

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

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	東北医科薬科大学	大学名	東北医科薬科大学
研究プロジェクト名	アンメット・メディカル・ニーズに応える創薬基盤研究の推進および臨床応用への展開		
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

アンメット・メディカル・ニーズ(いまだ有効な治療薬/治療法のない医療ニーズ)に対する治療薬/治療法の開発は、最も社会的要請の強い研究課題の一つである。本プロジェクトでは、アンメット・メディカル・ニーズの高い「1. がん、2. 老年性神経系疾患、および 3. 難治性疼痛」の3つの疾患領域に対する創薬基盤研究の推進を図り、東北地方における創薬研究拠点としての役割を果たすことを目的とする。具体的には以下の3つの研究テーマを実施する。

「研究テーマ 1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

- (1) 抗腫瘍性天然物および類縁化合物の合成と構造活性相関研究
- (2) 新規抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体の設計と合成
- (3) 薬効/毒性発現および薬物相互作用の評価とそのスクリーニング系の構築

「研究テーマ 2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

- (1) エストロゲン受容体制御にもとづく老年性神経系疾患改善薬の設計と合成
- (2) 精神疾患モデル動物を用いた老年性神経系疾患改善薬の評価および作用メカニズムの解明

「研究テーマ 3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」

- (1) 難治性疼痛の発症メカニズムの解明および特異的疼痛治療薬の創製
- (2) オピオイド受容体遺伝子多型の解析および個別化医療への応用

本研究プロジェクトで計画している疾患ターゲットやメカニズムの解明、疾患に対するタンパクなどに作用する新規化合物の探索・同定、疾患モデル動物の作製、薬効/副作用の予測法の樹立、リード化合物からリード化合物さらには開発候補化合物への展開などの創薬方法論の開発は、学術的にも実践的にも大きな波及効果が期待できる。

3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

「研究テーマ 1」では、候補化合物「FK-A11」(HDAC/PI3K 二重阻害剤)の工業的製造法を確立し、また、天然物であるリファガールの類縁化合物が多標的キナーゼ阻害剤のリードとなり得ることを見出した。ヌクレオシド系化合物に関しては、核酸塩基としてチミン、シトシンを導入した新規 3'-デオキシ-4'-チオヌクレオシド誘導体の合成を達成した。また、化学物質による毒性発現/薬物相互作用評価のスクリーニング系を樹立した。

「研究テーマ 2」では、候補化合物「BE360」(選択的エストロゲン受容体モジュレーター)が精神疾患モデル動物において、海馬歯状回の細胞増殖を促進し、抗うつ作用および認知障害改善作用を示すことを見出した。このことより、受容体選択性、アゴニスト/アンタゴニスト制御等の基礎データとの関連性を構造活性相関で探求する方法論を確立することができた。

「研究テーマ 3」では、難治性疼痛に有効な鎮痛薬の標的となる特異的受容体が存在する可能性を見出した。また、オピオイドネットワークによる神経/免疫応答制御機序の一部を解明することができ、疼痛緩和療法を樹立するための礎を築くことができた。

以上のように本プロジェクトは概ね順調に進行しており、3年間で「論文発表 77 編」、「図書出版 3 冊」、「学会発表 173 件」および「特許出願 2件」の成果をあげることができた。

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

**平成 27 年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究進捗状況報告書**

- 1 学校法人名 東北医科薬科大学 2 大学名 東北医科薬科大学
- 3 研究組織名 東北医科薬科大学大学院薬学研究科
- 4 プロジェクト所在地 宮城県仙台市青葉区小松島4-4-1
- 5 研究プロジェクト名 アンメット・メディカル・ニーズに応える創薬基盤研究の推進および臨床応用への展開
- 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
加藤 正	薬学部	教授

- 8 プロジェクト参加研究者数 58名
(内訳:教員 28名、ポスドク 2名、大学院博士課程 11名、大学院修士課程 17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
加藤 正	創薬研究センター・教授	抗腫瘍性天然物および類縁化合物の合成	新規がん分子標的薬の創製
吉村 祐一	分子薬化学教室・教授	抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体の設計と合成	新規ヌクレオシド系抗腫瘍剤の探索
永田 清	環境衛生学教室・教授	毒性発現および薬物相互作用の評価とスクリーニング系の構築	毒性および薬物相互作用の評価
遠藤 泰之	創薬化学教室・教授	エストロゲン受容体制御にもとづく神経系疾患改善薬および新規抗がん活性化合物の探索	老年性精神疾患改善薬およびがん分子標的薬の開発
丹野 孝一	薬理学教室・教授	老年性精神系疾患の発症メカニズムの解明と治療薬の開発	老年性精神疾患改善薬の開発
溝口 広一	機能形態学教室・教授	難治性疼痛の発症メカニズムの解明と特異的鎮痛薬の開発	難治性疼痛治療薬の創製
高橋 知子	病態生理学教室・教授	オピオイド受容体遺伝子多型の解析および個別化医療への応用	難治性疼痛緩和療法の確立
櫻田 忍	機能形態学教室・教授	難治性疼痛の発症メカニズムの解明と特異的鎮痛薬の開発	難治性疼痛治療薬の創製
大野 勲	病態生理学教室・教授	オピオイド受容体遺伝子多型の解析および個別化医療への応用	難治性疼痛緩和療法の確立

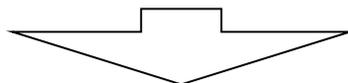
法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

<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
研究テーマ1・新規がん分子標的治療薬の創製「抗腫瘍性天然物および類縁化合物の合成と構造活性相関研究	大学院薬学研究科・医薬合成化学教室・教授	加藤 正	研究代表者

(変更の時期:平成 29 年 1 月 6 日)



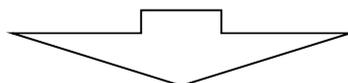
新

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
大学院薬学研究科・環境衛生学教室・教授	大学院薬学研究科・環境衛生学教室・教授	永田 清	研究代表者

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
研究テーマ1・新規がん分子標的治療薬の創製「抗腫瘍性天然物および類縁化合物の合成と構造活性相関研究	大学院薬学研究科・環境衛生学教室・教授	永田 清	研究代表者

(変更の時期:平成 29 年 4 月 1 日)



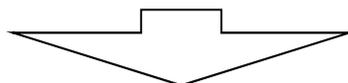
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
大学院薬学研究科・医薬合成化学教室・教授	創薬研究センター・教授	加藤 正	研究代表者

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
難治性疼痛の発症メカニズムの解明と特異的鎮痛薬の開発	大学院薬学研究科・機能形態学教室・特任教授	櫻田 忍	難治性疼痛治療薬の創製

(変更の時期:平成 29 年 4 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
大学院薬学研究科・機能形態学教室・准教授	大学院薬学研究科・機能形態学教室・教授	溝口 広一	難治性疼痛治療薬の創製

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

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

アンメット・メディカル・ニーズ(いまだ有効な治療薬/治療法のない医療ニーズ)に対する治療薬/治療法の開発は、最も社会的要請の強い研究課題の一つである。本学では、ハイテク・リサーチ・センター整備事業「生体分子標的理論に基づく創薬とその臨床治療への応用(平成 17～21 年度)」および私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「癌および加齢性疾患の制御とQOL向上を目指す創薬(平成 22～26 年度)」を実施し、創薬基礎研究に関する顕著な成果をあげてきた。本プロジェクトでは、これまで蓄積してきた基礎研究成果を集約し、アンメット・メディカル・ニーズの高い「1. がん、2. 老年性神経系疾患、および 3. 難治性疼痛」の3つの疾患領域に対する創薬研究の推進を図り、東北地方における創薬研究拠点としての役割を担うことを目的とする。具体的には以下の3つの研究テーマを実施する。

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

- (1) 抗腫瘍性天然物および類縁化合物の合成と構造活性相関研究
- (2) 新規抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体の設計と合成
- (3) 薬効/毒性発現および薬物相互作用の評価とそのスクリーニング系の構築

「研究テーマ2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

- (1) エストロゲン受容体制御にもとづく老年性神経系疾患改善薬の設計と合成
- (2) 精神疾患モデル動物を用いた老年性神経系疾患改善薬の評価および作用メカニズムの解明

「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」

- (1) 難治性疼痛の発症メカニズムの解明および特異的疼痛治療薬の創製
- (2) オピオイド受容体遺伝子多型の解析および個別化医療への応用

本研究プロジェクトで計画している疾患ターゲットやメカニズムの解明、疾患に対するタンパクなどに作用する新規化合物の探索・同定、疾患モデル動物の作製、薬効/副作用の予測法の確立、リード化合物からリード化合物さらには開発候補化合物への展開などの創薬方法論の開発は、学術的にも実践的にも大きな波及効果が期待できる。

(2) 研究組織

本研究プロジェクトは、以下の3つの研究テーマにより構成されており、7つの教室(研究室)から組織されている。

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

加藤教授を責任者とし、医薬合成化学教室、分子薬化学教室および環境衛生学教室の3教室で組織し、教員 11 名、ポスドク2名、大学院博士課程学生3名および修士課程学生7名で研究を行っている。

「研究テーマ2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

遠藤教授を責任者とし、創薬化学教室および薬理学教室の2教室で組織し、教員8名、大学院博士課程学生5名および修士課程学生5名で研究を行っている。

「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」

溝口教授を責任者とし、機能形態学教室および病態生理学教室の2教室で組織し、教員9名、大学院博士課程学生3名および修士課程学生5名で研究を行っている。

(3) 研究施設・設備等

総研究施設面積は 2108 m² であり、7つの研究室が参画し、教員 28 名、ポスドク2名、大学院博士課程学生 11 名および修士課程学生 17 名の総勢 58 名の研究者が、本プロジェクトを推進している。

本プロジェクトで設置した以下の研究設備(装置)は、多くの研究者に有効に活用されている(括弧内は H27～H29 年度の3年間の稼働時間を表す)。

- ・ リアルタイム細胞アナライザー (1250 時間)
- ・ 超高感度等温滴定型カロリーメーター (30 時間)
- ・ 正立型共焦点レーザー顕微鏡システム (393 時間)
- ・ 擦過行動リアルタイム定量化システム (433 時間)
- ・ 全自動磁気細胞分離装置 (183 時間)

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

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

<現在までの進捗状況及び達成度>

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

天然物をシードとする創薬研究では、我々が創出した「FK-A11」(HDAC/PI3K 二重阻害剤)の工業的製造法を確立した(特許*2)。また、スピルコスタチンおよび FK228 の類縁体合成を行い、アイソフォーム選択的 HDAC 阻害剤の創出に成功した(論文*12)。脳腫瘍の抗がん剤シードであるナキジノールBの全合成を世界に先駆けて達成した(学会*1)。また、リファガール類縁体の合成と活性評価を行った結果、リファガールの生合成前駆体と考えられるシホノディクチアールBが優れたキナーゼ阻害活性を示すことを見出した(特許*1, 論文*14)。ヌクレオシド系抗腫瘍剤の探索に関しては、各種核酸塩基を導入した 3'-デオキシ-4'-チオヌクレオシド誘導体を合成し(学会*62)、また、4'-置換-4'-チオリボヌクレオシド誘導体の合成も行った。さらに、4'-置換スタブジン誘導体の合成を達成し(学会*31,*63)、2'-5'連結型環状ジヌクレオチドの合成も行った(学会*15,*43)。また、新しい合成手法として、パラジウム触媒による位置選択的炭素炭素結合形成反応を確立した(論文*7, 学会*5,*14,*61)。一方、薬物や食品成分を含む化学物質による毒性発現および薬物相互作用を正確に評価可能なスクリーニング系を樹立した。特に薬物相互作用の原因の1つである薬物代謝酵素誘導および阻害の網羅的評価系を樹立し(論文*28,*29)、薬物のみならず健康食品の網羅的解析を行い、健康食品の約 30%に薬物相互作用を引き起こす可能性があることを明らかにした(論文*10,*21,*30)。また、薬物動態関連遺伝子の解析を行い、新規誘導機序を明らかにした(論文*9,*20,*22)。さらに、毒性発現の中でも催奇形性の発症を予測する *in vitro* スクリーニング系を樹立した(学会*18,*48,*50)。

「研究テーマ2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

神経系への関与が期待されるエストロゲン受容体 β 選択性に関して、設計・合成した化合物に高い β 選択性を見出した(論文*34,*52)。エストロゲン受容体のアゴニスト/アンタゴニストの問題では、ジフェニルメタン型化合物の合成を行い、疎水性構造の変化による制御法への重要な情報を見出した(論文*50)。また、新しい疎水性構造を用いた新規細胞増殖阻害剤の創製への展開も行い、いくつかの有望な化合物を同定した(論文*32,*33,*39, 学会*79)。我々が創出した新規選択的エストロゲン受容体モジュレーターである「BE360」が嗅球摘出マウスのうつ様行動および認知障害を改善することを見出し、また、その改善メカニズムには海馬の転写因子 CREB のリン酸化を介した脳由来神経栄養因子(BDNF)増加により、海馬歯状回での細胞増殖促進が関与していることを明らかにした(論文*41)。さらに、卵巣摘出とストレスを負荷した更年期障害マウスのうつ様行動に対しても「BE360」が改善効果を示すことを見出した(学会*76,*114,*116)。一方、高齢者における咀嚼や口腔機能低下と脳の機能または糖代謝系との関連性を解明するため、長期間粉末食でマウスを飼育し、その影響を検討した。その結果、粉末食飼育マウスは多動や低不安行動を発現し、その異常行動発現には前頭皮質のドパミン D_4 受容体変化が関与する可能性を示した(論文*48, 学会*75,*86,*127)。

