増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成

平成 26 年度～平成 30 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

研 究 成 果 報 告 書

令和 元年 5 月

学校法人名　近畿大学
大　学　名　近畿大学
研究組織名　近畿大学
研究代表者　杉浦 麗子
（近畿大学 薬学部 教授）

目　　次

はしがき 4

Ⅰ．平成 26 年度～平成 30 年度研究成果概要 5

添付資料 188

Ⅱ．研究基盤形成 205

研究組織 206

インフラ基盤整備 207

産学連携 208

人材育成 209

Ⅲ．成果報告 211

杉浦　麗子（薬学部/薬学総合研究所・教授） 212

岩城　正宏（薬学部/薬学総合研究所・教授） 218

西田　升三（薬学部・教授） 221

川畑　篤史（薬学部/薬学総合研究所・教授） 224

藤原　俊伸（薬学部・教授） 228

鈴木　茂生（薬学部・教授） 230

仲西　　功（薬学部・教授） 233

川崎　直人（薬学部・教授） 237

中山　隆志（薬学部・教授） 240

益子　　高（薬学部・教授） 243

森川　敏生（薬学総合研究所・教授） 246

森山　博由（薬学総合研究所・准教授） 251

多賀　　淳（薬学部・准教授） 253

前川　智弘（薬学部・准教授） 256

木下　充弘（薬学部・准教授） 259

伊藤　彰彦（医学部・教授） 262

高橋　英夫（医学部・教授） 265

西尾　和人（医学部・教授） 269

岡田　　斉（医学部・教授） 275

目　　次

Ⅳ.　研究成果トピックス（資料・写真） **278**

受賞 279

報道 284

論文表紙等 292

学術交流 294

シンポジウム・共催セミナー 300

Ⅴ. 外部評価 **316**

・３年終了時

外部評価者　渡邉　利雄（奈良女子大学・教授） 317

外部評価者　島　礼（東北大学がん研究所・教授） 319

・５年終了時

外部評価者　的崎　尚（神戸大学大学院医学研究科・教授） 321

外部評価者　位田　隆一（滋賀大学・学長） 324

外部評価者　朝長　毅（医薬基盤・健康・栄養研究所　上級研究員） 327

外部評価者　鎌田　春彦
（医薬基盤・健康・栄養研究所 プロジェクトリーダー） 327

外部評価者　PAUL ROSS（コーク・カレッジ大学・教授・APC センター長） 328

外部評価者　PAUL KAVANAGH（アイルランド駐日大使） 330

Ⅵ. 付録 **331**

1) キックオフシンポジウム　プログラム

2) 第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス
（兼、本事業成果報告会）プログラム

3) 未来創薬医療イノベーションシンポジウム
（兼、本事業成果報告会）プログラム

はしがき

がんは日本人の死因の 1 位であり、その割合は年々増加しています。21 世紀に入り、このようながんと闘う武器として「分子標的治療薬」が続々と開発されました。これらの分子標的治療薬の多くは、“がん細胞のアキレス腱”と呼ばれる増殖シグナルを標的としています。

近畿大学では増殖シグナルの制御に関するゲノム科学研究、がん化の鍵を握る ERK MAPK シグナル経路を標的としたゲノム創薬研究、生命薬学研究、臨床医学研究が精力的に行われ、次世代のがん治療につながる傑出した成果と魅力的な創薬シーズが集積しています。さらに近畿大学は、薬学部、医学部、大学病院を有する日本屈指の総合大学であり、“医薬連携研究”を展開する上で極めて恵まれた環境にあります。

そこで、本研究では、「増殖シグナルを標的とした創薬研究」を軸として、革新的ながん治療法開発に向けたゲノム研究を推進し、生命科学・創薬研究の成果を臨床応用へとつなぐ橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）を展開することにより、医薬連携研究拠点を形成しました。

具体的には、近畿大学薬学部・薬学総合研究所・医学部の計 19 の研究室が結集し、増殖シグナルを標的とした創薬探索・癌や増殖シグナルの制御機構の解明と臨床への応用研究を軸とした基盤研究を展開しました。同時に、若手研究者の育成や臨床検査技師、臨床薬剤師など、学際的な領域で活躍できる人材の輩出にも貢献する「人材育成研究拠点」としての役割も担いました。

2014 年度に採択された本プロジェクトは 500 報を超える原著論文を上梓するとともに、国内シンポジウム、国際シンポジウムを数多く主催、共催してまいりました。特に近大で開催された「第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス＆革新がんゲノム国際シンポジウム」においては、若手教員のみならず、近畿大学薬学部・創薬科学科の学生や近畿大学大学院薬学研究科が活躍し、国際的にも高い評価を受けました。

今後、本プロジェクトの成果を礎として、世界をリードする独創的な研究者と研究成果が輩出され、わが国の国民の健康と福祉に貢献することを願ってやみません。

プロジェクト・リーダー
杉浦　麗子

Ⅰ．研究成果概要

(平成 26 年度～平成 30 年度)

（様式 2）

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

平成 26 年度～平成 30 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要

1 学校法人名 近畿大学 2 大学名 近畿大学

3 研究組織名 近畿大学

4 プロジェクト所在地 東大阪市小若江3－4－1

5 研究プロジェクト名 増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成

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
杉浦 麗子	薬学部	教授

8 プロジェクト参加研究者数 19 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
杉浦 麗子	薬学部/薬学総合研究所・教授	増殖シグナル制御機構の解明と革新的がん治療法の開発	研究プロジェクトの統括および増殖シグナルを標的とした治療法開発に関するゲノム科学的研究
岩城 正宏	薬学部/薬学総合研究所・教授	薬物代謝メタボロミクスと増殖シグナルの解析	薬物動態のメタボローム解析統括と増殖シグナルを介する抗がん剤抵抗性機構解明
西田 升三	薬学部・教授	抗悪性腫瘍作用を有するシーズ化合物の探索とその作用機序の解明	シーズ化合物の抗悪性腫瘍作用の評価およびその作用機序の解明
川畑 篤史	薬学部/薬学総合研究所・教授	がん薬物療法における薬剤抵抗性と副作用の克服に向けた医療シーズ開発	がん薬物療法の有効性を高め、副作用を回避するための新たな方策の考案とシーズ探索をめざした薬理学研究
藤原 俊伸	薬学部・教授	翻訳調節とがん化機構	増殖シグナルと翻訳調節機構の関わり、翻訳調節の破綻が引き起こすがん化のメカニズムの解明
鈴木 茂生	薬学部・教授	抗がん剤リード化合物の高感度生物学的親和性解析法の開発	様々なリード化合物に対して精度が高く高感度でハイスループットな解析結果を提供する

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

仲西　功	薬学部・教授	理論化学に基づく Protein kinase CK2 阻害剤のドラッグデザイン研究	抗腫瘍活性を有し構造的多様性のあるキナーゼ阻害剤を探索する理論的基盤の構築および最適化研究
川﨑　直人	薬学部・教授	リード化合物の物理化学的性質の解明と最適化に関する研究	リード化合物の保存期間による安定性と熱安定性の評価、含有微量金属種と活性との関連性の解明
中山　隆志	薬学部・教授	ケモカイン系を標的とした新規がん免疫療法の開発	新規がん免疫療法開発のための基礎情報の提供
益子　高	薬学部・教授	癌メタボリズム、癌幹細胞、薬剤耐性癌を標的とした抗体作製	新規抗体医薬品の開発と標的分子の免疫学的解析
森川　敏生	薬学総合研究所・教授	天然資源からの抗がんシーズ探索およびリード化合物の創製	天然由来シーズの探索、ケミカルライブラリー構築およびリード化合物創製のための構造活性相関研究
森山　博由	薬学総合研究所・准教授	ヒト生体由来の多能性幹細胞を用いたがん細胞発生機序と代謝経路の解明	幹細胞操作技術によるがんプライミング誘導法開発とがん細胞発生と維持に必須な代謝メカニズム解明
多賀　淳	薬学部・准教授	癌メタボローム解析による革新的がん治療標的と診断マーカー探索	癌メタボローム解析の技術基盤確立と臨床への還元
前川　智弘	薬学部・准教授	ケミカルライブラリー構築を支援する新規複素環化合物合成法の開発および新規反応の開発	リード化合物最適化および誘導体合成の迅速化
木下　充弘	薬学部・准教授	癌グライコプロテオミクス手法を用いたがん診断・治療法の開発	がん特異的複合糖質分子の探索、化合物活性評価および疾患モデルのメタボローム解析
伊藤　彰彦	医学部・教授	臨床検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療の推進	バイオバンクのための腫瘍組織検体のバンキング、POC のための病理学的解析
岡田　斉	医学部・教授	エピジェネティクスとがん化機構	エピジェネティクス制御機構と幹細胞代謝機構の関わり
高橋　英夫	医学部・教授	臨床検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療の推進	腫瘍組織検体におけるマクロファージ、がん幹細胞の分化・増殖機序の解明によるシーズ探索
西尾　和人	医学部・教授	臨床検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療の推進	バイオバンクのための臨床検体の遺伝子解析とシーズの POC とバイオマーカー探索
（共同研究機関等）			

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

＜研究者の変更状況（研究代表者を含む）＞

旧

ﾌﾟﾛｼﾞ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
漢方医学に学ぶ抗がん剤素材探索研究	薬学部・教授	松田秀秋	抗がん剤のシード化合物創製をめざした天然物由来エイジング素材の探索
抗がん効果を有する有用生物の選抜と育成	薬学部・教授	角谷晃司	有用生物の選抜、育成および培養技術の開発

（変更の時期：平成 28 年　7 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
名古屋市立大学・薬学部・教授	近畿大学・薬学部・教授	藤原俊伸	増殖シグナルと翻訳調節機構の関わり、翻訳調節の破綻が引き起こすがん化のメカニズムの解明
トロント大学医学部 生物物理学講座 Associate Professor	近畿大学・医学部・教授	岡田斉	エピジェネティクス制御機構と幹細胞代謝機構の関わり

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

11　研究の概要（※　項目全体を10枚以内で作成）

（1）研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

【背景】 “がん細胞のアキレス腱”と呼ばれる増殖シグナルはがん治療の重要な標的である。本学では増殖シグナルの制御に関するゲノム科学研究、がん化の鍵を握る細胞内シグナル経路を標的とした創薬研究、生命薬学研究、臨床医学研究が精力的に行われ、次世代のがん治療につながる傑出した成果と魅力的な創薬シーズが集積している。さらに**近畿大学は、薬学部、医学部、大学病院を有する日本屈指の総合大学**であり、“**医薬連携研究**”を展開する上で極めて恵まれた環境にある。

【目的】 本研究の目的は、**増殖シグナルの制御機構**を明らかにし、**革新的がん治療法開発**に向けた統合的ゲノム研究を推進し、生命科学・創薬研究の成果を臨床応用へとつなぐ橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）を展開することにより、**医薬連携研究基盤を形成**することである。

【意義】 日本有数の総合大学である近畿大学が、ゲノム研究を中核とした医薬連携をとおして**「橋渡し研究の基盤」**を形成し、**増殖制御機構の解明**と、**革新的がん治療法の開発**に貢献する。また、**若手研究者の育成**、特に創薬研究、生命科学・臨床医学研究に携わる**臨床検査技師、臨床薬剤師**など、学際的な領域で活躍できる人材の輩出にも貢献する。

【計画の概要】 がん治療の重要な課題として、**「がん細胞選択的に作用する薬剤の開発」「抗がん剤抵抗性の克服」「抗がん剤治療に伴う副作用の軽減」**があげられる。加えて、ゲノム科学技術の飛躍的進歩に基づき、**「がん細胞特異的な増殖シグナル制御機構の解明」、「臨床検体から得られたがんゲノム情報」**に基づいた革新的ながん治療戦略を立脚することが重要となる。そこで、本研究プロジェクトでは、近畿大学薬学部・医学部・薬学総合研究所の研究者が結集し、**(A) 増殖シグナルを標的とした創薬探索・生命科学研究**を推進し、**（B） 癌や増殖シグナルの制御機構の解明、および代謝との関わりについて統合的な基盤研究**を展開するとともに、**(C) 基礎研究の成果を創薬・医療シーズへと育成するための橋渡し研究（トランスレーショナル・リサーチ）を行うことにより、医薬連携研究拠点基盤形成**を行う。

研究環境の変更等の諸事情により、申請段階で記載されていた二名の研究者に替わり、幹細胞、RNA、がん代謝等の分野を担当する二名の研究者が参画した（添付資料 1）。

（2）研究組織

1. 研究拠点： 本事業は、ゲノム解析研究拠点である**「ゲノムセンター」**が**医薬連携ゲノム科学研究のインフラ基盤として設立**されるとともに、本プロジェクトで導入・整備された機器、設備が薬学部、薬学総合研究所、医学部に設置されることにより、「臨床検体を用いたがん関連遺伝子のゲノム解析」、「創薬シーズの評価」、「コンパニオン病理診断」、「がん分子標的の POC 解析」等、最先端のゲノム研究を迅速に推進できる研究体制が構築された。

2. 各研究者の役割分担、責任体制、研究チーム内、チーム間の連携状況： 本研究全体の推進と統括は、プロジェクトリーダーである薬学部教授・杉浦麗子が務めた。杉浦は、以下に述べる組織の研究推進を統括するとともに、「医薬連携・産学連携研究の活性化」、「若手研究者/学生の育成」を目的として本事業主催/共催の学会、シンポジウム、セミナー、講演会、アウトリーチ活動等を組織した（研究成果公開状況参照）。本プロジェクトに参画した主要な研究者（項目（10）参照）として、薬学部・薬学総合研究所の 15 研究室の代表者と医学部・附属病院の 4 研究室の代表者が連携し、以下の A)B)C)の課題に取り組んだ。目標達成のために、各研究課題にチームリーダーを選び、各研究テーマの取りまとめ、研究進捗の把握とチーム間の連携推進役を務めた。A) **革新的がん治療法探索・開発**（リーダー杉浦）、B) **増殖シグナル制御機構解明**（リーダー西田）、C) **臨床検体を用いた個別化医療**（リーダー西尾）（各研究室は、複数の研究課題に関わることもある。例：探索&制御機構、探索&臨床）。各研究チームは互いに密接な連携を保ちつつ、大きな研究目標である「増殖シグナルの制御機構の解明と、革新的ながん治療法開発」に向けて共同研究を推進した。緊密な情報交換のために研究チーム内で随時研究成果報告会を行うとともに、チーム間の共同研究を推進することにより、参画者が全体状況を把握できるようにした（共同研究による論文数は 503 報中 52 報）。

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

3. 研究プロジェクトに参加した若手研究者・大学院生・RA/PD・研究支援体制: 項目（10）に示す各研究室代表者に加え、各研究室の若手研究者（講師、助教、助手、大学院生等）が研究推進に貢献した。さらに、大学院生、学部学生に対する国際学会、国内成果発表会での積極的な発表の機会を設け、各種優秀賞を授与し、顕彰した。（研究に参画した大学院生/学部学生は 400 名を超えた。特に大学院生博士課程/博士後期課程の学生は RA（のべ 19 名）として本プロジェクトにおける重要な推進力を担った）。**博士研究員(PD)/研究支援者の参画**：創薬探索(H26-30)、創薬シーズ各種類縁体有機化学合成(H26/27)、臨床検体ゲノム・病理解析(H27-30)、創薬シーズの機能解析(H27-30)など、プロジェクトの進展に伴い重要な重点整備研究領域に**研究支援者や PD** を配備し、効果的予算配分と研究推進を促した。**若手研究者**（講師、助教、大学院生、学部生）**の育成**と**医薬連携/産学連携研究推進**を目的として、本事業主催、共催の成果発表会、シンポジウム、講演会、「未来創薬・医療セミナー」、外部研究者を招いた成果評価会兼国際学会をアクティブに開催し、学部生、大学院生、若手教員の成果発表・討論と国際交流、アウトリーチの場を提供した。

4. 共同研究機関と産学連携確立：化合物の知財出願、実用化や探索研究における化合物ライブラリーの供与、臨床シーズの治験遂行等において学外研究機関（微生物化学研究会、医薬基盤研究所）、製薬企業（第一三共、アステラス、Eli Lily、ベーリンガー、エーザイ・アール・アンド・ディー、扶桑薬品工業、旭日化成ファーマ）等との活発な共同研究、産学連携研究が推進された結果、**多数の論文発表、特許出願、臨床試験**として結実し、産学連携研究の推進と研究拠点基盤形成に貢献した。

（3）研究施設・設備等

＜研究施設の面積、使用者数＞

1. 本部キャンパス薬学部・薬学総合研究所：面積 4233.08 平方メートル、研究室数 15、プロジェクトに関係する使用者数 500 人。 医学部：面積 942 平方メートル、研究室数等 20、プロジェクトに関係する使用者数 34 人。

2.＜主な研究設備の名称、および使用時間＞本プロジェクトにおいて、主に使用された装置、設備のうち、私学助成を受けたもので共同利用機器として多くの研究者が使用した装置と総利用時間（平成 26~30 年度）は以下の通りである。

1. 生体分子精製・相互作用解析システム：平成 26 年度に導入、1624.5 時間
2. タンパク質多項目同時測定システム：平成 26 年度に導入、810 時間
3. 多項目自動血球数装置(XT-1800i)：平成 26 年度に導入、622 時間
4. 薬物動態・解析システム(TSQ Endura システム)：平成 26 年度に導入、10,834 時間

全ての設備、機器の稼働率は極めて高く、下記に示す研究成果の輩出に多大なる貢献をした。

（4）研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び＊を付すこと。

研究拠点形成: 本研究の重要な目的の一つが**「ゲノム研究に関する医薬連携研究拠点形成」**である。平成26年度に薬学部、医学部の連携により、**近畿大学ライフセンター内**に、**ゲノム科学研究拠点の一つとして「ゲノムセンター」**を立ち上げ、次世代シーケンサーを始めとする最新の検査機器が導入され、**医薬連携研究のインフラ基盤が設立**された。さらに、本プロジェクトで導入・整備された機器、装置、設備により臨床検体を用いたがん関連遺伝子のゲノム解析、創薬シーズの評価、コンパニオン病理診断、がん分子標的の POC 解析等を行う**最先端のゲノム研究が迅速に推進できる研究基盤・研究体制を整備**した。これらの基盤整備の成果として、「**近大クリニカルシーケンス**」と呼ばれる、in house としてはわが国初のシステムを確立した。これは「ゲノムセンター」において個々の患者から同意を得て腫瘍検体の遺伝子解析を実施し、結果に基づき治療方針を決定するものであり、「**ゲノム医療の実用化**」の観点から極めて高く評価されるとともに、**臨床検査技師**や**臨床薬剤師**等、「**ゲノム創薬・ゲノム医療」に貢献できる人材育成拠点**としても重要な地位を確立した。

研究体制と研究課題別概要: 薬学部・薬学総合研究所の 15 研究室の代表者と医学部・附属病院の 4 研究室の代表者が連携し、以下の A) B) C) の課題に取り組んだ [参照：Ⅱ.研究基盤形成（研究組織）]。

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

A) **革新的がん治療法探索・開発**（リーダー杉浦）、B) **増殖シグナル制御機構解明**（リーダー西田）、
C) **臨床検体を用いた個別化医療**（リーダー西尾）

研究課題 (A)「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発」(リーダー杉浦)：

増殖・生存を司るERK/AKTシグナル経路、NF-κB経路、mTOR経路、Caseinキナーゼの活性化制御因子、標的転写因子等を標的とした創薬（低分子化合物、天然物、抗体医薬品）探索に挑戦し、構造活性相関研究や、シーズ育成研究・*in silico* 最適化支援基盤等を推進した。特色として、**「ケミカルゲノミクスと癌遺伝子中毒」を利用した独自の創薬探索スクリーニングを展開し、天然資源、食品由来成分、抗体医薬品など幅広い医薬品シーズ**の探索、開発、改良、創製に成功した。

(1) がん細胞選択的に細胞死を誘導する低分子化合物の発見と創製：「ケミカルゲノミクスと癌遺伝子中毒(Oncogene addiction)」を利用した独自の創薬探索スクリーニングを展開し、悪性黒色腫（メラノーマ）細胞に対して選択的に細胞死と細胞増殖阻害を誘導する**低分子化合物（Sugiura Kagobutsu 1：SK1）**として Acetoxychavicol Acetate(ACA)誘導体 ACA-28 を同定し ERK シグナル調節活性を報告し特許を出願した（＊論文 89＊特許 3）。同じく悪性黒色腫 SK-MEL28 に対して増殖阻害活性を示すオリゴスチルベノイドをタイ天然物 *Shorea roxburghii* より発見した（＊論文 116）。特に **ACA-28 は、従来の分子標的治療薬の概念を超え、ERK が過剰に活性化したがん細胞に対して ERK をさらに活性化することにより、がん細胞選択的に細胞死を誘導するが、正常細胞には影響が少ないという極めて画期的な抗がん剤シーズ**であり、NHK ニュース, 新聞報道、学術界において強い注目を集めた（＊報道等 1-10）。さらに、多発性骨髄腫選択的に細胞死を誘導する化合物 Mangiferin を同定し、がん増殖制御に重要なNFκB経路制御因子であるNIK（**NF-kB** inducing kinase）阻害化合物として特許を申請した（＊論文 128,298＊特許 13）。また、ロタキサン誘導体の合成、構造活性相関研究により、グリオブラストーマに対する抗腫瘍効果、細胞死誘導作用の発見、血管新生阻害薬の有効成分の同定も行った（＊論文 133,188,443,494）。

(2) 増殖シグナルを制御する細胞表面膜たんぱく質を標的とした抗体医薬品シーズ：がん細胞で高発現する膜タンパク質として**アミノ酸輸送体** CD98hc/LAT、CD98lc/xCT、CAT1, CD44 ヒアルロン酸受容体、**HER ファミリーHER3/4**、肝細胞増殖因子(HGF)受容体（MET）、アデノシン受容体(ADORA2A)に着目し、多くのがんに対する抗がん作用を有するモノクローナル抗体(mAb)医薬品の創製と開発に成功した。特に LAT1 に対する抗 LAT1 mAb は、大腸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌など幅広い癌種に対して既存抗体医薬品である Cetuximab を上回る抗がん活性を示し、**第一三共株式会社との産学連携研究**により、**霊長類カニクイザルを用いた副作用試験後に、臨床試験を行う段階にまで進展**した。さらに多くのがん種で高発現し、癌細胞の酸化ストレス耐性の原因となる**シスチントランスポーターxCT** を阻害する mAb の開発に成功するとともに、xCT 阻害剤スルファサラジンの**抗腫瘍剤としての有効性を示し、国際特許を取得した。**また、LYVE-1 を標的とした mAb を世界に先駆けて作成し、**「リンパ管新生阻害」**というユニークな作用機序による**抗癌効果**を発見した（＊論文 111-113,153,154,178,179,189, 218-222＊特許 1,7）。

(3) 天然資源および食品からの抗腫瘍効果の発見と抗がんシーズ創製：閉経後乳癌治療シーズとして新規化合物 mammeasin C, D（アロマターゼ阻害剤）、茶花およびデイジーフラワーより得られた Saponin による口腔がん細胞（HSC-2）増殖阻害効果、がん免疫に関わるケモカイン受容体選択的阻害活性シーズ新規 Neolignan、メープルシロップの抗腫瘍効果と大腸癌増殖抑制物質、大腸癌早期

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

診断マーカー等を発見し、複数の特許を出願した（＊論文 12,63,114-117,120-123,133,155-160,166,188,202,284＊特許 8-12）。

(4) シーズ化合物の育成（構造活性相関・物性検証）/抗がん剤シーズ探索最適化基盤技術構築： より効果に優れ、安全性の高い抗がん剤を開発する目的で、上記(1)(2)で同定した化合物の構造活性相関研究、活性の高いリード化合物の創製と**特許取得**、阻害化合物と標的分子の結晶化等にも成功した。また、シーズ化合物の溶解性の検証・向上、シーズ類縁体合成/ケミカルライブラリー合成技術基盤、抗がん剤リード化合物の高感度生物学的親和性解析法、**マイクロチップ電気永劫による高速・高感度濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発によるシーズ標的分子の翻訳後修飾分析手法**、**化合物の活性や溶解性を高めるための最適化研究（Activity Cliff, Solubility Cliff の探索）**、**創薬バーチャルスクリーニング法**など、**抗がん剤シーズ探索・最適化を支援する技術基盤も多数構築**した（＊論文 6,29-35,50,53-55,58,61,64,75-78,90,91,93-95,102,134,167,91,100,107-110,131,133,138,139,144-146,161,163-165,168-171,185,186）

(5) がん免疫を標的とした治療法の開発：**ケモカイン系を標的とした新規がん免疫療法の開発**に取り組み、高活性型ケモカイン受容体リガンドである mXCL1-V21C/A59C が腫瘍免疫を誘導することにより抗腫瘍効果を発揮する「新規がんワクチンアジュバント」として有効であることを報告した（＊論文 35,203）。さらに、制御性 T 細胞(Treg)の細胞遊走制御因子である CCR4 に着目し、CCR4 阻害剤を用いて Treg 遊走阻害活性により樹状細胞を活性化し、ワクチンアジュバントとして機能することも示した。さらに和漢薬ライブラリーを用いた探索を行い、麻黄と大黄が CCR4 介在性細胞遊走阻害能を有することも見出した（＊論文 123,205-207）。

（論文 188 件、図書 10 件、学会発表 654 件、報道 13 件、特許 17 件）（目標達成率 90%）

研究課題 (B) 癌・増殖シグナル制御メカニズム解析（リーダー西田）：

がんの**増殖、転移に関わるシグナル制御機構**や**腫瘍免疫制御機構**、**抗がん剤抵抗性・副作用に関わる分子機構**に焦点をあてた解析を行い、**創薬、医療シーズ**を開発するとともに、**癌と代謝**に関する**プロテオミクス、メタボロミクス研究基盤技術の確立とがん治療への応用研究を推進**した。

(1) 増殖制御に関わる Protein Kinase N3(PKN3)ノックアウト（KO）マウス、PKN1 ノックインマウスの作製：PKN3 KO マウスは正常マウスに比べて悪性黒色腫の肺転移と血管新生が劇的に低下すること、PKN1 ノックインマウスはリンパ球の遊走能が低下することを見出し、**がん転移、がん免疫の新たな治療標的としての PKN1/3 の重要性**を**生体レベルで証明**した（＊論文 258,59 新聞報道 15-19）。また、医薬連携研究を通して、**腫瘍免疫に関わる CCR4 欠損マウス、CCR4 阻害剤**を用いて悪性黒色腫に対する腫瘍免疫における CCR4 の役割を解明し、**CCR4 が腫瘍免疫活性化の優れた標的**であることを生体レベルで示した（＊論文 191, 281）。

(2) 癌化に関わる ERK シグナル制御因子/化合物の同定と増殖シグナルの空間的制御機構発見： ケミカルゲノミクスの手法を用いて MAPK 経路制御因子として SH3 アダプタータンパク質、Rho プレニル転移酵素、RNA 顆粒の構成因子である RNA 結合タンパク質（RBP）を同定し、ERK 活性化因子である MAPKKK、Rho, PKC など ERK シグナル活性化因子の細胞内局在を制御する ERK 経路の空間的制御機構を見出した（＊論文 1,15,16,60,90,103-106,136,137,241,257,291,318,319）。さらに、スタチン系薬物や免疫調節剤 FTY720 による ERK, p38 MAPK シグナル増殖制御機構、細胞接着/浸潤の分子機構を報告した（＊論文 246,270,295,320,327,315, 316,344）.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

(3) 抗がん剤抵抗性・副作用に関わる分子機構解析と医療シーズ創製： 医学部との連携研究を通して慢性骨髄性白血病(CML)治療薬であるイマチニブ耐性遺伝子として MET の遺伝子増幅を発見し、**CML 治療薬**として特許出願を行った（＊論文 243,496＊特許 25）。さらに、メルファランやビンクリスチンなど抗がん剤耐性出現時に ERK1/2, Akt, NFkB, HIF1αなどの経路が活性化しており、これらのシグナル経路の阻害剤が耐性克服に有効であることを示した（＊論文 243-247,270,271,295-298,326-328）。また、H_2S 産生酵素であるシスタチオニン γ リアーゼ(CSE)と Cav3.2T 型カルシウムチャネル阻害剤の「前立腺がんのホルモン療法抵抗性」克服に対する有効性を発見した。化学療法に伴う重篤な副作用である「末梢神経障害(CIPN)」や「出血性膀胱炎」は患者の QOL の低下に加え、がん治療を困難にする重大な副作用であり、これらの副作用を克服する医療シーズとして、Cav3.2T 型 Ca^{2+}チャネル、HMGB1/RAGE、PKC/MEK 等を標的とした薬理学的解析と創薬研究を展開した。その結果、RQ-00311651、sophoraflavanone G, 6-prenylnaringenin (6-PNG), 6-PNG 新規誘導体 KTt45、アスコルビン酸が CaV3.2 を阻害することにより CIPN 緩和作用を有することを証明した。さらに、壊死細胞から放出される HMGB1 に対する中和抗体、RAGE 拮抗薬、PKC/MEK 阻害薬の CIPN に対する有効性を見出した。特に播種性血管内凝固症候群治療薬として臨床応用されているトロンボモデュリン α が HMGB1 不活性化作用を介して CIPN 予防薬のみならず出血性膀胱炎治療薬としても有効であることを見出した（＊論文 192-195,208-217,230-237,243-255,270-279,285, 295-305,326-331,367）。

(4) ケミカルゲノミクスを用いた免疫抑制薬 Rapamycin および FTY720 の感受性増強遺伝子の同定と抗腫瘍薬としてのドラッグリポジショニング：mTOR シグナル伝達経路はがんにおいて高頻度に高発現している。mTOR 阻害薬である Rapamycin は免疫抑制効果に加えて抗腫瘍効果を発揮するため、これらの薬効を増強する遺伝子群の網羅的同定を行った。さらに、S1P 受容体調節薬である新規免疫抑制薬 FTY720 感受性・副作用関連遺伝子の同定とゲノム解析から、FTY720 が活性酸素種を生体内で産生誘導することにより p38 MAPK を活性化し、細胞死誘導効果と抗腫瘍活性を発現することを提唱した（＊論文 17,57,290）。

(5) 治療戦略としての癌細胞特異的メタボロミクス/プロテオミクス解析基盤構築： “**ヒストン脱メチル化酵素である KDM4B 欠損マウス、および KDM6A 欠損マウス**を作成し、個体レベルで発がんとがん代謝における役割を解析した。その結果、KDM4B の不活性化が白血病、乳がん発症を抑制すること、さらに KDM6A が乳がん、膵臓がんの発症や転移に対して抑制的に働くことを個体レベルで証明した。さらにがん促進因子である KDM4B、がん抑制因子である KDM6A がミトコンドリア機能、さらに**癌細胞脂肪代謝制御プログラミングの中心的な役割を果たすことを個体レベルで証明した**（＊論文 13,223,380）。一方、臨床検体を用いた解析から、がん細胞浸潤突起のプロテオミクス解析新規手法の開発と特許出願、ヒト乳がんリンパ節転移に関わる新規接着分子 α-Parvin の発見と特許出願（＊特許 29＊論文 238,317,345,346)、メープルシロップ由来大腸癌早期診断マーカーの発見と特許出願（＊論文 12,166＊特許 23）を行った。さらに、がん幹細胞独自の代謝に関わる Oct4の機能解明（＊論文 338）、ならびにがんメタボローム解析の結果 Notch シグナルおよびその下流転写因子である NFkB, p53 活性の維持が、がん幹細胞低酸素条件下での嫌気的代謝ならびに幹細胞性の維持に重要であることを明らかにした（＊論文 240）。加えて抗がん剤多剤耐性に関わる排出トランスポーター制御タンパク質 ERM の一つである Radixin が薬物代謝とがん増殖に与える影響の解析、がん細胞の糖鎖を指標としたがん増殖診断バイオマーカー探索と糖鎖オミクス基盤技術の開発（＊論文

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

62,242,250,259-269,280,293, 294,321-325,332,333）、発ガンと関わる各種金属のメタロミクス解析基盤（＊論文 36-38,40,43, 47,61,86）、免疫抑制薬 FTY720 の鉄メタボロミクスに与える影響と抗腫瘍効果の関わり等の成果をあげた。（論文 158 件、図書 8 件、学会発表 509 件、報道 6 件、特許 6 件）（目標達成率 90%）

研究課題 (C) 臨床腫瘍検体を用いた個別化医療と創薬シーズの POC（リーダー西尾）:

(1) **創薬標的分子の生体レベルでの POC**: 増殖シグナル ERK 経路の活性化制御因子である PKN3 キナーゼを創薬標的とした遺伝子ノックアウトマウスの作製、CCR4 ノックアウトマウスの解析を通して、PKN3 が生体レベルでがん転移、血管新生に重要な役割を果たすこと、さらに CCR4 の腫瘍免疫における役割を証明した（＊論文 35,258＊報道 15-19）。DNA 損傷修復に関わるヒストンシャペロン制御分子 APLF 遺伝子ノックアウトマウスを作成し、遺伝子欠損マウスにおいて治療関連白血病の発症が有意に抑制されることを生体レベルで証明した。さらに、がん促進因子、がん抑制因子としての機能が推測されていた KDM4B、および KDM6A 欠損マウスの作製とがん発症・がん抑制における働きを生体レベルで証明した。即ち、PKN3、APLF、CCR4、KDM4B、KDM6A がそれぞれ、がん転移、腫瘍免疫活性化、白血病予防の優れた標的であることを個体レベルで証明し、**POC を取得**した（＊論文 244,258,281）。特記すべきこととして、代謝拮抗薬である S1 と微小管作用薬であるエリブリンの併用が、難治性トリプルネガティブ乳癌の間葉上皮移行を阻止することで獲得耐性化を防ぎ、効果的な抗腫瘍効果を発揮することを in vitro, in vivo で証明し、近大医学部における臨床第一相試験を実施した（＊論文 444,498 ＊特許 26）。

(2) **個別化医療・プレシジジョンメディシンをめざしたバイオバンキング基盤整備とクリニカルシーケンスによるゲノム医療の実装**：膨大な臨床腫瘍検体のバンキングシステムを構築し、医薬連携研究として「**近大クリニカルシーケンス**」と呼ばれるアプローチにより、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異情報のデータバンキング、各種がん原因遺伝子の同定、創薬シーズの検証と臨床病理学データの集積、メガデータのデータベース化が構築された。特に医薬連携研究の成果として分子標的薬グリベック耐性細胞の次世代シーケンサーや CGH を用いたゲノム解析を行い、MET 遺伝子増幅がグリベック耐性のメカニズムであることを報告し、特許取得を行った。（＊論文 349, 352,353,355,357-362,404-411,413-429,431,449,466, 468,469)

(3) **基盤整備に基づく臨床研究と産学連携**：これらのゲノム医療と個別化医療に関するゲノム解析研究を軸として、Eli Lily、ベーリンガーインゲルハイム、大塚製薬、アステラス等の製薬企業との産学連携研究と臨床治験などの橋渡し研究への基盤形成が達成された（＊論文 412,423,430,431,433,447,464,477）。これらの成果として「**新たながん治療法の開発をめざした創薬・医療シーズ育成**」「**がんの早期診断/薬効評価/薬剤耐性マーカー**」に関する多数の論文/特許、さらには医薬連携基盤整備につながった（＊特許 26-28）。特に EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者に対して、第二世代 EGFR 阻害薬を投与し、治療に伴い EGFR 遺伝子変異が検出限界以下となるなど、「治療モニタリングによる耐性の治療戦略」「耐性化予測マーカー、悪液質、予後予測マーカーの発見」等、がんゲノム医療の実用化が着実に進化し、抗がん剤耐性の克服に近づいていることを示す症例を多数報告した（**＊論文** 351-353,357-362,367-370, 372-380,395,451,454,455,461,490）
（論文 157 件、図書 81 件、学会発表 296 件、報道 16 件、特許 6 件）（目標達成率 95%）

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

＜優れた成果が上がった点＞

(A)＜**がん細胞特異的抗腫瘍剤シーズ開発**＞

杉浦らの同定・創製した ACA-28、西田らの同定した Mangiferin は各々悪性黒色腫、多発性骨髄腫細胞特異的に細胞死を誘導するとともに、ERK シグナル制御、NIK 制御という作用機序を有する。また、メープルシロップ由来成分による大腸癌増殖阻害活性と AKT シグナル阻害活性を同定した成果は「**大腸癌の治療用組成物**」として特許申請につながった（＊特許 13,14）。これらのシーズは、「**副作用の少ない効果的な抗がんシーズ化合物」の開発**として重要な意義を有する。特に杉浦の開発した ACA-28 は、がん細胞特異的なシグナルをさらに活性化させることによりがん細胞を自滅させるという、これまでの創薬コンセプトを覆す革新的な作用機序を有するものであり、今後のさらなる展開が強く期待される（＊報道 1-10）。益子らの開発、創製した**モノクローナル抗体医薬品**は、シスチントランスポーターや LAT1 などがん細胞で高発現するアミノ酸輸送体を標的とするユニークなものであり、ほとんど全ての癌に対する有効性が期待されるものであり、抗腫瘍剤として国際特許を取得した。また、リンパ管新生を標的とした抗腫瘍効果を発揮する抗 LYVE1 抗体など、極めて新しい創薬コンセプトの創出にも貢献した。**特に抗 LAT1 抗体は、「カニクイザル前臨床試験の計画」などめざましい進展**があった（＊特許 1,7）。

(B)＜**癌増殖シグナル制御機構の解析と抗がん剤標的分子の POC**＞

・Protein Kinase C ファミリーPKN のがん転移における役割の発見と創薬標的としての提唱:

ERK シグナルの上流活性化因子である PKN3 は現在まで癌化との関わりが示唆されていたものの、生体レベルにおけるがん化との関わりは不明であった。杉浦らは **PKN3 ノックアウトマウスの作製に世界で初めて成功し、しかも、PKN3 KO マウスにおいて、悪性黒色腫のがん転移が正常の 6 分の 1 に劇的に低下するとともに、血管新生も阻害されているという画期的な成果を得た**。これらは、PKN3 を標的とした癌治療に道を拓く成果であり、メディアに広く報道され、大きな反響を呼んだ（＊論文 258＊報道 15-19 他多数）。

＜**抗がん剤抵抗性、副作用に関わる新たな遺伝子、シグナル経路の発見と医療シーズへの発展**＞特に分子標的抗がん剤治療**抵抗性における MET, Oct4 の関与、腫瘍免疫に関する CCR4 の役割の解明**に関しては、「**医薬連携研究」の成果**としてもその意義は大きい。また、Cav3.2、PKC、抗 HMGB1/RAGE 系をはじめとする**カルシウムシグナルを標的とした抗がん剤治療に伴う疼痛治療の分子機構と医療シーズの創製**も、**がん患者 QOL を向上**させ、がん治療の有効性の向上につながる革新的治療法としてインパクトを有する。

・癌代謝と発がん制御機構の関わり、癌診断シーズ候補分子：がん促進遺伝子として機能するヒストン脱メチル化酵素 KDM4B、さらにがん抑制遺伝子として働く KDM6A の欠損マウスの作製と解析から、がん代謝リプログラミング制御、がん幹細胞機能、とエピジェネティクスが密接に関わることを生体レベルで明らかにするとともに、新規がん治療標的としての可能性を提唱した（＊論文 244）。さらに、臨床腫瘍検体を用いた研究や癌メタボロミクス解析から、「腎尿細管間質病変の重篤度を予測する尿中 CADM1」、「大腸癌マーカー aldolaseA」や「乳癌リンパ節転移予測因子 αParvin」など、**癌診断シーズ**が発見され、論文のみならず多くの特許を取得したことは、本プロジェクトの目標がゲノム医療の実装と、シーズ実用化にむけて具体化されている証しである（＊論文 88,224,225,286,391, 394）。

