

### 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、発生工学的手法を用いて遺伝子改変マウスを作出するとともに、作出したマウスを用いて遺伝子の生体内での機能の解明及びヒト疾患モデルマウスの開発を行っている。平成27年度は、6月より教授が3月より助教が新たに加わり教員4名となり、新たな研究テーマ、遺伝子改変マウスを用いた子宮機能の解明を目指し、マウスの導入を中心に行った。また、技術職員と共に、マウス受精卵の凍結保存や精子の凍結保存、体外受精、受精卵移植などの研究支援を行った。

###### 1) 不妊症克服に向けて～着床に必須な分子の探索～

正常な妊娠の誘導と維持はダイナミックな分子機構をもつ多様な過程により制御されている。その過程のうちで、子宮への胚盤胞の着床は正常な妊娠に不可欠な過程であり、着床する能力をもつ胚盤胞とそれを受け入れることのできる子宮との相互作用がなければ成立しない。女性の不妊症において卵側に問題がある場合 IVF による治療で解決することが可能であるが、子宮側の問題の場合、原因の解明が難しく、治療法を定めることが難しい。また、倫理的な問題もあり、妊娠期間中にヒト子宮のサンプルを収集することは不可能であるため、妊娠や不妊に関わる子宮での分子機構の研究は非常に難しいものとなっている。そこで、不妊に関わる新規遺伝子の探索を目的として、子供を産生しないフェノタイプを持つ遺伝子改変マウスの導入、作出を行った。

###### 2) 子宮体癌克服に向けて～モデル動物の作製～

子宮体癌は、西洋諸国で最も発生率の高い婦人科系の癌である。また近年、日本でもその発症率が上昇しており、不妊症とともにその治療法の改善が求められている疾患のひとつである。癌の研究においては、多くの場合細胞株を用いた *in vitro* の実験が行われるが、その発生、進行のメカニズムの解明には動物モデル、特に癌を自然発症するものが必須である。しかしながら、子宮体癌の場合、適正な動物モデルが存在しなかったためにその研究は他の癌と比較し、それほど進んでいなかった。そこで、多くのヒト子宮体癌で遺伝子変異が認められる *Pten* と *p53* を *Cre-loxP* システムを用いて、マウス子宮全体、子宮上皮特異的、子宮間質特異的に欠損することにより、子宮体癌モデルの作成に取り組んでいる。

## 1-2 研究成果リスト

### 1) 学術論文

- (1) Blaisdell A, Crequer A, Columbus D, Daikoku T, Mittal K, Dey SK, Erlebacher A. Neutrophils Oppose Uterine Epithelial Carcinogenesis via Debridement of Hypoxic Tumor Cells. *Cancer Cell*. 2015 Dec 14;28(6):785-99.

### 2) 学術発表・講演等（共同研究は除く）

- (1) Daikoku T, Terakawa J and Dey SK. A novel mouse model of endometrial cancer: epithelial specific *Pten* deletion with *Lactoferrin-iCre*. AACR annual meeting, Apr 18-22, 2015, Philadelphia Pennsylvania, USA.
- (2) 招待講演：マウスモデルを用いた子宮機能および疾患の解析，平成 27 年 7 月 15 日，京都大学産婦人科.
- (3) 招待講演：マウスモデルを用いた子宮機能および疾患の解析，平成 27 年 8 月 10 日，金沢大学産婦人科.

### 3) 研究交流（共同研究）

#### 学内

- (1) 「胚由来の胚着床誘導因子の同定」（医学系・産婦人科）

#### 学外

- (1) 「マウスモデルを用いた子宮体癌の解析」（京都大学・産婦人科）
- (2) 「子宮体癌・卵巣癌における GTP/GDP 代謝」（米国・University of Cincinnati）

### 4) 研究費

- (1) 大黒多希子（分担，藤原浩（代表）），文科省科研費 基盤研究 B：胚由来の胚着床誘導因子（胚シグナル）の同定と臨床応用への試み，200 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），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科：行動・情動神経科学，認知行動生物学演習

## 2) 学類教育

授業科目

バイオテクノロジー（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）

## 3) 動物実験基礎講習（新規利用講習）：11回，342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」を推進し、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。赤カビ病菌に羅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、数百塩基以下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。APOBEC などの酵素の作用によって局所的に高頻度で生じるマイナー変異をリード数の多さを活かして検出するシステム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ツ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たて、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。また、オキシトシンレセプターの遺伝子発現制御を司るエンハンサー領域をゲノム編集技術の一つである CRISPR/Cas9 システムを用いて欠損させ、オキシトシンレセプターの遺伝子発現制御メカニズムの解明に取り組んでいる。

### 1-2 研究成果リスト

#### 1) 学術論文

- (1) Adthapanyawanich K, Kumchantuek T, Nakata H, Yamamoto M, Wakayama T, Nishiuchi T, Iseki S. Morphology and gene expression profile of the submandibular gland of androgen-receptor-deficient mice. Arch Oral Biol. 60(2):320-332.

