関してはつきにくいとい

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

うことを示した。これは、日本の医薬品市場の特殊性の一つであり、企業の新薬創出戦略に大きく寄与するものと思われる。(鈴木)

＜課題となった点＞

「新たな体内資源の解析と創薬応用グループ」

がん組織からオルガノイドを樹立できない症例も認められた。幹細胞の培養・維持に最適な微小環境（幹細胞ニッチ）はそれぞれの症例ごとに異なるため、症例ごとに培養条件を改変させる必要があると考えられた。(齋藤(英)、齋藤(義))

miR-30c, miR-96 の発現を誘導するコーヒー含有成分の探索を試みたが、分画操作によりコーヒー豆抽出液の活性が低下し、miRNA を発現誘導するコーヒー含有成分の同定には至らなかった。(田村、多胡)

SLIRP1 及び SLURP2 は、動物実験での機能解析のために必要な十分量の組換えタンパク質の発現・精製が難しく、研究進捗のネックとなった。(三澤)

RSK による UBE2R1 を介した P-gp の発現制御を培養細胞レベルで解明したが、動物実験での解析は未だなされていない。抗がん剤耐性克服薬としての MEK 阻害薬を開発するにあたり動物実験は必須であり、今後の検討課題である。(杉本、野口)

蛍光プローブ及びドラッグキャリアーについては、*in vivo* での検討が遅れており、今後これらの実用化のためには病態モデルマウスなどを用いた安全性や体内動態の検討が必要である。当初の計画では、動物実験等により、カルテ調査で得られた臨床データの検証実験まで行う予定であったが、臨床データの取得とその解析に時間がかかり、検証実験まで行かなかった。

(金澤)

「既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ」

ハイリスク骨髄腫にも有効な新規候補化合物や既存薬が見出されたが、現時点では細胞株を使ったアッセイのみであり、今後は骨髄腫患者検体の使用が必要である。(服部)

本研究で明らかにしたのは、満期胎盤における OAT4 を介した薬物輸送機構であり、妊娠期全体を通じた機構であるかどうかは明確にはできなかった。(登美)

基原植物が明らかな試料の入手が限定的であり、成分の違いが種によるものなのか環境要因によるものなのか不明であることが多かった。1 分子中 2 箇所の水酸基に同時に糖鎖を縮合させる課程において、過剰量の糖供与体を用いたが、2 箇所ともに糖鎖が縮合した目的化合物の収率が低かった。(木内)

カルボニル基に直結する 2 つの置換基が両方とも非常にかさ高いケトンは、キラルスクリーン® OH では還元が困難であることがわかり、クロラムフェニコール、ベポタスチン、レボセチリジンなどの合成にはさらに検討を要する。位置選択的に脱アセチル化しても、次段階であるメチル化の際、予期せぬ転移が進行し、アカセチンは生じずゲンカニンへと変換されており、本手法の限界の一つが示された。(須貝)

「レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法の確立グループ」

続けて、アカデミアにおける有効性・安全性評価のプロセスの一環として大規模医療情報データベースを活用した既存薬の評価法の検討を行ったが、引き続き検討することとなった。

(漆原)

希少疾病用医薬品に有効性と安全性の評価においては、既存データや発表文献数（臨床試験数）が少ないため、統計学的検出力において、課題を有する。それを補填するためにも、電子カルテ情報や患者レジストリ等のデータベースの利活用が必須である。(望月、橋口)

データ取得は、国内市場売り上げ上位 500 位に限定された。これは、国内市場の 75%以上を

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

占めているが、全医薬品に関する検討とはなっていない。より詳細な検討を行なうために、さらにビッグデータを用いた検討を進める必要性が新たに生じた。(鈴木)

＜自己評価の実施結果と対応状況＞

プロジェクト開始年度末にキックオフ・ミーティングを、また最終年度8月に成果報告会を開催し、各研究者の自己評価とプロジェクト内の連携強化の場とした。各研究者は所期の目的に沿って順調に成果を挙げていると評価され、また連携研究の強化については以下の共同研究として結実した。

合成制御グループ(木内)が発見した新規糖鎖構造について、同じく合成制御グループ(須貝)が合成研究を行った。合成制御グループ(木内)が精製した生薬成分について、体内資源グループ(田村、多胡)が生物活性の評価を行った。レギュラトリーサイエンスグループ(望月、橋口)の医薬品の有効性・安全性評価プロセスの研究で、体内資源グループ(田村、多胡)が食品科学の知見から、また体内資源解析グループ(齋藤(英)、齋藤(義))が医学的知見から、専門的アドバイスを加えて解析を行う共同研究を実施した。

＜外部(第三者)評価の実施結果と対応状況＞

プロジェクト研究の立案時より、関連領域の学内他研究科の4名の研究者〔安井正人教授(医学研究科;薬理学)、吉村昭彦教授(医学研究科;免疫学)、佐藤智典教授(理工学研究科;糖鎖生命工学)、栄長泰明教授(理工学研究科;機能性材料工学)]をアドバイザリーボードとして委嘱し、上述のキックオフ・ミーティングおよび成果報告会時に評価・助言をお願いした。以下にコメントの抜粋を記す。

キックオフ・ミーティング時：日本の創薬力の低下が指摘されているこの時期に、多様なバックグラウンドをもつ薬学研究者が集結して新たな創薬スキームを確立しようとする本プロジェクトを開始することは、まさに時宜にかなっていると考えます。各研究者は高いポテンシャルをもつことから、共同研究による相乗効果を期待したい。3年という短い期間ではあるが、企業などにも興味をもってもらえるような波及効果の高い成果を期待したい。実験研究者とレギュラトリーサイエンスなどの実学研究者が連携している点もユニークな特徴であり、期待したい。成果報告会時：3年間という短い期間ではあったが、各研究者は十分な成果を挙げ、また共同研究の成果も結実しつつあることがわかる。今後、本プロジェクトの成果を基盤にして研究連携をさらに推進してもらいたい。本プロジェクト研究からは、すでに4件の特許出願がなされ、すべて企業との共同研究に進展していることは特筆すべき成果と考えられる。

＜研究期間終了後の展望＞

「新たな体内資源の解析と創薬応用グループ」

個々の難治性がん患者のがん組織よりオルガノイドを樹立し、それぞれの腫瘍オルガノイドにおける特異的なゲノム異常やエピゲノム異常などを解析することで、個々の症例に合致した最適な分子標的治療薬や核酸医薬を選択・開発することで、難治性がんに対するより効果的で副作用の少ない個別化治療の開発を目指す(齋藤(英)、齋藤(義))。コーヒー豆抽出液の添加により発現が変動した他の miRNA の発現制御機構および機能を解析していく予定である。また、本研究で見出した DDX5 による発現が誘導された miRNA の機能を解析することにより、慢性骨髄増殖性腫瘍の発症機序が理解できると期待される(田村、多胡)。発現系および精製方法をさらに工夫することで、十分量の SLURP1 及び SLURP2 の組換えタンパク質を得て、皮膚病モデル動物を用いた動物実験を行う計画である(三澤)。動物実験を行い、MEK 阻害薬の抗がん剤耐性克服薬としての可能性を検討していく計画である(杉本、野口)。蛍光プローブにつ

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

いては、アミノ酸トランスポーターLAT1の細胞レベルでのターゲティングに成功しており、*in vivo* 実験の後、論文を執筆する予定である。温度応答性リポソームなどのドラッグキャリアーについては、がん幹細胞ターゲティングに向けて、CD44を標的としたヒアルロン酸修飾などについては現在検討しており、さらに発展させて行く予定である（金澤）。今後も慶應義塾大学医学部漢方医学センターとの共同研究を進展させ、甘草に起因する偽アルドステロン症の診断マーカー探索と、その発症機序をより明確化し、副作用への対応手段の創出に繋げていきたい。また、慶應病院での和漢薬と西洋薬との併用事例について膨大なデータから解析を進め、今日の医療における東西医薬品併用の科学的根拠について様々な知見を発信していきたい（中村）。

「既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ」

本研究で見出された骨髄腫細胞の増殖抑制作用を有する既存薬について、その分子機構を検索するために、アポトーシス誘導、細胞周期コントロール、細胞内シグナル伝達への影響を検討する。さらに、我々独自の SCID xenograft 系を用いて、*in vivo* での効果を確認する。これらの前臨床データが良好であれば、医師主導臨床試験に向かう（服部）。今後は、妊娠進行や病態に伴う胎盤関門堅牢性の時間的制御を明らかにする計画である。研究を通じてヒト胎児毒性リスク評価を精緻化し、安全性と合理性を担保した妊婦への薬物療法の確立を目指したい（登美）。薬用植物園との連携により生薬の基原植物の入手に努め、基原種やロットの違い、さらに加工調製法に基づく生物活性の変動を明らかにすることで、よりよい生薬の選品および調製が可能になると考えられる。寄生虫の持つ糖鎖構造は種特異的なものが多く、それらに関しては診断薬への有用な候補物質になり得るといえる。さらに多くの寄生虫は、宿主の免疫から逃れていることを鑑みると、彼らが持つ糖鎖構造は、免疫調節物質への候補物質にもなり得ると考えている。また、カイメン由来の糖鎖構造に、数例かは NO 産生抑制などの生物活性の報告があり、合成等の創薬への応用が期待できる（木内）。本研究で合成したベンズブロマロン誘導体に関し、ベンズブロマロンの作用機序である尿酸トランスポーターに対する阻害作用を評価し、薬効が保持されているかを検討する（増野、大江）。キラルスクリーン® OHに含まれるカルボニル還元酵素の立体選択性は以下になった。左側に大きい置換基、右側に小さい置換基を配置すると、E001、E031、E078が奥側から、E039、E007が手前側からヒドリドが攻撃する形で反応が進行する。この知見を活かし、基質となる化合物の分子設計をさらに展開する。位置選択的変換については、糖質および配糖体、含窒素・含硫黄複素環化合物を基質として、化学法・酵素法をさらに組み合わせた検討を続行する（須貝）。

「レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法の確立グループ」

現在、診療報酬請求情報などを含む大規模医療情報データベースの活用により既存薬の新たな適応症取得に向けたエビデンス創生の可能性を模索し、申請戦略に活用するための各種後ろ向きコホート研究を実施中である。データベース研究による有効性評価の妥当性を引き続き検討することにより、既存薬の適応追加開発におけるデータベース研究の実用化に向けた検討を進める（漆原）。希少疾患治療薬の医薬品開発においては、対象患者数が少ないこともあり、製造販売後での有効性と安全性の予測は、他の医薬品に比べて難しく、医薬品の真の評価には十分なデータ収集に長期間を要する。本研究より、医薬品開発戦略の効率化において、既存の文献情報、電子カルテ情報、自発報告データベースの利活用は、治験時の不十分なデータの補填において有用であると考えられる。これらの方法論は、今後の希少疾患の医薬品開発戦略の効率化を推進できるものであると思われる（望月、橋口）。本研究の成果は、現在の日本における薬価制度が製薬企業に及ぼすインパクトに関してアカデミアがはじめて言及したもので、今後継続的に医薬品市場の動向を解析し続けることが、日本の医薬品行政や医療経済学的にも重要である。特に内資系製薬会社が新薬開発戦略策定の際に、本研究結果に大きな興味を示してお

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

り、今後より多くのデータを用いたプロジェクトを実施する必要性が示された（鈴木）。

＜研究成果の副次的効果＞

「新たな体内資源の解析と創薬応用グループ」

胆管がんオルガノイドの樹立については、第一三共株式会社の創薬研究シーズ募集である TaNeDS 研究に採択され、共同研究を行っている（齋藤（英）、齋藤（義））。脱リン酸化酵素複合体 PP5/PPP2R3C が P-gp の発現を低下させることが明らかになったことから、当該部位をリン酸化するキナーゼの阻害薬を抗がん剤耐性克服薬として開発ができることが期待される（杉本、野口）。温度応答性リポソームを用いた遺伝子デリバリーについては、製薬企業との共同研究を開始している（金澤）。

「既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ」

ジンコウ由来クロモンの PDE 阻害活性については企業との共同研究により特許を申請中（特願2015-223238）である（木内）。ベンズブロマロンの新規代謝活性化様式を公表したことで、ベンズブロマロンの毒性に興味を持っている研究機関との共同研究が開始された。今後、合成する各種誘導体の毒性評価に関し様々な側面からの支援が期待される（増野、大江）。キラルスクリン® OH を用いた不斉還元の立体選択性や反応性を種々の学会で発表してきたことにより、企業研究者から、前臨床段階に供するサンプル合成の際、適用性や反応条件の最適化等について相談を受けるケースが増えてきた。また、本期間中に合成したポリフェノールのうちいくつかの化合物に関してはすでに新しい生理活性が見出されており、大量かつ純度のよいサンプル合成を求められている（須貝）。

「レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法の確立グループ」

本研究では現状の薬価制度のインセンティブが比較的外資系製薬企業に多く付与される構造を示したことから、メガファーマによる日本市場へのよりいっそう積極的な市場参入をもたらす可能性がある。また、日本の医薬品市場の特殊性が内資系製薬企業のグローバル展開を阻害する一因となっている可能性を示したことから、特に内資系製薬企業の企業戦略策定に影響するものと考えられる（鈴木）。

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) <u>分子病態</u> | (2) <u>体内動態</u> | (3) <u>副作用</u> |
| (4) <u>核酸医薬</u> | (5) <u>エピジェネティクス</u> | (6) <u>薬物デリバリー</u> |
| (7) <u>ブリッジング</u> | (8) <u>レギュラトリーサイエンス</u> | |

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。

プロジェクト期間における参加研究者の研究発表は、雑誌論文（査読有り）140 件、図書 20 件、国際学会での発表 91 件、国内学会での発表 297 件であった。

＜雑誌論文＞

A. 新たな体内資源の解析と創薬応用グループ（60 件）

1. *Nakaoka T, Saito Y, Shimamoto Y, Muramatsu T, Kimura M, Kanai Y, Saito H. The cluster microRNAs miR-194 and miR-215 suppress the tumorigenicity of intestinal tumor organoids. *Cancer Sci*, in press. (*2)
2. Saito Y, Nakaoka T, Saito H. A new molecular mechanism underlying the antitumor effect of DNA methylation inhibitors via an antiviral immune response. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 106, 227-242 (2017)

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

3. *Nakayama T, Funakoshi-Tago M, Tamura H. Coffee reduces KRAS expression in Caco-2 human colon carcinoma cells via regulation of miRNAs. *Oncology Letters*, in press (2017) (*3)
4. Maki C, Funakoshi-Tago M, Aoyagi R, Ueda F, Kimura M, Kobata K, Tago K, Tamura H. Coffee extract inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by interrupting insulin signaling through the downregulation of IRS1. *PLoS One*, 12(3):e0173264 (2017)
5. Ishimori N, Oguchi J, Nakazawa Y, Kobata K, Funakoshi-Tago M, Tamura H. Roasting Enhances the Anti-Cataract Effect of Coffee Beans: Ameliorating Selenite-Induced Cataracts in Rats. *Curr Eye Res*, 1-7 (2017)
6. Funakoshi-Tago M, Moriwaki T, Ueda F, Tamura H, Kasahara T, Tago K. Phosphorylated CIS suppresses the Epo or JAK2 V617F mutant-triggered cell proliferation through binding to EpoR. *Cell Signal*, 31, 41-57 (2017)
7. Ueda F, Tago K, Tamura H, Funakoshi-Tago M. Three Tyrosine Residues in the Erythropoietin Receptor Are Essential for Janus Kinase 2 V617F Mutant-induced Tumorigenesis. *J Biol Chem*, 292(5), 1826-1846 (2017)
8. Anzai I, Tokuda E, Mukaiyama A, Akiyama S, Endo F, Yamanaka K, Misawa H, Furukawa Y. A misfolded dimer of Cu/Zn-superoxide dismutase leading to pathological oligomerization in amyotrophic lateral sclerosis. *Protein Sci*, in press.
9. Tokuda E, Anzai I, Nomura T, Toichi K, Watanabe M, Ohara S, Watanabe S, Yamanaka K, Morisaki Y, Misawa H, Furukawa Y. Immunochemical characterization on pathological oligomers of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Neurodegener*, 12, 2 (2017)
10. Noguchi K, Hongama K, Hariki S, Nonomiya Y, Katayama K, Sugimoto Y. Functional effects of AKT3 on Aurora kinase inhibitor-induced aneuploidy. *J Biol Chem*, 292, 1910-1924 (2017)
11. *Wang J, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H. Enhanced Cellular Uptake and Gene Silencing Activity of siRNA Using Temperature-Responsive Polymer-Modified Liposome. *Int J Pharm*, 523, 217-228 (2017) (*13)
12. Fujimoto T, Ito M, Ito S, Kanazawa H. Fractional laser-assisted percutaneous drug delivery via temperature-responsive liposomes. *J Biomater Sci Polym Ed*, 28(7), 679-689 (2017)
13. *Wang J, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H. Tunable Surface Properties of Temperature-Responsive Polymer-Modified Liposomes Induce Faster Cellular Uptake. *ACS Omega*, 2, 316-325 (2017) (*15)
14. *Hiruta Y, Nemoto R, Kanazawa H. Design and synthesis of temperature-responsive polymer/silica hybrid nanoparticles and application to thermally controlled cellular uptake. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 153, 2-9 (2017) (*14)
15. Ito A, Yuko Okada Y, Hashita T, Aomori T, Hiromura K, Nojima, Nakamura T, Araki T, Yamamoto K. Sex differences in the blood concentration of tacrolimus in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients with CYP3A5*3/*3. *Biochem Genet* (2017). DOI 10.1007/s10528-017-9795-8
16. Aomori T, Tsuchiya A, Suzuki S, Jibiki A, Otsuka N, Ishioka E, Kaneko Y, Takeuchi T, Nakamura T. Suppression of antibody to infliximab by azathioprine in a patient with rheumatoid arthritis. *Die Pharmazie* 72 (2) 95-97 (2017)
17. Tsuchiya A, Aomori T, Sakamoto M, Takeuchi A, Suzuki S, Jibiki A, Otsuka N, Ishioka E, Kaneko Y, Takeuchi T, Nakamura T. Effect of genetic polymorphisms of azathioprine-metabolizing enzymes on response to rheumatoid arthritis treatment. *Die Pharmazie* 72 (1) 22-28 (2017)
18. Ueki S, Murakami Y, Yamada S, Kimura M, Saito Y, Saito H. microRNA-mediated resistance to hypoglycemia in the HepG2 human hepatoma cell line. *BMC Cancer*, 16, 732 (2016)
19. *Saito Y, Nakaoka T, Sakai K, Muramatsu T, Toshimitsu K, Kimura M, Kanai T, Sato T, Saito H. Inhibition of DNA methylation suppresses intestinal tumor organoids by inducing an anti-viral response. *Sci Rep*, 6, 25311 (2016) (*1)
20. *Tago K, Funakoshi-Tago M. [DDX5 is a novel targeting protein of tumor suppressor ARF]. *Seikagaku*, 88

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

(2), 207-210. (2016) Review. Japanese. (*5)

21. Kakio S, Funakoshi-Tago M, Kobata K, Tamura H. Coffee induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Nutr Neurosci*, 1-7 (2016)
22. Yamanaka T, Tosaki A, Miyazaki H, Kurosaka M, Koike M, Uchiyama Y, Maity SN, Misawa H, Takahashi R, Shimogori T, Hattori N, Nukina N. Differential roles of NF-Y transcription factor in ER chaperone expression and neuronal maintenance in the CNS. *Sci Rep*, 6, 34575 (2016)
23. Misawa H, Inomata D, Kikuchi M, Maruyama S, Moriwaki Y, Okuda T, Nukina N, Yamanaka T. Reappraisal of VACHT-Cre: Preference in slow motor neurons innervating type I or IIa muscle fibers. *genesis*, 54, 568-572 (2016)
24. Morisaki Y, Niikura M, Watanabe M, Onishi K, Tanabe S, Moriwaki Y, Okuda T, Ohara S, Murayama S, Takao M, Uchida S, Yamanaka K, Misawa, H. Selective expression of osteopontin in ALS-resistant motor neurons is a critical determinant of late phase neurodegeneration mediated by matrix metalloproteinase-9. *Sci Rep*, 6, 27354 (2016)
25. Lasiene J, Komine O, Fujimori-Tonou N, Powers B, Endo F, Watanabe S, Shijie J, Ravits J, Horner P, Misawa H, Yamanaka K. Neuregulin 1 confers neuroprotection in SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis mice via restoration of C-boutons of spinal motor neurons. *Acta Neuropathol Commun*, 4, 15 (2016)
26. *Katayama K, Fujiwara C, Noguchi K, Sugimoto Y. RSK1 protects P-glycoprotein/ABCB1 against ubiquitin-proteasomal degradation by downregulating the ubiquitin conjugating enzyme E2 R1. Sci Rep, 6, 36134 (2016) (*9)
27. Nonomiya Y, Noguchi K, Tanaka N, Kasagaki T, Katayama K, Sugimoto Y. Effect of AKT3 expression on MYC- and caspase-8-dependent apoptosis caused by polo-like kinase inhibitors in HCT 116 cells. *Cancer Sci*, 107, 1877-1887 (2016)
28. Fujimoto T, Wang J, Baba K, Oki Y, Hiruta Y, Ito M, Ito S, Kanazawa H. Transcutaneous drug delivery by liposomes using fractional laser technology. *Lasers Surg Med* (2016)
29. Yoshino T, Nakamura H, Sano M, Horiba Y, Nakamura T, Watanabe K. Elevated Direct Bilirubin - Possible Predictors for Pseudoaldosteronism: A Case-Control Study. *Trad & Kampo Med* 3 (2) 174-176 (2016).
30. *Saito Y, Nakaoka T, Saito H. microRNA-34a as a therapeutic agent against human cancer. J Clin Med, 4, 1951-1959 (2015) (*16)
31. Kakio S, Nakazawa Y, Funakoshi-Tago M, Tamura H. Coffee Modulates the Function of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells. *Neuroscience & Medicine*, 6, 165-174 (2015)
32. *Tago K, Funakoshi-Tago M, Itoh H, Furukawa Y, Kikuchi J, Kato T, Suzuki K, Yanagisawa K. Arf tumor suppressor disrupts the oncogenic positive feedback loop including c-Myc and DDX5. Oncogene, 34(3),314-22. (2015) (*4)
33. *Moriwaki Y, Takada K, Nagasaki T, Kubo N, Ishii T, Kose K, Kageyama T, Tsuji S, Kawashima K, Misawa H. IL-22/STAT3-induced increases in SLURP1 expression within psoriatic lesions exerts antimicrobial effects against Staphylococcus aureus. PLoS One, 10, e0140750 (2015) (*8)
34. Moriwaki Y, Takada K, Tsuji S, Kawashima K, Misawa H. Transcriptional regulation of SLURP2, a psoriasis-associated gene, is under control of IL-22 in the skin: A special reference to the nested gene LYNX1. *Int Immunopharmacol*, 29, 71-75 (2015)
35. *Kawashima K, Fujii T, Moriwaki Y, Misawa H, Horiguchi K. Non-neuronal cholinergic system in regulation of immune function with a focus on $\alpha 7$ nAChR. Int Immunopharmacol, 29, 127-134 (2015) (*6)
36. Kondo S, Hongama K, Hanaya K, Yoshida R, Kawanobe T, Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

Upregulation of cellular glutathione levels in human ABCB5- and murine Abcb5-transfected cells. *BMC Pharmacol Toxicol*, 16, 37 (2015)

37. Saeed M, Jacob S, Sandjo LP, Sugimoto Y, Khalid HE, Opatz T, Thines T, Efferth T. Cytotoxicity of the sesquiterpene lactones neoambrosin and damsine from *Ambrosia maritima* against multidrug-resistant cancer cells. *Front Pharmacol*, 6, 267 (2015)

38. Saeed ME, Abdelgadir H, Sugimoto Y, Khalid HE, Efferth T. Cytotoxicity of 35 medicinal plants from Sudan towards sensitive and multidrug-resistant cancer cells. *J Ethnopharmacol*, 174, 644-658 (2015)

39. Saeed M, Kadioglu O, Khalid H, Sugimoto Y, Efferth T. Activity of the dietary flavonoid, apigenin, against multidrug-resistant tumor cells as determined by pharmacogenomics and molecular docking. *J Nutr Biochem*, 26, 44-56 (2015)

40. *Yamada A, Hiruta Y, Wang J, Ayano E, Kanazawa H. Design of Environmentally Responsive Fluorescent Polymer Probes for Cellular Imaging. *Biomacromolecules*, 16, 2356-2362 (2015) (*12)

41. Hiruta Y, Funatsu T, Matsuura M, Wang J, Ayano E, Kanazawa H. pH/temperature-responsive fluorescence polymer probe with pH-controlled cellular uptake. *Sens Actuators B Chem*, 207, 724-731 (2015)

42. Sugiyama K, Ebinuma H, Nakamoto N, Sakasegawa N, Murakami Y, Chu PS, Usui S, Ishibashi Y, Wakayama Y, Taniki N, Murata H, Saito Y, Fukasawa M, Saito K, Yamagishi Y, Wakita T, Takaku H, Hibi T, Saito H, Kanai T. Prominent steatosis with hypermetabolism of the cell line permissive for years of infection with hepatitis C virus. *PLoS One*, 9, e94460 (2014)

43. Hibino S, Saito Y, Muramatsu T, Otani A, Kasai Y, Kimura M, Saito H. Inhibitors of enhancer of zeste homologue 2 (EZH2) activate tumor suppressor microRNAs in human cancer cells. *Oncogenesis*, 3, e104 (2014)

44. Takaki Y, Saito Y, Takasugi A, Toshimitsu K, Yamada S, Muramatsu T, Kimura M, Sugiyama K, Suzuki H, Arai E, Ojima H, Kanai Y, Saito H. Silencing of microRNA-122 is an early event during hepatocarcinogenesis from non-alcoholic steatohepatitis. *Cancer Sci*, 105, 1254-1260 (2014)

45. Saito Y, Saito H, Liang G, Friedman JM. Epigenetic alterations and microRNA misexpression in cancer and autoimmune diseases: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 47, 128-135 (2014)

46. Aoyagi R, Funakoshi-Tago M, Fujiwara Y, Tamura H. Coffee inhibits adipocyte differentiation via inactivation of PPAR γ . *Biol Pharm Bull*, 37(11), 1820-1825 (2014)

47. Watanabe S, Ageta-Ishihara N, Nagatsu S, Takao K, Komine O, Endo F, Miyakawa T, Misawa H, Takahashi R, Kinoshita M, Yamanaka K. SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70 chaperone system. *Mol. Brain*, 7, 62 (2014)

48. Lecomte M-J, Bertolus C, Santamaria J, Bauchet A-L, Herbin M, Saurini F, Misawa H, Maisonnobe T, Pradat P-F, Nosten-Bertrand M, Mallet J, Berrard S. Selective disruption of acetylcholine synthesis in subsets of motor neurons: A new model of late-onset motor neuron disease. *Neurobiol. Dis.*, 65, 102-111 (2014)

49. *Fujii T, Horiguchi K, Sunaga H, Moriwaki Y, Misawa H, Kasahara T, Tsuji S, Kawashima K. SLURP-1, an endogenous $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor allosteric ligand, is expressed in CD205(+) dendritic cells in human tonsils and potentiates lymphocytic cholinergic activity. *J Neuroimmunol*, 267, 43-49 (2014) (*7)

50. Hamm R, Sugimoto Y, Steinmetz H, Efferth T. Resistance mechanisms of cancer cells to the novel vacuolar H⁺-ATPase inhibitor archazolid B. *Invest New Drugs*, 32, 893-903 (2014)

51. Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y. Regulations of P-glycoprotein/ABCB1/MDR1 in human cancer cells. *New J Sci*, 2014, 476974 (2014)

52. Saeed M, Khalid H, Sugimoto Y, Efferth T. The lignan, (-)-sesamin reveals cytotoxicity toward cancer cells: pharmacogenomic determination of genes associated with sensitivity or resistance. *Phytomedicine*, 21, 689-696 (2014)

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

53. *Katayama K, Yamaguchi M, Noguchi K, Sugimoto Y. Protein phosphatase complex PP5/PPP2R3C dephosphorylates P-glycoprotein/ABCB1 and down-regulates the expression and function. *Cancer Lett*, 345, 124-131 (2014) (*10)
54. *Hiruta Y, Shimamura M, Matsuura M, Maekawa Y, Funatsu T, Suzuki Y, Ayano E, Okano T, Kanazawa H. *ACS Macro Lett*, 3, 281-285 (2014) (*11)
55. Sekizuka M, Qi JW, Aomori T, Okada Y, Nakamura K, Araki T, Horiuchi R, Ohta S, Nakamura T, Yamamoto K. The Effect of a dietary supplement containing raspberry ketone on CYP3A activity. *Pharm Anal Acta* 5, 6 (2014)
56. Ogawa J, Yokota A, Araki T, Aomori T, Nakamura T, Yamamoto K, Koshiishi I. Quantitative evaluation of biliary elimination of gadoxetate, a magnetic resonance imaging contrast agent, via geometrical isomer-specific transporting system in rats. *Biopharm Drug Dispos* 35 (6) 362-371 (2014).
57. Yashima H, Shimizu K, Araki T, Aomori T, Ohtaki Y, Nagashima T, Enokida Y, Atsumi J, Nakamura T, Takeyoshi I, Yamamoto K: Assessment of DDR2, BRAF, EGFR, and KRAS mutations as therapeutic markers in Japanese non-adenocarcinoma lung cancer patients. *Mol Clin Oncol* 2, 714-718 (2014).
58. Aomori T, Fujita Y, Obayashi K, Sato H, Kiyotani K, Nakamura K, Nakamura T, Yamamoto K. Case report: dose adjustment of warfarin using genetic information and plasma concentration monitoring. *J Clin Pharm Ther* 9 (6) 319-321 (2014).
59. Nagano D, Araki T, Nakamura T, Yamamoto K. Determination of intracellular darunavir by liquid chromatography coupled with fluorescence detection. *J Chromatogr Sci* 52 (9) 1021-1025 (2014).
60. 剣田侑希, 門田佳子, 鈴木小夜, 青森 達, 小林典子, 高木彰紀, 手塚淑人, 大谷壽一, 中村智徳. OTC 薬実習の問題点とその改善のための提案. *医療薬学* 40 (2) 117-123 (2014).

