

Ⅲ 研究分野の研究教育活動状況

【遺伝子改変動物分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

遺伝子改変動物分野では、発生工学的手法を駆使して様々なタイプの遺伝子改変マウスを作出し、個々の遺伝子の生体内での機能を解明すると共に、ヒトの遺伝子変異に基づいたヒト疾患モデルマウスの開発を行っている。平成 26 年度は、教員 4 名の他に、博士課程大学院生 1 名、医学類生 1 名の総勢 6 名が以下の研究を行った。また、学内外と遺伝子改変マウスの作出と解析の共同研究を精力的に進めると共に、技術職員によるマウス受精卵の凍結保存や受精卵移植、体外受精などの研究支援を行った。

1) 糖転移酵素遺伝子ノックアウト (KO) マウスを用いた糖鎖機能の解析

糖鎖の生合成の鍵となる糖転移酵素遺伝子の KO マウスを作出することにより生体内の糖鎖をリモデリングして、細胞表面の糖鎖が細胞の増殖や分化、移動などに果たす役割を明らかにする。主なものとして、 β -1,4-ガラクトース転移酵素(β 4GalT)遺伝子群の KO マウスやシアル酸合成酵素 (GNE) 遺伝子点変異マウスの解析を行っている。26 年度の成果としては、(1) β 4GalT-1 欠損骨髓幹細胞 (HSC) は骨髓移植においてホーミングに障害があることを明らかにしたが、ガラクトースより末端に位置するシアル酸の役割について GNE 点変異マウスを用いて解析した。 β 4GalT-1 欠損 HSC のホーミング活性が 1/10 以下に激減していたのに対して、GNE 点変異 HSC は半分程度に減弱しており、シアル酸もある程度寄与していることがわかった。(2) 脳神経系特異的 β 4GalT-5 KO マウスと β 4GalT-6 KO マウスを交配して得たダブル KO マウスの解析を行った。このマウスは LacCer 合成酵素活性を完全に消失しており、生後に運動失調を生じて、離乳前に死亡することがわかった。現在、病理組織学的解析により死亡原因を解析している。

2) 発生過程や脳神経系におけるエピジェネティクス制御因子の機能解析

ヒストン修飾はクロマチン構造や DNA のメチル化を変化させて、遺伝子の発現をエピジェネティックに制御している。(1) Jmjd3 はヒストン H3 の 27 番目のリジン (H3K27) を脱メチル化する活性を持ち、メチル化 H3K27 は遺伝子の発現を抑制する働きがあると言われている。Jmjd3 欠損マウスは出生直後に致死となり、胎仔の骨格形成に異常を生じた。Jmjd3 欠損胎仔では体軸形成を制御している Hox 遺伝子群の発現が減少しており、H3K27 のメチル化が Hox 遺伝子群の発現を制御していると考えられた。CRISPR/Cas9 法により作製した H3K27 の脱メチル化活性だけを欠失した Jmjd3 変異マウスも骨格形成に異常が見られ、また別の H3K27 の脱メチル化酵素の欠損マウスは骨格形成が正常であったので、Jmjd3 の脱メチル化活性が Hox 遺伝子の制御に重要であ

ることがわかった。(2) HP1 γ はメチル化 H3K9 に結合するエピジェネティクス因子であるが、脳神経系特異的な HP1 γ 欠損マウスを作製して神経系でのヒストン修飾の役割について解析した。行動解析の結果、このマウスは低活動性を示すことがわかり、うつや不安に対して効果のある薬剤を投与して、行動異常の改善を試みた。また、脳の各領域での神経系遺伝子の発現レベルを野生型マウスと比較した。いくつか発現変動が見られる遺伝子が同定できたので、行動異常に関わる神経伝達物質の同定を進めている。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Lopatina O, Yoshihara T, Nishimura T, Zhong J, Akther S, Fakhrol AA, Liang M, Higashida C, Sumi K, Furuhashi K, Inahata Y, Huang J, Koizumi K, Yokoyama S, Tsuji T, Petugina Y, Sumarukov A, Salmina AB, Hashida K, Kitao Y, Hori O, Asano M, Kitamura Y, Kozaka T, Shiba K, Zhong F, Xie M-J, Sato M, Ishihara K, Higashida H. Anxiety- and depression-like behavior in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2014; 8: 133.
- (2) Ha N, Pham D-H, Naruse C, Asano M, Thai T-H. HP-1 γ controls high-affinity antibody response to T-dependent antigens. *Frontiers in Immunology* 2014; 5: 271.
- (3) Yaji S, Many H, Nakagawa N, Takematsu H, Endo T, Kannagi R, Yoshihara T, Asano M, Oka S. Major glycan structure underlying expression of the Lewis X epitope in the developing brain is O-mannose-linked glycans on phosphacan/RPTP β . *Glycobiology* 2014; 25: 376-385.
- (4) Wu W, Nishikawa H, Fukuda T, Vittal V, Asano M, Miyoshi Y, Klevit RE, Ohta T. Interaction of BARD1 and HP1 is required for BRCA1 retention at sites of DNA damage. *Cancer Research* 2014; 75: 1311-1321.

2) 総説・資料・報告書

- (1) 浅野雅秀 総説「ガラクトース糖鎖と炎症、発生、神経」*生化学* 2014; 86: 382-390.

3) 学術発表（共同研究は除く）

- (1) 橋本憲佳, 田畑佳祐, 高垣聡一郎, 西江敏和, 浅野雅秀「造血幹細胞の骨髄ホーミングにおける糖鎖の役割」*日本実験動物科学技術さっぽろ 2014* (第 61 回日本実験動物学会), 札幌 (2014. 5)
- (2) 佐武寛之, 吉原亨, 鈴木紘史, 神村栄吉, 沖野望, 伊東信, 徳田典代, 古川圭子, 古川鋼一, 浅野雅秀「ラクトシルセラミド合成に関わるガラクトース転移酵素群欠損マウスの脳の組織学的、生化学的解析」*日本実験動物科学技術さっぽろ 2014* (第 61 回日本実験動物学会), 札幌 (2014. 5)
- (3) 神村栄吉, 橋本憲佳, 青木陽平, 中村由季子, 浅野雅秀「市販ケージを用いたマウスの炭酸

ガス安楽死装置の検討」日本実験動物科学技術さっぽろ 2014（第 48 回日本実験動物技術者協会総会），札幌（2014. 5）

(4) 青木陽平，中村由季子，神村栄吉，成瀬智恵，橋本憲佳，浅野雅秀「金沢大学における微生物モニタリング検査の実施体制について」日本実験動物科学技術さっぽろ 2014（第 48 回日本実験動物技術者協会総会），札幌（2014. 5）

(5) Sakanishi K, Abe K, Yoshihara T, Naruse C, Asano M. Loss of HP1 γ affected the character of neural stem cells in culture. 第 37 回日本分子生物学会年会，横浜（2014. 12）

4) 研究交流（共同研究）

学内

- (1) 「ヒト 15 番染色体を保持したマウスの解析」（学際センター・ゲノム機能）
- (2) 「PYNOD の機能解析」（がん研・免疫炎症制御）
- (3) 「マウスの行動解析」（子どものこころの発達研究センター）
- (4) 「Pax2 遺伝子の腎臓における機能解析」（医学系・血液情報統御学）
- (5) 「分泌型 RAGE の解析」（医学系・血管分子生物学）
- (6) 「統合失調症モデルマウスの解析」（医学系・脳情報病態学）
- (7) 「ES 細胞の未分化維持に重要な遺伝子の解析」
（医学系・再生分子医学，学際センター・ゲノム機能）
- (8) 「アストロサイトによる脳機能制御」（医学系・神経分子標的学）
- (9) 「視床下部機能による行動制御」（医学系・分子神経科学・統合生理学）
- (10) 「スフィンゴシン—1—リン酸の機能解析」（医学系・血管分子生理学）

国内

- (1) 「プロテオグリカン合成酵素の解析」（神戸薬科大学・生化学）
- (2) 「HP1 γ の脳神経系における役割」
（理化学研究所・統合生命医科学研究センター）
- (3) 「脳神経系におけるガラクトース糖鎖の役割」（京都大学・医学研究科）
- (4) 「骨形成における EphA 遺伝子群の解析」（慶応大学医学部）
- (5) 「細胞死における AEP の役割」（東京医科歯科大学・難治疾患研究所）
- (6) 「ガングリオシドの生合成の解析」（九州大学生物資源環境科学府）
- (7) 「LacCer 合成に関わる糖転移酵素の解析」（名古屋大学・医学系研究科）
- (8) 「CRISPR/Cas9 による遺伝子改変マウスの作製」（大阪大学・微生物病研究所）
- (9) 「DNA 損傷における HP1 γ の役割」（聖マリアンナ医科大学）

海外

- (1) 「PEV システムにおける HP1 γ の機能」

(英国・MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College)

- (2) 「発ガンと転移における AEP の役割」(米国・The Scripps Research Institute)
- (3) 「神経膠腫形成における AEP の役割」
(中国・Institute of Health Sciences, Chinese Academy of Sciences)
- (4) 「免疫系における HP1 の機能」
(米国・Harvard Medical School Beth Israel Deaconess Medical Center)
- (5) 「アルツハイマー病における AEP の役割」
(米国・New York State Institute for Basic Research)
- (6) 「腎臓上皮組織形成機構の解析」
(ドイツ・Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research)