(C) **臨床腫瘍検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療**: **リン酸化酵素 PKN3、ヒストンシャペロン APLF、ケモカイン受容体 CCR4** に関しては、ノックアウトマウスを用いて個体レベルで**創薬/治療標的としての POC** に成功した。臨床腫瘍検体を用いた個別化ゲノム医療に関しては、「**基盤整備に基づく産学連携研究の推進**」がめざましい成果をあげ、橋渡し研究の基盤が形成された。1)**転移性乳癌患者に対する微小管作用薬と S1 の新規併用療法の発見と臨床第一相試験実施**、2)**近大クリニカルシーケンスの成果として**

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

の肺癌患者のゲノム解析と分子標的治療薬有効性に関する臨床試験、3)**非小細胞肺癌のゲノム解析による、マルチキナーゼ阻害薬の新規標的の同定、アンプリコン次世代シーケンシングの治療法決定のための臨床応用研究**など、臨床的にも極めて重要な成果を得た（＊特許 26-28）。とりわけ、原発不明がん患者 110 例の生検サンプルを用いた遺伝子発現解析とアルゴリズムに基づく治療法の臨床試験を実施するとともに（＊論文 351）、原発不明癌特異的遺伝子の絞り込みを遠隔転移に関わる 4 遺伝子の絞り込み、さらにそれらの遺伝子に対する阻害薬の検索、検証を行い、Bortezomib を始めとする化合物が *in vivo, in vitro* で転移抑制能を発揮することの証明（POC 取得）にまで至った。このことは、原発不明癌に対する世界初の分子標的薬の創出として、医学的にも極めて高い臨床的意義を有する発見であると考えられる。

(D) **医薬連携研究の成果「プロジェクト間の共同連携研究、成果の共有とフィードバック」**

503 報の論文中、チーム間共同研究の成果は 52 報であり、活発な共同・連携研究が推進された。特に医薬連携、産学連携研究の成果が「白血病治療薬」「抗体医薬品：抗腫瘍剤」としての知的財産、「腫瘍免疫分子ケモカインの役割」等重要な成果に結びついている。よって、本研究のめざす「医薬連携基盤研究」拠点形成がほぼ目標どおりに達成されたことを示唆している。

(E) 若手研究者、人材育成の拠点形成：薬学部/医学部の若手研究者、薬学部創薬科学科の学部学生/大学院生が研究推進に極めて積極的な役割を果たした。また、本プロジェクトにより開催された多くのセミナーやシンポジウムにおいて、若手研究者や大学院生が参画した。特に、国際学会(2016 ICPP12)における Young Investigator session、ポスター発表に対しては、若手研究者、学生の高い研究能力、研究成果の質も含めて、国内外から絶賛された。さらに、本基盤研究によるゲノムセンターを中心としたゲノム科学拠点は、薬学部出身の臨床検査技師、臨床薬剤師が、「近大クリニカル・シーケンス」など、ゲノム医療に従事する基盤としても**若手人材育成・雇用創出**にも貢献する成果を生み出した。**アウトリーチ活動**として、高校生を対象とした成果発表会、薬剤師を対象とした生涯教育研修会なども行い、高い評価を得た（添付資料 2）。

＜課題となった点＞

研究課題(A)：多くの魅力的なシーズが同定され、成果発表、知財につながったが、それらをリード化合物へと最適化するための構造活性相関研究、溶解性の改善、体内動態の改善、標的分子の同定方法が、化合物により全て異なることがハードルとなった。具体的には In silico 創薬設計による表面プラズモン共鳴、BIACORE を駆使した候補化合物と標的分子(例：CK2)の結合親和性の検証などの手法により進展が得られた。また、創薬探索チームが同定した化合物群の抗腫瘍活性を *in vivo* で向上させる目的で、溶解性の向上や類縁体合成/標識化合物合成による標的分子の同定が行われた。今後益子らが行ったように、霊長類モデルを用いて抗腫瘍効果を検討することも視野に入れる。

研究課題(B)： 多くのシーズやインパクトある研究成果、知財も創出され、増殖制御機構の解析は順調に推移した。癌に特徴的な代謝機構を解析する手段としてのメタボロミクス研究は、がん幹細胞を用いたメタボロミクス研究、ノックアウトマウスを用いたエピジェネティクス制御機構と代謝の関わり、天然物/食品シーズを用いたメタボロミクス等興味深い結果が見出されたが、今後分子基盤となるべきシグナル経路や分子標的を包括的、統合的に理解する必要があり、得られたデータのパスウェイ解析や創薬インフォマティクス解析、さらに確立された基盤技術を臨床検体に応用したメタボロミクス研究等に向けて将来への展望と課題となった。

研究課題(C): 臨床研究、連携研究、基盤整備は順調に進展し、今後本プロジェクトで見出された多くのシーズの実用化にむけて、臨床検体を用いたゲノム解析と POC に関する一層の医薬連携研究を推進する。

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

＜プロジェクトの評価体制（自己評価・外部評価（第三者）の実施結果及び対応状況＞

・自己評価：各研究ユニット（創薬探索・制御機構解析・臨床）内で、研究進捗報告会を頻繁に開催し、問題点や克服すべき課題をシェアするとともに、プロジェクトリーダー(杉浦)は全てのユニットごとの進捗報告会に在席する形で連携研究を推進した。また構成員全体が参加する研究成果報告会、各研究室代表者が参加するプロジェクト運営会議を年に一度開催し、進捗状況、運営状況、予算管理・配分、研究計画方針等に関する審議報告・質疑応答・共同研究の点検と推進を行った。本プロジェクトで導入した各種機器設備、PicoNMR、Luminex200、倒立顕微鏡、クリオスタット等は同定された化合物の類縁体合成、最適化、がん関連遺伝子、抗がん剤耐性遺伝子、副作用原因遺伝子の発見と機能解析に著しく貢献していること、さらに博士研究員や研究支援者雇用により、抗がん剤探索、類縁体合成、臨床クリニカルシーケンス、バイオバンキングデータ解析など、膨大な検体やサンプルの処理/解析等プロジェクト推進に多大な貢献があることから、研究資金の配分、運営方針においても適切であると自己評価を行った。自己点検外部評価委員会に進捗状況報告書を提出し、順調な進捗状況と適切な運営状況であることの評価を得るとともに、最終成果報告会を兼ねた国際シンポジウムに学内評価者をアドバイザリーボードとして、学外評価者（駐日アイルランド大使含む）の参画を依頼し、自己点検および第三者評価の一環とした。

・外部評価者（東北大学がん研究所・島礼教授、奈良女子大学・渡邉利雄教授）**より、中間評価段階として十分な成果を上げているとの評価を得た**[参照：V.外部評価]。また、Cell のチーフ Editor, Emilie Marcus のサイト visit において本プロジェクトの成果を発表し、exciting な成果とのコメントを得た(2017/05/24；添付資料3)。一方、2016 年と 2019 年には、研究成果進捗発表会ならびに最終研究成果発表会を兼ねた国際シンポジウムを開催した。2016 年の国際学会兼成果報告会においては、10 名近い国内外の研究者に講評を依頼した（添付資料6）。また、2019 年の最終研究成果報告会においては、「学内評価者」として近畿大学大学院部長　松本和也教授、近大理工学部・総合理工学科　早坂春子教授を始めとした教員に評価者として参画を要請し、審査・講評を依頼するとともに、学外評価者として「滋賀大学学長：位田隆一氏」「医薬基盤・栄養・健康研究所　朝長毅博士、鎌田春彦博士」らに審査員・評価等を依頼した [参照：V.外部評価]。さらに 5 カ年のプロジェクトの成果報告書に対する外部評価者として、神戸大学医学研究科、的崎教授に評価を依頼した。学内、学外いずれの評価者も、**量的にも質的にもハイレベルの研究が展開され、近畿大学における産学連携、橋渡し研究の礎が形成されていることに対する高い評価を得た**。特に的崎教授は、日本有数の総合私立大学である近畿大学による本プロジェクトが、医薬連携研究拠点として、さらにゲノム医療を具現化する人材育成拠点としても機能していること、極めて革新的な成果が輩出されていること、また産学連携の成果が結実し、次なる展開として大学ガバナンスのもと、「オープンイノベーションをめざした大学横断的産学連携コア」への展開がなされていることを高く評価された [参照：V.外部評価]。

※指摘事項に対する対応：中間評価に関して文科省よりは指摘事項はなかった。評価者による指摘事項である**「3 研究グループ間の機能的連携の強化と創薬シーズの POC」**に向けてグループ間の連携と共同研究をさらに推進した。その結果、PKN1 遺伝子組み換えマウス（キナーゼデッドノックインマウス）の作製と機能解析から、創薬（がん転移治療）の標的としての PKN がリンパ球の遊走など、免疫機能に重要な役割をすることを明らかにした（グループ A 杉浦研究室－B 中山研究室間の共同研究）。さらに、がん化において重要な役割を果たす翻訳後修飾の一つである「リン酸化反応」に着目した共同研究として、「リン酸化タンパク質、シーズをマイクロチップ電気泳動で分離する新規手法（＊論文 58）」を開発した（鈴木教授－杉浦教授らの共同研

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

究：Analyst の表紙を飾る）。さらに、「がん細胞特異的糖鎖解析（研究グループ B）」の結果、ヒト肝臓が細胞特異的な糖鎖が判明しており、薬学部発の研究成果を近畿大学医学部/近大病院との連携（研究グループ C）による臨床研究へと展開した。POC 研究に関しては、PKN3 や CCR4 など複数の遺伝子ノックアウトマウスが作成され、in vivo での効果が確認された。

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

多くのシーズが特許を取得しており、臨床段階にまで進んでいるものもある。特に、「世界初の原発不明がんに対する治療法」「メタボロミクスを標的とした診断/治療マーカー」など、画期的な治療法開発創出に貢献した。特に、「エピジェネティクス制御因子」を標的としたがん治療、あるいは「新規抗腫瘍薬 ACA-28：がん化シグナルをさらに活性化することによる細胞死誘導機構」などは、現在までの創薬のコンセプトを覆し、新たなクラスのがん治療薬・診断薬の創製につながる革新的な知見を含んでいる。また、本プロジェクトの推進を通して、国内外の多くの研究室との共同研究や国際交流が進展した。その成果として、「医薬基盤研究所」「カナダマギル大学」「中国厦門大学」「アイルランド University College Cork」などとの大学間協定、学術交流が確立した。 [参照：Ⅳ.研究成果トピックス（学術交流）]

＜研究期間終了後の展望・今後期待される研究成果＞： 独創的手法で同定された SK 化合物や Mangiferin は癌細胞特異的な細胞死を誘導する、極めて魅力的ながん治療シーズであり、体内動態の検証や標的分子の同定、メタボロミクスを解析することで、新たながん治療の概念を提唱できる可能性がある。また、いくつかの創薬、医療シーズや既存薬との併用療法などは臨床段階に進んでいる。特に「**原発不明がんに対する分子標的治療薬**」として世界初の治療法の創出につながる可能性があり、大いに期待できる。本戦略研究実施過程で見出した創薬シーズを臨床応用するための実用研究を継続する（文部科学省基盤研究および AMED プロジェクト等）。具体的には、本プロジェクトにより確立された医薬連携基盤を発展させ、近畿大学医学部・近大病院との共同研究によって臨床検体を用いた解析を行い、POC 研究を推進する。

また、近畿大学においては、大学ガバナンスのもと、「オープンイノベーションの創成を目指した全学横断型研究プロジェクト」として、産学連携や産学協働の深化によるイノベーション創成を進めており、その取り組みの基盤となるために、学際的研究領域として 5 つ研究分野（クラスター）が設定されている。各研究クラスターでは、学問領域を超えて全学横断型の共同研究を推進する集合体である研究プロジェクト（コア）を形成して、先進的な研究成果をあげている。本研究プロジェクトは、「がんゲノム医療の実装と遺伝性疾患の責任遺伝子探索・創薬から予防までのトータルケアー」「健康・長寿に資する機能分子の高性能分析装置を用いた測定および構造解析」二つのコアにおいて、関係協力者とともにプロジェクトを展開していく予定である。

12 キーワード（当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。）

（1） 増殖シグナル制御機構 （2） 癌化制御機構 （3） がん治療法開発
（4） 抗がん剤副作用回避 （5） 創薬シーズ探索・開発 （6） がん転移
（7） がん免疫療法 （8） メタボロミクス

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

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＞

研究課題（A）：増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発（計188報）

1) *Satoh R : The molecular basis of drug discovery targeting the regulatory mechanismof MAPK signaling via the spatial regulation of RNA-binding proteins. *Yakugaku-Zasshi*, 139(1), 7-12 (2019)
2) *Shinkai M, Imano M, Chiba Y, Iwama M, Shiraisi O, Yasuda A, Tsubaki M, Nishida S, Kimura Y, Yasuda T : Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with intraperitoneal paclitaxel, S-1, and intravenous cisplatin and paclitaxel for stage IIIA or IIIB gastric cancer : *J Surg Oncol*, 119(1): 56-63 (2019) 査読有り
3) *Tsubaki M, Takeda T, Tomonari Y, Koumoto YI, Imano M, Satou T, Nishida S : Overexpression of HIF-1α contributes to melphalan resistance in multiple myeloma cells by activation of ERK1/2, Akt, and NF-κB : *Lab Invest*, 99(1): 72-84 (2019) 査読有り
4) *Mashimo K, Tsubaki M, Takeda T, Asano R, Jinushi M, Imano M, Satou T, Sakaguchi K, Nishida S : RANKL-induced c-Src activation contributes to conventional anti-cancer drug resistance and dasatinib overcomes this resistance in RANK-expressing multiple myeloma cells : *Clin Exp Med*, 19(1): 133-141 (2019) 査読有り
5) *Tsubaki M, Takeda T, Obata N, Kawashima K, Tabata M, Imano M, Satou, T, Nishida S : Combination therapy with dacarbazine and statins improved the survival rate in mice with metastatic melanoma : *J Cell Physiol*, in press (2019) 査読有り
6) *Yamamoto S, Fujiwara H, Maruyama K, Tanaka Y, Kinoshita M, Suzuki S : Simultaneous determination of inorganic anions and cations in water and biological samples by capillary electrophoresis with a capacitive coupled contactless conductivity detector using capillary filling method : *Anal. Sci*. in press (2019) 査読有り
7) Otsuka H, Fukao A, Funakami Y, Duncan KE, Fujiwara T. : Emerging Evidence of Translational Control by AU-Rich Element-Binding Proteins. *Frontiers in Genetics (in press)* 査読有り
8) Ogata F., Nagai N., Kishida M., Nakamura T., Kawasaki N. : Interaction between phosphate ions and Fe-Mg type hydrotalcite for purification of wastewater : *J Environ Chem Eng*, in press (2019) 査読有り
9) Nagai N., Ogata F., Otake H., Nakazawa Y., Kawasaki N. : Energy-dependent endocytosis is responsible for drug transcorneal penetration following the instillation of ophthalmic formulations containing indomethacin nanoparticles : *Int J Nanomedicine*, in press (2019) 査読有り
10) Ogata F., Nagai N., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N. : Evaluation of the interaction between borate ions and nickel-aluminum complex hydroxide for purification of wastewater : *Chem Pharm Bull*, in press (2019) 査読有り
11) Ogata F., Ami H., Nagahashi E., Nakamura T., Kawasaki N. : Improvement in the quality of deteriorated blended oil by calcium silicate treatment : *BPB Reports*, in press (2019) 査読有り
12) *Yamamoto T, Nishita T, Taga A : Dark-colored maple syrup treatment induces S-phase cell cycle arrest via reduced proliferating cell nuclear antigen expression in colorectal cancer cells : Oncol Lett., 17, 2713-2720 (2019) 査読有り
13) *Hiraoka E., Mimae T., Ito M., Kadoya T., Miyata Y., Kondo T., Ito A., Okada M: 14-3-3γ promotes an initiative invasion in breast cancer cells. *Breast Cancer*,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

doi:10.1007/s12282-019-00957-4 (2019). 査読有り

14) Kreher J, Takasaki T, Cockrum C, Sidoli S, Garcia BA, Jensen ON, Strome S : Distinct Roles of Two Histone Methyltransferases in Transmitting H3K36me3-Based Epigenetic Memory Across Generations in Caenorhabditis elegans. *Genetics*, 210(3): 969-982（2018） 査読有り
15) *佐藤亮介、杉浦麗子 : RNA とエピジェネティクスからの創薬へ. *生体の科学*, 69(4), 320-323 (2018)
16) *Satoh R, Hara N, Kawasaki A, Takasaki T, Sugiura R : Distinct modes of stress granule assembly mediated by the KH-type RNA-bindingprotein Rnc1. *Genes Cells*, 23(9): 778-785 (2018) 査読有り
17) *Takasaki T, Hagihara K, Satoh R, Sugiura R. : More than just an immunosuppressant: The emerging role of FTY720 as a novel inducer of ROS and apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*, (2018), Article ID 4397159 査読有り
18) *Tsubaki M, Takeda T, Matsumoto M, Kato N, Yasuhara S, Koumoto YI, Imano M, Satou T, Nishida S : Tamoxifen suppresses paclitaxel-, vincristine-, and bortezomib-induced neuropathy via inhibition of the protein kinase C/extracellular signal-regulated kinase pathway : *Tumour Biol*, 40(10): 1010428318808670 (2018) 査読有り
19) *Shinkai M, Imano M, Chiba Y, Hiraki Y, Kato H, Iwama M, Shiraishi O, Yasuda A, Tsubaki M, Nishida S, Kimura Y, Yasuda T : Intraperitoneal and Systemic Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis: A Phase II Trial : *Anticancer Res*, 38(10): 5975-5981 (2018) 査読有り
20) *Shinkai M, Imano M, Chiba Y, Hiraki Y, Kato H, Iwama M, Shiraisi O, Yasuda A, Tsubaki M, Nishida S, Kimura Y, Yasuda T : Intraperitoneal Administration of Paclitaxel Followed by Paclitaxel, Cisplatin, and S-1 Chemotherapy for Cytology-positive Gastric Cancer: A Feasibility Study : *Anticancer Res*, 38(10): 5969-5974 (2018) 査読有り
21) *Tsubaki M, Takeda T, Matsumoto M, Kato N, Asano RT, Imano M, Satou T, Nishida S : Trametinib suppresses chemotherapy-induced cold and mechanical allodynia via inhibition of extracellular-regulated protein kinase 1/2 activation : *Am J Cancer Res*, 8(7): 1239-1248 (2018) 査読有り
22) *Takeda T, Tsubaki M, Tomonari Y, Kawashima K, Itoh T, Imano M, Satou T, Nishida S : Bavachin induces the apoptosis of multiple myeloma cell lines by inhibiting the activation of nuclear factor kappa B and signal transducer and activator of transcription 3 : *Biomed Pharmacother*, 100: 486-494 (2018) 査読有り
23) *Tsubaki M, Takeda T, Tomonari Y, Mashimo K, Koumoto YI, Hoshida S, Itoh T, Imano M, Satou T, Sakaguchi K, Nishida S : The MIP-1α autocrine loop contributes to decreased sensitivity to anticancer drugs : *J Cell Physiol*, 233(5): 4258-4271 (2018) 査読有り
24) *Tsubaki M, Takeda T, Asano RT, Matsuda T, Fujimoto SI, Itoh T, Imano M, Satou T, Nishida S : Rebamipide suppresses 5-fluorouracil-induced cell death via the activation of Akt/mTOR pathway and regulates the expression of Bcl-2 family proteins : *Toxicol In Vitro*, 46: 284-293 (2018) 査読有り
25) *Tsubaki M, Takeda T, Tomonari Y, Kawashima K, Itoh T, Imano M, Satou T, Nishida S : Pioglitazone inhibits cancer cell growth through STAT3 inhibition and enhanced AIF expression via a PPARγ-independent pathway : *J Cell Physiol*, 233(4): 3638-3647 (2018) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

26) Sadahiro A, Fukao A, Kosaka M, Funakami Y, Takizawa N, Takeuchi O, Duncan KE, Fujiwara T. : Translation of Hepatitis A Virus IRES Is Upregulated by a Hepatic Cell-Specific Factor. *Frontiers in Genetics* 9:307, Aug, (2018) 査読有り

27) Kohno K, Itoh S, Hanai A, Takii T, Fujiwara T, Onozaki K, Tsuji T, Hida S. : Identification of matrix metalloproteinase 9-interacting sequences in staphylococcal superantigen-like protein 5. *Biochemical and biophysical research communications* 497(2), pp.713-718, Mar, (2018) 査読有り

28) Yamaguchi T, Suzuki T, Sato T, Takahashi A, Watanabe H, Kadowaki A, Natsui M, Inagaki H, Arakawa S, Nakaoka S, Koizumi Y, Seki S, Adachi S, Fukao A, Fujiwara T, Natsume T, Kimura A, Komatsu M, Shimizu S, Ito H, Suzuki Y, Penninger JM, Yamamoto T, Imai Y, Kuba K. : The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function. *Science signaling* 11(516), pii: eaan3638, Feb, (2018) 査読有り

29) Yamamoto S, Okada F, Kinoshita M, Suzuki S : On-line microchip electrophoresis-mediated preconcentration of cationic compounds utilizing cationic polyacrylamide gels fabricated by in situ photopolymerization : *Analyst*, 143 : 4429-4435 (2018) 査読有り

30) Yamamoto S, Nishida N, Kinoshita M, Suzuki S : On-line derivatization and concentration of aspartic acid using in situ photopolymerized carboxylic acid type polyacrylamide gels as a permselective preconcentrator : *Chromatography*, 39 : 125-130 (2018) 査読有り

31) Yamamoto S, Kinoshita M, Ikegami T, Suzuki S : High-performance liquid chromatographic separation of 8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid labeled N-glycans using a functional tetrazole hydrophilic interaction liquid chromatography column : *J. Chromatogr. A*, 1566 :44-50 (2018) 査読有り

32) *Miyagawa T, Inuki S, Honda M, Nakamura S, Nakanishi I, Fujii N, Oishi S, Ohno H : Synthesis of jaspine B regioisomers through palladium-catalyzed stereoselective tetrahydrofuran formation: Insight into the ligand recognition of sphingosine kinases. *Tetrahedron*, 74, 1802−1809 (2018) 査読有り

33) *Nishiwaki K, Ohigashi K, Deguchi T, Murata K, Nakamura S, Matsuda H, Nakanishi I : Structure–activity relationships and docking studies of hydroxychavicol and its analogs as xanthine oxidase inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.*, 66, 741–747 (2018) 査読有り

34) *Matsumoto K, Yanagi R, Yamaguchi K, Hayashi E, Yasuda E, Kuriyama K, Nokami T, Nishiwaki K, Kashimura S : Lewis acid promoted Prins cyclization using non-conjugated diene alcohol: Sequential reactions terminated by fluoride ion. *Heterocycles*, 96, 1363–1372 (2018) 査読有り

35) *Matsuo K, Nagakubo D, Komori Y, Fujisato S, Takeda N, Kitamatsu M, Nishiwaki K, Quan Y-S, Kamiyama F, Oiso N, Kawada A, Yoshie O, Nakayama T : CCR4 is critically involved in skin allergic inflammation of BALB/c mice. *J. Invest. Dermatol.*, 138, 1764–1773 (2018) 査読有り

36) *Ogata F., Obayashi M., Nagahashi E., Nakamura T., Kawasaki N. : Effects of water addition to prevent deterioration of soybean oil by calcium silicate adsorbent. *J Oleo Sci*, 67(1): 95-103 (2018) 査読有り

37) *Ogata F., Ueta E., Kawasaki N. : Characteristics of a novel adsorbent Fe-Mg-type hydrotalcite and its adsorption capability of As(III) and Cr(VI) from aqueous solution : *J Ind Eng Chem*. 59: 56-63 (2018) 査読有り

38) *Ogata F., Nagai N., Ueta E., Nakamura T., Kawasaki N. : Biomass potential of virgin and calcined tapioca (cassava starch) for the removal of Sr(II) and Cs(I) from aqueous solutions. *Chem*

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Pharm Bull, 66: 295-302 (2018) 査読有り

39) 緒方文彦、東剛志 ： 医薬品による環境汚染問題―実態・生態影響・浄化技術―.（誌上シンポジウム, 序文）薬学雑誌. 138(3): 269-270 (2018) 査読有り

40) *Ogata F., Nagai N., Kariya Y., Nagahashi E., Kobayashi Y., Nakamura T., Kawasaki N. : Adsorption of nitrite and nitrate ions from an aqueous solution by Fe-Mg-type hydrotalcites at different molar ratios. *Chem Pharm Bull*, 66(4): 458-465 (2018) 査読有り Highlighted Paper Selected by Editor-in-Chief, Featured Article

41) Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N. : Improvement of the homogeneous Fenton reaction for degradation of methylene blue and acid orange II. *Chem Pharm Bull*, 66: 585-588 (2018) 査読有り

42) Ogata F., Nagahashi E., Kobayashi Y., Nakamura T., Kawasaki N. : Simultaneous removal of dye and chemical oxygen demand from aqueous solution by combination treatment with ozone and carbonaceous material produced from waste biomass. *e-J Surf Sci Nanotechnol*, 16: 229-235 (2018) 査読有り

43) *Ogata F., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N. : Evaluation of phosphate ion adsorption from aqueous solution by nickel-aluminum complex hydroxides. *Water Sci Technol*, 3: 913-921 (2018) 査読有り

44) Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N. : Adsorption capability of virgin and calcined wheat bran for molybdenum present in aqueous solution and elucidating the adsorption mechanism by adsorption isotherms, kinetics, and regeneration. *J Environ Chem Eng*, 6: 4459-4466 (2018) 査読有り

45) Nagai N., Ogata F., Ishii M., Fukuoka Y., Otake H., Nakazawa Y., Kawasaki N. : Involvement of endocytosis in the transdermal penetration mechanism of ketoprofen nanoparticles. *Int J Mol Sci*, 19: 2138 (2018) 査読有り

46) Nagai N., Ogata F., Otake H., Nakazawa Y., Kawasaki N. : Design of a transdermal formulation containing raloxifene nanoparticles for osteoporosis treatment. *Int J Nanomedicine*, 13: 5215-5229 (2018) 査読有り

47) *Nagahashi Eri, Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N. : Removal of zinc ions from aqueous solutions by adsorption on virgin and calcined lignin. *BPB Reports*, 1: 25-31 (2018) 査読有り

48) Nakamura A., Takane R., Tanaka J., Morimoto J., Maegawa T.: Construction of azaisoflavone derivatives by hypervalent iodine reagent-mediated oxidative rearrangement of 2'-nitrochalcone. *Heterocycles*, in press (2018) 査読有り

49) Shibata A., Kitamoto S., Fujimura K., Hirose Y., Hamamoto H., Nakamura A., Miki Y., Maegawa T.: Dehydroxymethyl bromination of alkoxybenzyl alcohols using a hypervalent iodine reagent and lithium bromide. *Synlett*, 29, 2275-2278 (2018) 査読有り

50) *Maegawa T., Mizui R., Urasaki M., Fujimura K., Nakamura A., Miki Y.: Direct synthesis of chalcones from anilides with phenyl vinyl ketones by oxidative coupling through C-H bond activation. *ACS Omega*, 3, 5375–5381 (2018) 査読有り

51) Oishi R., Segi K.; Hamamoto H., Nakamura A., Maegawa T., Miki Y.: Hypervalent iodine-mediated Beckmann rearrangement of ketoximes. *Synlett*, 29, 1465-1468 (2018) 査読有り

52) Nakamura A., Kanou H., Tanaka J., Imamiya A., Maegawa T. Miki Y.: A mild method for synthesizing carboxylic acids by oxidation of aldoximes using hypervalent iodine reagents. *Org. Biomol. Chem.*, 16, 541-544 (2018) 査読有り

53) 木下 充弘, 木下 英樹, 鈴木 茂生: バイオ医薬品研究開発における電気泳動手法. J.Mass

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Spectrometry Soc. Jpn　2018 年 66 巻 4 号 p. 154-160 (2018)

54) 木下 英樹、小杉 正幸、矢部 公彦、松永 貴輝、木下 充弘: 全自動 2 次元電気泳動による抗体医薬品の分離評価. 電気泳動 第 62 巻(2018)

55) 木下 充弘、山本佐知雄、鈴木 茂生: 全自動マイクロチップ電気泳動装置を用いる糖鎖のハイスループット解析. 電気泳動 (2018)

56) *Komuro A, Iwata C, Soda M, Isogaya K, Ino Y, Todo T, Aburatani H, Suzuki H, Ranjit M, Natsume A, Saito N, Okada H, Mano H, Miyazono K, Daizo K : Identification of a novel fusion gene HMG2-EGFR in glioblastoma: *Int J Cancer,* 142(8) 1627-1639 (2018) 査読有り

57) *Hagihara K, Kinoshita K, Ishida K, Hojo S, Kameoka Y, Satoh R, Takasaki T, Sugiura R. : A genome-wide screen for FTY720-sensitive mutants reveals genes required for ROS homeostasis. *Microb Cell*, 4(12): 390-401 (2017)　査読有り

58) *Yamamoto S, Himeno M, Kobayashi M, Akamatsu M, Satoh R, Kinoshita M, Sugiura R, Suzuki S. : Microchip electrophoresis utilizing an in situ photopolymerized Phos-tag binding polyacrylamide gel for specific entrapment and analysis of phosphorylated compounds. *Analyst*, 142(18): 3416-3423 (2017)　査読有り

59) *Mashud R, Nomachi A, Hayakawa A, Kubouchi K, Danno S, Hirata T, Matsuo K, Nakayama T, Satoh R, Sugiura R, Abe M, Sakimura K, Wakana S, Ohsaki H, Kamoshida S, Mukai H. : Impaired lymphocyte trafficking in mice deficient in the kinase activity of PKN1. *Sci Rep*, 7(1): 7663 (2017) 査読有り

60) *Satoh R, Hagihara K, Sugiura R. : Rae1-mediated nuclear export of Rnc1 is an important determinant in controlling MAPK signaling. *Curr Genet* (2017) 査読有り

61) *Ogata F, Satoh R, Kita A, Sugiura R, Kawasaki N. : Evaluation of a novel method for measurement of intracellular calcium ion concentration in fission yeast. *J Toxicol Sci*, 42: 159-166(2017)　査読有り

62) *Iwaki M., Shimada H., Irino Y., Take M., Egashira S.: Inhibition of methotrexate uptake via organic anion transporters OAT1 and OAT3 by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull*, 40, 926-931 (2017) 査読有り

63)　*Yamamoto T, Sato K, Kubota Y, Mitamura K, Taga A : Effect of dark-colored maple syrup on cell proliferation of human gastrointestinal cancer cell : *Biomed Rep*. 7, 6-10 (2017) 査読有り

64) *Nakamura A., Tanaka S., Imamiya A., Takane R., Ohta, C., Fujimura K., Maegawa T., Miki Y.: Synthesis of 3-acylindoles by oxidative rearrangement of 2-aminochalcones using a hypervalent iodine reagent and cyclization sequence. *Org. Biomol. Chem.*, 15, 6702–6705 (2017) 査読有り

65) Maegawa T., Nogata M., Hirose Y., Ohgami S., Nakamura A., Miki Y., Fujioka H.: Transformation of methylene acetals to bromoformates with a combination of trimethyl(phenylthio)silane and *N*-bromosuccinimide. *J. Org. Chem.* 82, 7608−7613 (2017) 査読有り

66) Miki Y., Hirata Y., Makino N., Hirose Y., Nogata M., Nakamura A., Hamamoto H., Maegawa T.: Halogenation of dimethyl indole-2,3-dicarboxylates using $PhI(OAc)_2$ and alkali metal halide. *Heterocycles*, 94, 1269-1279 (2017) 査読有り

67) *Fujiwara D, Tsubaki M, Takeda T, Tomonari Y, Koumoto YI, Sakaguchi K, Nishida S : Statins induce apoptosis through inhibition of Ras signaling pathways and enhancement of Bim and p27 expression in human hematopoietic tumor cells. *Tumour Biol*, 39(10):1010428317734947 (2017) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

68) *Yanae M, Fujimoto S, Tane K, Tanioka M, Fujiwara K, Tsubaki M, Yamazoe Y, Morishima Y, Chiba Y, Takao S, Komoike Y, Tsurutani J, Nakagawa K, Nishida S : Increased risk of SSEs in bone-only metastatic breast cancer patients treated with zoledronic acid : *J Bone Oncol*, 8: 18-22 (2017). 査読有り

69) *Tsubaki M, Takeda T, Kino T, Sakai K, Itoh T, Imano M, Nakayama T, Nishio K, Satou T, Nishida S : Contributions of MET activation to BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia cells : *Oncotarget*, 8(24): 38717-38730 (2017) 査読有り

70) *Fujiwara D, Mashimo K, Kimura K, Noda A, Taki K, Yoshibayashi H, Takeda T, Tsubaki M, Nishida S, Sakaguchi K : Influence of Next-Day Administration of Pegfilgrastim after FEC100 Chemotherapy in Japanese with Breast Cancer on Neutrophil Count : *Gan To Kagaku Ryoho*. 44(2): 149-152 (2017) 査読有り

71) *Nishida S, Tsubaki M : Exploration of Molecular Targets in the Development of New Therapeutics Aimed at Overcoming Multidrug Resistance : *Yakugaku Zasshi*, 137(2): 145-149 (2017) 査読有り

72) *Tsubaki M, Fujiwara D, Takeda T, Kino T, Tomonari Y, Itoh T, Imano M, Satou T, Sakaguchi K, Nishida S : The sensitivity of head and neck carcinoma cells to statins is related to the expression of their Ras expression status, and statin-induced apoptosis is mediated via suppression of the Ras/ERK and Ras/mTOR pathways : *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 44(2): 222-234 (2017) 査読有り

73) Igarashi M, Sawa R, Yamasaki M, Hayashi C, Umekita M, Hatano M, Fujiwara T, Mizumoto K, Nomoto A. : Kribellosides, novel RNA 5'-triphosphatase inhibitors from the rare actinomycete Kribbella sp. MI481-42F6. *The Journal of antibiotics* 70(5), pp.582-589, May, (2017) 査読有り

74) 西田憲晃, 小鍛治靖子, 山本佐知雄, 木下 充弘, 鈴木 茂生 : アルカリ□脱離法により遊離させた N-及び O-結合型糖タンパク質由来糖鎖の HPLC 分析 : 分析化学, 66, 909-917 (2017) 査読有り

75) *Ohno H, Honda M, Hamada N, Miyagaki J, Iwata A, Otsuki K, Maruyama T, Nakamura S, Nakanishi I, Inuki S, Fujii N, Oishi S : Identification of selective inhibitors of sphingosine kinases 1 and 2 through a structure–activity relationship study of 4-epi-jaspine B. *Bioorg. Med. Chem.*, 25, 3046−3052 (2017) 査読有り

76) *Nakamura S, Shimada K, Tanabe G, Muraoka O, Nakanishi I : Computational study on the comparative differences in the activity of inhibitors of human versus rat alpha-glucosidase. *Open J. Med. Chem.*, 7, 19−28 (2017) 査読有り

77) *Nakamura S, Ohmura R, Nakanishi I. : An interaction-based approach for affinity prediction between antigen peptide and human leukocyte antigen using COMBINE analysis. *Chem-Bio Informatics Journal*, 217, 93−102 (2017) 査読有り

78) *Nakamura S, Kitayoshi H, Nakanishi I. : Improvement of pseudo- molecule generation on solvent dipole ordering virtual screening (SDO-VS). *J. Comp. Aided Chem.*, 18, 149-158 (2017) 査読有り

79) Ogata F., Nagai N., Kawasaki N. : Adsorption capability of cationic dyes (methylene blue and crystal violet) onto poly-γ-glutamic acid. *Chem Pharm Bull*, 65(3): 268-275 (2017) 査読有り Cover picture, Highlighted Paper Selected by Editor-in-Chief, Featured Article

80) Ogata F., Toda M., Otani M., Kawasaki N. : Granulation of cobalt-containing nickel hydroxide with polyethylene terephthalate and its phosphate ion adsorption capability. *J Water Environ*

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Technol, 15(1): 22-34 (2017) 査読有り

81) 緒方文彦、林友典、平田敦士、能登啓介、松岡寛、川﨑直人 ： 簡易懸濁法適応時におけるNaClの影響およびチューブ通過性に関する基礎的検討. *臨床環境医学*, 26(1): 45-54 (2017) 査読有り

82) 長井紀章、真野裕、船上仁範、緒方文彦、伊藤吉將、川﨑直人 ： 納豆菌酵素発酵代謝（NFE）エキスが SHR および SHR-SP ラットの血圧へ与える影響. *医療薬学*, 43(2): 72-79 (2017) 査読有り

83) Ogata F., Ueta E., Toda M., Otani M., Kawasaki N. : Adsorption of phosphate ions from an aqueous solution by calcined nickel-cobalt binary hydroxide. *Water Sci Technol*, 75(1): 94-105 (2017) 査読有り

84) 山城海渡、緒方文彦、川﨑直人 ： 花粉症の発症と毛髪中ミネラル濃度:生活習慣および加齢との関連性. *薬学雑誌*, 137(8): 1035-1040 (2017) 査読有り

85) Ogata F., Nakamura T., Ueta E., Nagahashi E., Kobayashi Y., Kawasaki N. : Adsorption of tungsten ion with a novel Fe-Mg type hydrotalcite prepared at different Mg^{2+}/Fe^{3+} ratios. *J Environ Chem Eng*, 5: 3083-3090 (2017) 査読有り

86) *Nakamura T., Yoshida E., Fujie T., Ogata F., Yamamoto C., Kawasaki N., Kaji T. : Synergistic cytotoxicity caused by forming a complex of copper and 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline in cultured vascular endothelial cells. *J Toxicol Sci*, 42(6): 683-687 (2017) 査読有り

87) Nagai N., Ogata F., Otake H., Kawasaki N., Nakazawa Y., Kanai K., Okamoto N., Shimomura Y. : Co-instillation of nano-solid magnesium hydroxide enhances corneal permeability of dissolved timolol. *Exp Eye Res*, 165: 118-124 (2017) 査読有り 日本眼科学会雑誌 連載「外国誌要覧」にて紹介

88) *Hagiyama M., Yabuta N., Okuzaki D., Inoue T., Takashima Y., Kimura R., Ri A., Ito A: Modest static pressure suppresses columnar epithelial cell growth in association with cell shape and cytoskeletal modifications. *Front Physiol*, 8:997, doi: 10.3389/fphys.2017.00997 (2017). 査読有り

89) *Satoh R., Hagihara K., Matsuura K., Manse Y., Kita A., Kunoh T., Masuko T., Moriyama M., Moriyama H., Tanabe G., Muraoka O., Sugiura R. : Identification of ACA-28, a 1'-Acetoxychavicol Acetate analog compound, as a novel modulator of ERK MAPK signaling, which preferentially kills human melanoma cells. *Genes Cells,22:*608-618 (2017) 査読有り

90) *Kobayashi A., Kanaba T., Satoh R., Ito Y, Sugiura R., Mishima M. : Chemical shift assignments of the first and second RRMs of Nrd1, a fission yeast MAPK-target RNA binding protein. *Biomol NMR Assign*. (2017) 査読有り

91) *Chantarasrivong C., Ueki A., Ohyama R., Unga J., Nakamura S., Nakanishi I., Higuchi Y., Kawakami S., Ando H., Imamura A., Ishida H., Yamashita F., Kiso M., Hashida M. : Synthesis and functional characterization of novel sialyl LewisX mimic-decorated liposomes for E-selectin-mediated targeting to inflamed endothelial cells. *Mol. Pharmaceutics*, 14, 1528−1537 (2017) 査読有り

92) Nagai N., Ogata F., Deguchi S., Ueno A., Kawasaki N., Ito Y. : Combination ointment containing solid tranilast nanoparticles and dissolved sericin is efficacious for treating skin wound-healing deficits and redness in diabetic rats, *Biol. Pharm. Bull.* 40(4): 444-150 (2017) 査読有り