「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」

アミノ-TAPA は炎症性疼痛、多発性硬化症疼痛および神経絞扼性がん性疼痛等の難治性疼痛に対しても、強力な鎮痛作用を示し、さらにその誘導体 ADAMB も、炎症性疼痛や多発性硬化症疼痛に対しても有効であることを明らかにした。既存の麻薬性鎮痛薬であるオキシコドン(多発性硬化症疼痛)とメサドン(神経損傷性神経障害性疼痛と炎症性疼痛)も、特定の難治性疼痛に対して有効であることを見出した(学会*135,*139,*153,*163)。これらの難治性疼痛に有効な鎮痛薬は、共通した特定の薬理作用を持つことを見出し、難治性疼痛治療薬のターゲットとなりうる特異的受容体が存在する可能性を示した(学会*136,*137)。一方、難治性疼痛緩和療法の樹立を視野に入れた新規鎮痛薬の副作用制御に向けた基盤研究において、神経/内分泌/免疫ネットワークを介した喘息の発症(学会*142,*146)および悪化機序を明らかにした(論文*60,*65,*66,*73)。また、免疫応答の修飾機序の解析では、神経/内分泌経路を介した Th2 型免疫応答の亢進における性依存性が示唆され(論文*73)、CD103⁺ 樹状細胞や CD8⁺ T 細胞がオピオイドネットワークを介した末梢免疫応答の修飾における責任細胞の一つである可能性が明らかとなった(論文*58,*75)。さらに、東北地方の基幹病院外来を受診する喘息患者における μ オピオイド受容体の一塩基多型割合が明らかとなり、遺伝子多型並びにストレススコアと喘息症状の悪化における関連性が見出された(学会*157)。

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

＜特に優れた研究成果＞

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

開発候補化合物「FK-A11」(HDAC/PI3K 二重阻害剤)の新規合成法(改良法)の開発に成功し(従来法:全24工程、総収率3.5%;改良法:全15工程、総収率10%)、工業的製造法への道を拓いた(特許*2)。ヌクレオシド誘導体に関しては、核酸塩基としてチミン、シトシンを導入した3'-デオキシ-4'-チオヌクレオシド誘導体の合成を達成した。また、抗HIV活性が認められなかったものの、4'-フルオロメチルスタブジンの合成も達成した。一方、正確な薬物相互作用評価を可能とするため、薬物動態関連遺伝子誘導の新規分子機構を解明した。また、レチノイン酸の低濃度(数nM)検出可能な手法を開発し、化学物質によるレチノイン酸濃度変動による催奇形性発症予測可能な*in vitro*スクリーニング系を樹立した。

「研究テーマ2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

我々が創出した「BE360」(選択的エストロゲン受容体モジュレーター)が精神疾患モデル動物において、海馬歯状回の細胞増殖を促進し、抗うつ作用および認知障害改善作用を示すことを見出した(論文*41, 学会*76,*114,*116)。この結果により、受容体選択性、アゴニスト/アンタゴニスト制御等の基礎データとの関連性を構造活性相関で探求する基礎を固めることができた。また、神経発達障害仮説にもとづいた簡便な統合失調症モデルマウスの作製にも成功した(学会*91)。

「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」

モルヒネに抵抗性を示す難治性疼痛に対しては、これまで有効な鎮痛薬は存在しないと考えられていた。しかし本研究により、難治性疼痛に有効な鎮痛薬(学会*135,*139,*153,*163)とそのターゲットとなり得る特異的受容体の存在が示唆された(学会*136,*137)ことから、難治性疼痛に対する特異的治療薬の開発に確かな方向性を示すことができた。一方、 μ オピオイド受容体 rs1799971 の一塩基多型の解析から、A アレルを保有する喘息患者と比較して遺伝子型 G/G の患者において気道過敏性が亢進しており、G アレルをもつ喫煙患者では1秒量が低下することを見出した(学会*157)。これらの結果は、 μ オピオイド受容体を介する疼痛制御において、遺伝子多型や性、生活習慣を考慮した緩和医療の確立のために重要な情報を提供するものである。

＜問題点とその克服方法＞

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

「FK-A11」の改良合成法は、工程数の削減および総収率の向上に繋がったものの、光学分割法を用いているため、望まない立体化学を有する副生成物が得られてしまう。そのため、副生成物を有効に利用する方法や副生成物を生じない不斉反応への展開が必要であるが、まだその目的を達成していない。また、4'-置換4'-チオヌクレオシド誘導体の合成において、縮環反応とアルドール反応を組み合わせたワンポット反応の再現性に問題があったが、塩基の当量をコントロールすることでその問題を解決した。一方、iPS細胞から成熟肝細胞への分化はまだ成功の報告例はないが、我々は胎児型発現と成熟型発現を示す2種のCYP遺伝子の解析をもとに、その違いから成熟肝細胞への分化の手法を検討している。

「研究テーマ2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

カルボランの反応は研究例が少なく、環への求電子試薬の導入反応の収率や再現性に問題があったが、溶媒や反応濃度などの条件検討により、その改善を行い、効率的合成法を確立した。一方、簡便な統合失調症モデルマウスの作製に成功しているが(学会*91)、このモデル動物を用いて「BE360」の有効性についてはまだ検討できていない。うつ様行動や認知障害に関する研究に目処がついたので、早急に検討する。

「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」

脳腫瘍誘発疼痛の実験動物モデルの確立を試みているが、いまだ途上の段階にある。腫瘍細胞の移植量や移植場所をより広範囲に試すことにより、実験動物モデルの確立を試みる。また、臨床研究から μ オピオイド受容体の遺伝子多型とアレルギー性気道炎症の重症度との関連が示唆されたが、そのメカニズムは未解明である。そのため、 μ オピオイド受容体遺伝子多型の遺伝子配列を組み込んだマウスを作製し、末梢免疫応答を解析する。

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

<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直しを含む。)>

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

「FK-A11」の工業的製造法の開発により(特許*2)、臨床応用に向けた動物実験や非臨床試験などの研究が推進されることが期待できる。また、リファガールおよび関連化合物の新たな生物活性を見出したことより(特許*1)、これら天然物をシードした創薬研究を発展させることができる。また、ヌクレオシド系抗腫瘍剤の探索研究においては、各種グリコシル化反応を用いることにより、望みの官能基を有するさまざまなヌクレオシド誘導体の合成が可能となることが期待できる。一方、毒性発現および薬物相互作用の評価可能な *in vitro* スクリーニング系から得られたデータから、*in vivo* における毒性発現および薬物相互作用を予測し、実際に実験動物を用いて検証することができれば、実用化に繋げることができる。

「研究テーマ2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

我々が設計・合成した新規リガンドが生物科学研究のツールとして用いられ、神経細胞分化の研究に貢献している(論文*51)。また、新規疎水性骨格としてのホウ素クラスターの計算科学的解析が、本研究を通じて生体分子とのドッキング研究を推進した(論文*52,*53, 学会*77)。本方法論は、第16回国際ホウ素化学会議(招待講演)で発表し(学会*78)、大きな反響を呼んだ。候補化合物「BE360」はうつ病、認知症、骨粗鬆症のモデル動物に対して有効であったことから、老化に伴い生じる気分障害、記憶力低下および寝たきりにつながる骨粗鬆症による骨折といった高齢者のQOLの低下に福音をもたらす可能性を示した。

「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」

アミジノ-TAPA やメサドンよりも鎮痛特性(難治性疼痛に対する有効性)の点で、また、副作用(依存性の欠如)の点で優れた鎮痛薬を開発することは、現在、臨床に存在しない難治性疼痛の特異的治療薬の臨床開発に道を拓くことになる。一方、オピオイドネットワークを介した免疫応答制御における性依存性を示唆する結果を得たことは(論文*58,*75)、我々が目的とする新規疼痛治療の効果における性差発現機序の理解に寄与し、性が新規疼痛治療薬の有効性と安全性における重要な評価項目となり得る可能性を示した。

<今後の研究方針>

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

FTase 阻害剤「TAN-1813」の合成研究においては、モデル化合物での検討結果より、二つの重要中間体をカップリングさせるために必要な新知見を得ている。この方法論を用いて「TAN-1813」の完全化学合成を世界に先駆けて達成する。ヌクレオシド系抗腫瘍剤の探索研究においては、各種グリコシル化反応によるチオヌクレオシド誘導体の合成を展開させると共に、新たなグリコシル化反応の開発を行う。また、種々の4'-置換ヌクレオシド誘導体の合成を行うと共に、光学活性なヌクレオシド誘導体の合成へと展開させる。一方、肝障害発症には薬物代謝酵素活性阻害および誘導が強く関わっていることから、今までの研究成果をもとに、薬物肝障害発症リスク評価系を構築する。また、iPS 細胞の成熟肝細胞分化の研究については、CYP 発現の違いの原因を解明し、新たな分化手法の開発を目指す。

「研究テーマ2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

動物試験での抗うつ、抗認知症効果や神経薬理的知見と、分子論的作用機序の関連性を追及するために、本研究で見出したエストロゲン関連化合物の *in vivo* での構造活性相関研究を行う。また、これまで雌性マウスを用いていたが、性差を検討するために、雄性マウスを用いた検討も実施する。さらに、簡便な統合失調症モデル動物の作製に成功したことから、このモデル動物を用いて「BE360」の効果およびその機序を行動薬理的並びに分子生物学的手法により解明する。

「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」

アミジノ-TAPA やメサドンの構造をもとに、現在合成中である新規化合物の各種難治性疼痛に対する有用性を検討し、難治性疼痛の特異的治療薬(鎮痛薬)を開発する。また、開発した新規鎮痛薬が難治性疼痛に対しても有効なメカニズムを解明すると共に、依存性などの副作用をモルヒネと比較検討する。さ

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

らに、ヒト μ オピオイド受容体遺伝子多型の遺伝子配列を組み込んだノックインマウスを用いて、精神的ストレスによる喘息増悪モデルを作成し、内因性 μ オピオイド受容体アゴニストによる末梢免疫応答の変化を解析すると共に、外因性オピオイド受容体作動薬である新規疼痛治療薬の作用と受容体一塩基多型との関連性を解明する。

<今後期待される研究成果>

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

ナキジノール類縁化合物、リファガール類縁化合物および TAN-1813 類縁化合物の合成により、これら天然物の構造活性相関を解明することができ、類縁化合物の中から新たな分子標的抗がん剤の候補化合物が見出される可能性は大きい。また、チオヌクレオシド誘導体の構造活性相関研究が、抗がん活性を有する候補化合物の創製に繋がることが期待できる。さらに、各種誘導体の中から高い抗 HIV 活性を持つ化合物の発見に繋がることが期待できる。本研究で見出した炭素炭素結合形成反応は、さらなる誘導体合成への展開が期待できる。一方、肝障害発症には薬物代謝活性体が強く関わることから、本研究のスクリーニング系とグルタチオントラッピング法を組み合わせることにより、正確な肝障害発症予測が可能となる。また、胎児型発現と成熟型発現 CYP の遺伝子解析により、肝細胞分化の新たな手法が期待できる。

「研究テーマ2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

本研究で見出したエストロゲン関連化合物の *in vivo* での構造活性相関により、神経薬理的知見と、分子論的作用機序の間を埋める結果が得られることが期待できる。また、本研究で見出した新しい細胞増殖阻害化合物は新しい作用機序をもつ抗がん薬の端緒となる可能性がある。一方、閉経後統合失調症患者に対し、選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるラロキシフェンが有効との報告があることから、「BE360」が統合失調症に有効である可能性も期待できる。また、長期粉末食飼育マウスは、現代社会で問題となっている食習慣の乱れに起因した身体的および精神的な症状を呈するモデル動物としての妥当性を示すことが期待できる。

「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」

難治性疼痛治療薬のターゲットとなる特異的受容体の存在を見出したことより、難治性疼痛に対する特異的治療薬の開発に繋がることが期待できる。また、リード化合物であるアミジノ-TAPA と同様に、この特異的受容体に作用する新規鎮痛薬が精神依存性を持たないことが証明できれば、理想的な鎮痛薬の開発に繋がる。一方、 μ オピオイド受容体遺伝子多型の遺伝子配列を組み込んだマウスの解析から、 μ オピオイド受容体遺伝子多型にもとづく末梢免疫応答の変化に至るメカニズムが解明される。これらの成果にもとづき、患者のオピオイド受容体遺伝子多型と新規疼痛治療薬の構造活性相関解析を行い、安全で有効な疼痛制御薬の開発へ向けた基盤情報を樹立することができる。

<自己評価の実施結果及び対応状況>

毎年6月に学内において「創薬研究センターシンポジウム」を開催し、各研究室からの成果を報告し、互いに質疑応答を行い、研究方針や進捗状況の再確認を行っている。また、本シンポジウムでは、学外から関連分野の第一線で活躍されている研究者(3名)を講演者として招聘しており、その先生方からも貴重な助言を頂いている。このような状況下、本プロジェクトは概ね順調に進行し、一定の成果が得られていると考えている。

<外部(第三者)評価の実施結果及び対応状況>

2名の外部評価者に本研究プロジェクトの中間評価(進捗状況の評価)に関して、「① 計画の達成度」、「② 得られた研究成果」および「③ 研究教育拠点形成」の各項目を評価して頂いた。その結果、いずれの項目においても高い評価を頂いた。また、プロジェクト全体の評価(総合評価)に関しても高い評価を頂いた(詳細は添付の参考資料を参照して下さい)。これらの外部評価の結果より、本研究プロジェクトは当初の計画どおり概ね順調に進行していると考えている。

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

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) 創薬 (2) 分子標的抗がん剤 (3) ヌクレオシド誘導体
 (4) 毒性発現予測 (5) エストロゲン受容体 (6) 老年性精神疾患治療薬
 (7) 難治性疼痛治療薬 (8) 受容体遺伝子多型