B. 既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ (60 件)

1. Takagi A, Nishimura T, Akashi T, Tomi M, Nakashima E. Contribution of equilibrative nucleoside transporter (ENT) 2 to fluorouracil transport in rat placental trophoblast cells. *Drug Metab Pharmacokinet*, in press
2. Takahashi Y, Nishimura T, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. Contributions of system A subtypes to α -methylaminoisobutyric acid uptake by placental microvillous membranes of human and rat. *Amino Acids*, 46, 795-803 (2017)
3. 大江知之, 高橋恭子, 中村成夫, 増野匡彦. 肝毒性を示す医薬品の代謝活性化機構の解析とそれに基づいた創薬戦略. *薬学雑誌*, 137, 249-255 (2017) (*28)
4. *Nagai T, Sakurai S, Natori N, Hataoka M, Kinoshita T, Inoue K, Hanaya K, Shoji M, Sugai T. Synthesis of enantiomerically enriched drug precursors and an insect pheromone via reduction of ketones using commercially available carbonyl reductase screening kit “Chiralscreen® OH”. *Bioorg Med Chem*, in press. (*30)
5. Furuta M, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Synthesis of *trans,trans,cis*-fused tetracyclic skeleton via radical domino cyclization. *Tetrahedron*, in press.
6. Yamashita Y, Biard A, Hanaya K, Shoji M, Sugai T. Short-step syntheses of naturally occurring polyoxygenated aromatics based on site-selective transformation. *Biosci Biotechnol Biochem*, published on-line (2017) DOI: 10.1080/09168451.2017.1303362
7. Okazaki H, Ueda Y, Hanaya K, Shoji M, Sugai T. Synthesis of benzyl tetra-O-acetyl- α -L-glucopyranoside from benzyl 2,3-dideoxy- β -D-erythro-hex-2-enopyranoside. *Heterocycles*, 95, 862 (2017).
8. *Yamashita Y, Hanaya K, Shoji M, Sugai T. Preparation of (R)-3-hydroxy-N-methylpiperidine, a synthetic key intermediate of (R)-mepenzolate, based on the lipase-catalyzed resolution of the racemic form. *Heterocycles*, 95, 370 (2017) (*31)

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

9. Hanaya K, Matsumoto Y, Yokoyama Y, Kizu J, Shoji M, Sugai T. Synthesis of linezolid metabolites PNU-142300 and PNU-142586 toward the exploration of metabolite-related events. *Chem Pharm Bull*, 65, 194 (2017)
10. Matsushita M, Otsuka Y, Tsutsumida N, Tanaka C, Uchiumi A, Ozawa K, Suzuki T, Ichikawa D, Aburatani H, Okamoto S, Kawakami Y and Hattori Y. Identification of novel HLA-A*24:02-restricted epitope derived from a homeobox protein expressed in hematological malignancies. *PLoS One*, 11, e0146371 (2016).
11. *Akashi T, Nishimura T, Takaki Y, Takahashi M, Shin BC, Tomi M, Nakashima E. Layer II of placental syncytiotrophoblasts expresses MDR1 and BCRP at the apical membrane in rodents. *Reprod Toxicol*, 65, 375-381 (2016) (*18)
12. *Sugiyama T, Narukawa Y, Shibata S, Masui R, Kiuchi F. New 2-(2-phenylethyl)chromone derivatives and inhibitors of phosphodiesterase (PDE) 3A from agarwood. *Nat Prod Commun*, 11 795–797 (2016) (*22)
13. Funakoshi-Tago M, Osawa K, Ishikawa T, Nakamura F, Ueda F, Narukawa Y, Kiuchi F, Tamura H, Tago K, Kasahara T. Inhibitory effects of flavonoids extracted from Nepalese propolis on the LPS signaling pathway. *Int immunopharmacol*, 40, 550–560 (2016)
14. *Hada N, Kitamura A, Yamano K, Schweizer F, Kiuchi F. Synthesis and antigenicity against human sera of a biotin-labeled oligosaccharyl portion of a glycosphingolipid from the parasite *Echinococcus multilocularis*. *Chem Pharm Bull*, 64, 865–873 (2016) (*25)
15. *Huang L, Fuchino H, Kawahara N, Narukawa Y, Hada N, Kiuchi F. Application of a new method, orthogonal projection to latent structure (OPLS) combined with principal component analysis (PCA), to screening of prostaglandin E₂ production inhibitory flavonoids in Scutellaria root. *J Nat Med*, 70, 731–739 (2016) (*24)
16. *Narukawa Y, Komatsu C, Yamauchi R, Shibayama S, Hachisuka M, Kiuchi F. Two new lignans and melanogenesis inhibitors from *Schisandra nigra*. *J Nat Med*, 70, 460–466 (2016) (*23)
17. Oka M, Nakazawa Y, Hada N, Kiuchi F, Matsushima Y, Chiba K, Takehana M. Evaluation of the inhibitory effects of Rokumigan and Hachimijiogan on cataract formation in a rat model of streptozocin-induced type 1 diabetes—effect of Hachimijiogan on diabetic cataracts. *J Jpn Soc Cat Res*, 28, 97–105 (2016)
18. Kawahara Y, Hoshino T, Morimoto H, Shimizu T, Narukawa Y, Fuchino H, Kawahara N, Kiuchi F. LC-MS-based quantification method for Achyranthes root saponins. *J Nat Med*, 70, 102–106 (2016)
19. Yasuda D, Nakajima M, Yuasa A, Obata R, Takahashi K, Ohe T, Ichimura Y, Komatsu M, Yamamoto M, Imamura R, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Mashino T. Synthesis of Keap1-phosphorylated p62 and Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitors and their inhibitory activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 26, 5956-5959 (2016)
20. Saito T, Ichimura Y, Taguchi K, Suzuki T, Mizushima T, Takagi K, Hirose Y, Nagahashi M, Iso T, Fukutomi T, Ohishi M, Endo K, Uemura T, Nishito Y, Okuda S, Obata M, Kouno T, Imamura R, Tada Y, Obata R, Yasuda D, Takahashi K, Fujimura T, Pi J, Lee MS, Ueno T, Ohe T, Mashino T, Wakai T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Motohashi H, Waguri S, Soga T, Yamamoto M, Tanaka K, Komatsu M. p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. *Nat Commun*, 7, 12030, 1-16 (2016)
21. Hirai T, Yoshioka Y, Uda A, Uemura E, Ohe T, Aoshima H, Gao JQ, Kokubo K, Oshima T, Nagano K, Higashisaka K, Mashino T, Tsutsumi Y. Potential suppressive effects of two C₆₀ fullerene derivatives on acquired immunity. *Nanoscale Res Lett*, 11, 449 (2016)
22. Funakoshi-Tago M, Miyagawa M, Ueda F, Mashino T, Moriwaki Y, Tago K, Kasahara T, Tamura H. bis-Malonic acid fullerene derivative significantly suppressed IL-33-induced IL-6 expression by inhibiting NF-κB activation. *Int Immunopharmacol*, 40, 254-256 (2016)
23. Kataoka K, Ohe T, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T. Novel fullerene derivatives as dual inhibitors of

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

- Hepatitis C virus NS5B polymerase and NS3/4A protease. *Bioorg Med Chem Lett*, 26, 4565-4567 (2016)
24. Yasuda Y, Takahashi K, Ohe T, Nakamura S, Mashino T. Preparation and antioxidant/pro-oxidant activities of 3-monosubstituted 5-hydroxyoxindole derivatives. *J Clin Biochem Nutr*, 59, 165-173 (2016)
25. Funakoshi-Tago M, Hattori T, Ueda F, Tago K, Ohe T, Mashino T, Tamura H. A proline-type fullerene derivative inhibits adipogenesis by preventing PPARgamma activation. *Biochem Biophys Rep*, 20, 258-263 (2016)
26. Yamashita Y, Hanaya K, Shoji M, Sugai T. Simple synthesis of sakuranetin and selinone via a common intermediate, utilizing complementary regioselectivity in the deacetylation of naringenin triacetate. *Chem Pharm Bull*, 64, 9615 (2016)
27. *Yamashita Y, Kurihara T, Miki A, Horiguchi T, Shoji M, Sugai T, Hanaya K. Ex situ enantioconvergent approaches for the effective use of undesired isomers: stereochemical convergence of a substrate with multiple chiral centers and recycling of a decarboxylated byproduct. *Synthesis*, 48, 2191 (2016) (*32)
28. Fukaya K, Yamaguchi Y, Watanabe A, Yamamoto H, Sugai T, Sugai T, Sato T, Chida N. Practical synthesis of the C-ring precursor of paclitaxel from 3-methoxytoluene. *J Antibiot*, 69, 273 (2016)
29. *Hanamura S, Hanaya K, Shoji M, Sugai T. Synthesis of acacetin and resveratrol 3,5-di-O-β-glucopyranoside using lipase-catalyzed regioselective deacetylation of polyphenol glycoside peracetates as the key step. *J Mol Catal B: Enz*, 128, 19 (2016) (*33)
30. Hanaya K, Yoshioka S, Ariyasu S, Aoki S, Shoji M, Sugai T. Development of a novel sulfonate ester-based prodrug strategy. *Bioorg Med Chem Lett*, 26, 54 (2016)
31. *Matsushita M, Ozaki Y, Hasegawa Y, Terada F, Tabata N, Shiheido H, Yanagawa H, Oikawa T, Matsuo K, Du W, Yamada T, Hozumi M, Ichikawa D, and Hattori Y. A novel phthalimide derivative, TC11, has preclinical effects on high-risk myeloma cells and osteoclasts. *PLoS One*, 10, e0116135 (2015) (*17)
32. 井上 純子, 池田 昌弘, 新垣 清登, 宮崎 寛至, 飯塚 聡介, 阿部 有, 関根 理恵子, 塚田 信弘, 服部 豊, 鈴木 憲史. 多発性骨髄腫における CD138 陽性細胞比率が低下することの臨床的意義. *臨床血液*, 56, 2311-2317 (2015).
33. *Tomi M, Eguchi H, Ozaki M, Tawara T, Nishimura S, Higuchi K, Maruyama T, Nishimura T, Nakashima E. Role of OAT4 in uptake of estriol precursor 16α-hydroxy dehydroepiandrosterone sulfate into human placental syncytiotrophoblasts from fetus. *Endocrinology*, 156, 2704-2712 (2015) (*20)
34. *Noguchi S, Nishimura T, Fujibayashi A, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. Organic anion transporter 4-mediated transport of olmesartan at basal plasma membrane of human placental barrier. *J Pharm Sci*, 104, 3128-3135 (2015) (*21)
35. Nishimura T, Duereh M, Sugita Y, Yoshida Y, Higuchi K, Tomi M, Nakashima E. Protective effect of hypotaurine against oxidative stress-induced cytotoxicity in rat placental trophoblasts. *Placenta*, 36, 693-698 (2015)
36. Ueda F, Iizuka K, Tago K, Narukawa Y, Kiuchi F, Kasahara T, Tamura H, Funakoshi-Tago M. Nepetaefuran and leonotinin isolated from *Leonotis nepetaefolia* R.Br. potently inhibit the LPS signaling pathway by suppressing the transactivation of NF-κB. *Int immunopharmacol*, 28, 967-976 (2015)
37. Funakoshi-Tago M, Okamoto K, Izumi R, Tago K, Yanagisawa K, Narukawa Y, Kiuchi F, Kasahara T, Tamura H. Anti-inflammatory activity of flavonoids in Nepalese propolis is attributed to inhibition of the IL-33 signaling pathway. *Int immunopharmacol*, 25, 189-198 (2015)
38. Kanmoto T, Yomura K, Kikuchi Y, Katsuhara T, Nishimura H, Yamamoto T, Morota T, Makino B, Hirakura K, Kawahara N, Wakana D, Hakamatsuka T, Kiuchi F. Characteristic chemical components of Prepared Glycrriza. *Pharm Med Dev Regul Sci*, 46, 162-170 (2015)
39. Narukawa Y, Komori M, Niimura A, Noguchi H, Kiuchi F. Two new diterpenoids from *Leonotis leonurus*

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

R.Br. *J Nat Med*, 69, 130–134 (2015)

40. Hada N, Shimura R, Hakamata K, Kiyohara H, Yamada H, Takeda T, Kiuchi F, Synthesis of model compounds related to linear β -D-(1→6)-galactosyl side-chains of polysaccharides from *Astragalus mongholicus* Bunge. *Heterocycles*, 90, 563–578 (2015)

41. *Ohtsuka I, Hada N, Kanemaru M, Fujii T, Atsumi T, Kakiuchi N. Synthesis of a new glycosphingolipid, neurosporaside, from *Neurospora crassa*. *Carbohydr Res*, 404, 9-16 (2015) (*26)

42. *Kitagawara Y, Ohe T, Tachibana K, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T. Novel Bioactivation Pathway of Benzbromarone Mediated by Cytochrome P450. *Drug Metab Dispos*, 43, 1303-1306 (2015) (*29)

43. Yasuno T, Ohe T, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T. The human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition activity of novel pyridine/pyridinium-type fullerene derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 25, 3226-3229 (2015)

44. *Yashiro K, Hanaya K, Shoji M, Sugai T. New synthesis of artepillin C, a prenylated phenol, utilizing lipase-catalyzed regioselective deacetylation as the key step. *Biosci Biotechnol Biochem*, 79, 1926 (2015) (*34)

45. Hattori Y, Ikeda Y, Suzuki Y, Ichikawa D, Matsushita M. Codon 72 Polymorphism of TP53 Gene Is a Novel Prognostic Marker for Thalidomide Therapy in Multiple Myeloma. *Br J Haematol*, 165, 728-731 (2014).

46. 濱野愛里、新垣清登、阿部有、宮崎寛至、関根理恵子、中川靖章、塚田信弘、服部 豊、鈴木憲史. 多発性骨髄腫に対する新規薬剤の二次性骨髄異形成症候群・急性白血病発症への影響. *臨床血液*, 55, 428-435 (2014).

47. Nishimura T, Higuchi K, Sai Y, Sugita Y, Yoshida Y, Tomi M, Wada M, Wakayama T, Tamura A, Tsukita S, Soga T, Nakashima E. Fetal growth retardation and lack of hypotaurine in ezrin knockout mice. *PLoS One*, 9, e105423 (2014)

48. *Tomi M, Miyata Y, Noguchi S, Nishimura S, Nishimura T, Nakashima E. Role of protein kinase A in regulating steroid sulfate uptake for estrogen production in human placental choriocarcinoma cells. *Placenta*, 35, 658-660 (2014) (*19)

49. Nishimura T, Yagi R, Usuda M, Oda K, Yamazaki M, Suda S, Takahashi Y, Okazaki F, Sai Y, Higuchi K, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. System A amino acid transporter SNAT2 shows subtype-specific affinity for betaine and hyperosmotic inducibility in placental trophoblasts. *Biochim Biophys Acta*, 1838, 1306-1312 (2014)

50. Narukawa Y, Niimura A, Noguchi H, Tamura H, Kiuchi F. New diterpenoids with estrogen sulfotransferase inhibitory activity from *Leonurus sibiricus* L. *J Nat Med*, 68, 125–131 (2014)

51. *Hada N, Miyamura A, Ohtsuka I, Kiuchi F. Synthetic studies on glycosphingolipids from protostomia phyla: synthesis of glycosphingolipid from marine sponge *Spheciospongia vesparia* and its analogue. *Heterocycles*, 88, 689–704 (2014) (*27)

52. Kimura K, Itonori S, Kajiwarra C, Hada N, Takeda T, Sugita M. Structural elucidation of the neutral glycosphingolipid, mono-, di-, tri- and tetraglycosylceramides from the marine crab *Erimacrus isenbekii*. *J Oleo Sci*, 63, 269-280 (2014)

53. Ohtsuka I, Sadatake Y, Hada N, Higuchi M, Atsumi T, Kakiuchi N. The development of new molecular tools containing a chemically synthesized carbohydrate ligand for the elucidation of carbohydrate roles via photoaffinity labeling: Carbohydrate–protein interactions are affected by the structures of the glycosidic bonds and the reducing-end sugar. *Bioorg Med Chem.*, 22, 3829-3837 (2014)

54. Uchida Y, Wakayama K, Ohtsuki S, Chiba M, Ohe T, Ishii Y, Terasaki T. Blood-brain barrier pharmacoproteomics-based reconstruction of the in vivo brain distribution of P-glycoprotein substrates in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, 350, 578-588 (2014)

55. Watanabe T, Nakamura S, Ono T, Ui S, Yagi S, Kagawa H, Watanabe H, Ohe T, Mashino T, Fujimuro M.

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

Pyrrolidinium fullerene induces apoptosis by activation of procaspase-9 via suppression of Akt in primary effusion lymphoma. *Biochem Biophys Res Comm*, 451, 93-100 (2014)

56. Funakoshi-Tago M, Tsukada M, Watanabe T, Mameda Y, Tago K, Ohe T, Nakamura S, Mashino T, Kasahara T. Effect of chemical modification on the ability of pyrrolidinium fullerene to induce apoptosis of cells transformed by JAK2 V617F mutant. *Int Immunopharmacol*, 20, 258-263 (2014)

57. Natori N, Nakagawara K, T, Shoji M, Sugai T, Hanaya K. Recognition of the remote chiral center in lipase-catalyzed kinetic resolution of [2-methyl-2-(2'-naphthyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]methyl acetate, the precursor of 2-methyl-2-(2'-naphthyl)-1,3-benzodioxole-4-carboxylic acid (MNB carboxylic acid). *J Mol Catal B: Enz*, 109, 130 (2014)

58. Yamashita Y, Tanaka K, Asano T, Yamakawa N, Kobayashi D, Ishihara T, Hanaya K, Shoji M, Sugai T, Wada M, Mashimo T, Fukunishi Y, Mizushima, T. Synthesis and biological comparison of enantiomers of mepenzolate bromide, a muscarinic receptor antagonist with bronchodilatory and anti-inflammatory activities. *Bioorg Med Chem*, 22, 3488 (2014)

59. Furuta M, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Divergent synthesis of pseudoenantiomers for ABC-ring moiety of steroids. *Tetrahedron Lett*, 55, 318 (2014)

60. Kuwata K, Suzuki M, Inami Y, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Stereoselective synthesis of scyphostatin hydrophilic moiety. *Tetrahedron Lett*, 55, 2856 (2014)

C. レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法と安全対策戦略の確立グループ (20 件)

1. Hashiguchi M, Shimizu M, Hakamata J, Tsuru T, Tanaka T, Suzaki M, Miyawaki K, Chiyoda T, Takeuchi O, Hiratsuka J, Irie S, Maruyama J, Mochizuki M. Genetic polymorphisms of enzyme proteins and transporters related to methotrexate response and pharmacokinetics in a Japanese population. *J Pharm Health Care Sci*. 2:35.(2016).

2. Hashiguchi M, Tsuru T, Miyawaki K, Suzaki M, Hakamata J, Shimizu M, Irie S, Mochizuki M Preliminary study for predicting better methotrexate efficacy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Pharm Health Care Sci*. 2:13 (2016).

3. Hashiguchi M, Tanaka T, Shimizu M, Tsuru T, Chiyoda T, Miyawaki K, Irie S, Takeuchi O, Hakamata J, Mochizuki M. Sex Differences in mRNA Expression of Reduced Folate Carrier-1, Folypolyformyl Glutamate Synthase, and γ -Glutamyl Hydrolase in a Healthy Japanese Population. *J Clin Pharmacol*. 56(12):1563-1569. (2016).

4. Kunitomi T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Application of Indirect Comparison to the Drug Development Process: Forecasting Direct Comparison Study Results. *J Clin Pharmacol*. 56(9):1165-70 (2016).

5. *Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Factors That Affect the Acquisition of Reward Premiums for Promotion of Innovative Drug Discovery in Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 50(1):56-65 (2016). (*39)

6. *Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Impact of Premium Rewards for the Promotion of Innovative Drug Discovery on the Japanese Pharmaceutical Market: An Analysis by Therapeutic Area. *Ther Innov Regul Sci*. 50(1):49-55 (2016). (*40)

7. *Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Comparative Analysis Between the Top-selling Japanese Pharmaceutical Market and Those of the United States, the United Kingdom, France and Germany. *Ther Innov Regul Sci*. 50(2):221-227 (2016). (*37)

8. Shibata S, Uemura R, Chiba K, Suzuki T. A Comprehensive Analysis of Factors That Contribute to Conditional Approval and All-Case Surveillance Designations That Subsequently Lead to Shortening of

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

Review Times in Japan. *J Regul Sci.* 4(1):1-9 (2016).

9. *Shibata S, Kawaguchi H, Uemura R, Suzuki T. Emerging Growth of Orphan Drugs for Neurological Diseases in Japan: Potential Benefits for Both Patients and Pharmaceutical Companies. *J Regul Sci.* 4(3):7-13 (2016). (*41)

10. *Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Evaluating the Effectiveness of Repricing for Market Expansion in the Japanese Drug Pricing System. *Ther Innov Regul Sci.* 50(6) 751-758 (2016). (*38)

11. *漆原尚巳. Lifecycle Risk Assessment ～ CIOMS Working Group VI 報告書及び米国研究製薬工業団体 SPERT による提案. *薬剤疫学*, 19(2), 123-132 (2015) (*36)

12. *伊藤知美, 漆原尚巳, 松嶋由紀子, 中島慶太郎, 黒川達夫.「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討された適応外薬の申請形態. *臨床薬理*, 46(5), 233-41 (2015) (*35)

13. Uchikura T, Kobayashi M, Hashiguchi M, Mochizuki M. Expected value of the additional state in evaluating the method of quantification and uncertainty of additional states in an analytical model of grade I hypertension. *J Pharm Health Care Sci.* 1:3. (2015).

14. Hashiguchi M, Imai S, Uehara K, Maruyama J, Shimizu M, Mochizuki M. Factors Affecting the Timing of Signal Detection of Adverse Drug Reactions. *PLoS One.* 10(12):e0144263 (2015).

15. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS One.* 10(10):e0139795 (2015).

16. Nomura K, Takahashi K, Hinomura Y, Kawaguchi G, Matsushita Y, Marui H, Anzai T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug Des Devel Ther.* 9:3031-41 (2015).

17. Kunitomi T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Effect of common comparators in indirect comparison analysis of the effectiveness of different inhaled corticosteroids in the treatment of asthma. *PLoS One.* 10(3):e0120836 (2015).

18. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Nakamura K, Tamura HO, Mochizuki M. Quantitation of pilisicainide in microscale samples of human biological fluids using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 985:172-9 (2015).

19. Yamamoto M, Kubota K, Okazaki M, Dobashi A, Hashiguchi M, Doi H, Suka M, Mochizuki M. Patients views and experiences in online reporting adverse drug reactions: findings of a national pilot study in Japan. *Patient Prefer Adherence.* 9:173-84 (2015).

20. Kunitomi T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Indirect comparison analysis of efficacy and safety between olanzapine and aripiprazole for schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol.* 77(5):767-762014 (2014).

<図書>

A. 新たな体内資源の解析と創薬応用グループ (9 件)

1. 中村智徳, 青森 達. 調剤の基礎を体験する. NEO 薬学シリーズ 12 早期臨床体験テキスト 第 10 章, pp 83-97, ネオメディカル, 2017.

2. 戸谷豪志, 福本景太, 玉田紘太, 三澤日出巳, 内匠透. 精神疾患の時間生物学的考察, 生体の科学, 医学書院, 67(6), 584-588 (2016).

3. 中村智徳. 治療抵抗性リウマチ性疾患に対する個別化薬物治療に向けた臨床薬理学的研究. 薬学研究の進歩 32 号 pp99-108, 2016.

4. 中村智徳. 現代医療における漢方薬 改訂第 2 版 第 7 章 pp 111-124, 南江堂 2016.

5. 齋藤義正. エピジェネティクスとアンチエイジング医学, アンチエイジング医学の基礎と臨床(第 3 版), メジカルビュー社, 42-44 (2015)

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

6. 齋藤義正, 齋藤英胤, 金井弥栄. マイクロ RNA の発現異常は肝発癌にどのように関わっているのか? 分子消化器病, 先端医学社, 371-377 (2015)
7. 日比野沙奈, 齋藤義正, 村松俊英, 木村真規, 齋藤英胤. 胃がん細胞における EZH2 阻害剤によるがん抑制 マイクロ RNA の活性化, 潰瘍, 日本潰瘍学会, 42, 85-91 (2015)
8. Tamura H. Effects of Coffee on Estrogen Sulfation in Human Colon Carcinoma Caco-2 Cells. in *Coffee in Health and Disease Prevention* (ed. V. Preedy) Chapter 61, Academic Press, Oxford. pp. 545-552 (2015)
9. 中村智徳. 医薬品の安全性, NEO 薬学シリーズ 3 Principal Pharmacotherapy 第 1 部 pp 65-91, ネオメディカル, 2015.

B. 既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ (11 件)

1. Tsunekawa R, Hanaya K, Shoji M, Sugai T. Site-selective lipase-catalyzed acylation and deacylation in the synthesis of valuable carbohydrates and flavonoids from naturally abundant starting materials, *Future Directions in Biocatalysis* (Second Edition T. Matsuda, ed.), Elsevier, in press (2017)
2. 服部 豊. 多発性骨髄腫の診療指針 第 4 版, 日本骨髄腫学会編, 文光堂, pp17-18 (2016).
3. 服部 豊. 分子標的療法サリドマイド, 多発性骨髄腫学, 日本臨床, 74, 316-320 (2016).
4. 登美斉俊. 胎児移行性の低い薬物について教えてください, 月刊薬事, じほう, 58, 666-669 (2016).
5. 須貝 威. 古田未有, 加水分解酵素を用いるエナンチオマー (鏡像異性体) の速度論的分割, 有機合成実験法ハンドブック第 2 版, 有機合成化学協会編, 丸善, pp. 779-781 (2015)
6. 須貝 威. 単離・精製・旋光度測定, 有機合成実験法ハンドブック第 2 版, 有機合成化学協会編, 丸善, pp. 828-829 (2015)
7. 服部 豊. 多発性骨髄腫 診療ガイドライン up-to-date 2014-2015, 門脇孝, 小室一成, 宮地良樹 編, メディカルレビュー社, pp422-428 (2014).
8. 服部 豊. IMiDs の作用機序と催奇形性. 腫瘍内科, 14, 596-600 (2014).
9. 登美斉俊, 西村友宏. 血液胎盤関門, 薬剤学実験法必携マニュアル, 南江堂, 138-145 (2014).
10. 古田未有, 桑田和明, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. 酵素を用いて鏡像異性体を分ける、創る、速度論的分割の力, 生物工学会誌, 92, 298-302 (2014)
11. Sugai T., Fuhshuku K. Aldolase-Catalyzed C-C Bond Formation of Carbohydrate Synthesis, *Comprehensive Organic Synthesis II* (Second Edition, Volume 2: Additions to C-X Π -Bonds, Part 2, P. Knochel, G. A. Molander, eds.), pp. 512-522 (2014)

<学会発表>

1. 国際学会発表 (91 件)

A. 新たな体内資源の解析と創薬応用グループ (36 件)

1. Komine O, Lasiene J, Fujimori-Tonou N, Powers B, Endo F, Watanabe S, Shijie J, Ravits J, Horner P, Misawa H, Yamanaka K. Neuregulin 1 confers neuroprotection in SOD1-linked ALS mice via restoration of C-boutons of spinal motor neurons. The 27th international symposium on ALS/MND, Dublin, UK, 2016/12
2. Tokuda E, Anzai I, Nomura T, Ohaera S, Watanabe S, Yamanaka K, Morisaki Y, Misawa H, Furukawa Y. *In vivo* and *in vitro* characterization of SOD1 in early stages of ALS as a precursor to insoluble aggregates. The 27th international symposium on ALS/MND, Dublin, UK, 2016/12
3. Tanaka N, Mashima T, Mizutani A, Sato A, Aoyama A, Gong B, Yoshida H, Muramatsu Y, Nakata K, Katayama R, Nagayama S, Fujita N, Sugimoto Y, Seimiya H. Potential predictive biomarker for sensitivity to tankyrase inhibitors. The 21st JFCR-International Symposium on Cancer Chemotherapy, Tokyo, Japan, 2016/12
4. Kawashima K, Mashimo M, Fujii T, Moriwaki Y, Misawa H, Ono S. Role for α nicotinic acetylcholine

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

- receptors in naïve T cell differentiation into regulatory T cell. The 46th Annual Meeting, Society for Neuroscience, San Diego, 2016/11
5. Watabe K, Ishii T, Misawa H. Adenovirus-induced TDP-43 and FUS aggregates in cultured neuronal and glial cells demonstrated by time-lapse imaging. The 46th Annual Meeting, Society for Neuroscience, San Diego, 2016/11
 6. Tamura H, Nakayama T, Funakoshi-Tago M. Coffee reduces KRAS expression in Caco-2 human colon carcinoma cells via regulation of miRNA. ESPEN 2016, Copenhagen, Denmark, 2016/9
 7. Hiruta Y, Nagata Y, Nemoto R, Kanazawa H. pH-Responsive Polymer Nanomedicine for Acidic Tumor Targeting. International Nanomedicine Meeting 2016, Mauritius, 2016/08
 8. Hiruta Y, Nemoto R, Nagata Y, Kanazawa H. Temperature-responsive fluorescence polymer nanoparticles with thermally controlled cellular uptakes. 2016 CRS Annual Meeting & Exposition, Seattle, USA, 2016/07
 9. Hiruta Y, Nagata Y, Nemoto R, Kanazawa H. Tumor acidity sensitive polymeric micelle for selective cellular uptake of doxorubicin. 2016 CRS Annual Meeting & Exposition, Seattle, USA, 2016/07
 10. Nemoto R, Wang J, Hishida M, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H. Development of Thermoresponsive Liposomes Aimed at Temperature-controlled Cellular Uptake. 2016 CRS Annual Meeting & Exposition, Seattle, USA, 2016/07
 11. Wang J, Hasegawa M, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H. Effective transfection of siRNA Using Temperature Responsive Liposome. 2016 CRS Annual Meeting & Exposition, Seattle, USA, 2016/07
 12. Saito Y, Sakai K, Muramatsu T, Nakaoka T, Kimura M, Saito H. Inhibition of DNA Methylation Suppresses Intestinal Tumor Organoids by Inducing an Anti-Viral Response. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2016, New Orleans, 2016/04
 13. Aomori T, Tsuchiya A, Sakamoto M, Suzuki S, Jibiki A, Otsuka N, Ishioka E, Kaneko Y, Takeuchi T, Nakamura T. Effect of genetic polymorphism of azathioprine metabolizing enzymes on response to Rheumatoid arthritis treatment. 21st Congress of European Association of Hospital Pharmacists, Vienna, Austria, 2016/03
 14. Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y. RSK1 regulates a ubiquitin-conjugating enzyme E2 R1 that is associated with multidrug resistance in cancer cells. Tenth AACR-JCA Joint Conference, “Breakthroughs in Cancer Research: From Basic to Therapeutics”, Maui, HI, USA, 2016/02
 15. Wang J, Nemoto R, Ayano E, Hiruta Y, Maitani Y, Kanazawa H. Characterization about thermosensitive liposome and make an effective cellular uptake. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015/12
 16. Yamada A, Wang J, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of fluorescence probe for cellular imaging utilizing a temperature-responsive polymer. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015/12
 17. Nemoto R, Wang J, Hiruta Y, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H. Preparation and characterization of thermo-responsive polymer modified liposomes aimed at application to anticancer agent delivery. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015/12
 18. Hiruta Y, Koide S, Wang J, Kanazawa H. Characterization about thermosensitive liposome and make an effective cellular uptake. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015/12
 19. Wang J, Nemoto R, Ayano E, Hiruta Y, Maitani Y, Kanazawa H. pH- and temperature-responsive organic-inorganic hybrid polymer nanoparticles with controlled cellular uptake. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015/12
 20. Noguchi K, Katayama K, Sugimoto Y. AKT3 expression modulates chemosensitivity to aurora kinase

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

inhibitors. AACR-NCI-EORTC International Conference, Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Boston, MA, USA, 2015/11

21. Moriwaki Y, Ohno Y, Ishii T, Takamura Y, Sango K, Watabe K, Misawa H. SIMPLE, a causative gene for Charcot-Marie-Tooth disease type 1C, participates in protein trafficking in trans-Golgi network and recycling endosome. The 45th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Chicago, 2015/10

22. Morisaki Y, Tsubota A, Watanabe M, Moriwaki Y, Yamanaka K, Misawa H. Roles of osteopontin and matrix metalloproteinase-9 in the subtype-selective motor neuron vulnerability in ALS. The 45th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Chicago, 2015/10

23. Koide S, Wang J, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of Thermoresponsive Hybrid Nanoparticles Using Silica-block-copolymer. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Japan, 2015/09

24. Nemoto R, Wang J, Hiruta Y, Maitani Y, Kanazawa H. Cellular Uptake Control of Thermo-Responsive Polymer Modified Liposome. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Japan, 2015/09

25. Kakio S, Enoki S, Kobata K, Funakoshi-Tago M, Tamura H. Coffee induces vascular endothelial growth factor expression in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. 25th Meetings of International Society for Neurochemistry, Cairns, Australia, 2015/8

26. Saito H, Takaki Y, Takasugi A, Yamada S, Muramatsu T, Kimura M, Sugiyama K, Suzuki H, Kanai Y, Saito Y. Decrease of microRNA-122 is a key event during hepatocarcinogenesis from non-alcoholic steatohepatitis. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015, Philadelphia, 2015/04

27. Kakio S, Takahashi K, Funakoshi-Tago M, Tamura H. Coffee induces vascular endothelial growth factor expression in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. The 12th International Congress on Alzheimer's and Parkinson's diseases. Nice, France, 2015/3

28. Saito Y, Sakai K, Toshimitsu K, Muramatsu T, Kimura M, Sato T, Suzuki H, Kanai T, Saito H. Suppression of intestinal tumor-initiating cells by inhibition of DNA methylation. United European Gastroenterology (UEG) Week 2014, Vienna, Austria, 2014/10

29. Saito Y, Takaki Y, Toshimitsu K, Muramatsu T, Kimura M, Suzuki H, Sugiyama K, Kanai T, Saito H. Epigenetic silencing of the tumor suppressor microRNA-122 during hepatocarcinogenesis from nonalcoholic steatohepatitis. United European Gastroenterology (UEG) Week 2014, Vienna, Austria, 2014/10

30. Ayano E, Ishihara T, Kanazawa H, Okano T. Evaluation of Temperature-controllable Drug Release and Intracellular Uptake using Temperature-Responsive Nanoparticles. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan, 2014/10

31. Kato H, Wang J, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H, Okano T. Characterization of Temperature-responsive Liposome. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan, 2014/10

32. Wang J, Ayano E, Kanazawa H, Maitani Y, Okano T. An Efficient Cellular Uptake with Thermo-sensitive Liposome. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan, 2014/10

33. Hiruta Y, Funatsu T, Matsuura M, Okano T, Kanazawa H. pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting. RSC Tokyo International Conference 2014, Chiba, Japan. 2014/09

34. Yamada A, Wang J, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of Fluorescence Probe for Cellular Imaging utilizing a Temperature Responsive Polymer. RSC Tokyo International Conference 2014, Chiba, Japan. 2014/09

35. Wang J, Ayano E, Kanazawa H, Maitani Y, Okano T. Characterization of Functional Liposome with Tunable Surface Property and Cellular Uptake by Temperature Control. 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Chicago, USA, 2014/07