93) *Yamada H., Matsumura C., Yamada K., Teshima K., Hiroshima K., Kinoshita M., Suzuki S., Kakehi K.: Combination of SDS-PAGE and intact mass analysis for rapid determination of

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

heterogeneities in monoclonal antibody therapeutics. *Electrophoresis,* 2017 May;38(9-10):1344-1352. d 査読有り

94) *Yamagami M., Matsui Y., Hayakawa T., Yamamoto S., Kinoshita M., Suzuki S.: Plug-plug kinetic capillary electrophoresis for in-capillary exoglycosidase digestion as a profiling tool for the analysis of glycoprotein glycans. *J. Chromatogr. A*, 1496 : 157-162 (2017)査読有り

95) *Maegawa T., Nogata M., Honda T., Nakamura A., Miki Y.: 2-Arylquinoline synthesis from Cbz-protected 2-aminochalcone mediated by $BF_3{\cdot}Et_2O$. *Heterocycles*. 95, 608-614 (2017) 査読有り

96) Ogata F., Nagai N., Kawasaki N.: Adsorption capability of cationic dyes (methylene blue and crystal violet) onto poly-γ-glutamic acid, *Chem. Pharm. Bull.* 65(3), 268-275 (2017) 査読有り

97) Ogata F., Toda M., Otani M., Kawasaki N.: Granulation of cobalt-containing nickel hydroxide with polyethylene terephthalate and its phosphate ion adsorption capability, *J. Water. Environ. Technol.* 15(1), 22-34 (2017) 査読有り

98) Ogata F., Ueta E., Toda M., Otani M., Kawasaki N.: Adsorption of phosphate ions from an aqueous solution by calcined nickel-cobalt binary hydroxide, *Water Sci. Technol.* 75(1), 94-105 (2017) 査読有り

99) Ninomiya K., Chaipech S., Kunikata Y., Yagi R., Pongpiriyadacha Y., Muraoka O., Morikawa T. :Quantitative determination of stilbenoids and dihydroisocoumarins in *Shorea roxburghii* and evaluation of their hepatoprotective activity. *Int. J. Mol. Sci.*, 18, 451 (2017) 査読有り

100) *Nagatomo Y., Hashimoto S., Kishimoto Y., Hayakawa T., Yamamoto S., Kinoshita M., Suzuki S.: Online cleanup liquid chromatography for the analysis of glycoprotein-derived oligosaccharides labeled with 7-amino-4-methylcoumarin. *Chromatography*, 38, 23-30 (2017) 査読有り

101) Okada M., Yamamoto A., Aizawa SI., Taga A., Terashima H., Kodama S.: HPLC Separation of Sulforaphane Enantiomers in Broccoli and Its Sprouts by Transformation into Diastereoisomers Using Derivatization with (S)-Leucine. *J Agric Food Chem.* 65, 244-250 (2017) 査読有り

102) *Tsutsui N., Tanabe G., Ikeda N., Okamura S., Ogawa M., Miyazaki K., Kita A., Sugiura R., Muraoka O.: Structure-activity relationshipstudies on acremomannolipin A, the potent calcium signal modulator with a novel glycolipid structure 4: Role of acyl side chains on d-mannose. *Eur J Med Chem*, 121: 250-271(2016) 査読有り

103) *杉浦麗子: RNA とエピジェネティクス研究の最前線と疾患治療・創薬の可能性 序文. *日本薬理学雑誌*, 147(6): 339 (2016) 査読なし

104) *佐藤亮介、萩原加奈子、喜多綾子、杉浦麗子: シグナル伝達拠点としての RNA 顆粒の役割～RNA 顆粒によるシグナル伝達分子の空間的制御～. *日本薬理学雑誌*. 147(6): 340-345 (2016) 査読なし

105) *佐藤亮介: シグナル伝達が制御する翻訳開始機構. *日本薬理学雑誌*. 147(6): 368-369 (2016) 査読なし

106) *萩原加奈子: RNA たちの井戸端会議は何をもたらすのか. *日本薬理学雑誌*. 147(6): 370 (2016) 査読なし

107) *Ohno H., Minamiguchi D., Nakamura S., Shu K., Okazaki S., Honda M., Misu R., Moriwaki H., Nakanishi S., Oishi S., Kinoshita T., Nakanishi I., Fujii N.: Structure–activity relationship study of 4-(thiazol-5-yl)benzoic acid derivatives as potent protein kinase CK2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem*. 24, 1136−1141.(2016) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

108) *Tanabe G., Xie W., Balakishan G., F. A. Amer M., Tsutsui N., Takemura H., Nakamura S., Akaki J., Ninomiya K., Morikawa T., Nakanishi I., Muraoka O.: Hydrophobic substituents increase the potency of salacinol, a potent α-glucosidase inhibitor from Ayurvedic traditional medicine 'Salacia'. *Bioorg. Med. Chem.* 24, 3705−3715.(2016) 査読有り

109) *Kaneko H., Nakamura S., Kawashita N.: Practical use of compound-target interaction in chemistry and drug discovery ~A chemoinformatics approach~. *Yakugaku Zasshi*. 136, 95−96.(2016) 査読有り

110) *中村真也:相同性の高いタンパク質に結合する同一化合物の結合様式差の要因検討、*日本化学会情報化学部会誌*、34, 17−20.(2016) 査読有り

111) *Thanee M., Loilome W., Techasen A., Sugihara E., Okazaki S., Abe S., Ueda S., Masuko T., Namwat N., Khuntikeo N., Titapum A., Pairojkul C., Saya H., Yongvanit P. : CD44variant-dependent redox status regulation in liver fluke-associated cholangiocarcinoma: a target for CCA treatment. *Cancer Science* 107, 991-1000 (2016) 査読有り

112) *Tsuchihashi K., Okazaki S., Ohmura M., Sampetrean O., Onishi N., Wakimoto H., Yoshikawa M., Seishima R., Iwasaki Y., Morikawa T., Abe S., Takao A., Shimizu M., Masuko T., Nagane M., Furnari F., Akiyama T., Suematsu M., Baba E., Akashi K., Saya H., Nagano O.: The EGF receptors promotes the malignant potential of glioma by regulating amino acid transporter system xc (-). *Cancer Res.* 76, 2954-63.(2016) 査読有り

113) *Okazaki S., Nakatani F., Masuko K., Tsuchihashi K., Ueda S., Masuko T., Saya H., Nagano O.: Development of an ErbB4 monoclonal antibody that blocks neuregulin-1-induced ErbB4 activation in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 470(1), 239-44. (2016) 査読有り

114) *Kitagawa N., Morikawa T., Motai C., Ninomiya K., Okugawa S., Nishida A., Yoshikawa M., Muraoka O.: The antiproliferative effect of chakasaponins I and II, floratheasaponin A, and epigallocatechin 3-*O*-gallate isolated from *Camella sinensis* on human digestive tract carcinoma cell lines. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 1979 (2016) 査読有り

115) *Manse Y., Ninomiya K., Nishi R., Kamei I., Katsuyama Y., Imagawa T., Chipech S., Muraoka O., Morikawa T.: Melanogenesis inhibitory activity of a 7-*O*-9'-linked neolignan from *Alpinia galanga* fruit. *Bioorg. Med. Chem.* 24, 6215-6224 (2016) 査読有り

116) *Moriyama H., Moriyama M., Ninomiya K., Morikawa T., Hayakawa T.: Inhibitory effects of oligostilbenoids from the bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for novel topical anticancer candidates. *Biol. Pharm. Bull.* 39, 1675-1682 (2016) 査読有り

117) *Morikawa T., Hachiman I., Matsuo K., Nishida E., Ninomiya K., Hayakawa T., Yoshie O., Muraoka O., Nakayama T.: Neolignans from the arils of *Myristica fragrans* as potent antagonists of CC chemokine receptor 3. *J. Nat. Prod.* 79, 2005-2013 (2016) 査読有り

118) Kitagawa N., Ninomiya K., Okugawa S., Motai C., Nakanishi Y., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T.: Quantitative determination of principal alkaloid and flavonoid constituents in wintersweet, the flower buds of *Chimonanthus praecox*. *Nat. Prod. Commun.* 11, 953-856 (2016) 査読有り

119) Morikawa T., Kitagawa N., Tanabe G., Ninomiya K., Okugawa S., Motai C., Kamei I., Yoshikawa M., Lee I-J., Muraoka O.: Quantitative determination of alkaloids in lotus flower (flower buds of *Nelumbo nucifera*) and their melanogenesis inhibitoy activity. *Molecules* 21, 930

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

(2016) 査読有り

120) *Matsuda H., Nakamura S., Morikawa T., Muraoka O., Yoshikawa M.: New biofunctional effects of the flower buds of *Camellia sinensis* and its bioactive acylated oleanane-type triterpene oligoglycosides. *J. Nat. Med.* 70, 689-701 (2016) *Review*

121) *Ninomiya K., Motai C., Nishida E., Kitagawa N., Yoshihara K., Hayakawa T., Muraoka O., Li X., Nakamura S., Yoshikawa M., Matsuda H., Morikawa T.: Acylated oleanane-type triterpene saponins from the flowers of *Bellis perennis* show anti-proliferative activities against human digestive tract carcinoma cell lines. *J. Nat. Med.* 70, 435-451 (2016) 査読有り

122) *Ninomiya K., Shibatani K., Sueyoshi M., Chaipech S., Pongpiriyadacha Y., Hayakawa T., Muraoka O., Morikawa T.: Aromatase inhibitory activity of geranylated coumarins, mammeasins C and D, isolated from the flowers of *Mammea siamensis*. *Chem. Pharm. Bull.* 64, 880-885 (2016) 査読有り

123) *Matsuo K., Koizumi K., Fujita M., Morikawa T., Jo M., Shibahara N., Saiki I., Yoshie O., Nakayama T.: Efficient use of a crude drug/herb library reveals Ephedra Herb as a specific antagonist for T_H2-specific chemokine receptors CCR3, CCR4, and CCR8. *Front. Cell Dev. Biol.* 4, 54 (2016) 査読有り

124) Ninomiya K., Miyazawa S., Ozeki K., Matsuo N., Muraoka O., Kikuchi T., Yamada T., Tanaka R., Morikawa T.: Hepatoprotective limonoids from andiroba (*Carapa guianensis*). *Int. J. Mol. Sci.* 17, 591 (2016) 査読有り

125) 小林正和、赤木淳二、山口康代、山崎寛生、森川敏生、二宮清文、吉川雅之、村岡 修:サラシアエキス末配合食品の長期摂取時および過剰摂取時の安全生の検討 –プラセボ対照二重盲検比較試験-. *Jpn. Pharmacol. Ther.* 44, 399-408 (2016) 査読有り

126) Ninomiya K., Matsumoto T., Chaipech S., Miyake S., Katsuyama Y., Tsuboyama A., Pongpiriyadacha Y., Hayakawa T., Muraoka O., Morikawa T.: Simultaneous quantitative analysis of 12 methoxyflavones with melanogenesis inhibitory activity from the rhizomes of *Kaempferia parviflora*. *J. Nat. Med.* 70, 179-189 (2016) 査読有り

127) Morikawa T., Ninomiya K., Kuramoto H., Kamei I., Yoshikawa M., Muraoka O.: Phenylethanoid and phenylpropanoid glycosides with melanogenesis inhibitory activity from the flowers of *Narcissus tazetta* var. *chinensis*. *J. Nat. Med.* 70, 89-101 (2016) 査読有り

128) *Takeda T., Tsubaki M., Sakamoto K., Ichimura E., Enomoto A., Suzuki Y., Itoh T., Imano M., Tanabe G., Muraoka O., Matsuda H., Satou T., Nishida S.: Mangiferin, a novel nuclear factor kappa B-inducing kinase inhibitor, suppresses metastasis and tumor growth in a mouse metastatic melanoma model. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 306, 105-112 (2016) 査読有り

129) *Takeda T., Tsubaki M., Kino T., Kawamura A., Isoyama S., Itoh T., Imano M., Tanabe G., Muraoka O., Matsuda H., Satou T., Nishida S.: Mangiferin enhances the sensitivity of human multiple myeloma cells to anticancer drugs through suppression of the nuclear factor κB pathway. *Int J Oncol*., 48, 2704-2712 (2016) 査読有り

130) *Takeda T., Tsubaki M., Kino T., Yamagishi M., Iida M., Itoh T., Imano M., Tanabe G., Muraoka O., Satou T., Nishida S.: Mangiferin induces apoptosis in multiple myeloma cell lines by suppressing the activation of nuclear factor kappa B-inducing kinase. *Chem Biol Interact*., 251, 26-33 (2016) 査読有り

131) *Takeda Y., Hayashi Y., Utamura N., Takamoto C., Kinoshita M., Yamamoto S., Hayakawa T.,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Suzuki S.: Capillary electrochromatography using monoamine- and triamine-bonded silica nanoparticles as pseudostationary phases. *J. Chromatogr. A*, 1427, 170–176 (2016) 査読有り

132) *T Tong KI., Ota K., Komuro A., Ueda T., Ito A., Koch AC., Okada H.: Attenuated DNA damage repair delays therapy-related myeloid neoplasms in a mouse model. *Cell Death and Disease.* 7(10):e240 (2016) 査読有り

133) *Fujita Y., Kimura M., Sato H., Takata T., Ono N., Nishio K.: Characterization of the cytotoxic activity of [2]rotaxane (TRO-A0001), a novel supramolecular compound, in cancer cells. *Arch Pharm Res*, 39(6), 825-32 (2016) 査読有り

134) *Tsutsui N., Tanabe G., Morita N., Okayama Y., Kita A., Sugiura R., Muraoka O.: Structure-activity relationship studies on acremomannolipin A, the potent calcium signal modulator with a novel glycolipid structure 3: Role of the length of alditol side chain. *Bioorg Med Chem*, 23(13): 3761-3773 (2015) 査読有り

135) Kita A., Higa M., Doi A., Satoh R., Sugiura R.: Imp2, the PSTPIP homolog in fission yeast, affects sensitivity to the immunosuppressant FK506 and membrane trafficking in fission yeast. *Biochem Biophys Res Commun*, 457(3): 273-279 (2015) 査読有り

136) *Higa M., Kita A., Hagihara K., Kitai Y., Doi A., Nagasoko R., Satoh R., Sugiura R.: Spatial control of calcineurin in response to heat shock in fission yeast. *Genes Cells*, 20(2): 95-107 (2015) 査読有り

137) *佐藤亮介、萩原加奈子、喜多綾子、杉浦麗子: カルシニューリンの新たな制御機構と医療・創薬への応用－RNA 顆粒によるカルシニューリンの空間的制御－. *生化学* 87(5): 517-524 (2015) 査読なし

138) Nakanishi I., Murata K., Nagata N., Kurono M., Kinoshita T., Yasue M., Miyazaki T., Takei Y., Nakamura S., Sakurai A., Iwamoto N., Nishiwaki K., Nakaniwa T., Sekiguchi Y., Hirasawa A., Tsujimoto G., Kitaura K.: Identification of Protein Kinase CK2 Inhibitors using Solvent Dipole Ordering Virtual Screening. *Eur. J. Med. Chem.* 96, 396−404.(2015) 査読有り

139) *Kawashita N., Yamasaki H., Miyao T., Kawai K., Sakae Y., Ishikawa T., Mori K., Nakamura S., Kaneko H.: A Mini-review on Chemoinformatics Approaches for Drug Discovery. *J. Comput. Aided Chem*. 16, 15−29.(2015) 査読有り

140) Ogata F., Ueta E., Kawasaki N.: Adsorption capability of ionic dyes onto pristine and calcined activated clay, *e-J. Surf. Sci. Nanotech.* 14, 209-215 (2016) 査読有り

141) Ogata F., Kawasaki N.: Regeneration of waste edible oil by the use of virgin and calcined magnesium hydroxide as adsorbents, *J. Oleo Sci.* 65(11), 941-948 (2016) 査読有り

142) Ogata F., Kawasaki N.: Adsorption capability of calcined gibbsite for V, Sr, and Mo from a complex solution system, *J. Water Environ. Technol.* 14(5), 362-371 (2016) 査読有り

143) Ogata F., Ueda A., Tanei S., Imai D., Kawasaki N.: Simultaneous removal of phosphate and nitrite ions from aqueous solutions using modified soybean waste, *J. Ind. Eng. Chem*. 35, 287-294 (2016) 査読有り

144) *Nagai N., Ogata F., Kawasaki N., Ito Y.: Increased expression of interleukin 18 in lenses of ovariectmized rat, *Biol. Pharm. Bull.* 39(1), 138-142 (2016) 査読有り

145) *Ogata F., Imai D., Toda M., Otani M., Kawasaki N.: Properties of a novel adsorbent produced by calcination of nickel hydroxide and its capability for phosphate ion adsorption, *J. Ind. Eng. Chem.* 34, 172-179 (2016) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

146) *Ogata F., Kawasaki N.: Adsorption of As(III) from aqueous solutions by novel Fe-Mg type hydrotalcite, *Chem. Pharm. Bull.* 63(12), 1040-1046 (2015) 査読有り

147) Ogata F., Iwata Y., Kawasaki N.: Kinetic and equilibirum investigation of cobalt(II), nikel(II), and tungsten(VI) adsorption on fly ash processed by hydrothermal treatment in an alkaline solution, *J. Water Environ. Technol.* 13(5), 359-370 (2015) 査読有り

148) Nagai N., Ogata F., Kawasaki N., Ito Y., Funakami Y., Okamoto N., Shimomura Y.iy*Pharm. Bull*. 38(7), 1063-1069 (2015) 査読有り

149) Ogata F., Imai D., Toda M., Otani M., Kawasaki N.: Adsorption of phosphate ion in aqueous solutions by calcined cobalt hydroxide at different temperatures, *J. Environ. Chem. Eng*. 3, 1570-1577 (2015) 査読有り

150) Ogata F., Imai D., Kawasaki N.: Cationic dye removal from aqueous solution by waste biomass produced from calcination treatment of rice bran, *J. Environ. Chem. Eng.* 3, 1476-1485 (2015) 査読有り

151) Ogata F., Iwata Y., Kawasaki N.: Properties of novel adsorbent produced by hydrothermal treatment of waste fly ash in alkaline solution and its capability for adsorption of tungsten from aqueous solution, *J. Environ. Chem. Eng.* 3, 333-338 (2015) 査読有り

152) Ogata F., Imai D., Kawasaki N.: Adsorption of nitrate and nitrite ions onto carbonaceous material produced from soybean in a binary solution system, *J. Environ. Chem. Eng*. 3, 155-161(2015) 査読有り

153) *Yuan Q., Furukawa T., Okita K., Jin ZH., Aung W., Sugyo A., Nagatsu K., Endo H., Tsuji AB., Zhang MR., Masuko T., Inoue M., Fujibayashi Y., Saga T.: Immuno-PET imaging of HER3 in a model in which HER3 signaling plays a critical role. *PLoS ONE* 10(11), e0143076. (2015) 査読有り

154) Takechi M., Wada T., Yagi H., Masuko T., Kawabata A.: Oubain exert cytoprotection by diminishing the intracellular K (+) concentration increase caused by distinct stimuli in human leukemic cells. *J Pharm Pharmacol* 67(1), 126-32. (2015) 査読有り

155) *Morikawa T., Ninomiya K., Akaki J., Kakihara N., Kuramoto H., Matsumoto Y., Hayakawa T., Muraoka O., Wang L.-B., Wu L.-J., Nakamura S., Yoshikawa M., Matsuda H.: Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dimeric dihydrochalcone glycosides from flowers of *Helichrysum arenarium*. *J. Nat. Med.* 69, 494-506 (2015) 査読有り 平成 28 年度 日本生薬学会論文賞 受賞、" Change the World, One Article at a Time: Must-Read Articles from 2015 (Springer 社)" に選出

156) *Tanabe G., Sugano Y., Shirato M., Sonoda N., Tsutsui N., Morikawa T., Ninomiya K., Yoshikawa M., Muraoka O.: Total Synthesis of 4,5-Didehydroguadiscine: A Potent Melanogenesis Inhibitor from the Brazilian Medicinal Herb, *Hornschuchia oblique*. *J. Nat. Prod.* 78, 1536-1542 (2015) 査読有り

157) *Morikawa T., Ninomiya K., Takamori Y., Nishida E., Yasue M., Hayakawa T., Muraoka O., Li X., Nakamura S., Yoshikawa M., Matsuda H.: Oleanane-type triterpene saponins with collagen synthesis-promoting activity from the flowers of *Bellis perennis*. *Phytochemsitry*, 116, 203-212 (2015) 査読有り

158) *Inoue T., Matsui Y., Kikuchi T., Yamada T., In Y., Muraoka O., Sakai C., Ninomiya K., Morikawa T., Tanaka R.: Carapanolides M–S from seeds of andiroba (*Carapa guianensis*,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Meliaceae) and triglyceride metabolism-promoting activity in high glucose-pretreated HepG2 cells. *Tetrahedron*, 71, 2753-2760 (2015) 査読有り

159) *Morikawa T., Akaki J., Ninomiya K., Kinouchi E., Tanabe G., Pongpiriyadacha Y., Yoshikawa M., Muraoka O.: Salacinol and Related Analogs: New Leads for Type 2 Diabetes Therapeutic Candidates from the Thai Traditional Natural Medicine *Salacia chinensis*. *Nutrients*, 7, 1480-1493 (2015) 査読有り

160) *Sakamoto A., Tanaka Y., Yamada T., Kikuchi T., Muraoka O., Ninomiya K., Morikawa T., Tanaka R.: Andirolides W-Y from the flower oil of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae). *Fitoterapia* 100, 81-87 (2015) 査読有り

161) *Hamamoto H., Umemoto H., Umemoto M., Ohta C., Fujita E., Nakamura A., Maegawa T., Miki Y.: Decarboxylative Halogenation of Indolecarboxylic Acids Using Hypervalent Iodine(III) Reagent and Its Application to the Synthesis of Polybromoindoles. *Heterocycle.* 91, 561-572 (2015)

162) *Tsubaki M., Takeda T., Kino T., Itoh T., Imano M., Tanabe G., Muraoka O., Satou T., Nishida S.: Mangiferin suppresses CIA by suppressing the expression of TNF-α, IL-6, IL-1β, and RANKL through inhibiting the activation of NF-κB and ERK1/2. *Am J Transl Res*., 7, 1371-1381 (2015) 査読有り

163) *Yamamoto S., Iwata T., Nishiwaki K., Kinoshita M., Suzuki S.: Synthesis of quaternary ammonium derivatives of cellulose as the coating reagents for capillary electrophoresis. *Chromatography,* 2015, 36, 93-98(2015) 査読有り

164) *Yamamoto S., Tamata Y., Sejima K., Kinoshita M., Suzuki S.: Chiral separation of D/L-aldoses by micellar electrokinetic chromatography using a chiral derivatization reagent and a phenylboronic acid complex. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 6201-6206 (2015) 査読有り

165) *Yamamoto S., Nagai E., Asada Y., Kinoshita M., Suzuki S.: A rapid and highly sensitive microchip electrophoresis of mono- and mucin-type oligosaccharides labeled with 7-amino-4-methylcoumarin. *Anal. Bioanal. Chem.*, 407, 1409-1503 (2015) 査読有り

166) *Yamamoto T., Uemura K.. Moriyama K., Mitamura K., Taga A.: Inhibitory effect of maple syrup on cell growth and invasion of human colorectal cancer cells. *Oncol Rep.* 33,1579-1584 (2015) 査読有り

167) *Tsutsui N., Tanabe G., Gotoh G., Morita N., Nomura N., Kita A., Sugiura R., Muraoka O.: Structure-activity relationship studies on acremomannolipin A, the potent calcium signal modulator with a novel glycolipid structure 2: Role of the alditol side chain stereochemistry. *Bioorg Med Chem*, 22(3): 945-959 (2014) 査読有り

168) *Takeuchi T., Oishi S., Kaneda M., Ohno H., Nakamura S., Nakanishi I., Yamane M., Sawada J., Asai A., Fujii N.: Kinesin spindle protein inhibitors with diaryl amine scaffolds: Crystal packing analysis for improved aqueous solubility. *ACS Med. Chem. Lett.* 5, 566−571.(2014) 査読有り

169) *Miyamoto K., Ishikawa F., Nakamura S., Hayashi Y., Nakanishi I., Kakeya H. : A 7-dimethylallyl tryptophan synthase from a fungal Neosartorya sp.: Biochemical characterization and structural insight into the regioselective prenylation. *Bioorg. Med. Chem.* 22, 2517-2528.(2014) 査読有り

170) *Takeuchi T., Oishi S., Kaneda M., Misu R., Ohno H., Sawada J., Asai A., Nakamura S., Nakanishi I., Fujii N. : Optimization of diaryl amine derivatives as kinesin spindle protein inhibitors. *Bioorg. Med. Chem*. 22, 3171-3179.(2014) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

171) *Dmitri G. Fedorov, Asada N., Nakanishi I., Kitaura K.. The use of many-body expansions and geometry optimizations in fragment-based methods. *Acc. Chem. Res.* 47, 2846−2856.(2014) 査読有り

172) Ogata F., Imai D., Toda M., Otani M., Kawasaki N.: Adsorption of phosphate ions from aqueous solution of nickel hydroxides calcined at different temperatures, *e-J. Surf. Sci. Nanotech.* 12, 404-409 (2014) 査読有り

173) Ogata F., Iwata Y., Kawasaki N.: Adsorption of tungsten onto zeolie fly ash produced by hydrothermally treating fly ash in alkaline solution, *Chem. Pharm. Bull*. 62(9), 892-897 (2014) 査読有り

174) Ogata F., Ueda A., Kawasaki N.: Removal of phosphate ions by PGAF (Poly-γ-glutamic acid and flocculants), *J. Water Environ. Technol*. 12(5), 447-458 (2014) 査読有り

175) Ogata F., Ueda A., Kawasaki N.: Adsorption of orthophosphoric, pyrophosphoric, and tripolyphosphoric acids from aqueous solutions by calcined gibbsite, *Chem. Pharm. Bull.* 62(8), 799-805 (2014) 査読有り

176) Ogata F., Iwata Y., Kawasaki N.: Zeolite X produced by hydrothermal treatment of fly ash in an alkaline solution, *e-J. Surf. Sci. Nanotech.* 12, 23-25 (2014) 査読有り

177) Ogata F., Kawasaki N.: Adsorption of Au(III) from aqueous solution by calcined gibbsite, *J. Chem. Eng. Data* 59, 412-418 (2014) 査読有り

178) *Saito M., Kondo M., Oshima M., Degichi K., Hayashi H., Inoue K., Masuko T., Itoh K.: Identification of anti-CD98 antibody mimotopes for inducing antibodies with antitumor activity by mimotope immunization. *Cancer Sci*, 105(4), 396-401.(2014) 査読有り

179) *Niwa S., Hayasi H., Yagi H., Masuko T. :Development of anti-CD44v antibodies towards analytical and practical study of cancer stem cell. *Medical Science Digest* 4, 417-421. (2014) 査読有り

180) Akaki J., Morikawa T., Miyake S., Ninomiya K., Okada M., Tanabe G., Pongpiriyadacha Y., Yoshikawa M., Muraoka O.: Evaluation of *Salacia* species as anti-diabetic natural resources based on quantitative analysis of eight sulphonium constituents: a new class of α-glucosidase inhibitors. *Phytochem. Anal.* 25, 544-550 (2014) 査読有り

181) Nakamura S., Xu F., Ninomiya K., Nakashima S., Oda Y., Morikawa T., Muraoka O., Yoshikawa M., Matsuda H.: Chemical structures and hepatoprotective effects of constituents from *Cassia auriculata* leaves. *Chem. Pharm. Bull.* 62, 1026-1031 (2014) 査読有り

182) Morikawa T., Ninomiya K., Imamura M., Akaki J., Fujikura S., Pan Y., Yuan D., Yoshikawa M., Jia X., Li Z., Muraoka O.: Acylated phenylethanoid glycosides, echinacoside and acteoside from *Cistanche tubulosa*, improve glucose tolerance in mice. *J. Nat. Med.* 68, 561-566 (2014)査読有り

183) Morikawa T., Nakanishi Y., Ninomiya K., Matsuda H., Nakashima S., Miki H., Miyashita Y., Yoshikawa M., Hayakawa T., Muraoka O.: Dimeric pyrrolidinoindoline-type alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in flower buds of *Chimonanthus praecox*. *J. Nat. Med.* 68, 539-549 (2014)査読有り

184) Morikawa T., Ninomiya K., Imura K., Yamaguchi T., Akagi Y., Yoshikawa M., Hayakawa T., Muraoka O.: Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *Phytochemistry* 102, 169-181 (2014)査読有り

185) *Yagi Y., Kakehi K., Hayakawa T., Suzuki S.: Application of microchip electrophoresis; sodium

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

dodecyl sulfate for the evaluation of change of degradation species of therapeutic antibodies in stability testing. *Anal. Sci.,* 30, 483-488 (2014) 査読有り

186) *Suzuki S.: Highly sensitive methods using liquid chromatography and capillary electrophoresis for quantitative analysis of glycoprotein glycans. *Chromatography*, 35, 1-22 (2014) 査読有り

187) Michiyama T., Moriyama H., Moriyama M., Hayakawa T., Ninomiya K., Muraoka O., Chaipech S., Morikawa T.: Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), *Polyphenol Communications*,533-534 (2014) 査読なし

188) *Nagasawa I., Kaneko A., Suzuki T., Nishio K., Kinoshita K., Shiro M., Koyama K.: Potential anti-angiogenesis effects of p-terphenyl compounds from Polyozellus multiplex. *J Nat Prod*, 77(4), 963-8 (2014) 査読有り

研究課題（B）: 癌・増殖シグナル制御メカニズム解析 （計158報）

189) *Ueda S, Hayashi H, Miyamoto T, Abe S, Hirai K, Matsukura K, Yagi H, Hara Y, Yoshida K, Okazaki S, Tamura M, Agatsuma T, Niwa S, Masuko K, Masuko T. : Anti-tumor effects of mAb against L-type amino-acid transporter 1 (LAT1) bound to human and monkey LAT1 with dual avidity modes. *Cancer Sci,* 110: 674-85 (2019) 査読有り

190) Ito M, Komai K, Omata-Mise S, Izuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, Sakai R, Matsuo K, Nakayama T, Yoshie O, Nakatsukasa H, Chikuma S, Shichita T, Yoshimura A. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature.* 565(7738), 246-250 (2019) 査読有り

191) *Matsuo K, Hatanaka S, Kimura Y, Hara Y, Nishiwaki K, Quan YS, Kamiyama F, Oiso N, Kawada A, Kabashima K, Nakayama T. : A CCR4 antagonist ameliorated atopic dermatitis-like skin lesions induced by dibutyl phthalate and a hydrogel patch containing ovalbumin. *Biomed. Pharmacother.* 109, 1437-1444 (2019) 査読有り

192) *Tsubota M, Uebo K, Miki K, Sekiguchi F, Ishigami A, Kawabata A. : Dietary ascorbic acid restriction in GNL/SMP30-knockout mice unveils the role of ascorbic acid in regulation of somatic and visceral pain sensitivity : *Biochem. Biophys. Res. Commun*., 511, 705-710 (2019) 査読有り

193) *Matsuda S, Nishikawa H, Fukatsu A, Kurokawa Y, Tsubota M, Sekiguchi F, Tokuyama S, Kawabata A. : NNC 55-0396, a T-type calcium channel blocker, protects against the brain injury induced by middle cerebral artery occlusion and reperfusion in mice. : *J. Pharmacol. Sci.*, in press 査読有り

194) *Miyamoto T, Fujitani M, Fukuyama H, Hatanaka S, Koizumi Y, Kawabata A. : The C-Reactive Protein/Albumin Ratio is Useful for Predicting Short-Term Survival in Cancer and Noncancer Patients : *J. Palliat. Med.*, 22(5):532-537.(2019)査読有り

195) *Tomita S, Sekiguchi F, Deguchi T, Miyazaki T, Ikeda Y, Tsubota M, Yoshida S, Nguyen HD, Okada T, Toyooka N, Kawabata A. : Critical role of $Ca_v3.2$ T-type calcium channels in the peripheral neuropathy induced by bortezomib, a proteasome-inhibiting chemotherapeutic agent, in mice : *Toxicology*, 413, 33-39 (2019) 査読有り

196) Tanaka S, Sekiguchi M, Yamamoto A, Aizawa SI, Sato K, Taga A, Terashima H, Ishihara Y, Kodama S : Separation of Synephrine enantiomers in Citrus Fruits by a Reversed Phase HPLC

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

After Chiral Precolumn Derivatization : *Anal Sci.*, in press (2018) 査読有り

197) Moriya H, Tanaka S, Iida Y, Kitagawa S, Aizawa SI, Taga A, Terashima H, Yamamoto A, Kodama S : Chiral separation of isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin in beer, hop pellets and hops by HPLC with chiral columns : *Biomed Chromatogr.*, 32, e4289 (2018) 査読有り

198) Yamamoto T, Otake H, Hiramatsu N, Yamamoto N, Taga A, Nagai N : A Proteomic Approach for Understanding the Mechanisms of Delayed Corneal Wound Healing in Diabetic Keratopathy Using Diabetic Model Rat. *Int J Mol Sci.*, 19, 3635 (2018) 査読有り

199) Matsumoto T, Yamazaki W, Jo A, Ogawa S, Mitamura K, Ikegawa S, Higashi T : A Method for Quantification of Tetrahydroglucocorticoid Glucuronides in Human Urine by LC/MS/MS with Isotope-coded Derivatization : *Anal Sci.*, 34, 1003-1009 (2018) 査読有り

200) Yamamoto T, Nakanishi S, Mitamura K, Taga A : Shotgun label-free proteomic analysis for identification of proteins in HaCaT human skin keratinocytes regulated by the administration of collagen from soft-shelled turtle : *J Biomed Mater Res PartB Appl Biomater.*, 106(6), 2403-2413 (2018) 査読有り

201) Yamamoto T, Nakanishi S, Mitamura K, Taga A : Collagen peptides from soft-shelled turtle induce calpain-1 expression and regulate inflammatory cytokine expression in HaCaT human skin keratinocytes : *Int J Mol Med.*, 42, 1168-1180 (2018) 査読有り

202) *Ishino K, Kudo M, Peng WX, Kure S, Kawahara K, Teduka K, Kawamoto Y, Kitamura T, Fujii T, Yamamoto T, Wada R, Naito Z : 2-Deoxy-D-glucose increases GFAT1 phosphorylation resulting in endoplasmic reticulum-related apoptosis via disruption of protein N-glycosylation in pancreatic cancer cells : *Biochem Biophys Res Commun.*, 501, 668-673 (2018) 査読有り

203) *Matsuo K, Kitahata K, Kawabata F, Kamei M, Hara Y, Takamura S, Oiso N, Kawada A, Yoshie O, Nakayama T. : A highly active form of lymphotactin/XCL1 functions as an effective adjuvant to recruit cross-presenting dendritic cells and induce effector and memory CD8+ T cell responses. *Front. Immunol.* 9, 2775 (2018) 査読有り

204) *Kitahata K, Matsuo K, Hara Y, Naganuma T Oiso N, Kawada A, Nakayama T. : Ascorbic acid derivative DDH-1 ameliorates psoriasis-like skin lesions in mice by suppressing inflammatory cytokine expression. *J. Pharmacol. Sci.* 138(4), 284-288 (2018) 査読有り

205) *Matsuo K, Nagakubo D, Komori Y, Fujisato S, Takeda N, Kitamatsu M, Nishiwaki K, Quan YS, Kamiyama F, Oiso N, Kawada A, Yoshie O, Nakayama T. : CCR4 is critically involved in allergic skin inflammation of BALB/c mice. *J Invest Dermatol.* 138(8), 1764-1773 (2018) 査読有り

206) *Yamamoto S, Matsuo K, Nagakubo D, Higashiyama S, Nishiwaki K, Oiso N, Kawada A, Yoshie O, Nakayama T. : A CCR4 antagonist enhances DC activation and homing to the regional lymph node and shows potent vaccine adjuvant activity through the inhibition of regulatory T-cell recruitment. *J Pharmacol Sci.* 136(3), 165-171 (2018) 査読有り

207) *Matsuo K, Nagakubo D, Yamamoto S, Shigeta A, Tomida S, Fujita M, Hirata T, Tsunoda I, Nakayama T, Yoshie O. : CCL28-deficient mice have reduced IgA antibody-secreting cells and an altered microbiota in the colon. *J Immunol.* 200(2), 800-809 (2018) 査読有り

208) *Sekiguchi F, Domoto R, Nakashima K, Yamasoba D, Yamanishi H, Tsubota M, Wake H, Nishibori M, Kawabata A. : Paclitaxel-induced HMGB1 release from macrophages and its implication for peripheral neuropathy in mice: Evidence for a neuroimmune crosstalk : *Neuropharmacology*, 141, 201-213 (2018) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

209) *Du Nguyen H, Okada T, Kitamura S, Yamaoka S, Horaguchi Y, Kasanami Y, Sekiguchi F, Tsubota M, Yoshida S, Nishikawa H, Kawabata A, Toyooka N. : Design and synthesis of novel anti-hyperalgesic agents based on 6-prenylnaringenin as the T-type calcium channel blockers : *Bioorg. Med. Chem.*, 26(15), 4410-4427 (2018) 査読有り

210) *Sekiguchi F, Fujita T, Deguchi T, Yamaoka S, Tomochika K, Tsubota M, Ono S, Horaguchi Y, Ichii M, Ichikawa M, Ueno Y, Koike N, Tanino T, Nguyen HD, Okada T, Nishikawa H, Yoshida S, Ohkubo T, Toyooka N, Murata K, Matsuda H, Kawabata A : Blockade of T-type calcium channels by 6-prenylnaringenin, a hop component, alleviates neuropathic and visceral pain in mice : *Neuropharmacology*, 138, 232-244 (2018)査読有り

211) *Tsubota M, Okawa Y, Irie Y, Maeda M, Ozaki T, Sekiguchi F, Ishikura H, Kawabata A : Involvement of the cystathionine-γ-lyase/$Ca_v3.2$ pathway in substance P-induced bladder pain in the mouse, a model for nonulcerative bladder pain syndrome : *Neuropharmacology*, 133, 254-263 (2018) 査読有り

212) *Sekiguchi F, Tsubota M, Kawabata A : Involvement of voltage-gated calcium channels in inflammation and inflammatory pain. *Biol. Pharm. Bull*., 41, 1127-1134 (2018) 査読有り、総説

213) *Ozaki T, Tsubota M, Sekiguchi F, Kawabata A : Involvement of NF-κB in the upregulation of cystathionine-γ-lyase, a hydrogen sulfide-forming enzyme, and bladder pain accompanying cystitis in mice : *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*., 45(4), 355-361 (2018) 査読有り

214) *Tsubota M, Ozaki T, Hayashi Y, Okawa Y, Fujimura A, Sekiguchi F, Nishikawa H, Kawabata A. : Prostanoid-dependent bladder pain caused by proteinase-activated receptor-2 activation in mice: Involvement of TRPV1 and T-type Ca^{2+} channels : *J. Pharmacol. Sci.*, 136, 46-49. (2018) 査読有り

215) *Tsujita R, Tsubota M, Hayashi Y, Saeki H, Sekiguchi F, Kawabata A. : Role of Thrombin in Soluble Thrombomodulin-Induced Suppression of Peripheral HMGB1-Mediated Allodynia in Mice : *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 13, 179-188 (2018) 査読有り

216) *Hayashi Y, Tsujita R, Tsubota M, Saeki H, Sekiguchi F, Honda G, Kawabata A. : Human soluble thrombomodulin-induced blockade of peripheral HMGB1-dependent allodynia in mice requires both the lectin-like and EGF-like domains : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 495, 634-638. (2018) 査読有り