5) 研究費

- (1) 浅野雅秀 (代表), 文科省科研費 基盤研究 B: ヒストン修飾を介した脳神経機能制御の解析と精神疾患モデルの開発, 4,600 千円
- (2) 成瀬智恵 (代表), 文科省科研費 基盤研究 C: ヒストン修飾によるインプリンティング遺伝子制御の解析と周産期致死疾患モデルの開発, 1,400 千円

2. 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

医薬保健学総合研究科修士課程: 動物実験学演習 (医科学専攻)

医薬保健学総合研究科医学博士過程: 基礎系教育セミナーとフロンティア医学セミナー (初期総合カリキュラム), 先端医科学と Up-to-date セミナー (専攻共通科目), 遺伝子改変動物学特論 (研究分野開設科目), 生命工学トレーニングコース (博士課程共通科目)

連合大学院小児発達学研究所: 行動・情動神経科学, 認知行動生物学演習

博士論文指導

「ヒストン修飾因子の脳神経系での機能解析」坂西孝太

2) 学部教育

授業科目

バイオテクノロジー (共通教育科目, 分担)

遺伝子・ゲノム・神経・時間・生命—生命科学最前線— (共通教育科目, 分担)

動物実験と再生医学 (医学類医学科, 分担)

基礎配属 (医学類医学科)

3) 動物実験基礎講習 (新規利用講習): 11 回, 292 名 (宝町と角間)

【ゲノム機能解析分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

ゲノム機能解析分野では、様々な研究分野とかがわり合う学際的な「遺伝子研究」推進し、マイクロアレイ等による包括的な発現解析や二次元電気泳動装置と質量分析計を用いたプロテオーム解析、バイオインフォマティクス等の先端的な研究技術の全学的な導入・活用支援を進めている。シロイヌナズナやオオムギ、ヒメツリガネゴケ、シャジクモ等の緑色植物において転写因子、キナーゼなどの重要な役割を担う遺伝子の構造と機能を明らかにする事で、病傷害ストレス応答の分子機構、世代交代システムの進化などの解明を目標とした研究を行っている。また、マウス ES 細胞やヒト iPS 細胞を用いた細胞生物学にヒト染色体工学技術を応用し、様々な疾患の発症機序の解明やエピジェネティック制御機構の解明にも取り組んでいる。主な研究テーマは以下のとおりである。

1) シロイヌナズナを用いた赤かび病菌抵抗性の分子機構の解明 (西内)

ムギ類赤カビ病菌が産生するトリコテセンは、ファイトトキシンであり、宿主植物への感染過程で病原性因子として作用することが示唆されている。赤カビ病菌に罹病性であるシロイヌナズナに用いて、トリコテセン応答遺伝子を同定し、逆遺伝学的な解析を行っている。トリコテセン応答を制御する転写因子やシグナル伝達因子を多数同定し、その分子機構について解析を進めており、病原性因子としてのトリコテセン作用を抑制した植物を作出しており、現在は赤かび病菌に対する抵抗性について解析を行っている。トリコテセンはマイコトシキンとしても作用し、汚染された穀物は人畜の健康を脅かすことから、赤かび病菌抵抗性植物の作出により、トリコテセンを含まない作物の開発を目指している。

2) 植物における迅速な全身的傷応答シグナル伝達機構の解明 (西内)

高等植物は傷ストレスを受けた時、転写因子などの初期応答遺伝子が傷を受けた葉だけでなく、無傷の葉でも迅速な発現誘導を示すことが知られている。器官間コミュニケーションのモデル実験系として、葉と根の間でシステミックな傷応答を示す遺伝子について、マイクロアレイを用いて解析し、根に傷を付けた時の葉で迅速な発現応答を示す多くの遺伝子を同定した。また、器官間のシステミックな傷応答にもジャスモン酸等が関与していることを明らかにし、さらに器官間傷応答遺伝子のプロモーター領域と蛍ルシフェラーゼ遺伝子との融合遺伝子を導入した形質転換植物を用いて、根と葉の間のシグナルの伝播の様子を明らかにしている。

3) 次世代シーケンサーを活用したゲノム解析法の開発(西山)

イルミナ社などの新型シーケンサーでは、数十～百塩基の配列を一回の実験で数千万ないし数億個決定する事ができる。このようなシステムの登場により、従来のモデル生物以外でも、ゲノム解

析を行い、各生物固有の問題に取り組む事が可能になることが期待されている。しかし、個々の配列長が短いため従来のシーケンサーとは異なった解析法の開発が必要となる。このシステムを活用してゲノム配列のアセンブリーを行う鍵は、メイトペアライブラリーの調製法であり、十数 kb までのインサートを持つメイトペアライブラリー調製技術を確立し、百万塩基対を越えるスキャフォールドが得られるようになった。さらに、一方で PacBio RSII という数千ないし一万塩基対以上の長い配列を直接決定することができるシーケンサーが登場した。この、シーケンサーは単独での読み誤り率が高いが特定の偏りはないので繰り返しデータで補正することでかなり正確な配列を得ることができる。このため、アセンブリー法においても変革が生じており、PacBio のみ、あるいは Illumina とのハイブリッド法などの検討を行っている。また、ウイルスなどのゲノムサイズの小さい生物に見られる、ある特徴的なマイナー変異をリード数の多さを活かして検出する系の開発も行っている。

4) 陸上植物の世代交代進化の解明 (西山)

陸上植物の祖先は、1 倍体のみが多細胞性の体を持ち、受精して生じた接合子はすぐに減数分裂する緑藻類であり、そこから体細胞分裂をして多細胞性の 2 倍体を作る陸上植物が進化した。この 2 倍体の多細胞性の進化を解明するため、陸上植物に最も近縁なシャジクモ藻類のゲノム解析を推進し、2 倍体の多細胞化に伴ってどのような遺伝子が獲得されたかを特定する研究を行っている。まず、シャジクモ藻類のシャジクモ及びヒメミカヅキモのゲノム解読とアノテーションを進めている。

5) 陸上植物最初期の系統関係の解明 (西山)

陸上植物進化の最初期に分岐した植物が何であるかという問題は、陸上植物の体制進化を理解する上で鍵となる問題点である。これまでの葉緑体にコードされているタンパク質のアミノ酸配列の解析ではセン類・タイ類・ツノゴケ類のコケ植物が単系統で維管束植物とわかれたと推定される一方、核酸レベルでの解析ではコケ植物のうちタイ類が最も基部で分岐しセン類が継いで分岐し、ツノゴケ類が維管束植物の姉妹群であるという見解もある。いずれも、十分に決定的な結果を示せてはいない。そこで、核ゲノムにコードされているタンパク質の配列を多数決定することによって系統関係を解明する研究を行っている。

6) 神経細胞特異的なクロマチンダイナミクスを司る分子の同定 (堀家)

15q11-q13 領域はゲノム刷り込み遺伝子がクラスターを形成して存在している領域であり、その刷り込み遺伝子の発現異常によりプラダーウィリ症候群やアンジェルマン症候群を発症する。これまでの研究で、15q11-q13 領域における精神発達障害の発症機序の解明に取り組み、15q11-q13 領域の遺伝子発現制御には核内における遺伝子の配置が重要な意味を持っていることを見出して

きた。近年、細胞核内では転写マシナリーが活性化している領域と不活性化している領域とが存在し、遺伝子が適切な場所に配置されることで、発現が制御されることが明らかになっているが、実際にどのような分子が染色体ゲノムの核内配置や相互作用に関わり、遺伝子発現を制御しているのか明らかにされていない。そこで、ヒト染色体工学技術を用いたゲノム編集により、15q11-q13 領域におけるクロマチンダイナミクスを司る分子の制御メカニズムの解明に取り組んでいる。

7) 脂質代謝のマスター因子 KLF14 遺伝子の発現制御メカニズムの解明 (堀家)

7q32 刷り込み領域はラッセル・シルバー症候群や自閉症関連遺伝子の候補領域となっているが、その原因遺伝子の同定には至っていない。さらに最近、7q32 刷り込み領域に位置し母性発現の刷り込み遺伝子 *KLF14* 遺伝子上流に II 型糖尿病感受性多型も同定されたが、その多型が遺伝子発現にどのように影響を与えるのかは不明である。そこで、ヒト染色体工学技術を用いたゲノム編集により、7q32 刷り込みクラスターの遺伝子発現制御の解明に取り組んでいる。特に、クロマチンループ構造や核内配置の変化などを解析することにより、II 型糖尿病感受性多型が高次クロマチン構造に与える影響を検証している。

8) 自閉症患者におけるオキシトシンレセプターのエピゲノム解析 (堀家)

自閉症は、社会適応能力の障害やコミュニケーション障害を主徴とする広汎性神経発達障害であり、その背景には強い遺伝素因があることは明らかであるが、未だその発症機序は明らかにされていない。こうした中、「オキシトシン」と呼ばれるペプチドホルモンが自閉症症状の軽減に有効であるという臨床報告がなされるようになった。オキシトシンは、もともと子宮収縮や乳汁分泌に関与する下垂体後葉ホルモンとして知られていたが、最近の研究で「他人への信頼」が増す効果があることが明らかとなっている。そこで、胎生期の環境因子暴露によりオキシトシンレセプターのプロモーター領域のエピゲノムが変化し、自閉症の発症に繋がっているのではないかという仮説を立て、国立大学法人金沢大学附属病院の自閉症患者におけるオキシトシンレセプターの DNA メチル化解析を行っている。これまでの研究の中で、自閉症患者とその家族で有意にメチル化状態の差が認められる CpG 部位を同定している。今後、マウス胎生期の環境因子暴露に伴い、マウス *Oxtr* 遺伝子プロモーター領域のメチル化状態がどのように変化するか明らかにする。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Sakakibara K, Reisewitz P, Aoyama T, Friedrich T, Ando S, Sato Y, Tamada Y, Nishiyama T, Hiwatashi Y, Kurata T, Ishikawa M, Deguchi H, Rensing SA, Werr W, Murata T, Hasebe M, Laux T. WOX13-like genes are required for reprogramming of leaf and protoplast cells into stem cells in the moss *Physcomitrella patens*. *Development* 141: 1660-1670 (2014).