- (2) Delaux PM, Radhakrishnan GV, Jayaraman D, Cheema J, Malbreil M, Volkening JD, Sekimoto H, Nishiyama T, Melkonian M, Pokorny L, Rothfels CJ, Sederoff HW, Stevenson DW, Surek B, Zhang Y, Sussman MR, Dunand C, Morris RJ, Roux C, Wong GK, Oldroyd GE, Ane JM. Algal ancestor of land plants was preadapted for symbiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(43):13390-13395. (2015).
- (3) Meguro-Horike M, Horike S. MMCT-mediated chromosome engineering technique applicable to functional analysis of lncRNA and nuclear dynamics. *Methods Mol Biol*. 1262:277-289. (2015).
- (4) Nazifi E, Wada N, Asano T, Nishiuchi T, Iwamuro Y, Chinaka S, Matsugo S, Sakamoto T. Characterization of the chemical diversity of glycosylated mycosporine-like amino acids in the terrestrial cyanobacterium *Nostoc commune*. *J Photochem Photobiol B*. 142:154-168. (2015).
- (5) Salah M, Nishimoto Y, Kohno S, Kondoh A, Kitajima S, Muranaka H, Nishiuchi T, Ibrahim A, Yoshida A, Takahashi C. An *in vitro* system to characterize prostate cancer progression identified signaling required for self-renewal. *Mol Carcinog*. (2015).
- (6) Wakae K, Aoyama S, Wang Z, Kitamura K, Liu G, Monjurul AM, Koura M, Imayasu M, Sakamoto N, Nakamura M, Kyo S, Kondo S, Fujiwara H, Yoshizaki T, Kukimoto I, Yamaguchi K, Shigenobu S, Nishiyama T, Muramatsu M. Detection of hypermutated human papillomavirus type 16 genome by Next-Generation Sequencing. *Virology*. 485:460-466. (2015).
- (7) Rahman MM, Rahman MA, Maki T, Nishiuchi T, Asano T, Hasegawa H. A marine phytoplankton *Prymnesium parvum* upregulates the component proteins of photosystem II under iron stress. *Photosynthetica* 53:136-143 (2015)
- (8) Nakajima Y, Koseki N, Sugiura R, Tominaga N, Maeda K, Tokai T, Izawa M, Kanamaru K, Kamakura T, Kobayashi T, Nishiuchi T, Yoshida M, and Kimura M. Effect of disrupting the trichothecene efflux pump encoded by *FgTri12* in the nivalenol chemotype of *Fusarium graminearum*. *J Gen Appl Microbiol*. 61:93-96. (2015)
- (9) Sato M, Nishiuchi T and Sakamoto T. Responses to intermittent exposure to green light during the dark period in *Arabidopsis thaliana* and possible involvement of cryptochrome 2. *Plant Biotech* 32:263-266 (2015)

## 2) 総説・資料・報告書・特許

- (1) 柴田朋子, 笠原雅弘, 重信秀治, 西山智明, 長谷部光泰 「1分子シーケンサーを用いた非モデル生物の de novo ゲノム解読」 In: 次世代シーケンサー活用術, 伊藤昌可, 伊藤恵美, eds. (化学同人), pp. 115-128. 2015年3月15日発行
- (2) 西内 巧, 木村 真, 佐藤 和広 ムギ類赤かび病菌が産生するトリコテセン系かび毒の植物における作用機構と低減化へのアプローチ *JSM Mycotoxins* 65: 143 – 147. 2015年9月
- (3) 目黒牧子, \*堀家慎一 「インプリンティング制御 lncRNA 群(Airn, Kcnq1ot1, Gtl)」 ノンコーディング RNA テキストブック, 実験医学, 2015年11月

- (4) 西内巧, 加藤智朗, 浅野智哉 「赤かび病抵抗性植物の作製方法およびその利用」 登録番号:  
特許第 5794610 号 2015 年 8 月 21 日
- (5) 木村真, 前田一行, 中嶋裕一, 西内巧, 三輪晃敬 「赤かび病菌かび毒産生抑制剤」 特許出願,  
特願 2015-226384 2015 年 11 月 19 日