217) *Ozaki T, Matsuo Ka J, Tsubota M, Tomita S, Sekiguchi F, Minami T, Kawabata A. : Zinc deficiency promotes cystitis-related bladder pain by enhancing function and expression of $Ca_v3.2$ in mice. : *Toxicology*, 393, 102-112. (2018) 査読有り

218) *Kagawa N, Nishimura K, Abe S, Masuko T, Toyota M. Concise approach to mono- and disubstituted luotonin analogs and their cytotoxicity test. *Heterocycles,* 97: 514-522 (2018) 査読あり

219) *Hara Y, Torii R, Ueda S, Kurimoto E, Ueda R, Okura H, Tatano Y, Yagi H, Ohno Y, Tanaka T, Masuko K, Masuko T. : Inhibition of tumor formation and metastasis by a monoclonal antibody against lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1. *Cancer Sci,* 109: 3171-82 (2018) 査読有り

220) *Kamiya T, Masuko T, Borroto-Escuela DO, Okado H, Nakata H. : A transmembrane single-polypeptide-chain (sc) linker to connect the two G-protein-coupled receptors in tandem and the design for an in vivo analysis of their allosteric receptor-receptor interactions. In: Polypeptide -

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

The New Insight into Drug Discovery and Development (ISBN: 978-953-51-5694-9; Usman Sumo Friend Tambunan, editor). *InTech - open science*, (2018) 査読有り

221) *Piulats JM, Kondo J, Endo H1, Ono H, Hagihara T, Okuyama H, Nishizawa Y, Tomita Y, Ohue M, Okita K, Oyama H, Bono H, Masuko T, Inoue M. : Promotion of malignant phenotype after disruption of the three-dimensional structure of cultured spheroids from colorectal cancer. *Oncotarget,* 9: 15968-83 (2018) 査読有り

222) *Weng L, Han Y-P, Enomoto A, Kitaura Y, Nagamori S, Kanai Y, Asai N, An J, Takagishi M, Asai M, Mii S, Masuko T, Shimomura Y, Takahashi M. : Negative regulation of amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex. *PLoS Biol,*16:e2005090(2018) 査読有り

223) *Kang C, Saso K, Ota K, Kawazu M, Ueda T, Okada H : JMJD2B/KDM4B inactivation in adipose tissues accelerates obesity and systemic metabolic abnormalities. ***Genes Cells*** 23(9):767-777 **(2018)** 査読有り

224) *Kato T., Hagiyama M., Ito A: Renal ADAM10 and 17: their physiological and medical meanings. *Front Cell Dev Biol*, dio:10.3389/fcell.2018.00153 (2018). 査読有り

225) *Kimura R., Yoneshige A., Hagiyama M., Otani T., Inoue T., Shiraishi N., Yanagihara K., Wakayama T., Ito A: Expression of cell adhesion molecule 1 in gastric neck and base glandular cells: possible involvement in peritoneal dissemination of signet ring cells. *Life Sci*, 213:206-213 (2018). 査読有り

226) *Ri A., Hagiyama M., Inoue T., Takashima Y., Yoneshige A., Kimura R., Murakami Y., Ito A: Progression of pulmonary emphysema and continued increase in ectodomain shedding of cell adhesion molecule 1 after cessation of cigarette smoke exposure in mice. *Front Cell Dev Biol*, 28; 6:52, doi:10.3389/fcell.2018.00052 (2018). 査読有り

227) *Ueno S., Yoneshige A., Koriyama Y., Hagiyama M., Shimomura Y., Ito A: Early gene expression profile in retinal ganglion cell layer after optic nerve crush in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 59:370-380 (2018). 査読有り

228) Tanaka S, Dohi T, Aizawa SI, Kemmei T, Terashima H, Taga A, Yamamoto A, Kodama S. : Simultaneous determination of alcohols including diols and triols by HPLC with ultraviolet detection based on the formation of a copper(II) complex : *J Sep Sci.* 40, 4168-4175 (2017) 査読有り

229) Nagai N, Yamamoto T, Mitamura K, Taga A : Proteomic profile of the lens in a streptozotocin-induced diabetic rat model using shotgun proteomics : *Biomed Rep.* 7, 445-450 (2017) 査読有り

230) *Tsubota M, Miyamoto T, Hiruma S, Saeki H, Miyazaki T, Sekiguchi F, Funakami Y, Kawabata A. : Repeated Cold Stress Reduces Cyclophosphamide-Induced Cystitis/Bladder Pain and Macrophage Activity in Mice : *Pharmacology*, 99, 286-290.(2017) 査読有り

231) *Terada Y, Tsubota M, Sugo H, Wakitani K, Sekiguchi F, Wada K, Takada M, Oita A, Kawabata A. : Tacrolimus Triggers Transient Receptor Potential Vanilloid-1-Dependent Relapse of Pancreatitis-Related Pain in Mice : *Pharmacology*, 99, 281-285 (2017)査読有り

232) *Miyamoto T, Funakami Y, Kawashita E, Tomita S, Nomura A, Sugimoto N, Saeki H, Miyazakia T, Tsubota M, Ichida S, Kawabata A. : Enhanced Hyperthermic Responses to Lipopolysaccharide in Mice Exposed to Repeated Cold Stress : *Pharmacology*, 99, 172-178. (2017) 査読有り

233) *Miyamoto T, Funakami Y, Kawashita E, Nomura A, Sugimoto N, Saeki H, Tsubota M, Ichida S,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Kawabata A. : Repeated Cold Stress Enhances the Acute Restraint Stress-Induced Hyperthermia in Mice : *Biol. Pharm. Bull.*, 40, 11-16 (2017) 査読有り

234) *Irie Y, Tsubota M, Ishikura H, Sekiguchi F, Terada Y, Tsujiuchi T, Liu K, Nishibori M, Kawabata A. : Macrophage-derived HMGB1 as a Pain Mediator in the Early Stage of Acute Pancreatitis in Mice: Targeting RAGE and CXCL12/CXCR4 Axis. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 12, 693-707. (2017) 査読有り

235) *関口富美子、川畑篤史 : 硫化水素（H_2S）分子によるイオンチャネル機能制御と病態への関与 : *硫酸と工業*, 80 (5), 61-70 (2017) 査読なし、総説

236) *Fukami K, Asano E, Ueda M, Sekiguchi F, Yoshida S, Kawabata A : High glucose induces N-linked glycosylation-mediated functional upregulation and overexpression of $Ca_v3.2$ T-type calcium channels in neuroendocrine-like differentiated human prostate cancer cells : *J. Pharmacol. Sci.*, 133, 57-60 (2017) 査読有り

237) *Inoue T., Takemori K., Mizuguchi N., Kimura M., Chikugo T., Hagiyama M., Yoneshige A., Mori T., MaeNishio Kometani T., Itoh T., Satou T., Ito A: Heart-bound adiponectin, not serum adiponectin, inversely correlates with cardiac hypertrophy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol,* 102(11):1435-1447 (2017). 査読有り

238) *Takashima Y., Murakami T., Inoue T., Hagiyama M., Yoneshige A., Nishimura S., Akagi M., Ito A: Manifestation of osteoblastic phenotypes in the sarcomatous component of epithelial carcinoma and sarcomatoid carcinoma. *Tumor Biol*, 39:1010428317704365 (2017). 査読有り

239) Fukao A. and Fujiwara T. : The coupled- and uncoupled mechanisms by which trans-acting factors regulate mRNA stability and translation. *The Journal of Biochemistry.* 161(4), pp.309-314, Apr, (2017) 査読有り

240) *Moriyama H, Moriyama M, Ozawa T, Tsuruta D, Iguchi T, Tamada S, Nakatani T, Nakagawa K, Hayakawa T. : Notch Signaling Enhances Stemness by Regulating Metabolic Pathways Through Modifying p53, NF-kB, and HIF-1α. *Stem Cells Dev*. 2018 Jul 1;27(13):935-947. 査読有り

241) *Satoh R., Matsumura Y., Tanaka A., Takada M., Ito Y., Hagihara K., Inari M., Kita A., Fukao A., Fujiwara T., Hirai S., Tani T., Sugiura R. : Spatial regulation of the KH domain RNA-binding protein Rnc1 mediated by a Crm1-independent nuclear export system in *Schizosaccharomyces pombe*. *Mol Microbiol*, 104(3):428-448 (2017) 査読有り

242) *Kawase A., Hashimoto R., Shibata M., Shimada H., Iwaki M. : Involvement of reactive metabolites of diclofenac in diclofenac-induced cytotoxicity in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Int J Toxicol,* 36(3):260-267 (2017) 査読有り

243) *Tsubaki M., Takeda T., Kino T., Sakai K., Itoh T., Imano M., Nakayama T., Nishio K., Satoh T., Nishida S.: Contributions of MET activation to BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia cells. *Oncotarget.*, 8(24):38717-38730 (2017). 査読有り

244) *Ota K., T Tong KI., Goto K., Tomida S., Komuro A., Wang Z., Nishio K., Okada H.: The H3K27 demethylase, Utx, regulates adipogenesis in a differentiateon stage-dependent manner. *PLOS ONE,* 12(4): e0176424 (2017) 査読有り

245) *Nishida S., Tsubaki M.: Exploration of Molecular Targets in the Development of New Therapeutics Aimed at Overcoming Multidrug Resistance. *Yakugaku Zasshi.*, 137, 145-149 (2017). 査読有り

246) *Tsubaki M., Fujiwara D., Takeda T., Kino T., Tomonari Y., Itoh T., Imano M., Satou T.,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Sakaguchi K., Nishida S.: The sensitivity of head and neck carcinoma cells to statins is related to the expression of their Ras expression status, and statin-induced apoptosis is mediated via suppression of the Ras/ERK and Ras/mTOR pathways. *Clin Exp Pharmacol Physiol*., 44, 222-234 (2017). 査読有り

247) *Fujiwara D., Mashimo K., Kimura K., Noda A., Taki K., Yoshibayashi H., Takeda T., Tsubaki M., Nishida S., Sakaguchi K.: Influence of Next-Day Administration of Pegfilgrastim after FEC100 Chemotherapy in Japanese with Breast Cancer on Neutrophil Count. *Gan To Kagaku Ryoho*., 44, 149-152 (2017) 査読有り

248) *Tsubota M., Miyamoto T., Hiruma S., Saeki H., Miyazaki T., Sekiguchi F., Funakami Y., Kawabata A.: Repeated cold stress reduces cyclophosphamide-induced cystitis/bladder pain and macrophage activity in mice. *Pharmacology*, 99, 286-290 (2017) 査読有り

249) *坪田真帆、川畑篤史: トロンボモジュリンアルファの内臓痛治療への応用. *潰瘍*, 44,48-53 (2017). 査読無し

250) *Ikuta H., Kawase A., Iwaki M.: Stereoselective pharmacokinetics and chiral inversion of ibuprofen in adjuvant-induced arthritic rats. *Drug Metab Dispos*, 45, 316-324 (2017)査読有り

251) *Fukami K., Asano E., Ueda M., Sekiguchi F., Yoshida S., Kawabata A.: High glucose induces N-linked glycosylation-mediated functional upregulation and overexpression of Cav3.2 T-type calcium channels in neuroendocrine-like differentiated human prostate cancer cells. *J. Pharmacol. Sci.*, 133, 57-60 (2017). 査読有り

252) *Miyamoto T., Funakami Y., Kawashita E., Tomita S., Nomura A., Sugimoto N., Saeki H., Tsubota M., Ichida S., Kawabata A.: Enhanced hyperthermic responses to lipopolysaccharide in mice exposed to repeated cold stress. *Pharmacology*, 99, 172-178 (2017). 査読有り

253) *Miyamoto T., Funakami Y., Kawashita E., Nomura A., Sugimoto N., Saeki H., Tsubota M., Ichida S., Kawabata A.: Repeated cold stress enhances the acute restraint stress-induced hyperthermia in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 40, 1-6 (2017). 査読有り

254) *Terada Y., Tsubota M., Sugo H., Wakitani K., Sekiguchi F., Wada K., Takada M., Oita A., Kawabata A.: Tacrolimus triggers TRPV1-dependent relapse of pancreatitis-related pain in mice. *Pharmacology*, 99, 281-285 (2017). 査読有り

255) *Terada Y., Wada K., Matsuda S., Kuwahara T., Kawabata A., Takada M., Watanabe T., Nakajima S., Sato T., Seguchi O., Yanase M., Fukushima N., Nakatani T.: Circadian pharmacokinetics and limited sampling strategy of everolimus in heat transplant patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 55, 1-8 (2017). 査読有り

256) Aoyama T, Fukao A, Fujiwara T. : Translational regulation is mediated by the cross-talk between the miRNA pathway and RNA binding proteins. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 147(6), 346-350 (2016) 査読有り

257) *Kanda Y., Satoh R., Matsumoto S., Ikeda C., Inutsuka N., Hagihara K., Matzno S., Tsujimoto S., Kita A., Sugiura R.: Skb5, an SH3 adaptor protein, regulates Pmk1 MAPK signaling by controlling the intracellular localization of the MAPKKK Mkh1. *J Cell Sci*, 129(16): 3189-3202 (2016) 査読有り

258) *Mukai H., Muramatsu A, Mashud R., Kubouchi K., Tsujimoto S., Hongu T., Kanaho Y., Tsubaki M., Nishida S., Shioi G., Danno S., Mehruba M., Satoh R., Sugiura R.: PKN3 is the major regulator of angiogenesis and tumor metastasis in mice. *Sci Rep*, 6:18979 (2016) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

259) *Kawase A., Yamamoto T., Egashira S., Iwaki M.: Stereoselective inhibition of methotrexate excretion by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs via multidrug resistance protein 2 and 4. *J Pharmacol Exp Ther*, 356, 366-374 (2016) 査読有り

260) * Kawase A., Tanaka H., Otori T., Matsuyama K., Iwaki M.: Effects of duration of phenytoin administration on mRNA expression of cytochrome P450 and P-glycoprotein in the liver and small intestine of rats. *Asian J Pharm Sci*, 11, 662-667 (2016)査読有り

261) *Kawase A., Handa A., Iwaki M.: Effects of high-cholesterol diet on pravastatin disposition in the perfused rat liver. *Eur J Drug Metab Pharmacokine*, (2016) 査読有り

262) *Otori T, Matzno S, Kawase A, Iwaki M, Kimachi T, Nishiwaki K, Figoni W, Tominaga R, Asahide M, Nishikata M, Ishii Y, Matsuyama K.: Development of hemiacetal esterified levofloxacin to prevent chelation with metal containing drugs. *J Pharm Pharmacol*, 68, 1527-1534 (2016) 査読有り

263) *Iwaki M, Niwa T, Bandoh S, Itoh M, Hirose H, Kawase A, Komura H.: Application of substrate depletion assay to evaluation of CYP isoforms responsible for stereoselective metabolism of carvedilol. *Drug Metab Pharmacokinet*, 31, 425-432 (2016). 査読有り

264) *Kawase A, Handa A, Iwaki M.: Effects of fasting on pravastatin disposition in perfused rat liver. *Int J Pharm Sci*, 8, 130-134 (2016). 査読有り

265) *Kawase A, Araki Y, Ueda Y, Nakazaki S, Iwaki M.: Impact of high-cholesterol diet on expression levels of niemann-pick C1-like 1 and other intestinal transporters in rats and mice. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinet*, 41, 457-463 (2016). 査読有り

266) *Uraki M, Kawase A, Matsushima Y, Iwaki M.: Effects of dose, flow rate and bile acid on diclofenac disposition in the perfused rat liver. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinet*, 41, 301-307 (2016). 査読有り

267) *Uraki M, Kawase A, Iwaki M.: Stereoselective hepatic disposition of ibuprofen in the perfused liver of rat with adjuvant-induced arthritis. *Xenobiotica*, 47(11):943-950 (2016). 査読有り

268) *Matsumura S, Murata K, Zaima N, Yoshioka Y, Morimoto M, Matsuda H, Iwaki M.: Inhibitory activities of sesame seed extract and its constituents against β-secretase. *Nat Prod Commun*, 11, 1671-1674 (2016). 査読有り

269) *Uraki M, Kawase A, Sayama H, Matsushima Y, Iwaki M.: Effects of adjuvant-induced inflammation on disposition of diclofenac and its metabolites in perfused rat liver. *J Pharm Sci*, 106(4):1175-1182 (2016). 査読有り

270) *Tsubaki M., Mashimo K., Takeda T., Kino T., Fujita A., Itoh T., Imano M., Sakaguchi K., Satou T., Nishida S.: Statins inhibited the MIP-1α expression via inhibition of Ras/ERK and Ras/Akt pathways in myeloma cells. *Biomed Pharmacother*., 78, 23-29 (2016) 査読有り

271) *Tsubaki M., Takeda T., Yoshizumi M., Ueda E., Itoh T., Imano M., Satou T., Nishida S.: RANK-RANKL interactions are involved in cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma cell lines. *Tumour Biol*., 37, 9099-9110 (2016) 査読有り

272) *Fukami K., Sekiguchi F., Kawabata A.: Hydrogen sulfide and T-type Ca2+ channels in pain processing, neuronal differentiation and neuroendocrine secretion. *Pharmacology*, 99, 107-114 (2016). 査読有り

273) *坪田真帆、川畑篤史: 膵臓の疼痛における侵害受容体の関与と治療への展望.（特集:膵疾患の疼痛治療の up-to-date ―疼痛の発生メカニズムから疾患別治療まで）. *胆と膵*, 37, 1535-1539

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

(2016). 査読無し

274) *Nishida T., Tsubota M., Kawaishi Y., Yamanishi H., Kamitani N., Sekiguchi F., Ishikura H., Liu K., Nishibori M., Kawabata A.: Involvement of high mobility group box 1 in the development and maintenance of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in rats. *Toxicology*, 365, 48-58 (2016). 査読有り

275) *Sekiguchi F., Kawara Y., Tsubota M., Kawakami E., Ozaki T., Kawaishi Y., Tomita S., Kanaoka D., Yoshida S., Ohkubo T., Kawabata A.: Therapeutic potential of RQ-00311651, a novel T-type Ca2+ channel blocker, in distinct rodent models for neuropathic and visceral pain. *Pain,* 157, 1655-1665 (2016). 査読有り

276) *Mitani K., Sekiguchi F., Maeda T., Tanaka Y., Kawabata A.:The prostaglandin E2/EP4 receptor/cyclic AMP/T-type Ca^{2+} channel pathway mediates neuritogenesis in sensory neuron-like ND7/23 cells. *J. Pharmacol. Sci.,* 130, 177-180 (2016). 査読有り

277) *Sekiguchi F., Sekimoto T., Ogura A., Kawabata A.: Endogenous hydrogen sulfide enhances cell proliferation of human gastric cancer AGS cells. *Biol. Pharm. Bull.,* 39, 887-890 (2016). 査読有り

278) *Yamasoba D., Tsubota M., Domoto R., Sekiguchi F., Nishikawa H., Liu K., Nishibori M., Ishikura H., Yamamoto T., Taga A., Kawabata A.: Peripheral HMGB1-induced hyperalgesia in mice: redox state-dependent distinct roles of RAGE and TLR4. *J. Pharmacol. Sci.,* 130, 139-142 (2016). 査読有り

279) *Aoki Y., Tsubota M., Nishimoto Y., Maeda Y., Sekiguchi F., Kawabata A.: Selective sensitization of C-fiber nociceptors by hydrogen sulfide. *J. Pharmacol. Sci.,* 130, 38-41 (2016). 査読有り

280) *Yamamoto S., Kinoshita M., Suzuki S.: Current landscape of protein glycosylation analysis and recentprogress toward a novel paradigm of glycoscience research. *J, Pharm. Biomed. Anal.*, 130, 273-300 (2016) 査読有り

281) *Matsuo K., Itoh T., Koyama A., Imamura R., Kawai S., Nishiwaki K., Oiso N., Kawada A., Yoshie O., Nakayama T.: CCR4 is critically involved in effective antitumor immunity in mice bearing intradermal B16 melanoma. *Cancer Lett.* 378, 16-22 (2016) 査読有り

282) Matsuo K., Hirobe S., Okada N., Nakagawa S.: Analysis of skin permeability and toxicological properties of silica particles. *Biol. Pharm. Bull*. 39, 1201-1205 (2016) 査読有り

283) Matsuo K., Nishiuma S., Hasegawa S., Kawabata F., Kitahata K., Nakayama T.: Vaccination with antigen combined with ab-ATP as a vaccine adjuvant enhances antigen-specific antibody production via dendritic cell activation. *Biol. Pharm. Bull.* 39, 1073-1076 (2016) 査読有り

284) *Moriguchi K., Miyamoto K., Tanaka N., Ueno R., Nakayama T., Yoshie O., Kusunoki S.: C-C chemokine receptor type 4 antagonist Compound 22 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 291, 54-58 (2016) 査読有り

285) *Kobayashi I., Takahashi F., Nurwidya F., Murakami A., Hashimoto M., Nara T., Tajima K., Shimada N., Yoshioka Y., Sasaki S., Moriyama M., Moriyama H., Takahashi K.: Oct4 plays a crucial role in the persistence of gefitinib-resistant lung cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 473(1), 125-32(2016)査読有り

286) *Yamamoto T., Kudo M., Peng WX., Takata H., Takakura H., Teduka K., Fujii T., Mitamura K., Taga A., Uchida E., Naito Z.: Identification of aldolase A as a potential diagnostic biomarker for colorectal cancer based on proteomic analysis using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Tumor Biol.* 37, 13595-13606 (2016) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

287) Satoh R., Ogata H., Saito T., Zhou B., Omura K., Kurabuchi S., Mitamura K., Ikegawa S., Hagey LR., Hofmann AF., Iida T. : Two Major Bile Acids in the Hornbills, (24R,25S)-3α,7α,24-Trihydroxy-5β-cholestan-27-oyl Taurine and Its 12α-Hydroxy Derivative. *Lipids.* 51, 757-68 (2016) 査読有り

288) Sato Née Okihara R., Saito T., Ogata H., Nakane N., Namegawa K., Sekiguchi S., Omura K., Kurabuchi S., Mitamura K., Ikegawa S., Raines J., Hagey LR., Hofmann AF., Iida T.: Novel, major 2α- and 2β-hydroxy bile alcohols and bile acids in the bile of Arapaima gigas, a large South American river fish. *Steroids.* 107, 112-120 (2016) 査読有り

289) Kanzaki A., Kudo M., Ansai SI., Peng WX., Ishino K., Yamamoto T., Wada R., Fujii T., Teduka K., Kawahara K., Kawamoto Y., Kitamura T., Kawana S., Saeki H., Naito Z.: Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein-3 as a marker for distinguishing between cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Int J Oncol.* 48, 1007-1015 (2016) 査読有り

290) *Doi A., Fujimoto A., Sato S., Uno T., Kanda Y., Asami K., Tanaka Y., Kita A., Satoh R., Sugiura R.: A chemical genomics approach to identify genes associated with sensitivity to rapamycin in the fission yeast *Scizosaccharomyces pombe*. *Genes Cells*, 20(4): 292-309 (2015) 査読有り

291) *Doi A., Kita A., Kanda Y., Uno T., Asami K., Satoh R., Nakano K., Sugiura R.: The geranylgeranyltransferase Cwg2-Rho4/Rho5 module is implicated in the Pmk1 MAPK Kinase-mediated cell wall integrity pathway in fission yeast. *Genes Cells*, 20(4): 310-323 (2015) 査読有り

292) Yamamoto T., Uemura K., Sawashi Y., Mitamura K., Taga A.: Optimization of method to extract collagen from “Emperor” tissue of soft-shelled turtles. *J Oleo Sci.* 65, 169-175 (2016) 査読有り

293) *Kawase A, Hata S, Takagi M, Iwaki M.: Pravastatin modulate niemann-pick C1-like 1 and ATP-binding cassette G5 and G8 to influence intestinal cholesterol absorption. *J Pharm Sci*, 18, 765-772 (2015). 査読有り

294) *Kawase A, Ito A, Yamada A, Iwaki M.: Age-related changes in mRNA levels of hepatic transporters, cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase in female rats. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinet*, 40, 239-244 (2015). 査読有り

295) *Tsubaki M., Takeda T., Kino T., Obata N., Itoh T., Imano M., Mashimo K., Fujiwara D., Sakaguchi K., Satou T., Nishida S.: Statins improve survival by inhibiting spontaneous metastasis and tumor growth in a mouse melanoma model. *Am J Cancer Res*., 5, 3186-3197 (2015) 査読有り

296) *Peng YF., Imano M., Itoh T., Satoh T., Chiba Y., Imamoto H., Tsubaki M., Nishida S., Yasuda T., Furukawa H.: A phase II trial of perioperative chemotherapy involving a single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential S-1 plus intravenous paclitaxel for serosa-positive gastric cancer. *J Surg Oncol.*, 111, 1041-1046 (2015) 査読有り

297) *Tsubaki M., Takeda T., Tani T., Shimaoka H., Suzuyama N., Sakamoto K., Fujita A., Ogawa N., Itoh T., Imano M., Funakami Y., Ichida S., Satou T., Nishida S.: PKC/MEK inhibitors suppress oxaliplatin-induced neuropathy and potentiate the antitumor effects. *Int J Cancer*., 137, 243-250 (2015) 査読有り

298) *Tsubaki M., Takeda T., Ogawa N., Sakamoto K., Shimaoka H., Fujita A., Itoh T., Imano M., Ishizaka T., Satou T., Nishida S.: Overexpression of survivin via activation of ERK1/2, Akt, and NF-κB plays a central role in vincristine resistance in multiple myeloma cells. *Leuk Res*., 39, 445-452 (2015) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

299) *Nagai N., Yoshioka C., Ito Y., Funakami Y., Nishikawa F., Kawabata A.: Intravenous administration of cilostazol nanoparticles ameliorates acute ischemic stroke in a cerebral ischemia/reperfusion-induced injury model. *Int. J. Mol. Sci.,* 16, 29329-29344 (2015). 査読有り

300) *Fukami K., Sekiguchi F., Yasukawa M., Asano E., Kasamatsu R., Ueda M., Yoshida S., Kawabata A.: Functional upregulation of the H2S/Cav3.2 channel pathway accelerates secretory function in neuroendocrine-differentiated human prostate cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 97, 300-309 (2015). 査読有り

301) *Fukami K., Kawabata A.: Hydrogen sulfide and neuronal differentiation: focus on Ca^{2+} channels. *Nitric Oxide,* 46, 50-54 (2015). 査読有り

302) *Murakami-Nakayama M., Tsubota M., Hiruma S., Sekiguchi F., Matsuyama K., Kimura T., Moriyama M., Kawabata A.: Polaprezinc attenuates cyclophosphamide-induced cystitis and related bladder pain in mice. *J. Pharmacol. Sci.,* 127, 223-28 (2015). 査読有り

303) *Terada Y., Kawabata A.: H2S and pain: a novel aspect for processing of somatic, visceral and neuropathic pain signals. *Handb. Exp. Pharmacol*. 230: 217-230 (2015). 査読有り

304) *Terada Y., Fujimura M., Nishimura S., Tsubota M., Sekiguchi F., Kawabata A.: Roles of Cav3.2 and TRPA1 channels targeted by hydrogen sulfide in pancreatic nociceptive processing in mice with or without acute pancreatitis. *J. Neurosci. Res.,* 93, 361-369 (2015). 査読有り

305) *Maeda Y., Sekiguchi F., Yamanaka R., Sugimoto R., Yamasoba D., Tomita S., Nishikawa H., Kawabata A.: Mechanisms for proteinase-activated receptor 1-triggered prostaglandin E2 generation in mouse osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biol. Chem.,* 396, 153-162 (2015). 査読有り

306) Hirobe S., Azukizawa H., Hanafusa T., Matsuo K., Quan YS., Kamiyama F., Katayama I., Okada N., Nakagawa S.: Clinical study and stability assessment of a novel transcutaneous influenza vaccination using a dissolving microneedle patch. *Biomaterials*, 57, 50-58 (2015) 査読有り

307) Wada A., Ito A., Iitsuka H., Tsuneyama K., Miyazono T., Murakami J., Shibahara N., Sakurai H., Saiki I., Nakayama T., Yoshie O., Koizumi K., Sugiyama T.: Role of chemokine CX3CL1 in progression of multiple myeloma via CX3CR1 in bone microenvironments. *Oncol. Rep*. 33, 2935-2939 (2015) 査読有り

308) Fox JC., Nakayama T., Tyler RC., Sander TL., Yoshie O., Volkman BF.: Structural and agonist properties of XCL2, the other member of the C-chemokine subfamily. *Cytokine*, 71, 302-11 (2015) 査読有り

309) Murata Y., Hori H., Taga A., Tada H.: Surface charge-transfer complex formation of catechol on titanium(IV) oxide and the application to bio-sensing. *J Colloid Interface Sci.* 458, 305-309 (2015) 査読有り

310) Arai K., Terashima H., Aizawa S., Taga A., Yamamoto A., Tsutsumiuchi K., Kodama S.: Simultaneous Determination of Trigonelline, Caffeine and Chlorogenic Acid in Instant Coffee by HPLC Using an Acidic Mobile Phase Containing Octanesulfonate. *Anal. Sci.* 31, 831-835 (2015) 査読有り

311) Mabuchi M., Shimizu T., Ueda M., Mitamura K., Ikegawa S., Tanaka A.: Improvement of solid material for affinity resins by application of long PEG spacers to capture the whole target complex of FK506. *Bioorg Med Chem Lett.* 25, 2788-2792 (2015) 査読有り

312) Shou M., Terashima H., Aizawa S., Taga A., Yamamoto A., Kodama S.: Simultaneous Enantioseparation of Aldohexoses and Aldopentoses Derivatized with L-Tryptophanamide by

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Reversed Phase HPLC Using Butylboronic Acid as a Complexation Reagent ofMonosaccharides. *Chirality*. 27, 417-21 (2015) 査読有り

313) Takaya A., Peng WX., Ishino K., Kudo M., Yamamoto T., Wada R., Takeshita T., Naito Z.: Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Oncol*. 46,1573-1581 (2015) 査読有り

314) Nagai N., Yamamoto T., Tanabe W., Ito Y., Kurabuchi S., Mitamura K., Taga A.: Changes in plasma glucose in otuka long-evans tokushima fatty rats after oral administration of maple syrup. *J Oleo Sci.* 64, 331-335 (2015) 査読有り

315) *Yoneshige A., Hagiyama M., Inoue T., Mimae T., Kato T., Okada M., Enoki E., Ito A.: Increased ectodomain shedding of cell adhesion molecule 1 as a cause of type II alveolar epithelial cell apoptosis in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Res.* 16, 19 (2015). 査読有り

316) *Hagiyama M., Yoneshige A., Inoue T., Sato Y., Mimae T., Okada M., Ito A.: The intracellular domain of cell adhesion molecule 1 is present in emphysematous lungs and induces lung epithelial cell apoptosis. *J Biomed Sci.* 22, 67. (2015). 査読有り

317) *Mimae T., Ito A.: New challenges in pseudopodial proteomics by a laser-assisted cell etching technique. *Biochim Biophys Acta-Proteins Proteomics.* 1854, 538-546 (2015). 査読有り

318) *Cisneros-Barroso E., Yance-Chavez T., Kito A., Sugiura R., Gomez-Hierro A., Gimenez-Zaragoza D., Aligue R.: Negative feedback regulation of calcineurin-dependent Prz1 transcription factor by the CaMKK-CaMK1 axis in fission yeast. *Nucleic Acids Res*, 42(15): 9573-9587 (2014) 査読有り

319) *Maesaki R., Satoh R., Taoka M., Kanaba T., Asano T., Fujita C., Fujiwara T., Ito Y., Isobe T., Hakoshima T., Maenaka K., Mishima M.: Efficient and cost effective production of active-form human PKB using silkworm larvae. *Sci Rep*, 4:6016 (2014) 査読有り

320) *Hagihara K., Mizukura A., Kitai Y., Yao M., Ishida K., Kunoh T., Kita A., Masuko T., Matzno S., Chiba K., Sugiura R.: FTY720 stimulated ROS generation and the Sty1/Atf1 signaling pathway in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Genes Cells*, 19(4): 325-337 (2014) 査読有り

321) *Kawase A, Sakata M, Yada N, Nakasaka M, Shimizu T, Kato Y, Iwaki M.: Decreased radixin function for ATP-binding cassette transporters in liver in adjuvant-induced arthritis rats. *J Pharm Sci*, 103, 4058-4065 (2014). 査読有り

322) *Kawase A, Norikane S, Okada A, Adachi M, Kato Y, Iwaki M.: Distinct alterations in ATP-binding cassette transporter expression in liver, kidney, small intestine, and brain in adjuvant-induced arthritic rats. *J Pharm Sci*, 103, 2556-2564 (2014). 査読有り

323) *Sayama H, Takubo H, Komura H, Kogayu M, Iwaki M.: Application of a physiologically based pharmacokinetic model informed by a top-down approach for the prediction of pharmacokinetics in chronic kidney disease patients. *AAPS J*, 16, 1018-1028 (2014). 査読有り

324) *Kawase A, Yamada A, Gamou Y, Tahara C, Takeshita F, Murata K, Matsuda H, Samukawa K, Iwaki M.: Effects of ginsenosides on the expression of cytochrome P450s and transporters involved in cholesterol metabolism. *J Nat Med*, 68, 395-401 (2014). 査読有り

325) *Kawase A.: Alterations in expression and function of ABC transporters and ERM proteins in inflammation. *Yakugaku Zasshi*, 134, 925-929 (2014). 査読有り

326) *Kidera Y., Kawakami H., Sakiyama T., Okamoto K., Tanaka K., Takeda M., Kaneda H., Nishina S., Tsurutani J., Fujiwara K., Nomura M., Yamazoe Y., Chiba Y., Nishida S., Tamura T., Nakagawa K.: Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

supplementation for renal protection. *PLoS One*., 9, e101902 (2014) 査読有り

327) *Tsubaki M., Takeda T., Sakamoto K., Shimaoka H., Fujita A., Itoh T., Imano M., Mashimo K., Fujiwara D., Sakaguchi K., Satou T., Nishida S.: Bisphosphonates and statins inhibit expression and secretion of MIP-1α via suppression of Ras/MEK/ERK/AML-1A and Ras/PI3K/Akt/AML-1A pathways. *Am J Cancer Res*., 5, 168-179 (2014) 査読有り

328) *Tsubaki M., Ogawa N., Takeda T., Sakamoto K., Shimaoka H., Fujita A., Itoh T., Imano M., Satou T., Nishida S.: Dimethyl fumarate induces apoptosis of hematopoietic tumor cells via inhibition of NF-κB nuclear translocation and down-regulation of Bcl-xL and XIAP. *Biomed Pharmacother*., 68, 999-1005 (2014) 査読有り

329) *坪田真帆、川畑篤史: 結腸の疼痛および炎症におけるガス状情報伝達物質硫化水素の役割. *Yakugaku Zasshi,* 134, 1245-1252 (2014). 査読有り

330) *Sekiguchi F., Miyamoto Y., Kanaoka D., Ide H., Yoshida S., Ohkubo T., Kawabata A.: Endogenous and exogenous hydrogen sulfide facilitates T-type calcium channel currents in Cav3.2-expressing HEK293 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.,* 445, 225-229 (2014). 査読有り

331) *Tanaka J., Yamaguchi K., Ishikura H., Tsubota M., Sekiguchi F., Seki Y., Tsujiuchi T., Murai A., Umemura T., Kawabata A.: Bladder pain relief by HMGB1 neutralization and soluble thrombomodulin in mice with cyclophosphamide-induced cystitis. *Neuropharmacology*, 79, 112-118 (2014). 査読有り

332) *Higashi K., Asano K., Yagi M., Yamada K., Arakawa T., Ehashi T., Mori T., Sumida K., Kushida M., Ando S., Kinoshita M., Kakehi K., Tachibana T., Saito K.: Expression of the clustered NeuAcα2-3Galβ O-glycan determines the cell differentiation state of the cells. *J Biol Chem.* 289, 25833-25843 (2014) 査読有り

333) *Yamada K., Kinoshita M., Jo Y., Inoue T., Aoshima M., Hasegawa K., Sei K., Kita S., Kakehi K.: Structural analysis of carboxymethyl cellulose used as an antiadhesive material for surgical wound healing. *Yakugaku Zasshi.* 2014, 134, 1209-1217 (2014) 査読有り

334) Kee JY., Ito A., Hojo S., Hashimoto I., Igarashi Y., Tsuneyama K., Tsukada K., Irimura T., Shibahara N., Takasaki I., Inujima A., Nakayama T., Yoshie O., Sakurai H., Saiki I., Koizumi K.: CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer by promo ing TNF-α-induced apoptosis by tumor-associated macrophages. *BMC Cancer*, 14, 949 (2014) 査読有り

335) Matsumoto M., Nakayama T., Inoue D., Takamatsu K., Itotani R., Ishitoko M., Suzuki S., Sakuramoto M., Yuba Y., Yoshie O., Takemura M., Fukui M.: A pleomorphic carcinoma of the lung producing multiple cytokines and forming a rapidly progressive mass-like opacity. *BMC Cancer*, 14, 588 (2014) 査読有り

336) Kato M., Oiso N., Itoh T., Sato M., Matsuo K., Nakayama T., Satou T., Kawada A.: Necrobiosis lipoidica with infiltration of Th17 cells into vascular lesions. *J. Dermatol.* 41, 459-461 (2014) 査読有り

337) Matsuo K., Okamoto H., Kawai Y., Quan YS., Kamiyama F., Hirobe S., Okada N., Nakagawa S.: Vaccine efficacy of transcutaneous immunization with amyloid β using a dissolving microneedle array in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neuroimmunol.* 266, 1-11 (2014) 査読有り

338) *Moriyama H., Moriyama M., Isshi H., Ishihara S., Okura H., Ichinose A., Ozawa T., Matsuyama A., Hayakawa T.: Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev.* 23(18), 2211-24. (2014)査読有り

339) Murakami A., Takahashi F., Nurwidya F., Kobayashi I., Minakata K., Hashimoto M., Nara T., Kato M., Tajima K., Shimada N., Iwakami S., Moriyama M., Moriyama H., Koizumi F., Takahashi K. : Hypoxia increases gefitinib-resistant lung cancer stem cells through the activation of insulin-like growth factor 1 receptor. *PLoS One.* 9(1), e86459.(2014) 査読有り

340) Higashi T., Goto A., Morohashi M., Ogawa S., Komatsu K., Sugiura T., Fukuoka T., Mitamura K. : Development and validation of a method for determination of plasma 25-hydroxyvitamin D3 3-sulfate using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 969, 230-234 (2014) 査読有り

341) Mitamura K., Satoh Okihara R., Kamibayashi M.., Sato K, Iida T., Ikegawa S. : Simultaneous determination of 18 tetrahydrocorticosteroid sulfates in human urine by liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Steroids.* 85, 18-29 (2014) 査読有り

342) Takayama R., Ansai S., Ishiwata T., Yamamoto T., Matsuda Y., Naito Z., Kawana S. : Expression of lumican in hidroacanthoma simplex and clonal type seborrheic keratosis as a potent differential diagnostic marker. *Am J Dermatopathol.* 36, 655-660 (2014) 査読有り

343) Akabane M., Yamamoto A., Aizawa S., Taga A., Kodama S. : Simultaneous enantioseparation of monosaccharides derivatized with L-tryptophan by reversed phase HPLC. *Analytical Sci.* 30, 739-743 (2014) 査読有り

344) *Mimae T., Hagiyama M., Inoue T., Yoneshige A., Kato T., Okada M., Murakami Y., Ito A.: Increased ectodomain shedding of lung-epithelial cell adhesion molecule 1 as a cause of increased alveolar cell apoptosis in emphysema. *Thorax.* 69, 223-231. (2014). 査読有り

345) *Ito M., Hagiyama M., Mimae T., Inoue T., Kato T., Yoneshige A., Nakanishi J., Kondo T., Okada M., Ito A.: α-Parvin, a pseudopodial constituent, promotes cell motility and is associated with lymph node metastasis of lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 144, 59-69. (2014). 査読有り