- (2) Furuta Y, Namba-Fukuyo H, Shibata TF, Nishiyama T, Shigenobu S, Suzuki Y, Sugano S, Hasebe M, Kobayashi I. Methylome diversification through changes in DNA methyltransferase sequence specificity. *PLoS Genet.* 10:e1004272. (2014).
- (3) Takeshita K, Shibata TF, Nikoh N, Nishiyama T, Hasebe M, Fukatsu T, Shigenobu S, Kikuchi Y. Whole-Genome Sequence of *Burkholderia* sp. Strain RPE67, a Bacterial Gut Symbiont of the Bean Bug *Riptortus pedestris*. *Genome Announc.* 2: e00556-14 (2014)
- (4) Gusev O, Suetsugu Y, Cornette R, Kawashima T, Logacheva MD, Kondrashov AS, Penin AA, Hatanaka R, Kikuta S, Shimura S, Kanamori H, Katayose Y, Matsumoto T, Shagimardanova E, Alexeev D, Govorun V, Wisecaver J, Mikheyev A, Koyanagi R, Fujie M, Nishiyama T, Shigenobu S, Shibata TF, Golygina V, Hasebe M, Okuda T, Satoh N, Kikawada T. Comparative genome sequencing reveals genomic signature of extreme desiccation tolerance in the anhydrobiotic midge. *Nat Commun* 5:4784. (2014)
- (5) Maeda K, Nakajima Y, Motoyama T, Kitou Y, Kosaki T, Saito T, Nishiuchi T, Kanamaru K, Osada H, Kobayashi T, Kimura M. Effects of acivicin on growth, mycotoxin production and virulence of phytopathogenic fungi. *Letters in Applied Microbiology* 59:377-383. (2014)
- (6) Tamaoki D, Karahara I, Nishiuchi T, Wakasugi T, Yamada K, Kamisaka S. Effects of hypergravity stimulus on global gene expression during reproductive growth in *Arabidopsis*. *Plant Biology* 16:179-186. (2014)

2) 総説・資料・報告書・特許

- (1) Asano T, Nishiuchi T. Quantitative phosphoproteomic analysis using iTRAQ method. *Methods in Molecular Biology* 1171: 251-258. (2014)
- (2) 目黒牧子, 堀家慎一 「発達障害の遺伝学から明らかとなる多彩なエピジェネティクスの役割」 エピジェネティクスの産業応用, シーエムシー出版, 239-247, 2014年4月30日発行
- (3) 西内巧 (2014) 「各大学研究機関での遺伝子関連実験室の管理, 安全体制」 遺伝子治療・診断の最先端技術と新しい医薬品・診断薬の開発 (技術情報協会) 98-101
- (4) 西内巧, 浅野智哉, 高原浩之, 「カビ毒低減機能を有する植物の作成方法とその利用」 特願 2014-012581
- (5) 川瀬善業, 西内 巧, 川瀬善靖, 加藤智朗 「植物中のカロテノイドの含有量を増加させる方法, カロテノイド含有量増加剤, および植物の作製方法」 特願 2014-155483
- (6) 西内巧, 三輪晃敬, 佐藤和広 「赤かび病抵抗性植物, その作製方法及びその利用」 特願 2014-180661

3) 学術発表

- (1) 堀家慎一, Yasui DH, Powell W, LaSalle JM, 目黒—堀家牧子 「PWS-IC is essential for the higher order chromatin organization of 15q11-q13 and the location of a paternally expressed gene within a

- chromosome 15 territory」高等研カンファレンス Chromatin Decoding, 国際高等研究所, 京都, 2014年5月
- (2) 堀家慎一, Yasui DH, LaSalle JM, Resnick JL, 目黒牧子「高次クロマチンダイナミクスを制御する PWS-IC の新たな役割」日本生化学会北陸支部 第32回大会, 富山, 2014年5月
 - (3) 目黒牧子, 堀家慎一「クロマチンダイナミクスを制御する PWS/AS インプリンティングセンターの新たな役割」第8回日本エピジェネティクス研究会, 伊藤国際学術センター, 東京, 2014年5月
 - (4) 堀家慎一, Yasui DH, LaSalle JM, Resnick JL, 目黒牧子「高次クロマチンダイナミクスを介した PWS-IC による遺伝子発現制御機構の解析」第8回日本エピジェネティクス研究会, 伊藤国際学術センター, 東京, 2014年5月
 - (5) 小林裕樹, 柴田朋子, 山田明義, 重信秀治, 西山智明, 長谷部光泰, 川口正代司「ホンシメジ (*Lyophyllum shimeji*) の全ゲノム解析」日本菌学会第58回大会, 2014年6月
 - (6) 三輪晃敬, 加藤智朗, 古賀博則, 木村真, 佐藤和広, 西内巧「赤かび病抵抗性に関わる UBQ/RPS27a 遺伝子の機能解析」平成26年度植物病理学会関西支部会, 2014年6月
 - (7) 三輪晃敬, 澤田有司, 平井優美, 佐藤和広, 西内巧「ニコチンアミドモノヌクレオチドによる植物の病害抵抗性誘導の解析」平成26年度植物病理学会大会, 2014年6月
 - (8) 佐々木亮輔, 三輪晃敬, 加藤智朗, 古賀博則, 木村真, 佐藤和広, 西内巧「赤かび病抵抗性及びかび毒感受性に関わる UBQ/RPS27a 遺伝子の機能解析」平成26年度植物病理学会大会, 2014年6月
 - (9) 片山なつ, 西山智明, 厚井聡, 倉田哲也, 今市涼子, 加藤雅啓「分子進化速度の上昇による劇的な形態進化の可能性」日本進化学会第16回大阪大会, 2014年8月
 - (10) 西山智明, 豊田敦, 鈴木穰, 藤山秋佐夫, 坂山英俊「陸上植物に近縁な緑色藻類シャジクモのゲノム解読とアノテーション」日本進化学会第16回大阪大会, 2014年8月
 - (11) 西山智明, 山口勝司, 重信秀治「オオホウキゴケゲノムの解読」日本蘚苔類学会第42回青森大会, 2014年8月
 - (12) 堀家慎一「核内ダイナミクスと遺伝子発現」名市大エピジェネティクス研究会, ホテル木曾路, 南木曾, 2014年9月
 - (13) 西内巧「病原菌由来の有害代謝産物を分解〜ムギ類赤かび病を例に〜」イノベーション・ジャパン 2014〜大学見本市&ビジネスマッチング〜, 2014年9月
 - (14) 三輪晃敬, 澤田有司, 平井優美, 佐藤和広, 西内巧「ニコチンアミドモノヌクレオチドによる植物の病害抵抗性誘導の解析」平成26年度植物病理学会関西支部会, 2014年9月
 - (15) 柴田朋子, 今井飛将, 重信秀治, 笠原雅弘, 西山智明, 長谷部光泰「1分子シーケンシングによる非モデル生物の新規ゲノム解析」日本動物学会第85回大会, 2014年9月
 - (16) 西山智明, 豊田敦, 鈴木穰, 藤山秋佐夫, 坂山英俊「シャジクモゲノムにみる陸上植物の制御因子ホモログ」日本植物学会第78回大会, 2014年9月

