

## 研究進捗状況報告書の概要

### 1 研究プロジェクト

学校法人名	学校法人京都薬科大学	大学名	京都薬科大学
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		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

### 2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

本研究プロジェクトでは、生体必須微量元素(バイオメタル:鉄、亜鉛、銅、マンガン、セレン、クロム、コバルトなど)の局所変動が及ぼす様々な生体反応(特に、薬物投与に対する応答反応)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(空間)とタイミング(時間)において人為的に操作することで生体反応を制御し、疾患治療の賦活・促進を目指す。2004年に提唱されたメタロミクスは、病態のある瞬間におけるバイオメタルの分布をとらえたものでしかなく、薬物投与など外界からの刺激に対するダイナミクスにまで踏み込んでいない。そのため、医薬品に対する生体反応がバイオメタルの局所変動でどのように変化し、治療効果がどのような影響を受けるのかについては不明である。本研究プロジェクトでは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、制御することによる疾患治療法の確立を目指す。研究計画は、1班が病態でのバイオメタル変動と生体反応との連関解析、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連関解析、3班は病態での新規金属錯体医薬品の機能性評価、4班は他班と連動して研究を継続する。常に4班間で綿密に連携し、情報をフィードバックし合い、最終的に実用化への発展を目指す。

### 3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

①アレルギー性気道リモデリングに対するマンガン錯体の治療効果を示した。②消化管のCYP3A4活性が鉄またはマンガンにより増強すること、腎不全患者におけるスタチン系薬剤の横紋筋毒性をキレート剤処置により消失させることを示した。③骨粗鬆症薬による消化管障害に薬剤とバイオメタルとの結合能・キレート形成能が関与する可能性が得られた。④圧負荷肥大心モデルでカロリー制限食を施すと、酸化障害が緩和されてMnSOD及びCu/ZnSODの活性が有意に保たれることを見出した。⑤プロテオミクス及びマイクロアレイ解析により、ダウン症マウス脳での発現変動分子を同定し、マウス成体海馬での亜鉛トランスポータの発現亢進を示唆した。⑥脳内ミクログリアのアミロイドβタンパク質貪食機能を解析し、その抑制が病態の形成に関与すること、促進的制御が治療に貢献する可能性を見出した。⑦脳内亜鉛動態の制御機構として、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。⑧亜鉛及びリチウムの消化管吸収後の体内動態をほぼ解明した。鉄欠乏性貧血に対しては、有望な経皮投与パッチ製剤の創製に至っている。⑨デリバリーシステムとしての低分子亜鉛錯体は、200種類の開発に成功している。⑩ヒト血清中のバイオメタル分離定量法及び動物組織切片のバイオメタル検出法の確立に成功した。

プロジェクト番号

S1201008

**平成 24 年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究進捗状況報告書**

- 1 学校法人名 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

プロジェクト番号

S1201008

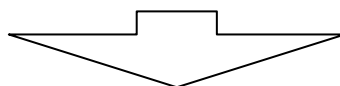
長澤 一樹	衛生化学・教授	脳神経系細胞における亜鉛動態制御におけるアストロサイトの役割の解明	脳神経系でのバイオメタルと生体反応(脳内恒常維持)との連関の分子レベルでの解明に貢献
高田 和幸	病態生理学・助教	神経変性疾患における新規治療戦略の開発	神経変性及び神経保護におけるバイオメタルの役割解明に貢献
坂根 稔康	薬剤学・准教授	バイオメタルの吸収及び体内動態の解析	金属錯体医薬品の脳内投与とバイオメタル量の操作技術の確立に貢献
安井 裕之	代謝分析学・教授	病態時におけるストロンチウム及びセシウムの体内動態変動の解明	わが国の国難である放射性同位元素の動態解明と解毒法に貢献
(神戸女子大学) 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
(姫路獨協大学) 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

