
バイオメタルと生体反応の連関解明に基づいた疾患治療
ファルマコメタロミクスの確立

平成 24 年度～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 京都薬科大学

大 学 名 京都薬科大学

研究組織名 メタロミクスリサーチチーム

研究代表者 安井 裕之

(京都薬科大学大学院薬学研究科)

は し が き

京都薬科大学における文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「バイオメタルと生体反応の連関解明に基づいた疾患治療ファルマコメタロミクスの確立」は、平成 24 年度にスタートし平成 28 年度に終了しました。ここに、5 年間に渡る研究活動に関する成果報告書を公表いたします。

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（以下、戦略基盤事業と略す）は、私立大学が各大学の経営戦略に基づいて行う研究基盤の形成を支援するため、研究プロジェクトに対して重点的かつ総合的に文部科学省が補助を行う事業であり、その成果としてわが国の科学技術の進展に寄与することを目的としています。これを受けて、各大学が最先端の研究や地域に根差した研究などの観点から研究プロジェクトを計画・申請し、文部科学省が厳密な審査のうえで選定を行い、その中から採択された当該プロジェクトを遂行するための研究拠点に対して、文部科学省が研究施設・設備整備費や研究費を一体的に補助します。研究期間としては、「研究拠点を形成する研究」については5年間となり、開始から3年目に中間評価が、最終年度には事後評価が実施され、研究活動の成果が一般社会を含めて幅広く公表されます。

また、戦略基盤事業は、政府の「大学の構造改革の方針」（2001年9月）に基づいて文部科学省の事業（研究拠点形成費等補助金）として措置された「21世紀COEプログラム」の事業終了後を受けて、わが国の私立大学を対象に設けられた大型の私学助成プログラム（2008年度から助成が開始され2015年度をもって新規採択が終了）として位置付けられます。

「メタロミクス (metallomics)」という概念・科学用語は、原口紘丞 名古屋大学名誉教授が2002年6月の徳島化学工学研究会で提唱された事が、現在の科学分野での始まりです。原口名誉教授は研究会での招待講演で『「メタロミクス」を生体金属に関連した研究分野の総合化をはかるための新しい科学領域として提唱します。メタロミクスは、ゲノミクスおよびプロテオミクスと共生する科学でなければなりません。なぜならば、種々の金属イオンと金属酵素の支援なくしては、遺伝子 (DNA、RNA) の合成も、タンパク質の代謝機能発現もできないからです。メタロミクスでは、ゲノミクスにおけるゲノム、プロテオミクスにおけるプロテオームと同様に、金属タンパク質、金属酵素、そしてその他の金属結合生体物質を「メタローム」と定義します。』と話されました。この背景には、以下の事実に関する大きな問題提起が挙げられます。すなわち、ヒトゲノム解析の完了によって、疾患関連遺伝子が次々と明らかにされゲノム創薬が脚光を浴びましたが、画期的な医薬品の創成には到達していないのが現状

です。さらに、タンパク質に焦点を当てたプロテオミクス、生体内代謝に着目したメタボロミクスなど、生体分子の網羅的な変動解析研究が盛んに行われて来ていますが、それらから得られる情報のみで生命現象の全てが解明されるには至っていません。ご存知の通り、生理学や生命科学においては遺伝子とタンパク質の研究に主眼が置かれていますが、それ以外の重要な生体因子の存在を見逃しているために十分な成果が得られていないのではないかと、という強い懸念がそれまでに見逃されてきた問題として提起されました。

京都薬科大学内の共同研究体制を構成するメンバーを若手教員へと転換する時期と、メタロミクスと言う新しい研究領域が国内外で立ち上がる黎明期とがちょうど重なるタイミングでありました。この状況を鑑みて、本学が新たに戦略基盤事業へ申請する研究内容を纏めるにあたり、薬学と生体微量金属元素（バイオメタル）を結びつける新しい学問領域として「ファルマコメタロミクス Pharmaco-metallomics」の考え方を提案することに決定しました。

研究計画案の骨子については、以下の通りです。本研究プロジェクトでは、生体に必須である生体微量金属元素（バイオメタル；鉄、亜鉛、銅、マンガン、セレン、コバルト、クロム、モリブデンなど）による様々な生体反応への影響、特にバイオメタルが関与する病態の分子メカニズムを解明し、その知見に基づいてバイオメタルを特定の場所へ特定のタイミングで人為的に操作することによって生体反応を制御し、疾患を治療することを目指した計画を立案しました。バイオメタルが人体の多くの生理作用に重要な役割を果たしていることは明らかであり、既に教科書レベルの知識となっています。加えて、バイオメタルが病態時には健常時と異なる組織分布や濃度変化をとることも知られています。これらの科学的エビデンスを背景として、上記の様にメタロミクスの概念が 21 世紀に入ってから提唱された訳ですが、これまでは病態時におけるある瞬間のバイオメタルの時空間分布をスナップショットした研究報告が主であり、外界からの刺激に対するバイオメタルのダイナミックな動態とそれに伴う生体の応答性（生体反応）にまで踏み込んだ研究例は限られていました。言い換えれば、疾患を治療する個々の医薬品に対する生体反応が、バイオメタルとどのように連動して応答しているのか、それによって医薬品の治療効果がどのように影響を受けているのか、多くは不明のままなのです。そこで、本プロジェクトでは、バイオメタルによる生体反応の変化を明らかにし、そのメカニズムの一部を解明し、それを制御することによって医薬品の治療効果を一層高める疾患治療法であるファルマコメタロミクスの確立と提唱を目指すことにしました。

これを実現するため、構成メンバーとして主に若手教員が実働することを念頭に置き、学内に以下の4つの研究班を設け、それぞれが連関して研究を推進するプロジェクトチーム（メタロミクスリサーチチーム）を立ち上げました。次に、4つの班が分担する研究内容について簡単に紹介します。

「1班：難治性疾患のメタロミクス分析と生体反応の連関解析」

病態時におけるバイオメタルの変動と医薬品に対する生体反応との連関を解析することを目的とし、これらの解析結果に基づいて医薬品の効果に重要な役割を果たしているバイオメタルを明らかにすることをターゲットとして、難治性疾患の病態解析を基盤とした研究分野が参画しました。具体的には、心筋梗塞や胸部大動脈縮窄による圧負荷心肥大などの循環器疾患（小原 幸 臨床薬理学分野・准教授）、慢性腎障害（辻本雅之 臨床薬理学分野・講師）、アレルギー性疾患などの免疫応答異常（藤井正徳 薬理学分野・助教）、クローン病・潰瘍性大腸炎・小腸潰瘍などの炎症性腸疾患（天ヶ瀬紀久子 薬物治療学分野・助教）が、研究対象になります。

「2班：中枢疾患におけるバイオメタルによる生体反応制御分子メカニズムの解明」

バイオメタルが引き起こす生体反応の病態による変化をインビトロにおいて分子レベルで解明することを目的としました。対象は中枢疾患に的を絞り、この領域の研究実績を有する研究分野が参画しました。具体的には、ダウン症（石原慶一 病態生化学分野・講師）、アルツハイマー病（高田和幸 病態生理学分野・助教）、グリア細胞の機能解明（長澤一樹 衛生化学分野・教授）などの脳神経疾患において、脳・神経細胞の障害と保護、および恒常性維持におけるバイオメタルとメタルトランスポーターやメタロプロテインの分子メカニズム解明が、研究対象になります。

「3班：疾患治療を目指したマイクロカセットドーズによるバイオメタルの時空間分布と生体反応の制御」

生体反応を制御するためにバイオメタルの体内分布を意図的に変動させるための革新的金属錯体及びメタルデリバリーシステムの構築と、それによる生体反応の制御を目的としました。対象は、バイオメタルの体内動態解析とキャリアー分子による時空間制御送達であり、具体的には、オリジナルに合成した金属錯体を用いてバイオメタルを適度に補足することによる細胞内濃度の制御（吉川 豊 代謝分析学分野・講師）、血液－脳関門を越えての脳内への送達（坂根稔康 薬剤学分野・准教授）が、研究対象になります。

「4班：マルチトレーサーによる病態におけるバイオメタルの時空間分布解析とトランスレーショナル臨床研究」

4班は他とは少し指向を変え、本プロジェクトを通じてバイオメタルに関する研究拠点を形成すべく、他機関との基礎的および臨床的共同研究を実施し、本研究成果のトランスレーショナル・リサーチとしての評価を高めることを目的としました。基礎的研究は理化学研究所と共同した、放射性トレーサーを用いたバイオメタルの体内分布解析と生体反応との連関解析が、研究対象になります。また、臨床的研究は医療機関と共同した、がん患者血清中で観測される70種類のバイオメタルをメタロミクス分析し、疾患治療の解析を深めることが、研究対象になります。これらを実現するため、外部からの共同研究者（羽場宏光 理化学研究所 仁科加速器センター・主幹研究員、中村 任 姫路獨協大学薬学部・教授）の参画を計画に加えました。

5年間の研究期間で、2012年6月にキックオフシンポジウム、2014年11月に中間報告の成果発表会、2015年8月に4年目の成果発表会、そして2017年5月に最終の成果発表会を開催しました。それぞれの発表会には学内外から多くの方にご参加いただき、最新の研究成果の発表と活発な質疑応答が行われました。2014年と2015年の発表会では、実質的な研究遂行の役割を担った多くの大学院生や学部生が、口頭およびポスターで活発な発表と討論を行いました。また、日本薬学会年会の一般シンポジウムにおいて、「バイオメタルと生体反応の連関解明に基づいたメタロミクス研究」が企画されるなど、薬学や生命科学における本研究領域への関心は益々高まっています。後ほど記されるように、本事業の最終成果については、81報の関連論文が学術雑誌に掲載、12冊の関連図書が出版、学会発表数は国内外を合わせて240件となりました。また、学会やシンポジウムにおける各賞の受賞については22件が報告されています。これらの成果から、ファルマコメタロミクスの社会的重要性や学問の進展を外部に向けてアピールすることができました。

本プロジェクトの成果もとに、現代に残っている難治性疾患の克服に貢献する研究として発展させることを目指し、プロジェクトメンバーの全員が日々研鑽に励むことを期待します。

本プロジェクトの開始と遂行に際して、大変ご尽力いただき関係各位に厚くお礼を申し上げますとともに、京都薬科大学のさらなる発展のために、ご指導ご鞭撻を賜りますよう、この場をお借りしてお願い申し上げます。

平成 29 年 5 月

京都薬科大学 分析薬科学系 代謝分析学分野 教授（本事業代表者）

安井 裕之

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

**平成 24 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 京都薬科大学 2 大学名 京都薬科大学
- 3 研究組織名 京都薬科大学 メタロミクス リサーチチーム
- 4 プロジェクト所在地 京都市山科区御陵中内町5番地
- 5 研究プロジェクト名 バイオメタルと生体反応の連関解明に基づいた疾患治療ファルマコメタロミクスの確立
- 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
安井裕之	代謝分析学分野	教授

- 8 プロジェクト参加研究者数
- 12
- 名

- 9 該当審査区分
- 理工・情報
- 生物・医歯
- 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
藤井 正徳	薬理学・准教授	アレルギー疾患の誘導及び制御における金属含有分子の役割	アレルギー性疾患でのバイオメタルと生体反応との連関解明と治療法確立に貢献
小原 幸	臨床薬理学・准教授	バイオメタルと心疾患及び心不全治療薬の関連	心疾患でのバイオメタルと生体反応との連関解明と治療法確立に貢献
辻本 雅之	臨床薬学・講師	末期腎不全患者における最適な薬物治療法の開発	末期腎不全でのバイオメタルと生体反応との連関解明と治療法確立に貢献
天ヶ瀬 紀久子	薬物治療学・講師	炎症性腸疾患の病態におけるバイオメタルの役割	炎症性腸疾患でのバイオメタルと生体反応との連関解明と治療法確立に貢献
石原 慶一	病態生化学・講師	ダウン症モデルマウスを用いた脳メタロミクスと記憶学習障害の連関解析	ダウン症でのバイオメタルと生体反応との連関解明と治療法確立に貢献

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

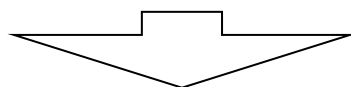
長澤 一樹	衛生化学・教授	脳神経系細胞における亜鉛動態制御におけるアストロサイトの役割の解明	脳神経系でのバイオメタルと生体反応(脳内恒常維持)との連関の分子レベルでの解明に貢献
高田 和幸	病態生理学・准教授	神経変性疾患における新規治療戦略の開発	神経変性及び神経保護におけるバイオメタルの役割解明に貢献
安井 裕之	代謝分析学・教授	病態時におけるトレーサーバイオメタルの体内動態変動の解明	わが国の国難である放射性同位元素の動態解明と解毒法に貢献
(神戸女子大学) 吉川 豊	健康福祉学部・教授	生活習慣病予防・改善効果を目指した第一遷移系列金属イオン及び金属錯体の探索	新規金属錯体医薬品の開発とバイオメタル量の操作技術の確立に貢献
(神戸薬科大学) 坂根 稔康	製剤学・教授	バイオメタルの吸収及び体内動態の解析	金属錯体医薬品の脳内投与とバイオメタル量の操作技術の確立に貢献
(大阪薬科大学) 中村 任	薬学部・教授	臨床検体を用いたバイオメタルレベルのクリニカルマッピング	各疾患患者の血清中バイオメタルのメタロミクス分析と薬物治療効果への連関解析に貢献
(理化学研究所) 羽場 宏光	仁科加速器センター・主幹研究員	マルチトレーサーによるバイオメタルの時空間分布解析	マルチトレーサー法を用いたバイオメタルの時空間分布の網羅的解析に貢献

<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
アレルギー疾患の誘導及び制御における金属含有分子の役割	京都薬科大学薬理学・准教授	奈邊 健	アレルギー性疾患でのバイオメタルと生体反応との連関解明と治療法確立に貢献

(変更の時期:平成 24 年 4 月 1 日)



新

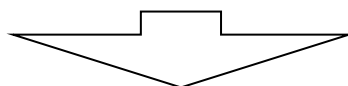
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
京都薬科大学薬理学・助教	京都薬科大学薬理学・准教授	藤井 正徳	アレルギー性疾患でのバイオメタルと生体反応との連関解明と治療法確立に貢献

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
脳神経系細胞における亜鉛動態制御におけるアストロサイトの役割の解明	京都薬科大学衛生化学・助教	松尾 剛明	脳神経系でのバイオメタルと生体反応(脳内恒常維持)との連関の分子レベルでの解明に貢献

(変更の時期:平成 24 年 10 月 1 日)



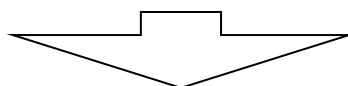
新

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
京都薬科大学衛生化学・教授	京都薬科大学衛生化学・教授	長澤 一樹	脳神経系でのバイオメタルと生体反応(脳内恒常維持)との連関の分子レベルでの解明に貢献

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
生活習慣病予防・改善効果を目指した第一遷移系列金属イオン及び金属錯体の探索	京都薬科大学代謝分析学・講師	吉川 豊	新規金属錯体医薬品の開発とバイオメタル量の操作技術の確立に貢献

(変更の時期:平成 25 年 4 月 1 日)



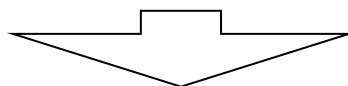
新

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
京都薬科大学代謝分析学・講師	神戸女子大学 健康福祉学部・教授	吉川 豊	新規金属錯体医薬品の開発とバイオメタル量の操作技術の確立に貢献

旧

プロジェクト外での研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
生活習慣病予防・改善効果を目指した第一遷移系列金属イオン及び金属錯体の探索	京都薬科大学代謝分析学・講師	坂根 稔康	金属錯体医薬品の脳内投与とバイオメタル量の操作技術の確立に貢献

(変更の時期:平成 28 年 4 月 1 日)



法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

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
京都薬科大学薬剤学・准教授	神戸薬科大学 製剤学研究室・教授	坂根 稔康	金属錯体医薬品の脳内投与とバイオメタル量の操作技術の確立に貢献

11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

本研究プロジェクトでは、生体に必須な微量金属元素(バイオメタル:鉄、亜鉛、銅、マンガン、セレン、コバルト、クロム、モリブデンなど)の体内組織中での局所変動が及ぼす様々な生体反応への影響を明らかにするとともに、その分子メカニズムを解明し、その知見に基づいてバイオメタル量を特定の場所とタイミングにおいて人為的に操作することで生体反応を制御し、医薬品による疾患治療の賦活・促進を目指す。本研究では4つの研究班を設け、各々が連携して研究を推進することで、バイオメタルによる生体反応の変化と機構を解明し、制御することによって医薬品の治療効果を一層高める疾患治療法であるファルマコメタロミクス/Pharmaco-metallomicsの確立を目指す。

本研究計画は5年間で予定し、前半では1班が病態でのバイオメタル変動と生体反応との関連解析を行い、2班がバイオメタル刺激と生体反応変化の分子メカニズムにおける関連解析を検討し、3班は病態での新規金属錯体の設計・合成と機能性を検討する。後半では、1・2班の解析に基づき3班が新規錯体を最適化し、生体内バイオメタル分布を人為的に操作し生体反応制御システムを完成する。4班は常に他班と連動して研究を継続する。常に4グループ間で綿密に連携し、情報をフィードバックし合うことで、最終的に実用化への発展を目指す。

(2) 研究組織

本研究は若手研究者を中心とする12名の構成員を4班に分け、互いの知見をフィードバックし連携することで研究を推進する。「1班(小原班長):難治性疾患のメタロミクス分析と生体反応の関連解析」は病態時のバイオメタル変動と生体反応の関連を明らかにし、「2班(石原班長):中枢疾患におけるバイオメタルによる生体反応制御分子メカニズムの解明」はバイオメタルが誘起する生体反応の病態変化を分子レベルで解明し、「3班(坂根班長):疾患治療を目指したマイクロカセットドーズによるバイオメタルの時空間分布と生体反応の制御」では生体反応制御のための新規治療薬とデリバリー技術の構築を目指し、「4班(安井班長):マルチトレーサーによる病態におけるバイオメタルの時空間分布解析とトランスレーショナル臨床研究」では、研究拠点形成のため他機関との連携研究を深める。

1班は小原・辻本・天ヶ瀬・藤井、2班は石原・高田・長澤、3班は坂根・吉川、4班は安井・羽場・中村がそれぞれ担当し、研究遂行の実働者として大学院生(RA)や学部生の参画を積極的に推し進める。なお、本研究はバイオメタル研究領域で国際的な実績を有し、本邦のメタロミクス解析において中心的役割を担っている安井が研究全体を統括する。

(3) 研究施設・設備等

<施設>

教員・研究者の所属する施設、及び大学院生と学部生を含む参加人数は以下である。

1. 愛学館:面積(1455.46 m²)、研究室等数(35)、プロジェクトに関係する使用者数(115人)。
2. 躬行館:面積(844.67 m²)、研究室等数(24)、プロジェクトに関係する使用者数(70人)。
3. S棟:面積(1007.1 m²)、研究室等数(33)、プロジェクトに関係する使用者数(20人)。

<主な装置・設備>

私学助成を受けたものは以下である。特に、下線の装置は、本プロジェクトに大きく関係し

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

ており、これらの2装置の導入によって本研究の遂行が可能となった。

1. 共焦点レーザー顕微鏡システム(A1R+) : 利用時間(平成 25 年度より導入、210 時間)。
2. 生体元素イメージング解析システム(レーザーアブレーション装置 NWR213) : 利用時間(平成 25 年度末より導入され、150 時間)。
3. マルチ検出モード・マイクロプレートリーダー : 利用時間(平成 24 年度より導入され、250 時間)。
4. LC-ICP-MS システム : 利用時間(平成 24 年度末より導入され、3900 時間)。
5. 生体遺伝子発現解析システム : 利用時間(4500 時間)。
6. レーザースキャン顕微鏡 : 利用時間(4100 時間)。
7. ガスクロマトグラフ : 利用時間(480 時間)。
8. 全自動元素分析装置 : 利用時間(1400 時間)。

(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。

以下の記載に関する「テーマ」及び表記番号の担当者は、次のとおりである。

「テーマ 1: 難治性疾患のメタロミクス分析と生体反応の連関解析」

①藤井 正徳、②辻本 雅之、③天ヶ瀬 紀久子、④小原 幸

「テーマ 2: 中枢疾患におけるバイオメタルによる生体反応制御分子メカニズムの解明」

⑤石原 慶一、⑥高田 和幸、⑦長澤 一樹

「テーマ 3: 疾患治療を目指したマイクロカセットドーズによるバイオメタルの時空間分布と生体反応の制御」

⑧坂根 稔康、⑨吉川 豊

「テーマ 4: マルチトレーサーによる病態におけるバイオメタルの時空間分布解析とトランスレーショナル臨床研究」

⑩安井 裕之(中村 任、羽場 宏光と共同)

上記に従って、各項目の成果について概要を順次、記載する。

<5 年間の進捗及び達成度>

「テーマ 1」

- ①メタロポルフィリン化合物である MnTBAP のマウスアレルギー性気管支喘息に対する効果を検討し、本化合物の気道リモデリングに対する抑制効果を明らかにした。^{*1)} また、誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いて、アトピー性皮膚炎モデルマウスの病変皮膚中におけるバイオメタル量の変動を網羅的に解析した。達成度としては、当初の研究計画を概ね達成できたと考えられる。
- ②本研究で行った、血液透析導入直前の患者検体を用いた臨床研究、ヒト消化管モデル細胞を用いた CYP3A4 活性検討、ヒト横紋筋モデル細胞を用いた毒性研究などを通して、末期腎不全患者において認められているスタチン系薬剤の横紋筋毒性を増強に、マンガン欠乏による CYP3A4 活性の低下や亜鉛欠乏による横紋筋毒性の増強が関与していることが示唆された。これらの研究成果から、達成度はまずまず順調であったと考えられる。
- ③消化管疾患におけるバイオメタルの役割に関する検討を行った。中でも、ビスフォスフォネート系薬剤の副作用の一つである「上部消化管障害」に着目し、インビボ実験において、リセドロネート、アレンドロネートおよびミノドロネートがラット胃幽門部に顕著な傷害を惹起することを認めた。その傷害性は薬剤間で異なり、傷害の程度の差がビスフォスフォネート系薬剤とバイオメタル(Mn、Fe、Cu、Zn、Se)とのキレート能に起因しているのではないかと考え検討した。結果、インビトロ実験系において、金属とのキレート形成能が薬剤間において差がある結果を得た。アレンドロネートおよびミノドロネートは、リセドロネートと比較して SOD 活性に必須である Mn^{2+} および Cu^{2+} 、 Zn^{2+} などの金属イオンとのキレート形成能が強く、このことが SOD 活性の低下などの抗酸化機構の破綻を介した胃粘膜傷害の発生に関与

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

している可能性が示唆された。

- ④心不全・腎不全と組織金属含有量との関連を検討した。心不全はその主な原因である圧負荷肥大心と心筋梗塞モデルで検討した。1) 圧負荷肥大心モデルにおいて、カロリー制限食を施すと、酸化障害が緩和され Mn, Cu/ZnSOD 活性が有意に保たれることが見出された。^{*2)} 2) 心筋梗塞モデルでは、虚血・境界・非虚血部心筋における酸化障害関連金属の経時的変化を調べた。虚血境界領域で心筋梗塞後亜急性期に、Mn 含有量の保持に合わせて同部位の MnSOD 発現も保持されており、同部位の組織障害軽減につながる可能性が考えられた。3) 糖尿病性腎症における検討では、血中亜鉛濃度の減少、尿中・糞中への亜鉛排出増加が認められ、腎臓への亜鉛取り込みの増加及び、亜鉛含有酵素 (Cu/Zn SOD, ACE) の発現増強が認められた。^{*3)}

「テーマ 2」

- ⑤ダウン症 (DS) の精神遅滞の治療戦略を構築することを目的として、マウスモデルの脳で発現量や蓄積量に変動が見られる分子や因子の同定についてメタロミクスを含む種々のオミクス解析を用いて試みた。5 年間の研究において、胎仔期および成体期脳での発現タンパク質量をプロテオミクス解析により、野生型マウスと DS マウスモデルで比較し、幾つかの発現変動タンパク質を同定することができた。また、これらの発現変動タンパク質の機能から、抑制性神経の神経新生異常を推測している。また、ICP-MS を用いたエレメントミクス解析において DS マウスモデルの成体脳で銅イオンの過剰蓄積という新知見を得た。銅イオンは神経伝達において重要であることから、網羅的な神経伝達物質の網羅的な結果も行い、成体脳でのドパミンやセロトニンの代謝亢進を見出した。プロテオミクスや神経伝達物質の網羅的定量解析については論文として発表できたが、メタロミクス解析については現在論文発表の準備中である。
- ⑥アルツハイマー病は脳内のアミロイド β タンパク質 ($A\beta$) の蓄積が原因となって引き起こされる。我々は、脳内 $A\beta$ 蓄積と微量金属との関連性について解析するために、アルツハイマー病モデルマウス脳を用いて解析した。脳組織のレーザーアブレーションや脳ホモジネートの ICP-MS による解析の結果、加齢が進んだ 24 カ月齢の大脳皮質や海馬といった脳部位において、鉄は減少し、銅や亜鉛といった金属が蓄積することが分かった。さらなる金属の変動の解析に応用するための基盤が構築でき、 $A\beta$ 蓄積や毒性獲得の解析に繋がることを期待される。一方、脳内の免疫担当細胞ミクログリアの $A\beta$ 質貪食機能を解析することで、その抑制が病態の形成に関与すること、反対に、促進的制御が治療に貢献する可能性を見出した。^{*4)} さらに、この結果をもとに細胞治療戦略を構築し、移植細胞のニコチン受容体を介した細胞内カルシウム濃度変化が $A\beta$ 貪食促進を誘導することを見出した。
- ⑦本グループの研究目的は、脳内亜鉛動態制御機構を解明することである。2016 年度までに、亜鉛の新たな放出源、並びに亜鉛トランスポータの輸送特性に関する知見を得た。現在、脳神経系細胞による亜鉛クリアランス機構の統合的な解析、並びに亜鉛輸送に重要な ZIP8 の過剰発現系を構築し、その輸送の特徴づけを行っている。また、脳内亜鉛動態制御の中心的役割を担うアストロサイトにおける、酸化ストレス負荷に伴った細胞内遊離型亜鉛レベルの上昇が、アストロサイトの機能性を制御することも見出した。このように研究は順調に進行し、研究目的は達成できたと考えている。