- (17) 片山なつ, 西山智明, 厚井聡, 倉田哲也, 今市涼子, 加藤雅啓 「カワゴケソウ科における分子進化速度の上昇と進化可能性」 日本植物学会第 78 回大会, 2014 年 9 月
- (18) 藤原ひとみ, 大西美輪, 坂山英俊, 石崎公庸, 豊倉浩一, 関本弘之, 西山智明, 七條千津子, 小菅桂子, 深城英弘, 三村徹 「植物細胞リン酸輸送機構とその進化について」 日本植物学会第 78 回大会, 2014 年 9 月
- (19) 小宮あゆみ, 阿部淳, 川井絢子, 鈴木穰, 豊田敦, 藤山秋佐夫, 大槻涼, 土金勇樹, 西山智明, 関本弘之 「ヒメミカヅキモの γ -型細胞ゲノム特異的遺伝子 *CpMinus1* の機能解析」 日本植物学会第 78 回大会, 2014 年 9 月
- (20) 土金勇樹, 西山智明, 関本弘之 「接合藻ヒメミカヅキモにおけるホモタリズムの進化」 日本植物学会第 78 回大会, 2014 年 9 月
- (21) 小藤累美子, 市川千紘, 柘田優里, 城座佳希, 西山智明, 壁谷幸子, 村田隆, 西山智明, 長谷部光泰 「ヒメツリガネゴケの葉の並層分裂は LAS, SCR, SHR 遺伝子ネットワークにより制御されている」 日本植物学会第 78 回大会, 2014 年 9 月
- (22) 川井絢子, 阿部淳, 鈴木穰, 豊田敦, 藤山秋佐夫, 土金勇樹, 西山智明, 関本弘之 「シヤジクモ藻類ヒメミカヅキモにおける陸上植物特異的な転写因子の探索と発現解析」 日本植物学会第 78 回大会, 2014 年 9 月
- (23) 小林裕樹, 柴田朋子, 山田明義, 西山智明, 重信秀治, 長谷部光泰, 川口正代司 「外生菌根菌ホンシメジの新規全ゲノム解読」 日本植物学会第 78 回大会, 2014 年 9 月
- (24) 柴田朋子, 今井飛将, 重信秀治, 笠原雅弘, 西山智明, 長谷部光泰 「1 分子シーケンシングによる非モデル生物の新規ゲノム解析」 日本動物学会第 85 回仙台大会, 2014 年 9 月
- (25) 堀家慎一 「発達障害におけるエピジェネティクス研究」 第 57 回日本神経化学学会大会・第 36 回日本生物学的精神医学会, 奈良県文化会館, 奈良, 2014 年 9~10 月
- (26) 目黒牧子, 赤木佐千代, 堀家慎一 「CRISPR/Cas システムを用いたヒト染色体ドメインの大規模欠失によるクロマチンダイナミクスの解析」 第 4 回ゲノム編集研究会, 広島国際会議場, 広島, 2014 年 10 月
- (27) Horike S. “MeCP2 is required for chromatin higher-order structure and dynamics at the imprinted 15q11-q13 locus.” Epigenomics of Common Diseases, Wellcome Trust Conference Centre, Churchill College, Cambridge, UK 2014 年 10 月
- (28) 半田佳宏, 柴田朋子, 山本航平, 西出浩世, 大井祥子, 浅尾久世, 山口勝司, 重信秀治, 内山郁夫, 西山智明, 長谷部光泰, 川口正代司, 山田明義, 斎藤勝晴 「Endogonales 菌類のゲノム解析」 JCOM2014 菌根研究会 2014 年度大会, 2014 年 11 月
- (29) 西本裕, Salah Mohammed, 吉田晶代, 西内巧, 北嶋俊輔, 高橋智聡 「In vitro 乳腺発がんモデルにおけるがん抑制遺伝子 Rb, p53 の機能とその作用機構の解析」 第 37 回分子生物学会年会, 2014 年 12 月

- (30) 堀家慎一, Yasui DH, LaSalle JM, Resnick JL, 目黒牧子「高次クロマチンダイナミクスを制御する PWS-IC の新たな役割」第 32 回染色体ワークショップ, 第 13 回核ダイナミクス研究会, 広島, 2014 年 12 月
- (31) S.Horike, D.H. Yasui, W.Powell, J.M.LaSalle, M.Meguro-Horike “PWS-IC is essential for the higher order chromatin organization of 15q11-q13 and the location of a paternally expressed gene within a chromosome 15 territory.” The 4D Nucleome 2014, Hiroshima, 2014 年 12 月
- (32) Tomoaki Nishiyama, Atsushi Toyoda, Yutaka Suzuki, Asao Fujiyama, Stefan A. Rensing, Hidetoshi Sakayama “The *Chara braunii* genome” PAG2015, San Diego, 2015 年 1 月 (招待講演)
- (33) Hidetoshi Sakayama, Atsushi Toyoda, Yutaka Suzuki, Asao Fujiyama, Stefan A. Rensing, Tomoaki Nishiyama “The *Chara braunii* Genome Sheds Light on the Origin of Land Plants”. PAG2015, San Diego, 2015 年 1 月 (Poster)
- (34) Tomoaki Nishiyama, Atsushi Toyoda, Yutaka Suzuki, Asao Fujiyama, Stefan A. Rensing, Hidetoshi Sakayama. “The *Chara braunii* genome” International Symposium on Genome Science 2015 "Expanding Frontiers of Genome Science II", 2015 年 1 月
- (35) Hiroaki Kamada, Sumio Sugano, Yutaka Suzuki, Tomoaki Nishiyama, Mitsuyasu Hasebe, Masahiro Kasahara. “Correction of a Draft Genome By an Ultra-High Resolution Genetic Map” AGBT2015, 2015 年 2 月
- (36) 三輪晃敬, 澤田有司, 平井優美, 佐藤和広, 西内巧 「NAD 及び関連代謝物による植物の病害抵抗性誘導の解析」 平成 26 年度植物生理学会, 2015 年 3 月
- (37) 原田 賢, 西内 巧, 久保康之 「ウリ類炭疽病菌の出芽酵母ストレス制御因子 WHI2 のホモログ CoWHI2 は感染初期における多面的な宿主防御応答の誘導に関与する」平成 26 年度植物病理学会年会, 2015 年 3 月
- (38) 小玉紗代, 坂口 歩, 石塚隼也, 宮下一糸, 西内 巧, 石井孝昭, 三芳秀人, 久保康之 「ウリ類炭疽病菌における MOR シグナル伝達経路は孢子表面エステラーゼにより生成されたクチンモノマー認識を介した付着器形成に関与する」平成 26 年度植物病理学会年会, 2015 年 3 月
- (39) 山崎絵理, Roman Briskine, 畠山剛臣, 西山智明, 山崎美紗子, 清水(稲継) 理恵, 清水健太郎 「アリ植物 *Macaranga winkleri* のゲノム解析—ゲノムから分かったことと今後の研究—」第 62 回日本生態学会鹿児島大会, 2015 年 3 月
- (40) 横山佳菜, 関本弘之, 鈴木穰, 西山智明, 土金勇樹「自殖するミカヅキモにおける性決定遺伝子 Cpminus1 の機能解析」日本植物分類学会第 14 回大会, 福島, 2015 年 3 月
- (41) 宮田大輔, 西山智明, 川井浩史, 坂山英俊 「シャジクモの遺伝地図構築に向けたジェノタイピングを用いた交配実験系の確立」 日本藻類学会第 39 回大会, 2015 年 3 月
- (42) 藤原ひとみ, 大西美輪, 坂山英俊, 石崎公庸, 豊倉浩一, 郷達明, 関本弘之, 西山智明, 七條千津子, 小菅桂子, 深城英弘, 三村徹郎 「植物細胞リン酸輸送機構とその進化について」 第 56 回日本植物生理学会年会, 2015 年 3 月

- (43) Takehiko Kanazawa, Atsuko Era, Naoki Minamino, Yu Shikano, Masaru Fujimoto, Ryuichi Nishihama, Katsuyuki T. Yamato, Kimitsune Ishizaki, Tomoaki Nishiyama, Takayuki Kohchi, Akihiko Nakano, Takashi Ueda “Systematic analysis of SNAREs in the liverwort, *Marchantia polymorpha*” 第 56 回日本植物生理学会年会, 2015 年 3 月
- (44) 南野尚紀, 金澤建彦, 恵良厚子, 西浜竜一, 大和勝幸, 石崎公庸, 西山智明, 河内孝之, 中野明彦, 上田貴志 「基部陸上植物ゼニゴケにおける RAB GTPase の網羅的解析」 第 56 回日本植物生理学会年会, 2015 年 3 月
- (45) 榊原恵子, 西山智明, 塚谷裕一 「世代交代を制御する転写制御因子 KNOX2 遺伝子の下流遺伝子の探索」 第 56 回日本植物生理学会年会, 2015 年 3 月
- (46) Minoru Kubo, Tomoaki Nishiyama, Daniel Lang, Taku Demura, Ralf Reski, Mitsuyasu Hasebe “Establishment of Single Cell Transcriptome Analysis in *Physcomitrella patens* Leaf Cells toward Reprogramming Study” 第 56 回日本植物生理学会年会, 2015 年 3 月
- (47) Hitomi Fujiwara, Miwa Ohnishi, Hidetoshi Sakayama, Kimitsune Ishizaki, Koichi Toyokura, Tatsuaki Goh, Hiroyuki Sekimoto, Tomoaki Nishiyama, Chizuko Shichijo, Keiko Kosuge, Hidehiro Fukaki, Tetsuro Mimura. “Evolutionary analysis of phosphate transport mechanism in plant cells” “The 2nd International Symposium on Plant Environmental Sensing”, 2015 年 3 月

4) 研究交流(共同研究)

学内

相手部局	研究課題
医薬保健研究域医学系	EBV 関連血球貪食症候群における EBV 感染 T 細胞の解析
	統合失調症の病態生理におけるカンナビノイドの重要性についての研究
	神経細胞死における活性化アストロサイトの役割
	脳脊髄液中の A β オリゴマー化抑制物質の検討
	次世代シーケンサーによるウイルス変異の検出解析
医薬保健研究域薬学系	アポトーシスイメージング薬剤の開発と評価
	遺伝情報維持の分子メカニズムに関する解析
がん進展制御研究所	がん抑制遺伝子 Rb によるがん幹細胞化抑制の分子機構の解明
	細胞死と炎症のクロストークに関与する因子の探索
	ヒストンのメチル化制御に関わる因子の機能解析
	<i>in vitro</i> がん幹細胞モデルの解析
理工研究域自然システム学系	カイコガの性フェロモン情報を伝達・処理する神経回路の同定と解析 (他関連 2 課題)
	シアノバクテリアの紫外線吸収物質の化学構造解析 (他関連 2 課題)
	鉄制限下で発現する植物プランクトン膜タンパク質の解析
	枯草菌及び緑色硫黄細菌 ferredoxin-NADP+酸化還元酵素の反応機構解析
	ヒメツリガネゴケにおける GRAS 遺伝子の解析