### 3) 学術発表

- (1) 榊原恵子, 西山智明, 塚谷裕一 「世代交代を制御する転写因子 KNOX2 の下流遺伝子の探索」 NGS 現場の会第 4 回研究会, 2015 年 7 月 つくば
- (2) 久保稔, 西山智明, 佐野亮輔, ダニエル ラング, 出村拓, ラルフ レスキー, 長谷部光泰  
「植物リプログラミング研究に向けた 1 細胞遺伝子発現解析」 NGS 現場の会第 4 回研究会,  
2015 年 7 月 つくば
- (3) 西山智明, 豊田敦, 宮田大輔, 鈴木穰, 藤山秋佐夫, 坂山英俊 「シャジクモのゲノム解読」  
NGS 現場の会第 4 回研究会, 2015 年 7 月 つくば
- (4) 若江亨祥, 青山慧, 王哲, 喜田村晃一, 劉光炎, アハサン ムハンマド モンジュルル, 中  
村充宏, 藤原浩, 柊元巖, 山口勝司, 重信秀治, 西山智明, 村松正道 「子宮頸部異形成にお  
ける HPV16 ゲノム hypermutation の検出」 NGS 現場の会第 4 回研究会 2015 年 7 月 つ  
くば
- (5) 坂井寛章, 内藤健, 佐藤万仁, 照屋邦子, 小木曾映里, 加賀秋人, 柴田朋子, 重信秀治, 西  
山智明, 長谷部光泰, 伊藤剛, 平野隆, 友岡憲彦 「Vigna 属ゲノムプロジェクトのその後」  
NGS 現場の会第 4 回研究会, 2015 年 7 月 つくば
- (6) 片山なつ, 西山智明, 厚井聡, 倉田哲也, 今市涼子, 加藤雅啓 「珍奇な水生植物カワゴケ  
ソウ科における分子進化速度の上昇」 日本進化学会第 17 回大阪大会, 2015 年 8 月 東京
- (7) 榊原恵子, 西山智明, 塚谷裕一 「KNOX 遺伝子の遺伝子重複と新規機能獲得によってもた  
らされた陸上植物の世代交代の制御の分子機構」 日本進化学会第 17 回大阪大会, 2015 年 8  
月 東京
- (8) 玉田洋介, 程朝陽, 西山智明, 壁谷幸子, 日渡祐二, 久保稔, 倉田哲也, 長谷部光泰 「植  
物の細胞記憶を制御するエピジェネティクス機構」 日本植物学会第 79 回大会, 2015 年 9  
月 新潟市
- (9) 片山なつ, 西山智明, 厚井聡, 倉田哲也, 山田敏弘, 今市涼子, 加藤雅啓 「網羅的遺伝子  
配列で明らかにする水性植物カワゴケソウ科の多様性の鍵」 日本植物学会第 79 回大会, 2015  
年 9 月 新潟市
- (10) 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 「CpMinus1 遺伝子はヒメミカヅキモの性を決定する」 日本植物学会第 79 回  
大会, 2015 年 9 月 新潟市
- (11) 金澤建彦, 南野尚紀, 鹿野悠, 藤本優, 植村知博, 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 「ゼニゴケの SNARE 分子から観る膜融合装置の保存性