「テーマ 3」

- ⑧亜鉛、リチウム、マグネシウムの消化管吸収動態およびその後の体内動態の解明を試みた。亜鉛およびリチウムに関しては、主要な検討をほぼ終了した。マグネシウムについては、現状では矛盾するデータが多く、実験の再現性も含めて進行中である。特に、リチウムの体内分布を評価した結果では、骨組織や腎臓への高い分布が観察された。一方、脳への分布特性は他の臓器とは異なっていたため、そのメカニズムに関する検討を行った。まず、担体輸送の寄与を検討したが、有意な寄与は認められなかった。組織内成分との結合

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

を検討した結果、リチウムは様々な臓器のホモジネートと結合すること、その結合は共存する各種イオンにより阻害されることが明らかとなり、脳の特異的な分布特性に組織内成分との結合が寄与する可能性が示唆された。また、鉄欠乏性貧血に対する有効な製剤の開発を目的として、鉄を含有する経皮投与パッチ製剤を開発した。鉄のインビトロ皮膚透過性やインビボ経皮吸収性を評価するとともに、病態モデル動物を用いたインビボにおける貧血改善効果の検討を行い、貧血治療製剤としての有用性を確認した。

- ⑨メタルデリバリーシステムとしての亜鉛錯体の開発は、最終的には 220 種類を超える数を揃えることができた。特に、HSAB 理論に基づき「中間の酸」に分類される、亜鉛、銅、ニッケルなどの金属イオンと「やわらかい塩基と硬い塩基」という幅広い配位子との間で新規の錯体の合成に成功した。新規錯体の中でも、カルコゲン族を有する配位子と亜鉛イオンの錯体が特に強い生活習慣病の治療/予防効果を有し^{*5)}、その効果は現在までに報告してきた錯体の中で最も強いものであった。また、このような疾患治療効果の作用メカニズム解明を目指し、3T3-L1 脂肪細胞や RIN-5F 細胞を用いた検討から、亜鉛錯体においては、インスリンとは異なった作用メカニズムで血糖降下作用を有すること^{*6)}、インスリンシグナル伝達を増強し、末梢組織においてインスリン抵抗性を改善すること^{*6)}を明らかにした。

「テーマ 4:」

- ⑩がん化学療法で頻りに用いられる白金系抗がん剤(シスプラチン、オキサリプラチン)を投与されたがん患者(消化器系がん及び肺がん)血清中の白金濃度定量による TDM の実施、及びプラチナ複合体の体内動態解析に成功した。また、白金製剤投与時の 70 種類を超えるバイOMETAL 変動についてメタロミクス解析し、白金濃度の変動に伴った鉄、亜鉛、マグネシウムの有意な一過性上昇や低下を見出した。これらは、白金系抗がん剤を用いた化学療法における効果と副作用、並びに予後の予測に貢献するバイオマーカーとなる可能性がある。

<優れた成果が上がった点>

「テーマ 1」

- ①亜硝酸過酸化物やスーパーオキシドの除去作用を有するメタロポルフィリン化合物である MnTBAP をアレルギー性気管支喘息モデルマウスに投与したところ、気道リモデリングが著明に抑制されることを見出した。^{*1)} アトピー性皮膚炎モデルマウスの病変皮膚では、アルミニウム、硫黄およびバナジウムが正常マウスに比して有意に減少することを明らかにした。さらに、硫化水素産生酵素の皮膚中遺伝子発現量を調べたところ、シスタチオニンシンターゼおよび 3-メルカプトピルビン酸サルファトランスフェラーゼがアトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて、有意かつ明らかに低下することを明らかにした。
- ②多くの透析導入直前の末期腎不全患者で極度の低亜鉛血症に陥っており、血清マンガン濃度も含めて、これらの血中濃度の個人差が非常に大きいことを明らかにした。腎不全患者血清がヒト消化管細胞における CYP1A2 および CYP3A4 活性を低下させ^{*7)}、CYP3A4 機能低下の一部に少なくともマンガン欠乏が関与している可能性を明らかにした。また、このような CYP3A4 機能低下は、摂取する食事の違いによっても生じることを明らかにしており^{*8)}、この違いにもマンガン等のバイOMETAL 含有量の違いが関与すると疑われる。さらに、腎不全患者血清を処置した横紋筋細胞においてスタチン系薬剤の毒性が増強すること^{*9)}、その増強の一部に少なくとも亜鉛欠乏が関与している可能性を明らかにした。以上のことから、腎不全患者におけるバイOMETAL の欠乏が様々な薬物の薬物動態および薬力学の変動を産み出している可能性が示唆される。
- ④糖尿病性腎症において、血中亜鉛が減少することは既に知られているが、腎臓には逆に蓄積が認められ、腎症悪化因子として知られるレニン・アンギンテンシ系の活性化に関わる可能性が認められた。

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

「テーマ 2」

- ⑤複数のオミクス解析を行い、幾つもの DS 関連分子・因子を同定したことは、今後の治療戦略構築において重要な基盤となる知見である。今後、これらの因子が DS の治療戦略構築の鍵分子となることが期待される。
- ⑥アルツハイマー病におけるミクログリアの役割から治療応用を目指した機能制御、さらにこの解析を基礎とした細胞治療戦略に関する研究が評価を受け、日本薬学会第 137 年会優秀発表賞(口頭発表の部およびポスター発表の部、各 1 演題)、日本薬学会第 135 年会優秀発表賞(口頭発表の部)、日本薬学会 134 年会 優秀発表賞(口頭発表の部)、日本薬学会 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム Young Investigator Award、平成 27 年度日本薬学会長井記念薬学研究奨励賞、平成 24 年度日本薬学会奨励賞を受賞した。
- ⑦(1)神経伝達物質である亜鉛が、酸化ストレス負荷時にアストロサイトから放出され、免疫担当細胞であるミクログリアの活性化を惹起するグリオ伝達物質でもあるという新たな概念を提唱した。^{*10)} (2)細胞外亜鉛クリアランスに主要な役割を担うと考えられている亜鉛トランスポーター ZIP1 及び ZIP8 の亜鉛輸送に対する二価金属カチオンの阻害様式の詳細を明らかにし、亜鉛の細胞膜輸送へのそれらの関与を証明する上での有用な知見を提供した。^{*11)} (3)脳神経系細胞外における亜鉛動態は、ZIP1 などの亜鉛輸送機構を介したアストロサイトによって制御されることを明らかとし^{*12)}、さらにその ZIP1 を介した亜鉛クリアランス機構は、酸化ストレス負荷により活性が増大し、それは過剰となった細胞外遊離型亜鉛を除去することを目的とすることが示唆された。^{*13)} (4)うつ病の発症要因の一つである酸化ストレスをアストロサイトに負荷した際、細胞内における遊離型亜鉛レベルが上昇し、それはアストロサイトに発現する ATP 受容体の一つである P2X7 受容体の機能的発現を低下させ、アストロサイトの engulfing 活性を抑制することを見出した。このことと(1)の結果を考え併せると、亜鉛がミクログリアとアストロサイトの modal shift を惹起する分子であり、脳内恒常性維持に重要なグリア細胞の機能を制御において中心的役割を担うことが提唱される。

「テーマ 3」

- ⑧亜鉛の臓器分布を決定する因子として、メタロチオネインが重要であった。亜鉛の消化管粘膜透過に飽和現象が観察され担体輸送の関与が示唆されたが、輸送担体の発現量と輸送活性に相関は認められなかった。加えて、潰瘍性大腸炎に対する亜鉛の治療効果を確認した。^{*14)} リチウムの消化管吸収に、一部 Na⁺-H⁺ exchanger が関与すること^{*15)} を明らかにした。さらに、脳への分布特性は他臓器とは異なっていたが、そのメカニズムとして、組織内成分との結合であることを明らかにした。マグネシウムについては、消化管吸収にイオンチャンネルが関与することを明らかにした。また、鉄含有経皮投与パッチ製剤の開発では、粘着剤中に凝集することなく硫酸鉄を高濃度に含有させることに成功した。^{*16)} パッチ製剤からの鉄の経皮吸収性は良好で、鉄欠乏症モデルラットの血中鉄濃度はパッチ製剤により、健常ラットと同程度にまで回復した。
- ⑨配位原子置換による種々の亜鉛錯体の合成、構造解析、構造活性相関研究を確立したこと^{*17)} が特に優れた成果の一つである。他にも、金属イオンに配位する元素の中に半金属元素の Se を使用することで、非 RI の方法である ICP-MS を用いて、金属イオンと配位子の体内移行性を同時に評価できる手法を確立した。^{*18)} さらに、一部の亜鉛錯体では明確な体内移行性の評価、並びに臓器毎の金属イオンと配位子との結合比を推定することができた。一方、本研究期間中に、安全性の評価も実施し、糖尿病モデル動物を用いた病理組織学的検査によって、光学顕微鏡観察下において、バナジウム錯体と亜鉛錯体では同程度に肝臓での病態改善が認められたが、バナジウム錯体では精巢の壊死を伴う毒性が生じており、亜鉛錯体ではそのような長期毒性が認められないことが確認でき、今後、臨床薬としての可能性を探る上で価値ある結果を得ることができた。^{*19)}

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

「テーマ 4」

- ⑩基礎研究においては、中心金属イオン及び配位子中原子のダブルレーザー標識法を確立して、それを用いた金属錯体の体内動態解析並びに RI 画像法を確立できたこと^{*20)}、臨床研究においては、白金系抗がん剤を投与したヒト血清及び動物組織中のバイオメタル微量定量法を確立したことである。特に、ICP-MS を用いた血中白金濃度の定量分析には、マトリックスとして相対的に大量に含まれるアルカリ金属(主にナトリウム)イオンが大きく影響することを見出した。ナトリウムイオンによって誘導プラズマ中での白金原子のイオン化効率が大幅に抑制されるためである。このサプレッション効果を考慮に入れた検量線用白金標準液を作成して定量分析に用いることにより、問題は解決出来るため、今後、生体試料中の白金定量に関する1つのガイドラインとして広めていく必要がある。一方、より精密な同位体分析法(特に鉄イオン)に関しては、微量濃度領域におけるマスバイアス効果を理論的に解析し、数値補正できる方法を考案した。

<課題となった点>

「テーマ 1」

- ①疾患モデルの作製および ICP-MS を用いた組織中バイオメタル量の検出・解析法は確立しており、研究実施期間中に大きな問題は生じなかった。
- ②一連の検討において、末期腎不全患者血清を用いていることから、末期腎不全患者における尿毒症物質の蓄積やビタミンの欠乏など、我々が一連の検討で示してきたように他の影響因子についての影響が無視出来なかった。本検討では、細胞内外のバイオメタルを除去する種々のキレート剤と、ICP-MS によって実際に細胞内のバイオメタルを測定することで、他の影響因子と分離評価できたと判断している。
- ③器具や機械からの金属のコンタミネーションの防止や、個体間のバラツキを最小限にする工夫が必要である。セラミック製の器具を使用し、また動物飼料中の金属量の検討も必要である。生体組織をサンプルとするため、剖検の際には、全身灌流により血液由来の金属の影響をより減らす工夫が必須であった。
- ④心筋薄切組織をアブレーションし、ICP-MS で金属含有量を検討したが、心筋梗塞後の心筋組織はサンプルによりアブレーション関心領域内の細胞構成、出血の有無等の確認が困難で、各バイオメタルの由来細胞を特定することが困難であった。

「テーマ 2」

- ⑤DS モデルマウスを用いたオミクス解析を駆使して、多くの新規 DS 関連分子や金属イオンを同定するに至った。問題点としては、ヒトサンプルの知見が無いことである。今後は、小児科の先生にお願いしてヒト DS 脳サンプルを供与頂き解析を行うことで、新規 DS 治療標的因子の同定を行っていきたい。
- ⑥マウス脳の解析において、レーザーアブレーションシステムを用いた脳組織による解析と脳ホモジネートを用いた解析結果に不一致が起こることがあった。この点の問題を克服するために、特に脳ホモジネートを使った解析において、使用器具をすべて王水で処理することで整合性が確保できるようになった。

「テーマ 3」

- ⑧実験を担当する学生が苦手な動物実験のポイントを手助けして、実験の成功確率を上げる必要があった。安定同位体の Mg を動物実験に使用していたが、試薬の入手先は海外からの輸入であった。そのため、為替変動の影響により試薬価格が急騰した結果、安定同位体を使用する実験を厳選する必要が生じた。
- ⑨合成した亜鉛錯体の構造解析を行うため、単結晶を効率よく作成する必要があったが、すべての錯体で単結晶を作成することは困難であり、IR、MS、元素分析ならびに ¹H や ¹³C-NMR、多核 NMR の測定を実施することで、錯体の構造解析が実施できるようになっ

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

た。一方、銅やオキソバナジウムの錯体では、NMR測定が不可能なため、今後もX線結晶構造解析に耐え得る単結晶の作成ができる状況を整備していくことが課題である。動物実験においては、KKA^yマウスを用いた2型糖尿病の治療効果に関する研究が中心になり過ぎており、後半の二年間ではob/obマウス、GKラット、フルクトース負荷の高血圧モデルラットを用いた新しいモデル動物の使用を開始したが、まだ十分には幅広い評価研究にはなっていないため、今後も多くのモデル動物を用いて研究を継続していくことが課題である。

「テーマ4」

- ⑩マルチレーザーの研究は進行が遅れているが、理研との研究体制は整いつつある。施設設置変更届の認可により、多核種のシングルレーザーの使用が可能となった本学RIセンターで今後の展開が期待できる。また、ヒト血清を分析するHPLCを連結したナノスケールLC-ICP-MS法を確立するためには、常在的なハーフネイテッドシステムを維持する必要性から、汎用的に用いているICP-MS装置以外に別途、新しいICP-MS装置の購入が必要である。

＜自己評価の実施結果と対応状況＞

学内の自己評価では、まず各班長(小原、石原、坂根、安井)が定期的に班ごとの進捗度合を確認し、メンバー内で常に議論して研究を進める体制を取っていた。各班間の実験等の連携に関しては、主に班長同士で連絡し合う体制を取っており、全体の統括は研究代表者の安井が行ってきた。また、各年度で必要に応じて全体ミーティングを実施してきた。

各年度における進捗と成果については、公開スタイルの年度成果報告会やKPUシンポジウムで発表を行い、研究成果を公表すると共に、年度ごとの研究業績を含めて幹事会(学長、副学長、研究科長、各部長職の教授陣らにより構成)により評価(コメント及びフィードバック)を受け、成果が優れている研究者に対しては学内の競争的研究資金から別途、研究費の予算が配分されるなど、学内における一層の研究アクティビティー向上に貢献してきた。

＜外部(第三者)評価の実施結果と対応状況＞

さらに、研究進捗度合を客観的に判断するべく、外部評価者として静岡県立大学大学院薬学研究科教授の武田厚司先生及び、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授の榎本秀一先生(独立行政法人理化学研究所・神戸研究所・複数分子イメージングチーム研究チームリーダーを兼務)に、各年度および5年間の研究の進捗度及び達成度を評価していただいた。総合所見としては、当初の到達目標は計画通りに概ね順調に達成されていると判断されるが、学術論文に関する成果発表については、薬学系専門雑誌への集中が顕著であり、研究成果をより広い読者層に認知してもらうためには生物学系のよりインパクトが高い学術雑誌への投稿が望まれる、と言うものであった。これについては、別紙に示す外部評価調書を参照のこと。

＜研究期間終了後の展望＞

「テーマ1」

- ①今後、アトピー性皮膚炎病変皮膚中におけるバイオメタルを含むメタロプロテイン(メタロチオネインおよびメタロプロテアーゼ)の変動も検討していくことにより、生体を構成する元素および微量BMのアトピー性皮膚炎における役割が解明されることが期待される。
- ②末期腎不全患者において亜鉛欠乏、マンガン欠乏している患者がいることは明確であるものの、その血中濃度の個人差が非常に大きく、実臨床において見極めることは困難である。今後、極度の低亜鉛欠乏症または低マンガン欠乏症の患者をスクリーニングする方法論について明らかにしたい。また、5年間の研究期間では不可能であったものの、本臨床試験に参加して下さった末期腎不全患者をより長期的に追跡することで、血液透析導入当

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

初の亜鉛欠乏およびマンガン欠乏等のバイオメタルの異常が、末期腎不全患者の予後に与える影響についても明らかにできると期待している。

- ③ビスフォスフォネート系薬剤間で胃粘膜傷害性が異なること、またバイオメタルとのキレート形成の程度が異なることから、それらに相関性があるか否かを、抗酸化機構に關与する酵素活性の測定などにより詳細に検討した。ビスフォスフォネート系薬剤による胃粘膜傷害発生の予防について、バイオメタルとのキレート形成の観点から、より安全なビスフォスフォネート系薬剤の創製を提案できればと考えている。また、ビスフォスフォネート系薬剤による胃傷害のみならず、NSAID 誘起小腸傷害や炎症性腸疾患の病態における生体金属の変動を解析することにより、消化管全体における生体金属の役割(重要性)を解明し、薬剤による副作用の防止や、治療薬による消化管粘膜保護作用の増強を提案したい。
- ④病態モデルでのバイオメタルと関連酵素を検討しているが、酵素活性の測定が一部完了しておらず引き続き行う。また、肥大心における、酸化ストレスと組織中バイオメタル含有量との関係は事前実験でFe含有量の増加傾向を認めていたが、本実験が完了しておらず、引き続き ICP-MS での定量分析、抗酸化酵素活性、酸化ストレスの検討を行い、その病態形成への役割を検討する。

「テーマ 2」

- ⑤ヒト患者脳を用いての検討を続けていくことは既述したが、現在、低銅食による DS 病態改善について検討しており、DS マウスモデル脳での銅蓄積の病態意義を明らかにできると考えている。今後は、DS 患者に対する低銅食による治療を目指して研究を継続していく。
- ⑥本研究成果を基に、さらなる脳のバイオメタルの分布や蓄積、さらには脳病変部位との局在性を詳細に解析して、脳病態との関連や形成機序との関りについての解明を目指す。具体的にはAD脳において、レーザーアブレーションシステムを活用し、経時的なA β 蓄積とバイオメタルの局在を詳細に解析することで、時間的・空間的な関連性を追求し、生物学的・病態生理学的意義の解明を目指す。これにより、AD の新規治療薬の開発へ繋がるのが期待できる。さらに脳組織という規模ではなく、細胞レベルで解析し、本事業で基盤が形成された AD の細胞治療の開発を目指した幹細胞を用いた新規治療戦略を推進していく。すなわち、ニコチン受容体などを介した細胞内カルシウムイオンが誘導する骨髄由来ミクログリア様細胞の A β 貪食機能促進は具体的なターゲットであり、このような細胞レベルでのバイオメタルの動態制御による脳疾患の治療薬開発に向けた研究を推進していく。
- ⑦アストロサイトに発現する P2X7 受容体の酸化ストレス負荷に伴った細胞内遊離型亜鉛による機能的発現制御機構は現時点では不明であるため、その制御機構を splice variants の発現変動に着目し解明していく予定である。

「テーマ 3」

- ⑧リチウム、マグネシウムに関しては、他の臓器と比べて脳における動態が異なっていたので、特にリチウムについては、薬理効果のターゲット臓器である脳に絞った体内動態が明らかとなると期待される。また、鉄含有経皮投与パッチ製剤の開発については、吸収量と安全性がより高い製剤への改良を計画しており、その実現性は高いと期待される。
- ⑨インスリノーマ細胞を用いて亜鉛錯体のメカニズム解明を評価した実験で、グルコース濃度に依存して細胞への作用応答性が変わることを明らかにした。しかし、異なるグルコース濃度条件下での亜鉛錯体のシグナル伝達への影響は、詳細な検討が未完である。生体を模した評価系である細胞実験で、各疾患において大きく変動するグルコース濃度の設定は重要な因子の1つである。正確なメカニズム解明のためには、今後グルコース濃度に応じた亜鉛錯体の作用評価を実施する必要がある。さらに、病態時に効率よくバイオメタルを吸収し、組織へ分布させる安定かつ安全な亜鉛を含めた金属錯体の開発を進めることが重要であり、疾患毎に最適な錯体を選抜して、使用できる可能性を提案する研究を進めていく必要がある。

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

「テーマ 4」

- ⑩(1)施設設置変更届の認可により、本学 RI センターにおける多核種のシングルトレーサーの使用が可能となった。今後は、ストロンチウムやセシウムを含めた多種類のバイオメタルトレーサーによる体内動態解析を明らかにすることが可能である。
- (2) 消化器系がん患者を中心としたヒト血清中のバイオメタルレベルおよびその同位体比の変動を解析することで、抗がん剤治療による副作用及び予後の予測に貢献できる可能性がある。
- (3) 独国ハイデルベルグ大医、名古屋大医、及び理研分子イメージングセンターとの基礎的共同研究、また、大学近隣の音羽病院、神戸大学医学部附属病院、及び兵庫県明石がんセンターとの臨床的共同研究を通じて、本邦におけるメタロミクス研究拠点として発展することが期待される。

<研究成果の副次的効果>

「テーマ 1」

- ① 今後、アトピー性皮膚炎における皮膚角質層中バイオメタル量の変動を解析することにより、非侵襲的な診断マーカーとしての応用が可能かもしれない。
- ② 本研究の成果は、末期腎不全患者における薬物代謝酵素の機能低下、末期腎不全患者における薬剤の有害事象増強という、臨床現場における大きな謎に対する答えを示すものである。本検討による明確な科学的根拠は、実臨床において、末期腎不全患者における医薬品の適正使用に繋がると考える。
- ③ 社会の高齢化に伴い、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、がん化学療法剤やビスフォスフォネート系剤などの使用頻度が多領域にわたって非常に増えているが、臨床上副作用として消化管傷害の発生が問題視されているものが多い。これら薬剤による消化管傷害の機序解明および有害反応を防止するための戦略の構築が重要な課題となっており、消化管粘膜におけるバイオメタルの役割が理解できれば、薬剤起因性小腸粘膜傷害に対する有効な治療ストラテジー構築に繋がれると考える。

「テーマ 2」

- ⑥ 脳内での A β の蓄積が AD の発症と深く関与することから、本研究の成果を手掛かりに、脳内で蓄積するバイオメタルと A β の蓄積の詳細なメカニズムの解明への応用が十分に期待され、その解明は AD 治療薬の開発に直結することが期待される。また、ミクログリアの貪食におけるバイオメタルの作用が解明できれば、バイオメタルそのものや金属キレート剤などが新たな作用機序を持った AD の治療法の実現に活用できる可能性が考えられる。さらには脳内のバイオメタルのみならず、細胞内のバイオメタル制御によって細胞移植に用いる細胞の機能促進に活用できれば、AD の細胞治療法の実現の大きな駆動力となる。また、この研究を基盤として、ミクログリアが関与すると考えられているパーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症といった難治性疾患にも応用されることが期待できる。
- ⑦ クロウン病などの炎症性腸疾患の発症に対して、腸管内肥満細胞に発現する P2X7 受容体の二価金属カチオン、特にマグネシウムの経口投与による阻害が、予防的効果を有することを明らかにした。^{*21)}

「テーマ 3」

- ⑧ 鉄含有経皮投与パッチ製剤に関しては、実用化に向けて改良を行う必要はあるが、改良を重ねて有効性を確保すれば、製造コストと需要によっては、異業種メーカーとの共同開発もありうると期待される。
- ⑨ ヒトにおけるバイオメタルの吸収を促進する食品として、バイオメタルと結合する高分子食物繊維のアガベインを開発し、以下の特許として申請した。「1.特許公開番号:特開2013-141422. 2.特許公開日:2013.7.22. 3.発明の名称:イヌリンミネラル増強天然食品及

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

びその製造方法. 4.特許権者又は出願人:小嶋良種. 5.発明者:小嶋良種、吉川 豊、安井裕之ら。」

「テーマ 4」

⑩ヒトにおけるバイオメタルの非浸襲的分析法として、蛍光 X 線分析法によるバイオメタル分析法を開発し、以下の特許として申請した。「1.特許公開番号:特開 2012-98097. 2.特許公開日:2012.5.24. 3.発明の名称:蛍光 X 線分析による生体内金属元素検査方法. 4.特許権者又は出願人:株式会社エルハーフ. 5.発明者:小嶋良種、吉川 豊、安井裕之ら。」