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>

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

1. Synthesis of 4'-Thionucleosides as Antitumor and Antiviral Agents, Yoshimura, Y.; Saito, Y.; Natori, Y.; Wakamatsu, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 139–146 (査読有).
2. Unified Synthesis of the Marine Sesquiterpene Quinones (+)-Smenoqualone, (-)-Ilimaquinone, (+)-Smenospongine, and (+)-Isospongiaquinone, Katoh, T.; Atsumi, S.; Saito, R.; Narita, K.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 3837–3849 (査読有).
3. Antitumor Activity and Pharmacologic Characterization of the Depsipeptide Analog as a Novel Histone Deacetylase/Phosphatidylinositol 3-Kinase Dual Inhibitor, Saijo, K.; Imai, H.; Chikamatsu, S.; Narita, K.; Katoh, T.; Ishioka, C. *Cancer Sci.*, **2017**, *108*, 1469–1475 (査読有).
4. Total Synthesis of Marine Sesquiterpene Quinones (+)-Cyclosporgiaquinone-1 and (-)-Dehydrocyclosporgiaquinone-1 with a Tetracyclic Benzo[a]xanthene Skeleton, Takeda, T.; Narita, K.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 901–907 (査読有).
5. Practical Synthesis of 4'-Thioribonucleosides from L-Arabinose via Novel Reductive Ring-Contraction Reaction and Pummerer-Type Thioglycosylation, Wakamatsu, H.; Nitta, K.; Shoji, N.; Natori, Y.; Saito, Y.; Yoshimura, Y. *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.*, **2017**, *71*, 1.43.1–1.43.12 (査読有).
6. Development of a Glycosylation Reaction: A Key to Accessing Structurally Unique Nucleosides, Yoshimura, Y. *Heterocycles*, **2017**, *94*, 1625–1651 (査読有).
- *7. Palladium-Catalyzed Regioselective Hydroarylation of Ynamides with Aryl Iodides: Easy Synthesis of Various Substituted Enamides Containing Stilbene Derivatives, Wakamatsu, H.; Yanagisawa, R.; Kimura, S.; Osawa, N.; Natori, Y.; Yoshimura, Y. *Synlett*, **2017**, *28*, 2135–2138 (査読有).
8. Activated Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB Signaling in Rat Dorsal and Ventral Hippocampi Following 10-Day Electroconvulsive Seizure Treatment, Enomoto, S.; Shimizu, K.; Nibuya, M.; Suzuki, E.; Nagata, K.; Kondo, T. *Neurosci. Lett.*, **2017**, *in press* (査読有).
- *9. CYP3A4 Induction Mechanism of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Differs from that of Rifampicin in PXR Binding Element, Aratsu, Y.; Odagiri, R.; Shoji, R.; Watanabe, K.; Kumagai, T.; Shindo, S.; Sasaki, T.; Nagata, K. *Fundam. Toxicol. Sci.*, **2017**, *4*, 229–239 (査読有).
- *10. Effect of Health Foods on Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism. Sasaki, T.; Sato, Y.; Kumagai, T.; Yoshinari, K.; Nagata, K. *J. Pharm Health Care Sci.*, **2017**, *10.1186/s40780-017-0083-x* (査読有).
11. Total Synthesis of the Depsipeptide FR901375 and Preliminary Evaluation of Its Biological Activity, Narita, K.; Katoh, Y.; Ojima, K.; Dan, S.; Yamori, T.; Ito, A.; Yoshida, M.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 5667–5677 (査読有).
- *12. Synthesis and Biological Evaluation of Novel FK228 Analogues as Potential Isoform Selective HDAC Inhibitors, Narita, K.; Matsuhara, K.; Itoh, J.; Akiyama, Y.; Dan, S.; Yamori, T.; Ito, A.; Yoshida, M.; Katoh, T. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *121*, 592–609 (査読有).
13. Low-Dose Spiruchostatin-B, a Potent Histone Deacetylase Inhibitor Enhances Radiation-Induced Apoptosis in Human Lymphoma U937 Cells via Modulation of Redox Signaling, Rehman, M. U.; Jawaid, P.; Zhao, Q. L.; Li, P.; Narita, K.; Katoh, T.; Shimizu, T.; Kondo, T. *Free Radic. Res.*, **2016**, *50*, 596–610 (査読有).
- *14. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Siphonodictyal B and (+)-8-*epi*-Siphonodictyal B with Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitory Activity, Kikuchi, T.; Narita, K.; Saijo, K.; Ishioka, C.; Katoh, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 5659–5666 (査読有).
15. Enantioselective Total Synthesis of Mandelalide A and Isomandelalide A: Discovery of a

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

- Cytotoxic Ring-Expanded Isomer, Veerasamy, N.; Ghosh, A.; Li, J.; Watanabe, K.; Serrill, D. J.; Ishmael, E. J.; McPhail, L. K.; Carter, G. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 770–773 (査読有).
16. Stereoselective, Ag-Catalyzed Cyclizations To Access Polysubstituted Pyran Ring Systems: Synthesis of C₁-C₁₂ Subunit of Madeirolide A, Watanabe, K.; Li, J.; Veerasamy, N.; Ghosh, A.; Carter, G. R. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1744–1747 (査読有).
17. Total Synthesis of Thailandepsin B, a Potent HDAC Inhibitor Isolated from a Microorganism, Narita, K.; Katoh T. *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, *64*, 913–917 (査読有).
18. Docking Study and Biological Evaluation of Pyrrolidine-Based Iminosugars as Pharmacological Chaperones for Gaucher Disease, Kato, A.; Nakagome, I.; Sato, K.; Yamamoto, A.; Adachi, I.; Nash, R J.; Fleet, G. W. J.; Natori, Y.; Watanabe, Y.; Imahori, I.; Yoshimura, Y.; Takahata, H.; Hirono, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 1039–1048 (査読有).
19. Development of Stereoselective Synthesis of Biologically Active Nitrogen-Heterocyclic Compounds: Applications for Syntheses of Natural Product and Organocatalyst, Natori, Y.; imahori, T.; Yoshimura, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **2016**, *74*, 335–349 (査読有).
- *20. Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase by Clotrimazole Induces Multidrug Resistance-Associated Protein 3 Activation through a Novel Transcriptional Element, Sasaki, T.; Inami, K.; Numata, Y.; Funakoshi, K.; Yoshida, M.; Kumagai, T.; Kanno, S.; Matsui, S.; Toriyabe, T.; Yamazoe, Y.; Yoshinari, K.; Nagata, K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2016**, *359*, 102–109 (査読有).
- *21. レポーター遺伝子導入培養細胞を用いた健康食品による CYP1A1/1A2 誘導の網羅的評価、熊谷 健、佐々木崇光、永田 清、*医療薬学*, **2016**, *42*, 701–708 (査読有).
- *22. Indirubin, a Component of Ban-Lan-Gen, Activates CYP3A4 Gene Transcription through the Human Pregnane X Receptor, Kumagai, T.; Aratsu, Y.; Sugawara, R.; Sasaki, T.; Miyairi, S.; Nagata, K. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **2016**, *31*, 139–45 (査読有).
23. Directed Synthesis of 2-Spiroindolines from Indole Derivatives by Formic Acid-Induced N-Acyliminium Ion-Conjugated Diene Spirocyclization, Abe, H.; Miyagawa, N.; Hasegawa, S.; Kobayashi, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C.; Katoh, T.; Ito, H. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 921–924 (査読有).
24. Biochemical, Biological and Structural Properties of Romidepsin (FK228) and Its Analogs as Novel HDAC/PI3K Dual Inhibitors, Saijo, K.; Imamura, J.; Narita, K.; Oda, A.; Shimodaira, H.; Katoh, T.; Ishioka, C. *Cancer Sci.*, **2015**, *106*, 208–215 (査読有).
25. Catalytic Asymmetric Synthesis of (–)-E-δ-Viniferin via an Intramolecular C–H Insertion of Diaryldiazomethane using Rh₂(S-TFPTTL)₄, Natori, Y.; Ito, M.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 4324–4327 (査読有).
26. Construction of an Isonucleoside on a 2,6-Dioxobicyclo[3.2.0]heptane Skeleton, Yoshimura, Y.; Kobayashi, S.; Kaneko, H.; Suzuki, T.; Imamichi, T. *Molecules*, **2015**, *20*, 4623–4634 (査読有).
27. Suppression of Cytochrome P450 3A4 Function by UDP-Glucuronosyltransferase 2B7 through a Protein-Protein Interaction: Cooperative Roles of the Cytosolic Carboxyl-Terminal Domain and the Luminal Anchoring Region, Miyauchi, Y.; Nagata, K.; Yamazoe, Y.; Mackenzie, P.; Yamada, H.; Ishii, Y. *Mol. Pharmacol.*, **2015**, *88*, 800–812 (査読有).
- *28. Simultaneous Evaluation of Human CYP3A4 and ABCB1 Induction by Reporter Assay in LS174T Cells, Stably Expressing Their Reporter Genes, Inami, K.; Sasaki, T.; Kumagai, T.; Nagata, K. *Biopharm. Drug Dispos.*, **2015**, *36*, 139–147, 2015 (査読有).
- *29. Development of a Highly Reproducible System to Evaluate Inhibition of Cytochrome P450 3A4 Activity by Natural Medicines. Sato, Y.; Sasaki, T.; Takahashi, S.; Kumagai, T.; Nagata, K. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2015**, *18*, 316–327 (査読有).
- *30. 培養細胞を用いた健康食品と医薬品との薬物相互作用の網羅的調査 熊谷 健、佐々木崇光、佐藤裕、高橋昌悟、細川正清、頭金正博、松永民秀、大森 栄、永田 清、*東京都病院薬剤師会雑誌 (THPA)*, **2015**, *64*, 14–22 (査読無).
- 「研究テーマ2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」**
31. Involvement of Peripheral Alpha2A Adrenoceptor in the Acceleration of Gastrointestinal Transit and Abdominal Visceral Pain Induced by Intermittent Deprivation of REM Sleep, Yaoita, E.; Muto, M.; Murakami, H.; Endo, S.; Kozawa, M.; Tsuchiya, M.; Tadano, T.; Tan-No, K. *Physiol. Behav.*, **2018**, *186*, 52–61 (査読有).
- *32. Design and Synthesis of p-Carborane-Containing Sulfamates as Multitarget Anti-Breast Cancer Agents, Kaise, A.; Ohta, K.; Shirata, C.; Endo, Y. *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 6417–6426 (査読有).

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

- *33. Novel *p*-Carborane-Containing Multitarget Anticancer Agents Inspired by the Metabolism of 17 β -Estradiol, Kaise, A.; Ohta, K.; Endo, Y. *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 6371–6378 (査読有).
- *34. Design and Synthesis of Iodocarborane-Containing Ligands with High Affinity and Selectivity toward ER β , Ohta, K.; Ogawa, T.; Endo, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, *27*, 4030–4033 (査読有).
35. Structure Activity Relations of Rosmarinic acid Derivatives for the Amyloid β Aggregation Inhibition and Antioxidant Properties, Taguchi, R.; Hatayama, K.; Takahashi, T.; Hayashi, T.; Sato, Y.; Sato, D.; Ohta, K.; Nakano, H.; Seki, C.; Endo, Y.; Tokuraku, K.; Uwai, K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *138*, 1066–1075 (査読有).
36. Time-Dependent Role of Prefrontal Cortex and Hippocampus on Cognitive Improvement by Aripiprazole in Olfactory Bulbectomized Mice, Takahashi, K.; Nakagawasai, O.; Nemoto, W.; Odaira, T.; Arai, Y.; Hisamitsu, T.; Tan-No, K. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **2017**, *27*, 1000–1010 (査読有).
37. Inhibitory Effect of Angiotensin (1-7) on Angiotensin III-Induced Nociceptive Behaviour in Mice, Nemoto, W.; Yamagata, R.; Ogata, Y.; Nakagawasai, O.; Tadano, T.; Tan-No, K. *Neuropeptides*, **2017**, *65*, 71–76 (査読有).
38. BA321, a Novel Carborane Analog that Binds to Androgen and Estrogen Receptors, Acts as a New Selective Androgen Receptor Modulator of Bone in Male Mice, Watanabe, K.; Hirata, M.; Tominari, T.; Matsumoto, C.; Endo, Y.; Murphy, G.; Nagase, H.; Inada, M.; Miyaura, C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2016**, *478*, 279–285 (査読有).
- *39. Design, Synthesis, and Anti-Proliferative Activity of 1-(4-Methoxyphenyl)-12-Hydroxymethyl-*p*-Carborane Derivatives, Kaise, A.; Ohta, K.; Endo, Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *122*, 257–263 (査読有).
40. Symmetric 4,4'-(Piperidin-4-ylidene)methylene)bisphenol Derivatives as Novel Tunable Estrogen Receptor (ER) Modulators, Sato, M.; Ohta, K.; Kaise, A.; Aoto, S.; Endo, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1089–1094 (査読有).
- *41. BE360, a New Selective Estrogen Receptor Modulator, Produces Antidepressant and Antidementia Effects through the Enhancement of Hippocampal Cell Proliferation in Olfactory Bulbectomized Mice, Nakagawasai, O.; Nemoto, W.; Onogi, H.; Moriya, T.; Lin, J-R. Odaira, T.; Yaoita, F.; Ogawa, T.; Ohta, K.; Endo, Y.; Tan-No, K. *Behavioural Brain Research*, **2016**, *297*, 315–322 (査読有).
42. ERK5 Induces Ankrd1 for Catecholamine Biosynthesis and Homeostasis in Adrenal Medullary Cells., Obara, Y.; Nagasawa, R.; Nemoto, W.; Pellegrino, M.J.; Takahashi, M.; Habecker, B.A.; Stork, P.J.S.; Ichiyangi, O.; Ito, H.; Tomita, Y.; Ishii, K.; Nakahata, N. *Cell. Signal.*, **2016**, *28*, 177–189 (査読有).
43. Alterations in Behavioral Responses to Dopamine Agonists in Olfactory Bulbectomized Mice: Relationship to Changes in the Striatal Dopaminergic System, Takahashi, K.; Nakagawasai, O.; Nemoto, W.; Nakajima, T.; Arai, Y.; Hisamitsu, T.; Tan-No, K. *Psychopharmacology*, **2016**, *233*, 1311–1322 (査読有).
44. The Bisphosphonates Clodronate and Etidronate Exert Analgesic Effects by Acting on Glutamate-and/or ATP-Related Pain Transmission Pathways, Shima, K.; Nemoto, W.; Tsuchiya, M.; Tan-No, K.; Takano-Yamamoto, T.; Sugawara, S.; Endo, Y. *Biol. Pharm. Bull.*, **2016**, *39*, 770–777 (査読有).
45. Involvement of Spinal Angiotensin II System in Streptozotocin-Induced Diabetic Neuropathic Pain in Mice, Ogata, Y.; Nemoto, W.; Nakagawasai, O.; Yamagata, R.; Tadano, T.; Tan-No, K. *Mol. Pharmacol.*, **2016**, *90*, 205–213 (査読有).
46. Chondroitin Sulfate Attenuates Formalin-Induced Persistent Tactile Allodynia, Nemoto, W.; Yamada, K.; Ogata, Y.; Nakagawasai, O.; Onodera, K.; Sakurai, H.; Tan-No, K. *J. Pharmacol. Sci.*, **2016**, *131*, 275–278 (査読有).
47. Effects of Methylphenidate on the Impairment of Spontaneous Alternation Behavior in Mice Intermittently Deprived of REM Sleep, Niijima-Yaoita, F.; Nagasawa, Y.; Tsuchiya, M.; Arai, Y.; Tadano, T.; Tan-No, K. *Neurochem. Int.*, **2016**, *100*, 128–137 (査読有).
- *48. 睡眠や食習慣の乱れに起因した精神神経障害動物モデルの作製、八百板富紀枝 *YAKUGAKU ZASSHI*, **2016**, *136*, 895–904 (査読有).
49. 断続的なレム断眠負荷による病態動物モデルの作製、八百板富紀枝 *BIO Clinica*, **2016**, *31*, 993–995 (査読無).
- *50. Estrogenic Activity of Bis(4-hydroxyphenyl)methanes with Cyclic Hydrophobic Structure, Kojima, K.; Ogawa, T.; Kitao, S.; Sato, M.; Oda, A.; Ohta, K.; Endo, Y. *Bioorg. Med. Chem.*,