- と多様性」 日本植物学会第 79 回大会, 2015 年 9 月 新潟市
- (12) 宮田大輔, 西山智明, 川井浩史, 坂山英俊 「シヤジクモの遺伝学的解析に向けた交配実験系の確立」 日本植物学会第 79 回大会, 2015 年 9 月 新潟市
- (13) 土金勇樹, 渡邊樹梨, 加藤万智, 鈴木穰, 西山智明, 関本弘之 「接合藻ヒメミカヅキモにおける新規交配群 G の発見とトランスクリプトーム解析」 日本植物学会第 79 回大会, 2015 年 9 月 新潟市
- (14) 金澤愛樹, 坂本季美枝, 鈴木穰, 豊田敦, 藤山秋佐夫, 西山智明, 関本弘之 「シヤジクモ藻類ヒメミカヅキモには, 2つのクラスの KNOX 遺伝子が存在する」 日本植物学会第 79 回大会, 2015 年 9 月 新潟市
- (15) 小藤累美子, 八木田靖司, 西山智明, 村田隆, 長谷部光泰 「ヒメツリガネゴケの生殖幹細胞の由来と挙動」 日本植物学会第 79 回大会, 2015 年 9 月 新潟市
- (16) 安佛尚志, 柴田朋子, 二河成男, 田中康次郎, 春本敏之, 西山智明, 重信秀治, 長谷部光泰, 深津武馬 「ショウジョウバエの共生細菌スピロプラズマの全ゲノム決定と比較ゲノム解析」 第 60 回日本応用動物昆虫学会大会, 2016 年 3 月 堺市
- (17) Hitomi Fujiwara, Miwa Ohnishi, Hidetoshi Sakayama, Kimitsune Ishizaki, Koichi Toyokura, Tatsuaki Goh, Hiroyuki Sekimoto, Tomoaki Nishiyama, Hisato Ikegaya, Satamoi Kanno, Atsushi Nagano, Keiko Kosuge, Hidehiro Fukaki, Tetsuro Mimura “Evolutional analysis of phosphate transport mechanism in plant cells.” 第 57 回日本植物生理学会年会, 2016 年 3 月 盛岡市
- (18) Takehiko Kanazawa, Atsuko Era, Naoki Minamino, Hatsune Morinaka, Takuya Norizuki, Masaru Fujimoto, Tomohiro Uemura, Ryuichi Nishihama, Katsuyuki T. Yamato, Kimitsune Ishizaki, Tomoaki Nishiyama, Takayuki Kohchi, Akihiko Nakano, Takashi Ueda “Functional diversification of SYP1 members in *M. polymorpha*.” 第 57 回日本植物生理学会年会, 2016 年 3 月 盛岡市
- (19) 小玉紗代, 西内巧, 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胞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 28 年度植物病理学会大会, 2016 年 3 月 東京
- (20) 前田一行, 越野広雪, 田中彰, 杉浦涼介, 東海武史, 佐藤真之, 棚橋和義, 中嶋佑一, 金丸京子, 小林哲夫, 西内巧, 藤村真, 安藤直子, 木村真 「ニバレノール生合成の分子遺伝学-生合成酵素および alternative hydroxylase による トリコテセン骨格の水酸化」 日本マイコトキシン学会第 77 回学術講演会, 2015 年 9 月 鶴岡
- (21) 玉置大介, 唐原一郎, 西内巧, 矢野幸子, 谷垣文章, 嶋津徹, 笠原春夫, 梶田大輔, 曾我康一, 若林和幸, 橋本隆, 保尊隆享, 神阪盛一郎 「微小重力環境がシロイヌナズナの花芽におけるトランスクリプトームに与える影響 -lefty 変異体を用いた解析-」 日本宇宙生物科学会第 29 回大会 (平成 27 年 9 月 26~27 日, 帝京大学), 2015 年 9 月 東京
- (22) 堀家慎一 「SNORD116 によるクロマチンダイナミクスを介した MAGEL2/NDN 領域の発現制御機構の解明」 第 9 回日本エピジェネティクス研究会, 学術総合センター, 東京, 2015

年 5 月 25～26 日

- (23) 堀家慎一, Yasui DH, LaSalle JM, Resnick JL, 目黒牧子 “The imprinted ncRNA, UBE3A-ATS regulates the chromatin architecture of MAGEL2 and NDN locus over long distance” Gordon Research Conference, Epigenetics, Bentley University, Waltham, USA, 2015 年 8 月 2～7 日
- (24) 堀家慎一, Yasui DH, LaSalle JM, Resnick JL, 目黒牧子 “Neuron specific impairment of inter-chromosomal pairing and transcription in a novel model of human 15q duplication syndrome” International Symposium on Non-coding DNA and Chromosomal Integrity, 淡路夢舞台国際会議場, 淡路島, 2015 年 8 月 7～8 日
- (25) 堀家慎一, Yasui DH, LaSalle JM, Resnick JL, 目黒牧子 “The imprinted ncRNA, UBE3A-ATS regulates the chromatin architecture of MAGEL2 and NDN locus over long distance” International Symposium on Chromatin Structure, Dynamics, and Function, 淡路夢舞台国際会議場, 淡路島, 2015 年 8 月 23～26 日
- (26) 堀家慎一 「SNORD116 によるクロマチンダイナミクスを介した MAGEL2/NDN 領域の発現制御機構の解明」 第 2 回北陸エピジェネティクス研究会, 富山大学, 富山, 2015 年 11 月 11～12 日
- (27) 堀家慎一, Yasui DH, LaSalle JM, Resnick JL, 目黒牧子 “The imprinted ncRNA, UBE3A-ATS regulates the chromatin architecture of MAGEL2 and NDN locus over long distance” 第 38 回日本分子生物学会, 神戸ポートアイランド, 神戸, 2015 年 12 月 1～4 日

#### 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 $\beta$ 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關与する因子の探索
	ヒストンのメチル化制御に關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
神戸大学	陸上植物の系統解析, シャジクモのゲノム解析
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
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
フライブルク大学	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	ハワイフトモモノキ他のゲノム解析