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) 定量的バイオメタル解析 (2) 動物個体における連関効果 (3) 細胞レベルの解析
 (4) 動物個体-細胞間連関 (5) バイオメタルと生体反応の連関 (6) 生体反応制御
 (7) 生体反応制御による疾患治療 (8) ファルマコメタロミクスの確立

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには*を付すこと。

<雑誌論文>

<テーマ1:難治性疾患のメタロミクス分析と生体反応の連関解析>

①(藤井グループ)

1. Yang Cao, Masanori Fujii, Keiichi Ishihara, Satoshi Akiba, Hiroyuki Yasui, Takeshi Nabe. Effect of a peroxynitrite scavenger, a manganese-porphyrin compound on airway remodeling in a murine asthma. *Biol. Pharm. Bull.*, **36**, 850-855 (2013). (査読あり)*¹⁾
2. Masanori Fujii, Hiroyuki Nakashima, Junko Tomozawa, Yuki Shimazaki, Chie Ohyanagi, Naomi Kawaguchi, Susumu Ohya, Shigekatsu Kohno, Takeshi Nabe. Deficiency of n-6 polyunsaturated fatty acids is mainly responsible for atopic dermatitis-like pruritic skin inflammation in special diet-fed hairless mice. *Exp. Dermatol.*, **22**, 272-277 (2013). (査読あり)
3. Masanori Fujii, Yuki Shimazaki, Yoshiko Muto, Shigekatsu Kohno, Susumu Ohya, Takeshi Nabe. Dietary deficiencies of unsaturated fatty acids and starch cause atopic dermatitis-like pruritus in hairless mice. *Exp. Dermatol.*, **24**, 108-113 (2015). (査読あり)
4. Masanori Fujii, Fumiko Endo-Okuno, Asuka Iwai, Keisuke Doi, Junko Tomozawa, Shigekatsu Kohno, Naoki Inagaki, Takeshi Nabe, Susumu Ohya. Hypomorphic mutation in the hairless gene accelerates pruritic atopic skin caused by feeding a special diet to mice. *Exp. Dermatol.*, **25**, 565-567 (2016). (査読あり)
5. 藤井正徳. 食餌誘発アトピー性皮膚炎モデルの病態解析. *BIO Clinica*, **31**, 92-97 (2016).
6. 藤井正徳. 新しい痒み研究のマウスモデル. *アレルギー・免疫*, **23**, 30-36 (2016).
7. 藤井正徳. ヘアレスマウスにおける食餌誘発アトピー性皮膚炎の発症要因の解明. *Yakugaku Zasshi*, **137**, 49-54 (2017). (査読あり)

②(辻本グループ)

8. Masayuki Tsujimoto, Yui Nagano, Satomi Hosoda, Asuka Shiraishi, Ayaka Miyoshi, Shima Hiraoka, Taku Furukubo, Satoshi Izumi, Tomoyuki Yamakawa, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi: Effects of Decreased Vitamin D and Accumulated Uremic Toxin on Human CYP3A4 Activity in Patients with End-Stage Renal Disease. *Toxins*, **5**, 1475-1485 (2013). (査読あり)*⁷⁾
9. Masayuki Tsujimoto, Sari Sugimoto, Makiko Nagatomo, Taku Furukubo, Satoshi Izumi,

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

Tomoyuki Yamakawa, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi: Possibility of decrease in CYP1A2 function in patients with end-stage renal disease. *Ther. Apher. Dial*, **18**, 174–180 (2014). (査読あり)^{*7)}

10. Hitoshi Uchiyama, Masayuki Tsujimoto, Tadakazu Shinmoto, Hitomi Ogino, Tomoko Oda, Takuya Yoshida, Taku Furukubo, Satoshi Izumi, Tomoyuki Yamakawa, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi: Uremic toxins enhance statin-induced cytotoxicity in differentiated human rhabdomyosarcoma cells. *Toxins*, **6**, 2612–2625 (2014). (査読あり)^{*9)}
11. Masayuki Tsujimoto, Tomoe Uchida, Hiroyuki Kozakai, Saori Yamamoto, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi: Inhibitory Effects of vegetable juices on CYP3A4 activity in recombinant CYP3A4 and LS180 Cells. *Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 1482–1487 (2016). (査読あり)^{*8)}
12. Yurie Katsube, Masayuki Tsujimoto, Hiroyoshi Koide H, Megumi Ochiai, Ayako Hojyo, Kaori Ogawa, Kengo Kambara, Nao Torii, Daisuke Shima, Taku Furukubo, Satoshi Izumi, Tomoyuki Yamakawa, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi: Cooperative inhibitory effects of uremic toxins and other serum components on OATP1B1-mediated transport of SN-38. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **79**, 783–789 (2017). (査読あり)
13. Masayuki Tsujimoto, Chie Agawa, Shinya Ueda, Takayoshi Yamane, Haruna Kitayama, Aya Terao, Tomoya Fukuda, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi: Inhibitory effects of juices prepared from individual vegetables on CYP3A4 activity in recombinant CYP3A4 and LS180 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, in press (2017). (査読あり)^{*8)}

③(天ヶ瀬グループ)

14. Kikuko Amagase, Akimu Ochi, Azusa Kojo, Ami Mizunoe, Masaya Taue, Naoya Kinoshita, Eiji Nakamura, and Koji Takeuchi: New therapeutic strategy for amino acid medicine: Prophylactic and healing promoting effect of monosodium glutamate against NSAID-induced enteropathy. *J. Pharmacol. Sci.*, **118**, 131–137 (2012). (査読あり)
15. Shusaku Hayashi, Naoto Kurata, Emi Kitahirachi, Yushi Nishimura, Kikuko Amagase, Tetsuo Yano, and Koji Takeuchi: Cinacalcet, a calcimimetic, prevents nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal damage in rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, **64**, 453–463 (2013). (査読あり)
16. Melinda Gyenge, Kikuko Amagase, Shino Kunimi, Rie Matsuoka and Koji Takeuchi: Roles of pro-angiogenic and anti-angiogenic factors as well as matrix metalloproteinases in healing of NSAID-induced small intestinal ulcers in rats. *Life Sci.*, **93**, 441–447 (2013). (査読あり)
17. Shusaku Hayashi, Naoto Kurata, Aya Yamaguchi, Kikuko Amagase, and Koji Takeuchi : Lubiprostone prevents nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage by suppressing the expression of inflammatory mediators via EP4 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **349**, 470–479 (2014). (査読あり)
18. Kikuko Amagase, Yuki Kimura, Akimitsu Wada, Tohru Yukishige, Toshiko Murakami, Eiji Nakamura and Koji Takeuchi : Prophylactic effect of monosodium glutamate on NSAID-Induced enteropathy in rats. *Curr. Pharm. Des.*, **20**, 2783–2790 (2014). (査読あり)
19. Shinichi Kato, Shusaku Hayashi, Yumeno Kitahara, Koyo Nagasawa, Hitomi Aono, Junichiro Shibata, Daichi Utsumi, Kikuko Amagase, Makoto Kadowaki : Saireito (TJ-114), a Japanese traditional herbal medicine, reduces 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice by inhibiting cytokine-mediated apoptosis in intestinal crypt cells. *PLoS One*, **10**, e0116213, 1–15 (2015). (査読あり)

<テーマ 2: 中枢疾患におけるバイオメタルによる生体反応制御分子メカニズムの解明>

⑤(石原グループ)

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

20. Keiichi Ishihara, Akira Miyazaki, Takeshi Nabe, Hideaki Fushimi, Nao Iriyama, Shiho Kanai, Takashi Sato, Naonori Uozumi, Takao Shimizu, Satoshi Akiba: Group IVA phospholipase A2 participates in the progression of hepatic fibrosis. *FASEB J.*, **26**, 4111–4121 (2012). (査読有り)
21. Keiichi Ishihara: Identification of molecules with altered expression in the brain of mouse model for Down syndrome by comprehensive analyses. *Yakugaku Zasshi*, **133**, 989–994 (2013). (査読有り)*7)
22. Keiichi Ishihara*, Shiho Kanai, Haruhiko Sago, Kazuhiro Yamakawa, Satoshi Akiba: Comparative proteomic profiling reveals aberrant cell proliferation in the brain of embryonic Ts1Cje, a mouse model of Down syndrome. *Neuroscience*, **281**, 1–15 (2014). (査読有り)
23. Shiho Kanai*, Keiichi Ishihara*, Eri Kawashita, Toshiyuki Tomoo, Kazuhiro Nagahira, Yasuhiro Hayashi, Satoshi Akiba: ASB14780, an orally active inhibitor of Group IVA phospholipase A2, is a pharmacotherapeutic candidate for nonalcoholic fatty liver diseases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **356**, 604–614 (2016). (査読有り) *Equal contributors
24. Keiichi Ishihara, Shiho Kanai, Kikuko Tanaka, Eri Kawashita, Satoshi Akiba: Group IVA phospholipase A2 deficiency prevents CCl4-induced hepatic cell death through the enhancement of autophagy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **471**, 15–20 (2016). (査読有り)
25. Matthieu Raveau, Takashi Nakahari, Sachie Asada, Keiichi Ishihara, Kenji Amano, Atsushi Shimohata, Haruhiko Sago, Kazuhiro Yamakawa: Brain ventriculomegaly in Down syndrome mice is caused by Pcp4 dose-dependent cilia dysfunction. *Hum. Mol. Genet.*, **26**, 923–931 (2017). (査読有り)
26. Keiichi Ishihara, Satoshi Akiba: A comprehensive diverse '-omics' approach to better understanding the molecular pathomechanisms of Down syndrome. *Brain Sci.*, **21**, 7 (2017). (査読有り)
27. Atsushi Shimohata*, Keiichi Ishihara*, Satoko Hattori, Hiroyuki Miyamoto, Hiromasa Morishita, Guy Ornthanalai, Matthieu Raveau, Abdul Shukkur Ebrahim, Kenji Amano, Kazuyuki Yamada, Haruhiko Sago, Satoshi Akiba, Nobuko Mataga, Niall P. Murphy, Tsuyoshi Miyakawa, Kazuhiro Yamakawa: Ts1Cje Down syndrome model mice exhibit environmental stimuli-triggered locomotor hyperactivity and sociability concurrent with increased flux through central dopamine and serotonin metabolism. *Exp. Neurol.*, **293**, 1–12 (2017). (査読有り) *Equal contributors
- ⑥(高田グループ)
28. Kazuyuki Takata and Yoshihisa Kitamura: Molecular approaches to the treatment, prophylaxis, and diagnosis of Alzheimer's disease: tangle formation, amyloid- β , and microglia in Alzheimer's disease. *J. Pharmacol. Sci.*, **188**, 331–337 (2012). (査読あり)
29. 高田和幸、下濱 俊、北村佳久: アミロイド β の代謝とアルツハイマー病. *内分泌・糖尿病病・代謝内科*, **34**, 204–209 (2012). (査読あり)
30. Jun Tsushima, Kaneyasu Nishimura, Natsuka Tashiro, Kazuyuki Takata, Eishi Ashihara, Kanji Yoshimoto, Hiroyoshi Ariga, Kiyokazu Agata, and Yoshihisa Kitamura: Protective effect of planarian DJ-1 against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. *J. Neurosci. Res.*, **74**, 227–283 (2012). (査読あり)
31. Inden M, Kitamura Y, Takata K, Yasui H, Yoshimoto K, and Ashihara E. Detoxification of 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic neurodegeneration by 5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide, a radical trapper, in hemiparkinsonian rats. *Biol. Pharm. Bull.*, **35**, 1603–1606 (2012). (査読あり)

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

32. Kazuyuki Takata, Tetsuya Takada, Aina Ito, Mayo Asai, Manami Tawa, Yuki Saito, Eishi Ashihara, Hidekazu Tomimoto, Yoshihisa Kitamura, and Shun Shimohama: Microglial amyloid- β 1-40 phagocytosis dysfunction is caused by high mobility group box protein-1: implications for the pathological progression of Alzheimer's disease. *Int. J. Alz. Dis.*, **2012**, 1-11 (2012). (査読あり)^{*4)}
33. 高田和幸: アルツハイマー病の根本的治療を目指した治療標的の探索と双方向性橋渡し研究. *Yakugaku Zasshi*, **133**, 12, 1389-1399 (2013). (査読あり)^{*8)}
34. Masatoshi Inden, Kazuyuki Takata, Kaneyasu Nishimura, Yoshihisa Kitamura, Eishi Ashihara, Kanji Yoshimoto, Hiroyoshi Ariga, Osamu Honmou, and Shun Shimohama: Therapeutic effects of human mesenchymal and hematopoietic stem cells on rotenone-treated parkinsonian mice. *J. Neurosci. Res.*, **91**, 62-72 (2013). (査読あり)
35. Natsuka Tashiro, Kaneyasu Nishimura, Kanako Daido, Tomoe Oka, Mio Todo, Asami Toshikawa, Jun Tsushima, Kazuyuki Takata, Eishi Ashihara, Kanji Yoshimoto, Kiyokazu Agata, and Yoshihisa Kitamura: Pharmacological assessment of methamphetamine-induced behavioral hyperactivity mediated by dopaminergic transmission in planarian *Dugesia japonica*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **449**, 412-418 (2014). (査読あり)
36. Masatoshi Inden, Kazuyuki Takata, Daijiro Yanagisawa, Eishi Ashihara, Ikuo Tooyama, Shun Shimohama, and Yoshihisa Kitamura. α 4 Nicotinic acetylcholine receptor modulated by galantamine on nigrostriatal terminals regulates dopamine receptor-mediated rotational behavior. *Neurochem. Int.*, **94**, 74-81, (2016). (査読あり)
37. Yoshihisa Kitamura, Masatoshi Inden, Yasuto Kimoto, Kazuyuki Takata, Daijiro Yanagisawa, Masanori Hijioka, Eishi Ashihara, Ikuo Tooyama, Shun Shimohama, and Hiroyoshi Ariga: Effects of a DJ-1-Binding Compound on Spatial Learning and Memory Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.*, **55**, 67-72 (2017). (査読あり)
- ⑦(長澤グループ)
38. 東洋一郎、瀬川将平、松尾剛明、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛によるミクログリアの活性化における細胞内亜鉛取り込みを介した ATP 放出および P2X7 受容体活性化の関与. 研究論文ハイライト, BioMed サーカス.com ~医学生物学研究者のための総合ポータルサイト~ (2012). (査読あり)
39. Segawa S, Nishiura T, Furuta T, Ohsato Y, Tani M, Nishida K, Nagasawa K. Zinc is released by cultured astrocytes as a gliotransmitter under hypoosmotic stress-loaded conditions and regulates microglial activity. *Life Sci.*, **94**, 137-44 (2014). (査読あり)^{*10)}
40. Segawa S., Shibamoto M., Ogawa M., Miyake S., Mizumoto K., Ohishi A., Nishida K., Nagasawa K. The effect of divalent metal cations on zinc uptake by mouse Zrt/Irt-like protein 1 (ZIP1). *Life Sci.*, **113**, 40-44 (2014). (査読あり)^{*11)}
41. Segawa S., Tatsumi N., Ohishi A., Nishida K., Nagasawa K. Characteristics of zinc uptake by mouse primary cultured astrocytes and microglia. *Metallomics*, **7**, 1067-1077 (2015). (査読あり)^{*12)}
42. Furuta T., Ohshima C., Matsumura M., Takebayashi N., Hirota E., Mawaribuchi T., Nishida K., Nagasawa K. Oxidative stress upregulates zinc uptake activity via Zrt/Irt-like protein 1 (ZIP1) in cultured mouse astrocytes. *Life Sci.*, **151**, 305-312 (2016). (査読あり)^{*13)}
43. Koike A., Sou J., Ohishi A., Nishida K., Nagasawa K. Inhibitory effect of divalent metal cations on zinc uptake via mouse Zrt-/Irt-like protein 8 (ZIP8). *Life Sci.*, **173**, 80-85 (2017). (査読あり)^{*11)}
44. Fujiwara M., Ohbori K., Ohishi A., Nishida K., Uozumi Y., Nagasawa K. Species difference in

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

sensitivity of human and mouse P2X7 receptors to inhibitory effects of divalent metal cations. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 375–380 (2017). (査読あり)^{*21)}

45. Ohbori K, Fujiwara M., Ohishi A., Nishida K., Uozumi Y., Nagasawa K. Prophylactic oral administration of magnesium ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through a decrease of colonic accumulation of P2X7 receptor-expressing mast cells. *Biol. Pharm. Bull.*, in press (2017). (査読あり)^{*21)}

〈テーマ 3:疾患治療を目指したマイクロカセットドーズによるバイOMETALの時空間分布と生体反応の制御〉

⑧(坂根グループ)

46. Tohru Yasuno, Hiroki Okamoto, Miho Nagai, Shunsuke Kimura, Takanori Yamamoto, Kozue Nagano, Tomoyuki Furubayashi, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Hidemasa Katsumi, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto: In vitro study on the transport of zinc across intestinal epithelial cells using Caco-2 monolayers and isolated rat intestinal membranes. *Biol. Pharm. Bull.*, **35**, 588–593 (2012). (査読あり)^{*14)}

⑨(吉川グループ)

47. Hiroki Murakami, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: Pharmacological and pharmacokinetic studies of anti-diabetic tropolonate-Zn(II) complexes with Zn(S₂O₂) coordination mode. *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 1096–1104 (2012). (査読あり)^{*17)}
48. Tapan K. Saha, Yutaka Yoshikawa, Hirouki Yasui and Hiromu Sakurai: In vitro insulin-mimetic activity and in vivo metallokinetic feature of oxovanadium(IV) porphyrin complexes in healthy rats. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **16**, 114–121 (2012). (査読あり)
49. 吉川 豊: 糖尿病克服を目指した新規 Zn 錯体の開発研究—配位元素置換による構造活性相関—. *Yakugaku Zasshi*, **132**, 1051–1055 (2012). (査読あり)
50. 吉川 豊、小嶋良種、安井裕之: 糖尿病治療効果を有する亜鉛錯体の開発. *ファルマシア*, **48**, 221–225 (2012). (査読あり)
51. Yutaka Yoshikawa and Hiroyuki Yasui: Zinc complexes developed as metallopharmaceutics for treating diabetes mellitus based on the bio-medicinal inorganic chemistry. *Curr. Topics Med. Chem.*, **12**, 210–218 (2012). (査読あり)
52. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Testicular mineralization in KK-A^Y mice treated with an oxovanadium complex. *J. Toxicol. Pathol.*, **26**, 329–333 (2013). (査読あり)^{*19)}
53. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Morphological characterization of systemic changes in KK-A^Y mice as an animal model of type 2 diabetes. *In vivo*, **27**, 465–472 (2013). (査読あり)
54. Shigeyuki Fujimoto, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: Development of a novel antidiabetic zinc complex with an organoselenium ligand at the lowest dosage in KK-A^Y mice. *J. Inorg. Biochem.*, **121**, 10–15 (2013). (査読あり)^{*5, 17, 18)}
55. Yutaka Yoshikawa, Hiroki Murakami, Shigeyuki Fujimoto, Kanako Michigami, and Hiroyuki Yasui: Zinc and lifestyle-related disease—with focus on diabetes mellitus and osteoporosis. *Vitam. Miner.*, **S6-002**, 1–4 (2013). (査読あり)
56. Saori Kadowaki, Masayuki Munekane, Yoji Kitamura, Makoto Hiromura, Shinichiro Kamino, Yutaka Yoshikawa, Hideo Saji, and Shuichi Enomoto: Development of new zinc dithiosemicarbazone complex for use as oral antidiabetic agent. *Biol. Trace Elem. Res.*, **154**, 111–119 (2013). (査読あり)
57. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

- Yasui: Morphological analysis of the pancreas and liver in diabetic KK-A^y mice treated with zinc and oxovanadium complexes. *Metallomics*, **6**, 1632–1638 (2014). (査読あり)^{*19)}
58. Takayasu Moroki, Hiroyuki Yasui, Yusuke Adachi, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, Kazuhiko Ozutsumi, Misaki Katayama, and Yutaka Yoshikawa: New insulin-Mimetic and hypoglycemic hetero-binuclear zinc(II)/oxovanadium(IV) complex. *Curr. Inorg. Chem.*, **4**, 54–58 (2014). (査読あり)^{*19)}
59. Yutaka Yoshikawa, Hiromu Sakurai, Debbie C. Crans, Giovanni Micerad, and Eugenio Garriba: Structural and redox requirements for the action of anti-diabetic vanadium compounds. *Dalton Trans.*, **43**, 6965–6972 (2014). (査読あり)
60. 吉川 豊、安井裕之: 安定同位体を用いた定量分析法/診断技法の探索. *ビタミン*, **89**, 586–589 (2015). (査読あり)
61. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Kazufumi Masuda, and Hiroyuki Yasui: Bis(hinokitolato)zinc complex ([Zn(hkt)₂]) activates Akt/protein kinase B independent of insulin signal transduction. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **21**, 537–548 (2016). (査読あり)^{*6)}
62. Rie Miyazaki, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: α-Glucosidase inhibition by new Schiff base complexes of Zn(II). *Open J. Inorg. Chem.*, **6**, 114–124 (2016). (査読あり)
63. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Michiko Shintani, Shingo Kamoshida, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui, Anti-hyperglycemic effect of long-term bis(hinokitolato)zinc complex ([Zn(hkt)₂]) ingestion on insulin resistance and pancreatic islet cells protection in type 2 diabetic KK-A^y mice, *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 318–326 (2017). (査読あり)^{*6)}
64. Takayuki Nishiguchi, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Investigating the target organs of novel anti-diabetic zinc complexes with organo-selenium ligands. *J. Inorg. Biochem.*, in press (2017). (査読あり)^{*5, 17, 18)}

<テーマ 4: マルチトレーサーによる病態におけるバイオメタルの時空間分布解析とトランスレーショナル臨床研究>

⑩(安井・中村・羽場グループ)

65. Li Jiang, Shinya Akatsuka, Hirotaka Nagai, Shan-Hwu Chew, Hiroki Ohara, Yasumasa Okazaki, Yoriko Yamashita, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Katsuya Ikuta, Katsunori Sasaki, Yutaka Kohgo, Seishiro Hirano, Yasushi Shinohara, Norihiko Kohyama, Takashi Takahashi, and Shinya Toyokuni: Iron overload signature in chrysotile-induced malignant mesothelioma. *J. Pathol.*, **228**, 366–377 (2012). (査読あり)^{*20)}
66. Hiroharu Kobayashi, Yoriko Yamashita, Akira Iwase, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Yoshichika Kawai, Koji Uchida, Nozomi Uno, Shinya Akatsuka, Takashi Takahashi, Fumitaka Kikkawa, and Shinya Toyokuni: The ferroimmunomodulatory role of ectopic endometriotic stromal cells during in endometriosis. *Fertility and Sterility*, **98**, 415–422 (2012). (査読あり)
67. Manabu Kume, Hiroyuki Yasui, Yutaka Yoshikawa, Masanori Horinouchi, Kanae Higashiguchi, Yoko Kobayashi, Daisuke Kuroda, Takeshi Hirano, Midori Hirai, and Tsutomu Nakamura: Transient elevation of serum cystatin C concentrations during perioperative cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **69**, 1537–1544 (2012). (査読あり)^{*20)}
68. Zainal Adhim, Xubin Lin, Wenlin Huang, Naoya Morishita, Tsutomu Nakamura, Hiroyuki Yasui, Naoki Otsuki, Katsumi Shigemura, Masato Fujisawa, Ken-ichi Nibu, and Toshiro Shirakawa: E10A, an adenovirus carrying endostatin gene, dramatically increased the tumor drug concentration of metronomic chemotherapy with low-dose cisplatin in a xenograft mouse model for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Gene Ther.*, **19**, 144–152