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

36. Hiruta Y, Funatsu T, Maekawa Y, Matsuura M, Okano T, Kanazawa H. pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting. 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Chicago, USA, 2014/07

B. 既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ (53 件)

1. Sato M, Fujimori K, Kitabatake S, Okayama M, Daiju Ichikawa D, Suto Y, Iwasaki G, Kiuchi F, Yamaguchi T, Ueda A, Aida S, Nakayama H, Matsushita M, Hattori Y. Komaroviquinone-derivatives, revealed anti-tumor effect on high-risk multiple myeloma cells *in vitro* as well as *in vivo*. The 58th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Diego, 2016/12.
2. Tomi M, Noguchi S, Fujibayashi A, Maruyama T, Nakashima E, Nishimura T. Role of organic anion transporter 4 on the transport of olmesartan across the basal plasma membrane of human placental syncytiotrophoblast. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2016, Portland, USA, 2016/9
3. Inagaki M, Nishimura T, Nakanishi T, Akanuma S, Tachikawa M, Tamai I, Hosoya K, Nakashima E, Tomi M. Expression and function of prostaglandin transporter in the murine placenta. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2016, Portland, USA, 2016/9
4. Takahashi Y, Nishimura T, Maruyama T, Nakashima E, Tomi M. SNAT1 predominantly contributes to system A function in placental microvillous membranes. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2016, Portland, USA, 2016/9
5. Yamashita Y, Hanaya K, Shoji M, Sugai T. Advantage of enzyme-catalyzed acetylation and deacetylation in the synthesis of useful products. The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016 (AEM 2016), Kurobe Unazuki International Hall Selene, Toyama, Japan, 2016/09
6. Sasaki A, Shoji M, Sugai T, Hanaya K. Development of enzyme-activatable sulfonate-based prodrugs for active targeting therapy. The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016 (AEM 2016), Kurobe Unazuki International Hall Selene, Toyama, Japan, 2016/09
7. Yamazawa S, Shoji M, Sugai T, Hanaya K. Development of artificial molecular catalyst for hybrid enzymes. The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016 (AEM 2016), Kurobe Unazuki International Hall Selene, Toyama, Japan, 2016/09
8. Hanaya K, Sasaki A, Hachisuka N, Aoki S, Shoji M, Sugai T. Development of aminosulfonate ester-based self-immolative linker for application in prodrug. ISPAC2016, Borneo Convention Centre Kuching, Sarawak, Malaysia, 2016/08
9. Shimizu T, Shibuya N, Fujii T, Tago M, Narukawa Y, Tamura H, Kiuchi F. Inhibition of prostaglandin E₂ production by a combination of flavonoids from *Scutellaria baicalensis*. The 9th Joint Natural Products Conference 2016, Copenhagen, Denmark, 2016/07
10. Shoji M, Shimizu K.-i, Tomita M, Fuhshuku K.-i, Sugai T. Formal synthesis of madindoline A, utilizing yeast-mediated reduction and oxidative cleavage of hemiacetal. 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, poster P016, Beurs van Berlage, Amsterdam, The Netherlands, 2016/07
11. Kuwata K, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Synthetic study toward highly oxidized tricyclic terpenoids. 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemist; 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, poster P016, Beurs van Berlage, Amsterdam, The Netherlands, 2016/07
12. Fujitani B, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Synthetic study of modified sugar moiety having adjacent cyclic acetals. 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemist; 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Beurs van Berlage, Amsterdam, The Netherlands, 2016/07
13. Yamashita T, Nishimura T, Nakashima E, Tomi M. Fetal-to-maternal creatinine excretion across the placenta in

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

- rats. The 1st workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceuticals, Kyoto, Japan, 2016/6
14. Ichida T, Nishimura T, Tomi M, Nakashima E. Transcript variations of OCTN3 mRNA expressed in mouse placenta. The 1st workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceuticals, Kyoto, Japan, 2016/6
15. Nishimura T, Tomi M, Nakashima E. Induction mechanism of sodium-dependent amino acid transporter 2 (SNAT2) in rat placental trophoblasts. The 1st workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceuticals, Kyoto, Japan, 2016/6
16. Noguchi S, Nishimura T, Mukaida S, Tomi M, Benet L, Nakashima E. Levocetirizine transport by human organic anion transporter 4. 11th International ISSX Meeting, Busan, Korea, 2016/6
17. Nishimura T, Yoshida K, Takahashi Y, Tomi M, Nakashima E. Acute Induction of sodium-dependent neutral amino acid transporter 2 (SNAT2) expression by hyperosmotic condition in placental syncytiotrophoblasts. 11th International ISSX Meeting, Busan, Korea, 2016/6
18. Yamashita Y, Kutihara T, Horiguchi T, Miki A, Shoji M, Sugai, T, Hanaya K. Approach toward convergence into single enantiomer in enzyme-catalyzed kinetic resolution of racemic mixture. 17th Tetrahedron Symposium, Meliá Sitges, Sitges, Spain, 2016/06
19. Hanaya K, Sasaki A, Shoji M, Sugai, T. Development of self-immolative aminosulfonate linker for prodrug. 17th Tetrahedron Symposium, Meliá Sitges, Sitges, Spain, 2016/06
20. Kiuchi F. A study for scientific bases of effectiveness of a Kampo formula. The 6th International Conference on Natural Products for Health and Beauty (NATPRO6), Khon Kaen, Thailand, 2016/01
21. Hozumi M, Ichikawa D, Matsushita M, Kamiyama E, Yanagawa H, Tabata N, Kitabatake S, Ueda A, Yamaguchi T, Sato M, Hattori Y. Drug Design for Overcoming High-Risk Myeloma and Identification of Novel Binding Proteins to Immune-Modulatory Drugs. The 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Orlando, 2015/12.
22. Tsunekawa R, Natori N, Hataoka M, Sakurai S, Hanaya K, Shoji M, Sugai, T. Pros and cons between whole-cell microorganisms and Chiralscreen® in the quest of best biocatalyst for asymmetric reduction. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A., 2015/12
23. Natori N, Shoji M, Sugai, T, Hanaya K. Recognition of remote stereogenic center in lipase-mediated kinetic resolution of 1,3-benzodioxols, useful scaffold of chiral derivatizing reagents. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A., 2015/12
24. Kuwata K, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Synthetic study of tricyclic terpenoids via convergent strategies. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A., 2015/12
25. Furuta M, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Divergent synthesis of pseudoenantiomers toward ABC-ring moiety of steroids. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A., 2015/12
26. Shoji M, Shimizu K.-i, Tomita M, Fuhshuku K.-i, Sugai T. Formal synthesis of madindoline A via enzymatic discrimination of quaternary carbon center. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A., 2015/12
27. Hanaya K, Yamazawa, S, Shoji M, Sugai T. Preparation of BSA-based hybrid enzyme containing multiple functions. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A., 2015/12
28. Yashiro K, Mandal S, Hanaya K, Shoji M, Sugai, T. Enzyme-catalyzed phenolic acetyl group manipulation technology-1: application to the synthesis of physiologically active natural products. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A., 2015/12
29. Hanamura S, Kobayashi R, Asami K, Hanaya K, Shoji M, Sugai, T. Enzyme-catalyzed phenolic acetyl group manipulation technology-2: application toward synthesis of glycosylated derivatives. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A., 2015/12
30. Akashi T, Nishimura T, Asada T, Ozawa H, Sano Y, Katsube A, Tomi M, Nakashima E. Evaluation of

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

materno-fetal permeability of various compounds by fetus uptake index (FUI) method. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand, 2015/11

31. Inagaki M, Nishimura T, Nakanishi T, Akanuma S, Tachikawa M, Tamai I, Hosoya H, Tomi M, Nakashima E. Distribution of enzymes and transporter regulating prostaglandin E2 signaling in the mouse placenta throughout gestation. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand, 2015/11

32. Isawa M, Koh R, Itoh H, Nishimura T, Tomi M, Nakashima E. Influence of counseling intervention on the stress-reducing effect of bergamot oil and on the concentration-improving effect of rosemary oil in aromatherapy. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand, 2015/11

33. Nishimura T, Kojima T, Takahashi Y, Tomi M, Nakashima E. Induction of sodium-dependent neutral amino acid transporter 2 (SNAT2) by hypertonic stress in placental syncytiotrophoblasts. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand, 2015/11

34. Noguchi S, Nishimura T, Fujibayashi A, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. Human organic anion transporter 4-mediated transport of olmesartan in placenta. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand, 2015/11

35. Takahashi Y, Nishimura T, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. Contribution of system A subtypes to neutral amino acids transport in human and rat placental barrier. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand, 2015/11

36. Yoshida Y, Nishimura T, Higuchi K, Tomi M, Nakashima E. Differences in affinity of hypotaurine towards Slc6a GABA/taurine transporters. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand, 2015/11

37. Tomi M, Akashi T, Takaki Y, Nishimura N, Nakashima E. Syncytiotrophoblast layer 2 expresses MDR1 and BCRP efflux transporters in rodent placenta. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2015, Brisbane, Australia, 2015/9

38. Yashiro K, Hanaya K, Shoji M, Sugai, T. Synthesis of artemisinic acid, based on lipase-catalyzed regioselective deacetylation. 12th Biontrans 2015, Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria, 2015/7

39. Tsunekawa R, Hanaya K, Shoji M, Sugai, T. Biocatalytic approach to stereochemically enriched forms of 2-hydroxychyclohexanecarboxylate esters. 12th Biontrans 2015, Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria, 2015/7

40. Natori N, Shoji M, Sugai, T, Hanaya K. Lipase-mediated kinetic resolution of 1,3-benzodioxols toward development of new chiral derivatizing reagents. 12th Biontrans 2015, Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria, 2015/7

41. Hanamura S, Mandal S, Itou T, Hanaya K, Shoji M, Sugai, T. Lipase-catalyzed Regioselective Transformation of Acetate Esters in polyphenols. 12th Biontrans 2015, Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria, 2015/7

42. Kobayashi R, Hanamura S, Itou T, Asami K, Machida T, Mandal S, Hanaya K, Shoji M, Sugai, T. Importance of acetyl protective group in the integration of enzymatic and chemical transformations toward fine chemical synthesis. Active Enzyme Molecule 2014, Toyama International Conference Center, 2014/12

43. Tsunekawa R, Fujitani B, Hamazume K, Miki A, Natira A, Yashiro K, Yoshioka S, Yuuki K, Hanaya K, Shoji M, Sugai, T. Exploration of whole-cell yeast biocatalysts towards natural product synthesis. Active Enzyme Molecule 2014, Toyama International Conference Center, 2014/12

44. Noguchi S, Nishimura T, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. OAT4-mediated transport of olmesartan at the basal plasma membrane of the human placental barrier. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting, San Francisco, USA, 2014/10

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

45. Takahashi Y, Nishimura T, Suda S, Tomi M, Nakashima E. Respective contribution system A subtypes to neutral amino acid transport at the placental microvillous membrane. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting, San Francisco, USA, 2014/10
46. Inagaki M, Nishimura T, Nakanishi T, Akanuma S, Tachikawa M, Tamai I, Hosoya K, Tomi M, Nakashima E. Localization of transporter and enzymes regulating prostaglandin E2 level in mouse placenta. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting, San Francisco, USA, 2014/10
47. Akashi T, Nishimura T, Takaki Y, Tomi M, Nakashima E. Localization of MDR1 and BCRP in syncytiotrophoblast layers of rodent placenta. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting, San Francisco, USA, 2014/10
48. Nishimura T, Araki H, Takaki Y, Tomi M, Nakashima E. Distribution of hypotauroine transporter, SLC6A13, in placental trophoblasts during mid to late pregnancy. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting, San Francisco, USA, 2014/10
49. Yoshida Y, Nishimura T, Higuchi K, Tomi M, Nakashima E. Characterization of hypotauroine transport by Slc6a GABA/taurine transporters. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting, San Francisco, USA, 2014/10
50. Tomi M, Eguchi H, Nishimura T, Maruyama T, Nakashima E. Characterization of 16 α -hydroxy dehydroepiandrosterone sulfate transport in human placental basal plasma membrane vesicles. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting, San Francisco, USA, 2014/10
51. Tomi M, Eguchi H, Nishimura T, Maruyama T, Nakashima E. Uptake mechanism of an estriol precursor, 16 α -hydroxy dehydroepiandrosterone sulfate (16 α -OH DHEAS), at the basal plasma membrane of human term placenta. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2014, Paris, France, 2014/9
52. Kiuchi E. A Mixture Can Do More. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, Fukuoka, Japan, 2014/09
53. Nishimura T, Tomi M, Nakashima E. Hypotauroine transporter contributes to cytoprotection in placental trophoblasts from oxidative stress. 5th Asia Pacific ISSX Meeting 2014, Tianjin, China, 2014/5

C. レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法と安全対策戦略の確立グループ (2 件)

1. Shimazaki K, Takano Y, Mochizuki M, Takahashi K, Urushihara H. Socioeconomic impacts of policy on Rx-to-OTC switch to prescription of ethical drugs in Japan. The 2016 International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), Dublin, Ireland, 2016/8
2. Shibata N, Urushihara H. Effectiveness of Influenza Vaccination for Children in Japan. The 2015 International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), Boston, US, 2015/8

2. 国内学会発表 (297 件)

A. 新たな体内資源の解析と創薬応用グループ (171 件)

1. 上田史仁, 内原脩貴, 多胡めぐみ, 田村悦臣. JAK2V617F 変異体による TpoR を介した発がん誘導機構. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
2. 宮澤雅典, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. KSHV RTA の IL-10 プロモーター活性化における Sp3 結合領域の役割. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
3. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. HSP90 阻害薬は quizartinib 耐性細胞の増殖を抑制する. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
4. 高見麻由, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. PKC α は Pim-1L の発現を制御する. 日本薬学会第 137 年会,

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

仙台市, 2017/03

5. 徳永未来, 加藤優, 杉本芳一, 片山和浩, 野口耕司. 上皮間葉転換に伴って誘導される side population 細胞の性状解析. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
6. 藤原千明, 松村由起子, 矢守隆夫, 杉本芳一, 清宮啓之. テロメラーゼ阻害剤 MST-312 の即時的制がん効果を規定する因子. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
7. 野々宮悠真, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. PLK 阻害薬に対する薬剤感受性規定因子の探索. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
8. 高木佳奈, 近藤慎吾, 杉本芳一, 片山和浩, 野口耕司. ABCB5 発現細胞における基質化合物の輸送及びメタボローム解析. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
9. 王堅, 長谷川桃子, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 機能性リポソームによる RNA トランスフェクションの効率化および制御. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
10. 松浦みなみ, 大島麻理子, 吉岡仁美, 三木厚, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 腫瘍部位の可視化を目指した新規蛍光プローブの開発. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
11. 山之内翔, 根本遼, 蛭田勇樹, 米谷芳枝, 金澤秀子. EI 法による DOX 封入ヒアルロン酸修飾リポソームの開発. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
12. 勝山直哉, 根本遼, 佐野文比古, 綾野絵理, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 温度応答性ナノ粒子による細胞取り込み機構の評価. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
13. 山浦克典, 鈴木小夜, 小林典子, 高木彰紀, 岩田紘樹, 青森 達, 藤本和子, 木津純子, 中村智徳. 指導薬剤師と教員が考える改訂コアカリ実務実習における薬局-病院-大学の連携の在り方. 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017/03
14. 岩田紘樹, 高木彰紀, 鈴木小夜, 青森 達, 望月眞弓, 山浦克典, 木津純子, 中村智徳. 週報を用いた大学-病院-薬局の連携トライアル～代表的疾患の効果的実習に向けて～. 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017/03
15. 青森 達, 鈴木小夜, 高木彰紀, 岩田紘樹, 望月眞弓, 山浦克典, 中村智徳. 週報を用改訂コアカリ実務実習における薬局-病院-大学の連携トライアルーリフレクションペーパー”自己評価シート”の連携ツールとしての有用性と課題ー. 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017/03
16. 鈴木小夜, 島村奈緒美, 池淵由香, 青森 達, 岩田紘樹, 高木彰紀, 地引 綾, 津田壮一郎, 別府紀子, 山浦克典, 望月眞弓, 中村智徳. 改訂コアカリ実務実習に向けたルーブリック作成と評価トライアル(1). 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017/03
17. 中野大輝, 鈴木小夜, 林 由梨香, 高木彰紀, 青森 達, 中村智徳. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の COX 阻害活性に基づく抗腫瘍効果に関する研究. 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017/03
18. 津守美希, 鈴木小夜, 廣本有紀, 高木彰紀, 青森 達, 中村智徳. 胆汁酸が慢性骨髄性白血病細胞の増殖と抗がん剤感受性に与える影響の検討. 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017/03
19. 川村 豪, 今岡鮎子, 秋好健志, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, Guengerich F.P., 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一. CYP3A4 genetic variants に対する各種アゾール系抗真菌薬の阻害特性の比較. 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017/03
20. 奥村洋平, 鈴木小夜, 金子実央, 高木彰紀, 青森 達, 中村智徳. Oxaliplatin の神経系細胞障害に対する anthraquinone 系化合物 emodin による細胞保護効果. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, 2017/03
21. 三澤日出巳. 運動神経サブタイプと ALS における選択的脆弱性の解析. シンポジウム; 中枢神経系の選択的細胞死: 機序解明と治療法確立にむけて, 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎市, 2017/03
22. 長崎俊憲, 森脇康博, 三澤日出巳, 辻祥太郎. 中皮腫マーカー蛋白質インテレクチン-1 と 1,2-diol の結合様式の解析. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎市, 2017/03
23. 多胡憲治, 多胡めぐみ, 太田聡, 松儀実広, 柳澤健. K-Ras 遺伝子の新しい突然変異は発がん活性を示

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

- す. 第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜市, 2016/12
24. 久保理絵, 鈴木小夜, 地引 綾, 高木彰紀, 青森 達, 中村智徳. クリンダマイシンの苦味抑制食品に対する電子味覚分析システムとヒト官能試験との比較検証. 第 10 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 前橋, 2016/11
25. 松井美夏, 青森 達, 船越信介, 酒井 元, 阿部義彦, 高木彰紀, 大塚尚子, 鈴木小夜, 中村智徳. がん化学療法施行患者の栄養状態と白血球減少を含む副作用発現の関連性についての調査) 第 10 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 前橋, 2016/11
26. 永津章太郎, 青森 達, 高木彰紀, 大塚尚子, 鈴木小夜, 中村智徳. ACE 阻害薬は抗精神病薬服用患者の誤嚥性肺炎を予防しない. 第 10 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 前橋, 2016/11
27. 竹内亜理沙, 青森 達, 永野大輔, 荒木拓也, 大島宗平, 小島尚子, 石川雄也, 高木彰紀, 鈴木小夜, 大塚尚子, 堀口 淳, 山本康次郎, 塚本憲史, 中村智徳. アルコール含有の抗がん剤の自動車運転への影響について. 第 10 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 前橋, 2016/11
28. 小島実早, 齋藤義正, 齋藤英胤. CRISPR/Cas9 システムを用いた胆管癌オルガノイドにおける KRAS 遺伝子変異修正. 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2016/10
29. 中岡哉彰, 齋藤義正, 齋藤英胤. オルガノイド培養を用いた肝内胆管がん細胞から肝細胞への分化誘導に関する検討. 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2016/10
30. 吉川直, 齋藤義正, 齋藤英胤. 糖欠乏下の胆管癌オルガノイドにおける幹細胞性の増強. 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2016/10
31. 野々宮悠真, 横川貴志, 川上和宜, 杉田一男, 瀧口友美, 杉崎崇人, 青山剛, 鈴木賢一, 若槻尊, 末永光邦, 山口研成, 杉本芳一, 濱敏弘. レゴラフェニブにおける手足症候群に関する後ろ向き観察研究. 第54回日本癌治療学会学術集会, 横浜市, 2016/10
32. 野々宮悠真, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. AKT-Mycシグナルは、PLK阻害剤耐性に関与する. 第75回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2016/10
33. 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Aurora kinase 阻害剤耐性細胞に於いて、Akt3は細胞分裂に関するKIF23を制御する. 第75回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2016/10
34. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. RSKはUBE2R1の自己ユビキチン化を誘導し、P-糖タンパク質の分解を抑制する. 第75回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2016/10
35. 田中伯享, 吉田喜香, 村松由起子, 杉本芳一, 清宮啓之. 大腸がん細胞株のタンキラーゼ阻害剤に対する感受性予測バイオマーカー候補因子. 第75回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2016/10
36. 高見麻由, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. PKCα による Pim-1L-Ser65 のリン酸化の機能解析. 第 75 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2016/10
37. 松高茉莉, 上田史仁, 古旗賢二, 中澤洋介, 多胡めぐみ, 田村悦臣. 抗炎症作用を示すコーヒー含有成分の解析. 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016/09
38. 宮澤雅典, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. RTAによるIL-10プロモーター活性化に働く協調分子の同定. 第60回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016/09
39. 伊藤賢司, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. FLT3-ITDのD835変異によるquizartinib耐性. 第60回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016/09
40. 針木志織, 本釜圭太, 野々宮悠真, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Akt は Aurora kinase 阻害剤による細胞の巨核化を抑制する. 第 60 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2016/09
41. 福山和也, 垣尾将大, 古旗賢二, 鈴木利治, 多胡めぐみ, 田村悦臣. コーヒー成分によるヒト神経芽細胞腫における β -セクレターゼ発現の抑制効果. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台市, 2016/09
42. 上田史仁, 多胡めぐみ, 田村悦臣. JAK2V617F 変異体による発がん誘導におけるサイトカイン受容体の役割. 第 17 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム, 東京, 2016/09

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

43. 芳尾正悟, 小松旺広, 渡邊明日香, 菊山史博, 芳賀勇太, 原田萌衣, 藤井彩加, 大塚尚子, 高木彰紀, 地引 綾, 青森 達, 鈴木小夜, 中村智徳. 実務実習の服薬指導において学生のコミュニケーションに対する意識を変化させる要因に関する研究. 第 26 回日本医療薬学会年会, 京都, 2016/09
44. 池谷 修, 青森 達, 別府紀子, 中田英夫, 鈴木小夜, 丸山順也, 中村智徳, 山口雅也, 杉本芳一, 望月眞弓. 薬学部臨床系教員の病院薬剤部における On the job training (OJT) 研修体制の確立. 第 26 回日本医療薬学会年会, 2016/09
45. 藤井彩加, 原田萌衣, 菊山史博, 小松旺広, 芳賀勇太, 芳尾正悟, 渡邊明日香, 地引 綾, 青森 達, 鈴木小夜, 中村智徳. 薬局と病院の実習順序が服薬指導実習におけるコミュニケーションスキルの学習効果に与える影響. 第 1 回日本薬学教育学会大会, 京都, 2016/08
46. 菊山史博, 芳賀勇太, 小松旺広, 原田萌衣, 藤井彩加, 芳尾正悟, 渡邊明日香, 地引 綾, 青森 達, 鈴木小夜, 中村智徳. 事前学習での服薬指導実習に用いる効果的かつ有用な症例の検討. 第 1 回日本薬学教育学会大会, 京都, 2016/08
47. 星野友則, 山下博史, 田代善崇, 三澤日出巳, 小峯起, 山中宏二, 漆谷真, 高橋良輔. ユビキチン・プロテアソーム機能障害による運動ニューロン神経変性機序. 第 39 回日本神経科学大会, 横浜市, 2016/07
48. 石井智裕, 河上江美子, 遠藤堅太郎, 三澤日出巳, 渡部和彦. 培養ニューロンにおける TDP-43 凝集体形成の経時的観察. 第 134 回日本薬理学会関東部会, 大田原市, 2016/07
49. 内田諒英, 齋藤義正, 中岡哉彰, 村松俊英, 木村真規, 齋藤英胤. オルガノイド培養法により樹立した腸管上皮幹細胞における stem cell aging の検討. 第 16 回日本抗加齢医学会総会, 横浜市, 2016/06
50. 上田史仁, 多胡めぐみ, 内原脩貴, 田村悦臣. JAK2V617F 変異体によるサイトカイン受容体を介した発がん誘導機構. 平成 28 年度日本生化学会関東支部例会, 下野市, 2016/06
51. 古川良明, 徳田栄一, 大原慎司, 三澤日出巳, 山中宏二. 免疫学的手法を利用した神経変性疾患関連タンパク質の構造変化解明. 第 43 回生体分子科学討論会, 名古屋市, 2016/06
52. 蛭田勇樹, 永田勇貴, 根本遼, 金澤秀子. 固形がん選択的ターゲティングを目指した pH 応答性ポリマーミセルの創製と pH 選択的細胞取り込みの評価. 第 32 回 DDS 学会学術集会, 静岡市, 2016/06
53. 長谷川桃子, 王堅, 根本遼, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 核酸デリバリーを目的とした温度応答性高分子修飾ナノキャリアの創製. 第 32 回 DDS 学会学術集会, 静岡市, 2016/06
54. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. P-糖タンパク質による抗がん剤耐性に対する新規治療標的としての RSK の可能性. 第 20 回日本がん分子標的治療学会, 別府市, 2016/05
55. 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Aurora kinase 阻害剤が誘導する細胞分裂不全に対する Akt3 の作用. 第 20 回日本がん分子標的治療学会, 別府市, 2016/05
56. 吉岡仁美, 山田有沙, 蛭田勇樹, 西村友宏, 金澤秀子. がん細胞標的を目指した機能性ポリマーによる蛍光プローブの検討. 第 76 回分析化学討論会, 岐阜市, 2016/05
57. 蛭田勇樹, 根本遼, 金澤秀子. 温度応答性ポリマーナノ粒子の創製と温度による細胞取り込み制御. 第 65 回高分子学会年次大会, 神戸市, 2016/05
58. 齋藤義正, 中岡哉彰, 村松俊英, 木村真規, 齋藤英胤. オルガノイド培養技術を用いたがんエピゲノム研究の進展. 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 東京都, 2016/04
59. 谷尾真由美, 野中勇佑, 武田峰佳, 八木利恭, 古旗賢二, 多胡憲治, 多胡めぐみ, 田村悦臣. コーヒー豆抽出液が示す抗炎症作用の検討. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03
60. 町田直矢, 上田史仁, 多胡めぐみ, 田村悦臣. JAK2 V617F 変異体による形質転換における DDX5 の機能解析. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03
61. 石森奈奈, 中澤洋介, 多胡めぐみ, 岡美佳子, 竹鼻眞, 田村悦臣. コーヒーによる白内障抑制効果の検討. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03
62. 石塚周平, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. BET 阻害剤に対する耐性メカニズムの検討. 日本薬学会第

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

136年会, 横浜市, 2016/03

63. 宮澤雅典, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. KSHV RTAによるinterleukin-10プロモーターの活性化. 日本薬学会第136年会, 横浜市, 2016/03

64. 近藤慎吾, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. ABCB5はグルタチオン合成阻害薬の効果を低下させる. 日本薬学会第136年会, 横浜市, 2016/03

65. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. RSK1によるユビキチン連結酵素UBE2R1のリン酸化と抗がん剤耐性. 日本薬学会第136年会, 横浜市, 2016/03

66. 高見麻由, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. PKCαによるPim-1Lの制御. 日本薬学会第136年会, 横浜市, 2016/03

67. 野口耕司. 新規がん分子標的薬に対する耐性メカニズムの解明. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

68. 永田勇貴, 山田有紗, 根本遼, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 固形がん選択的ターゲティングを目指した pH 応答性高分子ミセルの創製. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

69. 蛭田勇樹, 小出さやか, 根本遼, 金澤秀子. 温度応答性ポリマーナノ粒子の開発と温度応答性細胞取り込みの評価. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

70. 吉岡仁美, 山田有紗, 西村友宏, 蛭田勇樹, 金澤秀子. LAT1 標的性 Phenylalanine 導入ポリマーの合成と評価. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

71. 根本遼, 王堅, 蛭田勇樹, 菱田真史, 綾野絵理, 米谷芳江, 金澤秀子. 温度に選択的細胞取り込みを志向した機能性リポソームの開発. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

72. 長谷川桃子, 王堅, 根本遼, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 温度応答性高分子を用いた siRNA デリバリーナノキャリアの開発. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

73. 内藤里菜, 秋好健志, 今岡鮎子, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, Guengerich F.P., 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一. CYP3A4 各変異型分子種の代謝活性に対する MBI 阻害剤の阻害強度の体系的比較. 日本薬学会第 136 年会, 横浜 2016/3

74. 森崎祐太, 渡邊みずほ, 森脇康博, 山中宏二, 三澤日出巳. ALS における運動神経サブタイプ選択的脆弱性を規定するメカニズム. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜市, 2016/03

75. 久保那月, 森脇康博, 杉野太郎, 宮沢祐太, 加藤総夫, 三澤日出巳. 内在性神経毒素類似タンパク質 Ly6H がニコチン受容体を修飾する. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜市, 2016/03

76. 上田史仁, 多胡-船越めぐみ, 田村悦臣. 慢性骨髄増殖性腫瘍由来JAK2V617F変異体による形質転換に重要なEpo受容体のリン酸化部位の探索. BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会), 神戸市, 2015/12

77. 安積尊, 上田史仁, 多胡憲治, 柳澤健, 多胡めぐみ, 田村悦臣. 慢性骨髄増殖性腫瘍の原因遺伝子産物 JAK2V617F変異体が誘導する形質転換におけるDDX5の役割. BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会), 神戸市, 2015/12

78. 近藤駿介, 野間瞭太, 上田史仁, 多胡めぐみ, 多胡憲治, 柳澤健, 中澤洋介, 田村悦臣. 脂肪細胞分化におけるRNA helicase DDX5の役割. BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会), 神戸市, 2015/12

79. 垣尾翔大, 古旗 賢二, 多胡-船越めぐみ, 田村悦臣. ヒト神経芽細胞種SH-SY5Yにおける血管内皮増殖因子VEGF発現に対するコーヒーの影響. BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会), 神戸市, 2015/12

80. 中山拓哉, 八木利恭, 多胡-船越めぐみ, 田村悦臣. ヒト結腸がん細胞のK-ras発現に対するコーヒーの影響. BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会), 神戸市, 2015/12

81. 福山和也, 垣尾翔大, 古旗賢二, 鈴木利治, 多胡-船越めぐみ, 田村悦臣. ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y に

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

おける BACE1 発現に対するコーヒの効果. BMB2015(第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会), 神戸市, 2015/12 82. 山際一也, 三浦華歩, 二瓶大輔, 五味祐介, 高田みゆき, <u>中村智徳</u>, 山本聖一郎. オキサリプラチンの減感作療法を行った 1 症例. 第 25 回日本医療薬学会年会, 横浜, 2015/11 83. 青森 達, 池谷 修, 鈴木小夜, 丸山順也, 山口雅也, <u>中村智徳</u>, 岡本真一郎, 望月眞弓. 慶應義塾大学薬学部 臨床系教員の病院における実地研修 (On the Job Training:OJT). 第 25 回日本医療薬学会年会, 横浜 2015/11 84. 中岡哉彰, <u>齋藤義正</u>, 島本百合子, 村松俊英, 木村真規, <u>齋藤英胤</u>. 腸管腫瘍オルガノイドにおける miR-194 および miR-215 を含むマイクロ RNA クラスターの役割. 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋市, 2015/10 85. 片山和浩, <u>野口耕司</u>, <u>杉本芳一</u>. RSKはP-糖タンパク質/ABCB1のユビキチン化酵素UBE2R1をリン酸化する. 第74回日本癌学会学術総会, 名古屋市, 2015/10 86. <u>野口耕司</u>, 片山和浩, <u>杉本芳一</u>. Aurora kinase阻害剤感受性に及ぼすAKT3の効果. 第74回日本癌学会学術総会, 名古屋市, 2015/10 87. 近藤慎吾, 片山和浩, <u>野口耕司</u>, <u>杉本芳一</u>. ABCB5遺伝子導入細胞のBSO耐性機構. 第74回日本癌学会学術総会, 名古屋市, 2015/10 88. 高見麻由, 片山和浩, <u>野口耕司</u>, <u>杉本芳一</u>. P-glycoproteinの発現を制御するFLT3/Pim-1シグナル経路におけるprotein kinase Cの役割. 第74回日本癌学会学術総会, 名古屋市, 2015/10 89. 野々宮悠真, <u>野口耕司</u>, 片山和浩, <u>杉本芳一</u>. Plk阻害薬耐性細胞における細胞死メカニズムの変化. 第74回日本癌学会学術総会, 名古屋市, 2015/10 90. 氣谷晋太郎, <u>野口耕司</u>, 片山和浩, <u>杉本芳一</u>. BCRPによる抗がん剤耐性に対する2量体フラボノイドの効果. 第74回日本癌学会学術総会, 名古屋市, 2015/10 91. 田中伯享, 吉田喜香, 村松由起子, <u>杉本芳一</u>, 清宮啓之. 大腸癌細胞株でのタンキラーゼ阻害剤に対する感受性規定因子. 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋市, 2015/10 92. 上田史仁, 安積尊, 多胡憲治, <u>多胡めぐみ</u>, 田村悦臣. 慢性骨髄増殖性腫瘍由来JAK2V617F 変異体による形質転換におけるDDX5の役割. 第59回日本薬学会関東支部大会, 船橋市, 2015/09 93. 近藤慎吾, 片山和浩, <u>野口耕司</u>, <u>杉本芳一</u>. ABCB5は細胞内グルタチオンを変動させる. 第59回日本薬学会関東支部大会, 習志野市, 2015/09 94. 野々宮悠真, <u>野口耕司</u>, 片山和浩, <u>杉本芳一</u>. Polo-like kinase阻害剤耐性細胞における耐性形質の解析. 第59回日本薬学会関東支部大会, 習志野市, 2015/09 95. 本釜圭太, <u>野口耕司</u>, 片山和浩, <u>杉本芳一</u>. AKT3はAurora kinase阻害剤に対する抵抗性を付与する. 第59回日本薬学会関東支部大会, 習志野市, 2015/09 96. 高見麻由, 片山和浩, <u>野口耕司</u>, <u>杉本芳一</u>. PKC阻害剤はP-gp発現を低下させる. 第59回日本薬学会関東支部大会, 習志野市, 2015/09 97. 石塚周平, <u>野口耕司</u>, 片山和浩, <u>杉本芳一</u>. Bromodomain-containing protein 4阻害剤の耐性形質の解析. 第59回日本薬学会関東支部大会, 習志野市, 2015/09 98. 羽田有里, 青森 達, 坂下真大, 荒木拓也, 山本康次郎, 鈴木小夜, 地引 綾, <u>中村智徳</u>. アプレピタントによる補助療法ががん化学療法の治療経過に与える影響. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 船橋 2015/9 99. 林 由梨果, 青森 達, 鈴木小夜, 地引 綾, <u>中村智徳</u>. COX阻害活性評価方法の確立およびそれを用いたNSAIDsのCOX阻害活性評価. 第59回日本薬学会関東支部大会, 船橋 2015/9 100. 蛭田勇樹, 舟津孝明, 王堅, 小出さやか, <u>金澤秀子</u>. 病態細胞の可視化を目指した温度・pH 応答性蛍光ポリマープローブの開発. 第 13 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム 2015, 長崎市, 2015/08
--