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」, 1,600 千円

- (2) 西内巧 (分担), 植物病原菌の感染戦略における宿主認識と形態形成の分子基盤, 科学研究費補助金(基盤研究 S), 研究分担者 1,700,000 円
- (3) 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」, 1,000 千円
- (4) 西内巧 (代表), 共同研究 (株)フローラ, 「天然植物活力液の作用機構の解析」, 8,000 千円
- (5) 西内巧 (代表), 共同研究 株式会社京葉ガスエンジニアリング「豚肉, 並びにモデル動物における機能性分子の探索」, 432,000 円
- (6) 西内巧 (代表), 大学間連携事業経費, 「平成 27 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
- (7) 西山智明 (代表), 文科省科学研究費, 基盤研究 B, 「シヤジクモ藻綱全目ゲノム解読にもとづく陸上植物への進化解明」, 3,500 千円
- (8) 西山智明 (代表), 文科省科学研究費, 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」, 3,300 千円
- (9) 西山智明 (代表), 文科省科学研究費, 基盤研究 B, 「シヤ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」, 2,850 千円
- (10) 西山智明 (分担), 文科省科学研究費, 基盤研究 B, 「ヒメミカツキモの性染色体領域解析による生殖様式進化の解明」, 400 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」, 200 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) 西山智明 (分担), 文科省科学研究費, 基盤研究 B, 「分化細胞を幹細胞に変えるマスターレギュレーター-STEMIN の機能解析」, 100 千円
- (15) 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」, 1,200 千円
- (16) 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
- (17) 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～」, 352 千円
- (18) 堀家慎一 (代表), 文科省科学研究費, 新学術領域研究「ノンコーディング RNA ネオタクソノミ」, 「核内足場クロマチン構造を介した ncRNA, IPW の作動機序の解明」, 3,400 千円

## 2 教育活動

### 1) 大学院教育

#### 授業科目

大学院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）

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

大学院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：「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），「認知行動生物学演習」（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

大学院自然科学研究科生命科学専攻（後期課程）3名（西内巧）

### 2) 学類教育

理工研究域自然システム学系「生理学1」（分担，西内巧）

理工研究域自然システム学系「機能植物科学」（分担，西山智明）

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「病態生理・基本的基礎配属」2名受入（堀家慎一）

医学類「動物実験と再生医学」（分担，堀家慎一）

福井県立大学「生物学1」（分担，西内巧）

### 3) 講習会・説明会・実習等

第28回生命工学トレーニングコース「遺伝子工学・基礎技術」

参加者計16名

## 【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「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 27 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 (AD) 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、AD の症状を視覚的に確認することを可能にすることから、AD 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。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。

昨年度までに我々は、vesamicol を基本骨格とする PET 用 VACHT イメージング剤(-)-*o*-[<sup>11</sup>C]methyl-*trans*-decalinvesamicol ((-)-[<sup>11</sup>C]OMDV), 及び SPECT 用 VACHT イメージング剤(-)-*o*-[<sup>123</sup>I]iodo-*trans*-decalinvesamicol ((-)-[<sup>123</sup>I]OIDV)を開発し、いずれもラット生体脳内において高い VACHT 親和性・選択性を示すことを明らかにしてきた。今年度は、集積率の向上を課題として、VACHT 親和性・選択性や脳内移行性を改善すべく、vesamicol を母核とする更なる構造最適化に取り組んだ。

その結果、bicyclo[4.n.0]骨格 (n=1-4) を有する vesamicol 類縁体 (ハロゲン置換基なし) は、いずれも高い VACHT 親和性を示すことが分かった。一方、双環性構造が大きくなるに従ってシグマ ( $\sigma$ ) 受容体親和性が低くなり、VACHT 選択性が高くなる傾向が現れることが分かった。これ

は、分子全体の立体的な嵩高さや脂溶性の違いによるものと考えている。今後、VChT 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、更に構造の最適化に取り組んでいきたいと考えている。

## 2) ストレス性精神疾患の可視化

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る環境にある現代社会では、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。ストレス性疾患を重症化する前に客観的に早期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、 $\sigma$ -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 $\sigma$ 受容体密度が高いことが報告されている。我々も、強制水泳により作製したストレスマウスを用いて、脳組織を用いた *in vitro* 飽和結合実験の結果、ストレスマウスの脳内 $\sigma$ 受容体密度が有意に増加していることを見出した。現在、*in vitro* 受容体オーラジオグラフィ実験により、ストレスマウスの局所脳内部位ごとのシグマ受容体変化を調べている。これにより、ストレスに関係のある脳内特定部位を明らかにする予定である。