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

- 2015, 23, 6900–6911 (査読有).
- *51. Activation of RXR/PPAR γ Underlies Neuroprotection by Bexarotene in Ischemic Stroke, Certo, M.; Endo, Y.; Ohta, K.; Sakurada, S.; Bagetta, G.; Amantea, D. *Pharmacological Research*, **2015**, 102, 298–307 (査読有).
- *52. Design and Synthesis of Carborane-Containing Estrogen Receptor-Beta (ER β)-Selective Ligands, Ohta, K.; Ogawa, T.; Oda, A.; Kaise, A.; Endo, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2015**, 25, 4174–4178 (査読有).
- *53. Synthesis and Biological Evaluation of Novel *m*-Carborane-Containing Estrogen Receptor Partial Agonists as SERM Candidates, Ohta, K.; Ogawa, T.; Kaise, A.; Endo, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2015**, 25, 3213–3216 (査読有).
54. Structure–Activity Relationship Study of Diphenylamine-Based Estrogen Receptor (ER) Antagonists, Ohta, K.; Chiba, Y.; Kaise, A.; Endo, Y. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 23, 861–867 (査読有).
55. Involvement of p38 MAPK Activation Mediated through AT1 Receptors on Spinal Astrocytes and Neurons in Angiotensin II- and III-Induced Nociceptive Behavior in Mice, Nemoto, W.; Ogata, Y.; Nakagawasai, O.; Yaoita, F.; Tadano, T.; Tan-No, K. *Neuropharmacology*, **2015**, 99, 221–231 (査読有).
56. Liver Hydrolysate Attenuates the Sickness Behavior Induced by Concanavalin A in Mice, Nakagawasai, O.; Yamada, K.; Nemoto, W.; Sato, S.; Ogata, Y.; Miya, K.; Sakurai, H.; Tan-No, K. *J. Pharmacol. Sci.*, **2015**, 127, 489–492 (査読有).
57. The Intrathecal Administration of Losartan, an AT1 Receptor Antagonist, Produces an Antinociceptive Effect through the Inhibition of p38 MAPK Phosphorylation in the Mouse Formalin Test, Nemoto, W.; Ogata, Y.; Nakagawasai, O.; Yaoita, F.; Tadano, T.; Tan-No, K. *Neurosci. Lett.*, **2015**, 585, 17–22 (査読有).
- 「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」**
- *58. Sex-Based Differences in CD103+ Dendritic Cells Promote Female-Predominant Th2 Cytokine Production During Allergic Asthma, Masuda, C.; Miyasaka, T.; Kawakami, K.; Inokuchi, J.; Kawano, T.; Dobashi-Okuyama, K.; Takahashi, T.; Takayanagi, M.; Ohno, I. *Clin. Exp. Allergy.*, **2018**, in press (査読有).
59. Combined Treatment with D-Allose, Docetaxel and Radiation Inhibits the Tumor Growth in an In Vivo Model of Head and Neck Cancer, Hoshikawa, H.; Kamitori, K.; Indo, K.; Mori, T.; Kamata, M.; Takahashi, T.; Tokuda, M. *Oncol. Lett.*, **2018**, 15, 3422–3428 (査読有).
- *60. The Interplay between Neuroendocrine Activity and Psychological Stress-Induced Exacerbation of Allergic Asthma, Miyasaka, T.; Dobashi-Okuyama, K.; Takahashi, T.; Takayanagi, M.; Ohno, I. *Allergol. Int.*, **2018**, 67, 32–42 (査読有).
61. Antinociceptive Effect of Tebanicline for Various Noxious Stimuli-Induced Behaviours in Mice, Hayashi, T.; Katsuyama, S.; Orito, T.; Suzuki, T.; Sakurada, S. *Neurosci. Lett.*, **2017**, 638, 46–50 (査読有).
62. The Involvement of Spinal Release of Histamine on Nociceptive Behaviors Induced by Intrathecally Administered Spermine, Mizoguchi, H.; Watanabe, C.; Hayashi, T.; Iwata, Y.; Watanabe, H.; Katsuyama, S.; Hamamura, K.; Sakurada, T.; Ohtsu, H.; Yanai, K.; Sakurada, S. *Eur. J. Pharmacol.*, **2017**, 800, 9–15 (査読有).
63. Bergamot Essential Oil Attenuates Anxiety-Like Behaviour in Rats, Rombolà, L.; Tridico, L.; Scuteri, D.; Sakurada, T.; Sakurada, S.; Mizoguchi, H.; Avato, P.; Corasaniti, M.T.; Bagetta, G.; Morrone, L. A. *Molecules*, **2017**, 22, E614: 1–11 (査読有).
64. Opioids Resistance in Chronic Pain Management, Morrone, L.A.; Scuteri, D.; Rombolà, L.; Mizoguchi, H.; Bagetta, G. *Curr. Neuropharmacol.*, **2017**, 15, 444–456 (査読有).
- *65. Neuropsychiatry Phenotype in Asthma: Psychological Stress-Induced Alterations of the Neuroendocrine-Immune System in Allergic Airway Inflammation, Ohno, I. *Allergol. Int.*, **2017**, 66, S2–S8 (査読有).
- *66. The Interrelationship between Asthma and Brain Activities: Psychological Stress-Related Asthma as a New Asthma Phenotype, Ohno, I. *Arerugi.*, **2017**, 66, 153–160 (査読有).
67. ETosis-Derived DNA Trap Production in Middle Ear Effusion is a Common Feature of Eosinophilic Otitis Media, Ohta, N.; Ueki, S.; Konno, Y.; Hirokawa, M.; Kubota, T.; Tomioka-Matsutani, S.; Suzuki, T.; Ishida, Y.; Kawano, T.; Miyasaka, T.; Takahashi, T.; Suzuki, T.; Ohno, I.; Kakehata, S.; Fujieda, S.; *Allergol. Int.*, **2017**, in press (査読有).
68. Intrathecal Morphine-3-Glucuronide-Induced Nociceptive Behavior via δ_2 Opioid Receptors in

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

- the Spinal Cord, Komatsu, T.; Katsuyama, S.; Nagase, H.; Mizoguchi, H.; Sakurada, C.; Tsuzuki, M.; Sakurada, S.; Sakurada. T. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2016**, *140*, 68–74 (査読有).
69. Involvement of Spinal Glutamate in Nociceptive Behavior Induced by Intrathecal Administration of Hemokinin-1 in Mice, Watanabe, C.; Mizoguchi, H.; Bagetta, G.; Sakurada, S. *Neurosci. Lett.*, **2016**, *617*, 236–239 (査読有).
70. ラベンダーオイルの末梢局所皮下投与によるパクリタキセル誘発性末梢神経障害性疼痛抑制効果の検討、勝山 壮、音羽 亮、武井佐和子、櫻田 忍、倉本敬二、*日本未病システム学会雑誌*, **2016**, *22*, 47–53 (査読有).
71. Analgesic Effects of 1st Generation Anti-histamines in Mice, Takahashi, M.; Shima, K.; Tsuchiya, M.; Hagiwara, Y.; Mizoguchi, H.; Sakurada, S.; Sugawara, S.; Fujita, T.; Tadano, T.; Watanabe, M.; Fukumoto, S.; Endo, Y. *Biol. Pharm. Bull.*, **2016**, *39*, 620–624 (査読有).
72. Rational Basis for the Use of Bergamot Essential Oil in Complementary Medicine to Treat Chronic Pain, Rombolà, L.; Amantea, D.; Russo, R.; Adornetto, A.; Berliocchi, L.; Tridico, L.; Corasaniti, M.T.; Sakurada, S.; Sakurada, T.; Bagetta, G.; Morrone, L.A. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2016**, *16*, 721–728 (査読有).
- *73. The Involvement of Central Nervous System Histamine Receptors in Psychological Stress-Induced Exacerbation of Allergic Airway Inflammation in Mice, Miyasaka, T.; Okuyama-Dobashi, K.; Masuda, C.; Iwami, S.; Sato, M.; Mizoguchi, H.; Kawano, T.; Ohkawara, Y.; Sakurada, S.; Takayanagi, M.; Ohno, I. *Allergol. Int.*, **2016**, *65*, S38–S44 (査読有).
74. Human CD4⁺ CD8⁺ Invariant Natural Killer T Cells Promote IgG Secretion from B Cells Stimulated by Cross-Linking of Their Antigen Receptors, Miyasaka, T., Watanabe, Y., Akahori, Y., Miyamura, N., Ishii, K., Kinjo, Y., Miyazaki, Y., Liu, T.-Y., Uemura, Y. and Kawakami, K. *World Journal of Vaccines.*, **2016**, *6*, 34–41 (査読有).
- *75. CD8⁺ T Cells Mediate Female-Dominant IL-4 Production and Airway Inflammation in Allergic Asthma. Ito, C.; Okuyama-Dobashi, K.; Miyasaka, T.; Masuda, C.; Sato, M.; Kawano, T.; Ohkawara, Y.; Kikuchi, T.; Takayanagi, M.; Ohno, I. *PLoS One.*, **2015**, *10*, e0140808 (査読有).
76. ストレスによる喘息増悪の病態、宮坂智充、大野 勲、*喘息*, **2015**, *28*, 133–139 (査読有).
77. ストレス喘息; asthma nervosa から新たな喘息フェノタイプへ、大野 勲、宮坂智充、山内広平、中村 豊、*アレルギーの臨床*, **2015**, *35*, 62–65 (査読有).

<図書>

1. トワイクロス先生の緩和ケア処方薬 第2版、溝口広一(武田文和、鈴木 勉 監訳)、医学書院、**2017**、36 (p.581–593, p.595–617).
2. 疾患薬理学、溝口広一(成田 年 監修)、Neo Medical、**2016**、13 (p. 19–31).
3. Aromatherapy: Basic Mechanisms and Evidence Based Clinical Use, Watanabe, C.; Mizoguchi, H.; Sakurada, S. (Edited by Bagetta, G.; Cosentino, M.; Sakurada, T.), CRC Press, **2015**, 18 (p.251–268).

<学会発表>

「研究テーマ1. 新規がん分子標的治療薬の創製」

- *1. ベンゾオキサゾール骨格を有するセスキテルペン ナキジノール A 及び B の合成、武田由貴、加藤武、熱海 秀、成田紘一、加藤 正、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月.
2. 海洋天然物 Cristaxenicin A および Plumisclerin A の合成研究、Noel Sayar、中井啓陽、吉村祐一、渡邊一弘、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月.
3. 海洋由来ジテルペン系天然物 Cristaxenicin A の合成研究、中井啓陽、Noel Sayar、吉村祐一、渡邊一弘、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月.
4. 海洋性ジテルペノイド 9-デオキシキセニアラクトール C の合成研究、渡邊一弘、高橋央宜、吉村祐一、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月.
- *5. パラジウム触媒を用いたイナミドの位置選択的炭素炭素結合形成反応、若松秀章、池内麻衣、吉村祐一、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月.
6. 抗がん活性を有する 9-デオキシキセニアラクトール C の合成研究: キセニアラクトール骨格の構築、渡邊一弘、高橋央宜、吉村祐一、加藤 正、第 47 回複素環化学討論会、高知、2017 年 10 月.
7. ベンゾオキサゾール環を有するセスキテルペン ナキジノール B の合成研究、武田由貴、加藤武、熱海 秀、成田紘一、渡邊一弘、吉村祐一、加藤 正、第 56 回日本薬学会東北支部大会、青森、2017 年 10 月.
8. 海洋由来ジテルペノイド系天然物 Cristaxenicin A の合成研究、中井啓陽、Noel Sayar、吉村祐一、渡邊一弘、第 56 回日本薬学会東北支部大会、青森、2017 年 10 月.