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

101. 根本遼, 王堅, 蛭田勇樹, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 温度応答性高分子を用いた機能性リポソームの細胞取り込み制御. 第40回製剤・創剤セミナー, 淡路島, 2015/08
102. 小峯起, 山下博史, 藤森典子, 森脇康博, 三澤日出巳, 山中宏二. ALSモデルマウスにおける自然免疫 TRIF 経路の役割. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 2015/07
103. 星野友則, 山下博史, 田代善崇, 三澤日出巳, 小峯起, 山中宏二, 高橋良輔. 運動ニューロン特異的 26S プロテアソームノックアウトマウスを用いた運動ニューロンの網羅的遺伝子発現解析. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 2015/07
104. 石井智裕, 川上江美子, 柳澤比呂子, 秋山けい子, 遠藤堅太郎, 三澤日出巳, 渡部和彦. 組換えアデノウイルスによる培養ニューロン細胞内 TDP-43 凝集体形成の経時的観察. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 2015/07
105. 渡辺さおり, 阿部陽一郎, 安井正人, 三澤日出巳. ALS モデルマウスのアストロサイト足突起におけるアクアポリン-4 局在異常の特性解析. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 2015/07
106. 渡部和彦, 石井智裕, 柳澤比呂子, 三五一憲, 秋山けい子, 川上江美子, 遠藤堅太郎, 阿久津英憲, 三澤日出巳. 幹細胞由来ニューロンと株化シュワン細胞の共培養によるミエリン形成. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 2015/07
107. 森崎祐太, 坪田充司, 森脇康博, 山中宏二, 三澤日出巳. 運動ニューロンサブタイプの選択的脆弱性におけるオステオポンチンとマトリックスメタロプロテアーゼ-9 の役割. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 2015/07
108. 山中智行, 戸崎麻子, 宮崎春子, 黒澤大, 小池正人, 内山安男, Sankar N Maity, 三澤日出巳, 服部信孝, 貫名信行. 転写因子 NF-Y の機能欠損は細胞種特異的な神経変性病態を示す. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 2015/07
109. 三澤日出巳. 運動神経サブタイプの選択的脆弱性を規定するメカニズム. 千里ライフサイエンスセミナー J2 脳内環境の破綻としての疾患研究フロンティア. 大阪市, 2015/07
110. 王堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 機能性リポソームを用いた高効率な遺伝子製剤デリバリーシステムの開発. 第 31 回日本 DDS 学会学術集会, 東京都, 2015/07
111. 根本遼, 王堅, 綾野絵理, 蛭田勇樹, 米谷芳枝, 金澤秀子. 抗がん剤デリバリーへの応用を目指した機能性リポソーム. 第31回日本DDS学会学術集会, 東京都, 2015/07
112. 多胡めぐみ. MPN 原因遺伝子としての JAK2 キナーゼ変異と増殖制御. 第 16 Pharmacology-Hematology シンポジウム, 東京, 2015/06
113. 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Aurora kinase 阻害剤に対する薬剤感受性規定因子の探索. 第19回日本がん分子標的治療学会, 松山市, 2015/06
114. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. P-糖タンパク質/ABCB1 のプロテアソーム分解における RSK の関与. 第 19 回日本がん分子標的治療学会, 松山市, 2015/06
115. 植木里美, 木村真規, 齋藤義正, 齋藤英胤. 細胞内エネルギー代謝に伴う SIRT1 発現を介したエピゲノム変化の網羅的解析. 第 15 回日本抗加齢医学会総会, 福岡市, 2015/05
116. 齋藤義正, 日比野沙奈, 村松俊英, 木村真規, 杉山和夫, 海老沼浩利, 金井隆典, 齋藤英胤. EZH2 阻害薬によるがん抑制マイクロ RNA の活性化と肝がん抑制. 第 51 回日本肝臓学会総会, 熊本市, 2015/05
117. 小出さやか, 王堅, 蛭田勇樹, 金澤秀子. シリカブロックコポリマーを用いた温度応答型ハイブリット蛍光ナノ粒子の開発. 第 75 回分析化学討論会, 山梨県, 2015/05
118. 野中勇佑, 石原由麻, 多胡めぐみ, 古旗賢二, 田村悦臣. コーヒー豆抽出液による LPS シグナル伝達経路抑制機構の解析. 日本薬学会第135年会, 神戸市, 2015/03
119. 中山拓哉, 辻山真, 多胡めぐみ, 田村悦臣. ヒト結腸がん由来 Caco-2 細胞の K-ras 発現に対するコーヒーの影響. 日本薬学会第135年会, 神戸市, 2015/03

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

120. 武田峰佳, 露崎英子, 上田史仁, 多胡めぐみ, 田村悦臣. ヒト乳がん由来 MCF-7 細胞におけるエストロゲン代謝に対するコーヒー豆抽出液の影響. 日本薬学会第 135 年会, 神戸市, 2015/03
121. 本釜圭太, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Aurora kinase阻害剤耐性細胞の解析. 日本薬学会第135年会, 神戸市, 2015/03
122. 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. KSHV由来RTAに応答するヒトIL-10遺伝子プロモーター領域の解析. 日本薬学会第135年会, 神戸市, 2015/03
123. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. MAPK系によるP-糖蛋白質/ABCB1の分解制御. 日本薬学会第135年会, 神戸市, 2015/03
124. 高見麻由, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. FLT3/Pim-1系路によるP-gpの発現調節. 日本薬学会第135年会, 神戸市, 2015/03
125. 加藤優, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. EMT に伴って誘導された SP 細胞の性質の検討. 日本薬学会第 135 年会, 神戸市, 2015/03
126. 山田有紗, 王堅, 蛭田勇樹, 岡野光夫, 金澤秀子. 温度応答性ポリマーを用いた細胞イメージングのための蛍光プローブの開発. 日本薬学会第 135 年会, 神戸市, 2015/03
127. 王堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 岡野光夫, 金澤秀子. 効率的な細胞取り込みを目指した温度応答性リポソーム作製. 日本薬学会第 135 年会, 神戸市, 2015/03
128. 加藤ひかる, 王堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 温度による薬物放出制御可能な機能性リポソームの開発. 日本薬学会第 135 年会, 神戸市, 2015/03
129. 葛西良佳, 青森 達, 坂下真大, 鈴木小夜, 小林典子, 中島 綾, 荒木拓也, 山本康次郎, 中村智徳. 和漢薬と西洋薬の併用の適正性に関する疫学的研究. 日本薬学会第 135 年会, 神戸 2015/3
130. 北爪賀子, 鈴木小夜, 小林典子, 中島 綾, 青森 達, 中村智徳. ERCC1 と POLR3A 大腸癌細胞におけるオキサリプラチン感受性予測バイオマーカー物質としての可能性. 日本薬学会第 135 年会, 神戸 2015/3
131. 坂本麻味, 青森 達, 金子祐子, 石岡江梨子, 鈴木小夜, 小林典子, 中島 綾, 竹内 勤, 中村智徳. アザチオプリン代謝酵素遺伝子多型の関節リウマチ治療効果に対する影響. 日本薬学会第 135 年会, 神戸 2015/3
132. 秋好健志, 大橋拓人, 今岡鮎子, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, Guengerich F.P., 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一. 各種 CYP3A4 変異型分子種に対するベラパミルおよびその代謝物の MBI 特性. 日本薬学会第 135 年会, 神戸 2015/3
133. 綾 華奈子, 小林由季, 秋好健志, 今岡鮎子, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, Guengerich F.P., 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一. CYP3A4 遺伝的 variants に対する各種競合阻害剤の阻害特性の比較. 日本薬学会第 135 年会, 神戸 2015/3
134. 石井智裕, 秋山けい子, 河上 江美子, 柳澤比呂子, 三五一憲, 岡戸晴生, 三輪昭子, 三宅弘一, 加藤茂樹, 小林和人, 三澤日出巳, 渡部和彦. 組換えアデノ随伴ウイルス、レンチウイルスの軸索内逆行輸送による成体マウス運動ニューロンへの ALS 関連遺伝子導入. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋市, 2015/03
135. 大野祐歩, 森脇康博, 石井智裕, 高村侑希, 三澤日出巳. CMT 病 1C 型原因遺伝子 SIMPLE の変異はトランスゴルジネットワークでの輸送異常を引き起こす. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋市, 2015/03
136. 三澤日出巳. ALS における運動ニューロン・サブタイプの選択的脆弱性. 都医学研セミナー, 東京都, 2015/01
137. 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. KSHV由来RTA/ORF50によるIL-10プロモーター活性化. 第62回日本ウイルス学会学術集会, 横浜市, 2014/11
138. 牧千洋, 青柳良平, 多胡めぐみ, 田村悦臣. マウス脂肪前駆細胞3T3-L1の分化初期段階における一過性細胞増殖へのコーヒーの影響. 第87回日本生化学会大会, 神戸市, 2014/10
139. 垣尾 翔大, 高橋 克徳, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. SH-SY5Y 細胞において、コーヒーが脳由来神経

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

栄養因子 BDNF の働きに及ぼす影響. 第 87 回日本生化学会大会, 京都市, 2014/10

140. 野間瞭, 多胡めぐみ, 多胡憲治, 柳沢健, 田村悦臣. 脂肪細胞分化における RNA helicase DDX5 の役割. 第 87 回日本生化学会大会, 京都市, 2014/10

141. 牧千洋, 青柳良平, 多胡めぐみ, 田村悦臣. マウス脂肪前駆細胞3T3-L1の脂肪細胞分化に対するコーヒーの影響. 第58回日本薬学会関東支部大会, 町田市, 2014/10

142. 石原由麻, 酒井亜美, 多胡めぐみ, 古旗賢二, 田村悦臣. LPS による炎症性メディエーター産生に及ぼすコーヒーの影響. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 町田市, 2014/10

143. 森崎祐太, 坪田充司, 森脇康博, 山中宏二, 三澤日出巳. 筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン変性とオステオポンチンおよびマトリックスメタロプロテアーゼ-9 の関連の検討. 第 131 回日本薬理学会関東部会, 横浜市, 2014/10

144. 加藤優, 石川宣明, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. ヒト結腸がん細胞の上皮間葉転換による抗がん剤感受性の変動. 第58回日本薬学会関東支部大会, 町田市, 2014/10

145. 本釜圭太, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Aurora kinase 阻害剤効果予測因子の探索. 第58回日本薬学会関東支部大会, 町田市, 2014/10

146. 笠垣貴大, 田中伯享, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. caspase-8のsiRNAの導入がPolo like kinase 阻害剤の効果に与える影響. 第58回日本薬学会関東支部大会, 町田市, 2014/10

147. 本釜圭太, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Polo-like kinase 阻害剤耐性因子の探索. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 町田市, 2014/10

148. 嶋井毅, 王堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 機能性リポソームのターゲッティング化および細胞取り込みの評価. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 東京都, 2014/10

149. 馬場一樹, 王堅, 藤本幸弘, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. ペプチドのドラッグデリバリーを目指した経皮吸収リポソーム製剤の開発. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 東京都, 2014/10

150. 吉村遥, 綾野絵理, 金澤秀子, 蛭田勇樹. 疾患部位可視化を目指した新規温度応答性ナノ粒子の開発. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 東京都, 2014/10

151. 石川裕貴, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 蛍光イメージングへの適用を目指した環境応答型蛍光ポリマーの開発. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 東京都, 2014/10

152. 利光孝太, 齋藤義正, 齋藤英胤. DNA メチル阻害による腸管腫瘍幹細胞の増殖抑制. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2014/09

153. 杉山和夫, 海老沼浩利, 村上優子, 齋藤義正, 金井隆典, 齋藤英胤. Nrf2 抑制による抗腫瘍および抗 HCV 効果. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2014/09

154. 小峯 起, 山下博史, 藤森典子, 森脇康博, 三澤日出巳, 山中宏二. 筋萎縮性側索硬化症における浸潤免疫細胞の機能解明. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜市, 2014/09

155. 森崎祐太, 坪田充司, 森脇康博, 奥田隆志, 山中宏二, 三澤日出巳. オステオポンチンはマウス脊髄におけるアルファ運動ニューロンサブタイプの新規マーカーである. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜市, 2014/09

156. 森脇康博, 久保那月, 杉野太郎, 三澤日出巳. ニコチン受容体の新たな内在性修飾蛋白質候補の同定と発現解析. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜市, 2014/09

157. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. プロテアソーム阻害剤はMEK阻害によるP-glycoprotein/ ABCB1の発現低下を抑制する. 第73回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2014/09

158. 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. PLK 阻害剤耐性細胞の樹立と耐性形質の解析. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2014/09

159. 蛭田勇樹, 舟津孝明, 王堅, 石川裕貴, 岡野光夫, 金澤秀子. がん細胞の可視化を目指した pH 応答性蛍光ポリマープローブの開発. 日本分析化学会第 63 年会, 広島県, 2014/09

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

160. 吉村遥, 綾野絵理, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 疾患部位可視化を目指した新規温度応答性ナノ粒子の開発. 日本分析化学会第 63 年会, 広島県, 2014/09
161. 小林典子, 鈴木小夜, 青森 達, 手塚淑人, 中村智徳. 効果的な実務実習に向けた事前説明. 第 24 回日本医療薬学会年会, 名古屋, 2014/09
162. 青森 達, 望月眞弓, 中村智徳. がんプロフェッショナル養成に対する全国の薬系大学・大学院の取り組み. 第 24 回日本医療薬学会年会, 名古屋, 2014/09
163. 大西晃輔, 森崎祐太, 和田百代, 森脇康博, 山中宏二, 三澤日出巳. オステオポンチンはグリア細胞の活性化を促進し, 筋萎縮性側索硬化症の病態形成に関与する. 生体機能と創薬シンポジウム 2014, 大阪市, 2014/08
164. 金澤秀子. ソフトマター界面の特性を利用したバイオ分析とドラッグデリバリー. 第 13 回未踏科学サマー道場, 神奈川県, 2014/08
165. 山田有紗, 王堅, 蛭田勇樹, 金澤秀子, 岡野光夫. 温度応答性ポリマーを用いた細胞イメージングのための蛍光プローブの開発. 第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 東京都, 2014/08
166. 王堅, 綾野絵理, 金澤秀子, 米谷芳枝, 岡野光夫. 温度制御することによる機能性リポソームの表面性質変化及び細胞取り込みの評価. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会, 東京都, 2014/07
167. 蛭田勇樹, 舟津孝明, 松浦みなみ, 王堅, 石川裕貴, 岡野光夫, 金澤秀子. 固形がん選択的ターゲティングを目指した pH/温度応答性ポリマーの創製と pH 応答性細胞取り込みの評価. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会, 東京都, 2014/07
168. 加藤ひかる, 王堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 温度応答性ポリマー修飾リポソームの物性評価. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会, 東京都, 2014/07
169. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. MEK阻害剤による P-糖タンパク質/ABCB1 の発現低下におけるプロテアソーム分解の関与. 第 18 回日本がん分子標的治療学会, 仙台市, 2014/06
170. 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Polo-like kinase 阻害剤に対する薬剤感受性規定因子の探索. 第 18 回日本がん分子標的治療学会, 仙台市, 2014/06
171. 齋藤義正, 鈴木秀和, 齋藤英胤. 腸管腫瘍由来幹細胞に対する DNA メチル化阻害薬の効果. 第 100 回日本消化器病学会総会, 東京都, 2014/04

B. 既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術グループ (102 件)

1. 齊藤慶, 西村友宏, 中島恵美, 登美斉俊. Hypotaurine およびその供給因子の胎盤組織内分布. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
2. 山下稔貴, 西村友宏, 中島恵美, 登美斉俊. 胎盤を介した胎児からのクレアチニン排出輸送機構の解析. 日本薬学会第 137 年会, 仙台市, 2017/03
3. 森田時生, 羽田紀康, 木内文之, 山野公明. エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖たんぱく質の糖鎖部分に関する合成研究(4). 日本薬学会第 137 回年会, 仙台, 2017/03
4. 田中大河, 成川佑次, 小松千紘, 戸川真, 佐久間克也, 木内文之. 抗糖化活性を有するケイケートウの成分探索. 日本薬学会第 137 回年会, 仙台, 2017/03
5. 木村達欧, 杉山拓司, 成川佑次, 木内文之. 2-(2-phenylethyl)chromone 類の合成およびホスホジエステラーゼ阻害活性の検討. 日本薬学会第 137 回年会, 仙台, 2017/03
6. 佐藤和樹, 川元智愛, 成川佑次, 木内文之. ラクウショウの成分とその細胞死誘導活性. 日本薬学会第 137 回年会, 仙台, 2017/03
7. 鶴田侑也, 宗裕之, 成川佑次, 木内文之. ブクリョウの脂肪細胞分化への影響. 日本薬学会第 137 回年会, 仙台, 2017/03
8. 河野徳昭, 木内文之, 合田幸広, 袴塚高志, 川原信夫. 生薬・薬用植物に関する国際調和に向けた各国薬

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

局方の比較研究-日本薬局方と中国薬典および香港中薬材標準の比較-日本薬学会第 137 回年会, 仙台, 2017/03

9. 坂倉彩香, 山下泰信, 恒川龍二, 野城和貴, 花村 駿, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. 酵素触媒の位置選択性を活用したポリフェノール類の合成研究. 生体触媒化学シンポジウム, 明星大学, 東京, 2016/12
10. 登美齊俊, 明石知也, 高木良也, 中島恵美, 西村友宏. げっ歯類合胞体栄養膜細胞層における MDR1 および BCRP の局在. 第 24 回日本胎盤学会学術集会, 和歌山市, 2016/11
11. 西村友宏, 樋口慧, 中島恵美, 登美齊俊. SLC6A ファミリーによるヒポタウリン輸送と酸化ストレスに対する細胞保護作用. 第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 名古屋市, 2016/11
12. 恒川龍二, 山下泰信, Biard, Alan, 谷中綾子, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. 配糖体の合成や分解を利用する有用物質調製の試み. GlycoTOKYO 2016, 東京工業大学, 東京, 2016/11
13. 藤谷 万, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. 連続アセタールを有する糖部位の合成研究. GlycoTOKYO 2016, 東京工業大学, 東京, 2016/11
14. 古郡加奈子, 野口幸希, 篠原裕美, 阿部真希子, 西村友宏, 中島恵美, 登美齊俊. ヒト OAT4 (SLC22A11) 遺伝子の胎盤特異的転写開始点の同定と転写活性に及ぼす影響. 日本薬物動態学会第 31 年会, 松本市, 2016/10
15. 稲垣舞, 西村友宏, 中西猛夫, 島田 紘明, 赤沼伸乙, 立川正憲, 細谷健一, 玉井郁巳, 中島恵美, 登美齊俊. マウス胎盤内プロスタグランジン PGE2 分解に果たす輸送体の役割. 日本薬物動態学会第 31 年会, 松本市, 2016/10
16. Sato M, Kitabatake S, Ichikawa D, Suto Y, Iwasaki G, Kiuchi F, Yamaguchi T, Ueda A, Aida S, Matsushita M, Hattori Y. Structural optimization and anti-tumor activities of komaroviquinone to high-risk myeloma. 第 78 回日本血液学会学術集会, 横浜市, 2016/10.
17. Yamaguchi T, Ichikawa D, Ueda A, Aida S, Matsushita M, Hattori Y. Novel Komaroviquinone derivatives with anti-protozoal activity inhibited growth of high-risk myeloma cells *in vivo*. 第 75 回日本癌学科学術総会, 横浜市, 2016/10.
18. 大越一輝, 大嶋直浩, 植草義徳, 成川佑次, 羽田紀康, 木内文之. ベルベリンとバイカリンの沈殿を溶解するサンシシ成分の探索. 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 千葉, 2016/10
19. 杉山拓司, 木村達欧, 柴田峻佑, 成川佑次, 増井涼, 木内文之. ジンコウ由来 2-(2-phenylethyl)chromone 類のホスホジエステラーゼ(PDE)阻害活性成分に関する研究. 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 千葉, 2016/10
20. 山内理奈, 小路麻梨恵, 小松千紜, 成川佑次, 木内文之. シンイ由来化合物のマウスメラノーマ細胞 B16F10 におけるメラニン生成抑制活性. 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 千葉, 2016/10
21. 古沢小波, 羽田紀康, 木内文之. 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(57)海綿 *Agelas dispar* 由来糖脂質の合成研究(3). 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 千葉, 2016/10
22. 恒川龍二, 櫻井沙紀, 永井利也, 名取直輝, 畑岡愛佳, 木下貴香子, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. 不斉還元酵素触媒の探索における Chiralscreen® OH の有効性. 日本農芸化学会関東支部大会, 日本獣医生命科学大学, 東京, 2016/10
23. 鶴田侑也, 宗裕之, 成川佑次, 木内文之. ビャクジュツの脂肪細胞分化に対する影響. 日本生薬学会第 63 回年会, 富山, 2016/09
24. 田中大河, 山口紗綾, 小松千紜, 成川佑次, 木内文之. ケイケツウ由来ステロイドサルファターゼ阻害成分の探索. 日本生薬学会第 63 回年会, 富山, 2016/09
25. 清水智史, 藤井拓弥, 木内文之. 四逆散の抗炎症作用に関する処方解析 2. 日本生薬学会第 63 回年会, 富山, 2016/09
26. 河瀬聡, 成川佑次, 木内文之, 淵野裕之, 川原信夫. LC-MS によるゴシツサポニン成分の分析 2. 日本生

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

薬学会第 63 回年会, 富山, 2016/09

27. 大塚功, 定金豊, 羽田紀康, 渥美聡孝, 垣内信子. 光反応基を利用した LeX 型糖鎖をリガンドに持つ分子ツールの合成. 第 35 回日本糖質学会年会, 高知市, 2016/09

28. 金谷貴行, 川村美由, 渡邊敏子, 羽田紀康. ブラインシュリンプ 由来新規糖脂質の合成研究 (4). 第 35 回日本糖質学会年会, 高知市, 2016/09

29. 恒川龍二, 櫻井沙紀, 永井利也, 名取直輝, 畑岡愛佳, 木下貴香子, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. 不斉還元酵素触媒の探索における Chiralscreen® OH の有効性. 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム, 名古屋国際会議場, 名古屋, 2016/7

30. 山下泰信, 花村 駿, Mandal Susanta, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. 脱アセチル化において酵素触媒と化学的方法が示す相補的な位置選択性を活用した有用ポリフェノール類の短段階合成. 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム, 名古屋国際会議場, 名古屋, 2016/7

31. 登美 斉俊, 野口幸希, 向田紗也, 西村友宏, 中島恵美. ヒト有機アニオントランスポーター OAT4 を介したセチリジン輸送. 日本薬剤学会第 31 年会, 岐阜市, 2016/05

32. 西村友宏, 吉田裕子, 樋口慧, 登美斉俊, 中島恵美. Slc6a GABA/taurine トランスポーターによるヒポタウリン輸送活性の比較. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

33. 向田紗也, 野口幸希, 西村友宏, 登美 斉俊, 中島恵美. ヒト OAT4 を介した H1 ブロッカーの輸送評価. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

34. 野口幸希, 篠原裕美, 阿部真希子, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. ヒト OAT4 の臓器特異的転写制御に転写開始点の違いが与える影響. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

35. 小室友紀, 野村さやか, 多胡憲治, 成川佑次, 木内文之, 多胡めぐみ, 田村悦臣. Parvifloron E による TNF α シグナル伝達機構の解明. 日本薬学会第 136 回年会, 横浜, 2016/03

36. 鶴田侑也, 川元智愛, 成川佑次, 木内文之. 卍類生薬の脂肪細胞分化に対する影響. 日本薬学会第 136 回年会, 横浜, 2016/03

37. 杉山拓司, 柴田峻佑, 増井涼, 成川佑次, 木内文之. ジンコウ由来ホスホジエステラーゼ阻害活性物質の探索(3). 日本薬学会第 136 回年会, 横浜, 2016/03

38. 柴田峻佑, 杉山拓司, 成川佑次, 木内文之, 増井涼. ジンコウ由来ホスホジエステラーゼ阻害活性物質の探索(4). 日本薬学会第 136 回年会, 横浜, 2016/03

39. 山内理奈, 成川佑次, 木内文之. シンイ由来化合物のメラニン生成抑制活性の研究. 日本薬学会第 136 回年会, 横浜, 2016/03

40. 古沢小波, 羽田紀康, 木内文之. 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(56)海綿 *Agelas dispar* 由来糖脂質の合成研究(2). 日本薬学会第 136 回年会, 横浜, 2016/03

41. 河瀬聡, 成川佑次, 木内文之, 淵野裕之, 川原信夫, 山本豊. LC-MS によるゴシツサポニン成分の分析 2. 日本薬学会第 136 回年会, 横浜, 2016/03

42. 大塚功, 定金豊, 羽田紀康, 渥美聡孝, 垣内信子. 光アフィニティーラベル法による LeX 型糖鎖の機能解明を志向した分子ツールの開発. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

43. 金谷貴行, 渡邊敏子, 羽田紀康. ブラインシュリンプ *Artemia franciscana* 由来新規糖脂質の合成研究 (3). 日本薬学会第 136 年会, 横浜市, 2016/03

44. 高橋優, 西村友宏, 丸山哲夫, 登美斉俊, 中島恵美. 胎盤関門小型中性アミノ酸取り込みにおける system A サブタイプ別寄与率の評価とヒト・ラット間種差. 第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 熊本市, 2015/11

45. 野口幸希, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. ヒト胎盤関門有機アニオントランスポーターが薬物胎児移行性に与える影響. 日本薬物動態学会第 30 回年会, 東京都, 2015/11

46. 稲垣舞, 西村友宏, 中西猛夫, 赤沼伸乙, 立川正憲, 玉井郁巳, 細谷健一, 登美斉俊, 中島恵美. マウ

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

- ス胎盤における PGE2 分布を規定する酵素・輸送体の発現局在性. 第 23 回日本胎盤学会学術集会, 東京都, 2015/11
47. Hozumi M, Matsushita M, Ichikawa D, Ozaki Y, Hasegawa Y, Terada F, Yanagawa H, Tabata N, Shiheido H, Oikawa T, Matsuo K, Yamada T, Wenlin Du W, Kitabatake S, Ueda A, Hattori Y. Identification of New IMiDs-Binding Proteins and Nonteratogenic Drug Design for High-Risk Myeloma. 第 77 回日本血液学会学術集会, 金沢市, 2015/10.
48. Kasuga M, Ikeda M, Shingaki S, Miyazaki K, Meshituka S, Yoshiki Y, Abe Y, Tsukada N, Hattori Y, Suzuki K. Clinical significance of 11;14 translocation in myeloma, AL amyloidosis and mantle cell lymphoma. 第 77 回日本血液学会学術集会, 金沢市, 2015/10.
49. 藤井拓弥, 清水智史, 木内文之. 四逆散の抗炎症作用に関する処方解析. 第 6 回食品薬学シンポジウム, 岡山, 2015/10
50. 大越一輝, 大嶋直浩, 成川佑次, 羽田紀康, 木内文之. ベルベリンとバイカリンの沈殿を溶解するサンシシ成分の研究. 第 6 回食品薬学シンポジウム, 岡山, 2015/10
51. 須貝 威, 花村 駿, 花屋賢悟, 庄司 満, 木内文之. 配糖体と酵素触媒を活用する、有用ポリフェノール類の合成研究. 日本農芸化学会関東支部大会, お茶の水女子大学, 東京, 2015/10
52. 野城和貴, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. 生物活性プレニル化フェノール、Artepillin C の新しい合成. 日本農芸化学会関東支部大会, お茶の水女子大学, 東京, 2015/10
53. 浜詰紘平, 岡崎隼人, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. アミノ糖の位置選択的保護を利用した有用糖質へのアプローチ. GlycoTOKYO 2015, 慶應義塾大学, 横浜, 2015/10
54. 花村 駿, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. 配糖体と酵素触媒を活用する有用ポリフェノールの合成研究. GlycoTOKYO 2015, 慶應義塾大学, 横浜, 2015/10
55. 須貝 威. 微生物酵素触媒を活用する、有用物質の化学合成—基質分子工学の視点から—. 酵素工学会, 東京大学, 東京, 2015/10
56. 杉山拓司, 増井涼, 成川佑次, 木内文之. ジンコウ由来ホスホジエステラーゼ阻害活性物質の探索(2). 日本生薬学会第 62 回年会, 岐阜, 2015/09
57. 山内理奈, 成川佑次, 木内文之. メラニン生成抑制活性を有するシンイ由来リグナンの探索. 日本生薬学会第 62 回年会, 岐阜, 2015/09
58. 西野愛佳, 川元智愛, 成川佑次, 木内文之. コウブシ由来ステロイドサルファターゼ阻害成分の探索. 日本生薬学会第 62 回年会, 岐阜, 2015/09
59. 金谷貴行, 眞塩理帆, 羽田紀康, 渡邊敏子. 子囊菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来新規糖脂質の合成研究 (2). 第 34 回日本糖質学会年会, 東京都文京区, 2015/08
60. 北畠翔太郎, 松下麻衣子, 市川大樹, 尾崎由枝, 長谷川由佳, 寺田落子, 柳川弘志, 田畠典子, 始平堂弘和, 及川司, 松尾光一, 山田健人, 杜雯林, 穂積暢史, 植田有美, 服部豊. ハイリスク多発性骨髄腫に対する新規治療薬の開発. 第16回 Pharmaco-Hematologyシンポジウム (日本薬学会生物系薬学部会), 東京, 2015/6.
61. 明石知也, 西村友宏, 高木良也, 登美斉俊, 中島恵美. げっ歯類胎盤関門における MDR1 および BCRP の局在とヒトとの種差. 第 10 回トランスポーター研究会年会, 東京都, 2015/06
62. 高橋優, 西村友宏, 丸山哲夫, 登美斉俊, 中島恵美. ヒト・ラット胎盤刷り縁膜ベシクルへの MeAIB 取り込みに果たす各 system A サブタイプの寄与. 第 10 回トランスポーター研究会年会, 東京都, 2015/06
63. 吉田裕子, 西村友宏, 樋口慧, 登美斉俊, 中島恵美. Slc6a GABA/taurine transporter 群による hypotaurine の輸送特性解析. 第 10 回トランスポーター研究会年会, 東京都, 2015/06
64. 稲垣舞, 西村友宏, 中西猛夫, 赤沼伸乙, 立川正憲, 玉井郁巳, 細谷健一, 登美斉俊, 中島恵美. マウス胎盤におけるプロスタグランジントランスポーターの局在とPGE2胎盤内分布との関連. 第10回ト