346) *Mimae T., Ito A., Hagiyama M., Nakanishi J., Ito M., Hosokawa Y., Okada M., Murakami Y., Kondo T.: A novel approach to pseudopodia proteomics: excimer laser etching, two-dimensional difference gel electrophoresis, and confocal imaging. *Protocol Exchange*. doi:10.1038/protex.2014.007. (2014) 査読無し

研究課題（C）：臨床腫瘍検体を用いた個別化医療と創薬シーズのPOC （計157報）

347) Sakai H, Takeda M, Sakai K, Nakamura Y, Ito A, Hayashi H, Tanaka K, Nishio K, Nakagawa K: Impact of cytotoxic chemotherapy on PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer negative for EGFR mutation and ALK fusion. *Lung Cancer* 2019, 127:59-65. 査読有り

348) Watanabe S, Hayashi H, Haratani K, Shimizu S, Tanizaki J, Sakai K, Kawakami H, Yonesaka K, Tsurutani J, Togashi Y *et al*: Mutational activation of the epidermal growth factor receptor down-regulates major histocompatibility complex class I expression via the extracellular signal-regulated kinase in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2019, 110(1):52-60. 査読有り

349) *Yonesaka K, Takegawa N, Watanabe S, Haratani K, Kawakami H, Sakai K, Chiba Y, Maeda N, Kagari T, Hirotani K *et al*: An HER3-targeting antibody-drug conjugate incorporating a DNA topoisomerase I inhibitor U3-1402 conquers EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant NSCLC.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Oncogene 2019, 38(9):1398-1409. 査読有り

350) Fujita Y, Taguri M, Yamazaki K, Tsurutani J, Sakai K, Tsushima T, Nagase M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T *et al*: aCGH Analysis of Predictive Biomarkers for Response to Bevacizumab plus Oxaliplatin- or Irinotecan-Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2019, 24(3):327-337. 査読有り

351) *Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, Matsumoto K, Onoe T, Mukai H, Matsubara N *et al*: Randomized Phase II Trial Comparing Site-Specific Treatment Based on Gene Expression Profiling With Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Cancer of Unknown Primary Site. *J Clin Oncol* 2019, 37(7):570-579. 査読有り

352) *Hatanaka Y, De Velasco MA, Oki T, Shimizu N, Nozawa M, Yoshimura K, Yoshikawa K, Nishio K, Uemura H: HOXA10 expression profiling in prostate cancer. *Prostate* 2019, 79(5):554-563. 査読有り

353) *Makuuchi Y, Hayashi H, Haratani K, Tanizaki J, Tanaka K, Takeda M, Sakai K, Shimizu S, Ito A, Nishio K *et al*: A case of ALK-rearranged non-small cell lung cancer that responded to ceritinib after development of resistance to alectinib. *Oncotarget* 2018, 9(33):23315-23319. 査読有り

354) Matsuda S, Suzuki S, Morimoto K, Aono A, Nishio K, Asakura T, Sasaki Y, Namkoong H, Nishimura T, Ogata H *et al*: Mycobacterium triplex pulmonary disease with acquired macrolide resistance in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect* 2018, 24(6):671-672. 査読有り

355) *Vaughn CP, Costa JL, Feilotter HE, Petraroli R, Bagai V, Rachiglio AM, Marino FZ, Tops B, Kurth HM, Sakai K *et al*: Simultaneous detection of lung fusions using a multiplex RT-PCR next generation sequencing-based approach: a multi-institutional research study. *BMC Cancer* 2018, 18(1):828. 査読有り

356) Yonesaka K, Haratani K, Takamura S, Sakai H, Kato R, Takegawa N, Takahama T, Tanaka K, Hayashi H, Takeda M *et al*: B7-H3 Negatively Modulates CTL-Mediated Cancer Immunity. *Clin Cancer Res* 2018, 24(11):2653-2664. 査読有り

357) *Sakai H, Tsurutani J, Iwasa T, Komoike Y, Sakai K, Nishio K, Nakagawa K: HER2 genomic amplification in circulating tumor DNA and estrogen receptor positivity predict primary resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2018, 25(5):605-613. 査読有り

358) *Sunami K, Takahashi H, Tsuchihara K, Takeda M, Suzuki T, Naito Y, Sakai K, Dosaka-Akita H, Ishioka C, Kodera Y *et al*: Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (Edition 1.0). *Cancer Sci* 2018, 109(9):2980-2985. 査読有り

359) *Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, Yamanaka T, Sakai K, Ito Y, Fukuoka J, Kimura H, Kawabata H, Tamura K *et al*: A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. *Breast* 2018, 40:67-75. 査読有り

360) *Iwahashi N, Sakai K, Noguchi T, Yahata T, Toujima S, Nishio K, Ino K: A comprehensive gene mutation analysis of liquid biopsy samples from patients with metastatic colorectal cancer to the ovary: A case report. *Oncol Lett* 2018, 16(5):6431-6436. 査読有り

361) *Oiso N, Sakai K, Yanagihara S, Nishio K, Kawada A: Genital mucosal melanoma with somatic SF3B1 R625C mutation. *Eur J Dermatol* 2018, 28(3):414-415. 査読有り

362) *Oiso N, Sakai K, Narita T, Yanagihara S, Nishio K, Kawada A: Lymph node metastatic melanoma

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

from ungual melanoma: Identification of somatic mutations in KIT and LZTR1. *J Dermatol* 2018, 45(1):e5-e6. 査読有り

363) Moriyama S, Nishio K, Mizushima T: Structure of glyoxysomal malate dehydrogenase (MDH3) from Saccharomyces cerevisiae. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* 2018, 74(Pt 10):617-624. 査読有り

364) Watanabe M, Toyomura T, Wake H, Liu K, Teshigawara K, Takahashi H, Nishibori M, Mori S: The C-terminal region of tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis is required for interaction with advanced glycation end products. *Biotechnol Appl Biochem*, 66(2):254-260 (2018) 査読有り

365) Okuma Y, Wake H, Teshigawara K, Takahashi Y, Hishikawa T, Yasuhara T, Mori S, Takahashi HK, Date I, Nishibori M:Anti-High Mobility Group Box 1 Antibody Therapy May Prevent Cognitive Dysfunction After Traumatic Brain Injury. *World neurosurgery*, 122: e864-e871 (2018) 査読有り

366) Terao K, Wake H, Adachi N, Liu K, Teshigawara K, Takahashi H, Mori S, Nishibori M: Histidine-Rich Glycoprotein Suppresses Hyperinflammatory Responses of Lung in a Severe Acute Pancreatitis Mouse Model. *Pancreas*, 47(9):1156-1164 (2018) 査読有り

367) *Hamasaki S, Kobori T, Yamazaki Y, Kitaura A, Niwa A, Nishinaka T, Nishibori M, Mori S, Nakao S, Takahashi H: Effects of scavenger receptors-1 class A stimulation on macrophage morphology and highly modified advanced glycation end product-protein phagocytosis. *Scientific reports*, 8(1):5901 (2018) 査読有り

368) Uezono N, Zhu Y, Fujimoto Y, Yasui T, Matsuda T, Nakajo M, Abematsu M, Setoguchi T, Mori S, Takahashi HK, Komiya S, Nishibori M, Nakashima K : Prior Treatment with Anti-High Mobility Group Box-1 Antibody Boosts Human Neural Stem Cell Transplantation-Mediated Functional Recovery After Spinal Cord Injury. *Stem cells* (Dayton, Ohio),36(5):737-750 (2018) 査読有り

369) *Kobori T, Hamasaki S, Kitaura A, Yamazaki Y, Nishinaka T, Niwa A, Nakao S, Wake H, Mori S, Yoshino T, Nishibori M, Takahashi H : Interleukin-18 Amplifies Macrophage Polarization and Morphological Alteration, Leading to Excessive Angiogenesis, *Frontiers in immunology*, 9:334 (2018) 査読有り

370) *MakuuchiY., Hayashi H., Haratani K., Tanizaki J., Tanaka K., Takeda M., Sakai K., Shimizu S., Ito A., Nishio K., Nakagawa K: A case of ALK-rearranged non-small cell lung cancer that responded to ceritinib after development of resistance to alectinib. *Oncotarget*, 9:23315-23319 (2018). 査読有り

371) Nakatani Y., Kawakami H., Ichikawa M., Yamamoto S., Otsuka Y., Mashiko A., Takashima Y., Ito A., Nakagawa K., Arima S: Nivolumab induced Acute Granulomatous Tubulointestinal Nephritis in Patient with Gastric Cancer. *Invest New Drugs*, 36(4):726-731 (2018). 査読有り

372) *Kobayashi Y, Azuma K, Nagai H, Kim YH, Togashi Y, Sesumi Y, Chiba M, Shimoji M, Sato K, Tomizawa K *et al*: Characterization of EGFR T790M, L792F, and C797S Mutations as Mechanisms of Acquired Resistance to Afatinib in Lung Cancer. *Mol Cancer Ther* 2017, 16(2):357-364.

373) *Matsuo N, Azuma K, Sakai K, Hattori S, Kawahara A, Ishii H, Tokito T, Kinoshita T, Yamada K, Nishio K *et al*: Association of EGFR Exon 19 Deletion and EGFR-TKI Treatment Duration with Frequency of T790M Mutation in EGFR-Mutant Lung Cancer Patients. *Sci Rep* 2016, 6:36458.

374) *Mizukami T, Sakai K, Naruki S, Taniyama T, Horie Y, Izawa N, Tsuda T, Fujino T, Boku N, Yasuda H *et al*: Identification of a FGFR3-TACC3 fusion in esophageal cancer. *Ann Oncol* 2017,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

28(2):437-438.

375) *Iwama E, Sakai K, Azuma K, Harada T, Harada D, Nosaki K, Hotta K, Ohyanagi F, Kurata T, Fukuhara T *et al*: Monitoring of somatic mutations in circulating cell-free DNA by digital PCR and next-generation sequencing during afatinib treatment in patients with lung adenocarcinoma positive for EGFR activating mutations. *Ann Oncol* 2017, 28(1):136-141.

376) *Haratani K, Hayashi H, Tanaka T, Kaneda H, Togashi Y, Sakai K, Hayashi K, Tomida S, Chiba Y, Yonesaka K *et al*: Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment. *Ann Oncol* 2017, 28(7):1532-1539.

377) *Hayashi H, Chiba Y, Sakai K, Fujita T, Yoshioka H, Sakai D, Kitagawa C, Naito T, Takeda K, Okamoto I *et al*: A Randomized Phase II Study Comparing Nivolumab With Carboplatin-Pemetrexed for Patients With EGFR Mutation-Positive Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer Who Acquire Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors Not Due to a Secondary T790M Mutation: Rationale and Protocol Design for the WJOG8515L Study. *Clin Lung Cancer* 2017, 18(6):719-723.

378) *Murakami Y, Sonoda K, Abe H, Watari K, Kusakabe D, Azuma K, Kawahara A, Akiba J, Oneyama C, Pachter JA *et al*: The activation of SRC family kinases and focal adhesion kinase with the loss of the amplified, mutated EGFR gene contributes to the resistance to afatinib, erlotinib and osimertinib in human lung cancer cells. *Oncotarget* 2017, 8(41):70736-70751.

379) *Udo E, Furusato B, Sakai K, Prentice LM, Tanaka T, Kitamura Y, Tsuchiya T, Yamasaki N, Nagayasu T, Nishio K *et al*: Ciliated muconodular papillary tumors of the lung with KRAS/BRAF/AKT1 mutation. *Diagn Pathol* 2017, 12(1):62.

380) *Ota K, Tong KI, Goto K, Tomida S, Komuro A, Wang Z, Nishio K, Okada H: The H3K27 demethylase, Utx, regulates adipogenesis in a differentiation stage-dependent manner. *PLoS One* 2017, 12(3):e0173713.

381) Takegawa N, Nonagase Y, Yonesaka K, Sakai K, Maenishi O, Ogitani Y, Tamura T, Nishio K, Nakagawa K, Tsurutani J: DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance. *Int J Cancer* 2017, 141(8):1682-1689.

382) Mizukami T, Togashi Y, Naruki S, Banno E, Terashima M, De Velasco MA, Sakai K, Yoneshige A, Hayashi H, Fujita Y *et al*: Significance of FGF9 gene in resistance to anti-EGFR therapies targeting colorectal cancer: A subset of colorectal cancer patients with FGF9 upregulation may be resistant to anti-EGFR therapies. *Mol Carcinog* 2017, 56(1):106-117.

383) Banno E, Togashi Y, De Velasco MA, Mizukami T, Nakamura Y, Terashima M, Sakai K, Fujita Y, Kamata K, Kitano M *et al*: Clinical significance of Akt2 in advanced pancreatic cancer treated with erlotinib. *Int J Oncol* 2017, 50(6):2049-2058.

384) Oiso N, Sakai K, Nishio K, Kawada A: Phylloid hypomelanosis associated with a mosaic trisomy 13 in the 13q31.3-qter region: atypical phylloid distribution and typical hypomelanosis. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017, 30(2):269-272.

385) Matsuo Ka H, Yoshiuchi K, Koyama A, Makimura C, Fujita Y, Tsurutani J, Sakai K, Sakamoto R, Nishio K, Nakagawa K: Expectation of a Decrease in Pain Affects the Prognosis of Pain in Cancer Patients: a Prospective Cohort Study of Response to Morphine. *Int J Behav Med* 2017,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

24(4):535-541.

386) Sakai K, Ukita M, Schmidt J, Wu L, De Velasco MA, Roter A, Jevons L, Nishio K, Mandai M: Clonal composition of human ovarian cancer based on copy number analysis reveals a reciprocal relation with oncogenic mutation status. *Cancer Lett* 2017, 405:22-28.

387) Morioka Y, Teshigawara K, Tomono Y, Wang D, Izushi Y, Wake H, Liu K, Takahashi HK, Mori S, Nishibori M: The specific localization of advanced glycation end-products (AGEs) in rat pancreatic islets. *Journal of pharmacological sciences*,134(4):218-224 (2017)

388) Fu L, Liu K, Wake H, Teshigawara K, Yoshino T, Takahashi H, Mori S, Nishibori M: Therapeutic effects of anti-HMGB1 monoclonal antibody on pilocarpine-induced status epilepticus in mice. *Scientific reports*, 7(1):1179 (2017) 査読有り

389) Watanabe M, Toyomura T, Wake H, Liu K, Teshigawara K, Takahashi H, Nishibori M, Mori S: Advanced glycation end products attenuate the function of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis to regulate the inflammatory response.*Molecular and cellular biochemistry*, 434(1-2):153-162 (2017) 査読有り

390) Gao Y, Wake H, Morioka Y, Liu K, Teshigawara K, Shibuya M, Zhou J, Mori S, Takahashi H, Nishibori M: Phagocytosis of Advanced Glycation End Products (AGEs) in Macrophages Induces Cell Apoptosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017:8419035 (2017) 査読有り

391) *Kato T., Hagiyama M., Takashima Y., Yoneshige A., Ito A: Cell adhesion molecule-1 (CADM1) shedding induces apoptosis of renal epithelial cells and exacerbates human nephropathies. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 314:F388-F398 (2018). 査読有り

392) Kawakami H., Tanizaki J., Tanaka K., Haratani K., Hayashi H., Takeda M., Kamata K., Takenaka M., Kimura M., Chikugo T., Sato T., Kudo M., Ito A., Nakagawa K: Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*, 35(4):529-536, doi: 10.1007/s10637-017-0453-0 (2017). 査読有り

393) Kato T., Mizuguchi N., Ito A: Candesartan suppresses proteinuria and decrease of nephrin expression but hydralazine does not in hypertensive nephropathy. *J Biomed,* 2:57-63 (2017). 査読有り

394) *Yoneshige A., Hagiyama M., Inoue T., Tanaka T., Ri A., Ito A: Modest static pressure can cause enteric nerve degeneration through ectodomain shedding of cell adhesion molecule 1. *Mol Neurobiol,* 54:6378-6390 (2017). 査読有り

395) *Mizukami T., Togashi Y., Naruki S., Banno E., Terashima M., De Velasco MA., Sakai K., Yoneshige A., Hayashi H., Fujita Y., Tomida S., Nakajima TE., Fujino T., Boku N., Ito A., Nakagawa K., Nishio K.: Significance of FGF9 gene in resistance to anti-EGFR therapies targeting colorectal cancer: A subset of colorectal cancer patients with FGF9 upregulation may be resistant to anti-EGFR therapies. *Mol Carcinog*, 56:106-117 (2017). 査読有り

396) Nakagawa K., Asamura H., Tsuta K., Nagai K., Yamada E., Ishi G., Mitsudomi T., Ito A., Higashiyama M., Tomita Y., Inoue M., Morii E., Matsuura N., Okumura M.: Novel method (OSNA) for the diagnosis of lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a multicenter prospective study. *Lung Cancer*. in press. 査読有り

397) Okada H., Tong K., Ota K., Komuro A., Ueda T., Ito A., Koch CA.: Attenuated DNA damage repair delays therapy-related myeloid neoplasms in a mouse model. *Cell Death Dis*. 7(10):e2401(2016)

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

査読有り

398) Iino T., Hagiyama M., Furuno T., Ito A., Hosokawa Y.: Time-course statistical evaluation of intercellular adhesion maturation by femtosecond laser impulse. *Biophys J.* 111(10):2255-2262.(2016) 査読有り

399) Yoneshige A., Hagiyama M., Inoue T., Tanaka T., Ri A., Ito A.: Modest static pressure can cause enteric nerve degeneration through ectodomain shedding of cell adhesion molecule 1. *Mol Neurobiol.* 54(8):6378-6390(2017) 査読有り

400) Tanizaki J., Hayashi H., Kimura M., Tanaka K., Takeda M., Shimizu S., Ito A., Nakagawa K.: Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab – including histological analysis of one case after tumor regression. *Lung Cancer*. 102:44-48(2016) 査読有り

401) Ohta M., Hosokawa Y., Hatano N., Sugano A., Ito A., Takaoka Y.: Efficacy of femtosecond lasers for application of acupuncture therapy. *Lasers in Med Sci,* 32(9):2167-2171 (2017). 査読有り

402) Kato T., Mizuguchi N., Ito A.: Candesartan suppresses proteinuria and decrease of nephrin expression but hydralazine does not in hypertensive nephropathy. *J Biomed*. 2:57-63(2017) 査読有り

403) MatsuoKa H., Yoshiuchi K., Koyama A., Makimura C., Fujita Y., Tsurutani J., Sakai K., Sakamoto R., Nishio K., Nakagawa K.: Expectation of a Decrease in Pain Affects the Prognosis of Pain in Cancer Patients: a Prospective Cohort Study of Response to Morphine. *Int J Behav Med*, 24(4):535-541 (2017) 査読有り

404) *Oiso N., Sakai K., Nishio K., Kawada A.: Phylloid hypomelanosis associated with a mosaic trisomy 13 in the 13q31.3-qter region: atypical phylloid distribution and typical hypomelanosis. *Pigment Cell Melanoma Res*, 30(2):269-272 (2016) 査読有り

405) *Kobayashi Y., Azuma K., Nagai H., Kim YH., Togashi Y., Sesumi Y., Chiba M., Shimoji M., Sato K., Tomizawa K., Takemoto T., Nishio K., Mitsudomi T.: Characterization of EGFR T790M, L792F, and C797S mutations as mechanisms of acquired resistance to afatinib in lung cancer. *Mol Cancer Ther*, 16(2), 357-64 (2017) 査読有り

406) *Iwama E., Sakai K., Azuma K., Harada T., Harada D., Nosaki K., Hotta K., Ohyanagi F., Kurata T., Fukuhara T., Akamatsu H., Goto K., Shimose T., Kishimoto J., Nakanishi Y., Nishio K., Okamoto I.: Monitoring of somatic mutations in circulating cell-free DNA by digital PCR and next-generation sequencing during afatinib treatment in patients with lung adenocarcinoma positive for EGFR activating mutations. *Ann Oncol,* 28(1), 136-41 (2017) 査読有り

407) *Tanizaki J., Banno E., Togashi Y., Hayashi H., Sakai K., Takeda M., Kaneda H., Nishio K., Nakagawa K.: Case report: Durable response to afatinib in a patient with lung cancer harboring two uncommon mutations of EGFR and a KRAS mutation. *Lung Cancer*, 101:11-15 (2016) 査読有り

408) *Mizukami T., Sakai K., Naruki S., Taniyama T., Horie Y., Izawa N., Tsuda T., Fujino T., Boku N., Yasuda H., Fukunaga T., Nakajima TE., Nishio K.: Identification of a FGFR3-TACC3 fusion in esophageal cancer. *Ann Oncol*, ;28(2):437-438 (2016) 査読有り

409) *Matsuo N., Azuma K., Sakai K., Hattori S., Kawahara A., Ishii H., Tokito T., Kinoshita T., Yamada K., Nishio K., Hoshino T.: Association of EGFR Exon 19 Deletion and EGFR-TKI Treatment Duration with Frequency of T790M Mutation in EGFR-Mutant Lung Cancer Patients. *Sci Rep*, 6:36458 (2016) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

410) *Hibi M., Kaneda H., Tanizaki J., Sakai K., Togashi Y., Terashima M., De Velasco MA., Fujita Y., Banno E., Nakamura Y., Takeda M., Ito A., Mitsudomi T., Nakagawa K., Okamoto I., Nishio K.: FGFR gene alterations in lung squamous cell carcinoma are potential targets for the multikinase inhibitor nintedanib. *Cancer Sci*, 107(11), 1667-76 (2016) 査読有り

411) *Chiba M., Togashi Y., Tomida S., Mizuuchi H., Nakamura Y., Banno E., Hayashi H., Terashima M., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Mitsudomi T., Nishio K.: MEK inhibitors against MET-amplified non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*, 49(6), 2236-44 (2016) 査読有り

412) *Shitara K., Yonesaka K., Denda T., Yamazaki K., Moriwaki T., Tsuda M., Takano T., Okuda H., Nishina T., Sakai K., Nishio K., Tokunaga S., Yamanaka T., Boku N., Hyodo I., Muro K.: A Randomized Study of FOLFIRI plus either Panitumumab or Bevacizumab for Wild-Type KRAS Colorectal Cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci*, 107(12), 1843-50 (2016) 査読有り

413) *De Velasco MA., Kura Y., Yoshikawa K., Nishio K., Davies BR., Uemura H.: Efficacy of targeted AKT inhibition in genetically engineered mouse models of PTEN-deficient prostate cancer. *Oncotarget*, 7(13), 15959-76 (2016) 査読有り

414) *Nagai H., Oiso N., Tomida S., Sakai K., Fujiwara S., Nakamachi Y., Kawano S., Kawada A., Nishio K., Nishigori C. : Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation with noncicatricial alopecia: identification of a recurrent p.P25L mutation in KRT5 in four affected family members. *Br J Dermatol*, 174(3), 633-5 (2016) 査読有り

415) *Kaibori M., Sakai K., Ishizaki M., Matsushima H., De Velasco MA., Matsui K., Iida H., Kitade H., Kwon AH., Nagano H., Wada H., Haji S., Tsukamoto T., Kanazawa A., Takeda Y., Takemura S., Kubo S., Nishio K.: Increased FGF19 copy number is frequently detected in hepatocellular carcinoma with a complete response after sorafenib treatment. *Oncotarget*, 7(31), 49091-8 (2016) 査読有り

416) *Watanabe S., Takeda M., Takahama T., Iwasa T., Tsurutani J., Tanizaki J., Shimizu T., Sakai K., Wada Y., Isogai N., Nishio K., Nakagawa K.: Successful human epidermal growth receptor 2-targeted therapy beyond disease progression for extramammary Paget's disease. *Invest New Drugs*, 34(3), 394-6 (2016) 査読有り

417) *Terashima M., Togashi Y., Sato K., Mizuuchi H., Sakai K., Suda K., Nakamura Y., Banno E., Hayashi H., De Velasco MA., Fujita Y., Tomida S.., Mitsudomi T, Nishio K.: Functional Analyses of Mutations in Receptor Tyrosine Kinase Genes in Non-Small Cell Lung Cancer: Double-Edged Sword of DDR2. *Clin Cancer Res*, 22(14), 3663-71 (2016) 査読有り

418) *Takegawa N., Yonesaka K., Sakai K., Ueda H., Watanabe S., Nonagase Y., Okuno T., Takeda M., Maenishi O., Tsurutani J., Satoh T., Okamoto I., Nishio K., Tamura T., Nakagawa K.: HER2 genomic amplification in circulating tumor DNA from patients with cetuximab-resistant colorectal cancer. *Oncotarget*, 7(3), 3453-60 (2016) 査読有り

419) *Murao T., Shiotani A., Fujita Y., Yamanaka Y., Kamada T., Manabe N., Hata J., Nishio K., Haruma K.: Overexpression of CD55 from Barrett's esophagus is associated with esophageal adenocarcinoma risk. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(1), 99-106 (2016) 査読有り

420) *Suda K., Murakami I., Sakai K., Tomizawa K., Mizuuchi H., Sato K., Nishio K., Mitsudomi T.: Heterogeneity in resistance mechanisms causes shorter duration of epidermal growth factor receptor kinase inhibitor treatment in lung cancer. *Lung Cancer,* 91, 36-40 (2016) 査読有り

421) *Yonesaka K., Hirotani K., Kawakami H., Takeda M., Kaneda H., Sakai K., Okamoto I., Nishio K.,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Janne PA., Nakagawa K.: Anti-HER3 monoclonal antibody patritumab sensitizes refractory non-small cell lung cancer to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Oncogene*, 35(7), 878-86 (2016) 査読有り

422) *Ohira T., Sakai K., Matsubayashi J., Kajiwara N., Kakihana M., Hagiwara M., Hibi M., Yoshida K., Maeda J., Ohtani K., Nagao T., Nishio K., Ikeda N.: Tumor volume determines the feasibility of cell-free DNA sequencing for mutation detection in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*, 107(11), 1660-6 (2016) 査読有り

423) *Takahama T., Sakai K., Takeda M., Azuma K., Hida T., Hirabayashi M., Oguri T., Tanaka H., Ebi N., Sawa T., Bessho A., Tachihara M., Akamatsu H., Bandoh S., Himeji D., Ohira T., Shimokawa M., Nakanishi Y., Nakagawa K., Nishio K.: Detection of the T790M mutation of EGFR in plasma of advanced non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors (West Japan oncology group 8014LTR study). *Oncotarget*, 7(36), 58492-9 (2016) 査読有り

424) *Nakamura Y., Togashi Y., Nakahara H., Tomida S., Banno E., Terashima M., Hayashi H., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Okegawa T., Nutahara K., Hamada S., Nishio K.: Afatinib against Esophageal or Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma: Significance of Activating Oncogenic HER4 Mutations in HNSCC. *Mol Cancer Ther*, 15(8), 1988-97 (2016) 査読有り

425) *Banno E., Togashi Y., Nakamura Y., Chiba M., Kobayashi Y., Hayashi H., Terashima M., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Mitsudomi T., Nishio K.: Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: What is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor? *Cancer Sci*, 107(8), 1134-40 (2016) 査読有り

426) *Mizuuchi H., Suda K., Murakami I., Sakai K., Sato K., Kobayashi Y., Shimoji M., Chiba M., Sesumi Y., Tomizawa K., Takemoto T., Sekido Y., Nishio K., Mitsudomi T.: Oncogene swap as a novel mechanism of acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in lung cancer. *Cancer Sci*, 107(4), 461-8 (2016) 査読有り

427) *Takeda M., Sakai K., Okamoto K., Hayashi H., Tanaka K., Shimizu T., Nishio K., Nakagawa K.: Genome sequencing for nonsmall-cell lung cancer identifies a basis for nintedanib sensitivity. *Ann Oncol*, 27(4), 748-50 (2016) 査読有り

428) *Nagai T., Arao T., Nishio K., Matsumoto K., Hagiwara S., Sakurai T., Minami Y., Ida H., Ueshima K., Nishida N., Sakai K., Saijo N., Kudo K., Kaneda H., Tamura D., Aomatsu K., Kimura H., Fujita Y., Haji S., Kudo M.: Impact of Tight Junction Protein ZO-1 and TWIST Expression on Postoperative Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis*, 34(6), 702-07 (2016) 査読有り

429) *Sato K., Suda K., Shimizu S., Sakai K., Mizuuchi H., Tomizawa K., Takemoto T., Nishio K., Mitsudomi T.: Clinical, Pathological, and Molecular Features of Lung Adenocarcinomas with AXL Expression. *PLoS One*, 11(4), e0154186 (2016) 査読有り

430) *Azuma K., Hirashima T., Yamamoto N., Okamoto I., Takahashi T., Nishio M., Hirata T., Kubota K., Kasahara K., Hida T., Yoshioka H., Nakanishi K., Akinaga S., Nishio K., Mitsudomi T., Nakagawa K.: Phase II study of erlotinib plus tivantinib (ARQ 197) in patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer just after progression on EGFR-TKI, gefitinib or erlotinib. *ESMO Open*, 1(4), e000063 (2016) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

431) *Kato T., Oka K., Nakamura T., Ito A.: Decreased expression of Met during differentiation in rat lung. *Eur J Histochem*. 60, 2575 (2016) 査読有り

432) YT Fujiwara K., Fujita Y.., Kasai A, Onaka Y., Hashimoto H., Okada H., Yamashita T. : Deletion of JMJD2B in neurons leads to defective spine maturation, hyperactive behavior and memory deficits in mouse. *Transl Psychiatry*. 6 (e766) (2016) 査読有り

433) *Martini E., Wittkopf N., Günther C., Leppkes M., Okada H, Watson AJ., Podstawa E., Backert I., Kerstin Amann K., Markus F Neurath NF., Christoph Becker C.: Loss of surviving in intestinal epithelial progenitor cells leads to mitotic catastrophe and breakdown of gut immune homeostasis. *Cell reports.* 14 (5), 1062-1073(2016) 査読有り

434) Sugihara M., Sadamori H., Nishibori M., Sato Y., Tazawa H., Shinoura S., Umeda Y., Yoshida R., Nobuoka D., Utsumi M., Ohno K., Nagasaka T., Yoshino T., Takahashi HK., Yagi T., Fujiwara T.: Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody improves ischemia/reperfusion injury and mode of liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Surg*. 211, 179-188 (2016) 査読有り

435) Izushi Y., Teshigawara K., Liu K., Wang D., Wake H., Takata K., Yoshino T., Takahashi HK., Mori S., Nishibori M.: Soluble form of the receptor for advanced glycation end-products attenuates inflammatory pathogenesis in a rat model of lipopolysaccharide-induced lung injury. *J Pharmacol Sci*. 130(4), 226-34 (2016) 査読有り

436) Wake H., Mori S., Liu K., Morioka Y., Teshigawara K., Sakaguchi M., Kuroda K., Gao Y., Takahashi H., Ohtsuka A., Yoshino T., Morimatsu H., Nishibori M.: Histidine-Rich Glycoprotein Prevents Septic Lethality through Regulation of Immunothrombosis and Inflammation. *EBioMedicine*. 9, 180-94 (2016) 査読有り

437) Haruma J., Teshigawara K., Hishikawa T., Wang D., Liu K., Wake H., Mori S., Takahashi HK., Sugiu K., Date I., Nishibori M.: Anti-high mobility group box-1 (HMGB1) antibody attenuates delayed cerebral vasospasm and brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats. *Sci Rep*. 6, 37755 (2016) 査読有り

438) Fujiwara K., Fujita Y., Kasai A., Onaka Y., Hashimoto H., Okada H., Yamashita T.:Deletion of JMJD2B in neurons leads to defective spine maturation, hyperactive behavior and memory deficits in mouse. *Transl Psychiatry.* 6, e766 (2016) 査読有り

439) Niwa A., Nishibori M., Hamasaki S., Kobori T., Liu K., Wake H., Mori S., Yoshino T., Takahashi H.: Voluntary exercise induces neurogenesis in the hypothalamus and ependymal lining of the third ventricle. *Brain Struct Funct.* 221(3), 1653-66 (2016) 査読有り

440) Yonesaka K., Kudo K., Nishida S., Takahama T., Iwasa T., Yoshida T., Tanaka K., Takeda M., Kaneda H., Okamoto I., Nishio K., Nakagawa K.: The pan-HER family tyrosine kinase inhibitor afatinib overcomes HER3 ligand heregulin-mediated resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 6(32), 33602-11 (2015) 査読有り

441) Ishii H., Azuma K., Sakai K., Kawahara A., Yamada K., Tokito T., Okamoto I., Nishio K., Hoshino T.: Digital PCR analysis of plasma cell-free DNA for non-invasive detection of drug resistance mechanisms in EGFR mutant NSCLC: Correlation with paired tumor samples. *Oncotarget*, 6(31), 30850-8 (2015) 査読有り

442) Satoh T., Lee KH., Rha SY., Sasaki Y., Park SH., Komatsu Y., Yasui H., Kim TY., Yamaguchi K., Fuse N., Yamada Y., Ura T., Kim SY., Munakata M., Saitoh S., Nishio K., Morita S., Yamamoto E., Zhang Q., Kim JM., Kim YH., Sakata Y.: Randomized phase II trial of nimotuzumab plus

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 18(4), 824-32 (2015) 査読有り

443) *Kimura M., Makio K., Hara K., Hiruma W., Fujita Y., Takata T., Nishio K., Ono N.: A Supramolecular Substance, [2] Rotaxane, Induces Apoptosis in Human Molt-3 Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *Drug Res (Stuttg)*, 65(11), 614-6 (2015) 査読有り

444) *Sakiyama T., Tsurutani J., Iwasa T., Kawakami H., Nonagase Y., Yoshida T., Tanaka K., Fujisaka Y., Kurata T., Komoike Y., Nishio K., Nakagawa K.: A phase I dose-escalation study of eribulin and S-1 for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 112(5), 819-24 (2015) 査読有り

445) Kogita A., Togashi Y., Hayashi H., Banno E., Terashima M., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Tomida S., Takeyama Y., Okuno K., Nakagawa K., Nishio K.: Activated MET acts as a salvage signal after treatment with alectinib, a selective ALK inhibitor, in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Int J Oncol*, 46(3), 1025-30 (2015) 査読有り

446) Yonesaka K., Satoh T., Ueda S., Yoshida T., Takeda M., Shimizu T., Okamoto I., Nishio K., Tamura T., Nakagawa K.: Circulating hepatocyte growth factor is correlated with resistance to cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res*, 35(3), 1683-9 (2015) 査読有り

447) *Yamaue H., Tsunoda T., Tani M., Miyazawa M., Yamao K, Mizuno N., Okusaka T., Ueno H., Boku N., Fukutomi A., Ishii H., Ohkawa S., Furukawa M., Maguchi H., Ikeda M., Togashi Y., Nishio K., Ohashi Y.: Randomized phase II/III clinical trial of elpamotide for patients with advanced pancreatic cancer: PEGASUS-PC Study. *Cancer Sci*, 106(7), 883-90 (2015) 査読有り

448) Togashi Y., Kogita A., Sakamoto H., Hayashi H., Terashima M., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Tomida S., Kitano M., Okuno K., Kudo M., Nishio K.: Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in a subset of pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 356(2 Pt B), 819-27 (2015) 査読有り

449) *Hayashi H., Arao T., Togashi Y., Kato H., Fujita Y., De Velasco MA., Kimura H., Matsumoto K., Tanaka K., Okamoto I., Ito A., Yamada Y., Nakagawa K., Nishio K.: The OCT4 pseudogene POU5F1B is amplified and promotes an aggressive phenotype in gastric cancer. *Oncogene*, 34(2), 199-208 (2015) 査読有り

450) Sakai K., Takeda M., Okamoto I., Nakagawa K., Nishio K.: Multiple regulatory mechanisms of hepatocyte growth factor expression in malignant cells with a short poly(dA) sequence in the HGF gene promoter. *Oncol Lett*, 9(1), 405-10 (2015) 査読有り

451) *Togashi Y., Hayashi H., Terashima M., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Tomida S., Nakagawa K., Nishio K.: Inhibition of beta-Catenin enhances the anticancer effect of irreversible EGFR-TKI in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer with a T790M mutation. *J Thorac Oncol*, 10(1), 93-101 (2015) 査読有り

452) Kogita A., Yoshioka Y., Sakai K., Togashi Y., Sogabe S., Nakai T., Okuno K., Nishio K.: Inter-and intra-tumor profiling of multi-regional colon cancer and metastasis. *Biochem Biophys Res Commun*, 458(1), 52-6 (2015) 査読有り

453) Yoshioka Y., Togashi Y., Chikugo T., Kogita A., Taguri M., Terashima M., Mizukami T., Hayashi H., Sakai K., De Velasco MA., Tomida S., Fujita Y., Tokoro T., Ito A., Okuno K., Nishio K.: Clinicopathological and genetic differences between low-grade and high-grade colorectal mucinous adenocarcinomas. *Cancer*, 121(24), 4359-68 (2015) 査読有り

454) *Kobayashi Y., Togashi Y., Yatabe Y., Mizuuchi H., Jangchul P., Kondo C., Shimoji M., Sato K.,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Suda K., Tomizawa K., Takemoto T., Hida T., Nishio K., Mitsudomi T.: EGFR Exon 18 Mutations in Lung Cancer: Molecular Predictors of Augmented Sensitivity to Afatinib or Neratinib as Compared with First- or Third-Generation TKIs. *Clin Cancer Res*, 21(23), 5305-13 (2015) 査読有り

455) *Iwamoto Y., Mitsudomi T., Sakai K., Yamanaka T., Yoshioka H., Takahama M., Yoshimura M., Yoshino I., Takeda M., Sugawara S., Kawaguchi T., Takahashi T., Ohta M., Ichinose Y., Atagi S., Okada M., Saka H., Nakagawa K., Nakanishi Y., Nishio K.: Randomized Phase II Study of Adjuvant Chemotherapy with Long-term S-1 versus Cisplatin+S-1 in Completely Resected Stage II-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 21(23), 5245-52 (2015) 査読有り

456) Togashi Y., Mizuuchi H., Tomida S., Terashima M., Hayashi H., Nishio K., Mitsudomi T.: MET gene exon 14 deletion created using the CRISPR/Cas9 system enhances cellular growth and sensitivity to a MET inhibitor. *Lung Cancer*, 90(3), 590-7 (2015) 査読有り

457) Sakai K., Takeda H., Nishijima N., Orito E., Joko K., Uchida Y., Izumi N., Nishio K., Osaki Y.: Targeted DNA and RNA sequencing of fine-needle biopsy FFPE specimens in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Oncotarget*, 6(25), 21636-44 (2015) 査読有り

458) Togashi Y., Mizuuchi H., Kobayashi Y., Hayashi H., Terashima M., Sakai K., Banno E., Mizukami T., Nakamura Y., De Velasco MA., Fujita Y., Tomida S., Mitsudomi T., Nishio K.: An activating ALK gene mutation in ALK IHC-positive/FISH-negative nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 26(8), 1800-1 (2015) 査読有り

459) Mizukami T., Togashi Y., Sogabe S., Banno E., Terashima M., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Tomida S., Nakajima TE., Boku N., Nishio K.: EGFR and HER2 signals play a salvage role in MEK1-mutated gastric cancer after MEK inhibition. *Int J Oncol*, 47(2), 499-505 (2015) 査読有り

460) Suzuki T., Ishibashi K., Yumoto A., Nishio K., Ogasawara Y.: Utilization of arsenic trioxide as a treatment of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer PC-9/CDDP and PC-14/CDDP cells. *Oncol Lett*, 10(2), 805-09 (2015) 査読有り

461) *Banno E., Togashi Y., Kobayashi Y., Hayashi H., Mitsudomi T., Nishio K.: Afatinib is especially effective against non-small cell lung cancer carrying an EGFR exon 19 deletion. *Anticancer Res*, 35(4), 2005-8 (2015) 査読有り