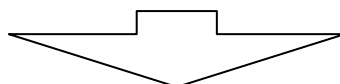
プロジェクト番号

S1201008

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
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)



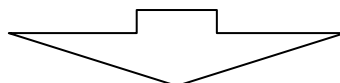
新

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

## 11 研究進捗状況(※ 5枚以内で作成)

## (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

本研究プロジェクトでは、生体必須微量元素(バイオメタル:鉄、亜鉛、銅、マンガン、セレン、クロム、コバルトなど)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、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、制御することによる疾患治療法の確立を目指す。

本研究計画は5年間を予定し、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(藤井班長):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):マルチレーザ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班は藤井・辻本・天ヶ瀬・小原、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

## &lt;施設&gt;

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 m<sup>2</sup>)、研究室等数(35)、プロジェクトに関係する使用者数(55人)。
2. 躬行館:面積(844.67 m<sup>2</sup>)、研究室等数(24)、プロジェクトに関係する使用者数(35人)。
3. S棟:面積(1007.1 m<sup>2</sup>)、研究室等数(33)、プロジェクトに関係する使用者数(10人)。

## &lt;主な装置、設備&gt;

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年度より導入され、79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、56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、100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、1725時間)。
5. 生体遺伝子発現解析システム:利用時間(2230時間)。
6. レーザースキャン顕微鏡:利用時間(1987時間)。
7. ガスクロマトグラフ:利用時間(248時間)。
8. 全自動元素分析装置:利用時間(849時間)。

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

## &lt;現在までの進捗状況及び達成度&gt;

「テーマ1」

- ①メタロポルフィリン化合物である MnTBAP のアレルギー性気道リモデリングに対する効果を検討した。<sup>\*1)</sup> 現在、アトピー性皮膚炎におけるバイオメタルの変動を解析するため、アトピー性皮膚炎モデルマウスから採取した皮膚サンプル中の種々BM量を正常マウスのそれらと比較検討中である。
- ②消化管細胞におけるCYP3A4活性は、鉄またはマンガン処置により顕著に増強すること、腎不全患者血清処置により認められたスタチン系薬剤の横紋筋毒性を増強は、金属キレート剤処置により完全に消失することを示した。これらの成果から、進捗状況はますます順調であると考えられる。
- 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ている。中でも、ビスホスホネート系薬剤の副作用の一つである「上部消化管障害」への対策の一助として、バイオメタル(マンガン、鉄、銅、亜鉛、セレン)とのキレート能を検討している。リセドロネート、アレンドロネート、ミノドロネートを用い、インビボ及びインビトロの系におけるバイオメタルとのキレート形成能を検討した結果、薬剤間においてその結合能に差がある結果を得ている。
- ④心不全と金属含有との関連を検討している。圧負荷肥大心と心筋梗塞での検討を始めている。まず、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、MnSOD及びCu/ZnSOD活性が有意に保たれることが見出された。<sup>\*2)</sup> 次に、虚血性心疾患については心筋梗塞モデルを用い、虚血・非虚血心筋における酸化障害関連金属の経時的变化を調べるべく、組織切片を作成した。レーザーアブレーションを用いた局所におけるバイオメタル測定に進む予定である。

## 「テーマ2」

- ①ダウン症(DS)モデルマウスを用いて胎児・成体期脳での発現変動分子やバイオメタルを網羅的に定量している。プロテオミクス及びマイクロアレイ解析により、DSマウス脳での発現変動分子の同定が完了し<sup>\*7)</sup>、DSマウス成体海馬での亜鉛トランスポータの発現亢進を示唆する結果を得ている。
- ②アルツハイマー病は脳内のアミロイドβタンパク質の蓄積が原因となって引き起こされると考えられている。脳内の免疫担当細胞ミクログリアのアミロイドβタンパク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、促進的制御が治療に貢献する可能性を見出した。この結果をもとに細胞治療戦略を構築し、バイオメタルの関連性を踏まえ、新たな研究を展開している。<sup>\*8)</sup>
- ③脳内亜鉛動態の制御機構解明を目的として、既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、その輸送を特徴づけている。