## 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、自閉症患者における脳神経系の変化についても研究されており、これまでに、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。今回、我々は自閉症モデルマウスとして、ヒト染色体 15q11-13 重複マウス (patDp/+) を用い、生まれてから野生型マウスと同じ飼育ケージで一緒に育てた場合と、離乳後に patDp/+マウスだけで飼育した場合の環境の違いによるドーパミン神経系 (D1R, D2R) の変化を *in vitro* 受容体オートラジオグラフィ実験により調べた。その結果、patDp/+自閉症モデルマウスと野生型マウスを同じケージで飼育した場合、脳内のドーパミンレセプターの発現量に差は見られなかった。しかし、別々のケージで飼育した場合、自閉症モデルマウスの脳内 D1R の発現量が野生型マウスに比べて、減少傾向が見られた。一方、D2R レセプターに差は見られなかった。これは、興奮性の働きがある D1R の減少が自閉症の症状に関係している可能性を示唆していること、また、環境が自閉症の症状 (神経化学的変化) に影響する可能性を示唆している。今後、様々な環境変化による影響を調べていく予定である。

#### 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  $^{111}\text{In}$  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、さらに、 $^{111}\text{In}$ -OBTCPP が 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) を移植した担癌マウスに集積性を示すことを見出した。今年度は、担癌マウスとして、KLN205 細胞 (マウス肺癌由来細胞株) を移植 BALB/c マウスを用い、 $^{111}\text{In}$ -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、 $^{111}\text{In}$ -OBTCPP の血液クリアランスは比較的遅いものの、投与 24 時間後では 0.5% dose/g にまで低下した。また、 $^{111}\text{In}$ -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、腫瘍へ約 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、 $^{111}\text{In}$ -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、腫瘍の検診用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 $\sigma$ -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、シグマ ( $\sigma$ )-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  $\sigma$ -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、 $\sigma$ -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、 $\sigma$ -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。

我々は昨年度までに、新規 vesamicol 類縁体 *p*-iodo-*trans*-decalinvesamicol (PIDV) を放射性ヨウ素 [ $^{125}\text{I}$ ] 標識した [ $^{125}\text{I}$ ]PIDV が、乳腺癌細胞 MCF-7、及びヒト悪性黒色腫細胞 A375 を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 実験において、高い  $\sigma$ -2 受容体親和性・選択性を有することを明らかにした。今年度、我々は  $\sigma$ -2 受容体に対する親和性・選択性の向上を目的として、立体配置が各々異なる bicyclo[4.n.0]骨格 (n=1-4) を有する新規 vesamicol 類縁体群を合成し、*in vitro* 評価を行った。その結果、ベンゼン環上パラ位にブロモ基を有する vesamicol 類縁体群はいずれも高い  $\sigma$ -2 受容体親和性を示し、中でも bicyclo[4.2.0]骨格を有する PBcOV が vesamicol と比べて 40 倍以上の高い  $\sigma$ -2 受容体親和性を示した。一方、双環性構造が大きくなるに従って  $\sigma$ -1 受容体親和性が下がる傾向が見られ、双環性構造の脂溶性・サイズの選択が  $\sigma$ -2 受容体選択性向上において重要であることが明らかとなった。