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

9. 多標的キナーゼ阻害薬としてのテルペノイド類化合物の同定とその特徴、近松園子、西條 憲、今井 源、成田紘一、加藤 正、石岡千加史、第 76 回日本癌学会学術総会、横浜、2017 年 9 月。
10. 多標的キナーゼ阻害薬としてのテルペノイド類化合物の同定、近松園子、西條 憲、成田紘一、加藤 正、石岡千加史、第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会、福岡、2017 年 6 月。
11. 5-ヒドロキシナフトオキサゾール天然物 サルビアミン E および F の全合成、成田紘一、藤崎成美、佐久間裕太、加藤 正、日本薬学会第 137 年会、仙台、2017 年 3 月。
12. カンナビノイド受容体アゴニスト活性を有するフェルギニン B の全合成、加藤友哉、成田紘一、加藤 正、日本薬学会第 137 年会、仙台、2017 年 3 月。
13. セスキテルペンベンゾオキサゾール骨格を有するナキジノール A の合成研究、武田由貴、加藤武、熱海 秀、成田紘一、加藤 正、日本薬学会第 137 年会、仙台、2017 年 3 月。
- *14. イナミドを基質としたパラジウム触媒による炭素炭素結合形成反応、若松秀章、石井彩香、菊池洋平、高橋彩乃、柳澤里佳、木村 翔、大澤直央、名取良浩、吉村祐一、第 64 回有機金属化学討論会、仙台、2017 年 9 月。
- *15. 2'-5'結合を有する環状ジヌクレオチドの合成研究、若生有未、名取良浩、若松秀章、吉村祐一、日本薬学会第 137 年会、仙台、2017 年 3 月。
16. CYP 遺伝子発現作用に及ぼす健康食品の影響、渡邊夢実、熊谷 健、佐々木崇光、永田 清、フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー、仙台、2017 年 9 月。
17. CYP3A4 遺伝子の新規転写活性化について、渡辺孝樹、小田桐玲生、荒津祐輔、佐々木崇光、進藤佐和子、熊谷 健、永田 清、フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー、仙台、2017 年 9 月。
- *18. レチノイン酸の低濃度測定可能な CYP26A1 遺伝子レポーターアッセイ系の構築、森 謙太、鈴木裕之、塩谷安奈里、佐々木崇光、進藤佐和子、熊谷 健、永田 清、フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー、仙台、2017 年 9 月。
19. 薬と健康食品との相互作用、永田 清、フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー、仙台、2017 年 9 月。
20. PXR が関わるおかしな P450 誘導、永田 清、平成 29 年度内外環境応答・代謝酵素研究会、福岡、2017 年 9 月。
21. 同一 PXR 結合配列を介した異なる CYP3A4 誘導機序について、荒津祐輔、小田桐玲生、渡辺孝樹、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清、第 56 回日本薬学会東北支部大会、青森、2017 年 10 月。
22. HDAC/PI3K 二重阻害剤デブシペプチド類化合物のヒト軟部肉腫細胞に対する抗腫瘍効果の評価、西條 憲、成田紘一、加藤 正、石岡千加史、第 75 回日本癌学会学術総会、横浜、2016 年 10 月。
23. 海洋天然物シクロスポンジアキノン-1 及び類縁物質の全合成、武田由貴、成田紘一、加藤 正、第 55 回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016 年 9 月。
24. ナフトオキサゾール骨格を有するサルビアミン F の全合成、成田紘一、藤崎成美、佐久間裕太、加藤 正、第 55 回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016 年 9 月。
25. ヒト軟部肉腫細胞に対する HDAC/PI3K 二重阻害剤としてのデブシペプチド類化合物の抗腫瘍効果の検討、西條 憲、成田紘一、加藤 正、石岡千加史、第 20 回日本がん分子標的治療学会、別府、2016 年 5 月。
26. Total Synthesis of Bicyclic Depsipeptide Natural Products and Evaluation of Their Biological Activity, Koichi Narita, Tadashi Katoh, French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (FJS 2016), Tokyo, Japan, May, 2016
27. ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤 FK228 類縁体合成、成田紘一、松原圭介、加藤 正、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月。
28. 大環状デブシペプチド類天然物 FR-901375 の全合成、加藤友哉、成田紘一、加藤 正、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月。
29. 生合成仮説を基軸とした(+)-リファガールの全合成、渡辺拓実、神島堯明、菊地拓也、成田紘一、加藤 正、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月。
30. 抗腫瘍活性を有するシクロスポンジアキノン-1 の全合成、武田由貴、成田紘一、加藤 正、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月。
- *31. 4'-フルオロメチルスタブジンの合成研究、伊藤恭平、名取良浩、菅野裕也、齋藤華子、若松秀章、齋藤有香子、吉村祐一、第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム、つくば、2016 年 11 月-12 月。
32. ペプチド構造を有する有機分子触媒を用いた不斉反応の開発、阿部美保、若松秀章、名取良浩、吉村祐一、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、静岡、2016 年 11 月。
33. エニナミドを基質とする閉環メタセシスの新たなアプローチ、若松秀章、高橋将典、諏訪純一、小椋玲奈、吉村祐一、第 46 回複素環化学討論会、金沢、2016 年 9 月。
34. イミノ糖を含む複素環化合物の合成とその生物活性評価、名取良浩、第 15 回化学系若手研究者セ

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

- ミナー、仙台、2016年10月。
35. 2-デオキシ-2-フルオロフコースの合成研究、名取良浩、草野宏光、顧 建国、吉村祐一、第55回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016年9月。
 36. イリジウム触媒を用いた含窒素複素環の構築法の開発、名取良浩、菊地俊輔、長岡杏花、曾雌歩実、吉村祐一、第55回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016年9月。
 37. 極長鎖 GM3 分子種による慢性炎症惹起メカニズム、狩野裕考、郷 慎司、新田昇大、ヴェイロンルーカス、カッタニオ アンナ、レティツザ マリレナ、名取良浩、吉村祐一、安藤弘宗、石田秀治、樺山一哉、下山敦史、深瀬浩一、チャンパ マリア、マウリ ラウラ、プリネッティ アレッサンドロ、ソニーノ サンドロ、鈴木明身、井ノ口仁一、第89回日本生化学会、仙台、2016年9月。
 38. 内因性リガンドとしての極長鎖 GM3 ガングリオシドによる慢性炎症惹起機構、狩野裕考、郷 慎司、新田昇大、ヴェイロンルーカス、カッタニオ アンナ、レティツザ マリレナ、名取良浩、吉村祐一、安藤弘宗、石田秀治、樺山一哉、下山敦史、深瀬浩一、チャンパ マリア、マウリ ラウラ、プリネッティ アレッサンドロ、ソニーノ サンドロ、鈴木明身、井ノ口仁一、第58回日本脂質生化学会、秋田、2016年6月。
 39. 超原子価ヨウ素とジフェニルジセレニドを用いた分子内エーテル環化反応、須玉夏海、斎藤有香子、名取良浩、吉村祐一、日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月。
 40. 二元機能型トリペプチド有機分子触媒を用いた不斉ディールスアルダー反応、阿部美保、若松秀章、吉村祐一、日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月。
 41. イナミドを基質とした Mizoroki-Heck 型反応、若松秀章、柳澤里佳、木村 翔、大澤直央、名取良浩、吉村祐一、日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月。
 42. ピロリジン型イミノ糖を基盤とした新規 GCase 高親和性リガンドのデザインとファーマコロジカルシヤベロン効果について、加藤 敦、山本亜里紗、友原啓介、足立伊佐雄、渡邊靖香、名取良浩、吉村祐一、中込 泉、広野修一、日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月。
 - *43. 2'-5' 連結型環状ジヌクレオチドの合成研究、若生有未、名取良浩、若松秀章、吉村祐一、日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月。
 44. ヒト肝 P450 発現模倣細胞(Ad-P450 細胞)を利用した薬物代謝評価、佐々木 崇光、佐藤 裕、熊谷 健、吉成 浩一、永田 清、第23回 HAB 研究機構 学術年会、つくば、2016年5月。
 45. ACTIVATION OF P38 MAPK BY CLOTRIMAZOLE ENHANCES THE TRANSCRIPTION OF HUMAN MRP3 THROUGH A NOVEL TRANSCRIPTIONAL ELEMENT, Takamitsu Sasaki, Keita Inami, Takeshi Kumagai, Kouichi Yoshinari, Kiyoshi Nagata, 11TH International ISSX meeting, Busan, Korea, 2016, June.
 46. 健康食品による薬物代謝 P450 活性阻害の網羅的評価、永田 清、佐藤 裕、熊谷 健、佐々木崇光、フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー、東京、2016年9月。
 47. 多環芳香族炭化水素による CYP2D6 発現誘導機構の解析、稲見敬太、佐々木崇光^a、熊谷 健、吉成浩一^a、永田 清、H28 度内外環境応答・代謝酵素研究会、静岡、2016年9月。
 - *48. CYP26A1 レポーター遺伝子発現ウイルスを用いた低濃度下におけるレチノイン酸合成・代謝酵素活性阻害評価系の検討、塩谷安奈里、渡邊美智子、渡辺郁実、角田駿哉、若生俊也、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清、H28 度内外環境応答・代謝酵素研究会、静岡、2016年9月。
 49. CYP3A4 遺伝子の基本的転写活性化に関わる新規シスエレメントの探索、小田桐玲生、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清、H28 度内外環境応答・代謝酵素研究会、静岡、2016年9月。
 - *50. CYP26A1 レポーター遺伝子発現ウイルスを用いたレチノイン酸の誘導評価、塩谷安奈里、渡邊美智子、渡辺郁実、角田駿哉、若生俊也、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清、第55回日本薬学会東北支部大会、福島、2016年9月。
 51. CYP3A4 遺伝子転写活性化に関わる新規シスエレメントの探索、小田桐玲生、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清、第55回日本薬学会東北支部大会、福島、2016年9月。
 52. デブシペプチド類天然物の全合成および生物活性評価、成田紘一、加藤友哉、加藤 正、第33回メディスナルケミストリーシンポジウム、千葉、2015年、11月
 53. 選択的 PI3K α 阻害活性物質(+)-リファガールの全合成、菊地拓也、神島堯明、成田紘一、加藤 正、第41回反応と合成の進歩シンポジウム、大阪、2015年10月。
 54. 有機化学教育(講義、実習、研究)の活性化に向けての本学の取組み—東北薬科大学を例にして—、加藤 正、第10回有機化学系教科担当教員会議(薬学教育協議会主催)、大阪、2015年10月。
 55. デブシペプチド類縁体の PI3K 阻害剤としての特性に関する検討、西條 憲、成田紘一、下平秀樹、加藤 正、石岡千加史、第74回日本癌学会学術総会、名古屋、2015年10月。
 56. 生合成仮説を基軸とした(+)-リファガールの全合成研究、渡辺拓実、神島堯明、菊地拓也、成田紘一、加藤 正、第54回日本薬学会東北支部大会、矢巾町、2015年9月。
 57. 大環状デブシペプチド類天然物 FR-901375 の全合成、加藤友哉、成田紘一、加藤 正、第54回日本薬学会東北支部大会、矢巾町、2015年9月。

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

58. デブシペプチド類縁体の PI3K 阻害活性についての検討、李 仁、西條 憲、下平秀樹、成田紘一、加藤 正、石岡千加史、第 19 回日本がん分子標的治療学会、松山、2015 年 6 月。
59. PTP1B 阻害活性を有するダイシダバロン A, B および C の全合成、成田紘一、福井友理恵、佐藤江里、安達剛史、加藤 正、第 26 回万有仙台シンポジウム、仙台、2015 年 6 月。
60. 1-*C-m*-ブチル-*L*-イミノフラノース誘導体の触媒的不斉合成と酵素阻害活性評価、佐久間俊嘉、名取良浩、中川進平、加藤 敦、足立伊佐雄、吉村祐一、第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム、千葉、2015 年 11 月。
- *61. イナミドを基質とした Mizoroki-Heck 型反応とスチルベン誘導体の合成、若松秀章、大澤直央、柳澤里佳、木村 翔、名取良浩、吉村祐一、第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、大阪、2015 年 10 月。
- *62. 4' 位に硫黄が置換した 3'-デオキシヌクレオシドの合成研究、安達桃子、伊藤文、名取良浩、若松秀章、吉村祐一、第 54 回日本薬学会東北支部大会、盛岡、2015 年 9 月。
- *63. スタブジン誘導体の合成研究、伊藤恭平、菅野裕也、齋藤華子、若松秀章、名取良浩、齋藤有香子、吉村祐一、第 54 回日本薬学会東北支部大会、盛岡、2015 年 9 月。
64. サイクリン依存性キナーゼ 1 (Cdk1) が CYP2D6 及び CYP3A4 遺伝子発現に及ぼす影響の解析、稲見敬太、佐々木崇光、中島菜月、小野 緑、熊谷 健、永田 清、H27 度内外環境応答・代謝酵素研究会、旭川、2015 年 7 月。
65. 薬物代謝酵素発現細胞及び誘導評価細胞を用いた薬物性肝障害研究について、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、2015 年 6 月。
66. レポーター遺伝子導入細胞株を用いた健康食品による CYP1A1/1A2 誘導の網羅的評価、永田清、佐々木崇光、熊谷 健、フォーラム 2015 衛生薬学・環境トキシコロジー、神戸、2015 年 9 月。
67. レチノイン酸代謝酵素 CYP26 の活性阻害評価系構築、新井 悠、佐々木崇光、稲見敬太、佐藤裕、熊谷 健、吉成浩一、永田 清、第 54 回日本薬学会東北支部大会、岩手、2015 年 9 月。
68. Profiles of Immune Cells and Reproduction of Immune-Mediated Drug-Induced Injury, Yasuyuki Fujisaka, Yasuteru Kondo, Takamitsu Sasaki, Takayuki Kogure, Jun Inoue, Yu Nakagome, Yuuta Wakui, Tomoaki Iwata, Tatsuki Morosawa, Teruyuki Umetu, Hiroyuki Suzuki, Hiroaki Yamaguchi, Nariyasu Mano, Kiyoshi Nagata, Tooru Shimosegawa, American College of Gastroenterology 2015 annual scientific meeting, Honolulu, Hawaii, 2015, October.
69. Profiles of Immune in Peripheral Blood and Reproduction of Immune-Mediated Drug-Induced Injury *In Vitro*, Yasuyuki Fujisaka, Yasuteru Kondo, Takayuki Kogure, Jun Inoue, Yu Nakagome, Tomoaki Iwata, Tatsuki Morosawa, Teruyuki Umetu, Hiroyuki Suzuki, Hiroaki Yamaguchi, Takamitsu Sasaki, Nariyasu Mano, Kiyoshi Nagata, Tooru Shimosegawa, 第 19 回日本肝臓学会、東京、2015 年 10 月。
70. シトクロム P450 3A4 と UDP-グルクロン酸転移酵素 1A7 の生細胞内でのタンパク質相互作用: 機能的相互作用および蛍光共鳴移動 (FRET) 解析、江越菜月、木下亨佑、古葉弘樹、生城真一、永田清、山添 康、Peter I Mackenzie、山田英之、石井祐次、日本薬物動態学会第 30 回年会、東京、2015 年 11 月。
71. ヒト肝細胞における P450 活性を模倣した細胞評価系の構築、佐藤 裕、佐々木崇光、新井 悠、熊谷 健、永田 清、日本薬物動態学会第 30 回年会、東京、2015 年 11 月。