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

- (2012). (査読あり) *20)
69. Hirotaka Nagai, Yasumasa Okazaki, Shan Hwu Chew, Nobuaki Misawa, Hiroyuki Yasui, and Shinya Toyokuni: Deferasirox induces mesenchymal-epithelial transition in crocidolite-induced mesothelial carcinogenesis in rats. *Cancer Prev. Res.*, **6**, 1222-1230 (2013). (査読あり) *20)
70. Manabu Kume, Hiroyuki Yasui, Minoru Takahashi, Chika Yamawaki, Kanae Higashiguchi, Yoko Kobayashi, Daisuke Kuroda, Takeshi Hirano, Midori Hirai, and Tsutomu Nakamura: Perioperative change in plasma platinum concentration in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Jpn. J. TDM*, **30**, 142-148 (2013). (査読あり) *20)
71. Péter Hegedűs, Sevil Korkmaz, Tamás Radovits, Harald Schmidt, Shiliang Li, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Béla Merkely, Matthias Karck and Gábor Szabó: Bis(aspirinato)zinc(II) complex successfully inhibits carotid arterial neointima formation after balloon-injury in rats. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **28**, 533-539 (2014). (査読あり)
72. Korkmaz S, Atmanli A, Li S, Radovits T, Hegedűs P, Barnucz E, Hirschberg K, Loganathan S, Yoshikawa Y, Yasui H, Karck M, Szabó G: Superiority of zinc complex of acetylsalicylic acid to acetylsalicylic acid in preventing postischemic myocardial dysfunction. *Exp. Biol. Med.*, **240**, 1247-1255 (2015). (査読あり)
73. Miyu Zenda, Hiroyuki Yasui, Shinya Oishi, Ryo Masuda, Nobutaka Fujii and Takaki Koide: A cisplatin derivative that inhibits collagen fibril-formation in vitro. *Chem. Biol. Drug Des.*, **85**, 519-526 (2015). (査読あり)
74. Korkmaz-Icöz S, Atmanli A, Radovits T, Li S, Hegedűs P, Ruppert M, Brlecic P, Yoshikawa Y, Yasui H, Karck M, Szabó G: Administration of zinc complex of acetylsalicylic acid after the onset of myocardial injury protects the heart by upregulation of antioxidant enzymes. *J. Physiol. Sci.*, **66**, 113-125 (2016). (査読あり)
75. Masayuki Munekane, Shinji Motomura, Shinichiro Kamino, Masashi Ueda, Hiromitsu Haba, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Makoto Hiromura, Shuichi Enomoto: Visualization of biodistribution of Zn complex with antidiabetic activity using semiconductor Comptoncamera GREI. *Biochem. Biophys. Reports*, **5**, 211-215 (2016). (査読あり)
76. Korkmaz-Icöz S, Al Said S, Radovits T, Li S, Brune M, Hegedűs P, Atmanli A, Ruppert M, Brlecic P, Lehmann LH, Lahrmann B, Grabe N, Yoshikawa Y, Yasui H, Most P, Karck M, Szabó G: Oral treatment with a zinc complex of acetylsalicylic acid prevents diabetic cardiomyopathy in a rat model of type-2 diabetes: activation of the Akt pathway. *Cardiovasc. Diabetol.*, **15**, 75-90 (2016). (査読あり)
77. Fumiya Ito, Takahiro Nishiyama, Lei Shi, Masahiko Mori, Tasuku Hirayama, Hideko Nagasawa, Hiroyuki Yasui, and Shinya Toyokuni: Contrasting intra- and extracellular distribution of catalytic ferrous iron in ovalbumin-induced peritonitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **476**, 600-606 (2016). (査読あり)
78. Tsutomu Nakamura, Minoru Takahashi, Riho Niigata, Kazuhiko Yamashita, Manabu Kume, Midori Hirai, and Hiroyuki Yasui: Changes in blood concentrations of trace metals in cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Biomed. Rep.*, **5**, 737-744 (2016). (査読あり) *20)
79. Tanja Koleša-Dobravc, Keiichi Maejima, Yutaka Yoshikawa, Anton Meden, Hiroyuki Yasui and Franc Perdih: Vanadium and zinc complexes of 5-cyanopicolinate and pyrazine derivatives: synthesis, structural elucidation and in vitro insulin-mimetic activity study. *New J. Chem.*, **41**, 735-746, (2017). (査読あり)
80. Masayuki Munekane, Masashi Ueda, Shinji Motomura, Shinichiro Kamino, Hiromitsu Haba,

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, and Shuichi Enomoto: Investigation of biodistribution and speciation changes of orally administered dual radiolabeled complex, bis(5-chloro-7-^[131]I-iodo-8-quinolinolato)^[65]Zn]zinc. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 510-515 (2017). (査読あり)

81. Ryota Saito, Moe Tamura, Saya Kawano, Yutaka Yoshikawa, Akihiro Kato, Kaname Sasaki, and Hiroyuki Yasui: Synthesis and biological evaluation of 4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamides and their zinc(II) complexes as candidate antidiabetic agents. *New J. Chem.*, in press (2017). (査読あり)

<図書>

<テーマ1: 難治性疾患のメタロミクス分析と生体反応の連関解析>

③(天ヶ瀬グループ)

1. Koji Takeuchi and Kikuko Amagase: Evaluation of gastric ulcerogenic and healing impairment effects of bisphosphonates: Adverse gastric reactions of bisphosphonate. In: *Current Protocols in Toxicology: Gastrointestinal Toxicology*, Chapter 53: Unit 21; 10.1-10.29, John Wiley & Sons, Inc. (2012).^{*6)}

<テーマ2: 中枢疾患におけるバイオメタルによる生体反応制御分子メカニズムの解明>

⑤(高田グループ)

2. Kazuyuki Takata and Yoshihisa Kitamura: Chapter 8: Microglial functions against amyloid- β accumulation in brains of Alzheimer's disease. *Microglia: Biology, Functions and Roles in Disease*, Edited by Charanjit Kaur and Ling Eng-Ang, pp. 153-165, NOVA Science Publishers (2012).
3. Kazuyuki Takata, Shohei Kawanishi, Yumiko Touji, Tetsuya Takada, Yoshihisa Kitamura, and Eishi Ashihara: Development of Cell Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease Using Animal Models. *Animal Models in Human Disease: Applications, Outcomes and Controversies*, Edited by Sean A. Murray, pp. 87-103, NOVA Science Publishers (2013).

<テーマ3: 疾患治療を目指したマイクロカセットドーズによるバイオメタルの時空間分布と生体反応の制御>

⑨(吉川グループ)

4. 安井裕之、吉川 豊: 序章, 第1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10章. 医薬品分析化学, 黒田幸弘、安井裕之、吉川 豊 共著, pp. 1-40, 45-125, 183-220, 231-253, 295-374, 全427頁, 京都廣川書店 (2013).
5. 安井裕之、吉川 豊: 第1, 2, 3, 6, 11, 13, 14章. コンパス分析化学, 安井裕之 編集, pp. 1-72, 105-112, 191-201, 251-258, 281-291, 全320頁, 南江堂 (2013).

<テーマ4: マルチトレーサーによる病態におけるバイオメタルの時空間分布解析とトランスレーショナル臨床研究>

⑩(安井・中村・羽場グループ)

6. 安井裕之: 次世代ペプチド医薬創製 第3章 ペプチドの応用 コラーゲン3重らせんペプチドの応用: 体内動態特性と薬物担体としての可能性. pp98-106, 全131頁, メディカルドゥ (2014).
7. 安井裕之: 酸化ストレスの医学; 第1章 基礎編 紫外線と酸化ストレス. pp.197-207, 全444頁, 診断と治療社 (2014).
8. 安井裕之: 序章, 第1, 2, 3, 7, 8章. 医薬品分析化学[改訂第2版], 黒田幸弘、安井裕之、

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

吉川 豊 共著, pp. 1-40, 45, 56-108, 185-202, 239-254, 331-354, 全 425 頁, 京都廣川書店 (2016).

9. 安井裕之: 第 15 章 金属酸素付加体の薬物代謝機構における役割, 活性酸素・フリーラジカルの科学—計測技術の新展開と広がる応用, 日本化学会編, pp. 148-154, 全 183 頁, 化学同人 (2016).

10. 安井裕之: 第 8 章 分析の準備 SBO 28, 第 9 章 分析技術 SBO 29, アドバンスト G, スタンダード薬学シリーズ II 2 物理系薬学 II. 化学物質の分析, 日本薬学会編, pp. 253-266, 全 374 頁, 東京化学同人 (2016).

11. 安井裕之、吉川 豊: 第 1, 2, 3, 6, 11, 13, 14 章. コンパス分析化学[改訂第 2 版], 安井裕之、兎川忠靖 編集, pp. 1-72, 105-112, 191-201, 251-258, 281-291, 全 324 頁, 南江堂 (2017).

12. Hiroyuki Yasui and Yutaka Yoshikawa: Chapter 16. Frontier of development for metallodrugs on the basis of metallomic pharmacology and medicinal inorganic chemistry, *Metallomics-Recent Analytical Techniques and Applications-*, Edited by Yasumitsu Ogra and Takafumi Hirata, pp. 341-364, Springer Japan KK (2017).

<学会発表>

<テーマ1: 難治性疾患のメタロミクス分析と生体反応の連関解析>

①(藤井グループ)

1. 藤井正徳、竹内香里、岩井安寿香、中山貴敬、土井恵介、奈邊 健: アトピー性皮膚炎様症状を呈したヘアレスマウスにおけるエタノールおよびバルビツール酸系薬による搔痒様行動の増強反応に及ぼす GABAA 受容体拮抗薬および L 型電位開口型 Ca²⁺チャンネル作動薬の影響. 第 85 回 日本薬理学会年会 (京都), 2012.3.

2. 大柳千恵、川口奈緒美、藤井正徳、奈邊 健: ヘアレスマウスにおける特殊飼料誘発アトピー性皮膚炎様症状に及ぼす eicosapentaenoic acid ethyl ester (EPA-E) の影響. 日本薬学会 第 132 年会 (札幌), 2012.3.

3. 藤井正徳、中山貴敬、竹内香里、奈邊 健: ヒスタミン皮内投与及びアトピー性皮膚炎モデルマウスにおけるひっかき行動に及ぼすバルビツール酸系薬の影響. 第 121 回 日本薬理学会近畿部会 (徳島), 2012.6.

4. 岩井安寿香、藤井正徳、遠藤史子、土井恵介、大矢 進、稲垣直樹、奈邊 健: マウスにおける特殊飼料誘発アトピー性皮膚炎様症状の発症における系統差および Hr 遺伝子変異の関与. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012 (神戸), 2012.9.

5. 藤井正徳、竹内香里、中山貴敬、大矢 進、奈邊 健: アトピー性皮膚炎モデルマウスにおけるバルビツール酸系薬剤による搔痒様行動の増強: アトピー性皮膚炎における睡眠時搔痒モデルとしての可能性. 第 22 回 国際痒みシンポジウム (東京), 2012.10.

6. 藤井正徳、竹内香里、中山貴敬、大矢 進、奈邊 健: アトピー性皮膚炎様症状を呈したマウスにおけるバルビツール酸系薬剤によるひっかき行動の増強メカニズムの薬理的解析. 第 122 回日本薬理学会近畿部会 (大阪), 2012.11.

7. 三宅真太郎、藤井正徳: アトピー性皮膚炎ではお酒を飲んだ時や眠い時になぜ痒くなる?. 第 2 回 4 大学連携研究フォーラム (京都), 2012.12.

8. Masanori Fujii, Hiroyuki Matsuda, Takahiro Toda, Susumu Ohya, Takeshi Nabe: Topically applied γ -linolenic acid restores corneocyte-bound ω -hydroxy ceramides and ameliorates atopic dermatitis-like symptoms in mice. 日本研究皮膚科学会 第 37 回年次学術大会・総会 (那覇), 2012.12.

9. 藤井正徳、戸田隆弘、島崎祐貴、大矢 進、奈邊 健: n-6 系多価不飽和脂肪酸の欠乏によるアトピー性皮膚炎マウスモデル皮膚における thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

著明な増加. 第 86 回日本薬理学会年会 (福岡), 2013.3.

10. 藤井正徳、戸田隆弘、松田裕之、島崎裕貴、宮本佳卓、大矢 進、奈邊 健: ヘアレスマウスにおける飼料誘発性アトピー性皮膚炎様症状に対する γ -linolenic acid (GLA) 含有軟膏の有効性. 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013.3.
11. 藤井正徳、中山三早尾、奈邊 健、大矢 進: 飼料誘発性アトピー性皮膚炎モデルマウスにおける起痒物質皮内投与による搔痒様行動に対する tacrolimus 軟膏の影響. 第 123 回日本薬理学会近畿部会 (名古屋), 2013.7.
12. 田中美奈子、藤井正徳、林和加子、三宅真太郎、多留木崇志、奈邊 健、大矢 進: ドライスキンを発症させダニ粗抽出物を経皮暴露したマウスにおける搔痒様行動と皮膚炎症状. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2013 (熊本), 2013.8.
13. Masanori Fujii, Kaori Takeuchi, Takanori Nakayama, Susumu Ohya, and Takeshi Nabe: Barbiturates induce scratching behavior in mice with atopic dermatitis: An animal model for mimicking nocturnal scratching in atopic dermatitis? 7th World Congress on Itch (Boston, MA, USA), 2013.9.
14. 藤井正徳、竹内香里、中山貴敬、大矢 進、奈邊 健: アトピー性皮膚炎を発症したマウスにおけるエタノールおよびバルビツール酸系薬剤による搔痒様行動の増強機構の解析. 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2013.10.
15. Masanori Fujii, Takahiro Toda, Takanori Nakayama, Susumu Ohya, and Takeshi Nabe: The neurosteroid allopregnanolone induces scratching behavior in mice with atopic dermatitis. 23rd International Symposium of Itch (Osaka), 2013.10.
16. 藤井正徳、戸田隆弘、中山貴敬、奈邊 健、大矢 進: 神経ステロイドであるアロプレグナノロンはアトピー性皮膚炎様症状を呈したマウスにおいて搔痒様行動を誘発する. 第 124 回日本薬理学会近畿部会 (京都), 2013.11.
17. 藤井正徳、島崎裕貴、多留木崇志、田中美奈子、林 和加子、三宅真太郎、奈邊 健、大矢 進: ヘアレスマウスにおける食餌誘発性皮膚バリア機能障害および搔痒様行動: アトピー性皮膚炎研究におけるユニークなツール. 第 87 回日本薬理学会年会 (仙台), 2014.3.
18. 藤井正徳、浅野絵里香、大神彩佳、奈邊 健、大矢 進: アトピー性皮膚炎モデルマウスにおけるアロプレグナノロン投与による搔痒様行動の増強. 第 125 回日本薬理学会近畿部会 (岡山), 2014.5.
19. 松本芳樹、藤井正徳、松井利江子、山田由芽香、奈邊 健、大矢 進: HR-1 系ヘアレスマウスにおける皮膚中肥満細胞の増加要因. 生体機能と創薬シンポジウム 2014 (大阪), 2014.8.
20. 浅野絵里香、藤井正徳、大神彩佳、奈邊 健、大矢 進: アトピー性皮膚炎モデルマウスを用いたアロプレグナノロン投与による搔痒様行動における GABAA 受容体の関与. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014 (大阪), 2014.8.
21. Masanori Fujii, Erika Asano, Sayaka Ohgami, Takeshi Nabe, Susumu Ohya. Possible involvement of the neurosteroid allopregnanolone in itch in atopic dermatitis mouse model. 24th International Symposium of Itch (Tokyo), 2014.10.
22. 藤井正徳、浅野絵里香、大神彩佳、奈邊 健、大矢 進: アトピー性皮膚炎モデルマウスのバルビツール酸系薬剤による搔痒行動の増強における GABAA 受容体と L 型電位依存性カルシウムチャンネルの関与. 第 126 回日本薬理学会近畿部会 (和歌山), 2014.10.
23. 藤井正徳、松尾未希、石原慶一、安井裕之、大矢 進: アトピー性皮膚炎モデルマウス皮膚のメタロミクス解析. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業・合同成果発表会 (京都), 2014.11.
24. Masanori Fujii, Fumiko Endo-Okuno, Asuka Iwai, Keisuke Doi, Yoshiki Matsumoto, Reiko Matsui, Yumeka Yamada, Naoki Inagaki, Takeshi Nabe, Susumu Ohya. The role of the

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

hairless (hr) gene in the development of atopic dermatitis-like pruritus caused by feeding a special diet to mice. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (Osaka), 2014.12.

25. 大神彩香、藤井正徳、浅野絵里香、奈邊 健、大矢 進: 神経ステロイドであるアロプレグナロンはアトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて痒みを誘発する. 第 88 回日本薬理学会年会 (名古屋), 2015.3.

26. 藤井正徳: ヘアレスマウスを用いたアトピー性皮膚炎モデルの開発とその病態メカニズムの解析. 第 88 回日本薬理学会年会 (名古屋), 2015.3

27. 桑原 渉、藤井正徳、橋本崇史、橋本みさき、松井利江子、松本芳樹、山田由芽香、大矢 進: 特殊飼料によりドライスキンを発症したマウスおよびダニ粗抽出物を用いた新規アトピー性掻痒モデルの開発. 第 127 回日本薬理学会近畿部会 (岐阜), 2015.6.

28. 藤井正徳、遠藤史子、岩井安寿香、土井恵介、松本芳樹、松井利江子、山田由芽香、稲垣直樹、奈邊 健、大矢 進: ヘアレス遺伝子(Hr)の低形質変異が飼料誘発マウスアトピー性皮膚炎の発症を促進する. 第 127 回日本薬理学会近畿部会 (岐阜), 2015.6.

29. 藤井正徳: 不飽和脂肪酸およびデンプンの欠乏がアトピー性皮膚炎の発症に關与する. 生体機能と創薬シンポジウム 2015 (千葉), 2015.8.

30. 橋本みさき、藤井正徳、橋本崇史、大塚悠伽、高見章帆、松井利江子、松本芳樹、山田由芽香、桑原 渉、大矢 進: 新規アトピー性掻痒モデルの開発に関する研究: ドライスキンを発症したマウスにおけるダニ粗抽出物反復暴露による掻痒様行動の増悪. 生体機能と創薬シンポジウム 2015 (千葉), 2015.8.

31. 上田文音、藤井正徳、坂上美咲、松本芳樹、大矢 進: アトピー性皮膚炎モデルマウス由来表皮細胞における TSLP 過剰産生機構の解析. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015 (東京), 2015.8.

32. 藤井正徳: ヘアレスマウスを用いたアトピー性掻痒モデルの開発とその解析. 第 25 回国際痒みシンポジウム (奈良), 2015.9.

33. Masanori Fujii. Scratching behavior induced by centrally acting substances in atopic dermatitis model mice: A clue to understanding supraspinal itch mechanism in atopic dermatitis. 8th World congress on itch. (Nara, Japan), 2015.9.

34. Masanori Fujii. A new mouse model of atopic dermatitis characterized by severe and chronic itch. 8th World congress on itch. (Nara, Japan), 2015.9.

35. 桑原 渉、藤井正徳、大矢 進: アトピー性皮膚炎モデルマウスから単離した皮膚細胞のフローサイトメリー解析. 第 65 回日本薬学会近畿支部大会 (大阪), 2015.10.

36. 藤井正徳、遠藤史子、岩井安寿香、土井恵介、岩崎紘子、松田祐香、稲垣直樹、奈邊健、大矢 進: ヘアレスマウスにおける飼料誘発アトピー性皮膚炎の発症要因の解明. 第 65 回日本薬学会近畿支部大会 (大阪), 2015.10.

37. 大神彩佳、藤井正徳、美淋都子、渡邊保志、浅野絵里香、大矢 進: アトピー性皮膚炎モデルマウスにおけるフェノバルビタール大槽内投与による掻痒様行動の増強. 第 128 回日本薬理学会近畿部会 (大阪), 2015.11.

38. 高見章帆、藤井正徳、大塚悠伽、橋本崇史、橋本みさき、松井利江子、松本芳樹、山田由芽香、桑原 渉、大矢 進: マウスアトピー性皮膚炎の発症における皮膚バリア機能障害の役割. 第 5 回 4 大学連携研究フォーラム (京都), 2015.11.

39. 今堀翔太、藤井正徳、杉江 大、大矢 進: タクロリムスによるアトピー性皮膚炎モデルマウスの痒み行動の抑制にはクロロキン感受性神経の意抑制が關与する. 第 89 回日本薬理学会年会(横浜), 2016.3.

40. 橋本みさき、橋本崇史、大塚悠伽、高見章帆、大矢 進、藤井正徳: 新規アトピー性掻痒マウスモデルの開発. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会(東京), 2016.6.

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

41. 大塚悠伽, 高見章帆, 橋本みさき, 大矢 進, 藤井正徳: 自動搔痒解析装置を用いたアトピー性皮膚炎モデルマウスの搔痒様行動の解析. 第 129 回日本薬理学会近畿部会(広島), 2016.6.
42. 梅原祐奈, 竹内雅史, 大神彩佳, 浅野絵里香, 大矢 進, 藤井正徳: アトピー性皮膚炎モデルマウスのバルビツール酸系薬誘発搔痒様行動の増加における GABAA 受容体と AMPA 受容体の関与. 第 129 回日本薬理学会近畿部会(広島), 2016.6.
- ②(辻本グループ)
43. 新本唯一, 辻本雅之, 白石明日香, 永野唯, 細田さとみ, 島田奈央美, 筒井孝治, 新田彩佳, 古久保拓, 和泉智, 山川智之, 峯垣哲也, 西口工司: CYP3A4 発現量に及ぼす健康者血清と末期腎不全患者血清との相違性. 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウムウム (福岡), 2012.7.
44. 小田智子, 辻本雅之, 荻野仁未, 新本唯一, 吉田拓弥, 古久保拓, 和泉智, 山川智之, 峯垣哲也, 西口工司: ヒト横紋筋モデル細胞におけるインドキシル硫酸によるスタチン系薬物の細胞毒性増強メカニズムの解明. 第 22 回日本医療薬学会年会 (新潟), 2012.10.
45. 内山 仁, 辻本雅之, 荻野仁未, 小田智子, 新本唯一, 島田奈央美, 筒井孝治, 新田彩佳, 吉田拓弥, 古久保拓, 和泉 智, 山川智之, 峯垣哲也, 西口工司: ヒト横紋筋モデル細胞における尿毒症物質によるスタチン毒性増強に及ぼすメバロン酸の影響. 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013.3.
46. Masayuki Tsujimoto, Yui Nagano, Satomi Hosoda, Asuka Shiraishi, Ayaka Miyoshi, Shima Hiraoka, Taku Furukubo, Satoshi Izumi, Tomoyuki Yamakawa, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi. The Influence of Vitamin D and Uremic Toxins on Human CYP3A4 Activity and Expression. Annual Meeting American College of Clinical Pharmacology (Bethesda, MD, USA), 2013.9.
47. 寺尾 彩, 辻本雅之, 北山陽菜, 福田智哉, 峯垣哲也, 西口工司: CYP3A4 機能に及ぼす必須微量元素の影響. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (東京), 2013.12.
48. 筒井孝治, 辻本雅之, 内山 仁, 島田奈央美, 新田彩佳, 木村朱季, 佐伯 崇, 結城絵理子, 吉田拓弥, 古久保拓, 和泉 智, 山川智之, 峯垣哲也, 立木秀尚, 西口工司: 末期腎不全患者血清を長期暴露した横紋筋細胞の作製とその機能評価. 日本薬学会第 134 年会 (熊本), 2014.3.
49. 内山 仁, 辻本雅之, 荻野仁未, 小田智子, 新本唯一, 島田奈央美, 筒井孝治, 新田彩佳, 吉田拓弥, 古久保拓, 和泉 智, 山川智之, 峯垣哲也, 立木秀尚, 西口工司: ヒト横紋筋モデル細胞を用いたスタチンによる横紋筋障害への尿毒症物質の関与とその増強メカニズムの検討. 日本薬学会第 134 年会 (熊本), 2014.3.
50. Masayuki Tsujimoto, Hitoshi Uchiyama, Tadakazu Shinmoto, Hitomi Ogino, Tomoko Oda, Takuya Yoshida, Taku Furukubo, Satoshi Izumi, Tomoyuki Yamakawa, Hidehisa Tachiki, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi. Effect of uremic toxins on statin-induced cytotoxicity in patients with end-stage renal failure (Atlanta, GA, USA), 2014.9.
51. 北山陽菜, 辻本雅之, 寺尾 彩, 福田智哉, 川端美穂, 廣川 愛, 山田有里子, 峯垣哲也, 西口工司: 生体内必須微量元素量の変動が CYP3A4 機能に及ぼす影響. 第 24 回日本医療薬学会年会 (名古屋), 2014.9.
52. 勝部友理恵, 辻本雅之, 落合愛, 小出博義, 北条亜矢子, 住本菜摘, 須本真理子, 中川智加, 松本光司, 小川佳織, 神原健吾, 鳥居奈央, 志摩大介, 古久保拓, 和泉智, 山川智之, 峯垣哲也, 西口工司: イリノテカン活性代謝物 SN-38 肝取り込みに及ぼす尿毒症物質及びアルブミンの影響. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2014.10.
53. Masayuki Tsujimoto, Tomoe Uchida, Hiroyuki Kozakai, Saori Yamamoto, Tetsuya Minegaki, Kohshi Nishiguchi: Various vegetable juices inhibit CYP3A4 activity in recombinant

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

CYP3A4 and LS180 cells. 2015 Annual Meeting American College of Clinical Pharmacology (San Francisco, CA, USA), 2015.9.

54. 木村朱李、辻本雅之、内山 仁、結城絵理子、佐伯 崇、吉田拓弥、古久保拓、和泉智、山川智之、峯垣哲也、西口工司: OATP1B1 を介したプラバスタチン輸送に及ぼす末期腎不全患者血清の影響. 第 9 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会 2015(仙台), 2015.10.

55. 勝部友理恵、辻本雅之、落合 愛、小出博義、北条亜矢子、小川佳織、神原健吾、鳥居奈央、古久保拓、和泉 智、山川智之、峯垣哲也、西口工司: 尿毒症物質の有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 阻害作用に対する健常者血清成分の増強効果. 日本薬学会第 136 年会(横浜), 2016. 3.

56. 山田有里子、辻本雅之、川端美穂、廣川 愛、水谷優希、森田七海、峯垣哲也、西口工司: ヒト消化管細胞 CYP3A4 機能に及ぼすマルチミネラルサプリメントの影響. 日本薬学会第 136 年会(横浜), 2016. 3.

③(天ヶ瀬グループ)

57. Koji Takeuchi, Kikuko Amagase, Shinichi Kato, Melinda Gyenge, and Mayu Tanigami: Roles of Prostaglandin EP4 receptors in development and healing of NSAID-induced small intestinal damage. A Satellite Symposium of IUPHAR-GI Section (Tokyo, Japan), 2012.7.

58. Tomoko Wada, Hikaru Kawakami, Ayano Imasato, Shinji Kojima, Tohru Kotani, Kikuko Amagase, and Koji Takeuchi: Pathogenic importance of thromboxane A2 in ischemia/reperfusion-induced gastric injury in mice. A Satellite Symposium of IUPHAR-GI Section (Tokyo, Japan), 2012.7.