## 1-2 研究成果リスト

### 1) 学術論文

- (1) Junichi Taki, Anri Inaki, Hiroshi Wakabayashi, Ichiro Matsunari, Kyoko Imanaka-Yoshida, Kazuma Ogawa, Michiaki Hiroe, Kazuhiro Shiba, Toshimichi Yoshida, Seigo Kinuya, “Effect of postconditioning on dynamic expression of tenascin-C and left ventricular remodeling after myocardial ischemia and reperfusion”, *EJNMMI Research*, 2015, 5, 21, pp 1-9.
- (2) Hiroshi Wakabayashi, Junichi Taki, Anri Inaki, Kazuhiro Shiba, Ichiro Matsunari, Seigo Kinuya, “Correlation between apoptosis and left ventricular remodeling in subacute phase of myocardial ischemia and reperfusion”, *EJNMMI Research*, 2015, 5, 72, pp 1-6.
- (3) Kazuma Ogawa, Jing Yu, Atsushi Ishizaki, Masaru Yokokawa, Masanori Kitamura, Yoji Kitamura, Kazuhiro Shiba, Akira Odani, “Radiogallium Complex-Conjugated Bifunctional Peptides for Detecting Primary Cancer and Bone Metastases Simultaneously”, *Bioconjugate Chemistry*, 2015, 26, pp 1561-1570.
- (4) Kazuma Ogawa, Yoshiaki Mizuno, Kohshin Washiyama, Kazuhiro Shiba, Naruto Takahashi, Takashi Kozaka, Shigeki Watanabe, Atsushi Shinohara, Akira Odani, “Preparation and evaluation of an astatine-211-labeled sigma receptor ligand for alpha radionuclide therapy”, *Nuclear Medicine and Biology*, 2015, 42, pp 875-879.
- (5) Yoji Kitamura, Takashi Kozaka, Daisuke Miwa, Izumi Uno, Mohammad Anwar-ul Azim, Kazuma Ogawa, Junichi Taki, Seigo Kinuya, Kazuhiro Shiba, “Synthesis and evaluation of a new vesamicol analog *o*-[<sup>11</sup>C]methyl-trans-decalinvesamicol as a PET ligand for the vesicular acetylcholine transporter”, *Annals of Nuclear Medicine*, 2016, 30, pp 122-129.
- (6) Izumi Uno, Takashi Kozaka, Daisuke Miwa, Yoji Kitamura, Mohammad Anwar-ul Azim, Kazuma Ogawa, Junichi Taki, Seigo Kinuya, Kazuhiro Shiba, “*In Vivo* Differences between Two Optical Isomers of Radioiodinated *o*-iodo-trans-decalinvesamicol for Use as a Radioligand for the Vesicular Acetylcholine Transporter”, *PLoS ONE*, 2016, 11, e0146719, pp 1-14.
- (7) Masato Kobayashi, Ichiro Matsunari, Kodai Nishi, Asuka Mizutani, Yoshiharu Miyazaki, Kazuhiro Ogai, Jyunko Sugama, Kazuhiro Shiba, Keiichi Kawai, Seigo Kinuya, “Simultaneous acquisition of <sup>99m</sup>Tc- and <sup>123</sup>I-labeled radiotracers using a preclinical SPECT scanner with CZT detectors”, *Annals of Nuclear Medicine*, 2016, 30, pp 263-271.
- (8) Kazuma Ogawa, Tadahisa Fukuda, Jaegab Han, Yoji Kitamura, Kazuhiro Shiba, Akira Odani, “Evaluation of Chlorella as a Decorporation Agent to Enhance the Elimination of Radioactive Strontium from Body”, *PLoS ONE*, 2016, 11, e0148080, pp 1-10.

### 2) 著書

- (1) 北村陽二：「放射性核種を用いた診断と治療 I」, 放射化学の事典, (日本放射科学会編集),

朝倉書店, 2015. p300-302.

### 3) 学会発表, 講演等

- (1) Taki J, Wakabayashi H, Inaki A, Ogawa K, Matsunari I, Hiroe M, Imanaka-Yoshida K, Shiba K, Kinuya S, “Imaging of angiogenesis using I-125 labeled arginine-glycine-aspartate targeting  $\alpha_v\beta_3$  integrin after myocardial ischemia and reperfusion”, SNMMI 2015 62nd annual meeting, June 6-10, 2015, Baltimore Convention Center, Maryland, USA.
- (2) 柴 和弘：講演「脳神経機能疾患と *in vivo* 分子イメージング」核化学夏の学校（和倉温泉大観荘（七尾市），2015年8月29日～31日
- (3) 粟生木美穂, 鷺山幸信, 柴 和弘, 小阪孝史, 渡邊茂樹, 小川数馬, 「シグマ受容体を標的とした At-211 標識薬剤の開発研究」第 55 回日本核医学会学術総会(東京医科歯科大学, 東京), 2015年11月5日～7日
- (4) 滝 淳一, 稲木杏吏, 若林大志, 小川数馬, 柴 和弘, 山瀬喬利, 國田優志, 赤谷憲一, 今中恭子, 廣江道昭, 絹谷清剛, 「ラット虚血再灌流モデルにおける I-125-RGD 血管新生イメージングの検討」 第 55 回日本核医学会学術総会（東京医科歯科大学, 東京）, 2015年11月5日～7日
- (5) 柴 和弘：講演「放射線の基礎知識とその利用」 富山国際大学・放射線セミナー（富山国際大学 呉羽キャンパス 富山県 呉市）2015年12月16日 こども育成学部1年（75名）
- (6) 小阪孝史, 柴山怜子, 稲垣冬彦, 向 智里, 北村陽二, 小川数馬, 柴 和弘, 「Vesamicol を母核とする新規  $\sigma$ -2 受容体選択的リガンドの開発研究」, 平成 28 年 3 月 27-29 日, 日本薬学会, 第 136 年会（横浜）, ポスター発表
- (7) 北嶋祥太郎, 菅谷 望, 北村陽二, 石山史奈, 小阪孝史, 小川数馬, 柴 和弘, 「ストレス性疾患の早期画像診断のターゲットとしてのシグマ受容体の可能性」, 平成 28 年 3 月 27-29 日, 日本薬学会, 第 136 年会（横浜）, ポスター発表
- (8) 石山史奈, 北嶋祥太郎, 北村陽二, 小阪孝史, 小川数馬, 東田陽博, 柴 和弘, 「CD157/BST1 ノックアウトマウスのドーパミン神経系の局所脳内分布変化」, 平成 28 年 3 月 27-29 日, 日本薬学会, 第 136 年会（横浜）, ポスター発表