462) Yamaguchi T., Kurita T., Nishio K., Tsukada J., Hachisuga T., Morimoto Y., Iwai Y., Izumi H.: Expression of BAF57 in ovarian cancer cells and drug sensitivity. *Cancer Sci*, 106(4), 359-66 (2015) 査読有り

463) Togashi Y., Hayashi H., Okamoto K., Fumita S., Terashima M., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Tomida S., Nakagawa K., Nishio K.: Chronic nicotine exposure mediates resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutated lung cancer via an EGFR signal. *Lung Cancer*, 88(1), 16-23 (2015) 査読有り

464) *Sakai K., Yoneshige A., Ito A., Ueda Y., Kondo S., Nobumasa H., Fujita Y., Togashi Y., Terashima M., De Velasco MA., Tomida S., Nishio K.: Performance of a novel KRAS mutation assay for formalin-fixed paraffin embedded tissues of colorectal cancer. *Springerplus*, 4, 7 (2015) 査読有り

465) Koike H., Nozawa M., De Velasco MA., Kura Y., Ando N., Fukushima E., Yamamoto Y., Hatanaka Y., Yoshikawa K., Nishio K., Uemura H.: Conditional PTEN-deficient mice as a prostate cancer chemoprevention model. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(5), 1827-31 (2015) 査読有り

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

466) *Nishio K., Mitsudomi T.: Collateral chemoresistance to anti-microtubule agents in a lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib. *PLoS One*, 10(4), e0123901 (2015) 査読有り

467) Yamamoto Y., De Velasco MA., Kura Y., Nozawa M., Hatanaka Y., Oki T., Ozeki T., Shimizu N., Minami T., Yoshimura K., Yoshikawa K., Nishio K., Uemura H.: Evaluation of in vivo responses of sorafenib therapy in a preclinical mouse model of PTEN-deficient of prostate cancer. *J Transl Med*, 13, 150 (2015) 査読有り

468) *Sakai K., Tsurutani J., Yamanaka T., Yoneshige A., Ito A., Togashi Y., De Velasco MA., Terashima M., Fujita Y., Tomida S., Tamura T., Nakagawa K., Nishio K.: Extended RAS and BRAF Mutation Analysis Using Next-Generation Sequencing. *PLoS One*, 10(5), e0121891 (2015) 査読有り

469) *Suda K., Murakami I., Sakai K., Mizuuchi H., Shimizu S., Sato K., Tomizawa K., Tomida S., Yatabe Y., Nishio K., Mitsudomi T.: Small cell lung cancer transformation and T790M mutation: complimentary roles in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Sci Rep*, 5, 14447 (2015) 査読有り

470) Yonesaka K., Takegawa N., Satoh T., Ueda H., Yoshida T., Takeda M., Shimizu T., Chiba Y., Okamoto I., Nishio K., Tamura T., Nakagawa K.: Combined Analysis of Plasma Amphiregulin and Heregulin Predicts Response to Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *PLoS One*, 10(11), e0143132 (2015) 査読有り

471) Tanaka Y., Aoyagi K., Minashi K., Komatsuzaki R., Komatsu M., Chiwaki F., Tamaoki M., Nishimura T., Takahashi N., Oda I., Tachimori Y., Arao T., Nishio K., Kitano S., Narumi K., Aoki K., Fujii S., Ochiai A., Yoshida T., Muto M., Yamada Y., Sasaki H.: Discovery of a Good Responder Subtype of Esophageal Squamous Cell Carcinoma with Cytotoxic T-Lymphocyte Signatures Activated by Chemoradiotherapy. *PLoS One*, 10(12), e0143804 (2015) 査読有り

472) Kano H., Okada K., Morimoto K., Bao W., Fukase K., Ito A., Okita Y.: Prediction of reversibility of intestinal mucosal damage after ischemia-reperfusion injury by plasma intestinal fatty acid-binding protein levels in pigs. *Perfusion*. 30, 617-625 (2015) 査読有り

473) Kato T., Mizuguchi N., Ito A.: Blood pressure, renal biochemical parameters and histopathology in an original rat model of essential hypertension (SHRSP/Kpo strain). *Biomed Res*. 36, 169-177 (2015) 査読有り

474) Kato T., Mizuguchi N., Ito A.: Characteristics of podocyte injury in malignant hypertensive nephropathy of rats (SHRSP/Kpo strain). *Biomed Res*. 36, 313-321 (2015) 査読有り

475) Kato T., Oka K., Nakamura T., Ito A.: Bronchioalveolar morphogeneis of human bronchial epithelial cells depending upon hepatocyte growth factor. *J Cell Mol Med.*. 19, 2818-2826. (2015) 査読有り

476) Fujita M., Matsui T., Ito A.: Biomedical insights into cell adhesion and migration from a viewpoint of central nervous system tumor immunology. *Front Cell Dev Biol.* 10.3389/fcell.2015.00055. (2015) 査読有り

477) *Takeda M., Sakai K., Terashima M., Kaneda H., Hayashi H., Tanaka K., Takahama T., Yoshida T., Iwasa T., Shimizu T., Nonagase Y., Kudo K., Tomida S., Mitsudomi T., Saigo K., Ito A., Nakagawa K., Nishio K.: Clinical application of amplicon-based next-generation sequencing to therapeutic decision-making in lung cancer. *Ann Oncol*. 26, 2477-2482. (2015) 査読有り

478) Yoneshige A., Hagiyama M., Fujita M., Ito A.: Pathogenic actions of cell adhesion molecule 1 in pulmonary emphysema and atopic dermatitis. *Front Cell Dev Biol*. 10.3389/fcell.2015.00075.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

(2015) 査読有り

479) De Velasco MA., Tanaka M., Yamamoto Y., Hatanaka Y., Koike H., Nishio K., Yoshikawa K., Uemura H.: Androgen deprivation induces phenotypic plasticity and promotes resistance to molecular targeted therapy in a PTEN-deficient mouse model of prostate cancer. *Carcinogenesis*, 35(9), 2142-53 (2014) 査読有り

480) Sakai K., Kazama S., Nagai Y., Murono K., Tanaka T., Ishihara S., Sunami E., Tomida S., Nishio K., Watanabe T.: Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions. *Oncotarget*, 5(20), 9641-9 (2014) 査読有り

481) Kogita A., Togashi Y., Hayashi H., Sogabe S., Terashima M., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Tomida S., Takeyama Y., Okuno K., Nakagawa K., Nishio K.: Hypoxia induces resistance to ALK inhibitors in the H3122 non-small cell lung cancer cell line with an ALK rearrangement via epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol*, 45(4), 1430-6 (2014) 査読有り

482) Tanioka M., Sakai K., Sudo T., Sakuma T., Kajimoto K., Hirokaga K., Takao S., Negoro S., Minami H., Nakagawa K., Nishio K.: Transcriptional CCND1 expression as a predictor of poor response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive/ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 147(3), 513-25 (2014) 査読有り

483) *Togashi Y., Arao T., Kato H., Matsumoto K., Terashima M., Hayashi H., De Velasco MA., Fujita Y., Kimura H., Yasuda T., Shiozaki H., Nishio K.: Frequent amplification of ORAOV1 gene in esophageal squamous cell cancer promotes an aggressive phenotype via proline metabolism and ROS production. *Oncotarget,* 5(10), 2962-73 (2014) 査読有り

484) Kimura H., Ohira T., Uchida O., Matsubayashi J.., Shimizu S, Nagao T., Ikeda N., Nishio K.: Analytical performance of the cobas EGFR mutation assay for Japanese non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 83(3), 329-33 (2014) 査読有り

485) Yamaguchi Y., Yamaue H., Okusaka T., Okuno K., Suzuki H., Fujioka T., Otsu A., Ohashi Y., Shimazawa R., Nishio K., Furuse J., Minami H., Tsunoda T., Hayashi Y., Nakamura Y.: Guidance for peptide vaccines for the treatment of cancer. *Cancer Sci*, 105(7), 924-31 (2014) 査読有り

486) Kawakami H., Okamoto I., Yonesaka K., Okamoto K., Shibata K., Shinkai Y., Sakamoto H., Kitano M., Tamura T., Nishio K., Nakagawa K.: The anti-HER3 antibody patritumab abrogates cetuximab resistance mediated by heregulin in colorectal cancer cells. *Oncotarget*, 5(23), 11847-56 (2014) 査読有り

487) Sogabe S., Togashi Y., Kato H., Kogita A., Mizukami T., Sakamoto Y., Banno E., Terashima M., Hayashi H., De Velasco MA., Sakai K., Fujita Y., Tomida S., Yasuda T., Takeyama Y., Okuno K., Nishio K.: MEK inhibitor for gastric cancer with MEK1 gene mutations. *Mol Cancer Ther*, 13(12), 3098-106 (2014) 査読有り

488) Shiotani A., Murao T., Fujita Y., Fujimura Y., Sakakibara T., Nishio K., Haruma K. : Single nucleotide polymorphism markers for low-dose aspirin-associated peptic ulcer and ulcer bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*, 29 Suppl 4, 47-52 (2014) 査読有り

489) Terashima M., Fujita Y., Togashi Y., Sakai K., De Velasco MA., Tomida S., Nishio K.: KIAA1199 interacts with glycogen phosphorylase kinase beta-subunit (PHKB) to promote glycogen breakdown and cancer cell survival. *Oncotarget*, 5(16), 7040-50 (2014) 査読有り

490) *Okamoto I., Sakai K., Morita S., Yoshioka H., Kaneda H., Takeda K., Hirashima T., Kogure Y.,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Kimura T., Takahashi T., Atagi S., Seto T., Sawa T., Yamamoto M., Satouchi M., Okuno M., Nagase S., Takayama K., Tomii K., Maeda T., Oizumi S., Fujii S., Akashi Y., Nishino K., Ebi N., Nakagawa K., Nakanishi Y., Nishio K.: Multiplex genomic profiling of non-small cell lung cancers from the LETS phase III trial of first-line S-1/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin: results of a West Japan Oncology Group study. *Oncotarget*, 5(8), 2293-304 (2014) 査読有り

491) Fujita Y., Koinuma S., De Velasco MA., Bolz J., Togashi Y., Terashima M., Hayashi H., Matsuo T., Nishio K.: Melanoma transition is frequently accompanied by a loss of cytoglobin expression in melanocytes: a novel expression site of cytoglobin. *PLoS One*, 9(4), e94772 (2014) 査読有り

492) Togashi Y., Sakamoto H., Hayashi H., Terashima M., De Velasco MA., Fujita Y., Kodera Y., Sakai K., Tomida S., Kitano M., Ito A., Kudo M., Nishio K.: Homozygous deletion of the activin A receptor, type IB gene is associated with an aggressive cancer phenotype in pancreatic cancer. *Mol Cancer*, 13, 126 (2014) 査読有り

493) Ando K., Takahashi F., Kato M., Kaneko N., Doi T., Ohe Y., Koizumi F., Nishio K., Takahashi K.: Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin6-expressing lung cancer. *PLoS One*, 9(7), e102436 (2014) 査読有り

494) *Koyama N., Saito K., Nishio Ka Y., Yusa W., Yamamoto N., Yamada Y., Nokihara H., Koizumi F., Nishio K., Tamura T.: Pharmacodynamic change in plasma angiogenic proteins: a dose-escalation phase 1 study of the multi-kinase inhibitor lenvatinib. *BMC Cancer*, 14, 530 (2014) 査読有り

495) Togashi Y., Hayashi H., Nakagawa K., Nishio K.: Clinical utility of erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer in Japanese patients: current evidence. *Drug Des Devel Ther*, 8, 1037-46 (2014) 査読有り

496) Kawakami H.., Okamoto I, Okamoto W., Tanizaki J., Nakagawa K., Nishio K.: Targeting MET Amplification as a New Oncogenic Driver. *Cancers (Basel)*, 6(3), 1540-52 (2014) 査読有り

497) Kim H., Terazono H., Nakamura Y., Sakai K., Hattori A., Odaka M., Girault M., Arao T., Nishio K., Miyagi Y., Yasuda K.: Development of on-chip multi-imaging flow cytometry for identification of imaging biomarkers of clustered circulating tumor cells. *PLoS One*, 9(8), e104372 (2014) 査読有り

498) *Terashima M., Sakai K., Togashi Y., Hayashi H.., De Velasco MA., Tsurutani J, Nishio K.: Synergistic antitumor effects of S-1 with eribulin in vitro and in vivo for triple-negative breast cancer cell lines. *Springerplus*, 3, 417 (2014) 査読有り

499) Sakurai MA., Ozaki Y., Okuzaki D., Naito Y., Sasakura T., Okamoto A., Tabara H., Inoue T., Hagiyama M., Ito A., Yabuta N., Nojima H.: Gefitinib and luteolin cause growth arrest of human prostate cancer PC-3 cells via inhibition of cyclin G-associated kinase and induction of miR-630. *Plos One*. 9, e100124. (2014) 査読有り

500) Inoue T., Hagiyama M., Yoneshige A., Kato T., Enoki E., Maenishi O., Chikugo T., Kimura M., Satou T., Ito A.: Increased ectodomain shedding of cell adhesion molecule 1 from pancreatic islets in type 2 diabetic pancreata: correlation with hemoglobin A1c levels. *Plos One*. 9, e100988. (2014) 査読有り

501) Kato T., Mizuno S., Ito A.: A decrease in glomerular endothelial cells and endothelial-mesenchymal transition during glomerulosclerosis in the Tensin2-deficient mice (ICGN strain). *Acta Histochem Cytochem*. 47, 265-271. (2014) 査読有り

502) Okuma Y., Liu K., Wake H., Liu R., Nishimura Y., Hui Z., Teshigawara K., Haruma J., Yamamoto Y., Yamamoto H., Date I., Takahashi H.K., Mori S., Nishibori M.: Glycyrrhizin inhibits traumatic

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

brain injury by reducing HMGB1-RAGE interaction. *Neuropharmacology*, 85, 18-25 (2014) 査読有り

503) Kobori T., Fujiwara S., Miyagi K., Harada S., Nakamoto K., Nakagawa T., Takahashi H., Narita M., Tokuyama S.: Involvement of Moesin in the Development of Morphine Analgesic Tolerance through P-glycoprotein at the Blood-Brain Barrier. *Drug Metab Pharmacokinet*. 29, 482-489 (2014) 査読有り

＜図書＞

研究課題（A）: 増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発 （計 10 件）

1) 仲西功、中村真也 ：Salacinol をシードとする新規 α-グルコシダーゼ阻害化合物の *in silico* ドラッグデザイン研究. サラシア属植物普及協会監修、大地からの贈り物サラシア、メディカルレビュー社、2018、pp176−185.
2) Morikawa T. ed. Biological Activity of Natural Secondary Metabolite Products. Printed Edition of the Special Issue Published by *Int. J. Mol. Sci.*, MDPI (Basel, Switzerland), 2018
3) Morikawa T. ed. The Molecular Aspect of Natural Secondary Metabolite Products in Health and Disease. Printed Edition of the Special Issue Published by *Int. J. Mol. Sci.*, MDPI (Basel, Switzerland), 2018.
4) 森川敏生:薬用食品の開発II－薬用・有用植物の機能性食品素材への応用－≪普及版≫, 監修:吉川雅之, 村岡 修, 第 11 章 デイジーフラワーの血中中性脂質上昇抑制サポニン成分. シーエムシー出版（東京）, pp. 132—140. 2018
5) 森川敏生:薬用食品の開発II－薬用・有用植物の機能性食品素材への応用－≪普及版≫, 監修:吉川雅之, 村岡 修, 第 18 章 ジャワナガコショウの肝保護作用成分. シーエムシー出版（東京）, pp. 205—217. 2018
6) 仲西功 : 薬をいかにデザインするか―設計図づくりと分子の探し方. 京都大学大学院薬学研究科編、くすりをつくる研究者の仕事、化学同人、pp109−134. 2017
7) 森川敏生:カンカニクジュヨウ (*Cistanche tubulosa*) の耐糖能改善作用成分. 高松 智 監修, 生薬・薬用植物研究の最新動向, 株式会社シーエムシー出版（東京）, pp. 41—49. 2017
8) 森川敏生:エバーラスティングフラワーの血糖上昇抑制作用. 波多野力, 下田博司 監修, ポリフェノール:機能性成分研究開発の最新動向, 株式会社シーエムシー出版（東京）, 2016, pp. 174—183.
9) 森川敏生:コンプリヘンシブ基礎化学 有機・物化・分析・薬剤を学ぶために. 大内秀一 編著, 第 2, 11, 12章分筆, 京都廣川書店（東京）, 2016, pp. 5—20, 167—208.
10) 森川敏生, 二宮清文:茶花の生体機能フラボノイドおよびサポニン成分を指標とした品質評価. 川原信夫 監修, 薬用植物・生薬の最前線～国内栽培技術から品質評価, 製品開発まで～. 株式会社シーエムシー出版（東京）, 2014, pp. 87—101.

研究課題（B）: 癌・増殖シグナル制御メカニズム解析 （計 8 件）

11) Matsui T, Fujita M, Ito A, eds: Cell Adhesion and Migration in the Development of Multicellular Organisms, Lausanne, Frontiers, 2019. doi: 10.3389/978-2-88945-694-9
12) 岩城正宏: コンパス生物薬剤学（改訂第 2 版）, 伊藤智夫編, 南江堂, 264 ページ, 2016.
13) 岩城正宏, 金尾義治ら: New パワーブック生物薬剤学（第 3 版）, 廣川書店, 533 ページ, 2016
14) 岩城正宏ら: 医療薬学 VI 薬の生体内運命, 日本薬学会編, 東京化学同人, 195 ページ, 2015

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

15) 岩城正宏, 荻原琢男ら: わかりやすい生物薬剤学（第 5 版）, 廣川書店, 330 ページ, 2014.
16) 藤原俊伸:生化学「みにれびゅう」, 翻訳開始過程を標的とした蛋白質合成のファインチューニング, 公益社団法人日本生化学会, 88(1)、pp. 135-138、2016
17) 深尾亜喜良、藤原俊伸: 臨床免疫・アレルギー科, ヒトにおける microRNA が蛋白質合成を制御する機序の解明, 科学評論社, 64(3)、pp. 307-312、2015
18) 深尾亜喜良、藤原俊伸: 細胞工学「パラダイムシフトする翻訳制御研究」, microRNA 機構と RNA 結合タンパク質による翻訳制御, 学研メディカル秀潤社, 34(8)、pp. 767-771、2015

研究課題（C）:臨床腫瘍検体を用いた個別化医療と創薬シーズのPOC （計　81 件）

19) 西尾和人,予後因子、治療効果予測因子としてのﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ,入門腫瘍内科学,南江堂,改訂第 3 版,
20) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療の現状と今後、免疫療法への応用,癌と化学療法,癌と化学療法社,2019.09,46(9),
西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療の提供体制,臨床病理ﾚﾋﾞｭｰ,(株)宇宙堂,2019 夏,,
21) 西尾和人,NGS 多遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査による germline 変異の検出:がんのｸﾘﾆｶﾙｼｰｹﾝｽと secondary findings への対応,がん分子標的治療,ﾒﾃﾞｨｶﾙﾚﾋﾞｭｰ社,2019.03,Vol.17 No.1,
22) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰの原理,泌尿器外科,医学図書出版(株),2019.01,32(1),19-23
23) 西尾和人,日本外科学会　生涯教育ｾﾐﾅｰ「講演の記録」,日本外科学会雑誌,日本外科学会,2019.03 以降,120(2)以降掲載予定,
24) 西尾和人,第23回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ, JAMTTCﾆｭｰｽﾚﾀｰ,日本がん分子標的治療学会,,No.22-1,
25) 西尾和人,ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ「がんｹﾞﾉﾑ医療」での発表内容について,MMJ(毎日ﾒﾃﾞｨｶﾙｼﾞｬｰﾅﾙ),毎日新聞出版株式会社,2018.10.15,Vol.14 No.5,138
26) 西尾和人,10.がんｹﾞﾉﾑに精通した人材育成のための教育ﾌﾟﾛｸﾞﾗﾑ,Progress in Medicine,(株)ﾗｲﾌｻｲｴﾝｽ,2018.09.10,2018.9(vol.38,No9),55-58
27) 西尾和人,【ほかの分子標的薬の動向】 分子標的薬のﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ探索,肝胆膵,(株)ｱｰｸﾒﾃﾞｨｱ,2018.8,77(2)特大号,409-412
28) 西尾和人,がん遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査とｺﾝﾊﾟﾆｵﾝ診断薬の関係性,日本医師会雑誌,日本医師会,2018.10,第 147 巻第 7 号,1412
29) 西尾和人,10 年間の歩みと現在の私,展望,公益財団法人 小林がん学術振興会,2018.11,No.12,3-4
30) 西尾和人,2018.05.19 講演内容の記録,日本外科学会雑誌,日本外科学会,2019.03,第 120 巻第 2 号,
31) 西尾和人,固形癌を対象としたﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰの臨床応用,臨床検査,医学書院,2018.11,62(11),1451-1458
32) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰによるｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽ,遺伝子医学 MOOK,(株)ﾒﾃﾞｨｶﾙﾄﾞｳ,2018.9,34 号,160-163
33) 西尾和人,actiionable ﾊﾟｽｳｪｲ「上皮間葉移行とがん幹細胞のｼｸﾞﾅﾙﾊﾟｽｳｪｲ」,実験医学,(株)羊土社,2018.09,2018.9 増刊号,131-134
34) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療における人材育成,遺伝子医学,(株)ﾒﾃﾞｨｶﾙﾄﾞｳ,2018.09,復刊(1)通巻(26),
35) 西尾和人,ﾊﾞｲｵﾏｰｶｰの探索,消化器・肝臓内科,科学評論社,2018.07.28,4(1),80-85
36) 西尾和人,ｼﾘｰｽﾞ 最新のがん「がんｹﾞﾉﾑ医療の進展」,近畿大学医学雑誌,近畿大学医学部,2018.06,43(1-2),11-16
37) 西尾和人,Precision Medicine 最前線 がんｸﾘﾆｶﾙｼｰｹﾝｽの実装,日本抗加齢医学会総会ﾌﾟﾛｸﾞﾗﾑ・抄録集　18 回 ,日本抗加齢医学会,2018.05,,131-131
38) 西尾和人,呼吸器内視鏡における新技術 内視鏡ｻﾝﾌﾟﾙを用いたがんｹﾞﾉﾑ医療,気管支学,,2018.05,40(Suppl.),S164-S164
39) 西尾和人,Liquid biopsy への期待と限界,医学のあゆみ,医歯薬出版(株),2018.05,265(6),491-494

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

40) 西尾和人,6.膵癌・胆嚢癌におけるﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰを用いたがんｹﾞﾉﾑ解析,胆と膵,医学図書出版(株),2018.04,39(4),319-322
41) 西尾和人,前立腺癌のﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ「ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰの現況」,Prostate Journal,医学図書出版(株),2018.04,5(1),3-6
42) 西尾和人,次世代ｼｰｹﾝｻｰを用いたがんｹﾞﾉﾑ医療の実装に向けたｱﾌﾟﾛｰﾁ,ﾌｧｲﾝｹﾐｶﾙ誌,CMC出版,2018,2018.4 月号,26-32
43) 西尾和人,躍動するがんのｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽ,臨床病理,,2017.12,65(12),1317-1317
44) 西尾和人、坂井和子,がん転移学(上)-がん転移のﾒｶﾆｽﾞﾑと治療戦略:その基礎と臨床-】がん転移の臨床(研究) 転移がんの診断 転移の分子診断,日本臨牀,日本臨牀社,2017.11,75(増刊 8 がん転移学(上)) ,276-281
45) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰに関する現状と展望,肺癌,㈱杏林社,2017.11,57(6),733-738
46) 西尾和人,【がん分子標的薬の効果と副作用-期待される効果と評価-】がん分子標的治療に必要なﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ,日本臨牀,日本臨牀社,2017.09,75(9) ,1448-1452
47) 西尾和人、坂井和子,扁平上皮肺癌に対する薬物療法 新たな展開 扁平上皮肺癌のｱｸｼｮﾅﾌﾞﾙな遺伝子異常,肺癌,㈱杏林社,2017.09,57(5),371-371
48) 西尾和人、坂井和子,ﾍﾟﾒﾄﾚｷｾﾄﾞが長期著効したRET融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の1例,肺癌,㈱杏林社,2017.09,57(5),545-545
49) 坂井 和子, 西尾和人,【肝細胞癌の化学療法が変わる】ｿﾗﾌｪﾆﾌﾞ治療の有効性 ｿﾗﾌｪﾆﾌﾞの治療効果予測ﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ,肝胆膵,ｱｰｸﾒﾃﾞｨｱ,2017.08,75(2),264-270
50) 西尾和人、坂井和子,【肝細胞癌の化学療法が変わる】分子標的薬の開発のこれまでを振り返るTKI のｷﾅｰｾﾞﾏｯﾋﾟﾝｸﾞから肝癌治療の臨床を考える 分子標的治療のﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ,肝胆膵,ｱｰｸﾒﾃﾞｨｱ,2017.08,75(2),419-424
51) 坂井 和子, 西尾和人,Alectinib(Alec)に耐性化したALK陽性肺癌にCeritinib(Ceri)が奏効した1例,肺癌,㈱杏林社,2017.06,57(3),237
52) 坂井 和子, 西尾和人,EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌におけるﾆﾎﾞﾙﾏﾌﾞの有効性と効果予測因子の解析,肺癌,㈱杏林社,2017.06,57(3),239-239
53) 坂井 和子, 西尾和人,比較的早期の肺癌患者由来 cell free DNA の体細胞遺伝子変異検出率の臨床病理学的規定因子の検討,肺癌,㈱杏林社,2017.06,57(3),252-253
54) 西尾和人, 坂井 和子, 冨樫 庸介, 寺嶋 雅人, ﾃﾞﾍﾞﾗｽｺ・ﾏﾙｺ, 藤田 至彦, 坂野 恵里,FGFR遺伝子異常を有する肺扁平上皮癌の術後再発生存期間に対する影響とﾏﾙﾁｷﾅｰｾﾞ阻害薬に対する感受性,肺癌,㈱杏林社,2017.06,57(3),253-253
55) 西尾和人,がん Precision Medicine 実装のための取り組み,腫瘍内科,科学評論社,2017.10.,20(4),267-271
56) 西尾和人,がん創薬ﾌﾛﾝﾃｨｱ,DOJIN BIOSCIENCE ｼﾘｰｽﾞ,化学同人,2018.10.,,
57) 西尾和人,特集「ｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽと病理診断」ｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽの概要,病理と臨床,(株)文光堂,2018.07,36(7),630-634
58) 西尾和人,ﾄﾋﾟｯｸｽ欄,検査と技術,医学書院,2017,46(8),830-833
59) 西尾和人、坂井和子,次世代ｼｰｹﾝｻｰを用いたｸﾘﾆｶﾙｼｰｹﾝｽの臨床応用,癌と化学療法,癌と化学療法社,2017.1,44(10),813-816
60) 西尾和人,ﾀｰﾆﾝｸﾞﾎﾟｲﾝﾄを迎えた肝癌診療,ｸﾘﾆｼｱﾝ,ｴｰｻﾞｲ社,2017.9,659,14/-152
61) 坂井和子、西尾和人,全ｹﾞﾉﾑ解析で発見される偶発的/二次的所見の報告に関する米国遺伝医学会の勧告の概要を知る,近畿大学医学会雑誌,近畿大学医学部,2017,42(1-2),25-31
62) 西尾和人,教育講演I「がんｹﾞﾉﾑ医療の実装と遺伝性疾患の責任遺伝子探索・創薬から予防までのﾄｰﾀﾙｹｱｰ」,日本遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞ学会誌 ,日本遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞ学会誌 ,2017.5,38(2),35-
63) 西尾和人,肺癌のｹﾞﾉﾑ異常と遺伝子診断,日本臨牀,日本臨牀社,2017.7,75(7),1022-1026
64) 西尾和人,肝細胞癌に対する分子標的治療とﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ,消化器外科,へるす出版,2017.5,40(6),919-923
65) 西尾和人、坂井和子,実地医療としてのがんｸﾘﾆｶﾙｼｰｹﾝｽ,がん分子標的治療,ﾒﾃﾞｨｶﾙﾚﾋﾞｭｰ社,2017.3,15(1),35-7

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

66) 高橋英夫、西堀正洋 HMGB1とその受容体型研究の現状と展望 日本臨床2016 74(4)703-711
67) 冨樫庸介, 西尾和人 世代別(第 1、2、3)EGFR-TKI の耐性化機構 がん分子標的治療 14(2): 237-43, 2016.
68) 坂井和子, 西尾和人 【いま、がんのクリニカルシークエンスがおもしろい！】cfDNA による遺伝子変異検出の臨床応用へ向けたデジタル PCR 技術 実験医学 34(18): 3074-3080, 2016.
69) 西尾和人 【肺癌診断・治療の最前線】 肺癌におけるクリニカルシーケンシング 呼吸器内科 29(3): 185-90, 2016.
70) 西尾和人 マルチ診断薬による肺癌最適化医療に向けての取り組み 肺癌 56(1): 48-54, 2016.
71) 西尾和人【婦人科がん治療の新機軸】次世代シーケンサーを用いたコンパニオン診断、クリニカルシーケンシング 産科と婦人科 83(1): 55-61, 2016.
72) 西尾和人, 坂井和子 Liquid biopsy による分子標的薬の治療感受性の予測 血液内科 72(1): 155-60, 2016.
73) 西尾和人 リキッド・バイオプシー 腫瘍内科 16(6): 608-12, 2015.
74) 水上拓郎, 西尾和人 FGFR 阻害薬のバイオマーカー がん分子標的治療 13(3): 371-76, 2015.
75) 西尾和人, 坂井和子, 冨樫庸介 【固形がんの分子標的薬-基礎研究から創薬・開発・臨床まで-】 がん分子標的治療の臨床 PI3K/mTOR シグナル系と分子標的治療 日本臨床 73(8): 1315-22, 2015.
76) 冨樫庸介, 西尾和人 【固形がんの分子標的薬-基礎研究から創薬・開発・臨床まで-】 がん分子標的治療の臨床 キナーゼ阻害剤とその耐性化機構 日本臨床 73(8): 1323-29, 2015.
77) 西尾和人 【消化器癌の分子標的治療】 消化器がんのバイオマーカー 細胞 47(9): 442-45, 2015.
78) 冨田秀太, 坂井和子, 西尾和人 バイオマーカー探索における bioinformatics の役割 がん分子標的治療 13(1): 113-18, 2015.
79) 西尾和人 用語解説 circulating DNA Cancer Board of the Breast 1(1): 67, 2015.
80) 冨田秀太, 坂井和子, 西尾和人 ゲノム解析に基づく新しい分子標的治療】次世代型コンパニオン診断薬の創出を目指したゲノム解析 がん分子標的治療 12(4): 382-87, 2015.
81) 冨樫庸介, 西尾和人 診断の進歩 シークエンス技術の発展と肺癌の driver oncogene Annual Review 呼吸器 2015: 133-40, 2015.
82) 髙橋 英夫 Annaual Review 呼吸器 2014, 66-71,中外医学社
83) 西尾和人 【個別化医療の新たな展開】 肺がんにおけるマルチプレックス診断薬開発 細胞 46(14): 683-86, 2014.
84) 冨樫庸介, 西尾和人 【新技術の呼吸器への応用を考える】 ゲノム解析技術と呼吸器 THE LUNG-perspectives 22(4): 401-07, 2014.
85) 西尾和人 【肺癌の分子標的治療 個別化薬物治療の新たな展開】 個別化薬物治療のための遺伝子診断を徹底理解! マルチプレックス遺伝子診断による肺癌薬物治療の新展開 薬局 65(12): 2895-99, 2014.
86) 西尾和人, 坂井和子, 冨樫庸介 【コンパニオン診断の進展 2014-2015-個別化医療を進めるために-】 個別化医療の実現に向けて 分子標的治療の実用化とコンパニオン診断 臨床病理レビュー(153): 23-27, 2014.
87) 西尾和人, 坂井和子 【次世代シークエンス(NGS)を含むゲノム解析技術の導入による新しい個別化治療の展開】 肺がんにおけるマルチプレックス診断薬開発 腫瘍内科 14(4): 343-47, 2014.
88) 西尾和人, 坂井和子 【個別化医療を拓く がんゲノム研究-解き明かされるがんの本質と分子診

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

断・治療応用への展開】(第 2 章)がん分子標的・個別化治療の最前線 個別化医療の実現に向けた臨床研究基盤 がんの個性に応じた診断を可能にするクリニカルシークエンシング 実験医学 32(12): 1993-96, 2014.

89) 冨樫庸介, 西尾和人 次世代シークエンサーによるがんゲノム解析 呼吸器内科 26(2): 141-46, 2014.

90) 西尾和人 検査 UPDATE リキッド・バイオプシー 血中遊離 DNA を中心に SRL 宝函 35(2): 4-11, 2014.

91) 朴成和, 清水俊雄, 西尾和人, 設楽紘平 胃がんに対する分子標的薬開発の成否からの教訓 がん分子標的治療 12(2): 166-74, 2014.

92) 洪泰浩, 西尾和人, 中川和彦 新規モータープロテイン阻害剤のドセタキセル耐性非小細胞肺がん細胞株における増殖抑制効果の検討 近畿大学医学雑誌 39(1-2): 27-37, 2014.

93) 冨樫庸介, 西尾和人 免疫チェックポイント阻害療法のバイオマーカー がん分子標的治療 12(1): 76-79, 2014.

94) 小寺康夫, 西尾和人【肝胆膵腫瘍のバイオインフォマティクス】診断・治療におけるバイオマーカーと治療標的分子 難治性腫瘍の早期診断マーカー 肝腫瘍の分子標的治療とバイオマーカー 肝・胆・膵 68(3): 415-19, 2014.

95) 塩谷昭子, 村尾高久, 藤田穣, 藤村宜憲, 榊原敬, 藤田至彦, 西尾和人, 春間賢【消化器疾患の病態生理】低用量アスピリン内服患者における小腸出血と遺伝子多型の検討 Progress in Medicine 34(3): 416-19, 2014.

96) 冨田秀太, 西尾和人, Huiying L【常在細菌叢が操るヒトの健康と疾患】(第 2 章)健康を制御する常在細菌叢の新たなバイオロジー 皮膚細菌叢のバイオロジー 実験医学 32(5): 739-43, 2014.

97) 谷岡真樹, 坂井和子, 須藤保, 佐久間淑子, 根来俊一, 広利浩一, 高尾信太郎, 南博信, 中川和彦, 西尾和人 エストロゲン受容体関連遺伝子発現に基づいて HER2 陽性乳癌に対して化学療法個別化治療を目指す基盤構築 大和証券ヘルス財団研究業績集(37): 119-26, 2014.

98) 冨樫庸介, 西尾和人【最新がん薬物療法学-がん薬物療法の最新知見-】個別化治療のためのバイオマーカー 日本臨床 72(増刊2 最新がん薬物療法学): 697-700, 2014.

99) 坂井和子, 西尾和人診断の進歩 次世代シーケンスと肺癌治療 Annual Review呼吸器 2014: 134-37, 2014.

＜学会発表＞

研究課題(A)： 増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発 （654件）

1) 川瀬篤史, 井上裕太, 廣底美保, 杉原由華, 島田紘明, 岩城正宏:トランスポーター裏打ちタンパク質を利用した抗がん薬デリバリー効率の改善. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3.

2) 島田紘明, 橋本凌汰, 青木 彩, 川瀬篤史, 岩城正宏:四塩化炭素誘発性肝障害における OATP2A1 の役割. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3.

3) 大場憲一, 島田紘明, 橋本凌汰, 川瀬篤史, 岩城正宏:カルバマゼピン誘発性肝障害における肝プロスタグランジン E_2 動態調節機構. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3.

4) 廣底美保, 川瀬篤史, 井上裕太, 杉原由華, 小山勇之介, 島田紘明, 岩城正宏: 抗がん薬デリバリー効率の改善を目指して ～トランスポーター裏打ちタンパク質の調節を利用したトランスポーター発現低下への試み～. 未来創薬医療イノベーションシンポジウム（大阪） 2019.3.

5) 清水佑里子, 島田紘明, 濵口健斗, 川瀬篤史, 岩城正宏: ジクロフェナクのグルクロン酸抱合

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

に与える Ca^{2+}および Mg^{2+}の影響. 未来創薬医療イノベーションシンポジウム（大阪）2019.3.

6) 大場憲一, 島田紘明, 橋本凌汰, 川瀬篤史, 岩城正宏: 肝臓でのシトクロム P450 誘導過程における Prostaglandin E_2 動態調節. 未来創薬医療イノベーションシンポジウム（大阪）2019.3.

7) 河津 有貴、吉岡 賢司、中川 愛理、露口 正人、中村 真也、西脇 敬二、木下 誉富、仲西功 : プリン骨格を有する CK2 阻害剤の構造活性相関研究―プリン骨格の互変異性の検討―、未来創薬医療イノベーションシンポジウム（大阪）2019.3.

8) 吉岡 賢司、中川 愛理、谷口 誠哉、露口 正人、中村 真也、西脇 敬二、木下 誉富、仲西功 : プリン骨格を有する新規 CK2 阻害剤の設計、合成と構造活性相関研究、未来創薬医療イノベーションシンポジウム（大阪）2019.3.

9) 西尾 政輝、中西 伸介、中村 真也、西脇 敬二、仲西 功 : Pyrazole 骨格を有する CK2 阻害剤の窒素スキャンによる構造活性・物性相関研究、未来創薬医療イノベーションシンポジウム（大阪）2019.3.

10) 中村武浩 : 新規錯体医薬品の開発に向けた基礎研究-血管細胞増殖を活性化する亜鉛錯体. 第 5 回医療と介護の総合展大阪（メディカルジャパン大阪）2019. 2.

11) 山本 哲志、森山 由瑛、三田村 邦子、多賀 淳 : メープルシロップに含まれるタンパク質成分による大腸癌細胞に対する抗腫瘍効果の検討. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3.