59. Toshiko Murakami, Koji Matsumoto, Shunsuke Takemoto, Yoshino Komatsu, Tohru Kotani, Kikuko Amagase, and Koji Takeuchi: Roles of cyclooxygenase/prostaglandin E2, nitric oxide synthase/nitric oxide, and enterobacteria in pathogenesis of ischemic enteritis in rats. A Satellite Symposium of IUPHAR-GI Section (Tokyo, Japan), 2012.7.

60. Melinda Gyenge, Manabu Ifuku, Shino Kunimi, Yuki Nakase, Rie Matsuoka, Tomoni Kimura, Kikuko Amagase, and Koji Takeuchi: Roles of pro-angiogenic and anti-angiogenic factors in healing of indomethacin-induced small intestinal ulceration in rats. A Satellite Symposium of IUPHAR-GI Section (Tokyo, Japan), 2012.7.

61. Akimitsu Wada, Kikuko Amagase, Yushi Yoshida, Taiki Kawabata, Misato Oka, and Koji Takeuchi: Effect of monosodium glutamate on healing of NSAID-induced small intestinal damage in rats. 7th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection (Honolulu, USA), 2012.9.

62. Yuki Kimura, Yuka Takahira, Nahoko Izumi, Kikuko Amagase, and Koji Takeuchi: Prostacyclin/IP receptors involved in modulating gastric mucosal integrity under cold-restraint stress conditions. 7th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection (Honolulu, USA), 2012.9.

63. Yumeno Kitahara, Naoto Kurata, Shusaku Hayashi, Kikuko Amagase, and Koji Takeuchi: Lubiprostone prevents NSAID-induced small intestinal damage by suppression of inflammatory mediators' expression via EP4 receptors. 7th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection (Honolulu, USA), 2012.9.

64. Toshiko Murakami, Koji Matsumoto, Shunsuke Takemoto, Yoshino Komatsu, Tohru Kotani, Kikuko Amagase, and Koji Takeuchi: Roles of cyclooxygenase/prostaglandin E2, nitric oxide synthase/nitric oxide, and enterobacteria in pathogenesis of ischemic enteritis in rats. 7th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection (Honolulu, USA), 2012.9.

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

65. 中矢有華、石川佑香、木村有希、村上季子、天ヶ瀬紀久子、加藤伸一、竹内孝治: ビスフォスフォネート系薬剤の胃粘膜傷害作用と潰瘍治癒におよぼす影響. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012 (神戸), 2012.9.
66. Kikuko Amagase, Toshiko Murakami, Kaho Imanishi, Koji Matsumoto, and Koji Takeuchi: Mucosal irritative and healing impairment effects of risedronate, a nitrogen-containing bisphosphonate, in rats: Comparison with alendronate and minodronate. The American Society for Bone and Mineral Research 2012 Annual Meeting (Minneapolis, USA), 2012.10.
67. 天ヶ瀬紀久子、阿部尚子、今西加芳、熊野愛子、竹内孝治: NSAID 誘起小腸損傷の発生におけるコルチコトロピン放出因子(CRF)の役割. 第 9 回日本消化管学会総会学術集会 (東京), 2013.1.
68. 和田朋子、天ヶ瀬紀久子、川端大毅、小角早織、泉 奈保子、加藤伸一、竹内孝治: 寒冷拘束ストレス負荷マウスの胃粘膜恒常性における COX アイソザイムおよびプロスタグランジンの役割. 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013.3.
69. 天ヶ瀬紀久子、村上季子、和田朋子、河上ひかる、小谷 透、加藤伸一、竹内孝治: マウス虚血再灌流誘起胃粘膜障害の発生における TXA2 の重要性. 第 86 回日本薬理学会年会 (福岡), 2013.3.
70. Melinda Gyenge, Kikuko Amagase, Shino Kunimi, Rie Matsuoka, and Koji Takeuchi: Roles of pro-angiogenic and anti-angiogenic factors as well as matrix metalloproteinases in development and healing of NSAID-induced small intestinal ulcers in rats. American Gastroenterological Association (Orlando, USA), 2013.5.
71. Kikuko Amagase, Yuji Yoshida, Daisuke Hara, Toshiko Murakami, and Koji Takeuchi: Unique protective effect of egualen, a stable azulene derivative, on gastrointestinal lesions induced in rats by ischemia/reperfusion, double antithrombotic therapy, and loxoprofen. American Gastroenterological Association (Orlando, USA), 2013.5.
72. Kikuko Amagase, Toshiko Murakami, Nahoko Izumi, Tomoko Wada, and Koji Takeuchi: Roles of cyclooxygenase-1/prostaglandins and their receptors in modulating gastric mucosal integrity under stress conditions. American Gastroenterological Association (Orlando, USA), 2013.5.
73. Kikuko Amagase, Nahoko Izumi and Koji Takeuchi: Cyclooxygenase isozymes and prostaglandins as well as their receptors involved in modulating gastric mucosal integrity under stress conditions. The 15th Taishotoyama International Symposium on Gastroenterology (Tokyo, Japan), 2013.9.
74. 天ヶ瀬紀久子、原 大介、泉本由加里、岡 美里、河上ひかる、加藤伸一、竹内孝治: ビスフォスフォネート系薬剤と抗血栓薬の併用が胃粘膜に及ぼす影響. 第 15 回日本骨粗鬆症学会 (大阪), 2013.10.
75. 天ヶ瀬紀久子、竹内孝治、加藤伸一: 薬剤起因性消化管障害の発生と治癒に関する研究. 生体機能と創薬シンポジウム 2014 (大阪), 2014.8.
76. 天ヶ瀬紀久子: 薬剤誘起消化管粘膜傷害の病態解析と予防・治療薬に関する探索研究. 生体機能と創薬シンポジウム 2015 (千葉), 2015.8.
- ④(小原グループ)
77. M. Kobara, A. Yukiya-Furumori, M. Ohigashi, H. Toba, T. Nakata. Short-term caloric restriction mediates cardiac redox state and improves diastolic function in pressure overload hypertrophy. ESC Congress 2014, Barcelona, Spain. Sep, 2, 2014. ^{*2)}
78. 福山光理、大東 誠、鳥羽裕恵、小原 幸、中田徹男: STZ 誘発 1 型糖尿病モデルラットにおける生体内微量金属元素の体内分布について. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜, 2016. 3. ^{*3)}

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

<テーマ 2: 中枢疾患におけるバイオメタルによる生体反応制御分子メカニズムの解明>

⑤(石原グループ)

79. 石原慶一, 川崎愛弓, 金井志帆, 左合治彦, 山川和弘, 秋葉 聡: ダウン症モデルマウスの脳プロテオミクス解析. 第 35 回日本分子生物学会年会 (福岡), 2012.12.
80. 川崎愛弓, 石原慶一, 金井志帆, 山川和弘, 左合治彦, 秋葉 聡: ダウン症モデルマウス胎児の脳タンパク質の発現変動解析. 第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (西宮), 2012.10.
81. 石原慶一, 川崎愛弓, 金井志帆, 山川和弘, 左合治彦, 秋葉 聡: ダウン症モデルマウス胎児脳における変動分子の網羅的解析—ダウン症脳発達遅滞の治療標的分子の探索—. 第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (西宮), 2012.10
82. 石原慶一, 金井志帆, 左合治彦, 山川和弘, 秋葉 聡: プロテオミクスおよびマイクロアレイ解析によるダウン症モデルマウスの胎児脳の変動分子の同定. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 (仙台), 2013.11.
83. 別府梨沙, 石原慶一, 金井志帆, 左合治彦, Niall P. Murphy, 山川和弘, 秋葉 聡: ダウン症モデルマウス成体脳における神経伝達物質量の変動と関連酵素群の発現 —ダウン症記憶障害の基盤メカニズム解明を目指して—. 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京田辺), 2013.10.
84. 石原慶一: ダウン症モデルマウス胎児脳における変動分子の網羅的解析. 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京田辺), 2013.10.
85. 別府梨沙, 石原慶一, Niall P. Murphy, 金井志帆, 山川和弘, 左合治彦, 秋葉 聡: ダウン症モデルマウス成体脳における神経伝達物質の代謝異常. 本薬学会第 134 年会 (熊本), 2014.3.
86. 古川琴江, 石原慶一, 金井志帆, 山川和弘, 左合治彦, 秋葉 聡: ダウン症モデルマウス胎児脳において変動する分子の検索. 日本薬学会第 134 年会 (熊本), 2014.3.
87. 別府梨沙, 石原慶一, 谷口麻実, 金井志帆, 左合治彦, 山川和弘, 秋葉 聡: ダウン症モデルマウス胎児脳における抑制性ニューロン新生異常. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2014.10. 優秀ポスター発表賞受賞
88. Keiichi Ishihara, Shiho Kanai, Haruhiko Sago, Kazuhiro Yamakawa, and Satoshi Akiba: Comparative proteomic profiling reveals aberrant cell proliferation in the embryonic brain of Ts1Cje, a mouse model for Down syndrome. Neuroscience 2014 (Washington, D.C., USA), 2014.11.
89. Keiichi Ishihara, Lisa Beppu, Ryosuke Takekoshi, Haruhiko Sago, Kazuhiro Yamakawa, and Satoshi Akiba: Characterization of abnormalities in the brain of Ts1Cje, a mouse model of Down syndrome, by multiple “-omics” techniques. 1st International Conference of the Trisomy 21 Research Society (Paris, France), 2015.6.
90. 竹腰良輔、上田咲紀、河下映里、左合治彦、山川和弘、秋葉 聡、石原慶一: メタロミクス解析によるダウン症モデルマウス脳での網羅的元素分析. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (富田林), 2015.10. 優秀ポスター発表賞を受賞
91. 清水涼平、河下映里、竹腰良輔、左合治彦、山川和弘、秋葉 聡、石原慶一: プロテオミクス、リポドミクスおよびメタロミクスを用いたダウン症モデルマウス脳での変動分子の網羅的解析. 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), 2015.12.
92. 石原慶一: シンポジウム(オーガナイザー・スピーカー) ダウン症遺伝子を科学する。~精神発達遅滞、固形がん、白血病の病態メカニズムを解明する. 第 39 回日本分子生物学会年会 (横浜), 2016.12.
93. 石原慶一: シンポジウム(オーガナイザー・スピーカー) 創薬標的の同定を目的としたダ

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

ウン症マウス脳での変動分子の網羅的解析. 日本薬学会第 136 年会(横浜), 2016.3.

94. Keiichi Ishihara, Eri Kawashita, Kazuhiro Yamakawa, Haruhiko Sago, Satoshi Akiba: Comparative metallo- and element-omics profiling reveals aberrant copper contents in the brain of Ts1Cje, a mouse model for Down syndrome. Neuroscience 2016 (San Diego, USA), 2016.11.
- ⑥(高田グループ)
95. Kazuyuki Takata, Yoshihisa Kitamura, and Eishi Ashihara: Monocytes derived from bone marrow cells by macrophage colony-stimulating factor treatment effectively phagocytose amyloid- β ISEH-Society for Hematology and Stem Cells-41st Annual Scientific Meeting (Amsterdam, Netherlands), 2012. 8.
96. 河西翔平、高田和幸、北村佳久、芦原英司. M-CSF を処置した骨髄由来細胞のアミロイド β 貪食機能の解析. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012.(神戸),2012.9.1.
97. 高田哲也、高田和幸、北村佳久、下濱 俊、芦原英司. 細胞外 HMGB1 によるミクログリアのアミロイド β 1-40 の貪食阻害作用. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012.(神戸),2012.9.1.
98. 雨宮孝英、高田和幸、北村佳久、下濱 俊、芦原英司. ガラタミンによるミクログリアの A β 貪食促進および脳内 A β 除去. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012(神戸),2012.9.1.
99. 高田和幸、北村佳久、芦原英司. ミクログリアおよび骨髄由来細胞のアミロイド β 貪食機能の解析. 第 105 回近畿生理学談話会. (大阪), 2012.9.29.
100. 富永 淳、高田 和幸、北村 佳久、下濱 俊、芦原 英司. ガラタミンによるミクログリアのアミロイド β 貪食促進および脳内アミロイド β 除去促進作用. 第 6 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム.(京都),2012.11.23-24.
101. 杜氏 裕美子、高田 和幸、北村 佳久、芦原 英司. M-CSF を処置した骨髄由来造血幹細胞によるアミロイド β の貪食. 第 6 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム.(京都),2012.11.23-24.
102. 高田 和幸、北村 佳久、下濱 俊、芦原 英司. High mobility group box protein 1(HMGB1) によるミクログリアのアミロイド β 1-40 の貪食阻害作用. 第 6 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム.(京都),2012.11.23-24.
103. 高田和幸、北村佳久、下濱 俊、芦原英司: 次世代の会シンポジウム 神経疾患克服に向けた若手研究者の挑戦・アルツハイマー病克服に向けたトランスレーショナルリサーチ. 第 86 回日本薬理学会 (福岡), 2013.3.21-23.
104. 高田和幸: 奨励賞講演 アルツハイマー病の根本的治療を目指した治療標的の探索と双方向性橋渡し研究. 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013.3.27-30.
105. 富永 淳、高田和幸、太田垣健人、松井香保里、池上倫代、弓倉 梓、北村佳久、下濱 俊、芦原英司: アルツハイマー病治療薬リバスチグミンの神経機能改善に関する解析. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2013 (熊本). 2013.8.31
106. 高田和幸、河西翔平、杜氏裕美子、北村佳久、芦原英司: M-CSF 刺激による造血幹細胞からのアミロイド β 貪食細胞への分化誘導. 第75回日本血液学会学術総会 (札幌). 2013.10.11-13.
107. 高田 和幸、北村 佳久、金井 美乃里、太田垣 健人、富永 淳、松井 香保里、弓倉 梓、芦原 英司、下濱 俊: リバスチグミンの神経保護作用機序ならびに認知機能障害改善作用の解析. 第 32 回日本認知症学会学術集会. (松本)2013.11.8-10.
108. 太田垣 健人、高田 和幸、富永 淳、松井 香保里、池上 倫代、弓倉 梓、北村 佳久、下濱 俊、芦原 英司: アルツハイマー病治療薬リバスチグミンによる神経保護ならびにシナプス機能の改善効果の解析. 第 7 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム.

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

(仙台),2013.11.23-24.

109. Kazuyuki Takata, Yumiko Toji, Shohei Kawanishi, Tetsuya Takada, Yoshihisa Kitamura and Eishi Ashihara : Microglia-like monocytic cells derived from bone marrow cells phagocytose amyloid- β and facilitate phagocytosis of amyloid- β by resident microglia. American Society of Hematology (ASH) 55th annual meeting (New Orleans, USA), 2013. 12. 7-10.
110. 杜氏裕美子、高田和幸、河西翔平、高田哲也、北村佳久、芦原英司: アルツハイマー病の細胞治療法開発に向けた骨髄由来細胞の A β 貪食機能と内在性ミクログリアへの作用解析. 日本薬学会第 134 年会 (熊本), 2014.3.27-30.
111. 河西翔平、高田和幸、黒田絵莉子、杉野友紀、北村佳久、芦原英司: アルツハイマー病の細胞治療法の開発を目指した、骨髄由来細胞、ミクログリアおよびマクロファージの定性・機能解析. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2014.10.11.
112. Shohei Kawanishi, Kazuyuki Takata, Tetsuya Takada, Eishi Ashihara: Characterization of microglia-like cells derived from mouse bone marrow cells for new therapeutic strategy of Alzheimer's disease. ISEH 44th Annual Scientific Meeting (Kyoto, Japan), 2015.9.17-19.
113. 河西 翔平、高田 和幸、黒田 絵莉子、杉野 友紀、北村 佳久、芦原 英司: M-CSF を処置した骨髄由来アミロイド β 貪食細胞の加齢に伴う機能変化の解析. 日本薬学会 第 135 年会 (神戸), 2015.3.25-28.
114. 河西翔平、高田和幸、射手園将真、長山紘子、溝口浩晃、黒田絵莉子、戸田侑紀、芦原英司: アルツハイマー病治療に向けた骨髄由来細胞のミクログリア様細胞への分化誘導と機能解析. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016. (仙台), 2016.8.24.
115. 河西翔平、高田和幸、射手園将真、長山紘子、溝口浩晃、黒田絵莉子、戸田侑紀、芦原英司: アルツハイマー病治療に向けた骨髄由来 A β 貪食細胞の機能解析. ナノライフサイエンス・オープンセミナー2016. (滋賀), 2016.9.3-4.
116. 黒田絵莉子、河西翔平、高田和幸、戸田侑紀、芦原英司: アルツハイマー病治療に向けたマウス末梢血造血幹細胞由来ミクログリア様細胞のアミロイド β 貪食機能と解析. ナノライフサイエンス・オープンセミナー2016. (滋賀), 2016.9.3-4.
117. 河西翔平、高田和幸、射手園将真、長山紘子、黒田絵莉子、戸田侑紀、芦原英司: 骨髄由来アミロイド β 貪食細胞の機能解析およびアルツハイマー病モデルマウスへの脳内移植. 日本薬学会 第 137 年会 (仙台), 2017.3.24-27.
118. 黒田絵莉子、高田和幸、河西翔平、戸田侑紀、芦原英司: マウス末梢血由来造血幹細胞からミクログリア様細胞への分化誘導とその機能解析. 日本薬学会 第 137 年会 (仙台), 2017.3.24-27.
- ⑦(長澤グループ)
74. 小川未佳代: 亜鉛トランスポーター Zrt/Irt-like protein (ZIP) 1 を介した亜鉛輸送に対する二価金属カチオンの阻害活性の比較. ナノライフサイエンス・オープンセミナー2014 (徳島), 2014. 8.
75. 大嶋千晶: 酸化ストレス負荷アストロサイトにおける亜鉛輸送機構の機能的発現について. ナノライフサイエンス・オープンセミナー2014 (徳島), 2014. 8.
76. 鎌塚洋祐、小林哲、大堀健史、藤原麻紀子、西田健太郎、長澤一樹: マウス及びヒト P2X7 受容体活性に対する二価金属カチオンの影響の比較検討. 日本薬学会第 134 年会 (熊本), 2014. 3.
77. 竹林直人、古田能裕、麻野浩史、弘田恵美、回渕俊生、須藤嵩史、大嶋千晶、松村真裕、向井あゆみ、西田健太郎、長澤一樹: 活性化アストロサイトにおける亜鉛トランスポーター ZIP アイソフォームの発現並びに機能性について. 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2013. 10.

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

78. 西田健太郎、久保田晃代、松本沙希、生川晃子、田中美早、長澤一樹: 味細胞には亜鉛トランスポーター ZnT3 が発現する. *メタルバイオサイエンス研究会 2013 (静岡)*, 2013. 9.
79. 瀬川将平、芝本真紀子、小川未佳代、三宅沙央莉、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛トランスポーター Zrt-and Irt-like protein 1 (ZIP1) 過剰発現系の構築とその機能評価. *メタルバイオサイエンス研究会 2013 (静岡)*, 2013. 9.
80. 須藤嵩史、古田能裕、麻野浩史、弘田恵美、回渕俊生、大嶋千晶、竹林直人、松村真裕、向井あゆみ、西田健太郎、長澤一樹: 活性化アストロサイトにおける亜鉛クリアランス機構の機能的発現について. *メタルバイオサイエンス研究会 2013 (静岡)*, 2013. 9.
81. 瀬川将平、辰巳奈緒、西田健太郎、長澤一樹: マウス初代培養大脳皮質アストロサイト及びミクログリアにおける亜鉛取り込み特性の比較. *Neuro2013 (京都)*, 2013. 6.
82. 芝本真紀子、水本果歩、小川未佳代、三宅沙央莉、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛トランスポーター Zrt-and Irt-like protein 1 (ZIP1) 過剰発現系の構築とその機能評価. *日本薬学会第 133 年会 (横浜)*, 2013. 3.
83. 瀬川将平、辰巳菜穂、西田健太郎、長澤一樹: マウス初代培養大脳皮質アストロサイト及びミクログリアにおける亜鉛輸送特性の比較. *日本薬学会第 133 年会 (横浜)*, 2013. 3.
84. 大里侑希、谷 美咲、西浦武志、古田能裕、須藤嵩史、浦島早希子、瀬川将平、松尾剛明、西田健太郎、長澤一樹: マウスアストロサイトの低浸透圧処理による亜鉛放出機構に関する研究. *ナノライフサイエンス・オープンセミナー2012 (大阪)*, 2012. 8.
85. 松尾剛明、瀬川将平、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛誘発ミクログリアの活性化における亜鉛トランスポーターの関与. *生物分子システムに基づく創薬科学フロンティア研究 成果発表会 (京都)*, 2012. 2.
86. Kazuki Nagasawa, Shohei Segawa, Yuki Ohsato, Misaki Tani, Takeshi Nishiura, Kentaro Nishida, Takaaki Matsuo: Zinc released from hypoosmotic stress-loaded astrocytes activates microglia. *International Society for Zinc Biology 2012 Conference (Victoria, Australia)*, 2012. 1.
119. Kazuki Nagasawa, Shohei Segawa, Yuki Ohsato, Misaki Tani, Takeshi Nishiura, Kentaro Nishida, Takaaki Matsuo: Zinc released from hypoosmotic stress-loaded astrocytes activates microglia. *International Society for Zinc Biology 2012 Conference (Victoria, Australia)*, 2012. 1.
120. 松尾剛明、瀬川将平、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛誘発ミクログリアの活性化における亜鉛トランスポーターの関与. *生物分子システムに基づく創薬科学フロンティア研究 成果発表会 (京都)*, 2012. 2.
121. 大里侑希、谷 美咲、西浦武志、古田能裕、須藤嵩史、浦島早希子、瀬川将平、松尾剛明、西田健太郎、長澤一樹: マウスアストロサイトの低浸透圧処理による亜鉛放出機構に関する研究. *ナノライフサイエンス・オープンセミナー2012 (大阪)*, 2012. 8.
122. 瀬川将平、辰巳菜穂、西田健太郎、長澤一樹: マウス初代培養大脳皮質アストロサイト及びミクログリアにおける亜鉛輸送特性の比較. *日本薬学会第 133 年会 (横浜)*, 2013. 3.
123. 芝本真紀子、水本果歩、小川未佳代、三宅沙央莉、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛トランスポーター Zrt-and Irt-like protein 1 (ZIP1) 過剰発現系の構築とその機能評価. *日本薬学会第 133 年会 (横浜)*, 2013. 3.
124. 瀬川将平、辰巳奈緒、西田健太郎、長澤一樹: マウス初代培養大脳皮質アストロサイト及びミクログリアにおける亜鉛取り込み特性の比較. *Neuro2013 (京都)*, 2013. 6.
125. 須藤嵩史、古田能裕、麻野浩史、弘田恵美、回渕俊生、大嶋千晶、竹林直人、松村真裕、向井あゆみ、西田健太郎、長澤一樹: 活性化アストロサイトにおける亜鉛クリアランス機構の機能的発現について. *メタルバイオサイエンス研究会 2013 (静岡)*, 2013. 9.
126. 瀬川将平、芝本真紀子、小川未佳代、三宅沙央莉、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛ラン

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

- スポンサー Zrt-and Irt-like protein 1 (ZIP1) 過剰発現系の構築とその機能評価. メタルバイオサイエンス研究会 2013 (静岡), 2013. 9.
127. 西田健太郎、久保田晃代、松本沙希、生川晃子、田中美早、長澤一樹: 味細胞には亜鉛トランスポーター ZnT3 が発現する. メタルバイオサイエンス研究会 2013 (静岡), 2013. 9.
128. 竹林直人、古田能裕、麻野浩史、弘田恵美、回渕俊生、須藤嵩史、大嶋千晶、松村真裕、向井あゆみ、西田健太郎、長澤一樹: 活性化アストロサイトにおける亜鉛トランスポーター ZIP アイソフォームの発現並びに機能性について. 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2013. 10.
129. 鎌塚洋祐、小林哲、大堀健史、藤原麻紀子、西田健太郎、長澤一樹: マウス及びヒト P2X7 受容体活性に対する二価金属カチオンの影響の比較検討. 日本薬学会第 134 年会 (熊本), 2014. 3.
130. 大嶋千晶: 酸化ストレス負荷アストロサイトにおける亜鉛輸送機構の機能的発現について. ナノライフサイエンス・オープンセミナー2014 (徳島), 2014. 8.
131. 小川未佳代: 亜鉛トランスポーター Zrt/Irt-like protein (ZIP) 1 を介した亜鉛輸送に対する二価金属カチオンの阻害活性の比較. ナノライフサイエンス・オープンセミナー2014 (徳島), 2014. 8.
132. 古田能裕、須藤崇史、向井あゆみ、山本美菜、西田健太郎、長澤一樹: 活性化アストロサイトにおける P2X7 受容体の機能的発現変動について. 第 57 回日本神経化学学会(奈良)大会・第 36 回日本生物学的精神医学会 合同年会 (奈良), 2014. 9.
133. 山本美菜、古田能裕、向井あゆみ、西田健太郎、長澤一樹: 酸化ストレス負荷されたアストロサイトにおける engulfment 活性の低下は P2X7 受容体の局在変化に起因する. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 2014. 10.
134. 瀬川将平、古田能裕、西浦武志、大里侑希、谷 美咲、西田健太郎、長澤一樹: 低浸透圧処理アストロサイトから放出された亜鉛はミクログリアを活性化するグリオトランスミッターである. 2014 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 合同成果発表会 (京都), 2014. 11.
135. 小池晃広、瀬川将平、芝本真紀子、小川未佳代、三宅沙央莉、水本果歩、大石晃弘、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛トランスポーター Zrt / Irt-like protein 1 (ZIP1) による亜鉛取り込みに対する二価金属カチオンの阻害特性. 2014 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 合同成果発表会 (京都), 2014. 11.
136. 小池晃広、曹 若晶、小川未佳代、三宅沙央莉、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛トランスポーター Zrt / Irt-like protein 8 (ZIP8) の亜鉛輸送特性の解明. 日本薬学会第 135 年会 (神戸), 2015. 3.
137. 向井あゆみ、古田能裕、西田健太郎、長澤一樹: 酸化ストレス負荷されたアストロサイトにおける P2X7 受容体の機能低下は細胞内遊離型亜鉛の増大に起因する. 日本薬学会第 135 年会 (神戸), 2015. 3.
138. 瀬川将平、辰巳奈穂、大石晃弘、西田健太郎、長澤一樹: アストロサイト及びミクログリアにおける亜鉛取り込み特性の比較. 2015 年度戦略的研究基盤形成支援事業 合同成果発表会 (京都), 2015. 8.
139. 曹 若晶、小池晃広、小川未佳代、三宅沙央莉、西田健太郎、長澤一樹: 亜鉛トランスポーター Zrt / Irt-like protein 8 (ZIP8) による亜鉛輸送特性の解析 ～マウス ZIP1 との比較検討～. 2015 年度戦略的研究基盤形成支援事業 合同成果発表会 (京都), 2015. 8.
140. 小池晃広、瀬川将平、辰巳奈穂、大石晃弘、西田健太郎、長澤一樹: Characterization of zinc uptake by mouse primary cultured astrocytes and microglia. 第 58 回日本神経化学学会(大宮)大会, 2015. 9.
141. 古田能裕、大嶋千晶、竹林直人、松村真裕、西田健太郎、長澤一樹: Oxidative stress

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

enhances zinc clearance via upregulation of ZIP1 expression at the plasma membrane in astrocytes. 第 58 回日本神経化学会(大宮)大会, 2015. 9.