## 「テーマ3」

- ①亜鉛及びリチウムの消化管吸収後動態の検討は終了し、現在はマグネシウムについて進行中である。また、鉄欠乏性貧血に対する製剤開発を目的として、鉄含有経皮投与パッチ製剤を開発中であり、in vitro 皮膚透過性や in vivo 経皮吸収性の検討を通じて、有望な製剤の創製に至っている。
- ②メタルデリバリーシステムとしての亜鉛錯体の開発は、既に200種類を超えており概ね順調である。

## 「テーマ4」

- ①プラチナ製剤を投与されたがん患者血清中のプラチナ濃度定量、及びプラチナ複合体の体内動態解析に成功し、血中濃度予測法の確立を試みている。

## &lt;特に優れた研究成果&gt;

## 「テーマ1」

- ①亜硝酸過酸化物質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。<sup>\*1)</sup>
- ②末期腎不全患者血清がヒト小腸細胞においてCYP3A4活性を低下させること<sup>\*3)</sup>、横紋筋細胞においてスタチン系薬剤の毒性を増強させること<sup>\*4)</sup>を示した。

## 「テーマ2」

- ①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ている(受賞2件)。
- ②神経伝達物質である亜鉛が、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新たな概念を提唱した<sup>\*9)</sup>。また、亜鉛トランスポータZIP1の亜鉛輸送に対する2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 ZIP1 の関与を証明する上での有用な知見を提供した<sup>\*10)</sup>。

「テーマ 3」

- ① 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ること、及び潰瘍性大腸炎に対する治療効果を確認したこと<sup>\*11)</sup>、リチウムの消化管吸収に、 $\text{Na}^+\text{-H}^+$  exchanger が関与すること<sup>\*12)</sup>を明らかにした。また、経皮投与パッチ製剤の開発では、粘着剤の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<sup>\*13)</sup>。
- ② 亜鉛錯体の配位原子置換による合成、構造解析、構造活性相関研究を確立したこと<sup>\*14)</sup>である。

「テーマ 4」

- ① バイオメタル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<sup>\*15)</sup>、及び動物組織切片からレーザーアブレーションによるバイオメタル検出法を確立したことである。

<問題点とその克服方法>

「テーマ 1」

- ① 疾患モデルの作製及び組織中バイオメタル量の検出・解析法は確立できており、現状で特に大きな問題はない。
- ② 末期腎不全患者血清を用いていることから、尿毒症物質やビタミンとバイオメタルの影響とを分離評価することにある。この点については、末期腎不全患者に対して、バイオメタルを追加することにより健常者と同レベルとした患者血清を人為的に作成することで解決できると考える。
- 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影響をより減らす工夫をしている。
- ④ 心筋組織からの灰化処理により、ICP-質量分析法によりバイオメタル量を検討するが、今後、細胞内のバイオメタル局在の検討も必要となる可能性がある。組織切片を用いてのレーザーアブレーションによっても細胞内局在までは測定出来ないため、その際は細胞分画法を採用する予定である。

「テーマ 2」

- ① 海馬、小脳、線条体及び大脳皮質の各部位の微細構造別のバイオメタルを定量解析すること、つまり、組織免疫染色においてトランスポーターの発現異常が見られる部位をピンポイントに解析することが重要である。しかし、現在は実体顕微鏡下でマニュアルにて単離した組織中に含まれるバイオメタル量を測定している。今後は、レーザーアブレーション質量分析装置を使用したピンポイントの脳部位でのバイオメタル濃度を測定することで、本問題点を克服する。
- ② In vitro 初代培養ミクログリアを用いて食食機能におけるバイオメタルの作用が明らかとなりつつあるが、in vivo 脳の環境を反映しているのか不明点がある。これには、レーザーアブレーション質量分析法を用いて脳組織を解析することで問題点が解決できると考えている。