12) 佐藤亮介 : MAPK シグナルが制御する RNA 結合タンパク質. 第 34 回 HiHA Seminar（広島）（招待セミナー）2018 年 12 月 7 日

13) 佐藤亮介、原伸樹、川崎有記、高崎輝恒、杉浦麗子 : RNA 結合タンパク質 Rnc1 の RNA 結合能依存的／非依存的なストレス顆粒制御機構:第 41 回日本分子生物学会年会（横浜）2018 年 11 月 28～30 日

14) 高崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子 : カルシニューリン制御因子 Rcn1 の新たな役割 ~酸化ストレス応答経路におけるネガティブフィードバック作用~. 第 41 回日本分子生物学会年会（横浜）2018 年 11 月 28～30 日

15) 杉浦麗子 : 免疫調節薬を超えて:フィンゴリモド（FTY720）の細胞死誘導機構における酸化ストレスと鉄ホメオスタシスの関わり. 第 41 回日本分子生物学会年会（横浜）（ワークショップ）2018 年 11 月 28～30 日

16) 神田勇輝、永井善紀、田中妙美、土屋葵子、水野綾美、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子 : MAPK シグナルは RNA 顆粒形成を介して Protein Kinase C の活性を空間的に制御する. 第 41 回日本分子生物学会年会（横浜）2018 年 11 月 28～30 日

17) 池畑拓実、大谷夏実、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子 : Hsp90 による MAPK シグナル制御機構の解析. 第 41 回日本分子生物学会年会（横浜）2018 年 11 月 28～30 日

18) 池畑拓実、大谷夏実、高崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子 : Hsp90 シャペロンは MAPK シグナル経路構成因子の正常な細胞内局在に関与する. 第 134 回日本薬理学会近畿部会（大阪）2018 年 11 月 23 日

19) Tahara A, Touchi K, Torii R, Hagihara K, Satoh R, Takasaki T, Wolf D, Sugiura R : A role of α-Endosulfine homolog Igo1 in oxidative stress responses. Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (ICPP13)(Tokyo) 2018 年 10 月 23～25 日

20) Takasaki T, Satoh R, Sugiura R : A novel role for the regulator of calcineurin Rcn1 in negative feedbackregulation of the stress-activated MAPK signaling. Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (ICPP13)(Tokyo) 2018 年 10 月 23～25 日

21) Kanda Y, Mizuno A, Satoh R, Takasaki T, Sugiura R : ACA-28, an ERK MAPK signaling

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

modulator, influences DUSP6 expression. Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (ICPP13)(Tokyo) 2018 年 10 月 23～25 日

22) 佐藤亮介 ：RNA 結合タンパク質の局在制御とMAPKシグナル調節機構―RNA 結合タンパク質の局在制御を標的とした医薬品開発に向けて. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）（受賞講演）2018 年 10 月 13 日

23) 濵田直弥、川崎有記、佐藤亮介、 高崎輝恒、田邉元三、石川文洋、杉浦麗子 ：ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-28 のトリプルネガティブ乳癌に対する効果. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018 年 10 月 13 日

24) 當内健太、 廣井 遥、田原彩花、鳥居礼奈、萩原加奈子、佐藤亮介、高崎輝恒、Dieter Wolf、 杉浦麗子 ： ストレス応答 MAPK シグナルの調節における α-Endosulfine ホモログ Igo1 の役割. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018 年 10 月 13 日

25) 水野綾美、神田勇輝、髙崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子 ：DUSP ホモログ Pmp1 のストレス依存的細胞内局在変化とストレス顆粒の関わり. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018 年 10 月 13 日

26) 杉浦麗子 ： 新規化合物 ACA-28 はがん細胞特異的に ERK シグナルを活性化することにより ERK 依存的細胞死を誘導する. 第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018 年 9 月 27～29 日

27) 杉浦麗子 ： 新規 ERK MAPK シグナル経路標的薬の発見とがん治療への応用. 第 91 回日本生化学会大会（京都）（シンポジウム）2018 年 9 月 24～26 日

28) 水野綾美、神田勇輝、高崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子 ： DUSP ホモログ Pmp1 のストレス依存的細胞内局在変化と MAPK シグナル制御との関わり. 第 91 回日本生化学会大会（京都）2018 年 9 月 24～26 日

29) 佐藤亮介、原伸樹、川崎有記、高崎輝恒、杉浦麗子 ：RNA 結合タンパク質 Rnc1 の空間制御を介した MAPK シグナル調節機構とストレス顆粒形成制御. 第 91 回日本生化学会大会（京都）2018 年 9 月 24～26 日

30) 土屋葵子、神田勇輝、永井善紀、田中妙美、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子 ：DEAD box 型 RNA ヘリケース Ded1 による PKC/MAPK シグナル制御機構. 第 91 回日本生化学会大会（京都）2018 年 9 月 24～26 日

31) 濵田直弥、川崎有記、佐藤亮介、高崎輝恒、田邉元三、石川文洋、杉浦麗子 ： ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-28 の高活性アナログによるがん細胞増殖抑制. 第 91 回日本生化学会大会（京都）2018 年 9 月 24～26 日

32) 嶋田絵理香、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子 ： オートファジー関連因子 Atg1 と MAPK および Ca^{2+}/カルシニューリンシグナルの機能的関わり. 第 91 回日本生化学会大会（京都）2018 年 9 月 24～26 日

33) 當内健太、廣井遥、田原彩花、鳥居礼奈、萩原加奈子、佐藤亮介、高崎輝恒、Dieter Wolf、杉浦麗子 ： α-Endosulfine ホモログ Igo1 はストレス応答 MAPK シグナルの調節に関わる. 第 91 回日本生化学会大会（京都）2018 年 9 月 24～26 日

34) 田原彩花、廣井遥、當内健太、萩原加奈子、佐藤亮介、高崎輝恒、Dieter Wolf、杉浦麗子 ： α-Endosulfine ホモログ Igo1 の酸化ストレス応答におけるリン酸化依存的な役割. 第 91 回日本生化学会大会（京都）2018 年 9 月 24～26 日

35) 佐藤亮介、原伸樹、川崎有記、高崎輝恒、杉浦麗子 ： RNA 結合タンパク質 Rnc1 の RNA 結合能依存的／非依存的な局在制御. 第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会（福岡）2018 年 9 月 10～12 日

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

36) 高崎輝恒、吉本佐紀、杉本恵崇、佐藤亮介、杉浦麗子 ： α-シヌクレイン凝集体が引き起こす細胞毒性とメンブレントラフィック機構との関わり. 第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会（福岡）2018 年 9 月 10～12 日

37) 田原彩花、當内健太、鳥居礼奈、萩原加奈子、佐藤亮介、高崎輝恒、Dieter Wolf、杉浦麗子 ：α-Endosulfine ホモログ Igo1 が酸化ストレス応答にどのように関わるのか. 第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会（福岡）2018 年 9 月 10～12 日

38) 嶋田絵理香、高崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子 ： オートファジーと MAPK シグナルおよびカルシニューリン、三者の機能的関わり. 第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会（福岡）2018 年 9 月 10～12 日

39) 池畑拓実、大谷夏実、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子 ： 分子シャペロン Hsp90/Swo1 による PKC-MAPK シグナル制御機構の解析. 第 51 回酵母遺伝学フォーラム研究報告会（福岡）2018 年 9 月 10～12 日

40) 佐藤亮介、原伸樹、川崎有記、高崎輝恒、杉浦麗子 ： RNA 結合タンパク質 Rnc1 の RNA 結合能依存的／非依存的なストレス顆粒局在機構. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪）2018 年 7 月 9～11 日

41) 神田勇輝、永井善紀、田中妙美、土屋葵子、池田智里、水野綾美、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子 ：RNA granule を介した DEAD box 型 RNA helicase Ded1 による PKC/MAPK シグナルの新規制御機構の提唱. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪）2018 年 7 月 9～11 日

42) 田原彩花、當内健太、鳥居礼奈、萩原加奈子、高崎輝恒、佐藤亮介、Dieter Wolf、杉浦麗子 ： 酸化ストレス耐性における α-Endosulfine ホモログ Igo1 の働き. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪）2018 年 7 月 9～11 日

43) 稲荷正大、田中千晶、甲斐千夏、佐藤亮介、高崎輝恒、Dieter A Wolf、杉浦麗子 ： 酸化ストレス応答における Pumilio ファミリータンパク質 Puf4 のリン酸化修飾とその生理的役割. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪）2018 年 7 月 9～11 日

44) Sugiura R ： Selective killing of cancer cells by ACA-28, a small molecule inducing ERK-dependent apoptosis: ~ A novel cancer therapy to stimulate oncogenic ERK signaling~. 第 91 回日本薬理学会年会 WCP2018 KYOTO（京都）2018 年 7 月 3 日

45) 嶋田絵理香、神田勇輝、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子 ： オートファジー関連因子と MAPK 経路および Ca^{2+}ホメオスタシスの関わり. 第 133 回日本薬理学会近畿部会（広島）2018 年 6 月 1 日

46) 田原彩花、廣井遥、當内健太、鳥居礼奈、神田勇輝、萩原加奈子、佐藤亮介、高崎輝恒、Wolf Dieter、杉浦麗子 ： 酸化ストレス時における α -Endosulfine ホモログ Igo1 の役割. 第 133 回日本薬理学会近畿部会（広島）2018 年 6 月 1 日

47) 永井善紀、神田勇輝、松本紗希、犬塚夏実、池田智里、土屋葵子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子:DEAD box 型 RNA helicase Ded1 は PKC/MAPK シグナルを制御する ～RNA granule を介する PKC/MAPK シグナルの空間的制御メカニズム～. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018 年 3 月 25～28 日

48) 佐藤亮介、萩原加奈子、高崎輝恒、杉浦麗子:RNA 結合タンパク質の時間・空間的制御を介した MAPK シグナル調節機構～RNA 結合タンパク質の局在制御を標的とした MAPK シグナル調節薬の創薬基盤～. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018 年 3 月 25～28 日

49) 杉浦麗子:酵母遺伝学を用いた癌化シグナルの解析と創薬への応用:ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-28 の発見と新たながん治療戦略. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018 年 3 月 25

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

～28 日

50) Sugiura R：Identification of new modulators of ERK MAPK signaling with a new mode of action. 6th International SPS Symposium of the School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University（Xiamen）2018 年 1 月 20 日

51) Kawase A., Inoue Y., Hirosoko M., Shimada H., Iwaki M.: Modulation of transporter activities in cancer cells by transporter-associated proteins. 2018MDO/JSSX（金沢）2018.10.

52) Shimada H., Hamaguchi K., Shimizu Y., Kawase A., Iwaki M.: Impact of Ca^{2+} and Mg^{2+} depletion on glucuronidation of diclofenac. 2018MDO/JSSX（金沢）2018.10.

53) Kazaoka A., Kawase A., Shimada H., Iwaki M.: Brain distribution of diphenhydramine via transporters decrease in adjuvant-induced arthritic rats. 2018MDO/JSSX（金沢）2018.10.

54) 島田紘明, 濵口健斗, 清水佑里子, 藤本和佳, 川瀬篤史, 岩城正宏：非ステロイド性抗炎症薬のアシルグルクロン酸抱合体に対する Ca^{2+} および Mg^{2+} の影響. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10

55) Shimada H., Hashimoto R., Yoshikawa S., Nakahama M., Kawase A., Iwaki M.: Alteration of hepatic prostaglandin E_2-related gene expression under liver injury condition. 59th International Conference on the Bioscience of Lipids (Helsinki) 2018.9.

56) Kawase A.: Modulation of transporter activities in hepatocytes and cancer cells by knockdown of transporter-associated proteins. The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics. (Seoul) 2018.7.

57) 椿正寛：慢性骨髄性白血病での BCR-ABL 阻害薬耐性に MET/ERK 及び MET/JNK 経路活性化が関与する. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.（日本薬学会近畿支部奨励賞受賞講演）

58) 藤原俊伸：細胞・組織特異性を規定するリボソーム結合因子を介した転写後制御機構. 第 41 回日本分子生物学会年会（横浜） 2018.11.

59) 坂村由梨佳, 友廣拓生, 大塚衆志, 深尾亜喜良, 船上仁範, 鈴木亨, 山本雅, 藤原俊伸：哺乳類における miRISC による翻訳抑制機構の解明. 第 41 回日本分子生物学会年会（横浜） 2018.11.

60) 石田一希, 貞廣暁利, 安達俊吾, 深尾亜喜良, 船上仁範, 夏目徹, 藤原俊伸：ポリオウイルス組織特異性を生み出す,IRES 依存的翻訳制御機構の解析. 第 41 回日本分子生物学会年会（横浜） 2018.11.

61) Yurika Sakamura, Takumi Tomohiro, Hiroshi Otsuka, Akira Fukao, Kent E Duncan, Toshinobu Fujiwara：New insights into CCR4-Not deadenylase complex function in microRNA-mediated gene silencing. The complex life of RNA（ドイツ） 2018.10.

62) Hiroshi Otsuka, Akira Fukao, Kent E Duncan, Toshinobu Fujiwara：ARE binding protein ZFP36L1 represses translation via CCR4-NOT complex independently of RNA degradation machinery. Translational Control（アメリカ） 2018.9.

63) Akira Fukao, Takumi Tomohiro, Yurika Sakamura, Hiroshi Otsuka, Kent E Duncan, Yukihide Tomari, Toshinobu Fujiwara：New insights into CCR4-Not deadenylase complex function in microRNA-mediated gene silencing. Translational Control（アメリカ） 2018.9.

64) 深尾亜喜良, 西阪皓理, 松木香菜子, 大塚衆志, 船上仁範, 藤原俊伸：ARE 結合タンパク質 AUF1 による遺伝子発現制御機構の解析. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪） 2018.7.

65) 大塚衆志, 深尾亜喜良, 船上仁範, 藤原俊伸：ZFP36L1 による脱アデニル化非依存的な翻

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

訳抑制の解析. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪） 2018.7.

66) 友廣拓生, 坂村由梨佳, 大塚衆志, 深尾亜喜良, 鈴木亨, 山本雅, 泊幸秀, 藤原俊伸: MicroRNA を介した遺伝子サイレンシングにおける CCR4-NOT 脱アデニル化酵素複合体の機能解析. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪） 2018.7.

67) 坂村由梨佳, 友廣拓生, 大塚衆志, 深尾亜喜良, 船上仁範, 鈴木亨, 山本雅, 足立俊吾, 夏目徹, 藤原俊伸:哺乳類における miRISC による翻訳抑制機構の新たな知見. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪） 2018.7.

68) 石田一希, 貞廣暁利, 安達俊吾, 深尾亜喜良, 船上仁範, 夏目徹, 藤原俊伸:ポリオウイルス組織特異性を生み出す,IRES 依存的翻訳制御機構の解析. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪） 2018.7.

69) 貞廣暁利, 深尾亜喜良, 小坂実央, 滝沢直己, 船上仁範, 竹内理, Kent E Duncan, 藤原俊伸:A 型肝炎ウイルス IRES 依存的翻訳は肝臓特異的因子により活性化される. 第 20 回日本 RNA 学会年会（大阪） 2018.7.

70) Hiroshi Otsuka, Akira Fukao, Kent E Duncan, Toshinobu Fujiwara: ZFP36L1 represses translation initiation independently of deadenylation mediated by AU-Rich elements. Post-transcriptional Control of Gene Expression: Mechanisms of RNA Decay（アメリカ） 2018.6.

71) Takumi Tomohiro, Yurika Sakamura, Hiroshi Otsuka, Akira Fukao, Kent E Duncan, Toshinobu Fujiwara:New insights into CCR4-Not deadenylase complex function in microRNA-mediated gene silencing. Post-transcriptional Control of Gene Expression: Mechanisms of RNA Decay（アメリカ） 2018.6.

72) 藤原俊伸:非典型的な翻訳開始機構から見えてきた巧妙なタンパク質合成制御機構. 第 6 回 CCR4-NOT 研究会（和歌山） 2018.5.

73) 山本佐知雄:ピンポイント重合アクリルアミドゲルによる特異的高感度検出マイクロチップ電気泳動法の開発. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3 （依頼講演）

74) 山本佐知雄:機能性光重合型ポリアクリルアミドゲルを用いるオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動の開発. SCE2018（大阪）2018.12（依頼講演）

75) 矢野祥子、増田誠子、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:PDMS-ガラス製ハイブリッドマイクロチップと光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化化合物のオンライン濃縮・標識マイクロチップ電気泳動法の開発. SCE2018（大阪）2018.12

76) 中住智典、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:8-Aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid 標識化ガン細胞由来糖鎖の新規構造解析法の開発. SCE2018（大阪）2018.12

77) 前谷一仁、上田裕介、福山実里、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 : サイズ排除型マイクロチップの作製とタンパク質の特異的オンライン濃縮への応用. SCE2018（大阪）2018.12

78) 山本佐知雄、中住智典、宮脇直久、須田暁、木下充弘、鈴木茂生 : 部分導入アフィニティーキャピラリー電気泳動、HPLC、MS を組み合わせた 8-Aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid 標識化ガン細胞由来糖鎖の網羅的解析. 第 29 回クロマトグラフィー科学会議（豊橋）2018.11

79) 山本佐知雄、前谷一仁、上田裕介、福山実里、木下充弘、鈴木茂生 : サイズ排除型マイクロチップを用いるタンパク質の特異的検出法の開発. 第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

80) 岡田風花、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 : 4 級アンモニウム化光重合性アクリルアミドゲルを用いる陽イオン性試料のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発. 第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

81) 中住智典、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ：8-Aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid 標識化ガン細胞由来糖鎖の構造解析．第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

82) 矢野祥子、増田誠子、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ： PDMS-ガラス製ハイブリッドマイクロチップと光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化化合物のオンライン濃縮・標識マイクロチップ電気泳動法の開発．第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

83) 鈴木茂生、岸本有加、岡田風花、山本佐知雄、木下充弘 ：HILIC 系および逆相クロマトグラフィーに共通して利用できるオンライン精製糖鎖分析システムの開発．日本分析化学会第 67 年会（仙台）2018.9

84) 山本佐知雄、矢野祥子、増田誠子、姫野美幸、木下充弘、鈴木茂生 ：Phos-tag 結合型光硬化性アクリルアミドによるリン酸化化合物のオンライン特異的濃縮とマイクロチップ電気泳動分離．日本分析化学会第 67 年会（仙台）2018.9

85) 山本佐知雄、矢野祥子、岡田風花、木下充弘、鈴木茂生 ： 光重合性高機能化ポリアクリルアミドゲル層を用いるオンライン特異的濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発．第 31 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（福岡）2018.8

86) 鈴木茂生、神村和希、安井瑞紀、井上裕也、藤井孝泰、山本佐知雄、木下充弘、藤巻真 ：二官能性蛍光試薬による糖タンパク質糖鎖の標識化ならびに糖鎖－レクチン相互作用解析への応用．第 31 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（福岡）2018.8

87) 矢野祥子、増田誠子、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ：PDMS-ガラス製ハイブリッドマイクロチップと光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化化合物のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発．第 31 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（福岡）2018.8

88) 山本佐知雄 ：Phos-tag 結合型光硬化性アクリルアミドによるリン酸化化合物のオンライン特異的濃縮とマイクロチップ電気泳動分離 第 69 回日本電気泳動学会総会 （神奈川）2018.8（依頼講演）

89) 鈴木茂生 ： 糖タンパク質糖鎖解析を指向した選択的・高感度分離分析技術の開発．第 25 回クロマトグラフィーシンポジウム（弘前）2018.6（依頼講演）

90) 山本佐知雄、中住智典、宮脇直久、須田暁、木下充弘、鈴木茂生 ：CE、 HPLC、 MS を用いる 8-Aminopyrene-1, 3,6-trisulfonic acid 標識化ガン細胞由来糖鎖の網羅的解析．第 25 回クロマトグラフィーシンポジウム（弘前）2018.6

91) 鈴木茂生、神村和希、安井瑞紀、井上裕也、藤井孝泰、山本佐知雄、木下充弘 ： 糖タンパク質糖鎖の二官能性蛍光色素標識法の開発と糖鎖-レクチン相互作用解析への応用 第 78 回分析化学討論会（山口）2018.5

92) 矢野祥子、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ：PDMS/ガラス-ハイブリッドマイクロチップと強酸性アクリルアミドゲルを用いるオンライン試料濃縮法の開発 第 78 回分析化学討論会（山口）2018.5

93) 山本佐知雄、岡田風花、木下充弘、鈴木茂生 ：4 級アンモニウム化光重合性アクリルアミドゲルを用いる陽イオン性試料のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発．第 78 回分析化学討論会（山口）2018.5

94) 仲西 功 ：HPC を活用した医薬品設計研究、第 1 回近畿大学生物理工学部 HPC シンポジウム （和歌山） 2018.3.

95) 宮川 貴吏、本田 真歩、中村 真也、仲西 功、井貫 晋輔、大石 真也、大野 浩章 ： Pd 触媒を用いた THF 環構築による Jaspine B 位置異性体の合成研究、日本薬学会第 138 年会（金沢） 2018.3.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

96) 谷口 誠哉、津田 真佑、露口 正人、木下 誉富、中村 真也、仲西 功 ：リガンド間の類似性を考慮した CK2 阻害剤の結合様式予測、日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

97) 中川 愛理、吉岡 賢司、露口 正人、木下 誉富、中村 真也、西脇 敬二、仲西 功 ：プリン骨格を有する新規 CK2 阻害剤の構造活性相関研究、日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

98) 中村 真也、北吉 駿、仲西 功 ： SDO-VS 法の精度向上研究:擬似分子の構成要素の検討、日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

99) 脇谷 航平、関口富美子、坪田真帆、中村 真也、仲西 功、川畑 篤史 ： Azelastin は RAGE が関与する化学療法誘起末梢神経障害の発症を抑制する ― ドラッグ・リプロファイリング／リポジショニング研究からの知見、日本薬理学会第 133 回近畿部会（広島）2018.6.

100) 脇谷 航平、関口富美子、坪田真帆、中村 真也、仲西 功、川畑 篤史 ： RAGE を標的とした化学療法誘起末梢神経障害治療薬の探索： In silico ドラッグ・リプロファイリング/リポジショニングからのアプローチ、第 40 回日本疼痛学会（長崎）2018.6.

101) 露口 正人、仲西 功、木下 誉富 ： 阻害剤誘導により現れた CK2a1 の新規創薬標的ポケット、第 18 回タンパク質科学会年会（新潟）2018.6.

102) 佐々木 郁人、仲西 功、松野 純男、大星 直樹 ： 3D プリンタを用いた医薬品分子模型の作成、第 3 回日本薬学教育学会大会（東京）2018.9.

103) 津田 真佑 ：リガンド間の類似性を考慮した CK2 阻害剤の結合構造予測、近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2018 第 8 回院生サミット（大阪）2018.9.

104) 西尾 政輝、中西 伸介、西脇 敬二、中村 真也、露口 正人、木下 誉富、大石 真也、大野 浩章、仲西 功 ：ピラゾール骨格を有する新規 CK2 阻害剤の窒素スキャンによる構造活性相関研究、第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路） 2018.10.

105) 河津 有貴、中川 愛理、吉岡 賢司、西脇 敬二、中村 真也、露口 正人、木下 誉富、 仲西 功 ：プリン骨格を有するCK2阻害剤における置換基位置の変換による結合様式の大きな変化、第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

106) 宮川 貴吏、井貫 晋輔、本田 真歩、中村 真也、仲西 功、藤井 信孝、大石 真也、大野 浩章 ： スフィンゴシンキナーゼ阻害剤開発を目指した Jaspine B 誘導体の合成と構造活性相関研究、第 36 回メディシナルケミストリーシンポジウム（京都） 2018.11.

107) 吉岡 賢司、中川 愛理、谷口 誠哉、露口 正人、木下 誉富、西脇 敬二、中村 真也、仲西 功 ： プリン骨格を有する新規 CK2 阻害剤の設計、合成と活性測定、第 36 回メディシナルケミストリーシンポジウム（京都）2018.11.

108) 露口 正人、仲庭 哲津子、仲西 功、木下 誉富 ： 高選択性 CK2a1 阻害薬の創出を目指した hematein の作用機序の解明、第 46 回構造活性相関シンポジウム（大阪）2018.12.

109) Nakamura S, Kitayoshi H, Nakanishi I : Improvement of pseudo-molecule generation on solvent dipole ordering virtual screening (SDO-VS). The 11th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development (China) 2018.6.

110) Wakitani K, Sekiguchi F, Tsubota M, Nakamura S, Nakanishi I, Kawabata A. Azelastine attenuates RAGE-dependent allodynia in mice: a discovery by a drug reprofiling/repositioning approach. The 17th World congress on Pain (USA) 2018.9.

111) Kawasaki N., Ogata F., Nakamura T.: Removal of heavy metal Ions in drinking water using biomass. 3rd Regional IWA Diffuse Pollution Conference (Chiang Mai, Thailand)2018.12.

112) Ogata F., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N. : Adsorption of phosphate ion onto

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

nickel-aluminum complex hydroxide at different molar ratio from aqueous solution. 3rd Regional IWA Diffuse Pollution Conference (Chiang Mai, Thailand) 2018.12. Poster Presentation Award

113) 松谷定、竹下千尋、五十嵐健祐、山口浩、阿部真也、吉町昌子、後藤輝明、山城海渡、川﨑直人 ：薬局薬剤師における調剤業務によるストレス変化．第 12 回日本薬局学会学術総会（名古屋）2018.11.

114) 永橋瑛梨、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ：粘土鉱物による網羅的イオンの吸着による伝導率の低減．第 32 回日本吸着学会研究発表会（大阪）2018.11.

115) 小林悠平、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ：フライアッシュ由来新規K型ゼオライトの創製と Pb^{2+}吸着能．第 32 回日本吸着学会研究発表会（大阪）2018.11.

116) 山城海渡、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ：毛髪中の金属濃度測定による骨粗しょう症の予測に関する研究．日本毒性学会 生体金属部会 メタルバイオサイエンス研究会（仙台）2018.11.

117) 髙橋 茜、藤江智也、原 崇人、中村武浩、吉田映子、川﨑直人、山本千夏、鍛冶利幸 ：血管内皮細胞において活性イオウ産生酵素群の発現を制御する有機 - 無機ハイブリッド分子の探索．日本毒性学会 生体金属部会 メタルバイオサイエンス研究会（仙台）2018.11.

118) 川﨑直人、山城海渡、緒方文彦、中村武浩 ：男性における毛髪中の金属濃度と生活習慣及び数種の疾病との関連性．日本毒性学会 生体金属部会 メタルバイオサイエンス研究会（仙台）2018.11.

119) 緒方文彦、山城海渡、川﨑直人 ：新規ニッケル-アルミニウム系ハイブリット型吸着剤によるホウ酸イオンの吸着挙動．第 77 回日本公衆衛生学会総会（福島）2018.10.

120) 山城海渡、緒方文彦、川﨑直人 ：日本およびタイの大学生における理想体型と疲労・ストレスに関する調査研究．第 77 回日本公衆衛生学会総会（福島）2018.10

121) 川﨑直人、山城海渡、緒方文彦 ：日本およびタイの薬学生における食習慣と運動習慣に関する調査研究．第 77 回日本公衆衛生学会総会（福島）2018.10.

122) 緒方文彦、伊藤千晴、戸田徳、大谷昌司、中村武浩、川﨑直人 ：ニッケルおよびアルミニウムを基材とした金属複合水酸化物によるリン酸イオンとの相互作用に関する研究．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

123) 長藤陸、中村武浩、小林悠平、緒方文彦、川﨑直人 ：新規 Mg-Al-Fe 複水酸化物の物理化学的性質とリン酸吸着能との関連性．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

124) 永橋瑛梨、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ：高純度な水質確保を指向した有機系および無機系材料の探索．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

125) 坂本 茜、岩井淑恵、石井美有、大竹裕子、緒方文彦、川﨑直人、長井紀章 ：毛乳頭をターゲットとした薬物送達法の開発:ミノキシジルナノ粒子化は育毛促進効果を高める．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

126) 小林悠平、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ：フライアッシュ由来 Na 型と K 型ゼオライト創製および鉛(II)イオン吸着能．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

127) 柑子木知香、緒方文彦、原田陽磁、中村武浩、川﨑直人 ：医療機器基材である sus304 に対する各種消毒薬の影響評価．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

128) 中村武浩、小西加恵、緒方文彦、川﨑直人 水質汚濁の原因元素が与える上皮系細胞への毒性評価．第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

129) 植松勇伍、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： バジルシードのハイドロコロイドはストロンチウムおよびセシウムイオン吸着に関与する. フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー（佐世保）2018.9.

130) 緒方文彦、笹野文、中村武浩、川﨑直人 ： 植物バイオマスである小麦ふすまを用いた希少金属モリブデンの回収能に関する基礎研究. フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー（佐世保）2018.9.

131) 小林悠平、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： フライアッシュ由来新規ゼオライトの創製と鉛（II）イオンの吸着機構の解明. フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー（佐世保）2018.9.

132) 永橋瑛梨、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： 有機系および無期系材料を用いた環境水質の改善に関する研究. フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー（佐世保）2018.9.

133) 長藤陸、中村武浩、小林悠平、緒方文彦、川﨑直人 ： 新規 Mg-Fe-Al 金属複合体の創製およびそのリン吸着能. フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー（佐世保）2018.9.

134) 山城海渡、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： 非侵襲的毛髪中ミネラル濃度の測定による生活習慣病の早期診断. フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー（佐世保）2018.9.

135) 川﨑直人、山城海渡、緒方文彦、中村武浩 ： 毛髪中ミネラル濃度と花粉症，皮膚および脱毛との関連性. フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー（佐世保）2018.9.

136) 森光弘、藤江智也、原崇人、中村武浩、川﨑直人、鍛冶利幸、山本千夏 ： 内皮細胞および血管平滑筋細胞の増殖におけるフェナントロリン亜鉛錯体の構造活性相関. フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー（佐世保）2018.9.

137) 小寺裕樹、山本太郎、藤江智也、中村武浩、川﨑直人、鍛冶利幸、山本千夏 ： 血管内皮細胞を傷害する亜鉛錯体 Zn(hmphenpye-thione)2 の構造活性相関. フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー（佐世保）2018.9.

138) Ogata F., Toda M., Otani M., Nakamura T., Kawasaki N. : Characteristics of a novel nickel-aluminum complex hydroxide and its adsorption capability of phosphate ion. IWA Water Congress & Exhibition 2018 (Tokyo, Japan)2018.9.

139) Kawasaki N., Ogata F., Nakamura T. : Recovery of Phosphate ion by pH swing method using aluminum compounds. Sustainable Development Conference 2018 (Bangkok, Thailand)2018.7.

140) Kobayashi Y., Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N. : Removal of Pb^{2+} and Hg^{2+} by novelty zeolite produced from fly ash to prevent water pollution. The Water and Environment Technology Conference 2018 (Ehime, Japan)2018.7.

141) Nagahashi E., Ogata F., Nakamura T., Kawasaki N. : Characterization of zinc ion adsorption onto virgin and calcined lignin. The Water and Environment Technology Conference 2018 (Ehime, Japan)2018.7.

142) 川﨑直人、渡邉尚子、岡村勝正、緒方文彦、山田秀和 ： 男性型脱毛症（AGA）とヘモグロビン量またはストレスとの関連性に関する基礎研究. 第 18 回日本抗加齢医学会総会（大阪）2018.5. 優秀演題賞

143) 出口粧央里、梁宇紀、大竹裕子、緒方文彦、川﨑直人、長井紀章 ： ラロキシフェンを用いたナノ経皮吸収製剤の開発と骨粗鬆治療への有用性評価. 日本薬剤学会第 33 年会（静岡）2018.5.

144) 小林悠平、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： 創製したフライアッシュ由来ゼオライトを用いた

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Pb^{2+}およびHg^{2+}の除去技術に関する研究. 第 52 回日本水環境学会年会（北海道）2018.3.

145) 永橋瑛梨、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： 水環境保全のためのリグニンによる亜鉛イオンの除去機構の解明. 第 52 回日本水環境学会年会（北海道）2018.3

146) 川﨑直人、緒方文彦、中村武浩 ： 環境水中における窒素およびリンの回収・除去技術の開発. 第 52 回日本水環境学会年会（北海道）2018.3.

147) 緒方文彦、金原真子、中村武浩、川﨑直人 ： オゾンおよび植物バイオマス由来炭素材料の併用処理による染料の分解能. 第 52 回日本水環境学会年会（北海道）2018.3.

148) 中村武浩、吉田映子、滝田良、緒方文彦、川﨑直人、内山真伸、鍛冶利幸 ： 血管内皮細胞の増殖を強力に促進する亜鉛錯体. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

149) 緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： フェントン反応を利用した難分解性有機化合物の分解・除去. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

150) 小林悠平、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： フライアッシュ由来新規ゼオライトの諸物性評価および有害重金属との相互作用. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

151) 永橋瑛梨、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： 新規炭化処理リグニンの創製およびその亜鉛イオン吸着能. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

152) 原崇人、酒巻沙弥香、中村武浩、鍛冶利幸、山本千夏 ： 亜鉛錯体による血管内皮細胞特異的なグリコサミノグリカン合成の調節. 日本薬学会 第 138 年会 2018.3.

153) 長井紀章、岩井淑恵、川瀬七愛、坂本茜、大竹裕子、緒方文彦、川﨑直人 ： 毛根を標的とした新規薬物送達技術の開発:ナノ結晶技術はミノキシジルの発毛効果を高める.日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3. 年会講演ハイライトへ選出

154) 緒方文彦、長井紀章、中村武浩、川﨑直人 ： 骨粗鬆症の予防を指向した大学生の食習慣調査および飲料水中ミネラルが骨形成に与える影響. 第 25 回日本健康体力栄養学会大会（徳島）2018.3.

155) 川﨑直人、山城海渡、緒方文彦、多根井重晴、Siriporn B. ： 日本およびタイの大学生における体型の理想と誤認に関する調査研究. 第 25 回日本健康体力栄養学会大会（徳島）2018.3

156) 桑原明日香、中尾元紀、松尾世為子、畝佳子、覺野律、吉岡千晶、植松勇伍、緒方文彦、川﨑直人、長井紀章 ： 新規院内製剤セレン含有口腔内崩壊錠の作製と実用化に向けて. 第 14 回近畿国立病院薬剤師会学術集会（大阪）2018.3.最優秀賞

157) 長友暁史, 二宮清文, 丸本真輔, 酒井千恵, 村岡 修, 菊池 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. ブラジル生薬アンディローバ（*Carapa guianensis*）由来リモノイド成分の脂肪代謝促進作用およびその作用機序の解明. 日本農芸化学会2019年度大会（東京）, 2018.3.24-27.（国内・口頭）

158) 井上尚樹, 二宮清文, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ（*Jasminum sambac*, 花部）の成分探索. 日本農芸化学会2019年度大会（東京）, 2018.3.24-27.（国内・口頭）

159) 羅 鳳琳, 二宮清文, 柴谷華苗, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部に含まれるプレニルクマリンのアロマターゼ阻害活性. 日本農芸化学会2019年度大会（東京）, 2018.3.24-27.（国内・口頭）

160) 山本紗也, 二宮清文, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ（*Cnidium officinale*, 根茎）の新規フタリド配糖体および芳香族化合物. 日本農芸化学会2019年度大会（東京）, 2018.3.24-27.（国内・口頭）

161) 井上尚樹, 二宮清文, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ（*Jasminum sambac*, 花部）より単離した新規セコイリドイド配糖体成分の化学構造. 日本薬学会第139年会（千葉）,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

2019.3.20-23.（国内・口頭）

162) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡　修, 森川敏生. 肉豆蔻衣のインスリン様糖消費亢進活性成分の探索. 日本薬学会第139年会（千葉）, 2019.3.20-23.（国内・ポスター）

163) 二宮清文, 坂本裕介, 杉田秀美, 佐伯竣介, 宮澤聖也, 村岡　修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部含有プレニルクマリンの抗炎症作用. 日本薬学会第139年会（千葉）, 2019.3.20-23.（国内・ポスター）

164) 二宮清文, Shrestha Sarita, 長友暁史, 下田博司, 森川敏生. チャボトケイソウ (*Passiflora incarnata*) のフラボノイド成分. 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）, 2018.10.13.（国内・ポスター）

165) 二宮清文, 坂本裕介, 佐伯竣介, 宮澤聖也, 村岡　修, 森川敏生. タイ天然薬物*Mammea siamensis*由来プレニルクマリンの抗炎症作用. 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）, 2018.10.13.（国内・ポスター）

166) 二宮清文, 北村周平, 保呂奈津子, 外村奈央, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 長友暁史, 森川敏生. タイ天然薬物 king dok diao および kamlang wua thaloeng の肝細胞内中性脂肪低減作用成分の探索. 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）, 2018.10.13.（国内・ポスター）

167) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡　修, 森川敏生. メース由来ネオリグナン成分の糖消費亢進活性. 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）, 2018.10.13.（国内・ポスター）

168) 森川敏生, 杉田秀美, 村木謙一, 佐伯竣介, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡　修, 二宮清文. タイ天然薬物*Mammea siamensis*由来ゲラニルクマリンのがん細胞増殖抑制活性. 第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（長崎）, 2018.10.13-15.（国内・口頭）

169) 萬瀬貴昭, 加藤和寛, 岡崎　茜, 岡田（西田）枝里子, 今川貴仁, 二宮清文, 柳田満廣, 中村翔, 森川敏生. 延命草（*Isodon trichocarpus*, 地上部）由来テルペノイド成分のメラニン産生抑制活性. 第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（長崎）, 2018.10.13-15.（国内・口頭）

170) 長友暁史, 二宮清文, 丸本真輔, 酒井千恵, 村岡　修, 菊池　崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. ブラジル生薬アンディローバ（*Carapa guianensis*）由来リモノイド成分の糖および脂質代謝改善作用. 第62回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（長崎）, 2018.10.13-15.（国内・口頭）

171) 二宮清文, 北村周平, 外村奈央, 保呂奈津子, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 長友暁史, 森川敏生. タイ天然薬物*Goniothalamus macrophyllus*および*Anaxagorea luzonensis*からの肝細胞内中性脂肪低減作用成分の探索. 第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム（熊本）, 2018.10.7-8.（国内・ポスター）

172) 二宮清文, 羅　鳳琳, 柴谷華苗, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 石川文洋, 田邉元三, 森川敏生. タイ天然薬物*Mammea siamensis*花部クマリン成分のCYP19阻害活性. 第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム（熊本）, 2018.10.7-8.（国内・ポスター）

173) 二宮清文, 井上尚樹, 中西勇介, 吉川雅之, 村岡　修, 森川敏生. 茉莉花および胡黄連の新規イリドイド成分の構造解析. 第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム（熊本）, 2018.10.7-8.（国内・ポスター）

174) 二宮清文, 宮坂賢知, 酒井千恵, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎に含まれるフタリド成分の糖消費亢進作用. 第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム（熊本）, 2018.10.7-8.（国内・ポスター）

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

175) 森川敏生. 伝統薬物資源からの新規機能性天然物の探索. 第22回天然薬物の開発と応用シンポジウム（熊本）, 2018.10.7-8.（国内・口頭）シンポジスト

176) 田邉元三, 萬瀬貴昭, 福田友紀, 福田梨沙, 丸本真輔, 石川文洋, 二宮清文, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. *Melodorum fruticosum*から単離したButenolide類の全合成とメラニン産生抑制活性. 第60回天然有機化合物討論会（久留米）, 2018.9.26-28.（国内・ポスター）

177) 長友暁史, 二宮清文, 松本亜衣, 児玉高幸, 川上宏智, 村岡 修, 森川敏生. ローズヒップ由来*trans*-tiliroside の脂肪代謝促進作用の解析. 日本生薬学会第65回年会（広島）, 2018.9.16-17.（国内・口頭）

178) 二宮清文, 坂本裕介, 田邉元三, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物*Melodorum fruticosum*花部含有butenolide の一酸化窒素産生抑制活性. 日本生薬学会第65回年会（広島）, 2018.9.16-17.（国内・ポスター）

179) 二宮清文, 羅 鳳琳, 柴谷華苗, 杉田秀美, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物*Mammea siamensis*花部含有プレニルクマリンのアロマターゼ阻害活性. 日本生薬学会第65回年会（広島）, 2018.9.16-17.（国内・ポスター）

180) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. メース（*Myristica fragrans* Houtt., 仮種皮）含有ネオリグナン成分の糖消費促進活性. 日本生薬学会第65回年会（広島）, 2018.9.16-17.（国内・口頭）

181) 二宮清文, 赤木駿, 今野拓哉, 森川敏生. ミシマサイコ（*Bupleurum falcatum* L.）含有サポニンの抗炎症作用. 日本生薬学会 65回年会（広島）, 2018.9.16-17.（国内・ポスター）

182) 二宮清文, 井上尚樹, 柴谷華苗, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ（*Jasminum sambac*）花部の新規イリドイド配糖体成分. 日本生薬学会第65回年会（広島）, 2018.9.16-17.（国内・ポスター）

183) 二宮清文, 山本紗也, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎（*Cnidium officinale*, 根茎）の新規フタリド配糖体およびフェニルプロパノイド. 日本生薬学会第65回年会（広島）, 2018.9.16-17.（国内・ポスター）

184) 森川敏生. 生活習慣病の予防・改善に資する機能性関与成分に関する研究. 日本生薬学会65回年会（広島）, 2018.9.16-17.（国内・口頭）平成30年度日本生薬学会学術貢献賞受賞講演

185) 二宮清文, 矢田佳凜, 今野拓哉, 森川敏生. 柴胡含有サポニンの肝細胞内中性脂肪低減活性. 第35回和漢医薬学会大会（岐阜）, 2018.9.1-2.（国内・ポスター）

186) 宮坂賢知, 二宮清文, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. 肉豆蔻衣の糖消費促進活性成分. 第35回和漢医薬学会大会（岐阜）, 2018.9.1-2.（国内・ポスター）