環日本海域環境研究センター	魚のウロコを骨モデルとして用いた磁場・重力・ホルモン応答に関する研究
学際科学実験センター	エピジェネティクス制御因子の発生過程での機能解析

国内

相手機関	研究課題
理化学研究所	オオムギの赤かび病抵抗性に関わる代謝産物の探索
京都大学大学院農学研究科	シロイヌナズナの炭疽病菌に対する感染応答遺伝子の探索
名古屋大学大学院農学研究科	ムギ類赤かび病菌の病原性因子の機能解析
京都府立大学生命環境科学研究科	植物病原糸状菌の遺伝子発現解析
千葉大学大学院融合科学研究科	植物 RNA サイレンシングの研究
岡山大学資源植物科学研究所	シロイヌナズナで解明された赤かび病抵抗性遺伝子のオオムギへの応用展開
石川県立大学	かび毒分解酵素の解析
富山大学大学院地球生命環境科学専攻	シロイヌナズナの生活環における重力の影響の解明
日環科学(株)	好熱菌発酵産物の経口投与が齧歯類の消化器系の遺伝子発現に与える影響評価
基礎生物学研究所	ヒメツリガネゴケの転写産物解析・遺伝学的地図の作成
	フクロユキノシタのゲノム解読
	1分子シーケンサーのデータ解析
農業生物資源研究所	ネムリユスリカのゲノム解析
神戸大学	陸上植物の系統解析, シャジクモのゲノム解析
東京大学	ピロリ菌のメチローム解析
遺伝学研究所	シャジクモの RNA-seq 解析
国立科学博物館・日本女子大学・大阪市立大学	カワゴケソウ科植物の RNA-seq による進化解析
日本女子大学	ヒメミカヅキモのゲノム解析

国外

相手機関	研究課題
ボン大学	光形態形成における包括的な遺伝子発現解析
リーズ大学, フライブルグ大学	ヒメツリガネゴケの詳細な遺伝学的地図の作成
フライブルグ大学	単一細胞トランスクリプトーム解析法の開発
チューリヒ大学	フタバガキ科植物のゲノム解析

5) 研究費

- (1) 西内巧 (代表), 文科省科研費, 基盤研究 C, 「植物の抵抗性系統のスタッキングによるかび毒産生に対する防除戦略の確立」, 1,300 千円
- (2) 西内巧 (分担), 受託研究 (農水次世代ゲノム基盤プロジェクト), 「オオムギ赤かび病抵抗性遺伝子の単離と機能解明」, 1,800 千円
- (3) 西内巧 (代表), 共同研究 (榎フローラ, 「天然植物活力液の作用機構の解析」, 5,000 千円
- (4) 西内巧 (代表), 寄附金 (榎クレハ, 「メトコナゾールとかび毒の研究」, 500 千円
- (5) 西内巧 (代表), 大学間連携事業経費, 「平成 26 年度金沢大学と石川県立大学との教育研究活動支援」, 90 千円
- (6) 西山智明 (代表), 文部省科学研究費, 新学術領域研究「複合適応形質進化」, 「非モデル生物におけるゲノム解析法の確立」, 15,900 千円
- (7) 西山智明 (分担), 文部省科学研究費新学術領域研究「複合適応形質進化」, 「複合適応形質進化の遺伝子基盤解明」(総括班), 300 千円
- (8) 西山智明 (代表), 文科省科学研究費, 基盤研究 B, 「シャジクモ概要ゲノムの解読と遺伝学的地図の同時構築による陸上植物進化の解明」, 5,381 千円
- (9) 西山智明 (分担), 文科省科学研究費, 基盤研究 C, 「シダ類の頂端細胞型シュートを形成する遺伝子の機能解析」, 100 千円
- (10) 西山智明 (分担), 文科省科学研究費, 基盤研究 C, 「シャジクモ藻類のゲノムから探る植物多細胞体制の起源と進化過程」, 200 千円
- (11) 西山智明 (分担), 文科省科学研究費, 挑戦的萌芽研究, 「単細胞生物から多細胞生物への進化における鍵因子の探索」, 200 千円
- (12) 西山智明 (分担), 文科省科学研究費, 基盤研究 B, 「極限環境に適応したカワゴケソウ科の形態多様化に関する遺伝学的解析」, 700 千円
- (13) 西山智明 (分担), 文科省科学研究費, 基盤研究 B, 「コマチゴケとナンジャモンジャゴケのゲノム情報を基盤とした総合的研究」, 500 千円
- (14) 堀家慎一 (代表), 文科省科学研究費, 基盤研究 C, 「神経細胞特異的なクロマチンダイナミクスを司る分子の同定」, 1,600 千円
- (15) 堀家慎一 (代表), 共同研究 石川県, 「ウシ多精子受精の評価法の確立」, 420 千円
- (16) 堀家慎一 (代表), 受託事業 日本学術振興会, 研究成果の社会還元・普及事業「命をつなぐ染色体～遺伝子の運び屋である染色体を観察しよう～」, 394 千円
- (17) 堀家慎一 (分担), 厚生労働科学研究費, 障害者対策総合研究事業 (神経・筋疾患分野), 「レット症候群の早期診断と治療を目指した統合的研究」, 1,000 千円
- (18) 堀家慎一 (代表), 財団法人 武田科学振興財団 ビジヨナリーリサーチ助成「自然界に存在しない進化型マウスの開発」2014 年度, 2,000 千円

2. 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

自然科学研究科生命科学専攻（後期課程）：「ゲノム機能学」，「植物分子生物学」（西内巧）

自然科学研究科生物科学専攻（前期課程）：「環境生命システム学」（分担，西内巧）

医薬保健学総合研究科（後期課程）：「遺伝子工学基礎技術コース」（西内巧，堀家慎一，西山智明）

医薬保健学総合研究科修士課程（医科学専攻）：「動物実験学演習」（分担，堀家慎一）

大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究科：「運動生体管理学」（分担，堀家慎一），「協調運動障害特論」（分担，堀家慎一）

「遺伝子改変動物学特論」（分担，堀家慎一）

主任指導

自然科学研究科生命科学専攻（後期課程）3名（西内巧）

2) 学部教育

理工研究域自然システム学系「生理学1」（分担，西内巧）

福井県立大学「生物学1」（分担，西内巧）

共通教育科目 生物学実験（分担，西内巧，西山智明）

共通教育科目前期「遺伝子・ゲノム・神経・時間・生命～生命科学最前線～」(分担，堀家慎一)

医学類3年後期「基礎配属」1名受入（堀家慎一）

3) 講習会・説明会・実習等

第26回生命工学トレーニングコース「遺伝子工学・基礎技術」

参加者学内15名，学外1名，計16名

講習会・セミナー

年月日	内容	参加人数	担当
平成27年3月2-4日	植物体からのDNAの抽出	1	西山
平成27年3月5-6日	菌胞子体からのRNA抽出	1	西内
平成27年3月23-26日	メイトペアライブラリーの調整	1	西山

【トレーサー情報解析分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

トレーサー情報解析分野では、様々な生体内分子を標的とした分子イメージング剤を新規に開発し、疾患・障害における客観的で正確な画像診断法の確立を目的として研究を行っている。具体的には、1) アルツハイマー病や自閉症、ストレス性精神疾患などの高次脳機能疾患における脳神経機能変化、2) がんに関連する様々な生体分子の分布と変化を PET (ポジトロン断層法; Positron Emission Tomography) や SPECT (単一光子放射断層撮影; Single Photon Emission Computed Tomography) を用いて可視化することにより、高次脳機能疾患やがんの早期診断法や重症度診断法、治療効果判定法を確立することを目指している。PET や SPECT 撮像は、生体内の生理・代謝機能等についての情報が得られるという特長を有するが、その発展は PET/SPECT 用イメージング剤の開発に大きく依存する。PET/SPECT 用イメージング剤は、「標的に対する高親和性・高選択性」や「放射性核種で標識可能」、「撮像に適した集積・代謝時間」などの条件を満たすことが必須であり、更に脳を標的にする場合は「血液脳関門 (BBB) 通過が可能」であることも要求され、その分子構造や化学的・物理的性質に制限がかかる。以上をベースとした平成 26 年度における我々の研究成果を以下に記述する。

1) コリン作動性神経系の可視化によるアルツハイマー病の早期診断

アルツハイマー病患者の脳内においては、コリン作動性神経系の機能低下という特徴が見られる。特に前シナプスの変化が顕著であり、前シナプスに存在する小胞アセチルコリントランスポーター (VACHT) やコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) が減少する。即ち、これらの神経化学的な変化のイメージングは、アルツハイマー病の症状を視覚的に確認することを可能にする。我々は vesamicol が VACHT に親和性を示すことに着目し、VACHT をイメージングの標的として定めた。VACHT を可視化することが出来れば、アルツハイマー病の早期診断だけではなく、治療効果のモニタリングにも応用可能と推測している。

昨年度までに、我々は vesamicol を基本骨格とする *o*-methyl-*trans*-decalinvesamicol (OMDV) を PET 用 VACHT イメージング剤として開発してきた。今年度は、OMDV を HPLC で光学分割し、得られた(-)-OMDV と(+)-OMDV について評価実験を行った。まず *in vitro* 薬物阻害実験にてスクリーニングした結果、(-)-OMDV の方がより高い VACHT 親和性・選択性を示すことが分かったので、(-)-OMDV の VACHT 選択的リガンドとしての適性について更に詳細に検討した。(-)-¹¹C]OMDV を用いてラット *in vivo* 薬物阻害実験を行った結果、(-)-¹¹C]OMDV の血液脳関門の通過が認められ、また各種阻害剤の阻害効果の程度から、ラット生体脳内で(-)-¹¹C]OMDV が VACHT 親和性・選択性を示すことが分かった。