「テーマ 3」

- ① 学生が苦手な動物実験のポイントを手助けして、成功確率を上げる必要がある。安定同位体の Mg を使用しているが、円安と輸送費用の上昇で値段が急騰しており、使用する実験を厳選する。
- ② 合成した各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る。また、多核 NMR による解析が必要になるかも知れないため、実際の測定技術を取得する。

「テーマ 4」

- ① 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り、平成 26 年度の後半からは進める。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 法を確立でき次第(アジレント社と共同研究予定)、兵庫県がんセンターとの共同研究に進む予定である。

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

「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 腎不全患者における薬物代謝酵素の機能低下、腎不全患者における薬剤の有害事象増強という、臨床現場における半信半疑の謎に対する答えをバイオメタルから示す研究を行っている。明確

な科学的根拠が得られたら、実臨床において腎不全患者における医薬品の適正使用に繋がる。

- ③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ホスホネート系剤の使用頻度が多領域にわたって非常に増加しているが、副作用として消化管傷害の発生が問題視されている。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」

- ①ミクログリアの食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アルツハイマー病の治療に応用できる可能性が考えられる。

「テーマ 3」

- ①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。
- ②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リンを開発し、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」

- ①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:株式会社エルーフ. 5.発明者:小嶋良種、吉川 豊、安井裕之ら。」

<今後の研究方針>

「テーマ 1」

- ①当初の研究計画どおり、アトピー性皮膚炎の病態におけるバイオメタル量の変動及び発現分布を調べるとともに、既存の治療薬ならびに当該モデルの症状に対して著効を示す薬物を投与した際のバイオメタル量の関連を詳細に調べる。
- ②すでに我々のグループは、末期腎不全患者血清が CYP1A2 を阻害すること<sup>\*5)</sup>、カルボキシルエステラーゼ及びグルクロン酸抱合酵素を活性化することを明らかにしているものの、これらのメカニズムの全貌は明らかに出来ていない。そこで、これら現象におけるバイオメタル変動の関与について明らかにする。
- ③現在までに、ビスホスホネート系薬剤間で胃粘膜傷害性が異なること<sup>\*6)</sup>、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する。
- ④肥大心における酸化ストレスと組織内バイオメタル含有量との関係を ICP-質量分析装置で測定し、抗酸化酵素活性、酸化ストレス産生源の検討とあわせ、その病態形成への役割を検討する。虚血心においても虚血障害からリモデリング時期にかけてのバイオメタル含有量の変化を酸化障害と関連づけて検討する。

「テーマ 2」

- ①胎児期及び成体期の DS マウス脳において蓄積量の異なるバイオメタルを明らかにすることで標的金属を同定し、その金属の脳蓄積量と DS マウスの代表的な異常表現型である脳発達遅滞あるいは空間記憶学習障害における役割を明らかにすることで新規 DS 治療戦略を提示する。
- ② In vivo 脳のバイオメタルの分布や蓄積、さらには脳病態との関連を中心的に解析する。具体的にはアルツハイマー病モデルマウス脳についてレーザーアブレーション質量分析を用いて詳細に調べる。
- ③脳神経系細胞、特にアストロサイト及びミクログリアによる亜鉛取り込み機構の統合的な解析を遂行する予定である。また、炎症の発症・増悪に重要な役割を担う P2X7 受容体 2 価金属カチオンによる制御機構を解析する予定である。

「テーマ 3」

- ①マグネシウムの研究を精力的に進めることに加えて、研究対象のバイオメタルの拡大を考える。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。鉄含有経皮投与パッチ製剤に関しては、吸収量がより高く、安全性にすぐれた製剤に改良することを計画する。

- ②病態時において効率よくバイオメタルを吸収、組織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より広範囲に進めていく。