「研究テーマ 2. 老年性神経系疾患(老人性認知症、高齢者うつ病)改善薬の開発」

72. 身体疲労モデルマウスにおける酵素分解サバペプチドの効果、中川西修、佐久間若菜、石澤大輔、根本 互、松本 聡、只野 武、丹野 孝一、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月。
73. 神経障害性疼痛に対するコンドロイチン硫酸の抑制効果、根本 互、山田耕太郎、中川西修、小湊佳輝、千葉聖斗、山縣涼太、櫻井英知、丹野孝一、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月。
74. 嗅球摘出マウスにおけるメマンチンの抗うつ効果とその作用機序、高橋浩平、中川西修、根本 互、小平貴代、佐久間若菜、丹野孝一、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月。
- *75. 長期粉末食飼育がマウスの情動発達に及ぼす影響について、八百板富紀枝、今泉宏紀、川浪啓豪、土谷昌広、只野 武、丹野孝一、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018 年 3 月。
- *76. 卵巣摘出マウスのうつ様行動に対する新規選択的エストロゲン受容体モジュレーター BE360 の効果、佐久間若菜、中川西修、根本 互、小平貴代、小川卓巳、太田公規、遠藤泰之、只野 武、丹野孝一、第 21 回活性アミンに関するワークショップ、京都、2017 年 8 月。
- *77. Structural Differences of the Ligand Binding Pockets between Estrogen Receptor-Alpha and Beta, Koichi Kato, Kenichiro Fujii, Tomoki Nakayoshi, Yurie Watanabe, Shuichi Fukuyoshi, Kiminori Ohta, Yasuyuki Endo, Noriyuki Yamaotsu, Shuichi Hirono, Eiji Kurimoto, Akifumi Oda, XXIX IUPAP Conference on Computational Physics, CCP2017, Paris, 2017 年 7 月。
- *78. Hydrophobicity and Electronic Effects of Carborane for Application in Medicinal Drug Design (invited lecture), Yasuyuki Endo, Keisuke Yamamoto, Kiminori Ohta, Hiroto Yamazaki, Asako Kaise, 16th

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

- International Meeting on Boron Chemistry (IMEBORON XVI), Hong Kong, 2017年7月.
- *79. カルボラン含有非ステロイド型 2-methoxyestradiol 誘導体の抗腫瘍活性、皆瀬麻子、太田公規、遠藤泰之、日本ケミカルバイオロジー学会第12回年会、札幌、2017年6月.
80. フェニルアゾトロポロン誘導体のキサンチンオキシダーゼ阻害活性とそのメカニズム解析、佐藤大輔、氣仙拓也、太田公規、遠藤泰之、日本薬学会第137年会、仙台、2017年3月.
81. Wieland-Miescher ケトン誘導体の加溶媒分解条件下における協奏的骨格転位反応、猪股浩平、遠藤泰之、日本薬学会第137年会、仙台、2017年3月.
82. 新規 SERD 化合物の探索:カルボラン含有 ERリガンドによる ER ダウンレギュレーション、皆瀬麻子、吉見友弘、太田公規、遠藤泰之、日本薬学会第137年会、仙台、2017年3月.
83. 脊髄疼痛伝達機構における Angiotensin II の役割に関する行動および分子薬理学的研究、根本 互、第39回東北薬学セミナー、仙台、2017年12月.
84. 断続的レム断眠ストレス負荷誘発性衝動性様症状における海馬ノルアドレナリン神経系の関与、八百板富紀枝、川浪啓豪、今泉宏紀、柴田 楓、菅原 彩、只野 武、丹野孝一、第56回日本薬学会東北支部大会、青森、2017年10月.
85. 嗅球摘出マウスにおけるメマンチンの海馬 CREB-BDNF 系を介する抗うつ効果、高橋浩平、中川西修、根本 互、小平貴代、丹野孝一、第68回日本薬理学会北部会、山形、2017年9月.
- *86. 長期粉末食飼育誘発性低不安行動におけるグルココルチコイド受容体およびノルアドレナリン神経系の関与、八百板富紀枝、小澤美英由、遠藤夕里、土谷昌広、荒井裕一朗、只野 武、丹野孝一、第68回日本薬理学会北部会、山形、2017年9月.
87. スレプトゾチン誘発性1型糖尿病マウスにおけるアンジオテンシン(1-7)の抗アロディニア作用、山縣涼太、根本 互、小瀧佳輝、中川西修、丹野孝一、第68回日本薬理学会北部会、山形、2017年9月.
88. Activation of AMP-Activated Protein Kinase Induces Anti-Depressant Like Effect in Olfactory Bulbectomized Mice, Takayo Odaira, Osamu Nakagawasai, Wataru Nemoto, Kohei Takahashi, Wakana Sakuma, Ryotaro Ono, Koichi Tan-No, 第60回日本神経化学会、仙台、2017年9月.
89. 海馬 AMPK 活性化による抗うつ作用メカニズムについて、小平貴代、中川西修、根本 互、高橋浩平、佐久間若菜、小野涼太郎、丹野孝一、生体機能と創薬シンポジウム2017、京都、2017年8月.
90. 1型糖尿病モデルマウスにおける神経障害性疼痛に対するアンジオテンシン(1-7)の抑制効果、山縣涼太、根本 互、小瀧佳輝、中川西修、丹野孝一、生体機能と創薬シンポジウム2017、京都、2017年8月.
- *91. 神経発達障害仮説に基づいた統合失調症モデル動物作製の試み、中川西修、第16回生物化学若手研究者セミナー、仙台、2017年7月.
92. 嗅球摘出マウスのうつ様行動に対するメマンチンの効果、高橋浩平、中川西修、根本 互、小平貴代、丹野孝一、日本薬学会第137年会、仙台、2017年3月.
93. 断続的レム断眠負荷誘発性交替率低下に対するメチルフェニデートの効果、八百板富紀枝、永澤佑佳、土谷昌広、荒井裕一朗、只野 武、丹野孝一、日本薬学会第137年会、仙台、2017年3月.
94. 嗅球摘出マウスの精神機能障害に対する肝臓水解物の効果:海馬 AMP 活性化プロテインキナーゼの関与について、中川西修、山田耕太郎、小平貴代、佐久間若菜、根本 互、櫻井英知、丹野孝一、日本薬学会第137年会、仙台、2017年3月.
95. AMPK 活性化剤である AICAR は抗うつ作用をもたらす、小平貴代、中川西修、根本 互、佐久間若菜、丹野孝一、第90回日本薬理学会年会、長崎、2017年3月.
96. 嗅球摘出マウスの認知機能障害に対するアリピプラゾールの効果、高橋浩平、中川西修、根本 互、小平貴代、荒井裕一朗、久光 正、丹野孝一、第90回日本薬理学会年会、長崎、2017年3月.
97. アンジオテンシン(1-7)は糖尿病性神経障害性疼痛を抑制する、小瀧佳輝、根本 互、中川西修、丹野孝一、第90回日本薬理学会年会、長崎、2017年3月.
98. アンジオテンシン III 誘発性侵害刺激行動に対するアンジオテンシン(1-7)の抑制作用について、根本 互、中川西修、丹野孝一、第90回日本薬理学会年会、長崎、2017年3月.
99. 嗅球摘出マウスのうつ様行動に対する Angiotensin 変換酵素阻害薬 Captopril の効果、小野涼太郎、中川西修、小平貴代、佐久間若菜、根本 互、丹野孝一、第26回神経行動薬理若手研究者の集い、福岡、2017年3月.
100. フェニルアゾトロポロン誘導体のキサンチンオキシダーゼ阻害活性、佐藤大輔、氣仙拓也、太田公規、遠藤泰之、第34回メディスナルケミストリーシンポジウム、つくば、2016年11月.
101. メカニズムに着目したカフェイン酸誘導体のアミロイドβ凝集阻害活性評価、田口莉帆、高橋倫人、畑山晃輝、太田公規、橋友理香、関 千草、中野博人、遠藤泰之、徳樂清孝、上井幸司、第34回メディスナルケミストリーシンポジウム、つくば、2016年11月.
102. ホウ素クラスターを中心骨格とする新規選択的エストロゲン受容体抑制薬(SERD)の開発、皆瀬麻子、吉見友弘、太田公規、遠藤泰之、第34回メディスナルケミストリーシンポジウム、つくば、2016年11月.

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

103. ランダムスクリーニングから見出されたトロポロン誘導体の多様な生物活性、太田公規、佐藤友紀、皆瀬麻子、遠藤泰之、第55回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016年9月。
104. キサンチンオキシダーゼ阻害活性を示すフェニルアゾトロポロン誘導体の探索、佐藤大輔、氣仙拓也、太田公規、遠藤泰之、第55回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016年9月。
105. 新規 XO 阻害剤の定量的構造活性相関と結合様式の解析、太田公規、佐藤 匠、石井康博、遠藤泰之、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月。
106. カルボラン含有グリセロール誘導体の抗アンドロゲン活性、皆瀬麻子、太田公規、小田彰史、遠藤泰之、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月。
107. 7員環含有 Wieland-Miescher ケトン誘導体における新規骨格転位反応、猪股浩平、遠藤泰之、日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月。
108. Long-Term Feeding on Powdered Food Causes Hyperglycemia and Signs of Systemic Illness in Mice, Hiroyuki Yoneda, Masahiro Tsuchiya, Fukie Nijjima-Yaoita, Shinobu Tsuchiya, Yoshihiro Hagiwara, Keiichi Sasaki, Shunji Sugawara, Yasuo Endo, Koichi Tan-No, Makoto Watanabe, International Conference on Food for Health in Niigata 2016, 新潟、2016 年 11 月。
109. ニューロン新生マーカー・BrdU の脳内分布における拡散型ヌクレオシドトランスポーター1 の役割の解明、木村準也、吉田寛伸、竹生田淳、Bastos Gilmara、鈴木登紀子、吉川雄朗、根本 互、中川西修、丹野孝一、谷内一彦、平沢典保、守屋孝洋、第 67 回日本薬理学会北部会、札幌、2016 年 9 月。
110. 断続的断眠ストレス負荷誘発性交替行動障害における海馬誘導型一酸化窒素合成酵素の関与、八百板富紀枝、永澤佑佳、土谷昌広、荒井裕一朗、只野 武、丹野孝一、第 67 回日本薬理学会北部会、札幌、2016 年 9 月。
111. 嗅球摘出マウスにおける線条体 Dopamine 受容体機能変化とそれに及ぼす抗うつ薬の影響、高橋浩平、中川西修、根本 互、菊地恵理、佐久間若菜、小平貴代、丹野孝一、第 67 回日本薬理学会北部会、札幌、2016 年 9 月。
112. 過敏性腸症候群モデルの消化器症状におけるアドレナリン $\alpha 2$ 受容体サブタイプの関与、八百板富紀枝、村上裕樹、柴田 楓、菅原 彩、只野 武、丹野孝一、第 55 回日本薬学会東北支部大会、郡山、2016 年 9 月。
113. 1 型糖尿病モデルマウスの機械的アロディニアにおける脊髄内アンジオテンシン II 系の関与、山縣涼太、根本 互、小瀧佳輝、中川西修、八百板富紀枝、丹野孝一、生体機能と創薬シンポジウム 2016、仙台、2016 年 8 月。
- *114. 更年期障害モデルマウスのうつ状態に対する新規選択的エストロゲン受容体モジュレーター-BE360 の効果、佐久間若菜、中川西修、根本 互、小瀧佳輝、八百板富紀枝、小川卓巳、太田公規、遠藤泰之、丹野孝一、生体機能と創薬シンポジウム 2016、仙台、2016 年 8 月。
115. 脊髄疼痛伝達機構におけるアンジオテンシン II の役割、根本 互、小瀧佳輝、丹野孝一、生体機能と創薬シンポジウム 2016、仙台、2016 年 8 月。
- *116. 精神疾患モデル動物作製とその発現機序の解明、中川西修、生体機能と創薬シンポジウム 2016、仙台、2016 年 8 月。
117. スカブロニン G-メチルエステルの認知障害改善作用とその機序について、小平貴代、中川西修、林嘉蓉、根本 互、佐久間若菜、小原祐太郎、小早川優、中田雅久、丹野孝一、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016、仙台、2016 年 8 月。
118. うつ病モデルマウスの脳内ドパミン神経機能変化について、中川西修、高橋浩平、根本 互、菊地恵理、佐久間若菜、八百板富紀枝、荒井裕一朗、只野 武、丹野孝一、第 20 回活性アミンに関するワークショップ、筑波、2016 年 8 月。
119. カルボラン含有 2-methoxyestradiol 誘導体の細胞増殖抑制作用とメカニズム解析、皆瀬麻子、太田公規、遠藤泰之、第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム、千葉、2015 年 11 月。
120. 新規チオフェン含有エストロゲン受容体制御化合物の開発、青砥沙也加、田口 史、皆瀬麻子、太田公規、遠藤泰之、第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム、千葉、2015 年 11 月。
121. トリアジン構造を有する新規キサンチンオキシダーゼ阻害剤の創製、太田公規、佐藤 匠、石井康博、遠藤泰之、第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム、千葉、2015 年 11 月。
122. 新規カルボラン含有医薬化合物創製への挑戦、皆瀬麻子、太田公規、遠藤泰之、第 54 回日本薬学会東北支部大会、盛岡、2015 年 9 月。
123. パナナ型構造を持つエストロゲン受容体リガンドにおけるアゴニスト-アンタゴニストバランスの制御、太田公規、皆瀬麻子、遠藤泰之、日本ケミカルバイオロジー学会 第 10 回年会、仙台、2015 年 6 月。
124. エストロゲン代謝物を基にデザインした球状ホウ素クラスター含有新規抗腫瘍性化合物の開発とメカニズム解析、皆瀬麻子、太田公規、遠藤泰之、日本ケミカルバイオロジー学会 第 10 回年会、仙台、2015 年 6 月。
125. ホルマリン誘発性アロディニアに対するコンドロイチン硫酸の効果、根本 互、山田耕太郎、中川西