次に、(-)-[¹¹C]OMDV をラットに静脈内投与し、PET-CT による撮像実験を行った。その結果、(-)-[¹¹C]OMDV のラット生体脳内における高い集積と、またその集積に対する阻害剤(+/-)-vesamicol の強い阻害効果を視覚的に確認した。以上の全ての *in vitro* 及び *in vivo* における基礎的検討の結果を併せて考察し、(-)-[¹¹C]OMDV を用いた PET-CT 撮像による *in vivo* ラット脳内 VAcHT イメージングに成功したと結論づけた。今後、VAcHT イメージングによる新たなアルツハイマー病画像診断としての臨床応用に向け、更に本法を評価実験していく価値があると考えている。

2) σ -1 (シグマ-1) 受容体を指標とするストレス性精神疾患の可視化

現代の社会環境では多くの人々が不安、恐れ、葛藤、失望、怒りなどの様々な精神的ストレスを受けており、うつ病や不安神経症などのストレス性疾患が年々増加している。ストレス性疾患を客観的に早期診断及び重症度診断を行うことは重要なことである。これまでの研究において、 σ -1 受容体が小胞体ストレスの緩和などに深く関与し、細胞の障害の軽減やアポトーシスの抑制をもたらすとされている。さらに異常蛋白の蓄積が原因と考えられる神経変性疾患において、異常蛋白の小胞体関連分解システムが盛ん働いている箇所の σ 受容体密度が高いことが報告されている。これらのことから、 σ 受容体の変化がストレス性疾患の早期診断や重症度診断のための客観的指標となりうるか検討した。強制水泳によりストレスマウスを作製し、ストレスの指標として、コルチゾール濃度の測定と脾臓重量の測定を行った。(+) - [³H]Pentazocine を用いた *in vitro* 飽和結合実験の結果、ストレスマウスの脳内 σ 受容体密度 (K_d : 17.9 nM, B_{max} : 315 fmol/mg of protein) がコントロールマウス (K_d : 18.7 nM, B_{max} : 262 fmol/mg of protein) に比べて高いことがわかった。 σ 受容体はストレスによる神経細胞障害を修復するために働いている可能性があり、そのためにストレスマウス脳内で σ 受容体密度が増加しているのではないかと考えられた。

3) 自閉症の発症の原因探索及び早期診断・治療法の開発

自閉症はコミュニケーション障害や固執した反復的・常同的行動様式等の症状を呈する先天性の脳の機能障害と考えられているが、その症状の程度はさまざまである。この障害には高い遺伝性が認められるが、未だ原因遺伝子の解明には至っていない。一方、これまでに、自閉症患者においてセロトニントランスポーター (SERT) に有意な変化があることが報告されている。そこで、PET を用いた分子イメージング手法により、非侵襲的に脳内の神経化学的变化を画像化することで、自閉症の早期診断並びに重症度診断が可能になると考えた。本研究では、自閉症の画像診断法の確立を目的として、自閉症モデルマウスの可能性のある 15q 重複モデルマウス (patDp/+) を取り上げ、選択的 SERT リガンドである [³H]citalopram を用いて *in vitro* オートラジオグラフィ (ARG) 実験を行うとともに、小動物 PET-CT を用いて、SERT に高い親和性と選択性を有する DASB を [¹¹C] で標識した [¹¹C]DASB を用い、patDp/+マウスと野生型マウスの脳内 SERT 分布の違いについて検

討を行った。その結果、*in vitro* ARG 実験では今回自閉症モデルとして用いた patDp/+マウスと野生型マウスの間で脳内 SERT 分布に有意な差は認められず、PET-CT を用いた実験でも、例数は少ないものの、同様の結果となった。今後は、自閉症と関連があるとされるドーパミン神経系に関しても検討を行っていく予定である。

4) 放射性金属-ポルフィリン誘導体の腫瘍診断薬としての開発

ポルフィリンは腫瘍集積性および金属との結合性を有することが知られている。本研究では、金属との結合が非常に速い八臭素化ポルフィリン誘導体に着目し、新規「放射性金属-八臭素化ポルフィリン錯体」を開発し、腫瘍診断薬への応用の可能性を明らかにすることを目的として検討を行った。八臭素化ポルフィリン誘導体の一つである octabromotetrakis (4-carboxyphenyl)porphine (OBTCPP) が、マイクロ波合成装置を用いることで、SPECT 用放射性金属である ^{111}In と 5 分間の反応で、放射化学的純度 95% 以上で標識可能であることを見出した。さらに、 ^{111}In -OBTCPP の担癌マウスにおける腫瘍への集積性の検討を行った。担癌マウスとして、colon26 細胞(マウス直腸癌由来細胞株)、または、B16/BL6 細胞(マウスメラノーマ由来細胞株)を移植した BALB/c マウスを用い、 ^{111}In -OBTCPP を尾静脈から投与した後の体内分布を検討した。その結果、 ^{111}In -OBTCPP の血液クリアランスは比較的遅かったが、投与 24 時間後では 0.5% dose/g にまで低下した。また、 ^{111}In -OBTCPP は肝臓、脾臓、腎臓に高い集積を示したが、腫瘍へも集積し、投与 24 時間後で、いずれの腫瘍へも約 7% dose/g の集積を示し、腫瘍/筋肉比は、いずれも 9 以上であった。以上の結果は、 ^{111}In -OBTCPP が腫瘍の種類によらずに集積する可能性を示しており、腫瘍の診断薬となり得る可能性を有していることを示唆している。

5) がんの増殖能診断を目的とした σ -2 受容体イメージング研究

がん克服には早期発見・早期治療が極めて重要であり、PET や SPECT を用いた画像診断法は、体への負担が少なく(非侵襲的)、小さな早期がん細胞でも見つけることが出来る。一方、 σ -2 受容体は、乳がんや膵がんなど多種の固形腫瘍細胞において発現が見られ、特に増殖期では静止期と比べ、最大 10 倍の σ -2 受容体が過剰発現していることが明らかにされている。即ち、 σ -2 受容体は増殖期の固形腫瘍細胞の重要なバイオマーカーであり、 σ -2 受容体イメージングは、がんの早期発見や増殖能診断に有効な手段となる可能性を意味している。

昨年度までに、新規 vesamicol 類縁体 *p*-iodo-*trans*-decalinvesamicol (PIDV) を合成し、*in vitro* において、PIDV が σ -2 受容体に対して高い親和性と選択性を示すことを明らかにしている。今年度は、放射性ヨウ素 (^{125}I) 標識した PIDV と腫瘍細胞を用いて、*in vitro* 及び *in vivo* における PIDV の評価を行った。乳腺癌細胞 MCF-7、及びヒト悪性黒色腫細胞 A375 を用いて、 ^{125}I PIDV の細胞内取込実験を行った。その結果、MCF-7 及び A375 のいずれの腫瘍細胞においても、control 群は高い ^{125}I PIDV 細胞内取込量を示し、また、阻害剤 haloperidol (10 μM) によって強く阻害されることが明らかになった。また、*in vivo* 体内分布実験では、MCF-7 及び A375 のいずれの腫瘍細

胞においても、腫瘍細胞に高い集積を示した。従って、放射性ヨウ素標識した PIDV が、 σ -2 受容体イメージング剤として高い可能性を有することを明らかにした。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Lopatina, O., Yoshihara, T., Nishimura, T., Zhong, J., Akther, S., Fakhrol, A. A., Liang, M., Higashida, C., Sumi, K., Furuhashi, K., Inahata, Y., Huang, J. J., Koizumi, K., Yokoyama, S., Tsuji, T., Petugina, Y., Sumarokov, A., Salmina, A. B., Hashida, K., Kitao, Y., Hori, O., Asano, M., Kitamura, Y., Kozaka, T., Shiba, K., Zhong, F., Xie, M. J., Sato, M., Ishihara, K., Higashida, H. “Anxiety- and depression-like behavior in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease” *Frontiers in Behavioral Neuroscience* **2014**, 8, 133/1-133/18, 18 pp.
- (2) Azim, M. A., Kozaka, T., Uno, I., Miwa, D., Kitamura, Y., Ogawa, K., Makino, A., Kiyono, Y., Shiba, K. “The potential of *o*-bromo-*trans*-decalinvesamicol as a new PET ligand for vesicular acetylcholine transporter imaging” *Synapse* **2014**, 68 (10), 445-453.
- (3) Taki, J., Inaki, A., Wakabayashi, H., Matsunari, I., Imanaka-Yoshida, K., Ogawa, K., Hiroe, M., Shiba, K., Yoshida, T., Kinuya, S. “Effect of postconditioning on dynamic expression of tenascin-C and left ventricular remodeling after myocardial ischemia and reperfusion” *EJNMMI Research* **2015**, 5, 21, 1-9.
- (4) Oshima N., Akizawa H., Zhao S., Zhao Y., Nishijima K., Kitamura Y., Arano Y., Kuge Y., Ohkura K., “Design, synthesis and biological evaluation of negatively charged ¹¹¹In-DTPA-octreotide derivatives.” *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, 22, pp. 1377-1382.
- (5) 小阪孝史, 北村陽二, 柴 和弘 “脳内小胞アセチルコリントランスポーターのイメージング研究” *PET journal* **2015**, 29, pp. 8-11