「テーマ4」

- ①マルチレーザー及びコールドレーザーによるバイオメタル体内動態解析法を確立する。また、分離分析法を組み合わせたナノスケール・ハーフネイテッド ICP-MS 分析法を確立する。

<今後期待される研究成果>

「テーマ1」

- ①バイオメタルを含むメタロプロテイン（メタロチオネイン及びメタロプロテアーゼ）の変動が明らかになることが期待される。
- ②臨床現場との共同研究により、腎機能障害の進展と血清中微量元素濃度の関係性について明らかになることが期待される。
- ③ビスホスホ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する。

「テーマ2」

- ①標的金属を過剰量含む餌あるいは欠乏食をダウン症マウスに与え、組織学的あるいは行動学的な解析を行い、ダウン症病態における標的金属の役割が明らかになることが期待される。
- ②経時的なアミロイド $\beta$ 蓄積やミクログリア集積とバイオメタルの脳内動態を比較し、病態形成とバイオメタルとの関連性が明らかになることが期待される。
- ③アストロサイト及びミクログリアによる亜鉛取り込み機構の細胞生理学的意義が明らかとなると期待される。また、2価金属カチオンによる P2X7 受容体の制御機構が明らかとなると期待される。

「テーマ3」

- ①リチウムについて。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、吸収量と安全性がより高い鉄含有経皮投与パッチ製剤の開発が期待される。
- ②配位原子置換に基づくメタルデリバリーシステムとしての亜鉛錯体の構造活性相関及び医薬品開発が期待される。

「テーマ4」

- ①マルチレーザーもしくは安定同位体（コールドレーザー）の使用により、ストロンチウム及びセシウムの体内動態を明らかにすることが期待される。
- 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をサポートすることが期待される。
- ③独国ハイデルベルグ大医、名古屋大医、兵庫県明石がんセンター、及び理研分子イメージングセンターとの共同研究を通じて、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。

<プロジェクトの評価体制(自己評価・外部評価を含む。)>

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学長裁量予算から競争的研究資金が配分されている。

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(日本薬学会物理系薬学部会長)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。

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>

(藤井グループ)

1. Fujii M, Nakashima H, Tomozawa J, Shimazaki Y, Ohyanagi C, Kawaguchi N, Ohya S, Kohno S, Nabe T. Deficiencies 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)
2. Cao Y, Fujii M, Ishihara K, Akiba S, Yasui H, Nabe T. 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)

(辻本グループ)

3. Uchiyama H, Tsujimoto M, Shinmoto T, Ogino H, Oda T, Yoshida T, Furukubo T, Izumi S, Yamakawa T, Minegaki T, Nishiguchi K.: Uremic toxins enhance statin-induced cytotoxicity in differentiated human rhabdomyosarcoma cells. *Toxins*, **6**, 2612-2625 (2014). (査読あり) \*4)
4. Tsujimoto M, Sugimoto S, Nagatomo M, Furukubo T, Izumi S, Yamakawa T, Minegaki T, Nishiguchi K.: Possibility of decrease in CYP1A2 function in patients with end-stage renal disease. *Ther Apher Dial*, **18**, 174-180 (2014). (査読あり) \*5)
5. Tsujimoto M, Nagano Y, Hosoda S, Shiraiishi A, Miyoshi A, Hiraoka S, Furukubo T, Izumi S, Yamakawa T, Minegaki T, Nishiguchi K.: 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) \*3)
6. 辻本雅之、峯垣哲也、西口工司: 末期腎不全時に腎外クリアランスが変動する薬剤とその要因.日本腎臓病薬物療法学会誌, 1, 3-13 (2012). (査読あり)

(天ヶ瀬グループ)

7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)

11. 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)

<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>  
(石原グループ)