### 4) 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 $\sigma$ 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トイメージング剤のポジトロン標識合成研究
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

### 5) 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」 3,100 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) 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研究」 1,500 千円
- (4) 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
- (5) 北村陽二 (分担), 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」 100 千円
- (6) 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  $\sigma$ -2 受容体イメージング剤の開発研究」 1,000 千円
- (7) 小阪孝史 (分担), 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」 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科 (小児発達学専攻):

行動・情動神経科学, 認知行動生物学演習, 機能画像解析学 (分担)

大学院医学系研究科:

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)

大学院自然科学研究科（生命科学専攻）（後期）：

放射活性物質機能解析学，放射活性物質情報解析学，病態生理機能分析学，生体機能分子分析学

## 2) 学類教育

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）

放射線計測学実験Ⅱ（医薬保健学域 保健学類 分担）

放射化学実験（医薬保健学域 保健学類 分担）

卒業論文指導

「アセチルコリントランスポーター（VACHT）イメージングを目的とした新規化合物の開発研究」

茂野泰貴（医薬保健学域 保健学類 検査技術科学専攻）

「ストレス性疾患の客観的早期診断法の開発のための基礎研究」

菅谷 望（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 12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 7回（詳細は「Ⅳ 研究施設の活動状況」を参照）

## 5) R I 取扱基礎講習会

R I 安全取扱基礎講習会（実習） 4回（詳細は「Ⅳ 研究施設の活動状況」を参照）

## 【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 27 年度は、教員 1 名と博士前期課程の学生 1 名とで、新規金属触媒系を用いた効率的な合成手法の開発研究を行った。

主な研究テーマは以下の通りである。

#### 銅(I)触媒を用いた Conia-ene 反応に関する研究

元来 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の熱的ペリ環状 ene 反応として知られていた。しかし、近年、 $\pi$ -酸性金属 Lewis 酸触媒によって反応基質のアルキン部分を活性化することで、非常に穏和な条件下での反応が可能となった。本反応に用いられる金属触媒として、 $\pi$ -酸性の高い金(I)や水銀(II)など様々なものが知られているが、コスト面や毒性の点で問題がある。我々は、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 反応について研究を行っている。本反応で銅(I)を用いた例はこれまでも数例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。これまでに行った研究の結果、反応基質として活性メチン部にペンチニル基を持つ $\beta$ -ケトエステルを選択して検討したところ、カチオン性銅(I)触媒のみでは反応の進行が不十分であるが、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これ、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見出している。現在、他の金属触媒を用いた既知の手法に対する本法の優位性を示すべく、本触媒系を用いた Conia-ene 反応の基質一般性等について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(I)触媒を用いた Conia-ene 反応」, 日本薬学会北陸支部第 127 回例会, 2015 年 11 月
- (2) 小林恵理奈, 上田真理, 内山正彦, 福吉修一, 石田奈津子, 舟木弘, 松下良「Lambert-Eaton 筋無力症候群治療薬 3,4-diaminopyridine の光安定性および光分解物の検討 第 2 報」, 第 25 回日本医療薬学会年会, 2015 年 11 月

## 2. 研究活動

### 1) 研究概要

講義科目

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)

創薬科学基礎 (医薬保健学総合研究科創薬科学専攻・博士前期課程 分担)

修士論文指導

「Cu(I)と Ga(III)の協働作用による触媒的 Conia-ene 反応」

鈴木康祐 (医薬保健総合研究科創薬科学専攻)

### 2) 学類教育

講義科目

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)

その他の教育活動

薬学系 1～3 年生 8 名, および博士前期課程 1～2 年生 3 名のアドバイス教員担当 (年 2 回の個人面談を実施)

薬学系 FD 研修会への参加

薬学共用試験 (OSCE および CBT) 関連活動