4) 学会発表, 講演等

- (1) 小阪孝史, 緩詰沙耶, 三輪大輔, 鵜野いずみ, Mohammad A. Azim, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 柴 和弘 「 σ -2 受容体イメージング剤 PIDV の開発研究」 平成 26 年 5 月 22-23 日 第 9 回日本分子イメージング学会総会・学術集会 (千里ライフサイエンスセンター, 大阪府) ポスター発表
- (2) Mohammad A. Azim, Takashi Kozaka, Izumi Uno, Daisuke Miwa, Yoji Kitamura, Kazuma Ogawa, Keiichi Kawai, Yasushi Kiyono, and Kazuhiro Shiba “Introduction of radiobromine labeled decalinvesamicol analogue as a new and promising PET vesicular acetylcholine transporter (VACHT) imaging probe” 平成 26 年 6 月 7-11 日 2014 SNMMI 61th annual meeting (St. Louis Convention Center, St. Louis, Missouri, USA) ポスター発表
- (3) Junichi Taki, Hiroshi Wakabayashi, Anri Inaki, Ichiro Matsunari, Kazuhiro Shiba, Kyoko Imanaka-Yoshida, Michiaki Hiroe, Kazuo Kubota, Kazuma Ogawa and Seigo Kinuya. “Postconditioning facilitate myocardial inflammatory resolution after severe ischemia and reperfusion:

Assessment by C-14 methionine autoradiography.”平成 26 年 6 月 7-11 日 2014 SNMMI 61th annual meeting (St. Louis Convention Center, St. Louis, Missouri, USA) ポスター発表

- (4) Yoji Kitamura, Kazuma Ogawa, Takashi Kozaka, Mohammad A. Azim, Izumi Uno, Daisuke Miwa, Narumi Nishimura, Kaname Hatakenaka, Miyuki Nakashima, Masaki Mifune, Yutaka Saito, Shuichi Enomoto, Kazuhiro Shiba 「放射性金属-八臭素化ポルフィリン錯体の腫瘍イメージング剤としての *in vivo* 評価」平成 26 年 6 月 14-15 日 第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム SRM2014 (京都薬科大学, 京都府) ポスター発表
- (5) 北村陽二, 小川数馬, 小阪孝史, 中島美由紀, Mohammad A. Azim, 三輪大輔, 黒宮里紗, 緩詰沙耶, 柴和弘 「放射性金属-八臭素化ポルフィリン誘導体の腫瘍診断薬としての検討」平成 26 年 7 月 3-4 日 第 25 回日本微量元素学会学術集会 (岡山大学, 岡山県) 口頭発表
- (6) 宮崎吉春, 小松涼子, 林明子, 米沢祥子, 西弘大, 柴和弘, 松成一朗 「小動物 PET において複数匹ラットの同時収集が可能かの検討」平成 26 年 8 月 1 日 第 10 回小動物インビボイメージング研究会 (東北大学長陵会館, 仙台) 口頭発表
- (7) 小阪孝史, 緩詰沙耶, 三輪大輔, Mohammad A. Azim, 黒宮里紗, 北村陽二, 小川数馬, 川井恵一, 柴和弘 「SPECT 用 σ -2 受容体イメージング剤の合成と基礎的評価」平成 26 年 11 月 6-8 日 第 54 回日本核医学会学術総会 (大阪国際会議場, 大阪府) 口頭発表
- (8) 三輪大輔, 小阪孝史, 北村陽二, Mohammad A. Azim, 黒宮里紗, 緩詰沙耶, 小川数馬, 川井恵一, 柴和弘 「PET 用イメージング剤¹¹C]OMDV の光学分割と動態評価」平成 26 年 11 月 6-8 日 第 54 回日本核医学会学術総会 (大阪国際会議場, 大阪府) 口頭発表
- (9) 高橋浩太郎, 西弘大, 水谷明日香, 小阪孝史, 小林正和, 川井恵一 「薬物代謝酵素活性の測定を目的とした 2-¹²⁵I-iodoacetaminophen の肝代謝評価」平成 26 年 11 月 6-8 日 第 54 回日本核医学会学術総会 (大阪国際会議場, 大阪府) 口頭発表
- (10) 水谷明日香, 西弘大, 小林正和, 松成一朗, 宮崎吉春, 柴和弘, 川井恵一 「ラット用超高感度コリメータによる心筋 SPECT 均一性改善に関する検討」平成 26 年 11 月 6-8 日 第 54 回日本核医学会学術総会 (大阪国際会議場, 大阪) 口頭発表
- (11) 小阪孝史, 緩詰沙耶, 三輪大輔, 北村陽二, Mohammad A. Azim, 小川数馬, 川井恵一, 柴和弘 「新規 vesamicol 類縁体 PIDV の σ -2 受容体イメージング剤としての可能性」平成 27 年 3 月 26-28 日 日本薬学会 第 135 年会 (神戸) ポスター発表
- (12) 小阪孝史, 茂野泰貴, 三輪大輔, 北村陽二, Mohammad A. Azim, 小川数馬, 川井恵一, 柴和弘 「光学活性体(-)-¹¹C]OMDV の VAcHT イメージング剤としての評価」平成 27 年 3 月 26-28 日 日本薬学会 第 135 年会 (神戸) ポスター発表
- (13) 黒宮里紗, 菅谷望, 北村陽二, 三輪大輔, 小阪孝史, 小川数馬, 内匠透, 柴和弘 「15q 重複モデルマウスにおける脳内ドパミン神経系の変化」平成 27 年 3 月 26-28 日 日本薬学会 第 135 年会 (神戸) ポスター発表
- (14) 大島伸宏, 秋澤宏行, 河嶋秀和, 趙松吉, 趙莞, 西嶋剣一, 北村陽二, 荒野泰, 久下裕司, 大倉一枝 「¹¹¹In-DTPA-D-Phe-1-Asp0-D-Phe1]-オクトレオチドの体内動態評価: 放射能の腎

集積性低減と腫瘍集積性の向上」平成 27 年 3 月 26-28 日 日本薬学会 第 135 年会（神戸）口頭発表

5) 共同研究

学内

相手部局	研究課題
医学系・バイオトレーサー診療学	心筋間質の病態変化の画像化
保健学系・量子医療技術学	ストレス性精神疾患の進行・治療指針予測用分子イメージング法の開発
薬学系・臨床分析学 医学系・バイオトレーサー診療学	核医学癌診断・放射線内用療法を目的とした RI 標識 σ リガンドの評価
薬学系・臨床分析学	抗体の新規レニウム標識法の開発研究
保健学系・量子医療技術学	脳神経機能分子イメージング剤の開発研究

国内

相手機関	研究課題
放射線医学総合研究所	アセチルコリントランスポータイメージング剤のポジロン標識合成研究
理化学研究所	分子イメージングプローブの開発
千葉大学	新規ペプチド放射性医薬品の開発
北海道医療大学	腎集積を低減したペプチド放射性医薬品の開発
京都大学	新規画像診断薬としてのポルフィリン誘導体の開発
岡山大学	糖尿病治療薬としての新規ジチオセミカルバゾン誘導体の開発

6) 研究費

- (1) 柴 和弘（代表），科学研究費補助金 基盤研究（B）：「アルツハイマー病の早期診断用シナプス前コリン作動性神経分子イメージング剤の開発」 3,400 千円
- (2) 柴 和弘（分担），科学研究費補助金 基盤研究(C)：「虚血心筋障害，リモデリングにおける心筋間質の病態と血管新生の画像化に関する研究」 100 千円
- (3) 柴 和弘（代表），受託研究費：「脳神経機能疾患などの発症前診断及び治療効果判定用 PET 分子イメージングの高度化研究」 11,700 千円
- (4) 北村 陽二（代表），科学研究費補助金 基盤研究(C)：「腫瘍イメージング剤としての放射性金属－八臭素化ポルフィリンの開発と応用」 1,200 千円

- (5) 北村 陽二 (分担), 厚生労働科研費 (食品の安全確保推進): 「食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究」 750 千円
- (6) 北村 陽二 (分担), 文部省科学研究費 基盤研究(B): 「アルツハイマー病の早期診断用シナプス前コリン作動性神経分子イメージング剤の開発」 100 千円
- (7) 小阪孝史 (代表), 科学研究費補助金 若手研究 (B): 「固形腫瘍の早期発見・増殖能診断を目的とした σ -2 受容体イメージング剤の開発研究」 1,000 千円
- (8) 小阪孝史 (分担), 文部省科学研究費 基盤研究(B): 「アルツハイマー病の早期診断用シナプス前コリン作動性神経分子イメージング剤の開発」 100 千円

2. 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

連合大学院小児発達学研究所: 行動・情動神経科学 (小児発達学専攻)

認知行動生物学演習 (小児発達学専攻)

機能画像解析学 (小児発達学専攻 分担)

医薬保健学総合研究科: 学際医学セミナー

トレーサー実験法, トレーサー実験法実習 (初期総合プログラム)

自然科学研究科 (後期課程): 放射活性物質機能解析学 (生命科学専攻)

放射活性物質情報解析学 (生命科学専攻)

病態生理機能解析学 (生命科学専攻)

生体機能分子解析学 (生命科学専攻)