12. Ishihara K., Identification of molecules with altered expression in the brain of mouse model for Down syndrome by comprehensive analyses. *Yakugaku Zasshi*, **133**: 989-994 (2013). (査読なし)<sup>\*7)</sup>
2. Cao Y, Fujii M, Ishihara K, Akiba S, Yasui H, Nabe T. 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)<sup>\*1)</sup>
13. Nabe T., Matsuya K., Akamizu K., Fujita M. Nakagawa T., Shioe M., Kida H., Takiguchi A., Wakamori H., Fujii M., Ishihara K., Akiba S., Mizutani N., Yoshino S., and Chaplin D.D. Roles of basophils and mast cells infiltrating the lung by multiple antigen challenges in asthmatic responses of mice. *Br. J. Pharmacol.*, **169**: 462-476 (2013). (査読あり)
14. Ishihara K., Miyazaki A., Nabe T., Fushimi H., Iriyama N., Kanai S., Sato T., Uozumi N, Shimizu T., and Akiba S. Group IVA phospholipase A2 participates in the progression of hepatic fibrosis. *FASEB J.*, **26**: 4111-4121 (2012). (査読あり)

(高田グループ)

15. 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)
16. 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. *YAKUGAKUZASSHI*, **133**, 12, 1389-1399 (2013). (査読あり)<sup>\*8)</sup>
17. Kazuyuki Takata, Tetsuya Takada, Aina Ito, Mayo Asai, Manami Tawa, Yuki Saito, Eishi Ashihara, Hidekazu Tomimoto, Yoshihisa Kitamura, and Shun Shimohama: Microglial amyloid- $\beta$  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)<sup>\*8)</sup>
18. 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)
19. 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)
20. 高田和幸、下濱 俊、北村佳久: アミロイド $\beta$ の代謝とアルツハイマー病. *内分泌・糖尿病・代謝内科*, **34**, 204-209 (2012). (査読あり)

21. Kazuyuki Takata and Yoshihisa Kitamura: Molecular approaches to the treatment, prophylaxis, and diagnosis of Alzheimer's disease: tangle formation, amyloid- $\beta$ , and microglia in Alzheimer's disease. *J. Pharmacol. Sci.*, **188**, 331-337 (2012). (査読あり)  
(長澤グループ)
22. 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.*, in press. (査読あり)<sup>\*10)</sup>
23. 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)<sup>\*9)</sup>
24. 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)

<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>  
(坂根グループ)

25. 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)<sup>\*11)</sup>  
(吉川グループ)
26. 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)
27. Yutaka Yoshikawa, Hiromu Sakurai, Debbie C. Crans, Giovanni Miccerad and Eugenio Garribba: Structural and redox requirements for the action of anti-diabetic vanadium compounds. *Dalton Trans.*, **43**, 6965-6972 (2014). (査読あり)
28. 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)
29. 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<sup>y</sup> mice. *J. Inorg. Biochem.*, **121**, 10-15 (2013). (査読あり)<sup>\*14)</sup>
30. 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)
31. 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)<sup>\*14)</sup>
32. 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)
25. 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)<sup>\*11)</sup>
33. 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). (査読なし)<sup>\*14)</sup>
34. 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)
35. 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)
- <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>  
(安井・中村・羽場グループ)
36. 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.*, in press. (査読あり)
37. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura and Hiroyuki Yasui: Morphological analysis of the pancreas and liver in diabetic KK-A<sup>y</sup> mice treated with zinc and oxovanadium complexes. *Metallomics*, **6**, 1632–1638 (2014). (査読あり)
38. 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)<sup>\*15)</sup>
39. 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)<sup>\*15)</sup>
40. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Testicular mineralization in KK-A<sup>y</sup> mice treated with an oxovanadium complex. *J. Toxicol. Pathol.*, **26**, 329–333 (2013). (査読あり)
41. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Morphological characterization of systemic changes in KK-A<sup>y</sup> mice as an animal model of type 2 diabetes. *In vivo*, **27**, 465–472 (2013). (査読あり)
2. Cao Y, Fujii M, Ishihara K, Akiba S, Yasui H, Nabe T. Effect of a peroxyxynitrite scavenger, a manganese-porphyrin compound on airway remodeling in a murine asthma. *Biol. Pharm. Bull.*, **36**, 850–855 (2013) (査読あり)<sup>\*1)</sup>
42. 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)<sup>\*15)</sup>