142. 瀬川将平、辰巳奈穂、大石晃弘、西田健太郎、長澤一樹: 脳神経系細胞外の亜鉛クリアランスにおけるアストロサイト及びミクログリアの寄与. フォーラム 2015 衛生化学・環境トキコロジー (神戸), 2015. 9.
143. 小池晃広、曹 若晶、小川未佳代、三宅沙央莉、西田健太郎、長澤一樹: マウス Zrt/Irt-like protein 8 (mZIP8) の亜鉛輸送特性. 日本薬学会第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
144. 藤原麻紀子、大堀健史、西田健太郎、長澤一樹: マウス及びヒト P2X7 受容体のチャネル/ポア活性に対する二価金属カチオンの阻害作用の比較. 日本薬学会第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
145. 古田能裕、向井あゆみ、西田健太郎、長澤一樹: 酸化ストレス負荷されたアストロサイトにおける細胞内遊離型亜鉛の増大は P2X7 受容体の機能的発現を制御する. 日本薬学会第 136 年会 (横浜), 2016. 3.
146. 古田能裕、向井あゆみ、山本美菜、須藤嵩史、大石晃弘、西田健太郎、長澤一樹: 酸化ストレス負荷によりアストロサイトにおける P2X7 受容体の機能的発現は減少する. 第 59 回日本神経化学会大会・第 38 回日本生物学的精神医学会 合同年会 (福岡), 2016. 9.
147. 大堀健史、藤原麻紀子、端口佳宏、魚住嘉伸、大石晃弘、西田健太郎、長澤一樹: Dextran sulfate sodium (DSS) 誘発炎症性腸疾患に対する二価金属カチオン投与の影響について. 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 2016. 10.
148. 長澤一樹: 亜鉛によるグリア細胞機能制御. 日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017. 3.
149. 本田梨沙、大堀健史、藤原麻紀子、大石晃弘、西田健太郎、魚住嘉伸、長澤一樹: Dextran sulfate sodium (DSS) 誘発炎症性腸疾患に対するマグネシウム投与の影響について. 日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017. 3.
150. 小林真実、藤原麻紀子、大石晃弘、西田健太郎、長澤一樹: 二価金属カチオンによる P2X7 受容体の活性化に対する阻害効果のヒト及びマウス間での比較. 日本薬学会第 137 年会 (仙台), 2017. 3.

<テーマ 3: 疾患治療を目指したマイクロカセットドーズによるバイオメタルの時空間分布と生体反応の制御>

⑧(坂根グループ)

151. 妹尾彩香、信田由貴、杉下靖宜、岡本裕己、永井美帆、安野 徹、吉川 豊、安井裕之、勝見英正、坂根稔康、山本 昌: TNBS 誘発大腸炎モデルに対する亜鉛の治療効果. 日本薬剤学会第 27 年会(神戸市), 2012. 5. ^{*14)}
152. 北岡 侑、住田基樹、安井裕之、草森浩輔、勝見英正、坂根稔康、山本 昌: リチウムの体内動態と消化管吸収特性. 日本薬剤学会第 29 年会(大宮), 2014. 5. ^{*15)}
153. 柏川紗希、草森浩輔、勝見英正、坂根稔康、山本昌: 鉄欠乏性貧血を目的とした鉄含有新規経皮吸収製剤の創製. 日本薬剤学会第 29 年会(大宮), 2014. 5. ^{*16)}

⑨(吉川グループ)

154. 内藤行喜、吉川 豊、安井裕之: 亜鉛ヒノキチオール錯体によるインスリン受容体およびインスリン受容体基質-1 に対するチロシンリン酸化作用. 日本薬学会第 132 年会(北海道), 2012.3.
155. 吉川 豊、藤本重行、安井裕之: 糖尿病治療効果を有するセレン含有亜鉛錯体の開発研究. 日本薬学会第 132 年会(北海道), 2012.3.
156. 宮崎理恵、吉川 豊、安井裕之: シッフ塩基を配位子に持つ新規亜鉛錯体の合成と α -グルコシターゼ阻害活性. 日本薬学会第 132 年会(北海道), 2012.3.
157. 家原由貴、吉川 豊、安井裕之: 亜鉛-クリオキノール錯体の 2 型糖尿病改善効果. 日

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

- 本薬学会第 132 年会(北海道), 2012.3. 26) Miki Kobayashi, Yutaro Natsume, Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Effect of anti-diabetic Zn complex (Zn (opt)2) on protein expression of Pdx-1 in pancreas of mice. 第 22 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(石川), 2012.5.
158. Shota Maegawa, Hidefumi Ariyoshi, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Suppressive effect of Zn(opt)2 on LPS-induced mouse liver injury -relationship between Zn distribution and protection-. 第 22 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(石川), 2012.5.
159. Noriko Nabaya, and Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Homo/hetero binuclear complexes containing Cu and Zn: Synthesis and evaluation of anti-diabetic activity. 第 22 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(石川), 2012.5.
160. 吉川 豊、本田哲郎、安井裕之: インスリン様作用を有する亜鉛錯体の物理化学パラメータと赤血球移行率との相関性. 第 3 回メタロミクス研究フォーラム(東京), 2012.8.
161. 吉川 豊、邑上裕紀、内藤行喜、安井裕之: 奨励賞受賞講演「糖尿病克服を目指した Zn 錯体の開発研究」. 第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会(兵庫), 2012.10.
162. 道上加奈子、吉川 豊、梶原苗美、安井裕之: SAMP6 骨粗鬆症モデルマウスに及ぼす硫酸亜鉛の骨強度増強作用. 第 19 回ヘモレオロジー学会大会(兵庫), 2012.12.
163. 吉川 豊、内藤行喜、安井裕之: 亜鉛錯体による 2 型糖尿病治療への挑戦. 日本薬学会第 133 年会(神奈川), 2013.3.
164. 徳田 循、吉川 豊、安井裕之: 配位子の違いによる生体内バナジウム移行性の制御. 日本薬学会第 133 年会(神奈川), 2013.3.
165. 傳寶和佳子、吉川 豊、安井裕之: 高脂肪食摂取マウスにおけるバイオメタルと疾患の網羅的解析. 第 67 回日本栄養・食糧学会大会(愛知), 2013.5.
166. Takayuki Nishiguchi, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Syntheses and structure activity relationships of anti-diabetic Zn complexes with maltol derivatives. 第 23 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(東京), 2013.6.
167. 内藤行喜、吉川 豊、安井裕之: O4 型亜鉛錯体による PTP1B 阻害作用の検討. メタルバイオサイエンス研究会 2013(静岡), 2013.9.
168. Naemi Kajiwara, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, and Kinuyo Matsumoto: Experimental observations of anti-diabetic activity of zinc complexes with theanine. 20th International Congress of Nutrition (Granada, Spain), 2013.9.
169. 道上加奈子、直江佳貴、松本衣代、鈴木一永、梶原苗美、吉川 豊、安井裕之: 亜鉛は必ずしも骨強度増強作用を示すわけではない: ノーマルマウスと骨粗鬆症モデルマウスの比較において. 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2013.10.
170. 矢吹夏奈、内藤行喜、家原由貴、吉川 豊、安井裕之: 配位様式の違いによる亜鉛錯体の消化管吸収性の変化. 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2013.10.
171. 大垣利夏子、安井裕之、吉川 豊: α -グルコシダーゼの効果を増強、減弱するミネラルの探索. 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2013.10.
172. 小林佑子、安井裕之、吉川 豊: *Fragaria vesca* L.(ワイルドストロベリー)による α -グルコシダーゼ阻害作用. 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2013.10.
173. 吉川 豊、道上加奈子、直江佳貴、松本衣代、鈴木一永、梶原苗美、安井裕之: 健常および骨粗鬆症モデルマウスの骨代謝に及ぼす Zn の影響. 第 13 回日本 AS 学会・第 7 回日本血流血管学会 合同学術集会(東京), 2013.11.
174. 中村未歩、吉岡里実、吉川 豊、安井裕之: 低亜鉛食飼育動物における生体内微量元素の変動. 第 68 回日本栄養・食糧学会大会(北海道), 2014.5-6.
175. 塩見紗和子、瀬田尚子、吉川 豊、安井裕之: フルクトース負荷高血圧ラットにおける Ni

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

- の降圧作用に関する研究. 第 68 回日本栄養・食糧学会大会(北海道), 2014.5-6.
176. 直江佳貴、道上加奈子、吉川 豊、梶原苗美、安井裕之: 糖尿病性骨代謝異常に対する亜鉛錯体の影響. 第 68 回日本栄養・食糧学会大会(北海道), 2014.5-6.
177. Yutaka Yoshikawa, Chihiro Ando, Chiaki Kanaoka, Yoshiki Kuriyama, Sawako Shiomi, Naoko Seta, and Hiroyuki Yasui: Metallomic study of Zn and first transition metals with anti life-style related diseases properties. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.
178. Yoshiki Naoe, Kanako Michigami, Yutaka Yoshikawa, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui: Enhancement of the bone strength in STZ-induced diabetic mice by supplementation of the Zn²⁺ and first transition metal ions with anti-saccharification action against the collagen. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.
179. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Morphological analysis of the pancreas and liver in diabetic KK-A^y mice treated with zinc or oxovanadium complexes. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.
180. Miho Nakamura, Satomi Yoshioka, Naemi Kajiwara, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: The effects of feeding zinc-deficient diets on rats behavior and its relations with the hematopoietic function. 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(京都), 2014.6.
181. 徳田 循、吉川 豊、安井裕之: 臓器特異的なメタロデリバリーを目指したバナジウム錯体の設計と体内動態解析. 第 25 回日本微量元素学会学術集会(岡山), 2014.7.
182. 中根香織、吉川 豊、安井裕之: トロポロン誘導体-2 価金属錯体のエラストーゼ阻害活性評価. 第 25 回日本微量元素学会学術集会(岡山), 2014.7.
183. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Zn(hinokitiol)₂ complex, as a potent anti-diabetic candidate, activates the insulin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes through an insulin-independent stimulation. インドネシア国立ウダヤナ大学医学部内分泌・老年科 & 日本ヘモレオロジー学会 & 神戸女子大学健康福祉学部 国際合同シンポジウム(インドネシア、バリ島), 2014.8.
184. Sawako Shiomi, Naoko Seta, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Normalization effect of nickel ion intake on the blood pressure in fructose induced hypertension rats based on inhibition of ACE activity. インドネシア国立ウダヤナ大学医学部内分泌・老年科 & 日本ヘモレオロジー学会 & 神戸女子大学健康福祉学部 国際合同シンポジウム(インドネシア、バリ島), 2014.8.
185. Yutaka Yoshikawa, Hiroki Murakami, Shigeyuki Fujimoto, Takayuki Nishiguchi, and Hiroyuki Yasui: Study of zinc compounds with lifestyle-related disease therapeutic effect. インドネシア国立ウダヤナ大学医学部内分泌・老年科 & 日本ヘモレオロジー学会 & 神戸女子大学健康福祉学部 国際合同シンポジウム(インドネシア、バリ島), 2014.8.
186. Rie Nagura, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Pharmacokinetic analysis of [meso-tetrakis (4-sulfonatophenyl) porphyrinato] zinc(II) complex as a strong anti-diabetic agent by spectroscopic measurement. インドネシア国立ウダヤナ大学医学部内分泌・老年科 & 日本ヘモレオロジー学会 & 神戸女子大学健康福祉学部 国際合同シンポジウム(インドネシア、バリ島), 2014.8.
187. 宮菜美華、川崎朝子、藤田佳那、真壁明里、仲垂紀子、松本衣代、安井裕之、吉川豊、梶原苗美: ラットの生体内微量金属の変動に及ぼす運動の影響. 第 53 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会(京都), 2014.10.
188. 小澤奈央実、三上優依、安井裕之、吉川豊: 糖質制限下および高糖質条件下での生体

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

- 内微量元素の変動と生体への影響. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2014.10.
189. 安堂千尋、吉川 豊、安井裕之: α -アミラーゼ阻害作用を有する第一遷移系列金属および亜鉛のメタロミクス研究. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2014.10.
190. 波多野菖梧、吉川 豊、安井裕之: ヒドロキサム酸誘導体-亜鉛錯体の合成とインスリン様作用の評価. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2014.10.
191. 米川結実子、吉川 豊、安井裕之: アウミニウム/マルトール錯体の曝露による生体機能への影響. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会(京都), 2014.10.
192. 西口貴之、吉川 豊、安井裕之: 多彩で多用な亜鉛の機能 ~機能解明から疾病治療への応用まで~ 構造から読み解く有機カルコゲン亜鉛錯体の糖尿病治療効果. 日本薬学会第 135 年会(神戸), 2015.3. 「大学院生シンポジウム講演」
193. 内藤行喜、吉川 豊、新谷路子、鴨志田伸吾、梶原苗美、安井裕之: 亜鉛ヒノキチオール錯体 ($[Zn(hkt)_2]$) の長期間摂取は腓ラ氏島へ作用しインスリン抵抗性改善作用を示す. 日本薬学会第 135 年会(神戸), 2015.3.
194. 三上優衣、古根隆広、寺尾啓二、吉川 豊: 加温熟成した植物性食品における α -グルコシダーゼおよび ACE 阻害活性. 日本薬学会第 135 年会(神戸), 2015.3.
195. Saeka Tatsuda, Yutaka Yoshikawa, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui: Zinc intake in low calcium state reduces bone strength. 第 25 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(長崎), 2015.5.
196. Chihiro Tanaka, Yutaka Yoshikawa, Naemi Kajiwara, and Hiroyuki Yasui: Syntheses of the several metal complexes with 2-APTC and evaluation of their anti-diabetic effects. 第 25 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(長崎), 2015.5.
197. 松山有希、吉川 豊、安井裕之: 高脂溶性亜鉛錯体の投与による分子シャペロン HSP70 の発現促進効果. 第 26 回日本微量元素学会学術集会(札幌), 2015.7.
198. 平内孝典、吉川 豊、安井裕之: 銅および亜鉛を含有する多核錯体の抗糖尿病活性. 第 26 回日本微量元素学会学術集会(札幌), 2015.7.
199. 末長佳奈、吉川 豊、松本衣代、坂元美子、梶原苗美: スポーツ貧血予防に向けたヘム鉄サプリメント摂取の影響. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会(大阪), 2015.10.
200. 宮崎真未、小澤奈央実、安井裕之、吉川 豊: 糖質制限食長期投与における生体内への影響-必須微量元素の変動評価からの検討-. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2015.10.
201. Ayane Arakaki, Akira Onodera, Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: Influence on the bone strength due to mineral administration to osteoporosis model mouse. The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2015) (Hawaii, USA), 2015.12.
202. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Hiroaki Yamamoto, and Hiroyuki Yasui: $[Zn(hinokitol)_2]$ complex showed the insulin-like effects on the insulin signaling pathway through an insulin-independent manner. The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2015) (Hawaii, USA), 2015.12.
203. Takayuki Nishiguchi, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Antidiabetic effect of Zn complexes with organochalcogen-containing ligands. The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2015) (Hawaii, USA), 2015.12.
204. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui: Bis(hinokitolato)zinc complex ($[Zn(hkt)_2]$) with blood glucose lowering effect has an impact on the insulin signaling pathway. 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), 2015.12. 「シンポジウム講演」

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

205. 新垣あやね、小野寺 章、安井裕之、吉川 豊: 必須微量元素が及ぼす骨代謝への影響—卵巣摘出モデル動物に対する評価—. 日本薬学会第 136 年会(横浜), 2016.3.
206. 西口貴之、吉川 豊、安井裕之: 2 型糖尿病モデル ob/ob マウスに対する有機カルコゲン亜鉛錯体の抗糖尿病効果. 日本薬学会第 136 年会(横浜), 2016.3.
207. Yutaka Yoshikawa, Namika Miya, Kinuyo Matsumoto, Hiroyuki Yasui, and Naemi Kajiwara: The effect of exercise on the trace element concentration and isotope ratios in rats. 第 26 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(札幌), 2016.6.
208. 濱谷早紀、門田真理子、安井裕之、吉川 豊、糸井亜弥: 重金属蓄積が運動によって体外へ排出される効果—鉛による検討—. 第 71 回日本体力医学会大会(盛岡), 2016.9.
209. 八田知美、橋本優希、岡崎遥菜、吉川 豊: ACE 阻害薬に対するキレート剤の影響評価. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会(大阪), 2016.10.
210. 吉川 豊、宮菜美華、梶原苗美、安井裕之: 糖尿病モデル動物の運動療法による身体負荷がバイオメタルと同位体比に及ぼす影響—メタロミクス研究による新知見— (シンポジウム; バイオメタルと生体反応の連関解明に基づいたメタロミクス研究—代表的疾患と生体金属との関わりから探る新しい治療法を目指して—). 日本薬学会第 137 年会(仙台), 2017.3. 「シンポジウム講演」
211. 内藤行喜、吉川 豊、新谷路子、鴨志田伸吾、梶原苗美、安井裕之: 亜鉛ヒノキチオール錯体のインスリン抵抗性改善効果に関する作用機構解明. 日本薬学会第 137 年会(仙台), 2017.3.
212. 青木貴浩、三輪剛志、内藤行喜、吉川 豊、安井裕之: インスリン分泌不全 GK ラットを用いた亜鉛錯体の抗糖尿病作用の評価—硫黄を配位原子に持つ高活性錯体による検討—. 日本薬学会第 137 年会(仙台), 2017.3.

<テーマ 4: マルチトレーサーによる病態におけるバイオメタルの時空間分布解析とトランスレーショナル臨床研究>

⑩(安井・中村・羽場グループ)

213. 久米 学、安井裕之、吉川 豊、東口佳苗、小林曜子、榎本博雄、平野 剛、黒田大介、平井みどり、中村 任: 食道癌術前化学療法時の血漿中プラチナ濃度推移と血清シスタチン C 濃度の相関解析. 第 33 回日本病院薬剤師会近畿学術大会(大阪), 2012.1
214. 宗兼将之、門脇沙緒莉、神野伸一郎、福中彩子、木村信治、吉川 豊、安井裕之、廣村 信、榎本秀一: 複数分子同時イメージング装置(GREI)を用いた抗糖尿病作用を有する亜鉛錯体のダイナミクス研究. 日本薬学会第 132 年会(北海道), 2012.3.
215. Masayuki Munekane, Shinichiro Kamino, Shinji Motomura, Yutaka Yoshikawa, Hiroyuki Yasui, Makoto Hiromura, and Shuichi Enomoto: Analysis of metabolism and anti-diabetic activity of zinc complex. 第 22 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(石川), 2012.5.
216. Miki Kobayashi, Yutaro Natsume, Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Effect of anti-diabetic Zn complex ($Zn(opt)_2$) on protein expression of Pdx-1 in pancreas of mice. 第 22 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(石川), 2012.5.
217. 中村 任、久米 学、安井裕之、吉川 豊、東口佳苗、小林曜子、黒田大介、平井みどり: 食道癌術前化学療法時のプラチナおよびシスタチン C の血液中濃度推移. 第 29 回日本 TDM 学会・学術大会(兵庫), 2012.6.
218. 安井裕之、伊賀瑞紗、松尾岳志、吉川 豊、中村 任、久米 学、江原正明、福田浩之、平岡勇二: シンポジウム「疾患メタロミクスと酸化ストレス」. 第 65 回日本酸化ストレス学会学術集会(徳島), 2012.6. 「シンポジウム講演」
219. 宗兼将之、門脇沙緒莉、神野伸一郎、福中彩子、本村信治、吉川 豊、安井裕之、廣

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

- 村 信、榎本秀一:抗糖尿病作用を有する亜鉛錯体のダイナミクス研究. 第 23 回日本微量元素学会(東京), 2012.7.
220. 安井裕之、吉川 豊:シンポジウム「亜鉛錯体の経口投与は 2 型糖尿病動物を何故に治療できるのか—亜鉛の体内分布変動からの考察—」. 第 23 回日本微量元素学会(東京), 2012.7. 「シンポジウム講演」
221. 安井裕之、柴谷衣里、吉川 豊:抗酸化活性を有するアスコルビン酸亜鉛錯体 (ZnC) の開発. 第 3 回メタロミクス研究フォーラム(東京), 2012.8.
222. 宗兼将之、神野伸一郎、本村信治、吉川 豊、安井裕之、廣村 信、榎本秀一:亜鉛錯体のダイナミクスと抗糖尿病作用の関連. 第 3 回メタロミクス研究フォーラム(東京), 2012.8.
223. 久米 学、安井裕之、吉川 豊、東口佳苗、小林曜子、榎本博雄、平野 剛、平井みどり、中村 任:食道癌の術前 FP 療法施行患者における手術前後のシスタチン C とプラチナの濃度変動. 日本薬学会第 133 年会(神奈川), 2013.3.
224. 安井裕之:疾患メタロミクスと亜鉛製剤による糖尿病治療研究. 滋賀医科大学-京都薬科大学 第 1 回 ジョイント・シンポジウム(京都), 2013.5. 「招待講演」
225. 福林 新、井上亜紀、渡辺恵子、神野伸一郎、吉川 豊、安井裕之、廣村 信、榎本秀一:マグネシウム欠乏モデルマウスの心臓におけるマグネシウムトランスポーターの発現量と金属元素濃度の変化. 第 24 回日本微量元素学会学術集会(大阪), 2013.6.
226. Hiroyuki Yasui, and Yutaka Yoshikawa: Imbalance of metal homeostasis in diabetic state and treatment of diabetes by zinc-based therapy. International Franco-Japanese Workshop on Metallomics (Pau, France), 2013.7. 「招待講演」
227. Hiroyuki Yasui, Yutaro Natsume, Miki Kobayashi, Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa: Anti-diabetic action of Zn complex Zn(OPT)₂ on the expression and activation of PDX-1 in pancreas of mice. 4th International Symposium on Metallomics (Oviedo, Spain), 2013.7.
228. 安井裕之:2 型糖尿病における生体金属恒常性の破綻と亜鉛製剤による糖尿病治療戦略. 第 86 回日本生化学会大会(神奈川), 2013.9. 「シンポジウム講演」
229. 宗兼将之、本村信治、神野伸一郎、羽場宏光、吉川 豊、安井裕之、廣村 信、榎本秀一:Gamma-Ray Emission Imaging (GREI) による亜鉛錯体の体内動態解析. メタルバイオサイエンス研究会 2013(静岡), 2013.9.
230. 安井裕之、中村未歩、諸木孝泰、吉川 豊:亜鉛の量的かつ質的な恒常性維持が 2 型糖尿病を治療する—定量的な組織形態計測によるアプローチ—. 日本薬学会第 134 年会(熊本), 2014.3. 「シンポジウム講演」
231. 安井裕之、傳寶和佳子、吉川 豊:高脂肪食摂取により惹起される糖尿病状態に影響を及ぼす生体微量金属の変動. 第 25 回日本微量元素学会学術集会(岡山), 2014.7.
232. 小出隆規、全田未悠、大石真也、増田 亮、藤井信孝、安井裕之:コラーゲンの細線維化を阻害するプラチナ錯体. 第 25 回日本微量元素学会学術集会(岡山), 2014.7.
233. 宗兼将之、本村信治、神野伸一郎、上田真史、羽場宏光、吉川 豊、安井裕之、廣村 信、榎本秀一:新規核医学イメージング装置 GREI を用いた配位様式の異なる亜鉛錯体の体内動態解析. 第 4 回メタロミクス研究フォーラム(東京), 2014.11.
234. 安井裕之、傳寶和佳子、諸木孝泰、吉川 豊:高脂肪食摂取により変動する生体微量金属の体内分布—レーザーアブレーション ICP-MS による分析—. 第 4 回メタロミクス研究フォーラム(東京), 2014.11.
235. 川埜紗椰、田村 萌、吉川 豊、安井裕之、佐々木要、齋藤良太:新規 4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール類を配位子とした亜鉛錯体の合成とインスリン様活性評価. 日本化学会第 95 春季年会(千葉), 2015.3.
236. 中村 任、高橋 稔、新潟里歩、久米 学、山下和彦、平井みどり、安井裕之:食道癌術前化学療法施行時の血漿中鉄濃度の一過性上昇. 日本薬学会第 136 年会(神奈川),