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

ランスポーター研究会年会, 東京都, 2015/06

65. 登美斉俊. 関門トランスポーターによる薬物組織分布制御機構の研究. 日本薬学会第 30 年会, 長崎市, 2015/05
66. 野口幸希, 西村友宏, 藤林彩里, 丸山哲夫, 登美斉俊, 中島恵美. 胎盤関門基底細胞膜における OAT4 を介した olmesartan 輸送. 日本薬学会第 30 年会, 長崎市, 2015/05
67. 西村友宏, 小澤夏美, 高橋優, 登美斉俊, 中島恵美. 胎盤trophoblast におけるSNAT2 の高浸透圧刺激による急速発現調節. 日本薬学会第30年会, 長崎市, 2015/05
68. Mandal Susanta, 花村 駿, 野城和貴, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. Lipase-catalyzed regioselective transformation of polyphenols. 第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 横浜国立大学, 横浜, 2015/5
69. 小澤英輝, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. 胎盤 syncytiotrophoblast からの serotonin 排出輸送機構の解析. 日本薬学会第 135 年会, 神戸市, 2015/03
70. 明石知也, 高木良也, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. げっ歯類胎盤 syncytiotrophoblast 第二層頂端膜における Mdr1 及び Bcrp の局在. 日本薬学会第 135 年会, 神戸市, 2015/03
71. 登美斉俊. ヒト胎盤関門トランスポーターによる胎児防御機構と薬物輸送制御. 日本薬学会第135 年会, 神戸市, 2015/03
72. 河原悠喜, 森本英敬, 清水智史, 星野達郎, 成川佑次, 木内文之. ゴシツサポニン成分の LC-MS による一斉分析法の改良. 日本薬学会第 135 回年会, 神戸, 2015/03
73. 清水智史, 渋谷信彦, 玉木翠, 多胡めぐみ, 成川佑次, 羽田紀康, 田村悦臣, 木内文之. オウゴンのフラボノイドによる抗炎症作用メカニズムの解析 2. 日本薬学会第 135 回年会, 神戸, 2015/03
74. 北村彩夏, 羽田紀康, 木内文之, 山野公明. エキノコックス *Echinococcus multilocularis* 由来糖脂質のバイオチン誘導体の合成研究. 日本薬学会第 135 回年会, 神戸, 2015/03
75. 杉山拓司, 増井涼, 成川佑次, 木内文之. ジンコウ由来ホスホジエステラーゼ阻害活性物質の探索. 日本薬学会第 135 回年会, 神戸, 2015/03
76. 山内理奈, 小松千紜, 成川佑次, 木内文之. ゴミシ *Schisandra chinensis* Baill. 由来メラニン生成抑制活性成分. 日本薬学会第 135 回年会, 神戸, 2015/03
77. 眞塩理帆, 金谷貴行, 羽田紀康, 渡邊敏子. 子囊菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来糖脂質の合成研究. 日本薬学会第 135 年会, 神戸市 2015/03
78. 金谷貴行, 羽田紀康, 渡邊敏子. マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来糖脂質の合成研究. 日本薬学会第135年会, 神戸市 2015/03
79. 小澤光司, 松下麻衣子, 中村美紀, 鈴木拓真, 市川大樹, 塚本信夫, 河上裕, 服部豊. 白血病幹細胞に発現する新規がん精巢抗原の同定. 第 12 回日本免疫治療学研究会学術集会, 東京, 2015/2.
80. 清水智史, 渋谷信彦, 玉木翠, 多胡めぐみ, 成川佑次, 羽田紀康, 田村悦臣, 木内文之. オウゴンのフラボノイドによる抗炎症作用メカニズムの解析. 第 20 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 東京, 2014/11
81. 岡崎隼人, 植田裕二, 大場 茂, 羽田紀康, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. β -選択的 Ferrier 反応を鍵段階とする、L-グルコースの合成研究. GlycoTOKYO 2014, 慶應義塾大学, 横浜, 2014/11
82. 小澤夏美, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. 胎盤トロフォブラストにおける浸透圧誘導性 SNAT2 の発現誘導機構. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 東京都, 2014/10
83. 藤林彩里, 野口幸希, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. Tetracycline 誘導性 OAT4 発現細胞を用いた Olmesartan 取り込み輸送解析. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 東京都, 2014/10
84. 須貝 威, 松内佑輔, スサントマンダル, 花屋賢悟, 庄司 満, 木内文之. 位置選択的変換を鍵段階とする、希少フラボノイド類の合成研究. 日本農芸化学会関東支部大会, 埼玉大学, さいたま, 2014/10
85. 村上大樹, 成川佑次, 木内文之. タクシャ由来核内受容体リガンド活性成分の探索. 日本生薬学会第 61

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

回年会, 福岡, 2014/09

86. 藤井史朗, 成川佑次, 木内文之. オウギおよびシソの成分とその脂肪細胞分化抑制活性. 日本生薬学会第 61 回年会, 福岡, 2014/09

87. 川元智愛, 成川佑次, 木内文之. ラクウシヨウ *Taxodium distichum* の成分とその細胞死誘導活性. 日本生薬学会第 61 回年会, 福岡, 2014/09

88. 大塚功, 羽田紀康, 金丸美佐紀, 藤井隆成, 渥美聡孝, 垣内信子. *Neurospora crassa* 由来糖脂質 Neurosporaside の合成. 第 33 回日本糖質学会年会, 名古屋, 2014/08

89. 羽田紀康, 梅田悠奈, 木内文之, 山野公明. ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来糖脂質非還元末端糖鎖部の合成と、ヒト血清に対する抗原性. 第 33 回日本糖質学会年会, 名古屋, 2014/08

90. 金谷貴行, 羽田紀康, 渡邊敏子. ブラインシュリンブ *Artemia franciscana* 由来新規糖脂質の合成研究(2). 第 33 回日本糖質学会年会, 名古屋, 2014/08

91. 野口幸希, 登美斉俊, 西村友宏, 中島恵美. 有機アニオントランスポーターOAT4 を介した olmesartan 輸送機構の解析. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会, 東京都, 2014/07

92. 登美斉俊, 西村友宏, 中島恵美. 薬物の胎児移行における胎盤トランスポーターのインパクト. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会, 東京都, 2014/07

93. 稲垣舞, 西村友宏, 中西猛夫, 赤沼伸乙, 立川正憲, 玉井郁巳, 細谷健一, 登美斉俊, 中島恵美. Prostaglandin E2 動態制御分子群のマウス胎盤における発現分布. 医療薬学フォーラム 2014 / 第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 東京都, 2014/06

94. 登美斉俊. 薬物胎児移行支配要因としての胎盤トランスポーター. 医療薬学フォーラム 2014 / 第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 東京都, 2014/06

95. 登美斉俊, 江口拡美, 丸山哲夫, 西村友宏, 中島恵美. ヒト妊娠期エストロール合成における胎盤基底細胞膜 OAT4 の関与. 第 9 回トランスポーター年会, 名古屋市, 2014/06

96. 野口幸希, 登美斉俊, 西村友宏, 中島恵美. 有機アニオントランスポーターOAT4 による olmesartan 輸送. 第 9 回トランスポーター年会, 名古屋市, 2014/06

97. 西村友宏, 小島和晃, 高木良也, 荒木光, 登美斉俊, 中島恵美. Slc6a13 の胎盤における発現分布とヒポタウリン取込み輸送による酸化ストレスからの細胞保護. 第 9 回トランスポーター年会, 名古屋市, 2014/06

98. 岡崎隼人, 植田裕二, 大場 茂, 羽田紀康, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威. D-グルカールのフェリエ型反応を鍵段階とする希少糖質の合成ルート開拓. 第 105 回有機合成シンポジウム, 東京工業大学, 東京, 2014/6

99. 登美斉俊, 江口拡美, 丸山哲夫, 西村友宏, 中島恵美. ヒト胎盤基底細胞膜における OAT4 を介した 16α -OH DHEAS 輸送. 日本薬剤学会第 29 年会, 大宮市, 2014/05

100. 西村友宏, 荒木光, 小島和晃, 登美斉俊, 中島恵美. ヒポタウリントランスポーターSlc6a13 の胎盤における発現と細胞保護作用. 日本薬剤学会第 29 年会, 大宮市, 2014/05

101. 高橋優, 西村友宏, 須田沙耶加, 登美斉俊, 中島恵美. 胎盤刷子縁膜中性アミノ酸輸送における System A サブタイプ別寄与率の評価. 日本薬剤学会第 29 年会, 大宮市, 2014/05

102. 明石知也, 西村友宏, 高木良也, 登美斉俊, 中島恵美. げっ歯類胎盤関門における Mdr1 および Bcrp の局在解析. 日本薬剤学会第 29 年会, 大宮市, 2014/05

C. レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法と安全対策戦略の確立グループ (24 件)

1. 南 絢子, 丸山 順也, 長谷川 温子, 橋口 正行, 望月 眞弓. 理解度の高い要指導・一般用医薬品添付文書の開発. 日本薬学会年会 137 年会. 仙台市, 2017/03

2. 鈴木 真伍, 清水 美貴子, 橋口 正行, 望月 眞弓, 田村 悦臣. ヒト滑膜細胞を用いた

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

Methotrexate-polyglutamates 体の抗リウマチ効果およびその制御機構の解明. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 米子市, 2016/12

3. 柴田奈津実, 漆原尚巳. 大規模リアルワールドデータを用いた、インフルエンザワクチン有効性及び安全性評価. 第 22 回 日本薬剤疫学学術総会, 京都, 2016/11

4. 漆原尚巳. データベース研究で気をつけるべきこと. 第 13 回 Drug Information Association 年会, 東京, 2016/11

5. 中原 佐彩, 丸山 順也, 多田 紀夫, 橋口 正行, 望月 眞弓. 薬局におけるセルフチェックを支援する体制の構築に関する研究. 第 38 回日本臨床栄養学会総会/第 37 回日本臨床栄養協会総会 第 14 回大連合大会, 大阪市, 2016/09

6. 南絢子, 丸山順也, 長谷川温子, 橋口正行, 望月眞弓. 日本における一般用医薬品の添付文書理解度調査の実施可能性に関する研究. 第 26 回日本医療薬学会年会, 京都市, 2016/09

7. 橋口正行, 高橋大地, 望月眞弓. 使用成績調査データベースを用いた HMG-CoA 還元酵素阻害薬による糖尿病・高血糖発症リスク因子の検討. 医療薬学フォーラム 2016/第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム. 大津市, 2016/06

8. 南絢子, 丸山順也, 長谷川温子, 橋口正行, 望月眞弓. 一般用医薬品添付文書の理解度を改善するための形式に関する研究. 第 18 回日本医薬品情報学会総会・学術大会, 町田市, 2016/06

9. 鈴木 真伍, 清水 美貴子, 松本 光晴, 袴田 潤, 橋口 正行, 望月 眞弓, 田村 悦臣. 関節リウマチに対するプロバイオティクスの有用性とメトトレキサートとの相互作用の検討. 日本薬学会年会 136 年会, 横浜市, 2016/03

10. 古川大祐, 定方彩乃, 橋口正行, 丸山順也, 齋藤義正, 齋藤英胤, 望月眞弓. 近赤外分光法 (NIRS) を用いた下肢むくみの客観的評価法の検討. 日本薬学会年会 136 年会, 横浜市, 2016/03

11. 清水美貴子, 鈴木真伍, 村尾直彦, 松本光晴, 橋口正行, 望月眞弓, 田村悦臣. ヒト小腸でのビフィズ菌による BCRP 発現制御機構の解明. 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会. 東京, 2015/12

12. 袴田潤, 橋口正行, 清水美貴子, 丸山順也, 望月眞弓. 関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの治療反応性と遺伝子多型の関連～メタアナリシスの評価方法の違いによる検討. 第 25 回日本医療薬学会年会, 横浜市, 2015/11

13. 浅野孝, 岡崎光洋, 橋口正行, 藤井勲, 望月眞弓: 一般用漢方製剤の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発. 第 25 回日本医療薬学会年会, 横浜市, 2015/11

14. 浅野孝, 岡崎光洋, 橋口正行, 藤井勲, 望月眞弓: 一般用漢方製剤の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発. 第 25 回日本医療薬学会年会, 横浜市, 2015/11

15. 浜田隼輔, 松岡克善, 橋口正行, 久松理一, 長沼誠, 南木康作, 金井隆典, 望月眞弓. 日本人炎症性腸疾患患者における生物学的製剤の薬剤反応性に関連した遺伝的要因の研究. 医療薬学フォーラム 2015 第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 名古屋市, 2015/07

16. 袴田潤, 橋口正行, 清水美貴子, 丸山順也, 望月眞弓. 関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの治療反応性と遺伝子多型の関連のメタアナリシス., 第 18 回日本医薬品情報学会総会・学術大会, 岡山市, 2015/06

17. 丸山順也, 三林洋介, 橋口正行, 望月眞弓. 一般用医薬品の添付文書におけるアイ・トラッカーを用いた理解度に関する応用可能性の研究., 第 18 回日本医薬品情報学会総会・学術大会, 岡山市, 2015/06

18. 袴田潤, 伊藤大祐, 橋口正行, 都留智巳, 入江 伸, 清水美貴子, 望月眞弓. 関節リウマチ (RA) 患者と健康人における TNF- α 遺伝子多型の検討. 日本薬学会年会要旨集 135 年会, 神戸市, 2015/03

19. 浅野孝, 岡崎光洋, 橋口正行, 藤井勲, 望月眞弓. 一般用漢方製剤の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発. 日本薬学会年会要旨集 135 年会, 神戸市, 2015/03

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

20. 清水美貴子, 森重ちひろ, 清水駿, 橋口正行, 田村悦臣. システマティックレビューによるイソフラボン摂取と乳がん発症リスクとの関連性の検討., 日本薬学会年会要旨集 135 年会, 神戸市, 2015/03
21. 伊藤知美, 松嶋由紀子, 中島慶太郎, 黒川達夫, 漆原尚巳. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討された適応外薬の申請形態の評価と考察. 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会, 松山, 2014/12
22. 清水美貴子, 橋口正行, 田村悦臣, 望月眞弓. 間接比較法を用いた St. John's Wort の抗うつ効果の有用性の検討. 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会, 松山市, 2014/12
23. 東野祐眞, 内倉健, 小林慎, 橋口正行, 望月眞弓. リスク軽減をめざしたデータベースの活用 薬剤経済分析モデルにおける合併症の追加ステートの期待価値の定量化と不確実性を含めた評価方法の検討 C 型慢性肝炎を例として. 第 20 回日本薬剤疫学会学術総会, 松山市, 2014/10
24. 加藤雅也, 橋口正行, 生島一平, 丸山順也, 入江伸, 望月眞弓. 健康成人におけるイチョウ葉エキス製剤の作業記憶能力ならびに脳血流量への効果の検討. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会, 鹿児島市, 2014/07

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

＜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＞

1. 公開シンポジウム

○「創薬ルネサンス：既承認薬の潜在能力を引き出す体内資源活用の研究基盤形成」

キックオフ・ミーティング

本プロジェクト参加研究者 15 名による研究報告・討論

日時：平成 27 年 2 月 25 日 15:00～17:40

場所：慶應義塾大学薬学部・芝共立キャンパス 3号館 1101会議室

○「慶應義塾大学薬学部 創薬研究センター開所記念」

第 1 回 慶應の薬学シンポジウム

本プロジェクト参加研究者4名と外部の招待講演者2名による講演

招待講演者

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 教授 佐谷 秀幸先生

慶應義塾大学医学部医化学教室 教授（医学部長）末松 誠先生

日時：平成 27 年 3 月 11 日 14:00～17:30

場所：慶應義塾大学薬学部・芝共立キャンパス マルチメディア講堂

○「創薬ルネサンス：既承認薬の潜在能力を引き出す体内資源活用の研究基盤形成」

成果報告会

特別講演「チロシンキナーゼ阻害剤の炎症性疾患への応用」

慶應義塾大学医学部 微生物免疫学教室 教授 吉村 昭彦 先生

本プロジェクト参加研究者 14 名による研究報告・討論

日時：平成 28 年 8 月 30 日 13:30～17:30

場所：慶應義塾大学薬学部・芝共立キャンパス マルチメディア講堂

2. インターネットでの公開

本学部のホームページに同プロジェクトホームページを作成し、本プロジェクトの研究概要、研究組織、シンポジウム・報告会のプログラム等を公開している。

<http://www.pha.keio.ac.jp/research/project/renaissance.html>

＜これから実施する予定のもの＞

予定なし。

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

14 その他の研究成果等

本プロジェクトの成果を発表した職員・大学院生が以下の賞を受賞した。

- 日本薬物動態学会第 31 回年会 ベストポスター賞
稲垣舞「マウス胎盤内プロスタグランジン PGE2 分解に果たす輸送体の役割」
- 第 16 回日本抗加齢医学会総会 優秀演題
内田諒英「オルガノイド培養法により樹立した腸管上皮幹細胞における stem cell aging の検討」
- 第 59 回日本薬学会関東支部大会 優秀発表賞
近藤慎吾「ABCB5 はグルタチオン合成阻害薬の効果を低下させる」
- 第 59 回日本薬学会関東支部大会 優秀発表賞
高見真由「PKC 阻害剤は P-gp 発現を低下させる」
- 第 59 回日本薬学会関東支部大会 優秀ポスター賞
羽田有里「アプレピタントによる補助療法ががん化学療法の治療経過に与える影響」
- 第 13 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム 2015 若手研究者奨励賞
蛭田勇樹「病態細胞の可視化を目指した温度・pH 応答性蛍光ポリマープローブの開発」
- 日本薬学会第 135 年会 優秀発表賞
明石知也「げっ歯類胎盤 syncytiotrophoblast 第二層頂端膜における Mdr1 及び Bcrp の局在」
- 第 58 回日本薬学会関東支部大会 優秀発表賞
嶋井毅「機能性リポソームのターゲッティング化および細胞取り込みの評価」
- 第 20 回天然薬物の開発と応用シンポジウム 優秀発表賞
清水智史「オウゴンのフラボノイドによる抗炎症作用メカニズムの解析」
- 第 131 回日本薬理学会関東部会 若手優秀発表賞
森崎祐太「筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン変性とオステオポンチンおよびマトリックスメタロプロテアーゼ-9 の関連の検討」
- 第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 星野賞・ポスター優秀発表賞
山田有紗「温度応答性ポリマーを用いた細胞イメージングのための蛍光プローブの開発」
- 第 9 回トランスポーター年会 優秀発表賞
野口幸希「有機アニオントランスポーター OAT4 による olmesartan 輸送」

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

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＞

なし。

＜「選定時」に付された留意事項への対応＞

なし。

＜「中間評価時」に付された留意事項＞

プロジェクト期間3年のため該当しない。

＜「中間評価時」に付された留意事項への対応＞

なし。

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

年度・区分		支出額	内 訳						備 考
			法 人 負 担	私 学 助 成	共同研 究機関 負担	受託 研究等	寄付金	その他()	
平成 26 年度	施 設	121,191	102,266	18,925	0	0	0	0	
	装 置	86,400	53,442	32,958	0	0	0	0	
	設 備	0	0	0	0	0	0	0	
	研究費	20,417	10,417	10,000	0	0	0	0	
平成 27 年度	施 設	0	0	0	0	0	0	0	
	装 置	0	0	0	0	0	0	0	
	設 備	0	0	0	0	0	0	0	
	研究費	19,098	10,098	9,000				0	
平成 28 年度	施 設	0	0	0	0	0	0	0	
	装 置	0	0	0	0	0	0	0	
	設 備	0	0	0	0	0	0	0	
	研究費	19,020	10,020	9,000	0	0	0	0	
平成 年 度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	0							
	研究費	0							
平成 年 度	施 設	0							
	装 置	0							
	設 備	0							
	研究費	0							
総 額	施 設	121,191	102,266	18,925	0	0	0	0	
	装 置	86,400	53,442	32,958	0	0	0	0	
	設 備	0	0	0	0	0	0	0	
	研究費	58,535	30,535	28,000	0	0	0	0	
総 計		266,126	186,243	79,883	0	0	0	0	

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

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
SPF動物飼育室	26	168	14	19	121,191	18,925	私学助成
創薬研究センター他研究室・実験室等	26	3,292	14	19	-	-	-

※ 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 m²

《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) 磁場型GC-MS	H11	日本電子 JMS-700	1	2.5h/月	67,652	33,826	私学助成
FT-NMR装置 (フーリエ変換赤外分光光度計、電子スピン共鳴装置 他)	H12	日本電子 JNM-ECP600 SPX60 JES-FA100 他	1	120h/月	160,440	80,220	私学助成
プロテオーム解析用超高感度質量分析測定装置 (レーザーイオン化飛行時間型質量分析計 他)	H15	島津 AXIMA CFR PLUS 他	1	4h/週	60,795	30,397	私学助成
細胞内シグナル伝達に関わる分子の高感度測定システム (LC/MS/MS 他)	H17	API3200 他	1	68h/週	48,053	24,026	私学助成
共焦点レーザー走査型顕微鏡	H19	オリンパス FV1000-D-IX81-TS/ZDC	1	25h/週	43,037	0	
セルソーターシステム	H25	日本BD FACSAria III一式	1	60h/週	65,735	32,867	私学助成
オールインワン顕微鏡システム	H21	BZ-9000	1	5h/週	9,757	6,504	私学助成
SPF動物飼育装置一式 (マキシマイザー、ケージボトム等)	H26	#9-140-10-14-1-4-5-TM、CG09B01等	一式	24h/日	86,400	32,958	私学助成
(研究設備) 創薬基盤としての細胞内小器官の分離・活性測定システム (超遠心機 他)	H18	日立 CP-80WX 他	1	24h/月	16,552	11,034	私学助成
核磁気共鳴装置	H19	Varian 400-MRS型	1	36h/週	39,020	0	
自動細胞解析装置	H19	BD LSR2 4レーザータイプ	1	45h/週	34,650	0	
薬物の体内動態と遺伝子の相関解析システム (DNAシークエンサー 他)	H19	AB 3130XL-200 他	1	25h/週	39,990	0	
リアルタイムPCR解析システム	H23	BIORAD CFX96 184-5096J1 一式	1	26h/週	4,410	0	
分子間相互作用測定装置	H24	GEヘルスケア Biacore X100	1	10h/週	19,172	12,781	私学助成
ルミノイメージアナライザー	H24	GEヘルスケア ImageQuant LAS4000	1	18h/週	6,142		

				法人番号		131015		
				プロジェクト番号		S1411004		
DARTイオン源搭載 高分解能ESI-TOFMS	H25	日本電子 高分解能ESI-TOFMSシステム一式	1	20h/週	36,750	24,500	私学助成	
超遠心機	H25	日立工機 himac CP80WX一式	1	20h/月	6,720	4,480	私学助成	
バックマンコールター 生死細胞オートアナライザー	H26	Vi-Cell XR装置一式	1	24h/週	4,644	0		
キーエンス オールインワン蛍光顕微鏡	H26	BZ-X700一式	1	7h/月	5,292	0		
GEヘルスケアジャパン CCDイメージャー	H26	Amersham Imager 600	1	3h/年	3,888	0		
ライカ クリオスタット	H26	CM1950一式	1	20h/月	5,004	0		
(情報処理関係設備) 無し								

18 研究費の支出状況

(千円)

年 度	平成 26 年度			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	19,128	実験用消耗品	19,128	試薬、器具等
光 熱 水 費	0		0	
通信運搬費	0		0	
印刷製本費	0		0	
旅費交通費	303	学会出張	303	学会参加、研究打合せ
報酬・委託料	604	論文校閲、謝金	604	研究ソフト開発、英文校閲
(その他)	382	学会参加費	382	学会参加費等
計	20,417			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)	0		0	
教育研究経費支出				
計	0		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				
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				
研究支援推進経費				
計	0		0	

法人番号	131015
プロジェクト番号	S1411004

年 度	平成 27 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	15,596	実験用消耗品	15,596	試薬、器具等
光 熱 水 費	0		0	
通信運搬費	4	運搬費	4	研究サンプル輸送費、資料送料
印刷製本費	0		0	
旅費交通費	325	学会出張	325	学会参加、研究打合せ
報酬・委託料	373	論文校閲、謝金	373	研究ソフト開発、英文校閲
(その他)	1,811	学会参加費	1,811	学会参加費等
計	18,109			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出	680		680	時給1,500円、年間時間数 453時間
(兼務職員)	130		130	時給2,000円、年間時間数 65時間
	179		179	2名分諸経費(通勤交通費、保険料事業主負担分)
教育研究経費支出	0		0	
計	989			
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				
計	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				
研究支援推進経費				
計	0			

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	10,898	実験用消耗品	10,898	試薬、器具等
光 熱 水 費	0		0	
通信運搬費	9	運搬費	9	研究サンプル輸送費、資料送料
印刷製本費	0		0	
旅費交通費	1,166	学会出張	1,166	学会参加、研究打合せ
報酬・委託料	635	論文校閲、謝金	636	研究ソフト開発、英文校閲
(その他)	3,425	学会参加費	2,964	学会参加費等
計	16,133			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出	2,887		216	時給1,200円, 年間時間数 180時間
(兼務職員)			602	時給1,300円, 年間時間数 463時間
			594	時給1,500円, 年間時間数 396時間
			263	時給1,050円, 年間時間数 250時間
			284	時給1,100円, 年間時間数 258時間
			525	時給1,300円, 年間時間数 404時間
			403	6名分諸経費(通勤交通費、保険料事業主負担分)
教育研究経費支出				
計	2,887		2,887	
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				

2. 発表論文（別刷）

3. 成果発表会の概要

本プロジェクトでは、以下の2回の成果発表会を開催した。

- キックオフ・ミーティング

本プロジェクト参加研究者 15 名による研究報告・討論

日時：平成 27 年 2 月 25 日 15 : 00～17 : 40

場所：慶應義塾大学薬学部・芝共立キャンパス 3号館 1101会議室

- 成果報告会

特別講演 「チロシンキナーゼ阻害剤の炎症性疾患への応用」

慶應義塾大学医学部 微生物免疫学教室 教授 吉村 昭彦 先生

本プロジェクト参加研究者 14 名による研究報告・討論

日時：平成 28 年 8 月 30 日 13 : 30～17 : 30

場所：慶應義塾大学薬学部・芝共立キャンパス マルチメディア講堂



平成 26 - 28 年度 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
「創薬ルネサンス：既承認薬の潜在能力を引き
出す体内資源活用の研究基盤形成」
研究成果報告会

平成 28 年 8 月 30 日（火） 13:30 から
慶應義塾大学薬学部 1 号館 地下 1 階 マルチメディア講堂



プログラム

13 : 30ー 代表者挨拶 三澤 日出巳

13 : 35ー 研究成果発表 グループ A : 新たな体内資源の解析と創薬応用

1. 内在性毒素類似蛋白質（プロトトキシン）を利用した炎症・免疫制御の新戦略

薬理学講座 三澤 日出巳、森脇 康博

2. 消化器がん幹細胞を標的とした新たな核酸医薬およびエピジェネティクス医薬の開発

薬物治療学講座 齋藤 英胤、齋藤 義正

3. miRNA を標的とした新規抗がん剤の探索

衛生化学講座 田村 悦臣、多胡 めぐみ

4. ABC トランスポーター阻害薬の創製とその効能評価

化学療法学講座 杉本 芳一、野口 耕司、片山 和浩

5. アミノ酸トランスポーターをターゲットとした DDS および創薬バイオマーカー探索のための蛍光プローブの開発

創薬物理化学講座 金澤 秀子、蛭田 勇樹

6. 和漢薬・漢方薬と西洋医薬の併用における適正性の判定に必要なバイオマーカー探索

医療薬学・社会連携センター 中村 智徳、鈴木 小夜、
青森 達、大塚 尚子、
地引 綾、高木 彰紀

14 : 50ー 研究成果発表 グループ B : 既承認薬のリポジショニングと化合物の高度合成制御技術

1. 致死性造血器腫瘍克服のための標的分子探索および創薬研究

病態生理学講座 服部 豊

2. 胎盤関門分子機構に基づく妊娠期薬物治療の安全性再評価システムの構築

薬剤学講座 中島 恵美、登美 斉俊

3. ドラッグリポジショニング(DR)のための漢方薬の生薬成分パターンの解析とオリゴ糖鎖ライブラリーの構築

天然医薬資源学講座 木内 文之、羽田 紀康、成川 祐次

4. 肝毒性を示す既承認薬の代謝活性化を回避した改良型医薬品の創製

医薬品化学講座 増野 匡彦、大江 知之

5. 酵素触媒を活用する創薬候補化合物の位置・立体選択的修飾

有機薬化学講座 須貝 威

15:55- 研究成果発表 グループ C：レギュラトリーサイエンスおよび新規医療技術評価法と安全対策戦略の確立

1. ドラッグリポジショニング(DR)の開発戦略および安全性リスクマネジメント

医薬品開発規制科学講座 漆原 尚巳

2. 既存データベースを利用したアンメット・メディカル・ニーズの掘り起こしと開発戦略立案の効率化

医薬品情報学講座 望月 眞弓、橋口 正行

3. 医薬品開発時に想定すべきコスト・ベネフィットの薬学・経済学横断的検討

薬学教育研究センター 鈴木 岳之

16:30- 特別講演

「チロシンキナーゼ阻害剤の炎症性疾患への応用」

慶應義塾大学医学部 微生物免疫学教室 教授
吉村 昭彦 先生

17:20- 挨拶 杉本 芳一 (薬学部長)

チロシンキナーゼ阻害剤の炎症性疾患への応用

医学部 微生物学免疫学教室 吉村昭彦

免疫疾患における炎症はマクロファージや活性化された T 細胞が産生する炎症性サイトカインによって生じる。多くのサイトカインは JAK-STAT 経路と呼ばれるチロシンキナーゼ系のシグナル伝達経路を用いている。すでに多くのサイトカインや炎症をターゲットとした生物製剤（抗サイトカイン治療薬）が開発され実際に関節リウマチや乾癬などの臨床で使われている。しかし生物製剤は高価であり経口摂取可能な低分子化合物が求められている。このなかで JAK-STAT 経路は重要な標的経路と考えられている。例えば関節リウマチで主要な働きをする炎症性サイトカイン IL-6 は主に JAK1-STAT3 を介してシグナルを伝達する。我々はサイトカインシグナルの負の制御因子 SOCS ファミリーを発見し、そのなかで SOCS3 の過剰発現が IL-6 のシグナルを遮断し、マウス関節炎モデルを抑制することを示した。最近 JAK 阻害剤にも同様の効果があることが知られるようになった。しかし既存の JAK 阻害剤には特異性の点で問題が残されている。また IL-1 β もマウス自己免疫疾患モデルでは重要な役割を果たす。我々は IL-1 β の産生に寄与するインフラマゾームの活性化に BTK チロシンキナーゼが関与することを発見した。BTK 阻害剤はすでに白血病治療薬として使用されているが、関節リウマチモデルの発症も抑制することが知られており、炎症性疾患に対しても新たな治療薬として期待される。さらに BTK 阻害剤は脳梗塞後の炎症のような急性炎症にも有効な可能性が示されている。今回は JAK 阻害剤と BTK 阻害剤を中心に炎症性疾患治療への応用について述べる。

代表的な業績

Sekiya T, Kondo T, Shichita T, Morita R, Ichinose H, Yoshimura A.
Suppression of Th2 and Tfh immune reactions by Nr4a receptors in mature T reg cells.
J Exp Med. 2015 Sep 21;212(10):1623-40. doi: 10.1084/jem.20142088.

Kashiwagi I, Morita R, Schichita T, Komai K, Saeki K, Matsumoto M, Takeda K, Nomura M, Hayashi A, Kanai T, Yoshimura A.
Smad2 and Smad3 Inversely Regulate TGF- β Autoinduction in *Clostridium butyricum*-Activated Dendritic Cells.
Immunity. 2015 Jul 21;43(1):65-79.

Ito M, Shichita T, Okada M, Komine R, Noguchi Y, Yoshimura A, Morita R. Bruton's tyrosine kinase is essential for NLRP3 inflammasome activation and contributes to ischaemic brain injury.

Nat Commun. 2015 Jun 10;6:7360. doi: 10.1038/ncomms8360.

Morita R, Suzuki M, Kasahara H, Shimizu N, Shichita T, Sekiya T, Kimura A, Sasaki K, Yasukawa H, Yoshimura A.

ETS transcription factor ETV2 directly converts human fibroblasts into functional endothelial cells.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6;112(1):160-5. doi: 10.1073/pnas.1413234112.

Hayashi A, Sato T, Kamada N, Mikami Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T, Roers A, Yagita H, Ohteki T, Yoshimura A, Kanai T.

A single strain of *Clostridium butyricum* induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice.

Cell Host Microbe. 2013 Jun 12;13(6):711-22. doi: 10.1016/j.chom.2013.05.013.

Sekiya T, Kashiwagi I, Yoshida R, Fukaya T, Morita R, Kimura A, Ichinose H, Metzger D, Chambon P, Yoshimura A. Nr4a receptors are essential for thymic regulatory T cell development and immune homeostasis.