43. 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)
44. 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)<sup>\*15)</sup>
45. 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 (2012). (査読あり)<sup>\*15)</sup>

## <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>

(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).<sup>\*6)</sup>

### <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>

(高田グループ)

2. 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).
3. Kazuyuki Takata and Yoshihisa Kitamura: Chapter 8: Microglial functions against amyloid- $\beta$  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).

### <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>

(吉川グループ)

4. 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, 株式会社南江堂 (2013).
5. 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).

<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>

(安井・中村・羽場グループ)

6. 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).
7. 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).

<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>

(藤井グループ)

1. 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ロン投与による掻痒様行動における GABA<sub>A</sub> 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
2. 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.
3. 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ロン投与による掻痒様行動の増強. 第125回日本薬理学会近畿部会 (岡山), 2014.5.
4. 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掻痒様行動: 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.
5. 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掻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.
6. 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.
7. 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掻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.
8. 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.
9. 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掻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.
10. 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掻痒様行動に対する tacrolimus 軟膏の影響. 第123回日本薬理学会近畿部会 (名古屋), 2013.7.
11. 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  $\gamma$ -linolenic acid (GLA) 含有

- 軟膏の有効性. 日本薬学会第 133 年会 (横浜), 2013.3.
12. 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) の著明な増加. 第 86 回日本薬理学会年会 (福岡), 2013.3.
  13. Masanori Fujii, Hiroyuki Matsuda, Takahiro Toda, Susumu Ohya, Takeshi Nabe: Topically applied  $\gamma$ -linolenic acid restores corneocyte-bound  $\omega$ -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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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  $Ca^{2+}$  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.
- (辻本グループ)
21. 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. (予定)
  22. 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.
  23. 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.
  24. 筒井孝治、辻本雅之、内山 仁、島田奈央美、新田彩佳、木村朱李、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.



25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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 発現量に及ぼす健常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 (福岡), 2012.7.
- (天ヶ瀬グループ)
30. 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.
31. 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 \*6)
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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.
37. 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
38. 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
39. 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.  
\* 6)
40. 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. \* 6)
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. Melinda Gyenge, Manabu Ifuku, Shino Kunimi, Yuki Nakase, Rie Matsuoka, Tomoni Kimura, Kikuko Amagase, and Koji Takeuchi: Rules 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
46. 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.
47. 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.
48. 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.  
(小原グループ)

49. 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. <sup>\*2)</sup>

<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>  
(石原グループ)

50. 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.
51. 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. 日本薬学会第134年会(熊本), 2014.3.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.  
(高田グループ)
58. 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 $\beta$ 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.
59. Kazuyuki Takata, Yumiko Toji, Shohei Kawanishi, Tetsuya Takada, Yoshihisa Kitamura and Eishi Ashihara: Microglia-like monocytic cells derived from bone marrow cells phagocytose amyloid- $\beta$  and facilitate phagocytosis of amyloid- $\beta$  by resident microglia. American Society of Hematology (ASH) 55th annual meeting (New Orleans, USA), 2013. 12. 7-10.
60. 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.(仙台), 2013.11.23-24.
61. 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.
62. 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 $\beta$  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.