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

<p>2016.3.</p> <p>237. 内藤行喜、吉川 豊、新谷路子、鴨志田伸吾、梶原苗美、安井裕之: The impact of zinc-hinokitiol complex ($[Zn(hkt)_2]$) on the expression and secretion of insulin –Approach from the expression of pancreatic transcription factor, Pdx-1-. 第 26 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (北海道), 2016.6.</p> <p>238. Hiroyuki Yasui, Yuki Naito, Kazufumi Masuda, and Yutaka Yoshikawa: Bis(hinokitiolato)zinc complex ($[Zn(hkt)_2]$) affects the insulin signaling pathway in an insulin-independent manner. 42nd International Conference on Coordination Chemistry (Brest, France), 2016.7.</p> <p>239. 安井裕之: 亜鉛錯体による糖尿病治療へのチャレンジ. 第 14 回亜鉛栄養治療研究会 (大阪), 2017.2.</p> <p>240 Tsutomu Nakamura, Minoru Takahashi, Riho Niigata, Kazuhiko Yamashita, Manabu Kume, Midori Hirai, and Hiroyuki Yasui: Changes in blood concentrations of trace metals during the first cycle of CDDP-based chemotherapy. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics 2017 Annual Meeting (Washington, USA), 2017.3.</p>

<研究成果の公開状況>(上記以外)

<p>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></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本研究プロジェクトのホームページは以下に公開している。 http://labo.kyoto-phu.ac.jp/taisya/biometal/ 2. 本プロジェクトの「キックオフシンポジウム」は平成 24 年 6 月 29 日に開催した。 3. 日本薬学会が主催する物理系シンポジウムの1つであり、国内におけるバイオメタルに関係する主たるシンポジウムの1つである「第 24 回 金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2014)」を、本研究代表者の安井裕之が主催し、平成 26 年 6 月 14、15 日に京都薬科大学において開催した。 4. 「京都薬科大学 KPU シンポジウム」を平成 24 年から毎年 1 回開催しており、プロジェクト参加者は研究の進捗状況に応じて、学内教員及び学部生に向けて順次発表している。 5. 本プロジェクトの中間報告会を兼ねた公開発表会として、本学で採択されているもう1つの「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」である「生体内の微小環境情報に基づいた物性制御による環境応答型インテリジェントナノ DDS の開発(研究代表者:小暮健太郎 教授)」に参画しているメンバーとの合同発表で、平成 26 年 11 月 29 日と平成 27 年 8 月 18 日に京都薬科大学において「戦略基盤公開シンポジウム」を開催した。 6. 日本薬学会第 137 年会において、「バイオメタルと生体反応の連関解明に基づいたメタロミクス研究—代表的疾患と生体金属との関わりから探る新しい薬物治療を目指して—」とのタイトルで、本研究代表者の安井裕之が一般シンポジウムを企画・主催し、平成 29 年 3 月 27 日に仙台国際センターにおいて開催した。 7. 本プロジェクトの最終成果報告会を兼ねた公開発表会として、平成 29 年 5 月 20 日に京都薬科大学において「戦略基盤公開シンポジウム」を開催した。 <p><これから実施する予定のもの></p> <ol style="list-style-type: none"> 8. 「第 5 回のメタロミクス研究フォーラム」を、本研究代表者の安井裕之が主催し、平成 29 年 11 月 25、26 日に京都薬科大学において開催予定である。
--

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

14 その他の研究成果等

主に、研究プロジェクトに参画している教員・研究者、大学院生、及び学部生の受賞について列記する。

①(藤井グループ)

1. 平成 27 年度の「日本薬学会近畿支部奨励」賞を受賞

藤井正徳: ヘアレスマウスにおける食餌誘発アトピー性皮膚炎の発症要因の解明.

②(辻本グループ)

2. 平成 24 年度の第 6 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会において優秀演題賞を受賞

勝部友里恵: カルボキシエステラーゼを介したイリノテカン代謝に及ぼす末期腎不全患者血清の影響. 勝部友里恵、辻本雅之、落合愛、小出博義、北条亜矢子、永野唯、靱井佳奈、志摩大介、古久保拓、和泉智、山川智之、峯垣哲也、西口工司

3. 平成 25 年の日本薬学会第 133 年会において優秀発表賞を受賞

小出博義: 有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 を介した SN-38 の肝取り込みに及ぼす尿毒症物質の影響. 小出博義、辻本雅之、落合愛、勝部友理恵、北条亜矢子、住本菜摘、須本真理子、中川智加、松本光司、小川佳織、神原健吾、鳥居奈央、志摩大介、古久保拓、和泉智、山川智之、峯垣哲也、西口工司

③(天ヶ瀬グループ)

4. 天ヶ瀬紀久子、竹内孝治: 監修. ビスフォスフォネート系薬剤の胃粘膜に及ぼす影響 (ラット). エーザイパンフレット (2012).

5. 平成 26 年度の「日本薬学会薬理系薬学部会奨励賞」を受賞

天ヶ瀬紀久子: ビスフォスフォネート系薬剤誘起消化管粘膜傷害の病態に関する研究

⑤(石原グループ)

6. 平成 24 年度の「日本薬学会近畿支部奨励賞」を受賞

石原慶一: プロテオミクス、マイクロアレイ及びリピドミクス解析を駆使することで、ダウン症マウスと野生型マウスの脳を比較し変動分子を網羅的に検討した研究、「ダウン症モデルマウス胎児脳における変動分子の網羅的解析」が評価された。

7. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会にて本研究計画の業績が評価され、優秀ポスター発表賞を受賞、別府梨沙

8. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会にて本研究計画の業績が評価され、優秀ポスター発表賞を受賞、竹腰良輔

⑥(高田グループ)

9. 平成 24 年度の「日本薬学会奨励賞」を受賞

高田和幸: 「アルツハイマー病の根本的治療を目指した治療標的の探索と双方向性橋渡し研究」が、日本薬学会奨励賞として評価された。

10. 平成 26 年の日本薬学会第 134 年会において優秀発表賞を受賞

杜氏裕美子: アルツハイマー病の細胞治療法開発に向けた骨髄由来細胞の A β 貪食機能と内在性ミクログリアへの作用解析. 杜氏裕美子、高田和幸、河西翔平、高田哲也、北村佳久、芦原英司

11. 平成 27 年度の日本薬学会長井記念薬学研究奨励賞を受賞、河西翔平

12. 平成 27 年の日本薬学会第 135 年会において優秀発表賞(口頭発表の部)を受賞、河西翔平

13. 日本薬学会 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016 Young Investigator Award

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

を受賞、河西翔平

14. 平成 29 年の日本薬学会第 137 年会において優秀発表賞(口頭発表の部)を受賞、
河西翔平

15. 平成 29 年の日本薬学会第 137 年会において優秀発表賞(ポスター発表の部)を受賞、
黒田絵莉子

⑨(吉川グループ)

16. 平成 24 年度の日本ヘモレオロジー学会において優秀プレゼンテーション賞を受賞
道上加奈子: SAMP6 骨粗鬆症モデルマウスに及ぼす硫酸亜鉛の骨強度増強作用. 道上加奈子、吉川 豊、梶原苗美、安井裕之

17. 平成 25 年度の日本薬学会近畿支部総会・大会において優秀ポスター賞を受賞
矢吹夏奈: 配位様式の違いによる亜鉛錯体の消化管吸収性の変化. 矢吹夏奈、内藤行喜、家原由貴、吉川 豊、安井裕之

18. 平成 25 年度の「日本毒性病理学会 JTP 学術賞 JTP 奨励賞(優秀論文賞)」を受賞
諸木孝泰: Testicular mineralization in KK-A^y mice treated with an oxovanadium complex. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui, *J. Toxicol. Pathol.*, **26**, 329–333 (2013). (査読あり)

19. 平成 26 年度の日本ヘモレオロジー学会国際合同シンポジウムにおいて First Winner of Scientific Poster Presentation を受賞

内藤行喜: Zn(hinokitiol)₂ complex, as a potent anti-diabetic candidate, activates the insulin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes through an insulin-independent stimulation. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui.

20. ⑦平成 26 年度の日本ヘモレオロジー学会国際合同シンポジウムにおいて Third Winner of Scientific Oral Presentation を受賞

吉川 豊: Study of zinc compounds with lifestyle-related disease therapeutic effect. Yutaka Yoshikawa, Hiroki Murakami, Shigeyuki Fujimoto, Takayuki Nishiguchi, and Hiroyuki Yasui.

21. 平成 27 年の日本薬学会第 135 年会において優秀発表賞(ポスター発表の部)を受賞
三上優衣(神戸女子大学 4 年次生): 加温熟成した植物性食品における α -グルコシダーゼおよび ACE 阻害活性.

22. 平成 29 年の日本薬学会第 137 年会において優秀発表賞(ポスター発表の部)を受賞
青木貴浩(代謝分析学分野 5 年次生): インスリン分泌不全 GK ラットを用いた亜鉛錯体の抗糖尿病作用の評価—硫黄を配位原子に持つ高活性錯体による検討—.

⑩(安井グループ)

23. 平成 26 年度の『大日本住友製薬賞「TDM 研究」優秀論文賞』を受賞

久米 学: Perioperative change in plasma platinum concentration in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Manabu Kume, Hiroyuki Yasui, Minoru Takahashi, Chika Yamawaki, Kanae Higashiguchi, Yoko Kobayashi, Daisuke Kuroda, Takeshi Hirano, Midori Hirai, and Tsutomu Nakamura, *Jpn. J. TDM*, **30**, 142–148 (2013). (査読あり)

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

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>

1. 若手研究者の育成にも留意されたい。
2. 外部評価を含む評価体制を整備されたい。

<「選定時」に付された留意事項への対応>

1. 若手研究者の育成に、開始時期からプロジェクト全体で積極的に取り組むことを励行し、本プロジェクトに参画している准教授、講師、助教からなる若手研究者の研究力向上、及びプロジェクトに参画してくれる大学院生や学部生の研究指導や人材育成についても取り組んだ。その結果、参加研究者の中から 3 人(藤井、天ヶ瀬、吉川)の職位が昇進した。また、上記の 14 に示した様にプロジェクトに参加している教員・研究者のみならず、実際の実験遂行や学会発表に直接携わった研究生や学部生が、多くの学会で優秀賞を受賞した。また、本プロジェクトの採択は、6 年制薬学部生の大学院博士課程への進学にも好影響を及ぼしたと考えられる。現在まで 3 人の博士課程の大学院生(古田能裕君、内海大知君、西口貴之君)がリサーチアシスタント(RA)として本プロジェクトに参加しており、また、瀬川将平君は社会人大学院生のため RA 資格は有しないが、テーマ 2 において研究遂行の実働的な中心的役割を担った。また、理化学研究所との共同研究体制で実験を進める上で、岡山大学薬学研究科の博士課程大学院生である宗謙将之君は、マルチトレーサー及びシングルトレーサーを用いたバイオメタルの分子イメージング研究に精力的に協力、実施してくれている。
2. 外部評価を含めた評価体制については、きちんと整備し、上記の 11 に示したとおりである。学内の自己評価では、まず各班長(藤井、石原、坂根、安井)が定期的に班ごとの進捗度合を確認し、メンバー内で常に議論して研究を進める体制を取っている。各班間の実験等の連携に関しては、主に班長同士で連絡し合う体制を取っており、全体の統括は研究代表者の安井が行っている。各年度における進捗と成果については、学内における進捗報告会や KPU シンポジウムで発表を行い、研究成果を公表すると共に、年度ごとの研究業績を含めて幹事会(学長、副学長、研究科長らにより構成)により評価(コメント及びフィードバック)を受け、成果が優れている研究者に対しては学内の競争的研究資金から予算が配分されている。さらに、研究進捗度合を客観的に判断するべく、外部評価者として京都大学大学院 薬学研究科 教授の松崎勝巳先生及び、岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授の榎本秀一先生(独立行政法人理化学研究所・神戸研究所・複数分子イメージングチーム研究チームリーダーを兼務)に、年度ごとの研究の進捗度及び達成度を評価していただいている。

<「中間評価時」に付された留意事項>

1. 外部評価の結果についても記載され、当該の外部評価調書を添付されたい。

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

外部評価者として新たに、わが国のバイオメタル研究の中心新人物である静岡県立大学大学院 薬学研究科 教授の武田厚司先生に依頼し、当初から外部評価者をお願いしている岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授の榎本秀一先生とのお二人の先生方に、各年度との研究の進捗度及び達成度を評価していただき、その評価調書を添付していただいた。

法人番号	261006
プロジェクト番号	S1201008

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24年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	5,273	1,758	3,515				
	研究費	30,472	12,546	14,968	0	0	2,958	森下仁丹㈱他研究助成寄付金
平成25年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	31,001	15,912	13,765	0	0	1,324	㈱シクロケムバイオ他 研究助成寄付金
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	30,515	15,771	14,570	0	0	174	㈱三洋化学研究所他 研究助成寄付金
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	31,263	16,532	14,731	0	0	0	
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	30,057	16,736	13,321	0	0	0	
総額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	5,273	1,758	3,515	0	0	0	0
	研究費	153,308	77,497	71,355	0	0	4,456	0
総計	158,581	79,255	74,870	0	0	4,456	0	

法人番号	261006
------	--------

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
愛学館	平成16年度	1455.46	35	115	217,309	108,654	私学助成
躬行館	平成21年度	844.67	24	70	—	0	
S棟	昭和63年度	1007.1	33	20	—	0	

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

0 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)							
共焦点レーザー顕微鏡システム	平成25年度	A1R+	1	210 h	42,459	21,229	私学助成
生体元素イメージング解析システム	平成25年度	NWR213	1	150 h	25,075	12,537	私学助成
(研究設備)							
マルチ検出モード・マイクロプレートリーダー	平成24年度	インフィニットF200Pro	1	250 h	5,273	3,515	私学助成
LC-ICP-MSシステム	平成24年度	G7211A	1	3900 h	26,250	11,928	私学助成
生体遺伝子且つ言解析システム	平成16年度	BioRobotEZ1,Biosystem	1	4500 h	39,243	26,162	私学助成
レーザースキャン顕微鏡	平成18年度	LSM510META	1	4100 h	39,999	26,666	私学助成
ガスクロマトグラフ	平成25年度	JMS-Gcmate II	1	480 h	25,000	16,666	私学助成
全自動元素分析装置	平成7年度	N241-0610	1	1400 h	6,516	4,344	私学助成
(情報処理関係設備)							
				h			
				h			
				h			

18 研究費の支出状況 (千円)

年 度	平成 24 年度	テーマ1		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消耗品費	10,961	実験動物、試薬他	10,961	実験用具(5561)、試薬(3934)、その他(1466)
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費				
旅費交通費	276	学会・研究会出席旅費	276	日本消化管学会 他
報酬・委託料				
()				
計	11,237			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	3,946	研究用機器・備品	3,946	ハイブリッド型ティッシュプロセッサ 他
図 書				
計	3,946			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	261006
------	--------

(千円)

年 度	平成 24 年度 テーマ2		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	6,632	試薬、窒素他	6,632
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費			
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費			
報 酬 ・ 委 託 料			
()			
計	6,632		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)			
教 育 研 究 経 費 支 出			
計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品	1,440	研究用機器・備品	1,440
図 書			
計	1,440		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

(千円)

年 度	平成 24 年度 テーマ3		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	4,595	実験動物、試薬他	4,595
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費			
印 刷 製 本 費			
旅 費 交 通 費	112	学会、研究会出席旅費	112
報 酬 ・ 委 託 料			
()			
計	4,707		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)			
教 育 研 究 経 費 支 出			
計	0		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教 育 研 究 用 機 器 備 品			
図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費			
計	0		

法人番号	261006
------	--------

(千円)

年 度	平成 24 年度 テーマ4			
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	2,188	実験動物、実験器具他	2,188	実験用具(1676)、試薬(411)、その他(101)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	2,188			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	319	研究用機器・備品	319	抵抗値測定システム 他
図 書				
計	319			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 25 年度 テーマ1			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	11,152	実験材料、実験動物他	11,152	実験用具(6143)、試薬(3951)、その他(1058)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	349	学会、研究会出席旅費	112	日本薬学会 他
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	11,501			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	1,752	研究用機器・備品	1,752	ゲル撮影装置 他
図 書				
計	1,752			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	261006
------	--------

(千円)

年 度	平成 25 年度 テーマ2			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	7,899	実験器具、窒素他	7,899	実験用具(3089)、試薬(2153)、その他(2657)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	205	学会・研究会出席旅費	205	日本血液学会 他
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	8,104			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	2,982	研究用機器・備品	2,982	遺伝子導入装置 他
図 書				
計	2,982			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 25 年度 テーマ3			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	3,059	実験動物、実験用具他	3,059	試薬(1587)、実験用具(1214)、その他(258)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	3,059			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	261006
------	--------

(千円)

年 度	平成 25 年度 テーマ4			
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	2,172	実験用部・窒素他	2,172	試薬(941)、実験用具(672)、その他(559)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	238	学会・研究会出席旅費	238	金属の関与する生体関連反応シンポジウム他
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	2,410			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	1,188	研究用機器・備品	1,188	ラット・マウス自動血圧計 他
図 書				
計	1,188			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 26 年度 テーマ1			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	13,545	実験動物、試薬他	13,545	実験用具(7640)、試薬(3981)、その他(1924)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	282	学会、研究会出席旅費	282	第88回日本薬理学会年会他
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	13,827			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	763	研究用機器・備品	763	電子天秤他
図 書				
計	763			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	261006
------	--------

(千円)

年 度	平成 26 年度 テーマ2			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	5,628	試薬、窒素他	5,628	実験用具(3325)、試薬(1711)、その他(592)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	5,628			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	2,547	研究用機器・備品	2,547	リアルタイムPCRシステム他
図 書				
計	2,547			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 26 年度 テーマ3			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	3,019	実験動物、試薬他	3,019	実験用具(1837)、試薬(1022)、その他(160)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	3,019			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	261006
------	--------

(千円)

年 度	平成 26 年度 テーマ4			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	4,400	試薬、窒素他	4,400	実験用具(2040)、その他(1429)、試薬(931)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	327	学会、研究会出席旅費	327	19thISSX学会他
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	4,727			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 27 年度 テーマ1			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	12,095	実験動物、試薬他	12,095	実験用具(6887)、試薬(3721)、その他(1487)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	552	学会、研究会出席旅費	552	生体機能と創薬シンポジウム他
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	12,647			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人件費支出 (兼務職員)				
教育研究経費支出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教育研究用機器備品	1,467	研究用機器・備品	1,467	オートクレーブ 他
図 書				
計	1,467			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	261006
------	--------

(千円)

年 度	平成 27 年度 テーマ2			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	7,059	実験動物、実験器具他	7,059	実験用具(4324)、試薬(1969)、その他(766)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	7,059			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	1,111	研究用機器・備品	1,111	バイオマルテクチャー 他
図 書				
計	1,111			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 27 年度 テーマ3			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	3,977	実験動物、試薬他	3,977	実験用具(3470)、試薬(507)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	3,977			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	261006
------	--------

(千円)

年 度	平成 27 年度 テーマ4			
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	3,647	実験動物、実験器具他	3,647	実験用具(2183)、試薬(802)、その他(662)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	145	学会、研究会出席旅費	145	第34回生体と金属・化学物質に関する研究会他
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	3,792			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出 (1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	1,166	研究用機器・備品	1,166	パラフィン埋包ブロック作製装置
図 書	41	研究用図書	41	
計	1,207			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 28 年度 テーマ1			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	13,243	実験動物、試薬他	13,243	実験用具(6993)、試薬(4417)、その他(1833)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費	475	学会、研究会出席旅費	475	次世代を担う創薬・医療シンポジウム他
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	13,718			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼 務 職 員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出 (1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 5 0 0 万 円 未 満 の も の)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品	3,463	研究用機器・備品	3,463	倒立顕微鏡他
図 書				
計	3,463			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	261006
------	--------

(千円)

年 度	平成 28 年度 テーマ2			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	7,786	実験動物、実験器具他	7,786	実験用具(3879)、試薬(3159)、その他(748)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	7,786			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

(千円)

年 度	平成 28 年度 テーマ4			
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳		
		主 な 使 途	金 額	主 な 内 容
教 育 研 究 経 費 支 出				
消 耗 品 費	5,083	実験動物、試薬他	5,083	実験用具(3581)、試薬(827)、その他(675)
光 熱 水 費				
通 信 運 搬 費				
印 刷 製 本 費				
旅 費 交 通 費				
報 酬 ・ 委 託 料				
()				
計	5,083			
ア ル バ イ ト 関 係 支 出				
人 件 費 支 出 (兼務職員)				
教 育 研 究 経 費 支 出				
計	0			
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)				
教 育 研 究 用 機 器 備 品				
図 書				
計	0			
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

「テーマ1：難治性疾患のメタロミクス分析と生体反応の連関解析」

①担当者：藤井 正徳（薬理学分野・准教授）

メタロポルフィリン化合物である Mn-TBAP のマウスアレルギー性気管支喘息に対する効果を検討し、本化合物の気道リモデリングに対する抑制効果を明らかにした。また、誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) を用いて、アトピー性皮膚炎モデルマウスの病変皮膚中におけるバイオメタル量の変動を網羅的に解析した。達成度としては、当初の研究計画を概ね達成できたと考えられる。

亜硝酸過酸化物やスーパーオキシドの除去作用を有するメタロポルフィリン化合物である Mn-TBAP をアレルギー性気管支喘息モデルマウスに投与したところ、気道リモデリングが著明に抑制されることを見出した。アトピー性皮膚炎モデルマウスの病変皮膚では、アルミニウム、硫黄およびバナジウムが正常マウスに比して有意に減少することを明らかにした。さらに、硫化水素産生酵素の皮膚中遺伝子発現量を調べたところ、シスタチオニンシンターゼおよび 3-メルカプトピルビン酸サルファトランスフェラーゼがアトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて、有意かつ明らかに低下することを明らかにした。

一方、疾患モデルの作製および ICP-MS を用いた組織中 BM 量の検出・解析法は確立しており、研究実施期間中に大きな問題は生じなかった。将来的には、アトピー性皮膚炎における皮膚角質層中 BM 量の変動を解析することにより、非侵襲的な診断マーカーとしての応用できる可能性がある。今後、アトピー性皮膚炎病変皮膚中におけるバイオメタルを含むメタロプロテイン（メタロチオネインおよびメタロプロテアーゼ）の変動も検討していくことにより、生体を構成する元素および微量バイオメタルのアトピー性皮膚炎における役割が解明されることが期待される。

②担当者：辻本 雅之（臨床薬学分野・講師）

本研究で行った、血液透析導入直前の患者検体を用いた臨床研究、ヒト消化管モデル細胞を用いた CYP3A4 活性検討、ヒト横紋筋モデル細胞を用いた毒性研究などを通して、末期腎不全患者において認められているスタチン系薬剤の横紋筋毒性を増強に、マンガン欠乏による CYP3A4 活性の低下や亜鉛欠乏による横紋筋毒性の増強が関与していることが示唆された。これらの研究成果から、進捗状況はますます順調であったと考える。

特に、多くの透析導入直前の末期腎不全患者で極度の低亜鉛血症に陥っているおり、血清マンガン濃度も含めて、これらの血中濃度の個人差が非常に大きいことを明らかにした。腎不全患者血清がヒト消化管細胞における CYP1A2 および CYP3A4 活性を

低下させ、CYP3A4 機能低下に少なくとも一部マンガン欠乏が関与している可能性を明らかにした。また、このような CYP3A4 機能低下は、摂取する食事の違いによっても生じることを明らかにしており、この違いにもマンガン等のバイオメタル含有量の違いが関与すると疑われる。さらに、腎不全患者血清を処置した横紋筋細胞においてスタチン系薬剤の毒性が増強すること、その増強に少なくとも一部亜鉛欠乏が関与している可能性を明らかにした。以上のことから、腎不全患者におけるバイオメタルの欠乏が様々な薬物の薬物動態および薬力学の変動を産み出している可能性が示唆される。

一方、一連の検討において、末期腎不全患者血清を用いていることから、末期腎不全患者における尿毒症物質の蓄積やビタミンの欠乏など、我々が一連の検討で示してきたように他の影響因子についての影響が無視出来ない。本検討では、細胞内外のバイオメタルを除去する種々のキレート剤と、ICP-MS によって実際に細胞内のバイオメタル濃度を測定することで、他の影響因子と分離評価できたと考える。

本研究は、末期腎不全患者における薬物代謝酵素の機能低下、末期腎不全患者における薬剤の有害事象増強という、臨床現場における大きな謎に対する答えを示すものである。本検討による明確な科学的根拠は、実臨床において、末期腎不全患者における医薬品の適正使用に繋がると考える。