Nature Immunol. 2013 Jan 20;14(3):230-7. doi: 10.1038/ni.2520. Epub 2013 Jan 20.

Shichita T, Hasegawa E, Kimura A, Morita R, Sakaguchi R, Takada I, Sekiya T, Ooboshi H, Kitazono T, Yanagawa T, Ishii T, Takahashi H, Mori S, Nishibori M, Kuroda K, Akira S, Miyake K, Yoshimura A. Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain.

Nature Med. 2012 Jun;18(6):911-7. doi: 10.1038/nm.2749.

Chinen T, Komai K, Muto G, Morita R, Inoue N, Yoshida H, Sekiya T, Yoshida R, Nakamura K, Takayanagi R, Yoshimura A.

Prostaglandin E2 and SOCS1 have a role in intestinal immune tolerance.

Nature Commun. 2011 Feb 8;2:190. doi: 10.1038/ncomms1181.

略歴

よしむら あきひこ
氏名 吉村 昭彦

生年月日 1958年12月12日

学歴

1981年 3月 京都大学理学部 卒業
1985年 6月 京都大学理学研究科博士課程 修了

学位

理学博士 (京都大学・1986年)

職歴

1985 年 7月 大分医科大学学生化学教室・助手
1987 年 9月 鹿児島大学医学部 腫瘍研究施設・助手
1989 年 6月 同 助教授
1989-1991 アメリカ合衆国MIT Whiteheadホワイットヘッド研究所の
Lodish (ローデッシュ)博士のもとに留学
1995 年 6月 久留米大学分子生命科学研究所・教授
2001年 1月 九州大学生体防御医学研究所・教授
2008年 4月 慶應義塾大学医学部・免疫微生物学教室 教授

賞罰

平成10年度 日本生化学会奨励賞
平成13年度 日本免疫学会賞
平成19年度 日本生化学会柿内三郎賞
平成19年度 持田記念学術賞

連絡先

〒160-8582

新宿区信濃町35 東校舎4F

慶應義塾大学医学部微生物学免疫学教室

TEL: 03-5363-3483

FAX: 03-5360-1508

yoshimura@a6.keio.jp

内在性毒素類似蛋白質（プロトトキシン）を利用した炎症・免疫制御の新戦略

薬理学講座：三澤日出巳、森脇康博

（研究の現在までの進捗状況および達成度）

近年、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の内因性機能修飾分子が、神経の可塑性やシナプス伝達の制御のみならず、抗炎症・免疫反応において重要な役割を担うことが明らかにされつつある。Ly6/neurotoxin Superfamily 分子群 (Ly6SF) は、ヘビ神経毒 α -Bungarotoxin と、立体構造の上で高い相同性を示す。Ly6SF はヒトゲノム上に 30 種以上がコードされているが、機能が知られているのはごく一部に限られている。また、自然界の毒素に極めて類似した蛋白質がヒト体内で機能している事実は、生物進化における共生と生き残り戦略を考える上で興味深い。本研究では、多くが機能未知である Ly6SF の nAChR への作用部位・様式を解明することで、nAChR の機能修飾薬としてこれまでとは一線を画し、神経疾患や免疫・炎症疾患の分野に適応可能な新薬開発の基盤を確立することを目指した。

Ly6SF は、GPI アンカー型膜結合タンパク質あるいは分泌型タンパク質として存在する。GPI アンカー型 Ly6SF については、その複数が nAChR に対して阻害作用をもつことが報告されている (Lynx1, Lynx2, Ly6H など)。一方で、Ly6SF 分子のうち分泌型タンパク質として最初に同定された SLURP-1 は、 $\alpha 7$ 型 nAChR に対してポジティブ・アロステリック・モジュレーター (PAM) として作用することが報告されている。我々は、SLURP-1 の抗体を作製してラットおよびマウス組織での発現部位の詳細な検討を行ったところ、一次知覚神経、皮膚、肺、網膜、角膜などで強い発現を認めている。

また、SLURP-1 は、皮膚の慢性的な炎症や角化の進行により、紅斑や鱗屑の形成を特徴とする遺伝性角化症 Mal de Meleda 病 (MDM 病) の原因遺伝子であることが知られている。SLURP-1 は、これまでの解析によりケラチノサイトにおける重要な増殖分化の因子であり、皮膚の恒常性維持にとって重要であることは知られているが、尋常性乾癬などの発症率の高い皮膚疾患との関連性については未だ明らかではない。そこで我々は SLURP-1 の尋常性乾癬への関係性について乾癬モデルマウスを用いて検討した。さらに、正常ヒト表皮角化細胞 (NHEK 細胞) をモデルとし、SLURP-1 の発現制御機構を解析した。

イモキモド (IMQ) 塗布による乾癬マウスモデルでは、紅斑や鱗屑、角質の肥

厚といった乾癬と同様の症状が確認された (Fig. 1A)。また、それに伴い SLURP-1 は mRNA およびタンパク質レベルにおいて有意な発現増加が確認された (Fig. 1B, C)。IL-22 は乾癬の病変部位ならびに血清での発現上昇が確認されているが、本モデルにおいても、その発現上昇が確認された (Fig. 1C)。

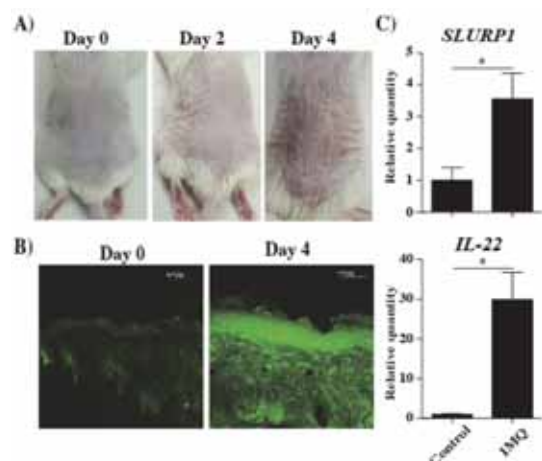


Fig. 1. 乾癬モデルマウスにおける SLURP-1 の発現変化

A) IMQ 処理 2 日および 4 日後のマウス背中央皮膚の表現系。B, C) 乾癬モデルマウスの病変部位における SLURP-1 および IL-22 の発現変化. *, $p < 0.05$. $n=4$.

乾癬病変での増加が報告されている各種炎症性サイトカイン、IL-1 β 、IL-17A、IL-22、TNF- α および IFN- γ のうち、IL-22 のみが NHEK 細胞の SLURP-1 発現を有意に増加させた。また、IL-22 は濃度依存性に SLURP-1 の発現を誘導した。IL-22 による SLURP-1 の発現が IL-22 シグナルの直接的な影響か間接的な影響かを検討するために、RNA 合成阻害剤であるアクチノマイシン D、或いはタンパク質合成阻害剤であるシクロヘキシミド存在下での作用を検討した。アクチノマイシン D は IL-22 による SLURP-1 の発現誘導を抑制したが、シクロヘキシミドは効果がなかった。

IL-22 はケラチノサイトの増殖や上皮の肥厚を制御するだけでなく、Defensin や S100A などの抗菌タンパク質の産生を誘導することが報告されている。そこで、SLURP-1 の抗菌活性を黄色ブドウ球菌と大腸菌を用いて検討したところ、SLURP-1 は黄色ブドウ球菌の増殖を有意に抑制した。

これまでに我々は、SLURP-1 は T 細胞から分泌された ACh の作用を増強し、 $\alpha 7$ nAChR を介して T 細胞の機能的分化を誘導することで免疫機能調節に関与することを示してきた。一方で我々は、SLURP-1 は皮膚の炎症性疾患で発現上昇が見られる IL-22 により発現制御を受けることを見出した。さらに、SLURP-1 は、炎症性皮膚疾患の病態形成に関与する黄色ブドウ球菌に対して抗菌活性を有することを見出した。以上の結果は、SLURP-1 は皮膚の恒常性維持や病態に重要な因子として、 $\alpha 7$ nAChR の PAM として作用するとともに、抗菌活性を

介して皮膚疾患の病態形成に関与することを示している。

(研究期間終了後の展望)

本研究により、**SLURP-1** が尋常性乾癬の病態に関与するとの知見を得た。また実験の過程で、**SLURP-1** タンパク質の大量精製系を構築するに至った。これにより、動物皮膚への **SLURP-1** の投与実験が可能となり、創薬ターゲットとしての検証への道が拓けると考えられる。世界的に見ても、本領域の研究停滞の一因は、活性標品が容易には得られなかったことによるため、我々の **SLURP-1** 大量精製系の意義は大きいと考えられる。今後、**SLURP-1** の *in-vivo* 投与実験により、ケラチノサイトや免疫細胞に対する作用の検討を行う予定である。

(研究成果)

1. Morisaki, Y., Niikura, M., Watanabe, M., Onishi, K., Tanabe, S., Moriwaki, Y., Okuda, T., Ohara, S., Murayama, S., Takao, M., Uchida, S., Yamanaka, K. and Misawa, H. Selective Expression of Osteopontin in ALS-resistant Motor Neurons is a Critical Determinant of Late Phase Neurodegeneration Mediated by Matrix Metalloproteinase-9. *Sci. Rep.*, 6, 27354 (2016)
2. Moriwaki, Y., Takada, K., Nagasaki, T., Kubo, N., Ishii, T., Kose, K., Kageyama, T., Tsuji, S., Kawashima, K. and Misawa, H. IL-22/STAT3-induced increases in SLURP1 expression within psoriatic lesions exerts antimicrobial effects against *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*, 10: e0140750 (2015)
3. Moriwaki, Y., Takada, K., Tsuji, S., Kawashima, K. and Misawa, H. Transcriptional regulation of SLURP2, a psoriasis-associated gene, is under control of IL-22 in the skin: A special reference to the nested gene LYNX1. *Int. Immunopharmacol.*, 29: 71-75 (2015)
4. Kawashima, K., Fujii, T., Moriwaki, Y., Misawa, H. and Horiguchi, K. Non-neuronal cholinergic system in regulation of immune function with a focus on $\alpha 7$ nAChR. *Int. Immunopharmacol.*, 29, 127-134 (2015)
5. Fujii, T., Horiguchi, K., Sunaga, H., Moriwaki, Y., Misawa, H., Kasahara, T., Tsuji, S. and Kawashima, K. SLURP-1, an endogenous $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor allosteric ligand, is expressed in CD205(+) dendritic cells in human tonsils and potentiates lymphocytic cholinergic activity. *J. Neuroimmunol.*, 267, 43-49 (2014)

消化器がん幹細胞を標的とした新たな核酸医薬およびエピジェネティクス医薬の開発

薬物治療学講座：齋藤英胤、齋藤義正

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

近年、新たな幹細胞のマーカーとして Lgr5 が注目されている。オルガノイド培養法は EGF や R-spondin 1 などの幹細胞維持に必須な因子を含む無血清培地で 3 次元培養を行うことで、Lgr5 陽性の幹細胞を含む組織構造体（オルガノイド）を *in vitro* で培養・維持する画期的な技術である。個々の患者のがん組織から樹立したオルガノイドは、*in vitro* で薬剤感受性スクリーニングなどを行う上で極めて強力な研究ツールになると考えられる。図 1 に示す通り、我々は *Apc^{Min}* マウス由来の腸管腫瘍からオルガノイドを樹立し、DNA メチル化阻害薬が免疫応答遺伝子の活性化を介して抗腫瘍効果を発揮することを報告した (Saito Y et al. *Sci Rep.* 6, 25311, 2016)。

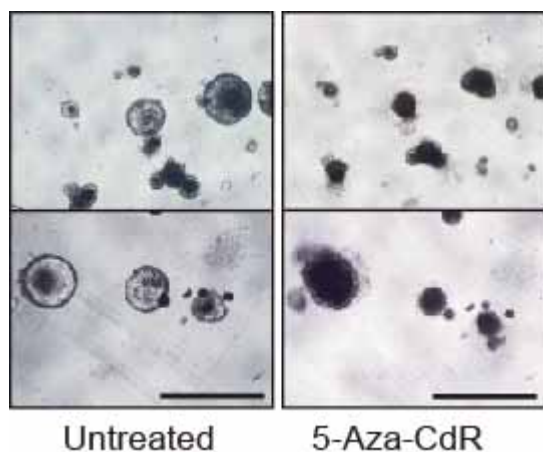


図 1
Apc^{Min} マウス腸管腫瘍由来オルガノイド
に対する DNA メチル化阻害薬
(5-Aza-CdR) の増殖抑制効果
(スケールバーは 1000 μ m)

さらに、胆道・膵臓がんの手術検体を用いて、複数の肝内胆管がんおよび膵臓がん症例から、オルガノイド培養技術によりがん幹細胞を永続的に培養・維持することに成功している（論文投稿準備中）。現在、安定的に培養・維持出来る肝内胆管がんおよび膵臓がん由来のオルガノイドを複数例樹立している。

マイクロ RNA は長さ 21-25 塩基程度の小さなノンコーディング RNA であり、非常に安定性が高く、がん細胞において著明な発現変化が認められるため、国内外で創薬の標的として大きな注目を集めている。マイクロ RNA は元々生体内に存在するため、内在性の siRNA とも考えられており、従来の外来性 siRNA な

どを用いた遺伝子治療よりも安全性の点で格段に優れている。さらに1つのマイクロ RNA が複数の標的がん遺伝子を抑制するため、相乗的抗腫瘍効果が期待できる。我々はがん抑制マイクロ RNA の1つである *miR-34a* が、がん幹細胞のマーカーである CD44 や Notch ならびにがん遺伝子である CDK4、CDK6、Myc 等を同時に抑制することから、がん幹細胞において極めて高い増殖抑制効果を示すことを報告した (Saito Y et al. *J Clin Med.* 4, 1951, 2015)。

これまでに樹立した肝内胆管がんオルガノイドに、GFP または puromycin 耐性遺伝子を含むレンチウイルスベクターを用いて *miR-34a* を導入する実験を行い、*miR-34a* を強制発現させると、胆管がんオルガノイドの増殖が著明に抑制されることを確認している。

(研究期間終了後の展望)

今後、臨床応用に展開するため、Lgr5、CD44、CD133 などのがん幹細胞マーカーを標的としたリガンドを付与したナノキャリアを合成し、*miR-34a* や *let-7* などの主要ながん抑制マイクロ RNA を内封することで、がん幹細胞に対してより特異性の高い、効果的な Drug Delivery System (DDS) 製剤を開発する。*miR-34a* および *let-7* などのがん抑制マイクロ RNA を封入し、がん幹細胞を標的とした DDS 製剤は、全く新しい核酸医薬であり、従来の抗腫瘍薬に比べ、非常に効果的であり、安全面においても優れていると考えられる。*miR-34a* や *let-7* などを封入したナノキャリアをがん幹細胞に特異的に送達することが可能になれば、これまでにない画期的な胆道・膵臓がんに対する核酸医薬の開発につながることを期待される。

胆道・膵臓がんオルガノイドを安定して培養・維持するシステムを確立し、個々の患者に最適な DDS 製剤の薬効評価などを行うことで、革新的な個別化治療の基盤の確立を目指す。開発に成功すれば、将来的に胆道・膵臓がん患者の5年生存率などの治療成績が格段に向上し、再発予防、患者 QOL の改善、さらには医療費の大幅なコスト削減などの効果も期待される。

(研究成果)

1. Saito Y, Nakaoka T, Sakai K, Muramatsu T, Toshimitsu K, Kimura M, Kanai T, Sato T, Saito H. Inhibition of DNA methylation suppresses intestinal tumor organoids by inducing an anti-viral response. *Sci Rep.*, 6, 25311 (2016).
2. Saito Y, Serizawa H, Kato Y, Nakano M, Nakamura M, Saito H, Suzuki H,

- Kanai T. First-line eradication for *Helicobacter pylori*-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol.*, 21, 13548 (2015).
3. Saito Y, Nakaoka T, Saito H. microRNA-34a as a Therapeutic Agent against Human Cancer. *J Clin Med.*, 4, 1951 (2015).
 4. Saito Y. Alterations of epigenetics and microRNAs in cancer and cancer stem cell. *Front Genet.*, 5, 283 (2014).
 5. Takaki Y, Saito Y, Takasugi A, Toshimitsu K, Yamada S, Muramatsu T, Kimura M, Sugiyama K, Suzuki H, Arai E, Ojima H, Kanai Y, Saito H. Silencing of microRNA-122 is an early event during hepatocarcinogenesis from nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Sci.*, 105, 1254 (2014).
 6. Hibino S, Saito Y, Muramatsu T, Otani A, Kasai Y, Kimura M, Saito H. Inhibitors of enhancer of zeste homologue 2 (EZH2) activate tumor suppressor microRNAs in human cancer cells. *Oncogenesis.*, 3, e104 (2014).
 7. Saito Y, Saito H, Liang G, Friedman JM. Epigenetic alterations and microRNA misexpression in cancer and autoimmune diseases: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 47, 128 (2014).
 8. Sugiyama K, Ebinuma H, Nakamoto N, Sakasegawa N, Murakami Y, Chu PS, Usui S, Ishibashi Y, Wakayama Y, Taniki N, Murata H, Saito Y, Fukasawa M, Saito K, Yamagishi Y, Wakita T, Takaku H, Hibi T, Saito H, Kanai T. Prominent steatosis with hypermetabolism of the cell line permissive for years of infection with hepatitis C virus. *PLoS One.*, 9, e94460 (2014).

miRNA を標的とした新規抗がん剤の探索

衛生化学講座：田村悦臣、多胡めぐみ

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

miRNA は、遺伝子の転写後発現を抑制する機能を持つため、miRNA の発現変動が、細胞の分化、増殖、アポトーシスなど様々な生命現象に深く関与することが明らかにされている。

一方、多くの疫学研究により、コーヒーの習慣的な飲用が、大腸がんをはじめとする様々ながんの発症を予防する効果があることが報告されている。私達は、コーヒーによる大腸がん発症の予防効果を分子レベルで理解することをめざし、ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞を用いて、コーヒー豆抽出液による増殖抑制の分子機構を解析してきた。その中で、コーヒー豆抽出液を添加した Caco-2 細胞では、がん遺伝子 K-Ras を標的とする 2 種類の miRNA (miR-30c, miR-96) の発現が誘導されることを見出した (図 1)。実際、コーヒー豆抽出液を添加した Caco-2 細胞では、K-Ras mRNA および K-Ras タンパク質の発現が抑制されていた (図 2)。さらに、KRAS 遺伝子に変異を持つ大腸がん細胞株 HCT116 においても、コーヒー豆抽出液は、変異 K-Ras の発現を mRNA およびタンパク質レベルで低下した。また、コーヒー豆抽出液により、HCT116 細胞の増殖能が抑制された。以上の結果より、コーヒー豆抽出液は、miR-30c, miR-96 の発現を誘導することにより、K-Ras の発現低下を介して、大腸がん細胞の増殖能を

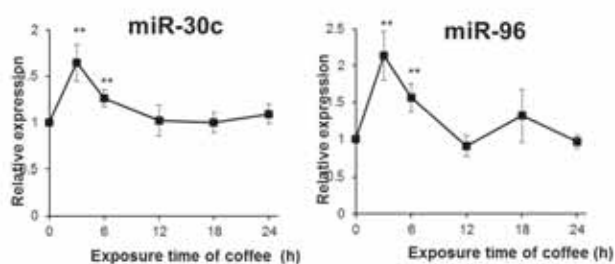


図1 コーヒー豆抽出液によるmiR-30c、miR-96の発現誘導

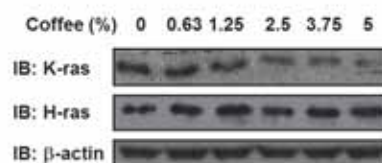


図2 コーヒー豆抽出液によるK-Rasの発現低下

抑制することが示唆された。

また、私達は、慢性骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の原因遺伝子産物として同定されたチロシンキナーゼ Janus kinase 2 (JAK2) の点変異体 (V617F) のシグナル伝達経路を解析することにより、MPN の発症機序の解明をめざしている。これまでに、JAK2V617F 変異体を発現した Ba/F3 細胞 (VF-Ba/F3) では、RNA ヘリカーゼである DDX5 の発現が誘導されることを見出している。DDX5 は、

エストロゲン受容体 (ER)、MyoD, p53 などの転写因子のコアクチベーターとして機能するだけでなく、近年、核内で Drosha と複合体を形成し、pri-miRNA から pre-miRNA の生成に寄与することが報告された。shRNA を用いて DDX5 をノックダウンした VF-Ba/F3 細胞では、増殖能や腫瘍形成能が有意に抑制され、転写因子 STAT5 やキナーゼ JNK や Akt の活性化が顕著に阻害された。したがって、JAK2V617F 変異体は、DDX5 の発現誘導を介して、発がんシグナルを活性化することが示唆された (図 3)。現在、miRNA アレイ解析を行っており、VF-Ba/F3 細胞における DDX5 の発現誘導による miRNA の発現制御について検討している。

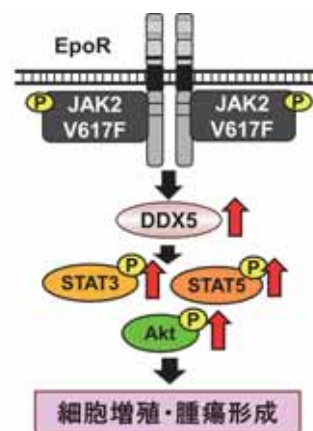


図3 JAK2V617F変異体によるDDX5を介した発がん誘導機構

(研究期間終了後の展望)

コーヒー豆抽出液による miR-30c, miR-96 の発現誘導の分子機構に関しては不明であるため、今後は、これらの miRNA の発現を誘導するコーヒー含有成分を探索することにより、詳細な発現制御機構の解明をめざす。また、コーヒー豆抽出液の添加により発現が変動した他の miRNA の発現制御機構および機能を解析していく予定である。

今回の研究で明らかになった JAK2V617F 変異体が誘導する発がんシグナルにおける DDX5 の役割を理解するために、DDX5 による STAT5、JNK、Akt の活性化機構を解析することを計画している。また、JAK2V617F 変異体発現細胞における DDX5 により発現制御を受ける miRNA を同定し、miRNA の標的遺伝子産物の役割を解析する予定である。

(研究成果)

1. Nakayama, T., Funakoshi-Tago, M. and Tamura, H. Coffee reduces KRAS expression in Caco-2 human colon carcinoma cells via regulation of miRNAs. *Oncology Letters*, (in press)
2. Takahashi, K., Funakoshi-Tago, M., Takaoka, M., Kakio, S., Kobat, K. and Tamura, H. Roasted coffee induces aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3)

- expression in human prostate cancer LNCaP cells associated with Nrf2 activation. *Oncology Letters*, (in press)
3. Ohta, S., Tago, K., Funakoshi-Tago, M., Matsugi, J. and Yanagisawa, K. Intracellular NF-HEV/IL-33 harbors essential roles in Ras-induced cellular transformation by contributing to cyclin D1 protein synthesis. *Cell Signal.*, 28, 1025-1036 (2016)
 4. Tago, K. and Funakoshi-Tago, M. DDX5 is a novel targeting protein of tumor suppressor ARF. *Seikagaku.*, 88, 207-210 (2016)
 5. Funakoshi-Tago, M., Hattori, T., Ueda, F., Tago, K. Ohe, T., Mashino, T. and Tamura, H. A prolin-type fullerene derivative inhibits adipogenesis by preventing PPAR γ activation. *Biochemistry and Biophysics Reports.*, 5, 259-265 (2016)
 6. Kakio, S., Nakazawa, Y., Funakoshi-Tago, M. and Tamura, H. Coffee modulates the function of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neuroscience & Medicine.*, 6, 165-174 (2015)
 7. Ueda, F., Iizuka, K., Tago, K., Narukawa, Y., Kiuchi, F., Kasahara, T., Tamura, H. and Funakoshi-Tago, M. Nepetaefuran and leonotinin isolated from *Leonotis nepetaefolia* R. Br. potently inhibit the LPS signaling pathway by suppressing the transactivation of NF- κ B. *Int Immunopharmacol.*, 28, 967-976 (2015)
 8. Shimizu, M., Hashiguchi, M., Shiga, T., Tamura, H. and Mochizuki, M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS One.*, 10, e0139795 (2015)
 9. Tago, K., Funakoshi-Tago, M., Itoh, H., Furukawa, Y., Kikuchi, J., Kato, T., Suzuki, K. and Yanagisawa, K. Arf tumor suppressor disrupts the oncogenic positive feedback loop including c-Myc and DDX5. *Oncogene.* 34, 314-322 (2015)
 10. Funakoshi-Tago, M., Tsukada, M., Watanabe, T., Mameda, Y., Tago, K., Ohe, T., Nakamura, S., Mashino, T., Kasahara, T. Effect of chemical modification on the ability of pyrrolidinium fullerene to induce apoptosis of cells transformed by JAK2 V617F mutant. *Int Immunopharmacol.* 20, 258-263 (2014)
 11. Aoyagi, R., Funakoshi-Tago, M., Fujiwara, Y. and Tamura, H. Coffee inhibits adipocyte differentiation via inactivation of PPAR γ . *Biol Pharm Bull.* 37, 1820-1825 (2014)

ABC トランスポーター阻害薬の創製とその効能評価

化学療法学講座：杉本芳一、野口耕司、片山和浩

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

ABC トランスポーターは能動的に生理活性物質や低分子化合物、アミノ酸等を輸送する膜タンパク質であり、正常細胞における恒常性の維持に貢献している。なかでも P-糖タンパク質 (P-gp) / ABCB1 や BCRP / ABCG2、MRP1 / ABCC1 などは薬物排出トランスポーターとして知られており、その発現は基質薬物の効果と副作用発現に強い相関を示す。がん細胞ではこれらの機能を活用し、抗がん剤に対する耐性を獲得している。実際に抗がん剤に耐性化したがんではこれらのトランスポーター発現の亢進が認められ、臨床上、大きな問題になっている。こうした背景から、我々は薬物排出トランスポーターの機能制御と発現制御に関する理解を深め、抗がん剤の効果と副作用予測、また創薬ターゲットとしての可能性について研究を進めてきた。

前述の薬物排出トランスポーターの中で、抗がん剤耐性と P-gp 発現の相関は最もよく知られている。そこで本研究では P-gp の発現制御機構を検討し、それを基盤として創薬に繋げることを目標にした。以前に行ったスクリーニングでは、MAPK/ERK kinase (MEK) 阻害薬が P-gp の発現を低下させることを見出した。この分子機構を解明するために P-gp の分解制御機構について検討したところ、ユビキチン E3 リガーゼ複合体 SCF^{Fbx15} がユビキチン連結酵素 UBE2R1 と P-gp との橋渡しになり、P-gp は UBE2R1 によりユビキチン化されてプロテアソームで分解を受けることを明らかにした。この研究成果は、本プロジェクトのキックオフミーティングで報告し、*Cancer Science* 誌に論文報告した。

その後、P-gp 発現における MAPK シグナル系とユビキチン化酵素の関連について検討を重ねた結果、RSK が UBE2R1 をリン酸化し、UBE2R1 の自己ユビキチン化とプロテアソームでの分解を促進することを見出した。この UBE2R1 の発現減少により P-gp のユビキチン化は抑制された。一方、MEK 阻害薬や RSK 阻害薬は UBE2R1 の発現を増大させ、P-gp の基質抗がん剤であるビンクリスチンやドキソルビシンによる細胞死誘導を増強させることが明らかになった。

本プロジェクトの目的である「ABC トランスポーター阻害薬の創製とその効能評価」に対して、MEK 阻害薬や RSK 阻害薬がその候補の一つになり得ることを示すことができた。また、本研究では、日本で既に承認を受けている MEK 阻害薬

trametinibがP-gpの発現低下とそれに起因する抗がん剤耐性を克服することも確認できており、今後はP-gp 阻害薬としての臨床開発へとシフトしていく段階にある。

(研究期間終了後の展望)

MAPK シグナル系はがん細胞において比較的特異的に、かつ異常活性化している増殖シグナル系である。その中核を担う MEK に対する阻害薬 trametinib や、2015 年に米国で承認された combimetinib は BRAF 変異を有するメラノーマに対して高い治療効果を示している。これらの MEK 阻害薬は現在のところ、メラノーマに対してのみの承認であるが、P-gp 阻害薬として適用が拡大されれば、様々ながん種において抗がん剤耐性を克服でき、同時にがんの増殖阻害も期待することができる。

今後は MEK 阻害薬が P-gp 発現による抗がん剤耐性を克服し得るかを、動物実験を通して検討し、*in vivo*における効能を評価していく必要がある。その上で、企業と連携して MEK 阻害薬を P-gp 阻害薬として開発していくことを目指す。また、MEK 阻害薬より RSK 阻害薬の方が UBE2R1 の発現増大に対する影響が大きいことが本研究で示されたことから、RSK 阻害薬は P-gp 阻害薬としてより強い効果を発揮するものと期待される。現状では RSK 阻害薬は臨床開発されていないので、RSK 阻害薬の開発にも注力していく。

(研究成果)

1. Kondo, S., Hongama, K., Hanaya, K., Yoshida, R., Kawanobe, T., Katayama, K., Noguchi, K. and Sugimoto, Y. Upregulation of cellular glutathione levels in human ABCB5- and murine Abcb5-transfected cells. *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 16: 37 (2015)
2. Saeed, M., Jacob, S., Sandjo, L., Sugimoto, Y., Khalid, H., Opatz, T., Thines, T. and Efferth, T. Cytotoxicity of the sesquiterpene lactones neoambrosin and damsine from *Ambrosia maritima* against multidrug-resistant cancer cells. *Front. Pharmacol.*, 6: 267 (2015)
3. Saeed, M.E., Abdelgadir, H., Sugimoto, Y., Khalid, H.E. and Efferth, T. Cytotoxicity of 35 medicinal plants from Sudan towards sensitive and multidrug-resistant cancer cells. *J. Ethnopharmacol.*, 174: 644-658 (2015)
4. Katayama, K., Noguchi, K. and Sugimoto, Y. Regulations of

- P-glycoprotein/ABCB1/MDR1 in human cancer cells. *New J. Sci.*, 2014: 476974 (2015)
5. Saeed, M., Kadioglu, O., Khalid, H., Sugimoto, Y. and Efferth, T. Activity of the dietary flavonoid, apigenin, against multidrug-resistant tumor cells as determined by pharmacogenomics and molecular docking. *J. Nutr. Biochem.*, 26: 44-56 (2015)
 6. Hamm, R., Sugimoto, Y., Steinmetz, H. and Efferth, T. Resistance mechanisms of cancer cells to the novel vacuolar H⁺-ATPase inhibitor archazolid B. *Invest. New Drugs*, 32: 893-903 (2014)
 7. Saeed, M., Khalid, H., Sugimoto, Y. and Efferth, T. The lignan, (-)-sesamin reveals cytotoxicity toward cancer cells: Pharmacogenomic determination of genes associated with sensitivity or resistance. *Phytomedicine*, 21: 689-696 (2014)
 8. Katayama, K., Yamaguchi, M., Noguchi, K. and Sugimoto, Y. Protein phosphatase complex PP5/PPP2R3C dephosphorylates P-glycoprotein/ABCB1 and down-regulates the expression and function. *Cancer Lett.*, 345: 124-131 (2014)

アミノ酸トランスポーターをターゲットとした DDS および創薬バイオマーカー探索のための蛍光プローブの開発

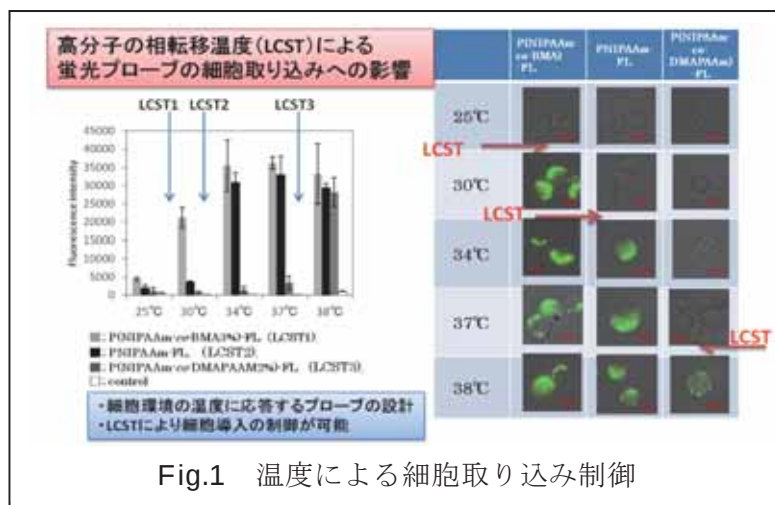
創薬物理化学講座：金澤秀子，蛭田勇樹

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

これまで、温度や pH などの外部環境に応答して薬物放出や細胞導入制御が可能な高分子を開発しその応用について検討してきた。本研究では、高分子鎖中にアミノ酸誘導体を導入することにより分子認識能を向上させた高分子を設計し、正常細胞とがんなどの病態細胞を蛍光イメージングにより見分けることを目的とし、アミノ酸トランスポーター1 (L-type amino-acid transporter 1; LAT1) を標的とした蛍光プローブの開発を目指した。