63. 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
64. 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.
65. 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.
66. 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 $\beta$  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.
67. 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 $\beta$  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.
68. 富永 淳、高田和幸、北村佳久、下濱 俊、芦原英司. ガランタミンによるミクログリアのアミロイド $\beta$  貪食促進および脳内アミロイド $\beta$  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.
69. 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 $\beta$  貪食機能の解析. 第 105 回近畿生理学談話会. (大阪), 2012.9.29.
70. 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 $\beta$  貪食促進および脳内 A $\beta$  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.
71. 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 $\beta$  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.
72. 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 $\beta$  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.
73. Kazuyuki Takata, Yoshihisa Kitamura, and Eishi Ashihara: Monocytes derived from bone marrow cells by macrophage colony-stimulating factor treatment effectively phagocytose amyloid- $\beta$ . ISEH-Society for Hematology and Stem Cells-41st Annual Scientific Meeting (Amsterdam, Netherlands), 2012. 8.
- (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.

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.

<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>

(坂根グループ)

87. 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. <sup>\*12)</sup>
88. 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. <sup>\*13)</sup>
89. 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. <sup>\*11)</sup>

(吉川グループ)

90. 宮菜美華、川崎朝子、藤田佳那、真壁明里、仲亜紀子、松本衣代、安井裕之、吉川 豊、梶原苗美: ラットの生体内微量元素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.
91. 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.
92. 安堂千尋、吉川 豊、安井裕之:  $\alpha$ -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.

93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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 Zn<sup>2+</sup> 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 大垣利夏子、安井裕之、吉川 豊:  $\alpha$ -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.
104. 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  $\alpha$ -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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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  $\alpha$ -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.
120. 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. 日本薬学会第 132 年会(北海道), 2012.3.

<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>

(安井・中村・羽場グループ)

121. 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.
122. Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Zn(hinokitiol)<sub>2</sub> 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.
123. 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.
124. 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元素の変動. 第 25 回日本微量元素学会学術集会(岡山), 2014.7.
  125. 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.
  126. 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.
  127. Takayasu Moroki, Yutaka Yoshikawa, Katsuhiko Yoshizawa, Airo Tsubura, and Hiroyuki Yasui: Morphological analysis of the pancreas and liver in diabetic KK-A<sup>y</sup> 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.
  128. 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.
  129. 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.
  130. 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 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.
  131. 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」
  132. 内藤行喜、吉川 豊、安井裕之:O<sub>4</sub>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.
  133. 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」
  134. Hiroyuki Yasui, Yutaro Natsume, Miki Kobayashi, Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa: Anti-diabetic action of Zn complex Zn(opt)<sub>2</sub> on the expression and activation of PDX-1 in pancreas of mice. 4th International Symposium on Metallomics (Oviedo, Spain), 2013.7.
  135. 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」
  136. 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.
  137. 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.
  138. 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」
  139. 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.
  140. 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.
  141. 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」

142. 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.
143. 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」
144. Miki Kobayashi, Yutaro Natsume, Yuki Naito, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Effect of anti-diabetic Zn complex (Zn (opt)<sub>2</sub>) 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.
145. Shota Maegawa, Hidefumi Ariyoshi, Yutaka Yoshikawa, and Hiroyuki Yasui: Suppressive effect of Zn(opt)<sub>2</sub> 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.
146. 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 に対するチロシン酸化作用. 日本薬学会第 132 年会(北海道), 2012.3.
147. 久米 学、安井裕之、吉川 豊、東口佳苗、小林曜子、槇本博雄、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

#### <研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

- ①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。

<これから実施する予定のもの>

- ①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」を開催する計画を進めている。

#### 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

- 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、初井佳奈、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 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。
- ④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 $\beta$  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
- ⑤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。
- ⑥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)<sub>2</sub> 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.
- 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.
- ⑧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)
- ⑨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<sup>y</sup> 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)
- ⑩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
- ⑪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

## 15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

## &lt;「選定時」に付された留意事項&gt;

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。

## &lt;「選定時」に付された留意事項への対応&gt;

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、マルチレーザー及びシングルレーザ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学長裁量予算から競争的研究資金が配分されている。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(日本薬学会物理系薬学部会長)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。