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

- 修、小野寺甲仁、小瀧佳輝、櫻井英知、丹野孝一、日本薬学会第136年会、横浜、2016年3月
126. アンジオテンシンIIが関わる病態とその治療薬の薬理、丹野孝一、第28回東北薬科大学生涯教育講演会、仙台、2015年10月
- *127. 長期粉末食飼育誘発性マウス異常行動に対するメチルフェニデートの効果、藤巻玲香、八百板富紀枝、佐々木貴史、土谷昌広、荒井裕一朗、根本 互、中川西修、只野 武、丹野孝一、第54回日本薬学会東北支部大会、盛岡、2015年9月。
128. 過敏性腸症候群モデルの消化器症状における腸管 α 2cアドレナリン受容体の関与、武藤正通、八百板富紀枝、村上裕樹、根本 互、中川西修、只野 武、丹野孝一、第54回日本薬学会東北支部大会、盛岡、2015年9月。
129. 断続的断眠ストレス負荷誘発性情動行動障害に対するADHD治療薬の効果、八百板富紀枝、永澤佑佳、土谷昌広、荒井裕一朗、根本 互、中川西修、只野 武、丹野孝一、第66回日本薬理学会北部会、富山、2015年9月。
130. 脊髄疼痛伝達機構におけるAng IIIの役割、根本 互、小瀧佳輝、中川西修、八百板富紀枝、只野武、丹野孝一、第66回日本薬理学会北部会、富山、2015年9月。
131. 有痛性糖尿病性ニューロパチーにおける脊髄アンジオテンシン系の関与、小瀧佳輝、根本 互、中川西修、八百板富紀枝、只野 武、丹野孝一、第66回日本薬理学会北部会、富山、2015年9月。
132. 有痛性糖尿病性神経障害における脊髄アンジオテンシンIIの関与、小瀧佳輝、根本 互、中川西修、八百板富紀枝、只野 武、丹野孝一、生体機能と創薬シンポジウム2015、船橋、2015年8月。
133. スカプロニンGメチルエステルは認知障害やうつ様症状を海馬の神経新生促進作用により改善する、林嘉蓉、中川西修、根本 互、小原祐太郎、八百板富紀枝、荒井裕一朗、只野 武、小早川優、中田雅久、丹野孝一、第19回活性アミンに関するワークショップ、いわき、2015年8月。
134. The Effects of Liver Hydrolysate on Physical Fatigue and Sickness Behavior, Kotaro Yamada, Osamu Nakagawasai, Wataru Nemoto, Hidetomo Sakurai, Koichi Tan-No, 12th Asian Congress of Nutrition, 横浜、2015年5月。
- 「研究テーマ3. 難治性疼痛に対する緩和医療法の確立」**
- *135. 炎症性疼痛下における各種麻薬性鎮痛薬における鎮痛効果とその耐性形成能、込山麻美、溝口 広一、渡辺千寿子、音羽 亮、櫻田 忍、第90回日本薬理学会年会、長崎、2017年3月。
- *136. Amidino-TAPAの神経障害性疼痛に対する有効性、溝口 広一、渡辺千寿子、音羽 亮、櫻田 忍、第4回包括的緩和医療科学学術研究会・第5回Tokyo疼痛緩和次世代研究会合同研究会、東京、2017年8月。
- *137. Effectiveness of amidino-TAPA against morphine-resistant neuropathic pain、溝口 広一、渡辺千寿子、音羽 亮、櫻田 忍、第60回日本神経化学会大会、仙台、2017年9月。
138. 難治性掻痒症治療薬nalfurafineの末梢性抗掻痒作用、音羽 亮、渡辺千寿子、長瀬 博、櫻田 忍、溝口 広一、第68回日本薬理学会北部会、山形、2017年9月。
- *139. 炎症性疼痛制御におけるmethadoneの特異的作用、込山麻美、渡辺千寿子、音羽 亮、櫻田 忍、溝口 広一、第68回日本薬理学会北部会、山形、2017年9月。
140. Possible involvement of CD103+ dendritic cells in female-predominant Th2 priming in asthma. MIYASAKA Tomomitsu, MASUDA Chiaki, KAWAKAMI Kaori, INOKUCHI Jin-ichi, KAWANO Tasuku, TAKAYANAGI Motoaki, TAKAHASHI Tomoko, OHNO Isao、第46回日本免疫学会学術集会、仙台、2017年12月。
141. Influence of sex-related difference in dendritic cells on female-predominant Th2 cytokine production in asthma. Tomomitsu Miyasaka, Chiaki Masuda, Kaori Kawakami, Tasuku Kawano, Jin-ichi Inokuchi, Tomoko Takahashi, Motoaki Takayanagi, Isao Ohno. The 27th Congress of Interasma Japan / North Asia, Kumamoto, 2017, October.
- *142. Early life stress increased the risk of adult-onset asthma through the inhibition of the development of respiratory tolerance in a murine model. Tasuku Kawano, Ryusuke Ouchi, Tomomitsu Miyasaka, Yuichi Ohkawara, Motoaki Takayanagi, Tomoko Takahashi, Isao Ohno. The 27th Congress of Interasma Japan / North Asia, Kumamoto, 2017, October.
143. Involvement of sex-related functions of dendritic cells in female-predominant allergic inflammation in asthma. Chiaki Masuda, Tomomitsu Miyasaka, Kaori Dobashi-Okuyama, Tasuku Kawano, Inokuchi Jin-ichi, Tomoko Takahashi, Motoaki Takayanagi, Isao Ohno. The 11th International Conference on Allergy, Asthma & Clinical Immunology, Edinburgh, 2017, September.
144. Male-dominant suppressive activity of CD8+ T cells on CD4+ T cells: assessing female-dominant allergic airway inflammation、Tomomitsu Miyasaka、Chihiro Ito、Kaori Dobashi-Okuyama、Chiaki Masuda、Toshiaki Kikuchi、Tasuku Kawano、Tomoko Takahashi、Motoaki Takayanagi、Isao Ohno. The 11th International Conference on Allergy, Asthma & Clinical Immunology, Edinburgh, 2017, September.

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

145. Sex-related differences in allergic asthma: possible involvement of CD103+ dendritic cells in enhanced Th2 cytokine production in females. Tomomitsu Miyasaka, Chiaki Masuda, Kaori Kawakami, Jin-ichi Inokuchi, Tasuku Kawano, Motoaki Takayanagi, Tomoko Takahashi, Isao Ohno. The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine, Sendai, 2017, September.
- *146. The increased susceptibility to adult-onset asthma through the inhibition of the development of respiratory tolerance by early life stress. Tasuku Kawano, Ryusuke Ouchi, Tomomitsu Miyasaka, Yuichi Ohkawara, Tomoko Takahashi, Motoaki Takayanagi, Isao Ohno. The 11th International Conference on Allergy, Asthma & Clinical Immunology, Edinburgh, 2017, September.
147. 精神的ストレスによる喘息発症モデル-精神的ストレスによる免疫寛容の抑制-, 河野 資、大内竜介、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、高橋知子、大野 勲、第 66 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2017 年 6 月。
148. 肥満という表現型は必ずしも喘息増悪と関係しない-マウス喘息モデルを用いた検討-, 大河原雄一、宮坂智充、河野 資、高橋知子、大野 勲、第 66 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2017 年 6 月。
149. 幼少期ストレスによる成人喘息発症モデル-幼少期ストレスによる免疫寛容の抑制-, 河野 資、大内竜介、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、高橋知子、大野 勲、第 57 回呼吸器学会学術講演会、東京、2017 年 4 月。
150. Nalfurafine の末梢性抗搔痒作用、音羽 亮、溝口広一、渡辺千寿子、長瀬 博、櫻田 忍、第 89 回日本薬理学会年会、横浜、2016 年 3 月。
151. Hemokinin-1 誘発性疼痛関連行動の発現機構、渡辺千寿子、溝口広一、音羽 亮、櫻田 忍、第 89 回日本薬理学会年会、横浜、2016 年 3 月。
152. Amidino-TAPA の非依存性に関わる μ オピオイド受容体スプライスバリエーションの探索、溝口広一、渡辺千寿子、音羽 亮、吉岡麻也、櫻田 忍、第 89 回日本薬理学会年会、横浜、2016 年 3 月。
- *153. 炎症性疼痛下における各種麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果とその耐性形成能、込山麻美、溝口広一、渡辺千寿子、音羽 亮、櫻田 忍、第 67 回日本薬理学会北部会、札幌、2016 年 9 月。
154. Early life stress increased the risk of adult-onset asthma through the inhibition of the development of respiratory tolerance in murine model. OUCHI Ryusuke, KAWANO Tasuku, MIYASAKA Tomomitsu, OHKAWARA Yuichi, TAKAYANAGI Motoaki, TAKAHASHI Tomoko, OHNO Isao, 第 45 回日本免疫学会学術集会、宜野湾市、2016 年 12 月。
155. A novel Toll-like receptor 9 agonist derived from *Cryptococcus neoformans* attenuates asthmatic airway responses. MIYASAKA Tomomitsu, KAWAKAMI Kazuyoshi, ISHII Keiko, DOBASHI-OKUYAMA Kaori, NOMURA Toshiki, MASUDA Chiaki, WATANABE Yurie, MIYAHARA Anna, MATSUMOTO Ikumi, TAKAYANAGI Motoaki, TAKAHASHI Tomoko, OHNO Isao. 第 45 回日本免疫学会学術集会、宜野湾市、2016 年 12 月。
156. Sex-related differences in the interaction of CD4+ T cells with CD8+ T cells lead to female-dominant allergic airway inflammation. Tomomitsu Miyasaka, Chihiro Ito, Kaori Dobashi-Okuyama, Chiaki Masuda, Tasuku Kawano, Yuichi Ohkawara, Toshiaki Kikuchi, Motoaki Takayanagi, Isao Ohno. International Congress of Immunology, Melbourne, 2016, August.
- *157. 喘息増悪における μ オピオイド受容体遺伝子多型と臨床病態との相関、大野 勲、宮坂智充、中村豊、宮田 敏、佐藤美希、高柳元明、下川宏明、山内広平、第 65 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2016 年 6 月。
158. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症の感受性増大の機序、河野 資、大内竜介、吉田仁美、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、大野 勲。第 65 回日本アレルギー学会学術大会、東京 2016 年 6 月。
159. 幼少期ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症リスクの増大、大内竜介、河野 資、吉田仁美、新田典秀、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、大野 勲、第 56 回呼吸器学会学術講演会、京都、2016 年 4 月。
160. 重症喘息における精神的ストレスの関与~精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と Th17 細胞の分化誘導~、河野 資、下田奈々、加羽香澄、大内竜介、新田典秀、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、高橋知子、大野 勲、第 55 回日本薬学会東北支部会、郡山、2016 年 9 月。
161. 難治性搔痒症治療薬 nalfurafine の末梢性抗搔痒作用、音羽 亮、小笠原蓉子、新井田隆宏、溝口広一、渡辺千寿子、勝山 壮、長瀬 博、櫻田 忍、第 66 回日本薬理学会北部会、富山、2015 年 9 月。
162. Amidino-TAPA の非依存性に関わる μ オピオイド受容体スプライスバリエーションの探索、溝口広一、渡辺千寿子、音羽 亮、吉岡麻也、櫻田 忍、第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、2015 年 9 月。
- *163. 多発性硬化症疼痛に対するオピオイド性鎮痛薬の効果、溝口広一、渡辺千寿子、音羽 亮、長瀬 博、櫻田 忍、第 9 回日本緩和医療薬学会年会、横浜、2015 年 10 月。

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

164. 当院における入院患者を対象としたアロマトリートメント(精油成分)による疼痛緩和作用の検討<第一報>、真井健吾、椎崎正秀、前間邦生、楠直子、池末いづみ、桑波田日香里、勝山 壮、小松生明、櫻田 司、櫻田 忍、第9回日本緩和医療薬学会年会、横浜、2015年10月。
165. ラベンダーオイルの末梢局所投与によるバクリタキセル誘発性末梢神経障害性疼痛抑制効果の検討、勝山 壮、音羽 亮、倉本敬二、櫻田 忍、第22回日本未病システム学会学術総会、札幌、2015年10月。
166. Psychological stress increases susceptibility to the development of asthma through inhibiting respiratory tolerance. KAWANO Tasuku, ISHIGAKI Takahiro, Nitta Norihide, MIYASAKA Tomomitsu, OHKAWARA Yuichi, TAKAYANAGI Motoaki, OHNO Isao. 第44回日本免疫学会総会、札幌、2015年11月。
167. 気管支喘息における μ オピオイド受容体一塩基多型と臨床病態との相関、大野 勲、宮坂智充、中村 豊、宮田 敏、佐藤美希、森 拓夢、川島祐里佳、高柳元明、下川宏明、山内広平、第101回日本呼吸器学会東北地方会、福島、2015年10月。
168. 気管支喘息における μ オピオイド受容体一塩基多型と臨床病態との相関、大野 勲、宮坂智充、中村 豊、宮田 敏、佐藤美希、森 拓夢、川島祐里佳、高柳元明、川島宏明、山内広平、第101回日本呼吸器学会東北地方会、福島市、2015年10月。
169. 幼少期ストレスによる免疫寛容の抑制を介した喘息発症の機序、新田典秀、河野 資、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、大野 勲、第54回日本薬学会東北支部大会、矢巾、2015年9月。
170. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症の感受性増大の機序—ストレス誘導性グルココルチコイドの役割—、河野 資、石垣貴裕、新田典秀、吉田仁美、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、大野 勲、第42回日本神経内分泌学会、仙台、2015年9月。
171. 肥満による気管支喘息増悪と内臓脂肪組織の免疫代謝調節機構の変化、大河原雄一、岩田敏信、宮坂智充、河野 資、石垣貴裕、伊藤ちひろ、佐藤美希、増田千愛、高柳元明、大野 勲、第64回日本アレルギー学会学術大会、東京、2015年5月。
172. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症の感受性増大の機序、河野 資、石垣貴裕、新田典秀、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、大野 勲、第64回日本アレルギー学会学術大会、東京、2015年5月。
173. 精神的ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症の感受性の増大、河野 資、石垣貴裕、宮坂智充、大河原雄一、菊地利明、高柳元明、大野 勲、第55回呼吸器学会学術講演会、東京、2015年4月。