LAT1 は、細胞増殖に必須なアミノ酸をがん細胞に供給する役割を担い、非小細胞性肺がん、脳腫瘍、前立腺がん、乳がんにおいて、LAT1 の高発現群は予後不良であり、がんの悪性度と LAT1 の発現が関連することが示唆されている。これらのトランスポーターの可視化プローブはこれまでになく、創薬研究において治療の分子標的としてだけでなく、疾患選択的な薬物移行の機構解明のためにも重要である。本研究では、がん細胞選択的性の付与を目的として phenylalanine や tyrosine 等のアミノ酸誘導体を導入した機能性高分子を分子設計し、LAT1 等をターゲットとしたがん細胞特異的なイメージングを目指した。

温度応答性高分子 poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) を基盤とし、温度及び pH に応答して蛍光シグナルが変化し、さらに温度による親水/疎水性変化に応じて細胞取り込みを制御可能な環境応答型蛍光ポリマーを開発した。これまでに、pH や温度のわずかな違いで細胞を可視化することに成功している (Fig.1) [研究成果論文 7, 9]。また、PNIPAAm 共重合体に膜融合性脂質である DOPE を結合したバイオハイブリッドポリマーを用いた蛍光プローブ



ブを作成し、培養細胞を用いた *in vitro* 実験では、ポリマーの LCST に応じて細胞導入効率が顕著に変化し、マイクロインジェクションを用いず非侵襲的な細胞取り込み制御が可能であることを確認している[研究成果論文 6]。

LAT1 は、がん細胞特異的に高発現し、シグナル因子でもあるロイシンを含む多くの必須アミノ酸を輸送し、がん細胞に必須な栄養を供給する重要なトランスポーターである。Na⁺非依存的ロイシン取り込みの阻害薬として知られる 2-aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid (BCH) は、低親和性の LAT1 阻害薬である。HeLa 細胞において LAT1 経由で取り込まれる L-[³H]-leucine の取り込み阻害効果について阻害実験を行い、LAT1 特異性を評価した。BCH をポジティブコントロールとして比較した結果、L-[³H]-leucine 細胞内取り込みはアミノ酸誘導体ポリマーによって有意に阻害されることが確認され、今回開発したポリマーは LAT1 との親和性があることが示唆された。また、阻害効果が高いポリマーに蛍光基を付加し、蛍光ポリマーを作製した。作製した蛍光ポリマーの HeLa cell 及び HEK293 cell における取り込みを、蛍光顕微鏡により観察した。Phenylalanine 誘導体と比較して tyrosine 誘導体ポリマーの方が強い阻害効果を示した。これは LAT1 の基質認識の機序として、 α -アミノ基と α -カルボキシル基による正電荷と負電荷が重要であり、N-メチル化やエステル化されたアミノ酸は基質としての活性を失うという報告と一致する。

(研究期間終了後の展望)

本研究により、温度応答性ポリマーを基盤とした蛍光プローブは細胞周囲の温度や pH のわずかな違いで細胞取り込みを制御できることが明らかとなった。アミノ酸誘導体導入ポリマーによりアミノ酸トランスポーターを標的とした新しいターゲティングプローブやナノキャリア表面へ修飾することにより DDS としての応用が期待される。

(研究成果)

1. Nagase K., Kobayashi J., Kikuchi A., Akiyama Y., Kanazawa H. and Okano T. Protein separations via thermally responsive ionic block copolymer brush layers. *RSC Advances*, 6, 26254 (2016)

2. Hiruta Y., Kanazashi R., Ayano E., Okano T. and Kanazawa H. Temperature-responsive molecular recognition chromatography using phenylalanine and tryptophan derived polymer modified silica beads. *Analyst*, 141, 910 (2016)
3. Nagase K., Kobayashi J., Kikuchi A., Akiyama Y., Kanazawa H. and Okano T. Thermoresponsive Hydrophobic Copolymer Brushes Modified Porous Monolithic Silica for High-Resolution Bioseparation. *RSC Advances*, 5, 66155 (2015)
4. Hiruta Y., Nagumo Y., Miki A., Okano T. and Kanazawa H. Effects of Terminal Group and Chain Length on Temperature-Responsive Chromatography Utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide) Synthesized via RAFT Polymerization. *RSC Advances*, 5, 73217 (2015)
5. Akimaru M., Okubo K., Hiruta Y. and Kanazawa H. Temperature-responsive Solid-phase Extraction Column for Biological Sample Pretreatment. *Anal. Sci.*, 31(9), 881 (2015)
6. Yamada A., Hiruta Y., Wang J., Ayano E. and Kanazawa H. Design of Environmentally Responsive Fluorescent Polymer Probes for Cellular Imaging. *Biomacromolecules*, 16, 2356 (2015).
7. Hiruta Y., Nagumo Y., Suzuki Y., Funatsu T., Ishikawa Y. and Kanazawa H. The effects of anionic electrolytes and human serum albumin on the LCST of poly(*N*-isopropylacrylamide)-based temperature-responsive copolymers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 132, 299 (2015)
8. Okada F., Akiyama Y., Kobayashi J., Ninomiya H., Kanazawa H., Yamato M. and Okano T. Measurement of the dynamic behavior of thin poly(*N*-isopropylacrylamide) hydrogels and their phase transition temperatures measured using reflectometric interference spectroscopy. *J. Nanopart. Res.*, 17, 148 (2015)
9. Hiruta Y., Funatsu T., Matsuura M., Wang J., Ayano E. and Kanazawa H. pH/temperature-responsive fluorescence polymer probe with pH-controlled cellular uptake. *Sensors and Actuators B*, 207, 724 (2015)
10. Hiruta Y., Shimamura M., Matsuura M., Maekawa Y., Funatsu T., Suzuki Y., Ayano E., Okano T. and Kanazawa H. Temperature-Responsive Fluorescence Polymer Probes with Accurate Thermally Controlled Cellular Uptakes. *ACS Macro Letters*, 3, 281 (2014)
11. Nagase K., Kobayashi J., Kikuchi A., Akiyama Y., Kanazawa H. and Okano T. Monolithic Silica Rods Grafted with Thermoresponsive Anionic Polymer Brushes for High-Speed Separation of Basic Biomolecules and Peptides. *Biomacromolecules*, 15(4), 1204 (2014)
12. Nagase K., Geven M., Kimura S., Kobayashi J., Kikuchi A., Akiyama Y., Grijpma D. W., Kanazawa H. and Okano T. Thermoresponsive Copolymer Brushes Possessing Quaternary Amine Groups for Strong Anion-Exchange Chromatographic Matrices. *Biomacromolecules*, 15, 1031 (2014)
13. Ayano E., Suzuki Y., Nishio T., Nagata Y., Kanazawa H., Nagase K. and Okano T. Liquid Chromatography-Mass Spectrometric Analysis of Dehydroepiandrosterone and Related Steroids Utilizing a Temperature-Responsive Stationary Phase. *Chromatography*, 35, 131 (2014)

和漢薬・漢方薬と西洋医薬の併用における適正性の判定に必要なバイオマーカー探索

医療薬学部門（旧医療薬学センター）：中村智徳、鈴木小夜、青森 達、
大塚尚子、地引 綾、高木彰紀

（研究の現在までの進捗状況および達成度）

<平成 26 年度>

平成 25 年度より群馬大学医学部附属病院薬剤部および同院和漢診療科と共に開始した共同研究「和漢薬と西洋薬との併用における適正使用に向けた臨床薬理学的研究」で、当部門所属の 6 年次学部生を短期間派遣してカルテ調査をさせ、群馬大学病院にて大建中湯が処方された患者（378 症例）の連結不可能匿名化された診療情報から、診療科、主傷病名および併用薬剤の集計を行い、大建中湯の使用実態を調査した。処方例の多かった胃癌、大腸癌の手術後にガスモチン単剤もしくはガスモチンと大建中湯を併用した患者 46 名を対象とし、術後の経過を 2 群間で比較した。

結果として、大建中湯を最も多く処方した診療科は消化器外科であり、主傷病名の上位の 2 疾患は胃癌および大腸癌であった。併用された消化器系治療薬はガスモチン、オメプラール、ラキソベロン、ミヤ BM およびマグラックスなどが挙げられた。単剤群と併用群との比較では、嘔吐は併用群で有意に高く、在院日数、手術後の在院日数も有意に長かった。また、大建中湯はガスモチンの単剤治療で効果不十分な場合に追加で処方されていた。排便症状、嘔吐症状および腹痛症状は併用により改善の傾向が見られた。なお本結果については、日本薬学会第 135 年会（神戸）にてポスター発表した（平成 27 年 3 月 26 日）。

<平成 27 年度>

新たに慶應義塾大学医学部漢方医学センターとの共同研究を開始し、当該研究グループの臨床研究課題「自動問診システムと診療録情報を用いた後ろ向き観察研究による漢方診断予測システムの構築」に共同研究者として中村が加わり、当部門所属の 2 名の 6 年次学部生を漢方医学センター派遣している。本研究課題の一環として、以下の 2 研究課題に取り組み、現在に至っている。

- 1) 偽アルドステロン症の予測因子 についての診療録調査
- 2) グリチルリチン製剤使用患者に おける偽アルドステロン症発症と 直接ビリルビン値高値の関連に ついての後ろ向き観察研究

漢方薬の約7割に含まれる甘草によって引き起こされる偽アルドステロン症は、甘草の服用量が多い患者で発症頻度が高いとされてきたが、近年の調査では、甘草服用量が少量の場合にも重篤な偽アルドステロン症の発症が報告されている。

その原因として、偽アルドステロン症の発症に、肝臓の多剤耐性関連タンパク質 (MRP2) の機能不全により、3-モノグルクロニルグリチルレチン酸 (3MGA) の増大が関与していることが牧野らにより報告された (*Drug Metab Dispos* 2008; *J Pharmacol Exp Ther.* 2012)。

MRP2 機能不全のマーカーとしては、直接ビリルビン値があり、3MGA よりも測定しやすく、測定も安価であるが、偽アルドステロン症と直接ビリルビン値との関係を検討した報告はない。また、偽アルドステロン症の主要所見である低カリウム血症と直接ビリルビン高値との関係も検討した報告はない。

そこで本研究では、2008年5月から2016年3月までの間に、慶應義塾大学病院漢方医学センターを受診し、甘草含有の漢方方剤を服用した患者 (233名：男性57名、女性186名：平均年齢 52.0 ± 16.2 歳) の血中カリウム値と、血中直接ビリルビン値をカルテ調査し、低カリウム血症と直接ビリルビン高値との関連性の有無について調査した。

結果として、3名の患者に低カリウム血症が見られ、そのうち2名では明らかに直接ビリルビン高値が相関づけられた。なお本結果については、日本東洋医学会と和漢医薬学会の合同学術誌である *Traditional & Kampo Medicine* に受理された (平成28年7月27日)。

(研究期間終了後の展望)

今後も慶應義塾大学医学部漢方医学センターとの共同研究を発展させ、甘草に起因する偽アルドステロン症の診断マーカー探索と、その発症機序をより明確化し、対応手段の創出に繋げていきたい。

また、慶應病院での和漢薬と西洋薬との併用事例について膨大なデータから解析を進め、今日の医療における東西医薬品併用の科学的根拠について様々な知見を発信していきたい。

(研究成果)

1. Yoshino, Tetsuhiro; Nakamura, Haruka; Sano, Megumi; Horiba, Yuko; Nakamura, Tomonori; Watanabe, Kenji: Elevated Direct Bilirubin - Possible Predictors for Pseudoaldosteronism: A Case-Control Study. *Traditional & Kampo Medicine*, accepted in July 27, 2016.

致死性造血器腫瘍克服のための標的分子探索および創薬研究

病態生理学講座：服部 豊

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

造血器腫瘍は、手術に依らないで薬物治療のみにより治癒可能な数少ない悪性腫瘍である。実際、急性白血病や悪性リンパ腫では、化学療法により多数の症例が治癒可能となってきた。しかし、多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群(MDS)は、未だに治癒のありえない難治性造血器腫瘍である。近年、サリドマイド誘導体(免疫調節薬, IMiDs)やプロテアソーム阻害薬の登場により骨髄腫の予後は明らかに改善した。しかし、TP53 遺伝子欠失などの遺伝子異常を有する症例はハイリスク骨髄腫とよばれ、生存期間は 3 年に満たない。その理由として髄外病変形成は重要であり、その分子機構の解明と克服薬開発は急務である。

我々は、自らが樹立した MUM24 を含む日本人患者由来の骨髄腫細胞株パネルを有している。このうち t(4;14)転座や TP53 遺伝子欠失を有するハイリスク患者由来の細胞は、SCID マウスに皮下髄外病変を形成し、上皮間葉移行(EMT)関連遺伝子が発現していることを見出した。すなわち、造血細胞においても上皮間葉移行が起き、それが髄外病変形成に重要な役割を果たしていると考えられる。その臨床的エビデンスを得るために EMT の下流分子である cadherin 群の骨髄腫細胞における発現について患者検体を用いて免疫組織学的に検討中である。

上述の骨髄腫細胞株パネルを用いて、骨髄腫治療薬のスクリーニングを行い、有望な化合物については、SCID xenograft を用いた *in vivo* での腫瘍増殖抑制効果を評価する。我々はこの系を用いて新規フタルイミド体 TC11 を見出した。TC11 は、*in vivo* においてもハイリスク骨髄腫細胞のアポトーシス

を誘導し、抗腫瘍血管新生作用や破骨細胞の分化・機能抑制作用も有していることを見出した。近年、レナリドミドなどの IMiDs の結合分子として E3 ユビキチン・リガーゼ複合体に含まれる cereblon が同定され、その下流にある IKZF1/3 の分解が抗腫瘍効果につながることで、CD147 がユビキチン非依存的に分解され癌奇形性につながることで報告された。しかし、TC11 は cereblon には結合せず IKZF1/3 の分解も惹起しない。このことより、TC11 は既存の IMiDs とは異なる薬理作用を有し、癌奇形性のないハイリスク骨髄腫の治療薬として期待される。また、共同研究者の柳川らは TC11 が nucleophosmin1 および α -tubulin に直接結合することを発見した。その下流の遺伝子発現の変化についてマイクロアレイにより検索し、TC11 が腫瘍細胞に及ぼす包括的な影響が明らかになりつつある。

さらに、約 1200 種の既存薬ライブラリーから、サリドマイドに抵抗性の患者から樹立した MUM24 細胞の増殖抑制を指標に、スクリーニングも開始した。すなわちドラッグリポジショニングによる難治性造血器腫瘍克服薬の開発にも挑む。

(研究期間終了後の展望)

EMT 関連遺伝子発現と髄外病変形成や治療抵抗性といった骨髄腫の悪性化との関連を明らかにするために、骨髄生検標本を用いた cadherin 群の免疫組織学的検討を押し進め、骨髄腫細胞における cadherin 群の発現の臨床的意義を明らかにする。

新規フタルイミド体 TC11 処理による遺伝子変化について、マイクロアレイを用いて GSEA 解析を行い、骨髄腫細胞の cereblon 非依存的なアポトーシス誘導機構の解析を継続する。既存薬ライブラリーのスクリーニングおよび候補薬剤の絞り込みを継続し、正常細胞に対する毒性評価も行ってゆく。

このように骨髄腫は、複雑な遺伝子異常の積み重ねによって発症し進行すること、**EMT** 関連遺伝子の発現を認めること、固形癌の転移に似た髄外病変形成をきたすことから造血器腫瘍というよりも固形癌に類した生物学的かつ臨床的特徴を有する。骨髄腫の克服はすなわち、固形癌の薬物治療による克服にも通じることが期待できる。

(研究成果)

1. Matsushita M, Otsuka Y, Tsutsumida N, Tanaka C, Uchiumi A, Ozawa K, Suzuki T, Ichikawa D, Aburatani H, Okamoto S, Kawakami Y and Hattori Y. Identification of novel HLA-A*24:02-restricted epitope derived from a homeobox protein expressed in hematological malignancies. *PLoS One*, 11(1):e0146371 (2016).
2. Matsushita M, Yoshie Ozaki Y, Hasegawa Y, Terada F, Tabata N, Shiheido H, Yanagawa H, Oikawa T, Matsuo K, Du W, Yamada T, Hozumi M, Ichikawa D, and Hattori Y. A novel phthalimide derivative, TC11, has preclinical effects on high-risk myeloma cells and osteoclasts. *PLoS One*, 10(1):e0116135 (2015).
3. Hattori Y, Ikeda Y, Suzuki Y, Ichikawa D, Matsushita M. Codon 72 Polymorphism of TP53 Gene Is a Novel Prognostic Marker for Thalidomide Therapy in Multiple Myeloma. *Br J Haematol.*, 165(5):728-31 (2014).

胎盤関門分子機構に基づく妊娠期薬物治療の安全性再評価システムの構築

薬剤学講座：中島恵美、登美斉俊

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

薬物の胎児影響評価はラットに頼っており、ヒトへの外挿精度は重要な課題である。胎盤関門の構造や機能分子発現における種差を理解することで、より精緻な外挿が可能となるため、種差に結びつく機構の解明は重要である。本研究では、薬物の経胎盤透過機構とその種差に関する情報を分子レベルで提供し、胎児移行性を再評価することで、既存薬の妊婦への適用拡大を目指す。

ヒト満期胎盤絨毛組織の母体側頂端膜における数十種類のトランスポーターのタンパク発現分子数を定量した結果、発現量が高い **ABC** トランスポーターは **MDR1** および **BCRP** であることが明らかとなった。発現分子数をラットと比較した結果、**MDR1** タンパク絶対発現量はヒトの数倍高いのに対し、**BCRP** 絶対発現量における種差は小さい。**15** 種類の薬物について妊娠 **18** 日目ラットと満期ヒト胎盤間での相対的な胎盤透過性を比較したところ、多くは相関性が示された一方、**MDR1** の基質薬物の多くはヒト胎盤透過性の方が高い傾向が示された。ジゴキシンは胎児不整脈治療に用いられるが、そのラット胎盤透過性は他の **MDR1** 基質薬物との併用によって上昇するのに対し、ヒト胎盤透過性はほとんど変化しない。妊婦へのジゴキシンの投与量は **MDR1** による胎児移行抑制を考慮して高く設定されており、母体への毒性が懸念されるが、本研究はジゴキシンの投与量の最適化を図る上で新たな視座を与える結果といえる。

単層の合胞体栄養膜細胞で形成されるヒト胎盤関門において、**MDR1** および **BCRP** は頂端膜に局在し、薬物を母体血に汲み出す役割を担う。我々は、二層の細胞で形成されるげっ歯類胎盤関門における **MDR1** および **BCRP** の局在を解析した結果、胎児側細胞層の頂端膜における発現が示された。これは、**MDR1** および **BCRP** がげっ歯類では母体血と接していないことを意味しており、局在部位の種差が薬物の胎児移行性に影響を与える可能性がある。

霊長類のみに存在するトランスポーター **OAT4** は胎盤において、げっ歯類にはないエストロゲン合成系の一端を担うことを報告した。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は胎児毒性により妊婦禁忌であるが、ラットでは胎児毒性が示されない。我々は、**OAT4** がオルメサルタンの胎児への排出に関与することを明らかにし、**OAT4** は薬物の胎児移行性種差に関与している可能性を報告した。

以上の結果は、薬物のヒト胎盤透過機構のうち、特に胎児移行性の種差に影響する分子機構として重要性が高く、ヒト胎児毒性リスク評価の精度向上に資する研究成果といえる。

(研究期間終了後の展望)

本研究は満期ヒト胎盤を使用した、満期ヒト胎盤刷子縁膜における **MDR1** の発現は他の時期に比べて低いとの報告があるため、ヒトにおける **MDR1** の役割を過小評価している可能性がある。今後は、妊娠進行や病態に伴う関門堅牢性の時間的制御を明らかにすることで、ヒト胎児毒性リスク評価を精緻化し、安全性と合理性を担保した妊婦への薬物療法の確立を目指したい。

(研究成果)

1. Noguchi S., Nishimura T., Fujibayashi A., Maruyama T., Tomi M., and Nakashima E. Organic anion transporter 4-mediated transport of olmesartan at basal plasma membrane of human placental barrier. *J. Pharm. Sci.*, 104: 3128-3135 (2015)
2. Tomi M., Eguchi H., Ozaki M., Tawara T., Nishimura S., Higuchi K., Maruyama T., Nishimura T., and Nakashima E. Role of OAT4 in uptake of estriol precursor 16 α -hydroxydehydroepiandrosterone sulfate into human placental syncytiotrophoblasts from fetus. *Endocrinology*, 2015 Jul;156(7):2704-12, 156: 2704-2712 (2015)
3. Nishimura T., Duereh M., Sugita Y., Yoshida Y., Higuchi K., Tomi M., and Nakashima E. Protective effect of hypotaurine against oxidative stress-induced cytotoxicity in rat placental trophoblasts. *Placenta*, 36: 693-698 (2015).
4. Nishimura T., Higuchi K., Sai Y., Sugita Y., Yoshida Y., Tomi M., Wada M., Wakayama T., Tamura A., Tsukita S., Soga T., and Nakashima E. Fetal growth retardation and lack of hypotaurine in ezrin knockout mice. *PLoS One*, 9: e105423 (2014)
5. Tomi M., Miyata Y., Noguchi S., Nishimura S., Nishimura T., and Nakashima E. Role of protein kinase A in regulating steroid sulfate uptake for estrogen production in human placental choriocarcinoma cells. *Placenta*, 35: 658-660 (2014)

6. Nishimura T., Yagi R., Usuda M., Oda K., Yamazaki M., Suda S., Takahashi Y., Okazaki F., Sai Y., Higuchi K., Maruyama T., Tomi M., and Nakashima E. System A amino acid transporter SNAT2 shows subtype-specific affinity for betaine and hyperosmotic inducibility in placental trophoblasts. *Biochim Biophys Acta*, 1838: 1306-1312 (2014)

ドラッグリポジショニング(DR)のための漢方薬の生薬成分パターンの解析とオリゴ糖鎖ライブラリーの構築

天然医薬資源学講座：木内文之、羽田紀康、成川佑次

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

生薬・漢方薬は使用経験が豊富で品質管理基準や安全性も確立されているにもかかわらず、有効性が科学的に明らかではないことから、既承認薬としては十分に活用されていない状況である。生薬・漢方薬の薬としての潜在能力を引き出すためには、生薬およびその成分と生物活性を対応させてプロファイリングすることが必要である。

ビャクジュツ（白朮）とソウジュツ（蒼朮）は、キク科の同属異種の植物を基原とする生薬であり、含有成分が異なるにもかかわらず、薬としては区別せずに用いられることが多い。我々は、これら朮類の各種核内受容体に対する作用に着目して検討を行い、ビャクジュツの主成分であるアトラクチロンは **Liver X receptor α (LXR α)** に対してリガンド活性を持つのに対し、ソウジュツの成分にはそのリガンド活性がないことを見出した。そこで、マウス線維芽細胞株 3T3-L1 を用いた脂肪細胞分化に対する影響について検討を行なったところ、ビャクジュツ抽出物またはアトラクチロン添加によって脂肪細胞への分化が促進されることが明らかとなった。さらに、ELISA 法によりアディポネクチン量が増加していること、およびウエスタンブロット法により **LXR α** や **Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)** といった核内受容体やグルコーストランスポーターである **GLUT4** の発現量が増加していることを明らかにした。これらの結果はソウジュツ抽出物では認められないことから、朮類の使い分けの一つの指標になるのではないかと考えられる。

ジンコウ（沈香）はジンチョウゲ科 *Aquilaria agallocha* をはじめ *A. crasa*, *A. malaccensis*, *A. sinensis*, *A. filaria* の辺材の材質中に黒色の樹脂が沈着したものであり、生薬としてはヒステリー、嘔吐、喘息、心臓衰弱などに用いられている。香木として非常に貴重なものとされているが、市場において様々な品質のものが流通している。今回、インドネシア産ジンコウにホスホジエステラーゼ(PDE)阻害活性が認められたことから、市場に流通している産地、ロットの異なる 11 種のジンコウについて成分の分析を行なった結果、ランプン産ジンコウが特異な成分パターンを示した。現在、ランプン産ジンコウの成分を明らかにすると

ともに PDE 阻害活性と 2-(2-phenylethyl)chromone 類の構造との相関について検討中である。

その他、カンゾウ（甘草）とシャカンゾウ（炙甘草）の化学的鑑別法の開発やオウゴン(黄芩)52 ロットの成分とプロスタグランジン E₂ 阻害活性との相関を OPLS (Orthogonal Projection to Latent Structure)法および PCA (Principal Component Analysis)法により解析を行なった。

オリゴ糖鎖ライブラリーについては寄生虫 *Echinococcus multinocularis* 由来糖脂質の患者血清における抗原性を指標にしてモデル化合物合成を行うとともに海綿より得られるユニークな糖脂質糖鎖の合成を行う予定である。

（研究期間終了後の展望）

生薬の多様性とそれに基づく成分の変動を明らかにし、その生物活性の違いを考察することは生薬の使い分けや優良種の選別基準を明確にし、漢方薬をはじめとした医薬品の効率的利用につながるものと考えられる。

また、オリゴ糖鎖ライブラリーを構築することにより、寄生虫疾患に対する新たな診断法の確立と新たな糖鎖機能の解明に寄与するものと考えられる。

（研究成果）

1. Sugiyama, T., Narukawa, Y., Shibata, S., Masui, R. and Kiuchi, F., New 2-(2-phenylethyl)chromone derivatives and inhibitors of phosphodiesterase (PDE) 3A from agarwood. *Nat. Prod. Commun.*, 11: 795 (2016)
2. Hada, N., Kitamura, A., Yamano, K., Schweizer, F. and Kiuchi, F. Synthesis and antigenicity against human sera of a biotin-labeled oligosaccharyl portion of a glycosphingolipid from the parasite *Echinococcus multilocularis*. *Chem. Pharm. Bull.*, 64: 865 (2016)
3. Huang, L., Fuchino, H., Kawahara, N., Narukawa, Y., Hada, N. and Kiuchi, F. Application of a new method, orthogonal projection to latent structure (OPLS) combined with principal component analysis (PCA), to screening of prostaglandin E₂ production inhibitory flavonoids in Scutellaria root. *J. Nat. Med.*, DOI:10.1007/s11418-016-1004-2 (2016)
4. Narukawa, Y., Komatsu, C., Yamauchi, R., Shibayama, S., Hachisuka, M. and Kiuchi, F. Two new lignans and melanogenesis inhibitors from Schisandra nigra. *J. Nat. Med.*, 70: 460 (2016)

5. Oka, M., Nakazawa, Y., Hada, N., Kiuchi, F., Matsushima, Y., Chiba, K. and Takehana, M. Evaluation of the inhibitory effects of Rokumigan and Hachimijiogan on cataract formation in a rat model of streptozocin-induced type 1 diabetes—effect of Hachimijiogan on diabetic cataracts—, *J. Jpn. Soc. Cat. Res.*, 28: 97 (2016)
6. Kawahara, Y., Hoshino, T., Morimoto, H., Shimizu, T., Narukawa, Y., Fuchino, H., Kawahara, N. and Kiuchi, F. LC-MS-based quantification method for *Achyranthes* root saponins. *J. Nat. Med.*, 70: 102 (2016)
7. Ueda, F., Iizuka, K., Tago, K., Narukawa, Y., Kiuchi, F., Kasahara, T., Tamura H. and Funakoshi-Tago, M. Nepetaefuran and leonotinin isolated from *Leonotis nepetaefolia* R.Br. potently inhibit the LPS signaling pathway by suppressing the transactivation of NF- κ B. *Int. immunopharmacol.*, 28: 967 (2015)
8. Funakoshi-Tago, M., Okamoto, K., Izumi R., Tago, K., Yanagisawa, K., Narukawa, Y., Kiuchi, F., Kasahara, T. and Tamura, H. Anti-inflammatory activity of flavonoids in Nepalese propolis is attributed to inhibition of the IL-33 signaling pathway. *Int. immunopharmacol.*, 25: 189 (2015)
9. Kanmoto, T., Yomura, K., Kikuchi, Y., Katsuhara, T., Nishimura, H., Yamamoto, T., Morota, T., Makino, B., Hirakura, K., Kawahara, N., Wakana, D., Hakamatsuka, T., Kiuchi, F., Characteristic chemical components of Prepared Glycryrriza. *Pharm. Med. Dev. Regul. Sci.*, 46: 162 (2015)
10. Narukawa, Y., Komori, M., Niimura, A., Noguchi, H. and Kiuchi, F. Two new diterpenoids from *Leonotis leonurus* R.Br. *J. Nat. Med.*, 69: 130 (2015)
11. Hada, N., Shimura, R., Hakamata, K., Kiyohara, H., Yamada, H., Takeda, T. and Kiuchi, F., Synthesis of model compounds related to linear β -D-(1 $\rightarrow$ 6)-galactosyl side-chains of polysaccharides from *Astragalus mongholicus* Bunge. *Heterocycles*, 90: 563 (2015)
12. Narukawa, Y., Niimura, A., Noguchi, H., Tamura, H. and Kiuchi, F. New diterpenoids with estrogen sulfotransferase inhibitory activity from *Leonurus sibiricus* L. *J. Nat. Med.*, 68: 125 (2014)
13. Hada, N., Miyamura, A., Ohtsuka, I. and Kiuchi, F. Synthetic studies on glycosphingolipids from protostomia phyla: synthesis of glycosphingolipid from marine sponge *Spheciospongia vesparia* and its analogue. *Heterocycles*, 88: 689 (2014)

肝毒性を示す既承認薬の代謝活性化を回避した改良型医薬品の創製

医薬品化学講座：増野匡彦、大江知之

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

医薬品が代謝を受け、反応性の高い中間体（反応性代謝物）が生成し毒性が発現することがある（代謝活性化）。反応性代謝物は深刻な副作用の原因になり、最近の創薬研究では、リスク回避の観点から反応性代謝物の生成を回避する化合物最適化を行っている。一方、市販医薬品の中にも代謝活性化を受け、肝毒性を惹起するものが知られており、各国の市場から撤退した薬もある。これら医薬品の一部に関しては活性化機構解明のための研究が行われているが、未解明の医薬品も多数ある。本研究では、肝毒性を示すものの薬効の面で他に代わりがない重要な医薬品に着目し、その代謝活性化機構を解明し、その知見に基づき、最小限の構造変換により低毒性医薬品を創製することを目指した。

ベンズブロマロン

ベンズブロマロンは尿酸トランスポーター阻害薬であり、尿酸の再吸収を抑えることで尿酸排泄を促進し、血中尿酸値を低下させる薬として使われている。一方で、副作用として肝障害や劇症肝炎が発症し死亡者も出ていることが報告され、厚生労働省より緊急安全性情報が出されている。米国では承認されておらず、欧州でも市場から撤退している。しかし、日本人は尿酸排泄低下型の高尿酸血症が比較的多いため、本邦ではキサンチンオキシダーゼ阻害剤アロプリノールが有効でない患者に使われることも多い。

ベンズブロマロンはフェノール性水酸基を有し、オルト位やパラ位に置換基が結合している。当研究室のこれまでの研究より、こうした置換基は *ipso* 置換代謝を受け脱離すると同時に、反応性代謝物であるヒドロキノン体 (B-HQ) 及びカテコール体 (B-CAT) が生成すると考えられた (Fig. 1)。そこで、*ipso* 置換代謝物を化学合成し、それらを標品として肝ミクロソームにおけるベンズブロマロンの代謝物解析を行ったところ、B-HQ、B-CAT とともに生成することが明らかになった。次に、これらの細胞毒性を評価したところ、特に B-HQ はベンズブロマロン本体や既知代謝物よりも強い毒性を示した。また、B-HQ は CYP2C9 で生成することが明らかになり、CYP2C9 がベンズブロマロンの肝毒性に関与しているという先行研究も合わせて考えると、我々が新規代謝物として見出した B-HQ はベンズブロマロンの毒性本体である可能性が示唆された。

さらに、本知見をもとに、肝毒性を示さない新規改良型医薬品の創製を目指し、*ipso* 置換が進行せず反応性代謝物が生成しないと予想される改良型ベンズブロマロン誘導体をデザインし合成した。