博士論文指導

“Development of Novel Radiotracer for Imaging High Affinity Choline Transporter and Vesicular Acetyl Choline Transporter”

Azim Mohammad Anwar-ul (金沢大学大学院 自然科学研究科)

修士論文指導

「PET 用小胞アセチルコリントランスポーターイメージング剤(-)-[¹¹C]OMDV の開発と基礎的評価」
三輪大輔 (金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科)

2) 学部教育

授業科目

臨床化学特論 (医薬保健学域保健学類 分担)

放射性同位元素検査技術学演習 (医薬保健学域保健学類 分担)

放射線衛生管理学実験 (医薬保健学域保健学類 分担)

卒業論文指導

「新規 σ -2 受容体イメージング剤 PIDV の開発研究」

緩詰沙耶（医薬保健学域 保健学類 検査技術科学専攻）

「自閉症モデルマウスにおける脳内ドパミンレセプター変化の検討」

黒宮里紗（医薬保健学域 保健学類 検査技術科学専攻）

3) 共通教育

授業科目

放射能・放射線と人間（総合科目，分担）

4) 新規・継続登録者安全講習会

新規登録者安全講習会 9回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

継続登録者安全講習会 9回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

5) RI取扱基礎講習会

RI取扱基礎講習会（実習）0回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

（注：耐震改修工事のため平成26年8月～平成27年7月までRI総合研究施設が使用停止）

【機器分析分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

機器分析分野（関連部局である薬学系においては内山研究グループ）では、専任教員の専門分野である有機合成化学分野の研究を行っている。平成 26 年度は、教員 1 名と博士前期課程の学生 1 名とで、各種金属反応剤を用いた新規合成手法の開発研究を行った。また、詳細については割愛するが、当分野が有する有機化合物の精製と構造解析に関する知識・技術を駆使して、理工研究域自然システム学系の環境生物反応研究室との共同研究も行った。（ある種のメチロバクテリウムが産生する抗酸化性赤色色素の単離・構造解析）

主な研究テーマは以下の通りである。

1) セリウム触媒と酸素を用いた酸化的ラジカル反応の開発研究

酸化的ラジカル反応に利用可能な一電子酸化剤として、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ や CAN（硝酸二アンモニウムセリウム）などの各種金属酸化剤が知られているが、いずれも目的の反応を行うためには化学量論量（通常は 2 当量）を必要とすることから、環境及びコスト面での課題の解決が望まれている。我々は、比較的低毒性で安価である Ce 触媒と、酸化剤としてコスト面や環境面で理想的な酸素（空気）とを組み合わせた低環境負荷型酸化的ラジカル反応の開発研究を行っている。

一般に、Ce(III/IV)レドックス対の標準酸化還元電位が大きいため ($E^\circ = 1.61 \text{ V}$)、Ce(IV)の一電子酸化力は強く、古くから合成化学に用いられている CAN も非常に強い酸化剤である。そのイメージから、反応の触媒化に必要な Ce の 3 価から 4 価への再酸化には強い再酸化剤が必要であると錯覚しやすいが、CAN ほどの強い酸化力を求めなければ酸素でも十分に再酸化が可能である。実際、Ce(III/IV)レドックス対の酸化還元電位は、周りの環境（キレーションや pH など）の影響を受けやすく、適切な配位子がキレーションした状態や高 pH 条件下では酸化還元電位が低下し、酸素（空気）によって 3 価から 4 価への速やかな酸化が起こることが知られている。このことは、用いる配位子の構造や pH 条件をうまく設定することで、Ce 触媒の活性（4 価の酸化力と 3 価からの再生力）がチューニング可能であることを示唆している。

このような考えのもと、触媒として酢酸セリウム(III)、キレーション配位子としてジエタノールアミン、酸化剤として酸素を用いて *N*-ヒドロキシカルバメートを反応させたところ、ニトロソカルバメートが生成し、反応系内にあらかじめ 1,3-ジエンを共存させた場合にはニトロソ Diels-Alder 反応が効率良く進行することを見出した。最近、別の研究グループによって銅触媒と酸素を用いた同タイプの反応が報告されているが、より無害な Ce 触媒を利用可能であることが確認できたことは重要な知見である。現在のところ、反応速度と必要な触媒量に若干の問題があるため、これらの改善を目指し検討中である。

2) 銅(II)反応剤を用いた 1,3-ジカルボニル化合物とアリルシラン類の酸化的カップリング反応に関する研究

酸化的ラジカルC-C結合形成反応に用いられる一電子酸化剤として、Mn(III)やCe(IV)が最もよく知られているが、Cu(II)反応剤もそのような酸化剤の一つである。しかし、これまでCu(II)は、Mn(III)やCe(IV)を用いる反応において補助役として共存させる形で用いられ、反応の収率向上に重要な役割を果たすことが多いものの、Cu(II)反応剤単独で可能な酸化的ラジカルC-C結合形成反応はほとんど報告されていなかった。

そこで我々は、Cu(II)のカチオン性を高めて反応性を向上させれば、Cu(II)反応剤のみでもMn(III)やCe(IV)と同様の反応が可能になるものと考え、研究を行っている。

1,3-ジカルボニル化合物とアリルシランをCe(IV)やV(V)で処理すると、1,3-ジカルボニル化合物の活性メチレンやメチン炭素上でアリル化が進行することが知られていることから、この反応をモデル反応として選択し、種々のCu(II)反応剤を用いて検討した。その結果、Cu(BF₄)₂の無水物が他のものに比べて格段に良い結果を与え、反応溶媒はアセトニトリルが最適であることを見出した。また、調製が難しく、再現性に課題があったCu(BF₄)₂の無水物の調製法に改良を加え、短時間で再現性良く調製することを可能にした。この手法で調製したCu(BF₄)₂を用いた場合、1,3-ジカルボニル化合物のアリル化反応が速やかに進行し、また収率も大きく改善することが判明した。更に検討した結果、市販のCu(OTf)₂無水物では目的とする反応が僅かしか進行しなかったが、反応系内にピリジンを追加することで劇的に反応が促進されることが明らかとなった。

3) 銅(I)触媒を用いた Conia-ene 反応に関する研究

元々、Conia-ene 反応は、分子内の適当な位置にアルキンやアルケン部分を持つ、エノール化が可能なカルボニル化合物を加熱することで起こるペリ環状ene反応として知られていたが、近年、より穏和な条件下での反応を目指して、種々の金属触媒を用いた研究が活発に行われている。特に、非常に強いπ-酸性を有する金属Lewis酸であるカチオン性金錯体が高い活性を示し、非常に穏和な条件下で効率良く本反応を触媒することが報告されていることから、本反応を促進させる重要なファクターの一つとして、用いる触媒のπ-酸性の強さが考えられている。このような観点から、各種金属Lewis酸の中でもπ-酸性が強いグループを見てみると、金(I)、銀(I)、水銀(II)、タリウム(III)および(I)、カドミウム(II)、銅(I)などが、程度の差こそあれ、同じような傾向を示すものと推測される。我々は、これら金属Lewis酸の中でも反応性、コスト面、毒性面のバランスが最も良くとれていると思われる銅(I)に着目し、これを用いた触媒的Conia-ene型反応について研究している。本反応で銅(I)を用いた例はこれまでもいくつか報告されているものの、高温条件が必要なことが多く、室温で反応が進む場合でも、実用的な反応速度を実現するには強塩基の共存が必須であるなどの問題点があるため、これらを解決すべく研究に取り組んでいるところである。反応基質として、

活性メチン部にペンチニル基を持つ β -ケトエステルを選択して検討したところ、現在までに、ジクロロエタン中でトリフルオロメタンスルホン酸銅(I)ベンゼン錯体を触媒として用い、これに触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸ガリウム(III)を共存させることで、2種類の金属 Lewis 酸触媒の協働作用が起り、室温でほぼ中性といった穏和な反応条件下で反応が非常に速やかに進行することを明らかにした。また、興味深いことに、反応溶媒をエタノールに変えると、反応基質由来の β -ケトエステル部のうちケトン部分が除去された形の Conia-ene 生成物が得られることも見出した。このような deacylative Conia-ene 反応とでも呼ぶべき反応の報告はこれまでにほとんどないことから、反応機構も含めた詳細な検討を続けているところである。

1-2 研究成果リスト

1) 学会発表

- (1) 鈴木康祐, 内山正彦 「Cu(II)反応剤のみを用いた 1,3-ジカルボニル化合物とアリルシラン類の酸化的カップリング反応」, 日本薬学会北陸支部第 126 回例会, 2014 年 11 月

2. 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

大学院有機化学 V (医薬保健学総合研究科創薬科学専攻・博士前期課程 2 年)

修士論文指導

「銅塩の特性を活かした新規合成手法の開発」鈴木康祐 (医薬保健総合研究科創薬科学専攻)

2) 学類教育

授業科目

有機化学 IV (医薬保健学域・薬学類/創薬科学類 2 年, 必修)

有機化学演習 IV (医薬保健学域・薬学類/創薬科学類 2 年, 必修)

有機機器分析 (医薬保健学域・薬学類/創薬科学類 3 年, 薬学類必修, 創薬科学類選択)

有機化合物の扱い方を学ぶ (医薬保健学域・薬学類/創薬科学類 2 年, 必修, 分担)

3) 学外教育

出張講義「医薬品を創る (創薬)」(平成 26 年 8 月 20 日, 新潟県立直江津中等教育学校, 1 回目 4 年生 41 名, 2 回目 5 年生 32 名受講)