<研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

《平成29年度 創薬研究センターシンポジウム》開催日：平成29年6月17日(土)

研究成果発表(口頭8題)

1. トロポロン骨格を有する新規キサンチンオキシダーゼ阻害剤の探索とそのメカニズム解析 (佐藤大輔、氣仙拓也、太田公規、遠藤泰之)
2. エニナミドの閉環メタセシスによる複素環化合物の合成 (若松秀章、高橋将典、小椋玲奈、諏訪純一、吉村祐一)
3. カンナビノイド受容体に親和性を有するフェルギネンBの全合成 (成田紘一、加藤友哉、吉村祐一、加藤 正)
4. 免疫細胞におけるリン酸化エストロゲン受容体の機能的役割の解析 (進藤佐和子、根岸正彦)
5. 脊髄 Angiotensin 系は糖尿病性神経障害性疼痛の治療標的になり得るか? (根本 互、小湊佳輝、山縣涼太、中川西修、八百板富紀枝、丹野孝一)
6. 多発性硬化症疼痛に対する麻薬性鎮痛薬の効果 (溝口広一、渡辺千寿子、音羽 亮、櫻田 忍)
7. 幼少期ストレスによる喘息発症モデル～幼少期ストレスによる免疫寛容の抑制～ (大内竜介、河野 資、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、高橋知子、大野 勲)

研究成果発表(ポスター8題)

1. カルボラン含有新規選択的エストロゲン受容体抑制薬(SERD)化合物の探索 (皆瀬麻子、吉見友弘、太田公規、遠藤泰之)
2. 3'-デオキシ-4'-チオヌクレオシド誘導体の合成 (安達桃子、若松秀章、伊藤 文、斎藤有香子、名取良浩、吉村祐一)
3. キセニアラクトール骨格構築法の開発 (渡邊一弘、高橋央宜、吉村祐一、加藤 正)

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

- 健康食品による CYP 遺伝子発現作用の *in vivo* 評価 (熊谷 健、佐々木崇光、永田 清)
- 更年期うつ病モデルマウスにおける新規選択的エストロゲン受容体モジュレーター BE360 の抗うつ効果 (佐久間若菜、中川西修、根本 互、小平貴代、八百板富紀枝、小川卓巳、太田公規、遠藤泰之、丹野孝一)
- 糖尿病性神経障害性疼痛に対するアンジオテンシン (1-7) の抑制効果 (山縣涼太、根本 互、小瀧佳輝、中川西修、八百板富紀枝、丹野孝一)
- 炎症性疼痛下における麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果ならびに鎮痛耐性形成 (込山麻美、渡辺千寿子、音羽 亮、櫻田 忍、溝口広一)
- 精神的ストレスによるアレルギー性気道炎症の増悪における中枢性ヒスタミン受容体の関与 (岩見俊哉、宮坂智充、増田千愛、河野 資、川上佳織、高柳元明、高橋知子、大野 勲)

特別講演3題

- オートファジー欠損マウスからわかったこと (新潟大学大学院医歯学総合研究科・小松雅明 教授)
- サイアタンジテルペノイドの不斉全合成と生物活性 (早稲田大学理工学術院・中田雅久 教授)
- 痛みメモリーを消去するLPAシグナル制御創薬研究 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・植田弘師 教授)

《平成28年度 創薬研究センターシンポジウム》開催日：平成28年6月18日(土)

研究成果発表(口頭7題)

- 気管支喘息における Th2 サイトカイン産生の性差に関与する樹状細胞の役割 (増田千愛、宮坂智充、岩見俊哉、河野 資、大河原雄一、井ノ口仁一、高柳元明、高橋知子、大野 勲)
- 神経障害性疼痛に対する麻薬性鎮痛薬ならびに新規鎮痛薬の効果 (溝口広一、渡辺千寿子、音羽 亮、櫻田 忍)
- 嗅球摘出マウスにおける脳内ドパミン神経機能の変化に対する三環系抗うつ薬 Imipramine の影響 (高橋浩平、中川西修、根本 互、菊地恵理、佐久間若菜、八百板富紀枝、丹野孝一)
- 健康食品の CYP 活性に対する網羅的評価 (熊谷 健、佐藤 裕、佐々木崇光、永田 清)
- 3'-デオキシ-4'-チオヌクレオシドの立体選択的合成 (安達桃子、伊藤 文、名取良浩、若松秀章、吉村祐一)
- 変異 AR に対するカルボラン含有グリセロール誘導体の活性評価 (皆瀬麻子、阿部孝俊、太田公規、小田彰史、遠藤泰之)
- ジスルフィド結合を有する大環状デプシペプチド FR901375 の全合成 (加藤友哉、成田紘一、加藤 正)

研究成果発表(ポスター8題)

- 幼少期ストレスによる喘息発症リスクの増大—ストレスによる免疫寛容の抑制— (大内竜介、河野 資、新田典秀、宮坂智充、大河原雄一、高柳元明、高橋知子、大野 勲)
- 炎症性疼痛下における各種麻薬性鎮痛薬の鎮痛効果とその耐性形成能 (込山麻美、溝口広一、渡辺千寿子、音羽 亮、櫻田 忍)
- 長期粉末食飼育誘発性マウス異常行動に対する ADHD 治療薬の効果 (八百板富紀枝、柴田 楓、菅原 彩、土谷昌広、荒井裕一朗、根本 互、中川西修、只野 武、丹野孝一)
- レチノイン酸レセプター、RAR/RXR を介した CYP26A1 遺伝子発現誘導評価系の構築 (塩谷安奈里、渡邊美智子、角田駿哉、若生俊也、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清)
- CYP3A4 遺伝子転写活性化の新規分子機構の解明 (小田桐玲生、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清)
- スタブジン誘導体の合成研究 (伊藤恭平、菅野裕也、齋藤華子、若松秀章、名取良浩、齋藤有香子、吉村祐一)
- 高尿酸血症改善へ向けた新規 XO 阻害剤の創製 (太田公規、石井康博、佐藤 匠、遠藤泰之)
- 生合成仮説を基軸とした(+)-リファガールの全合成 (渡辺拓実、神島堯明、菊地拓也、成田紘一、加藤 正)

特別講演(3題)

- 二重活性化型触媒の創製を基盤とする新規分子骨格構築反応の開発 (大阪大学産業科学研究所・笹井宏明 教授)
- 新しい天然物を獲る—休眠遺伝子を活用する天然物の創出— (東北大学大学院薬学研究科・大島吉輝 教授)

法人番号	041004
プロジェクト番号	S1511001L

3. 核酸系医薬におけるフッ素置換基の役割 (北海道大学大学院薬学研究院・松田 彰 教授)

《共催シンポジウム等》

1. 特別講演会(平成29年1月13日) 今道友純 主任研究員(フレデリック国立がん研究所)
IL-27のHIV抑制機構とDNA刺激によるIFN- λ 1の産生
2. 特別講演会(平成28年11月7日) 藤井秀明 教授(北里大学薬学部)
 δ オピオイド受容体逆作動薬における窒素置換基に関する構造活性相関研究
3. 特別講演会(平成28年10月21日) 渡邊廣行 研究員(スウェーデン ウプサラ大学)
脊髄オピオイド系が外傷性脳損傷後の姿勢非対称性に関与する可能性
4. 特別講演会(平成28年10月18日) 濱村賢吾 助教(第一薬科大学)
“生体リズム”および“血清中エクソソーム”に着目した神経障害性疼痛の病態解明
5. 特別講演会(平成27年10月21日) Prof. David R. Williams (Indiana University, USA)

《インターネットでの公開状況》

本プロジェクトの目的、研究概要及び研究進捗状況報告書概要を公開している。

(<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/about/a20/>)

＜これから実施する予定のもの＞

「平成30年度 創薬研究センターシンポジウム」を本年 6 月 23 日に開催予定であり、現在、準備を進めている。また、「平成31年度 創薬研究センターシンポジウム」を平成 31 年 6 月頃に開催予定である。

14 その他の研究成果等

《特許出願》

- *1. 発明の名称: リファガールの類縁体、及びリファガール又はその類縁体を含む多標的キナーゼ阻害剤
発明者: 石岡千加史、西條 憲、加藤 正、成田紘一 (出願人: 国立大学法人 東北大学)
特許出願番号: 特願 2017-091712 (出願日 平成 29 年 5 月 2 日)
特許公開番号: 現時点では未公開
- *2. 発明の名称: デプシペプチド類化合物の製造中間体及びその製造方法(Method for Producing Depsipeptide Compounds and Synthetic Intermediates Therefor)
発明者: 石岡千加史、西條 憲、加藤 正、成田紘一 (出願人: 国立大学法人 東北大学)
国際特許出願番号: PCT/JP2017/001140 (出願日 2017 年 01 月 13 日)
国際特許公開番号: WO2017/122822 (公開日 2017 年 7 月 20 日)。

《企業からの依頼講演》

3. 抗ウイルス剤探索を目的としたヌクレオシド誘導体合成法の開発、吉村祐一、富士フィルム富山事業所社内ゼミ、富山、2017 年 8 月 22 日。

15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

＜「選定時」に付された留意事項＞

アゴニスト/アンタゴニストバランスなどの問題は、分子動力学専門家と共同で効率的な解決を模索して欲しい。

＜「選定時」に付された留意事項への対応＞

分子動力学の専門家である小田彰史教授(名城大学薬学部)との共同研究を開始し、エストロゲン受容体 β 選択性やアゴニスト/アンタゴニスト制御に関して、設計・合成した化合物と受容体のドッキングシミュレーションを含む結果を本研究期間中に論文および学会発表するなど(論文*52,*53, 学会*77)、協力体制を作り、効率的に研究を推進している。

「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」外部評価（中間）

プロジェクト番号	S1511001L
研究組織名	東北医科薬科大学大学院薬学研究科
研究プロジェクト名	アノメト・メディカル・ニーズに応える創薬基盤研究の推進および臨床応用への展開
研究観点	研究拠点を形成する研究
研究代表者名(所属・職)	加藤 正 (創薬研究センター・教授)

外部評価者 2名 (実施日:平成30年4月)

- ・東北大学大学院薬学研究科 岩渕好治 教授 (合成制御化学分野)
- ・東北大学大学院薬学研究科 福永浩司 教授 (薬理学分野)

評価項目	該当欄に○		評価基準
① 計画の達成度		A	十分達成されている
	○	B	概ね達成されている
		C	達成されていない
② 得られた研究成果	○	A	優れている
		B	普通である
		C	劣っている
③ 研究教育拠点形成 大学での創薬研究の研究拠点となっているか、今後なりうるか	○	A	十分拠点となっている、なりうる
		B	概ね拠点となっている、なりうる
		C	拠点となっていない
総合評価	○	A	優れている
		B	普通である
		C	劣っている

評価項目	該当欄に○		評価基準
① 計画の達成度	○	A	十分達成されている
		B	概ね達成されている
		C	達成されていない
② 得られた研究成果	○	A	優れている
		B	普通である
		C	劣っている
③ 研究教育拠点形成 大学での創薬研究の研究拠点となっているか、今後なりうるか	○	A	十分拠点となっている、なりうる
		B	概ね拠点となっている、なりうる
		C	拠点となっていない
総合評価	○	A	優れている
		B	普通である
		C	劣っている

コメント

①計画の達成度

- ・本研究プロジェクトは、がん、老年性神経系疾患、難治性疼痛の3つの疾患領域に対して「最終年度までに、非臨床・臨床試験に進めるアカデミア創薬候補化合物を2つ以上同定する」という目標が設定され、3年間に亘り計画研究が実施されてきた。この間の成果に基づき、アカデミア創薬の起点となる知的財産2件の特許申請が行われていることから、本プロジェクトは順調に進行していると評価した。
- ・創薬基盤研究推進は、到達目標に対して着実に成果が挙げられている。臨床応用についても、具体的な成果を期待できる。

②得られた研究成果に対する評価

- ・3年間の研究計画を通じて、新規がん分子標的治療薬開発候補化合物 **FK-A11** の画期的合成法の開発、抗うつ、および認知障害改善薬リード **BE360** の作用機序解明、難治性疼痛治療薬開発に資する新規受容体の提唱を始め、各々のテーマにおいて独創的な着想と手法に基づく研究が推進され、アンメット・メディカル・ニーズに応える優れた学術的成果が得られている。
- ・臨床応用についてさらなる結果が求められる。

③研究教育拠点形成（大学での創薬研究の拠点となっているか、今後なりうるか）

- ・当該研究グループの母体である東北医科薬科大学は、本事業と並行して、平成28年3月に仙台市で開催された日本薬学会137年会の主幹校として企画・運営し、ノーベル賞受賞者を始め世界を代表する研究者を招聘して薬学における最新の学術情報に基づく、研究交流を触発する場を提供して学会を成功に導いた。平成28年度に新設された医学部との緊密な連携を通じで、特色ある創薬研究拠点として発展を続けている。
- ・創薬研究拠点としては充分の成果が挙げられている。教育拠点としては、大学院生のテニュアポジションへの達成度など具体的な成果が求められる。

④総合評価(総評)

- ・当該研究拠点において見い出されてきた独創的な創薬シードを活用し、その教育研究資源を最大限に投入して、分野融合型プロジェクトチームを編成し、事業開始から3年で論文発表77編、図書出版3冊、学会発表173件に及ぶ活発な研究活動を展開してきた。有望な成果が多数得られており、計画研究目標の達成が大いに期待される。
- ・研究グループが総合的に協力して、目標達成に向けて活動しており、大変評価できる。

⑤特筆すべき事項及び助言

- ・難治性疼痛薬の設計指針について有望な知見が得られていることから、新規疼痛薬候補化合物の合成展開が待たれる。本申請研究が構想された以降にも、AMED（日本医療研究開発機構）により、アカデミア創薬を支援する研究資源が相次いで提供され始めている。積極的な活用と連携を視野に入れた展開も期待したい。
- ・本研究基盤形成事業により、若手研究員・大学院生のテニュアトラックについてもプログラムの中に取り入れて研究が展開されることを期待する。