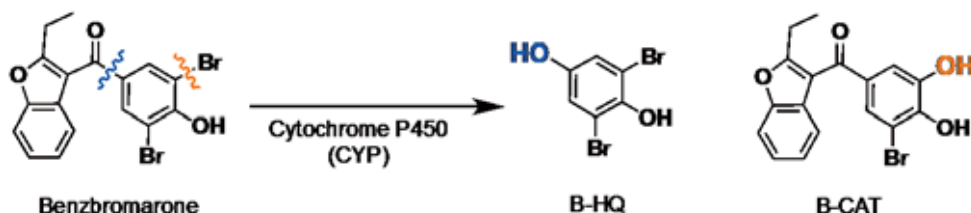


Fig. 1 ベンズブロマロンの新規代謝活性化

ラベタロール

ラベタロールは、 α_1 受容体及び β -受容体遮断作用を併せ持ち、重篤な高血圧患者などに使われているが、副作用として肝障害があり死亡例も報告されている。Fig. 2 に示すように、ラベタロールもベンズブロマロンと同様にフェノール性水酸基を有し、そのオルト位及びパラ位に結合している置換基が *ipso* 置換され代謝活性化を受けると考えられた。そこで、パラ位 *ipso* 置換体 (L-HQ) 及びオルト位 *ipso* 置換体 (L-CAT) を合成し、それらを標品として肝ミクロソームにおける代謝物解析を行ったところ、L-HQ のみ検出された。次に、細胞毒性を評価したところ、L-HQ は強い毒性を示すことが明らかになった。以上のことから、L-HQ がラベタロールの肝毒性に一部関与している可能性が示唆された。

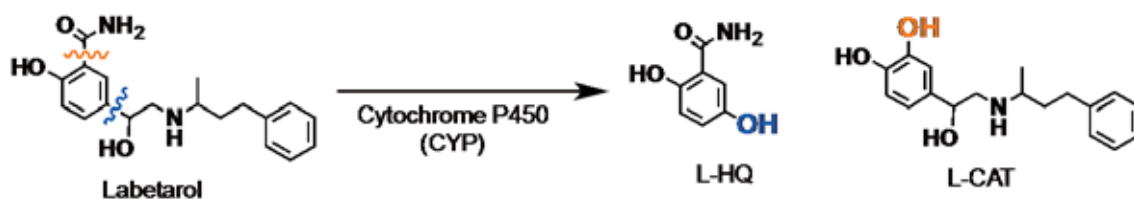


Fig. 2 ラベタロールの新規代謝活性化

ネビラピン

ネビラピンは、最初の非核酸系 HIV 逆転写酵素阻害剤として市販されて以来、様々な抗 HIV 薬が登場した現在でも発展途上国を含め広く使われているが、副作用として高頻度で発症する発疹や重篤な皮膚毒性が問題になってい

る。また、致死的な肝毒性も報告され、FDA から black box warning の通達がされている。ネビラピンは CYP3A4 に対し強力な不可逆的阻害剤であることも知られている。

ネビラピンの毒性についてはこれまで様々な研究がされており、4 位のメチル基の酸化を初発とし imine methide が生成する機構が報告されている。そこで、まず 4 位のメチル基やその近傍を誘導化することにより、代謝活性化を回避し得るネビラピン類縁体 N-1~3 を合成した。代謝活性化の指標として不可逆的な CYP3A4 阻害活性を測定したところ、4 位の置換基の種類によらず、CYP3A4 阻害は減弱しなかった。そのため、ネビラピンの代謝活性化を回避するには 4 位周辺の誘導化は有効でないと考え、次に、imine methide が生成しないように、アミドの窒素をメチル化した N-4、5 を合成した。その結果、予想通り CYP3A4 不可逆的阻害は抑えられた。しかし、これらの HIV 逆転写阻害活性はネビラピンに比べて減弱した。すなわち、アミドのメチル基の導入は代謝活性化の回避には有効であるが、逆転写阻害活性には不利に働くことが示された。

(研究期間終了後の展望)

ベンズブロマロンに関しては、現在までに合成した類縁体の毒性リスクが低くなっていることを確認後、薬効である尿酸トランスポーター阻害能を評価する。ラベタロールについても、ベンズブロマロンと同様に代謝活性化を回避する誘導体をデザイン・合成する。ネビラピンに関しては、基本骨格の改変などさらなる構造展開を行うことで代謝活性化の回避と逆転写酵素阻害活性維持を両立させる方向性を見出した後、最適な類縁体群をデザイン・合成する。以上の検討と評価を行い、最終的には毒性を軽減した改良型医薬品の創製を目指す。また、肝毒性を示す他の医薬品への展開も計画している。

(研究成果)

Kitagawara, Y., Ohe, T., Tachibana, K., Takahashi, K., Nakamura, S., and Mashino, T. Novel Bioactivation Pathway of Benzbromarone Mediated by Cytochrome P450. *Drug Metab Dispos*, 43, 1303-1306 (2015)

酵素触媒を活用する創薬候補化合物の位置・立体選択的修飾

有機薬化学講座：須貝 威

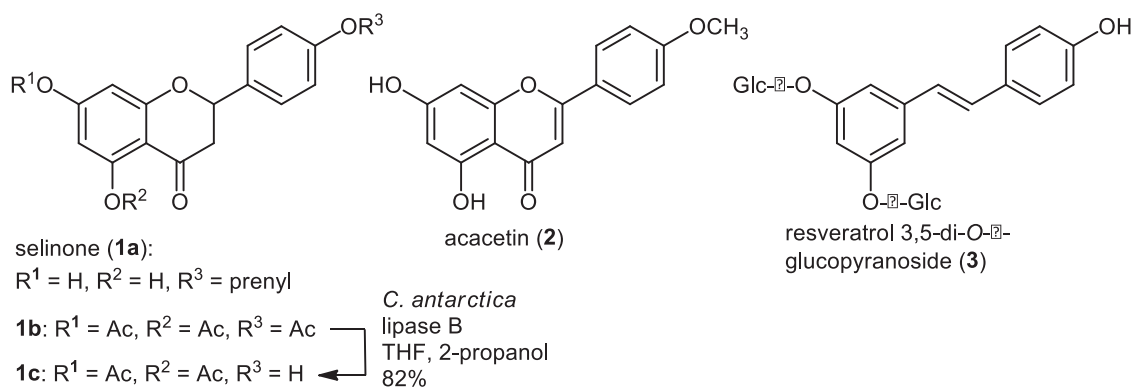
(研究の現在までの進捗状況および達成度)

本課題では、プロドラッグ・代謝生成物の選択的構造変換およびプロセススケールの合成を志向し、年度の前後は多少あったものの、加水分解酵素・還元酵素の検討ともに著しい進捗状況・高い達成度を示している。以下に得られた成果の一部を示す。

1) 加水分解酵素が示す、位置選択性脱アセチル化を活用した有用ポリフェノール類の短段階合成

天然から豊富に得られるポリフェノール類を位置選択的に変換すれば、付加価値の高い化合物を効率的に合成できる。我々は、酵素触媒を活用し、セリノン(**1a**)、アカセチン(**2**)、レスベラトロール配糖体 **3** 等を合成した。

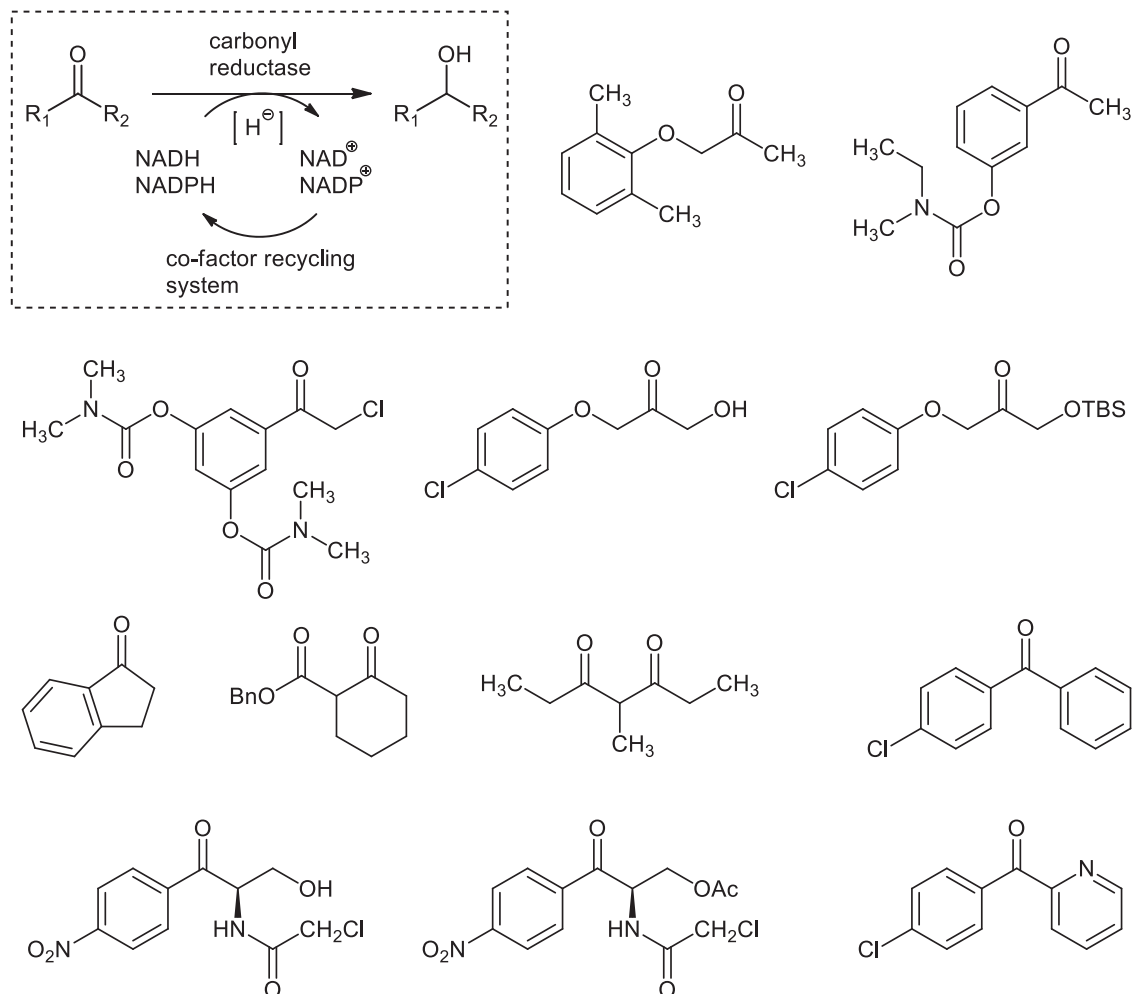
セリノン(**1a**)は 1967 年に *Selinum vaginatum* Clarke から単離された抗カビ活性を有するフラバノンである。ナリングニンをアセチル化して得られた **1b** を基質とする脱アセチル化は、求核剤を作用させると 7-位が優先する。これに対し *Candida antarctica* リパーゼ B によるエステル交換の条件を検討したところ、化学的方法と相補的な位置選択性をもって 4'-位で脱アセチル化が進行し **1c** が得られた。続くプレニル化と脱アセチル化で **1a** を 4 工程、総収率 55%で合成した。



2) 不斉還元酵素触媒の探索における Chiralscreen® OH の有効性

第二級アルコールの純粋な鏡像異性体は医薬品等の合成中間体として有用で、立体選択的調製において不斉還元酵素触媒が重要である。我々は培養酵母全菌体を用いた探索と並行して、Chiralscreen® OH を用い立体選択性と反応性を検

討した。



Chiralscreen® OH はダイセル化学工業から市販のカルボニル還元酵素のキットである。水素供与体として必要な補酵素や還元型補酵素を再生する補酵素再生系もその中に含まれている。

置換基の立体的特徴がそれぞれ異なる鎖状ケトン、ジケトン、環状ケトン等を基質として、5種類の酵素を含む Chiralscreen® OH トライアルキット (E001、E007、E031、E039、E078) を用い不斉還元を試みた。カルボニル基の片側の置換基が比較的に小さな基質では良好な反応性や選択性を示す酵素が見出された。一方で、溶解性が低い基質や立体的に嵩高い置換基を有する基質は反応が進行しにくかった。

(研究期間終了後の展望)

研究期間中に得られた位置・立体選択性に関する知見に基づき、さらにさまざ

まな構造を有する基質を設計・合成し反応を試みる。それらと化学的合成を相乗的に活用することにより、創薬候補化合物の位置・立体選択的修飾が一層可能となる。

(研究成果)

1. Yamashita, Y., Hanaya, K., Shoji, M. and Sugai, T. Simple synthesis of sakuranetin and selinone *via* a common intermediate, utilizing Complementary regioselectivity in the deacetylation of naringenin triacetate. *Chem. Pharm. Bull.*, 64: 961 (2016)
2. Yamashita, Y., Kurihara, T., Horiguchi, T., Miki, A., Shoji, M., Sugai, T. and Hanaya, K. *Ex situ* enantioconvergent approaches for the effective use of undesired isomers: stereochemical convergence of a substrate with multiple chiral centers and cecycling of a cecarboxylated byproduct. *Synthesis*, 48: 2191 (2016)
3. Fukaya, K., Yamaguchi, Y., Watanabe, A., Yamamoto, H., Sugai, T., Sugai, T., Sato, T., Chida, N. Practical synthesis of the C-ring precursor of paclitaxel from 3-methoxytoluene. *J. Antibiot.*, 69: 273 (2016)
4. Hanamura, S., Hanaya, K., Shoji, M. and Sugai T. Synthesis of acacetin and resveratrol 3,5-di-*O*- β -glucopyranoside using lipase-catalyzed regioselective deacetylation of polyphenol glycoside peracetates as the key step. *J. Mol. Catal. B: Enz.*, 128: 19 (2016)
5. Yashiro, K., Hanaya, K., Shoji, M. and Sugai T. New synthesis of artemisinin C, a prenylated phenol, utilizing lipase-catalyzed regioselective deacetylation as the key step. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 79: 1926 (2015)
6. Natori, N., Nakagawara, K., Shoji, M., Sugai, T. and Hanaya, K. Recognition of the remote chiral center in lipase-catalyzed kinetic resolution of [2-methyl-2-(2'-naphthyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]methyl acetate, the precursor of 2-methyl-2-(2'-naphthyl)-1,3-benzodioxole-4-carboxylic acid (MNB carboxylic acid). *J. Mol. Catal. B: Enz.*, 109: 130 (2014)
7. Kuwata, K., Suzuki, M., Inami, Y., Hanaya, K., Sugai, T. and Shoji, M. stereoselective synthesis of scyphostatin hydrophilic moiety. *Tetrahedron Lett.*, 55: 2856 (2014)
8. 古田未有、桑田和明、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威 酵素を用いて鏡像異性体を分ける、創る、速度論的分割の力 生物工学会誌、92: 298 (2014)

ドラッグリポジショニング(DR)の開発戦略および安全性リスクマネジメント

医薬品開発規制科学講座：漆原尚巳

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

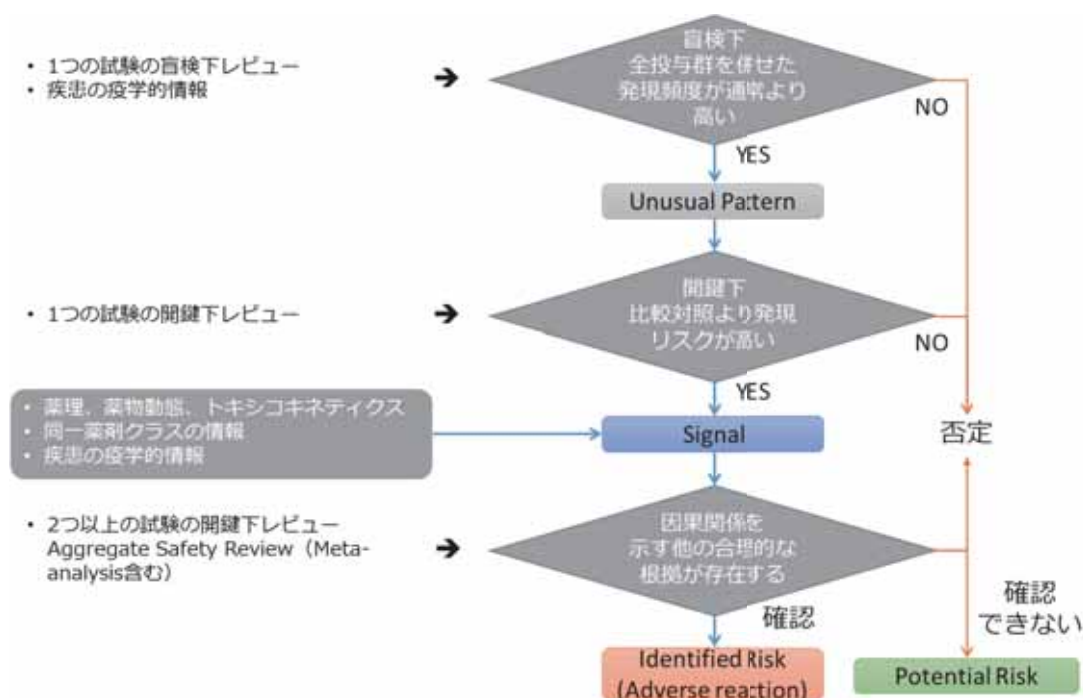
H26 年度 「臨床研究プロトコールでの用量用法設定における安全性要因の関与の検討を行う。また、必要性の高い未承認薬・適応外薬の指定に影響を与える因子（ドラッグラグなど）の検索と、公知申請対象決定などの開発承認戦略における選択に影響を及ぼす要因について検討する。」

H26 年度においては、公知申請の対象となった既承認薬の未承認適応症に関連する要因について、公知申請の判断に関連する要因を探ることを目的に文献調査を行った。第1回（H21年6月～8月）及び第2回（H23年8月～9月）の開発要望募集時に要望が提出され、平成26年10月時点で申請形態が定まっていた174品目を調査した。第2回募集時要望書に前向き臨床研究の情報が提示されていた21品目では、17品目は公知申請とされ、強い関連が認められた。また、第2回要望募集では海外で薬事承認がある品目では公知申請とされる割合が低く、公知申請の条件の一つである海外承認があることと相反する結果であった。公知申請と判断されるための情報は、臨床試験のように十分にコントロールされたデータばかりではなく、そのエビデンスレベルは通常申請よりも低いと考えられる。ドラッグラグが解決しつつある現時点で、公知申請は適切に慎重に運用されるべきと考えられる。本研究は日本臨床薬理学会学学会誌に掲載された。¹⁾

H27 年度 「アカデミアにおける開発時安全性マネジメントチーム（SMT）の設立の可能性と、構成員の要件について検討する。また、開発ターゲット化合物（体内物質）の性格に合わせた、安全性検討事項の設定および臨床研究における安全性モニタリング手順の検討を行う。」

H27 年度においては、臨床開発段階における系統的な安全性プロファイリングの検討を目的とした手法の開発について文献的調査を行った。Council for International Organizations of Medical Science（国際医学団体協議会）の医薬品安全性評価ワーキンググループ CIOMS WG VI により発行された報告書“Management of Safety Information from Clinical Trial”による提案を、実際の Academic Research Organization における臨床開発プロセスに適応した場

合の、SMT の設置と開発プログラム安全性解析計画を通じた開発時安全性シグナルマネジメントについての考察を加え（図）、アカデミアで実施する既承認医薬品の新たな適応症開発に利用可能な Lifecycle risk management の考え方に
基づいた開発段階における系統的な安全性評価についての総説を出版した。²⁾



H28 年度 「開発ターゲット化合物（体内物質）の性格に合わせた想定開発戦略における、開発プログラムを通じた安全性リスクマネジメント手法のシミュレーション、及び ICH-GCP 準拠医師主導型比較臨床研究の実施可能性について検討する。」

H28 年度の課題である開発プログラムを通じた安全性リスクマネジメント手法のシミュレーションに活用する目的で、大規模医療情報データベースを用いた薬剤疫学的手法による医薬品の安全性及び有効性評価を、複数の医療情報データベースを実際に使用し、H26 年度より継続して試行してきた。Drug Repositioning の対象となる医薬品は既承認薬であるという性質を生かし、それらが実地臨床において使用された結果が大規模に蓄積された診療情報及び診療報酬請求情報データベースに基づいて、適切に曝露及びイベントに関する妥当性の高い設定を行いそれを検証し、さらには Propensity Score を用いた欠測データの枠組に基づく交絡調整を行うことで、ある程度偏りの少ない信頼性の高

い安全性及び有効性に関する評価が実施できることが判明してきた。この評価は、既承認薬の新規適応症取得に対する開発プログラムに並行して実施可能という利点があるため、前述の臨床試験成績のメタアナリシスによる開発時安全性シグナルマネジメントに加え、開発プログラム安全性解析計画に統合し運用することが可能である。

(研究期間終了後の展望)

引き続き、大規模医療情報データベースを利活用し、妥当性の高い承認薬の安全性及び有効性評価を行うための方法論の検討を行い、その成果を論文等にて公表する。このような成果を積み重ねることを通じ、欧米で現実となっている医療データの二次利用による医薬品評価法の確立と一般化応用を目指し、将来的にはガイドライン作成などにつなげる。

(研究成果)

- 1) 伊藤知美, 漆原尚巳, 松嶋由紀子, 中島慶太郎, 黒川達夫. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討された適応外薬の申請形態. 臨床薬理. 2015;46(5):233-41.
- 2) 漆原尚巳. Lifecycle Risk Assessment—CIOMS Working Group VI 報告書および米国研究製薬工業団体 SPERT による提案—. 薬剤疫学. 2015;19(2):123-32.

既存データベースを利用したアンメット・メディカル・ニーズの掘り起こしと 開発戦略立案の効率化

医薬品情報学講座：望月眞弓、橋口正行

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

医薬品開発においては科学的に質の高いデータを取得するために、一般的にプラセボ群を実薬群の比較対照群として設定する二重盲検比較試験が行われるが、特に致死性の重篤な疾患の治療開発においてはプラセボ投与の倫理性が議論になる。その解決策になりうる手法として、実薬群のみの治験と自然歴調査の間接比較評価が試みられている。特に希少疾患の領域では、患者レジストリを用いた前向きな自然歴調査が国内外で着手されているところである。また、有効性や安全性の評価については、承認時の医薬品の有効性と安全性に関する情報だけでは不十分であり、製造販売後も継続的に評価する必要がある。

本研究では、対象患者数が極めて少ない、希少疾病用医薬品（いわゆる、オーファンドラッグ）に着目して、開発戦略立案の効率化や市販後での医薬品安全性監視への既存データベース等の利活用について検討を行った。

開発戦略立案の効率化においては、①筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療の riluzole に関する文献情報を用いた評価と、②電子カルテ情報の利用可能性の検討、③安全性評価においては、HIV 治療薬の ritonavir について、副作用自発報告データベースを用いて、データマイニング手法による副作用シグナル検出、について検討した。

① 筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療の riluzole に関する文献情報を用いた有効性と安全性評価

ALS は指定難病であり、国内における患者数は 9,096 人と報告されている。発症原因についてはいまだ不明であるが、興奮性アミノ酸毒性、ミトコンドリア機能異常、酸化ストレス、プロテアソーム機能異常、軸索輸送異常、ミクログリア活性化、細胞骨格異常などが指摘されている。ALS の発症原因に関する理解が大幅に進歩したことにより多くの治療薬が開発され、第Ⅱ相および第Ⅲ相の臨床試験が行われてきた。しかし、これまでのところグルタミン酸抑制効果のある riluzole が生存期間を延長する唯一の治療薬であると言われている。

今回、ALS における riluzole の臨床的有用性について、臨床試験論文を用い

てメタ解析ならびに間接比較を行った。方法は、PubMed、医中誌 Web、Cochrane library database 等を用いて、「riluzole」、「amyotrophic lateral sclerosis」、「ALS」を検索語として「Randomized Controlled Trial」に限定して文献検索を行った。また、ハンドサーチにより、承認申請資料等も調査して、国内外の臨床試験成績も得た。検索の結果、riluzole とのプラセボ対照比較試験 5 報、riluzole との併用試験は vitamine E 2 報、炭酸リチウム 3 報、pioglitazone、dexpramipexole、minocycline、olesoxime、xaliproden、pentoxifylline、intravenous rhEPO が各 1 報であった。Riluzole (R) の投与量は 50～200 mg であり、投与期間は 6～18 ヶ月であった。有効性の評価には生存者数、安全性には副作用発生者数を用いて、統合オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95%CI) を用いて評価した。

R 投与群 (100mg/日) とプラセボ (P) 投与群の生存者数のメタ解析結果 (OR[95%CI]) は、12 ヶ月投与では 0.75[0.56, 0.99]、18 ヶ月投与では 0.91[0.69, 1.21]となり、12 ヶ月投与において P 群より R 群の生存者数が多かったが、18 ヶ月投与においては、統計学的有意差は認められなかった。ALS という病態の予後が R 投与によっても悪いことが推測された。副作用では、嘔吐は R 群 72 件、P 群 48 件で、OR は 1.30[0.88, 1.92]であり、無力症は、R 群 80 件、P 群 54 件で、OR は 1.28[0.89, 1.85]であり、嘔吐、無力症ともに R 群が P 群より多かったが、その差は統計学的には有意でなかった。R 単独投与と併用投与の比較は、使用できた論文数は少なかったが、R 単独投与と併用投与において、生存者数に差は認められなかった。

②電子カルテ情報の利用可能性の検討

本検討では、希少疾病用医薬品の開発戦略立案の効率化において、後向き自然歴データを国内電子カルテ情報から抽出して、比較対照群としての利用可能性などを検討する予定である。本検討は、今後実施する予定であるため、研究計画の項目のみを紹介する。

【使用予定データベース】

- ・ メディカル・データビジョン (MDV) 社より供与される電子カルテ情報

【分析方法】

- ・ 電子カルテ情報における riluzole 非処方群と riluzole 治療プラセボ群の有効性主要評価項目 (死亡等) の間接比較

- ・ 電子カルテ情報を用いた riluzole 処方群と非処方群の有効性主要評価項目（死亡等）の比較
- ・ 電子カルテの riluzole 非処方群と処方群をあわせた全 ALS 患者群における、イベントの影響因子の分析

③ データマイニング手法を用いた希少疾病用医薬品の副作用シグナル検出

本検討では、使用患者数の少ない希少疾病用医薬品の副作用シグナル検出に自発報告データベースが利用できるかを検討した。データベースには JADER を用い、HIV 治療薬の ritonavir を対象として、副作用の種類と件数、添付文書改訂と報告数との関連、副作用シグナル検出について検討した。シグナル検出の指標には、ROR、PRR、IC を用いた。検討の結果、免疫再構築炎症反応症候群が 76 件と最も多かった。また、免疫再構築炎症反応症候群の発現日と報告日のずれの期間は 2 四半期以上あり、添付文書改訂の 2 四半期後に報告件数が上昇する場合もあった。添付文書の改訂時期は、報告件数増加の 1 年前後に行われる傾向が見られ、免疫再構築炎症反応症候群のシグナルは、報告のあった初期から検出される傾向があった。今回の検討事例は少ないが、自発報告データベース JADER は、希少疾病用医薬品の副作用検出に利用可能であると思われる。

（研究期間終了後の展望）

希少疾患治療薬の医薬品開発においては、対象患者数が少ないこともあり、その有効性と安全性を十分に確認するためには、一般の医薬品より多くの年月が必要とされる。一方、希少疾患は重篤で、生命予後の悪いものが多く、患者にとっては極めて危機的状況である。今回、電子カルテ情報の利用可能性の検討は実施できていないが、有用な結果が得られれば、医薬品開発戦略の効率化において、対照群としての利用も含め、既存の文献情報、電子カルテ情報の利活用、また製造販売後での安全性監視では、治験時の不十分なデータの補填において、全例を対象にした使用成績調査だけでなく、自発報告データベースの利活用も有用であることと考えられる。これらの方法論は、今後の希少疾患の医薬品開発戦略の効率化を推進できるものであると思われる。

医薬品開発時に想定すべきコスト・ベネフィットの薬学・経済学横断的検討

薬学教育研究センター：鈴木岳之

(研究の現在までの進捗状況および達成度)

構造的不況を抱える日本経済の中で、医薬品産業は数少ない成長産業としての期待がかかっている。日本は卓越した新薬開発能力を持ちながらも、現状では日本発の新薬創出は低調である。その大きな要因として、欧米と比較した場合の国内医薬品市場の特殊性があげられる。内資系製薬企業はその特殊性の束縛により、国際的競争力が削がれている可能性がある。本研究では、日本の医薬品市場の特殊性を多面的に解析し、継続的な新薬創出を可能とする基盤作りの戦略を薬学-経済・経営学-社会学横断的に検討し、単なるアカデミアの研究にとどまらず、開発サイド（企業）および政策サイド（厚労省、PMDA）に対し提示することを目的とした。

本研究では、1) 日本の医薬品市場の特異性の解析、2) 日本特有の薬価制度が新薬創出・医療財政に及ぼす影響の解析、3) 疾患領域別の医薬品市場の特徴と、その開発に影響する因子の解析、などを行い、日本が継続的に世界の医薬品市場をリードし続けるための戦略を検討した。

1) 日本の医薬品市場の特異性

日本の医薬品市場は約 10 兆円で、これはグローバル市場の約 10%である。また、最大市場である米国はグローバル市場の約 40%を占めている。医薬品開発の主たる資金提供者である製薬企業においては、その開発の意思決定の際に、グローバル市場の約 50%を占めるこの 2 カ国の売り上げ予想が大きな意味を持つ。

日米の売り上げ上位の医薬品を比較検討すると、特に日本では生活習慣病などの循環器系疾患治療薬が上位に入っているのに対し、米国市場では、それらはほとんど上位には入っておらず、特に高額の生物学的製剤が上位を占めており、その結果がグローバル売り上げのランキングにも影響を及ぼしていた。この結果、日本国内を主たるターゲットとして医薬品開発を進める内資系企業にとっては、グローバル展開が非常に困難な状況となっていることが明らかとなった。

2) 日本特有の薬価制度

日本と米国の医薬品市場における大きな相違は薬価制度と医療保険制度にある。本研究では、特に薬価制度に関して薬学－経済学横断的に解析を行なった。

米国は基本的に自由薬価であり、需要に応じた価格弾力性が医薬品においても存在する。それに対し、日本では公定薬価が存在し、基本的に医薬品価格は一部を除き必ず下がり、上昇することはない。これは日本における新薬創出型製薬会社の収益性を米国と比較して著しく低下させるものとなっている。そのため、現在では特定の基準を満たした医薬品に関してその価格を維持する制度（新薬創出加算）があるが、これは恒久化されている制度ではない。解析の結果、この制度は内資系企業よりも外資系企業に対して結果的により多く適用されていた（金額ベース）。

一方で、高騰する医療費削減のため、薬価を規定以上に下げる制度（市場拡大再算定、特例償算定制度）もあり、製薬会社にとっては巨額な開発・研究経費の回収が想定通りに行えないことも想定される。本研究では、この制度に関しても検討を行ない、それにより収益性が大きく減じられている企業があることを明らかにした。

また、国策としてのジェネリック医薬品使用促進が、将来的な医薬品に及ぼす影響を想定し、従来とは異なるシステムの提唱を行なっている。

3) 抗悪性腫瘍薬、中枢神経作用薬、経口糖尿病治療薬といった、近年製薬会社が新規医薬品開発のターゲットとしている領域における医薬品の市場特異性に関して検討を加えた。ニッチな領域において占有性が高い医薬品は、継続的な売り上げが期待でき、ジェネリック医薬品に対する抵抗性も高い可能性が見いだされた。

以上、本研究は、当初の研究計画において想定した成果を上げたと考えている。

（研究期間終了後の展望）

医薬品市場は常に変動するもので、強力な新薬により、製薬会社の収益性は一変する。しかし、それにより既存の医薬品の存在価値が低減することは少な

く、その結果、医療財政への圧迫が大きくなっている。

本研究は、医薬品開発の上で製薬会社が重要視する市場動向に関して検討した新しい領域研究であり、継続的研究成果に対して産官が注目している。

(研究成果)

- [1] Shibata S, Kawaguchi H, Uemura R, Suzuki T. Emerging Growth of Orphan Drugs for Neurological Diseases in Japan: Potential Benefits for Both Patients and Pharmaceutical Companies. *J Regul Sci*. 2016;4(3):7-13.
- [2] Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Evaluating the Effectiveness of Repricing for Market Expansion in the Japanese Drug Pricing System. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;doi: 10.1177/2168479016652927.
- [3] Shibata S, Uemura R, Chiba K, Suzuki T. A Comprehensive Analysis of Factors That Contribute to Conditional Approval and All-Case Surveillance Designations That Subsequently Lead to Shortening of Review Times in Japan. *J Regul Sci*. 2016;4(1):1-9.
- [4] Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Comparative Analysis Between the Top-selling Japanese Pharmaceutical Market and Those of the United States, the United Kingdom, France and Germany. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(2):221-227.
- [5] Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Impact of Premium Rewards for the Promotion of Innovative Drug Discovery on the Japanese Pharmaceutical Market: An Analysis by Therapeutic Area. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(1):49-55.
- [6] Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Factors That Affect the Acquisition of Reward Premiums for Promotion of Innovative Drug Discovery in Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(1):56-65.