末期腎不全患者において亜鉛欠乏、マンガン欠乏している患者がいることは明確であるものの、その血中濃度の個人差が非常に大きく、実臨床において見極めることは困難である。今後、極度の低亜鉛欠乏症または低マンガン欠乏症の患者をスクリーニングする方法論について明らかにしたい。また、5年間の研究期間では不可能であったものの、本臨床試験に参加して下さった末期腎不全患者をより長期的に追跡することで、血液透析導入当初の亜鉛欠乏およびマンガン欠乏等のバイオメタルの異常が、末期腎不全患者の予後に与える影響についても明らかにできると期待している。

③担当者：天ヶ瀬 紀久子（薬物治療学分野・講師）

消化管疾患におけるバイオメタルの役割に関する検討を行った。中でも、ビスフォスフォネート系薬剤の副作用の一つである「上部消化管障害」に着目し、インビボ実験において、リセドロネート、アレンドロネートおよびミノドロネートがラット胃幽門部に顕著な傷害を惹起することを認めた。その傷害性は薬剤間で異なり、傷害の程度の差がビスフォスフォネート系薬剤とバイオメタル（Mn、Fe、Cu、Zn、Se）とのキレート能に起因しているのではないかと考え検討した。結果、インビボ実験系において、金属イオンとのキレート形成能が薬剤間において差がある結果を得た。アレ

ンドロネートおよびミノドロネートは、リセドロネートと比較して SOD 活性に必須である Mn^{2+} および Cu^{2+} 、 Zn^{2+} などの金属イオンとのキレート形成能が強く、このことが SOD 活性の低下などの抗酸化機構の破綻を介した胃粘膜傷害の発生に関与している可能性が示唆された。

一方、生体組織をサンプルとする際は、器具や機械からの金属のコンタミネーションの防止や、個体間のバラツキを最小限にする工夫が必要である。セラミック製の器具を使用し、また動物飼料中の金属量の検討も必要である。剖検の際には、全身灌流により血液由来の金属の影響をより減らす工夫が必須であった。

社会の高齢化に伴い、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、がん化学療法剤やビスフォスフォネート系剤などの使用頻度が多領域にわたって非常に増えているが、臨床副作用として消化管傷害の発生が問題視されているものが多い。これら薬剤による消化管傷害の機序解明および有害反応を防止するための戦略の構築が重要な課題となっており、消化管粘膜におけるバイオメタルの役割が理解できれば、薬剤起因性小腸粘膜傷害に対する有効な治療ストラテジー構築に繋がると考える。

ビスフォスフォネート系薬剤間で胃粘膜傷害性が異なること、また金属イオンとのキレート形成の程度が異なることから、それらに相関性があるか否かを、抗酸化機構に関与する酵素活性の測定などにより詳細に検討した。ビスフォスフォネート系薬剤による胃粘膜傷害発生の予防について、金属イオンとのキレート形成の観点から、より安全なビスフォスフォネート系薬剤の創製を提案できればと考えている。また、ビスフォスフォネート系薬剤による胃傷害のみならず、NSAID 誘起小腸傷害や炎症性腸疾患の病態におけるバイオメタルの変動を解析することにより、消化管全体におけるバイオメタルの役割 (重要性) を解明し、薬剤による副作用の防止や、治療薬による消化管粘膜保護作用の増強を提案したい。

④担当者：小原 幸 (臨床薬理学分野・准教授)

心不全・腎不全と組織金属含有量との関連を検討した。心不全はその主な原因である圧負荷肥大心と心筋梗塞モデルで検討した。1) 圧負荷肥大心モデルにおいて、カロリー制限食を施すと、酸化障害が緩和され Mn -, Cu/Zn -SOD 活性が有意に保たれることが見出された。2) 心筋梗塞モデルでは、虚血・境界・非虚血部心筋における酸化障害に関連するバイオメタルの経時的変化を調べた。虚血境界領域で心筋梗塞後亜急性期に、 Mn 含有量の保持に合わせて同部位の Mn -SOD 発現も保持されており、同部位の組織障害軽減につながる可能性が考えられた。3) 糖尿病性腎症における検討

では、血中 Zn 濃度の減少、尿中・糞中への垂鉛排出増加が認められ、腎臓への Zn 取り込みの増加及び、Zn 含有酵素 (Cu/Zn-SOD, ACE) の発現増強が認められた。

特に、糖尿病性腎症において、血中 Zn が減少することは既に知られているが、腎臓には逆に蓄積が認められ、腎症悪化因子として知られるレニン・アンギンテンシン系の活性化に関わる可能性が認められた。

一方、心筋薄切組織をレーザーでアブレーションし、ICP-MS で金属含有量を検討したが、心筋梗塞後の心筋組織はサンプルによりレーザーアブレーション関心領域内の細胞構成、出血の有無等の確認が困難で、各バイオメタルの由来細胞を特定することが困難であった。

病態モデルでのバイオメタル含有量と関連酵素を検討しているが、酵素活性の測定が一部完了しておらず引き続き研究を継続する。また、肥大心における、酸化ストレスと組織金属含有量との関係は事前実験で Fe 含有量の増加傾向を認めていたが、本実験は完了しておらず、引き続き ICP-MS での測定、抗酸化酵素活性、酸化ストレスの検討を行い、その病態形成への役割を検討する。

「テーマ2：中枢疾患におけるバイオメタルによる生体反応制御分子メカニズムの解明」

⑤担当者：石原 慶一（病態生化学分野・講師）

本研究では、ダウン症 (DS) の精神遅滞の治療戦略を構築することを目的として、マウスモデルの脳で発現量や蓄積量に変動が見られる分子や因子の同定についてメタロミクスを含む種々のオミクス解析を用いて試みた。5年間の研究において、胎仔期および成体期脳での発現タンパク質量をプロテオミクス解析により、野生型マウスとDSマウスモデルで比較し、幾つかの発現変動タンパク質を同定することができた。また、これらの発現変動タンパク質の機能から、抑制性神経の神経新生異常を推測している。また、ICP-MSを用いたエレメントミクス解析においてDSマウスモデルの成体脳で銅イオンの過剰蓄積という新知見を得た。銅イオンは神経伝達において重要であることから、網羅的な神経伝達物質の網羅的な結果も行い、成体脳でのドパミンやセロトニンの代謝亢進を見出した。プロテオミクスや神経伝達物質の網羅的定量解析については論文として発表できたが、メタロミクス解析については現在論文発表の準備中である。

特に、複数のオミクス解析を行い、幾つものDS関連分子・因子を同定したことは、今後の治療戦略構築において重要な基盤となる知見である。今後、これらの因子がDSの治療戦略構築の鍵分子となることが期待される。

一方、DSモデルマウスを用いたオミクス解析を駆使して、多くの新規DS関連分子や金属イオンを同定するに至った。問題点としては、ヒトサンプルの知見が無いことである。今後は、小児科の先生にお願いしてヒトDS脳サンプルを供与頂き解析を行うことで、新規DS治療標的因子の同定を行っていきたい。

ヒト患者脳を用いての検討を続けていくことは既述したが、現在、低銅食によるDS病態改善について検討しており、DSマウスモデル脳での銅蓄積の病態意義を明らかにできると考えている。今後は、DS患者に対する低銅食による治療を目指して研究を継続していく。

⑥担当者：高田 和幸（病態生理学分野・准教授）

アルツハイマー病は脳内のアミロイドβタンパク質 (Aβ) の蓄積が原因となって引き起こされる。我々は、脳内Aβ蓄積と微量金属との関連性について解析するために、アルツハイマー病モデルマウス脳を用いて解析した。脳組織のレーザーアブレーションや脳ホモジネートのICP-MSによる解析の結果、加齢が進んだ24カ月齢の大脳皮質や海馬といった脳部位において、鉄は減少し、銅や亜鉛といった金属が蓄積するこ

とが分かった。さらなる金属の変動の解析に応用するための基盤が構築でき、A β 蓄積や毒性獲得の解析に繋がることが期待される。一方、脳内の免疫担当細胞ミクログリアの A β 質貪食機能を解析することで、その抑制が病態の形成に関与すること、反対に、促進的制御が治療に貢献する可能性を見出した。さらに、この結果をもとに細胞治療戦略を構築し、移植細胞のニコチン受容体を介した細胞内カルシウム濃度変化が A β 貪食促進を誘導することを見出した。特に、アルツハイマー病におけるミクログリアの役割から治療応用を目指した機能制御、さらにこの解析を基礎とした細胞治療戦略に関する研究については、外部から高い評価を受けている。

一方、マウス脳の解析において、レーザーアブレーションシステムを用いた脳組織による解析と脳ホモジネートを用いた解析結果に不一致が起こることがあった。この点の問題を克服するために、特に脳ホモジネートを使った解析において、使用器具をすべて王水で処理することで整合性が確保できるようになった。

A β の蓄積が AD の発症と深く関与することから、本研究の成果を手掛かりに、脳内で蓄積する微量元素と A β の蓄積の詳細なメカニズムの解明への応用が十分に期待され、その解明は AD 治療薬の開発に直結することが期待される。また、ミクログリアの貪食におけるバイオメタルの作用が解明できれば、バイオメタルそのものや金属キレート剤（現在、クリオキノールの臨床試験が進行中）などが新たな作用機序を持った AD の治療薬の開発に応用できる可能性が考えられる。さらには脳内のバイオメタルのみならず、細胞内の金属制御によって細胞移植に用いる細胞の機能促進に応用できれば、AD の細胞治療薬の開発の大きな駆動力となる。また、この研究を基盤として、ミクログリアが関与すると考えられているパーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症といった難治性疾患にも応用されることが期待できる。

本研究成果を基に、さらなる脳のバイオメタルの分布や蓄積、さらには脳病変部位との局在性を詳細に解析して、脳病態との関連や形成機序との関りについての解明を目指す。具体的には AD 脳において、レーザーアブレーションシステムを活用し、経時的な A β 蓄積と微量バイオメタルの局在を詳細に解析することで、時間的・空間的な関連性を追求し、生物学的・病態生理学的意義の解明を目指す。これにより、AD の新規治療薬の開発へ繋がることを期待できる。さらに脳組織という規模ではなく、細胞レベルで解析し、本事業で基盤が形成された AD の細胞治療の開発を目指した幹細胞を用いた新規治療戦略を推進していく。すなわち、ニコチン受容体などを介した細胞内カルシウムイオンが誘導する骨髄由来ミクログリア様細胞の A β 貪食機能促進は具体的なターゲットであり、このような細胞レベルでの微量バイオメタルの動態制御による脳疾患の治療薬開発に向けた研究を推進していく。

⑦担当者：長澤 一樹（衛生化学分野・教授）

我々のグループの研究目的は、脳内亜鉛動態制御機構を解明することである。今年度までに、亜鉛の新たな放出源、並びに亜鉛トランスポータの輸送特性に関する知見を得た。現在、脳神経系細胞による亜鉛クリアランス機構の統合的な解析、並びに亜鉛輸送に重要な ZIP8 の過剰発現系を構築し、その輸送の特徴づけを行っている。また、脳内亜鉛動態制御の中心的役割を担うアストロサイトにおける、酸化ストレス負荷に伴った細胞内遊離型亜鉛レベルの上昇が、アストロサイトの機能性を制御することも見出した。このように研究は順調に進行し、研究目的は達成できたと考えている。

その中でも、以下が特筆に値する成果である。

(1) 神経伝達物質である亜鉛が、酸化ストレス負荷時にアストロサイトから放出され、免疫担当細胞であるミクログリアの活性化を惹起するグリオ伝達物質でもあるという新たな概念を提唱した。

(2) 細胞外亜鉛クリアランスに主要な役割を担うと考えられている亜鉛トランスポータ ZIP1 及び ZIP8 の亜鉛輸送に対する二価金属カチオンの阻害様式の詳細を明らかにし、亜鉛の細胞膜輸送へのそれらの関与を証明する上での有用な知見を提供した。

(3) 脳神経系細胞外における亜鉛動態は、ZIP1 などの亜鉛輸送機構を介したアストロサイトによって制御されることを明らかとし、さらにその ZIP1 を介した亜鉛クリアランス機構は、酸化ストレス負荷により活性が増大し、それは過剰となった細胞外遊離型亜鉛を除去することを目的とすることが示唆された。

(4) うつ病の発症要因の一つである酸化ストレスをアストロサイトに負荷した際、細胞内における遊離型亜鉛レベルが上昇し、それはアストロサイトに発現する ATP 受容体の一つである P2X7 受容体の機能的発現を低下させ、アストロサイトの engulfing 活性を抑制することを見出した。このことと (1) の結果を考え併せると、亜鉛がミクログリアとアストロサイトの modal shift を惹起する分子であり、脳内恒常性維持に重要なグリア細胞の機能を制御において中心的役割を担うことが提唱される。

また一方で、クローン病などの炎症性腸疾患の発症に対して、腸管内肥満細胞に発現する P2X7 受容体の二価金属カチオン、特にマグネシウムの経口投与による阻害が、予防的効果を有することを明らかにした。

アストロサイトに発現する P2X7 受容体の酸化ストレス負荷に伴った細胞内遊離型亜鉛による機能的発現制御機構は現時点では不明であるため、その制御機構を splice variants の発現変動に着目し解明していく予定である。

「テーマ3：疾患治療を目指したマイクロカセットドーズによるバイオメタルの時空間分布と生体反応の制御」

⑧坂根 稔康（神戸薬科大学製剤学教室・教授）

亜鉛、リチウム、マグネシウムの消化管吸収動態およびその後の体内動態の解明を試みた。亜鉛およびリチウムに関しては、主要な検討をほぼ終了した。マグネシウムについては、現状では矛盾するデータが多く、実験の再現性も含めて進行中である。

特に、リチウムの体内分布を評価した結果では、骨組織や腎臓への高い分布が観察された。一方、脳への分布特性は他の臓器とは異なっていたため、そのメカニズムに関する検討を行った。まず、担体輸送の寄与を検討したが、有意な寄与は認められなかった。組織内成分との結合を検討した結果、リチウムは様々な臓器のホモジネートと結合すること、その結合は共存する各種イオンにより阻害されることが明らかとなり、脳の特異的な分布特性に組織内成分との結合が寄与する可能性が示唆された。

また、鉄欠乏性貧血に対する有効な製剤の開発を目的として、鉄を含有する経皮投与パッチ製剤を開発した。鉄のインビトロ皮膚透過性やインビボ経皮吸収性を評価するとともに、病態モデル動物を用いたインビボにおける貧血改善効果の検討を行い、貧血治療製剤としての有用性を確認した。

特に顕著な結果としては以下のとおりである。亜鉛の臓器分布を決定する因子として、メタロチオネインが重要であった。亜鉛の消化管粘膜透過に飽和現象が観察され、担体輸送の関与が示唆されたが、輸送担体の発現量と輸送活性に相関は認められなかった。加えて、潰瘍性大腸炎に対する亜鉛の治療効果を確認した。リチウムの消化管吸収の一部には、 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchanger が関与することを明らかにした。さらに、リチウムの脳への分布特性は他臓器とは異なり、その機構として組織内成分との結合であることを明らかにした。マグネシウムの消化管吸収にイオンチャンネルが関与することを明らかにした。また、鉄含有経皮投与パッチ製剤の開発では、粘着剤中に凝集することなく硫酸鉄を高濃度に含有させることに成功した。パッチ製剤からの鉄の経皮吸収性は良好で、鉄欠乏症モデルラットの血中鉄濃度はパッチ製剤により、健常ラットと同程度にまで回復した。

一方で、内因性のマグネシウムと投与したマグネシウムを区別するために、マグネシウムの安定同位体を動物実験に使用したが、試薬の購入は海外輸入であった。そのため、為替変動の影響により試薬価格が急騰した結果、安定同位体を使用する実験を厳選する必要が生じた。

バイオメタルの消化管吸収動態は基礎研究であり、すぐに実用化されるような知見ではない。一方、鉄含有経皮投与パッチ製剤に関しては、実用化に向けて、まだまだ

検討・改良を行う必要があることは事実である。近年、開発しやすい経皮製剤から医薬品産業に参入する異業種メーカーもあり、改良を重ねて、有効性を確保し、製造コストと需要によっては、これらのメーカーとの共同開発もありうると考えている。

バイオメタルの動態関連の研究では、マグネシウムの研究を精力的に進めることに加えて、研究対象の金属の拡大を考えている。また、リチウム、マグネシウムに関しては、他の臓器と比べて、脳における動態が異なっている。特にリチウムの場合は、薬理効果のターゲット臓器でもあるため、脳に絞った体内動態の研究を行うことも視野に入れている。また、鉄含有経皮投与パッチ製剤の開発に関しては、吸収量と安全性がより高い製剤への改良を計画しており、その実現性は高いと期待される。

⑨吉川 豊（神戸女子大学健康福祉学部・教授）

メタルデリバリーシステムとしての亜鉛錯体の開発は、最終的には 220 種類を超える数を揃えることができた。特に、HSAB 理論に基づき「中間の酸」に分類される、亜鉛、銅、ニッケルなどの金属イオンと「やわらかい塩基と硬い塩基」という幅広い配位子との間で新規の錯体の合成に成功した。新規錯体の中でも、カルコゲン族を有する配位子と亜鉛イオンの錯体が特に強い生活習慣病の治療/予防効果を有し、その効果は現在までに報告してきた錯体の中で最も強いものであった。また、このような疾患治療効果の作用メカニズム解明を目指し、3T3-L1 脂肪細胞や RIN-5F 細胞を用いた検討から、亜鉛錯体においては、インスリンとは異なった作用メカニズムで血糖降下作用を有すること、インスリンシグナル伝達を増強し、末梢組織においてインスリン抵抗性を改善することを明らかにした。

特に、配位原子置換による種々の亜鉛錯体の合成、構造解析、構造活性相関研究を確立したことが優れた成果の一つである。他にも、金属イオンに配位する元素の中に半金属元素の Se を使用することで、非 RI の方法である ICP-MS を用いて、金属イオンと配位子の体内移行性を同時に評価できる手法を確立した。さらに、一部の亜鉛錯体では明確な体内移行性の評価、並びに臓器毎の金属イオンと配位子との結合比を推定することができた。一方、本研究期間中に、安全性の評価も実施し、糖尿病モデル動物を用いた病理組織学的検査によって、光学顕微鏡観察下において、バナジウム錯体と亜鉛錯体では同程度に肝臓での病態改善が認められたが、バナジウム錯体では精巣の壊死を伴う毒性が生じており、亜鉛錯体ではそのような毒性は認められないことが確認できた。今後、臨床研究へ向けた可能性を探る上で価値ある結果を得ることができた。

一方、合成した亜鉛錯体の構造解析を行うため、単結晶を効率よく作成する必要があったが、すべての錯体で単結晶を作成することは困難であり、IR、MS、元素分析ならびに ^1H や ^{13}C -NMR、多核 NMR の測定を実施することで、錯体の構造解析が実施できるようになった。一方、銅やオキソバナジウムの錯体では、NMR 測定が不可能なため、今後も X 線結晶構造解析に耐え得る単結晶の作成ができる状況を整備していくことが課題である。動物実験においては、KKA^Y マウスを用いた 2 型糖尿病の治療効果の研究が中心になり過ぎているため、後半の二年間では ob/ob マウス、GK ラット、フルクトース負荷の高血圧モデルラットを用いた新しいモデル動物の使用を始めたが、まだ幅広い研究に至っていないため、今後も研究を継続していくことが必要である。

細胞を用いた亜鉛錯体のメカニズム解明を評価した実験では、グルコース濃度に依存して亜鉛錯体に対する細胞の応答性が変わることを明らかにした。しかし、異なるグルコース濃度条件下での亜鉛錯体のシグナル伝達への影響は詳細に検討出来ていない。生体を模した評価系である細胞実験としては、グルコース濃度は生体の各種疾患において大きく変動するパラメータでもあるため、正確なメカニズム解明のためには、今後はグルコース濃度に応じた細胞実験を実施しなければならない。さらに、病態時において効率よくバイオメタルを吸収し、組織へ分布させる安定かつ安全な亜鉛を含めた金属錯体の開発を進めることが重要であり、疾患毎に最適な錯体を選抜して、使用できる可能性を提案できる研究を進めていく必要がある。

「テーマ4：マルチトレーサーによる病態におけるバイオメタルの時空間分布解析とトランスレーショナル臨床研究」

⑩安井 裕之（代謝分析学分野・教授）

がん化学療法で頻繁に用いられる白金系抗がん剤（シスプラチン、オキサリプラチン）を投与されたがん患者（消化器系がん及び肺がん）血清中の白金濃度定量によるTDMの実施、及びプラチナ複合体の体内動態解析に成功した。また、白金製剤投与時の70種類を超えるバイオメタル変動についてメタロミクス解析し、白金濃度の変動に伴った鉄、亜鉛、マグネシウムの有意な一過性上昇や低下を見出した。これらは、白金系抗がん剤を用いた化学療法における効果と副作用、並びに予後の予測に貢献するバイオマーカーとなる可能性がある。

基礎研究においては、中心金属イオン及び配位子中原子のダブルトレーサー標識法を確立して、それを用いた金属錯体の体内動態解析並びにRI画像法を確立できたこと、臨床研究においては、白金系抗がん剤を投与したヒト血清及び動物組織中のバイオメタル微量定量法を確立したことが特筆に値する。特に、ICP-MSを用いた血中白金濃度の定量分析には、マトリックスとして相対的に大量に含まれるアルカリ金属（主にナトリウム）イオンが大きく影響することを見出した。ナトリウムイオンによって誘導プラズマ中での白金原子のイオン化効率が大幅に抑制されるためである。このサプレッション効果を考慮に入れた検量線用白金標準液を作成して定量分析に用いることにより、問題は解決出来るため、今後、生体試料中の白金定量に関する1つのガイドラインとして広めていく必要がある。一方、より精密な同位体分析法（特に鉄イオン）に関しては、微量濃度領域におけるマスバイアス効果を理論的に解析し、数値補正できる方法を考案した。

マルチトレーサーの研究は進行が遅れているが、理研との研究体制は整いつつある。施設設置変更届の認可により、多核種のシングルトレーサーの使用が可能となった本学RIセンターで今後の展開が期待できる。また、ヒト血清を分析するHPLCを連結したナノスケールLC-ICP-MS法を確立するためには、常在的なハーフネイテッドシステムを維持する必要性から、汎用的に用いているICP-MS装置以外に別途、複数のICP-MS装置の購入が必要である。

今後の展開については、大きく分けて3つに絞られる。

(1) 施設設置変更届の認可により、本学RIセンターにおける多核種のシングルトレーサーの使用が可能となった。今後は、ストロンチウムやセシウムを含めた多種類のバイオメタルトレーサーと安定同位体を用いた精密な体内動態解析を実施することが可能である。

(2) 消化器系がん及び肺がん患者を中心としたヒト血清中のバイオメタルレベルおよびその同位体比の変動を解析することで、抗がん剤治療による副作用及び予後の予測に貢献できる可能性がある。

(3) 独国ハイデルベルグ大医（亜鉛錯体による循環系疾患治療の国際共同研究）、名古屋大医（鉄イオンが関与する感染症・炎症・がんの発症と進展の解析に関する共同研究）、並びに理研分子イメージングセンター（PET、SPECT、GREIなどの画像解析装置を用いた金属錯体の体内動態解析に関する共同研究）との基礎的共同研究、また、大学近隣の音羽病院、神戸大学医学部附属病院、及び兵庫県明石がんセンターとの臨床的共同研究を通じて、本邦における臨床メタロミクス研究の拠点として発展することが期待される。

外部評価者 1

氏名：武田 厚司

所属：静岡県立大学薬学部 大学院薬学研究院 総合生理学分野 教授

コメント：

研究代表者の安井教授を中心に、単科の薬科大学にしては良く練られた研究計画であり、薬学部ならではのファルマコメタミクス研究を展開するための研究スタッフと設備が整えられている。5年間の研究計画は、各年で評価すると班・グループによっては進捗スピードに濃淡があるものの、概ね順調に進んだと判断できる。大学院生を含めた若い研究者層の受賞件数も多く、大学内の研究アクティティ向上に十分貢献していると考ええる。

特に、第2班の研究による中枢疾患とバイオメタルの関係について多くの新しい知見が得られており、国内の研究では画期的な成果ではないかと考える。国際的には、基礎研究領域におけるニューロメタルの研究が益々活発となっており、一方ではバイオメタルと関連したアルツハイマー病治療の国際臨床試験が進行中であり、今後この研究領域は注目に値する。

一方で、研究成果の外部への公表やアピール度はやや弱いのではないだろうか。より積極的な学会やシンポジウムでの発表、生命科学系学術誌への投稿を含めて、より範囲を広げた外部への公表が望まれる。

外部評価者 2

氏名：榎本 秀一

所属：岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 医薬品分析化学分野 教授

神戸理化学研究所 複数分子イメージングチーム 研究チームリーダー

コメント：

世界的な日本人研究者である原口紘丞先生が提唱されたメタロミクスに関する研究を、ここまで薬学や疾患治療と絡めて計画、実行した研究グループは、他ではほとんど見当たらないのではないかと考察してみると、メタロミクス・バイオメタル研究に関して、国内における1つの研究拠点を形成したと言えるだろう。ただし、高度な分析装置に依存した研究領域でもあるため、細心の実験データを測定するためには、ハードとソフトの両面での継続的な基盤整備が必要である。

今後は、さらなる新規測定装置の導入も行い、安定同位体のバイオメタル分析のみならず、金属元素の放射性同位体を利用した疾患の診断研究や治療研究に発展させていくことを期待している。研究活動を実際に行った教員や大学院生、学部生はほとんどが若手研究者に属するので、今後の展開は十分に望めると考える。