187) 赤木淳二, 井上 誠, 荒井哲也, 山崎寛生, 二宮清文, 森川敏生. 加齢に伴う肥満症の進展に対する防風通聖散の効果. 第35回和漢医薬学会大会（岐阜）, 2018.9.1-2.（国内・ポスター）優秀発表賞受賞

188) 井上尚樹, 二宮清文, 中西勇介, 松浦豪之, 植松一貴, 村岡 修, 森川敏生. 胡黄連のコラゲナーゼおよびヒアルロニダーゼ阻害活性成分. 第35回和漢医薬学会大会（岐阜）, 2018.9.1-2.（国内・ポスター）

189) 山本紗也, 二宮清文, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎に含まれる新規フタリド配糖体の化学構造. 第35回和漢医薬学会大会（岐阜）, 2018.9.1-2.（国内・ポスター）

190) Morikawa T., Kobayashi M., Akaki J., Ninomiya K., Muraoka O., Tanabe G. Antidiabetic effects of naturally occurring thiosugar sulfoniums, neokotalanol and salacinol, from *Salacia*

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

genus plants. 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28, Tokyo, Japan), 2018.8.26-31.（国際・ポスター）

191) Ishikawa F., Jinno K., Sonoda N., Kinouchi E., Akaki J., Ninomiya K., Marumoto S., Muraoka O., Morikawa T., Tanabe G.. Highly diastereoselective synthesis of salacinol-type □-glucosidase inhibitors and evaluation of their *in vivo* □-glucosidase inhibitory activity. 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28, Tokyo, Japan), 2018.8.26-31.（国際・ポスター）

192) Ninomiya K., Kitahara M., Hori Y., Sakai C., Nagatomo A., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T. Anti-obese effect of *trans*-tiliroside. 29th International Conference on Polyphenols / 9 th Tannin Conference (ICP+TC 2018, Madison, USA), 2018.7.16-20.（国際・ポスター）

193) Ninomiya K., Miyasaka K., Hachiman I., Nishida E., Muraoka O., Morikawa T. Neolignans from aril of *Myristica fragrans* on glucose consumption-promoting activity in L6 cells. 29th International Conference on Polyphenols / 9 th Tannin Conference (ICP+TC 2018, Madison, USA), 2018.7.16-20.（国際・ポスター）

194) Morikawa T., Manse Y., Mori Y., Imagawa T., Chaipech S., Muraoka O., Ninomiya K. Synthesis of rare 7-*O*-9'-linked neolignan isolated from *Alpinia galanga* with melanogenesis inhibitory activity. 19th Tetrahedron Symposium (Riva del Garda, Italy), 2018.6.26-29.（国際・ポスター）

195) Akaki J., Arai T., Yamasaki H., Ninomiya K., Morikawa T. Effect of Kampo medicine “Bofutsushosan” on fat accumulation in aged mice treated with a high-fat diet. 第41回日本基礎老化学会大会（東京）, 2018.5.31-6.2.（国内・口頭）

196) 長友暁史, 二宮清文, 松本亜衣, 児玉高幸, 川上宏智, 村岡 修, 森川敏生. ローズヒップ由来アシル化フラボノール配糖体の糖・脂質代謝改善作用. 日本食品化学学会第 24 回総会・学術大会（東京）, 2018.5.17-18.（国内・ポスター）

197) 赤木淳二, 荒井哲也, 和田篤敬, 山崎寛生, 二宮清文, 森川敏生. 加齢に伴う内臓脂肪蓄積に対する防風通聖散の効果. 日本薬学会第138年会（金沢）, 2018.3.25-28.（国内・ポスター）

198) 二宮清文, 赤木 駿, 今野拓哉, 森川敏生. サイコ（*Bupleurum falcatum* L.）含有サポニン成分の抗 TNF-□ 作用. 日本薬学会第138年会（金沢）, 2018.3.25-28.（国内・ポスター）

199) 二宮清文, 宮坂賢知, 八幡郁子, 村岡 修, 森川敏生. メース（*Myristica fragrans* Houtt., 仮種皮）含有ネオリグナン成分の糖消費促進活性. 日本薬学会第138年会（金沢）, 2018.3.25-28.（国内・ポスター）

200) 二宮清文, 柴谷華苗, 末吉真弓, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部含有クマリン成分のアロマターゼ阻害活性. 日本薬学会第138年会（金沢）, 2018.3.25-28.（国内・ポスター）

201) 森川敏生, 村岡 修. 生活習慣病の予防・改善に資する機能性食品成分の探索. 日本薬学会第138年会（金沢）一般シンポジウム 機能性成分のマルチインテイクによる疾病予防と健康増進への貢献, 2018.3.25-28.（国内・口頭）シンポジスト

202) 宮坂賢知, 二宮清文, 二宮 与, 酒井千恵, 塩谷美幸, 森川敏生. 川芎（*Cnidium officinale*, 根茎）の糖代謝改善作用成分. 日本農芸化学会2018年度大会（名古屋）, 2018.3.15-18.（国内・口頭）

203) 菅原 碧, 二宮清文, 河端千尋, 今野拓哉, 南野 亨, 森川敏生. 釣藤鉤（*Uncaria rhynchophylla*, 鉤部）由来トリテルペン成分の神経様突起伸長作用. 日本農芸化学会2018年度大会（名古屋）, 2018.3.15-18.（国内・口頭）

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

204) 長友暁史, 二宮清文, 松本亜衣, 児玉高幸, 川上宏智, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. ローズヒップエキスおよび*trans*-tiliroside が肝細胞内脂質代謝におよぼす影響. 日本農芸化学会2018年度大会（名古屋）, 2018.3.15-18.（国内・口頭）

205) 杉田秀美, 二宮清文, 村木謙一, 佐伯竣介, Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡 修, 森川敏生. タイ天然薬物*Mammea siamensis*花部の新規プレニルクマリン成分とがん細胞増殖抑制活性. 日本農芸化学会2018年度大会（名古屋）, 2018.3.15-18.（国内・口頭）

206) 井上尚樹, 二宮清文, 柴谷華苗, 佐々木佑人, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. マツリカ（*Jasminum sambac*, 花部）のアロマターゼ阻害活性成分. 日本農芸化学会2018年度大会（名古屋）, 2018.3.15-18.（国内・口頭）

207) Yamamoto T, Kuragaki M, Inoue R, Mitamura K, Taga A : Ethyl acetate extract of maple syrup inhibited cell proliferation, migration and invasion in pancreatic cancer cells. The 49th Annual Meeting of the American Pancreatic Association (Miami Beach, USA) 2018.11.

208) 葭矢 彩加、山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳 : シアル酸オリゴマーによる胃癌細胞に対する抗腫瘍効果の検討. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10.

209) 鳥取 崚、山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳 : トマト含有アルカロイド配糖体である tomatine による膵臓癌細胞への抗腫瘍効果の検討. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10.

210) 立花 真子、山本 哲志、三田村 邦子、松川 泰治、 鹿島 康浩、多賀 淳 : アカモク由来フコイダンによる食道癌細胞への抗腫瘍効果の検討. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10.

211) 車田 奈津樹、山本 哲志、谷田 和香奈、三田村 邦子、多賀 淳 : 細胞外基質タンパク lumican による膵臓癌細胞増殖抑制機構の検討. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10.

212) Yamamoto T, Moriyama Y, Mitamura K, Taga A : Protein components of maple syrup as a potential source to develop novel anti-cancer drugs for colorectal cancer. 第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018.9.

213) 杉浦麗子:新規 ERK シグナル調節薬の発見とがん治療戦略のパラダイムシフト. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

214) 佐藤亮介、萩原加奈子、深尾亜喜良、藤原俊伸、平井晋哉、谷時雄、高崎輝恒、杉浦麗子: RNA 結合タンパク質の MAPK 依存的なリン酸化の役割 ～RNA 結合能と細胞内局在の二重制御～. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

215) 萩原加奈子、石田紘基、木下佳那子、亀岡佳則、北條志穂美、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子:ケミカルゲノミクスを用いた FTY720 感受性遺伝子の網羅的探索と ROS/カルシウムシグナルの関わり. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

216) 高崎輝恒、吉本佐紀、萩原加奈子、佐藤亮介、杉浦麗子:α シヌクレイン凝集体が引き起こす細胞障害メカニズムの解析:分裂酵母モデル生物を用いた細胞内輸送システムとの関わり. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

217) 稲荷正大、萩原加奈子、原伸樹、田中千晶、佐藤亮介、高崎輝恒、Wolf Dieter A、杉浦麗子: 分裂酵母 Pumilio の酸化ストレス応答における役割. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

218) 田原彩花、萩原加奈子、石田紘基、廣井遥、佐藤亮介、高崎輝恒、Dieter Wolf、杉浦麗子：Endosulfine ホモログ Igo1 の酸化ストレス応答における役割．2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

219) 池畑拓実、大谷夏実、萩原加奈子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子：Hsp90 と MAPK シグナル伝達経路構成因子のクロストーク機構．2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

220) 神田勇輝、犬塚夏実、松本紗希、池田智里、永井善紀、土屋葵子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子：RNA granule を介した DEAD box 型 RNA helicase Ded1 による PKC/MAPK シグナル制御機構の提唱．2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

221) 嶋田絵理香、萩原加奈子、高崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子：Ca^{2+}ホメオスタシスを介するオートファジー制御因子 Atg1 と MAPK 経路との関わり．2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

222) 窪内康二、團野紗莉、野町昭、平田多佳子、松尾一彦、中山隆志、佐藤亮介、杉浦麗子、阿部学、崎村建司、若菜茂晴、大崎博之、鴨志田伸吾、向井秀幸：PKN1 はリンパ球の細胞運動・トラフィッキングを制御する．2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）（神戸）2017 年 12 月 6～9 日

223) Sugiura R.：Chemical genetics identifies ACA-28, a 1'-acetoxychavicol acetate analogue compound, as a novel modulator of ERK MAPK signaling, which preferentially kills human melanoma cells by inducing ERK-dependent apoptosis. The 3rd Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase & The 8th Japanese Conference on Protein Phosphatase（仙台）2017 年 11 月 18～21 日

224) Kanda Y, Nagai Y, Tsuchiya K, Satoh R, Takasaki T, Sugiura R.：The DEAD box RNA helicase Ded1 negatively regulates PKC/MAPK signaling via RNA granule. The 3rd Japan-Taiwan Bilateral Conference on Protein Phosphatase & The 8th Japanese Conference on Protein Phosphatase（仙台）2017 年 11 月 18～21 日

225) Kanda Y, Matsumoto S, Inutsuka N, Ikeda C, Nagai Y, Tsuchiya K, Takasaki T, Satoh R, Sugiura R.：THE DEAD BOX RNA HELICASE DEAD1 NEGATIVELY REGULATES PKC/MAPK SIGNALING VIA RNA GRANULES. RNA Biology 2017 ~Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression~（沖縄）2017 年 11 月 13～17 日

226) 杉浦麗子、佐藤亮介、松浦一貴、萩原加奈子、神田勇輝、石川文洋、田邉元三、村岡修、高崎輝恒："キャビコール誘導体 ACA-28"は、がん細胞特異的に ERK 依存的細胞死を誘導する革新的抗がん剤シーズである．第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム（名古屋）2017 年 10 月 25～27 日

227) 嶋田絵理香、萩原加奈子、高崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子：Ca^{2+}ホメオスタシスを介するオートファジー遺伝子と MAPK シグナル経路の関わり．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017 年 10 月 14 日

228) 永井善紀、神田勇輝、松本紗希、犬塚夏実、池田智里、土屋葵子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子：MAPK シグナル制御における DEAD box 型 RNA helicase Ded1 の役割-RNA granule を介する PKC/MAPK シグナルの空間的制御メカニズム- 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017 年 10 月 14 日

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

229) 佐藤亮介、萩原加奈子、高崎輝恒、杉浦麗子：RNA 結合タンパク質の時間・空間的制御を介した MAPK シグナル調節機構-RNA 結合タンパク質の局在制御機構と創薬への応用-. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017 年 10 月 14 日

230) 田原彩花、萩原加奈子、石田紘基、廣井遥、佐藤亮介、高崎輝恒、Dieter Wolf、杉浦麗子：Endosulfine ホモログ Igo1 が酸化ストレスにどのように応答するのか-ROS シグナル応答に関わる分子のリン酸化による調節メカニズム-. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017 年 10 月 14 日

231) 萩原加奈子、亀岡佳則、北條志穂美、近重裕次、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子：S1P 受容体調節剤 FTY720 を介するシグナル伝達機構の解明-FTY720 添加のもたらす Ca^{2+}/ROS/Fe シグナルの変化と新たな生理活性-. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017 年 10 月 14 日

232) 佐藤亮介、原伸樹、萩原加奈子、高崎輝恒、杉浦麗子：RNA 結合タンパク質 Rnc1 の空間制御機構と MAPK シグナルの関わり. 酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会（東京）2017 年 9 月 11～13 日

233) 杉浦麗子、佐藤亮介、松浦一貴、萩原加奈子、神田勇輝、高崎輝恒：酵母遺伝学の創薬への応用：ERK MAPK シグナル経路（パスウェイ） 標的薬 ACA-28 の発見と新たながん治療戦略. 酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会（東京）2017 年 9 月 11～13 日

234) 原伸樹、佐藤亮介、萩原加奈子、高崎輝恒、杉浦麗子：MAPK シグナル抑制因子である RNA 結合タンパク質 Rnc1 とストレス顆粒との関係. 酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会（東京）2017 年 9 月 11～13 日

235) 嶋田絵理香、萩原加奈子、高崎輝恒、佐藤亮介、杉浦麗子：Ca^{2+}ホメオスタシスを介するオートファジー遺伝子と MAPK シグナル経路の関わり. 酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会（東京）2017 年 9 月 11～13 日

236) 永井善紀、神田勇輝、松本紗希、犬塚夏実、池田智里、土屋葵子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子：DEAD box 型 RNA ヘリケース Ded1 による MAPK シグナル抑制機構. 酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会（東京）2017 年 9 月 11～13 日

237) 田原彩花、萩原加奈子、石田紘基、廣井遥、佐藤亮介、Dieter Wolf、杉浦麗子：酸化ストレスに応答した Endosulfine ホモログ Igo1 の役割. 酵母遺伝学フォーラム第 50 回研究報告会（東京）2017 年 9 月 11～13 日

238) 松浦一貴、佐藤亮介、萩原加奈子、神田勇輝、高崎輝恒、杉浦麗子：ACA-28 による ERK MAPK シグナルを介したメラノーマ特異的細胞増殖抑制機構. 近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2017「第 7 回院生サミット」（奈良）2017 年 9 月 2 日

239) 神田勇輝、犬塚夏実、松本紗希、池田智里、永井善紀、土屋葵子、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子：DEAD box 型 RNA helicase Ded1 による PKC/MAPK シグナル制御機構の提唱. 近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2017「第 7 回院生サミット」（奈良）2017 年 9 月 2 日

240) 池畑拓実、大谷夏実、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子：Hsp90 と MAPK シグナル伝達経路構成因子のクロストーク機構. 近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2017「第 7 回院生サミット」（奈良）2017 年 9 月 2 日

241) 稲荷正大、萩原加奈子、原伸樹、田中千晶、佐藤亮介、高崎輝恒、杉浦麗子：RNA 結合タンパク質 Pumiliio とイノシトールリン脂質代謝との機能的関係. 近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2017「第 7 回院生サミット」（奈良）2017 年 9 月 2 日

242) 杉浦麗子：カルシニューリン阻害薬 FK506 を利用した MAPK シグナル制御メカニズムと創薬研

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

究：シグナル制御拠点としての RNA 顆粒の役割から新規 ERK 調整剤 ACA-28 の抗がん作用まで．第 24 回マクロライド新作用研究会講演（東京）2017 年 7 月 21～22 日

243) 佐藤亮介、萩原加奈子、深尾亜喜良、藤原俊伸、平井晋哉、谷時雄、杉浦麗子：KH 型 RNA 結合タンパク質 Rnc1 の Rae1 依存的な核外輸送を介した MAPK シグナル制御機構．第 19 回日本 RNA 学会年会（富山）2017 年 7 月 19～21 日

244) 緒方文彦、佐藤亮介、萩原加奈子、杉浦麗子、川﨑直人：メタロミクス研究をめざした細胞内金属イオン濃度の新規定量法開発．第 44 回日本毒性学会学術年会（横浜）2017 年 7 月 10～12 日

245) 杉浦麗子：酵母モデル生物とケミカルゲノミクスを用いた MAP キナーゼシグナル制御機構の解明と創薬への展開．医薬基盤研セミナー講演（大阪）2017 年 6 月 6 日

246) Satoh R, Hagihara K, Inari M, Fukao A, Fujiwara T, Hirai S, Tani T, Sugiura R.：Spatial Regulation of the KH Domain RNA-Binding Protein Rnc1 Mediated by a Crm1-Independent Nuclear Export System. 9TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2017) (Banff)、2017 年 5 月 14～19 日

247) Kanda Y, Satoh R, Matsumoto S, Ikeda C, Inutsuka N, Hagihara K, Tsujimoto S, Kita A, Sugiura R.：Skb5, an SH3 Aaptor Protein, Regulates PKC/MAPK Signaling by Controlling the Intracellular Localization of MAPKKK. 9TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2017) (Banff)、2017 年 5 月 14～19 日

248) Satoh R, Matsuura K, Hagihara K, Kita A, Tanabe G, Muraoka O, Takasaki T, Sugiura R.: Selective Killing of Human Melanoma Cancer Cells by a Novel Small Molecule Compound Identified by a Phenotypic Screen Targeting MAPK Signalling in Fission Yeast. 9TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2017) (Banff)、2017 年 5 月 14～19 日

249) Sugiura R.：Combating Cancer with a Powerful Chemical Genetics Approach and Model Systems. McGill University seminar（Montreal）、2017 年 5 月 15 日

250) 島田紘明, 橋本凌汰, 青木 彩, 東田千代, 川瀬篤史, 岩城正宏: 15-PGDH および OATP2A1 の発現変動は肝障害時の肝組織中 PGE_2 量を調節する．日本薬物動態学会第 32 回年会（東京）2017.11.

251) 14) 橋本凌汰, 島田紘明, 東田千代, 青木 彩, 川瀬篤史, 岩城正宏: 薬物誘発性肝障害に伴う肝プロスタグランジン E_2 動態変動．第 59 回日本脂質生化学会（京都）2017.6.

252) 15) Iwaki M., Ogiso T., Shimada H., Kawase A.: Effect of hepatic and renal functions of pharmacokinetics of naproxen in guinea pigs: acyl glucuronide concentration and irreversible binding to plasma protein. PSWC2017 (Stockholm) 2017.5.

253) 16) Shimada H., Kawase A., Ogiso T., Iwaki M.: Correlation between formation of glucuronide metabolite and covalent protein adducts of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. PSWC2017 (Stockholm) 2017.5.

254) 貞廣暁利, 深尾亜喜良, 竹内理, 藤原俊伸：Poliovirus の組織特異的増殖を生み出す IRES 依存的翻訳機構の解明．生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017（神戸）2017.12.

255) 貞廣暁利, 小坂実央, 深尾亜喜良, 竹内理, 藤原俊伸：A 型肝炎ウイルスの細胞種特異性を生み出す IRES 依存的翻訳制御機構の解析．生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017（神戸）2017.12.

256) 坂村由梨佳, 友廣拓生, 大塚衆志, 深尾亜喜良, 船上仁範, 鈴木亨, 山本雅, 藤原俊伸：哺

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

乳類における miRNA による翻訳抑制機構の解明. 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017（神戸） 2017.12.

257) 武知美和, 大塚衆志, 深尾亜喜良, 船上仁範, 藤原俊伸:BRF1 による mRNA 分解と共役した翻訳抑制機構の解析. 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017（神戸） 2017.12.

258) Toshinobu Fujiwara: ZFP36L1 represses translation initiation independently of deadenylation mediated by AU-Rich elements. Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression（OIST） 2017.11.

259) Hiroshi Otsuka, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Toshinobu Fujiwara: Elucidation of elementary processes in which RNA-binding protein HuD stimulates the cap-poly(A) dependent translation. Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression（OIST） 2017.11.

260) Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Toshinobu Fujiwara : Mysterious eukaryotic translation initiation factor eIF4H. Cutting Edge Developments in RNA Biology for the Control of Gene Expression（OIST） 2017.11.

261) Toshinobu Fujiwara: ZFP36L1 represses translation initiation independently of deadenylation mediated by AU-Rich elements. Protein Synthesis and Translational Control（ドイツ） 2017.9.

262) Hiroshi Otsuka, Akira Fukao, Toshinobu Fujiwara: Elucidation of elementary processes in which RNA-binding protein HuD stimulates the cap-poly(A) dependent translation. Protein Synthesis and Translational Control（ドイツ） 2017.9.

263) 坂村由梨佳, 友廣拓生, 大塚衆志, 深尾亜喜良, 船上仁範, 鈴木亨, 山本雅, 藤原俊伸:哺乳類における miRNA による翻訳抑制機構の解明. 第 19 回日本 RNA 学会年会（富山） 2017.7.

264) 大塚衆志, 武知美和, 深尾亜喜良, 船上仁範, 藤原俊伸:BRF1 による mRNA 分解と共役した翻訳抑制機構の解析. 第 19 回日本 RNA 学会年会（富山） 2017.7.

265) 西阪皓理, 松木香菜子, 大塚衆志, 深尾亜喜良, 船上仁範, 藤原俊伸:ARE 結合タンパク質 AUF1 による遺伝子発現制御機構の解析. 第 19 回日本 RNA 学会年会（富山） 2017.7.

266) 深尾亜喜良, 友廣拓生, 大塚衆志, 青山智彦, 船上仁範, 足達俊吾, 夏目徹, 藤原俊伸:*in vitro* 翻訳システムを用いた miRNA による翻訳制御分子機構の解析. 第 19 回日本 RNA 学会年会（富山） 2017.7.

267) 山本佐知雄、岡田風花、木下充弘、鈴木茂生:4 級アンモニウム化光重合性アクリルアミドゲルを用いる陽イオン性試料のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発. 第 37 回キャピラリー電気泳動シンポジウム（宮城）2017.11

268) Yamamoto S, Kinoshita M, Suzuki S : HPLC separation of 8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid labeled N-glycans released from glycoproteins using tetrazole functional HILIC column. 46th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques(Korea, Jeju) 2017.11

269) Suzuki S, Yamamoto S, Kinoshita M : In-capillary lectin-binding and exoglycosidase digestion capillary electrophoresis for profiling glycoprotein glycans. 46th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques(Korea, Jeju) 2017.11

270) 姫野美幸、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ： 光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化ペプチドのオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2017.10

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

271) 中住智典、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:8-Aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid 標識化ガン細胞由来糖鎖の構造解析. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2017.10

272) 矢野祥子、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:PDMS 製マイクロチップと強酸性アクリルアミドゲルを用いるオンライン試料濃縮法の開発. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）ポスター発表 2017.10

273) 岡田風花、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:4 級アンモニウム化光重合性アクリルアミドゲルを用いる陽イオン性試料のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2017.10

274) 山本佐知雄、 中住智典、 木下充弘、 鈴木茂生 ： 部分導入キャピラリー電気泳動法を用いるガン細胞由来糖鎖の解析. 分析化学会第 66 年会（東京）2017.9

275) 山本佐知雄、植田麻希、葛西優貴、木下充弘、鈴木茂生 ： 酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発. 第 30 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（東京）2017.8

276) 姫野美幸、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ： 光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化ペプチドのオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発. 第 30 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（東京）2017.8

277) 鈴木茂生、山上眞、松井友理恵、木下充弘、山本佐知雄 ： 部分導入キャピラリー電気泳動による糖タンパク質糖鎖の in-capillary エキソグリコシダーゼ消化. 第 30 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（東京）2017.8

278) 姫野美幸、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ： 光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化ペプチドのオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発. 日本分析化学会近畿支部 第 11 回夏季セミナー（兵庫）2017.8

279) 矢野祥子、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:PDMS 製マイクロチップと強酸性アクリルアミドゲルを用いるオンライン試料濃縮法の開発. 日本分析化学会近畿支部 第 11 回夏季セミナー（兵庫）2017.8

280) 山本佐知雄 ： 糖タンパク質糖鎖の高感度かつ網羅的な解析技術の開発. 第 77 回分析化学討論会講演（京都）2017.5

281) 露口 正人、平澤 明、仲庭 哲津子、櫻井 淳史、仲西 功、木下 誉富 ： CK 2a1-hematein の結合を変化させる間接的要因、2017 年度 日本蛋白質科学会年会 （仙台）2017.5.

282) 中川 愛理、吉岡 賢司、露口 正人、木下 誉富、中村 真也、西脇 敬二、仲西 功 ： プリン骨格を有する化合物をシードとする新規 CK2 阻害剤の構造活性相関研究、日本薬学会近畿支部大会 （神戸） 2017.10.

283) 露口 正人, 仲西 功, 木下 誉富 :ATP 部位及びアロステリック部位に結合するCK2α1 阻害剤、平成 29 年度日本結晶学会年会 （広島） 2017.11.

284) Muraoka O, Tanabe G, Morikawa T, Nakamura S, Nakanishi I, Yoshikawa M : Salacinol, a potent α-glucosidase inhibitor from Ayurvedic traditional medicine “Salacia” as a lead for anti-diabetic agents. The 15th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama (Japan) 2017.11.

285) 中尾元紀、土江亜季、松尾世為子、畝佳子、覺野律、吉岡千晶、植松勇伍、緒方文彦、川崎直人、長井紀章 ： 新規院内製剤セレン含有口腔内崩壊錠の作製とその評価. 第 27 回日本医療薬学年会（千葉）2017.11. 優秀演題候補

286) 緒方文彦、假屋幸音、中村武浩、川﨑直人 ： Fe-Mg 系層複水酸化物に対する無機態窒素の

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

吸着機構に関する研究. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2017.10.

287) 小林悠平、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： アルカリ水熱処理により創製したフライアッシュ由来ゼオライトへの鉛イオンおよび水銀イオンの吸着能. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2017.10. 優秀ポスター賞受賞

288) 植田絵里美、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： 粘土鉱物の物理化学的性質と染料除去との関連性. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2017.10.

289) 永橋瑛梨、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： 炭化処理したリグニンへの亜鉛の吸着挙動. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2017.10.

290) 岩井淑恵、川瀬七愛、大竹裕子、緒方文彦、川﨑直人 ： 頭皮に優しい発毛剤の開発:ミノキシジルとナノ結晶化技術の融合. 第 76 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2017.10.

291) 川﨑直人、緒方文彦、中村武浩 ： 毛髪中のミネラル濃度の測定による健康指標への適用. 第 76 回日本公衆衛生学会総会（兵庫）2017.10.

292) 植松勇伍、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： バジルシードによるストロンチウム及びセシウムイオンの吸着能. フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー（仙台）2017.9. 新人賞候補者プレゼンテーション

293) 小林悠平、緒方文彦、中村武浩、永橋瑛梨、川﨑直人 ： アルカリ水熱処理により創製したフライアッシュ由来ゼオライトへの鉛イオン吸着能. フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー（仙台）2017.9.

294) 永橋瑛梨、緒方文彦、中村武浩、小林悠平、川﨑直人 ： フェノール性の天然高分子化合物による亜鉛の吸着能. フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー（仙台）2017.9.

295) 山城海渡、緒方文彦、中村武浩、川﨑直人 ： 見た目のアンチエイジングのための毛髪中ミネラル濃度の適用に関する研究. フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー（仙台）2017.9.

296) 中村武浩、吉田映子、滝田　良、緒方文彦、川﨑直人、内山真伸、鍛冶利幸 ： 血管内皮細胞の増殖を強力に促進する亜鉛錯体. フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー（仙台）2017.9.

297) 緒方文彦、川上真理奈、中村武浩、川﨑直人 ： 新規 Fe-Mg 型ハイドロタルサイトによるタングステンの吸着能. フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー（仙台）2017.9.

298) 川﨑直人、緒方文彦、山城海渡 ： 毛髪中ミネラル濃度と疾病ならびに生活習慣との関連性. 第 44 回日本毒性学会学術年会（横浜）2017.7.

299) 中村武浩、吉田映子、滝田　良、内山真伸、鍛冶利幸 ： 血管内皮細胞の増殖を強力に促進する有機-無機ハイブリッド分子. 第 44 回日本毒性学会学術年会 2017.7.

300) 山西弘城、荒川剛、奥村博司、緒方文彦、稲垣昌代、伊藤哲夫 ： 放射性セシウム吸着ブロックの開発とその適用に関する検討. 日本保健物理学会第 50 回研究発表会（大分）2017.6.

301) 原　崇人、中村武浩、松崎紘佳、吉田映子、山本千夏、鍛冶利幸 ： 亜鉛錯体を用いた内皮細胞シンデカン-4 の新規発現調節機構の解析. 第 44 回日本毒性学会学術年会 2017.7.

302) 川﨑直人、山城海渡、緒方文彦 ： 毛髪中の金属濃度測定による花粉症発症の予測に関する研究. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3. 講演ハイライトに掲載

303) 緒方文彦、東剛志（オーガナイザー） ： 医薬品による環境汚染問題―実態・生態影響・浄化技術―（一般シンポジウム） 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

304) 緒方文彦、林 友典、平田敦士、能登啓介、松岡 寛、川﨑直人 ： 簡易懸濁法適用時における NaCl の影響およびチューブ通過性に関する基礎研究. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

305) 長井紀章、真野裕、船上仁範、緒方文彦、伊藤吉将、後藤和子、川﨑直人 ： 納豆による高血圧予防効果の解明:納豆菌酵素発酵代謝物は本態性高血圧の発症を抑制する. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

306) 西村哲治、鈴木俊也、川元達彦、小林 浩、高木総吉、森田久男、石橋融子、川﨑直人、北村壽朗 ： 環境試験法 水質試験法 アルデヒド類. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

307) 安田明日香、松谷定、五十嵐健祐、阿部真也、吉町昌子、川﨑直人、後藤輝明 ： 尿糖試験紙実施による生活習慣の意識変化. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

308) 緒方文彦、戸田徳、大谷昌司、川﨑直人 ： ポリエチレンテレフタラートを用いたニッケル-コバルト複合水酸化物の造粒およびそのリン酸イオン吸着能. 第 51 回日本水環境学会年会（熊本）2017.3.

309) 二宮清文, 酒井千恵, 丸本真輔, 長友暁史, 村岡 修, 菊池 崇, 山田剛司, 田中麗子, 森川敏生. アンディローバ（*Carapa guianensis*）含有リモノイド成分の脂肪性肝炎抑制作用. 第7回食品薬学シンポジウム（京都）, 2017.10.28-29.（国内・ポスター）

310) 森川敏生, 八幡郁子, 松尾一彦, 西田枝里子, 二宮清文, 義江 修, 村岡 修, 中山隆志. メース（*Myristica fragrans*, 仮種皮）のケモカイン受容体 CCR3 アンタゴニスト様作用を指標とした抗アレルギー作用成分の探索. 第7回食品薬学シンポジウム（京都）, 2017.10.28-29.（国内・ポスター）

311) 二宮清文, 森川敏生. 西洋ハーブからの肝脂肪低減を介した生活習慣病予防改善物質の探索. 第7回食品薬学シンポジウム（京都）, 2017.10.28-29.（国内・口頭）シンポジスト

312) 石川文洋, 神農佳澄, 薗田直樹, 木内恵理, 赤木淳二, 二宮清文, 村岡 修, 吉川雅之, 森川敏生, 田邉元三. 天然薬物 “サラシア” 由来サラシノール類縁体のジアステレオ選択的合成及び *in vivo* □-グルコシダーゼ阻害活性評価. 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム（名古屋）, 2017.10.25-27.（国内・ポスター）

313) 二宮清文, 山本紗也, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ（*Cnidium officinale*, 根茎）の新規芳香族化合物. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）, 2017.10.14.（国内・ポスター）

314) 二宮清文, 西田文香, 甕 千明, 奥川修平, 吉川雅之, 村岡 修, 森川敏生. 茶花に含まれるアシル化トリテルペンサポニンのヒト消化管由来がん細胞に対する細胞増殖抑制活性. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）, 2017.10.14.（国内・ポスター）

315) 二宮清文, 井上尚樹, 佐々木佑人, 森川敏生. マツリカ（*Jasminum sambac*, 花部）の新規イリドイド配糖体成分. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）, 2017.10.14.（国内・ポスター）

316) 二宮清文, 森 裕樹, 萬瀬貴昭, 今川貴仁, 村岡 修, 森川敏生. *Alpinia galanga* 由来フェニルプロパノイドメラニン産生抑制活性とその構造活性相関. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）, 2017.10.14.（国内・ポスター）

317) 平 徳久, 勝山雄志, 吉岡正人, 村岡 修, 森川敏生. アスコルビン酸誘導体のメラニン産生抑制活性. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）, 2017.10.14.（国内・口頭）

318) 二宮清文, 長友暁史, 岳 誉泰, 三木芳信, 平 徳久, 堀佑一郎, 北原潤美, 村岡 修, 森川敏生. アシル化フラボノール配糖体の肝細胞における糖・脂質代謝改善作用および構造活性相関. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）, 2017.10.14.（国内・口頭）

319) 二宮清文, 宮坂賢知, 塩谷美幸, 山本紗也, 森川敏生. センキュウ（*Cnidium officinale*, 根茎）の糖消費促進活性成分の探索. 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）, 2017.10.14.（国内・ポスター）

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

320) 二宮清文, 二宮　与, 酒井千恵, 萬瀬貴昭, 村岡　修, 森川敏生. 漢薬コウズクの肝細胞内中性脂肪低減活性成分. 第38回日本肥満学会（大阪）, 2017.10.7-8.（国内・ポスター）

321) 萬瀬貴昭, 二宮清文, 西　亮介, 今川貴仁, Saowanee Chaipech, 村岡　修, 森川敏生. *Alpinia galanga* から単離した新規 7-*O*-9' 結合型ネオリグナンの構造とメラニン産生抑制活性. 第59回天然有機化合物討論会（札幌）, 2017.9.20-22.（国内・ポスター）

322) 石川文洋, 神農佳澄, 薗田直樹, 木内恵里, 赤木淳二, 二宮清文, 村岡　修, 吉川雅之, 森川敏生, 田邉元三. アーユルベーダ天然薬物 “サラシア” 由来スルホニウム塩類のジアステレオ選択的合成及び *in vivo* □-グルコシダーゼ阻害活性評価. 第59回天然有機化合物討論会（札幌）, 2017.9.20-22.（国内・ポスター）

323) 平　徳久, 勝山雄志, 吉岡正人, 村岡　修, 森川敏生. アルキルグリセリルアスコルビン酸のチロシナーゼ関連タンパク発現阻害によるメラニン産生抑制活性. 日本生薬学会第64回年会（千葉）, 2017.9.9-10.（国内・ポスター）

324) 長友暁史, 西田典永, 吉川雅之, 村岡　修, 二宮清文, 森川敏生. ローズヒップエキスおよび *trans*-tiliroside の脂肪蓄積抑制作用. 日本生薬学会第64回年会（千葉）, 2017.9.9-10.（国内・ポスター）

325) 萬瀬貴昭, 田邉元三, 二宮清文, 今川貴仁, 安藤恵里, 福田梨沙, 福田友紀, 石川文洋, 村岡　修, 森川敏生. タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 含有 butenolide 類のメラニン産生抑制活性. 日本生薬学会第64回年会（千葉）, 2017.9.9-10.（国内・口頭）

326) 奥川修平, 二宮清文, 西田文香, 甕　千明, 北川仁一朗, 吉川雅之, 村岡　修, 森川敏生. 茶花含有サポニンのヒト消化管由来がん細胞増殖抑制活性とその構造活性相関. 日本生薬学会第64回年会（千葉）, 2017.9.9-10.（国内・口頭）

327) 二宮清文, 宮坂賢知, 塩谷美幸, 二宮　与, 酒井千恵, 森川敏生. 川芎の耐糖能改善作用成分. 日本生薬学会第64回年会（千葉）, 2017.9.9-10.（国内・口頭）

328) 島田紘明, 卜部裕一, 岡本雄平, 川瀬篤史, 李　征, 森川敏生, 村岡　修, 岩城正宏. カンカニクジュヨウ中主成分エキナコシド, アクテオシドのグルコース/Na^+共輸送トランスポーター阻害作用. 日本生薬学会第64回年会（千葉）, 2017.9.9-10.（国内・口頭）

329) 二宮清文, 奥川修平, 川口泰生, 吉川雅之, 村岡　修, 森川敏生. 国産蓮花（*Nelumbo nucifera*, 花部）の開花度による含有アルカロイド成分の変動. 日本生薬学会第64回年会（千葉）, 2017.9.9-10.（国内・ポスター）

330) 森川敏生, 福井裕介, 長友暁史, 阪本千夏, 芝坂　彩, 村岡修, 二宮清文. マテ（*Ilex paraguariensis*）葉部の血中中性脂肪上昇抑制活性成分. 日本生薬学会第64回年会（千葉）, 2017.9.9-10.（国内・ポスター）

331) 川口泰生, 奥川修平, 二宮清文, 吉川雅之, 村岡　修, 森川敏生. 佐賀県産蓮（*Nelumbo nucifera*）花部の開花状況による含有アルカロイドの成分変動. 第34回和漢医薬学会大会（福岡）, 2017.8.26-27.（国内・ポスター）

332) 宮坂賢知, 二宮清文, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ（*Cnidium officinale*, 根茎）の糖消費促進活性成分の探索. 第34回和漢医薬学会大会（福岡）, 2017.8.26-27.（国内・ポスター）

333) 二宮清文, 二宮　与, 酒井千恵, 塩谷美幸, 森川敏生. センキュウ（*Cnidium officinale*, 根茎）の耐糖能改善作用成分の探索. 第34回和漢医薬学会大会（福岡）, 2017.8.26-27.（国内・口頭）

334) 萬瀬貴昭, 二宮清文, 加藤和寛, 楢崎紘生, 岡田枝里子, 山野友希, 柳田満廣, 要　欣志, 中村　翔, 森川敏生. 延命草（*Isodon trichocarpus*, 地上部）含有成分enmeinのヒト毛乳頭細

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

胞増殖促進作用. 第34回和漢医薬学会大会（福岡）, 2017.8.26-27.（国内・ポスター）

335) 長友暁史, 西田典永, 田中（東）幸雅, 吉川雅之, 村岡　修, 二宮清文, 森川敏生. ローズヒップエキスおよび*trans*-tiliroside の肝内脂肪低減作用. 第17回日本抗加齢医学会総会（東京）, 2017.6.2-4.（国内・口頭）

336) 長友暁史, 西田典永, 吉川雅之, 村岡　修, 二宮清文, 森川敏生. 機能性食品素材ローズヒップエキスの有効性および安全性評価. 日本食品化学学会第23回総会・学術大会（三重）, 2017.6.1-2.（国内・口頭）

337) 小林正和, 赤木淳二, 山口康代, 山崎寛生, 森川敏生, 吉川雅之, 村岡　修, 絵本正憲. 耐糖能異常者におけるサラシアエキス配合食品による食後血糖低下作用 ～持続血糖モニターを用いたクロスオーバー試験～. 第71回日本栄養・食糧学会大会（沖縄）, 2017.5.19-20.（国内・ポスター）

338) 長友暁史, 西田典永, 田中（東）幸雅, 吉川雅之, 村岡　修, 二宮清文, 森川敏生. ローズヒップエキスおよび*trans*-tiliroside の肝細胞内中性脂肪代謝促進作用. 第71回日本栄養・食糧学会大会（沖縄）, 2017.5.19-20.（国内・ポスター）

339) Yamamoto T, Mitamura K, Taga A : The effect of cyclophilin A on cell invasion of colorectal cancer cells. 22nd World Congress on Advances in Oncology and 20th International Symposium on Molecular Medicine (Athene, Greece) 2017.10.

340) Kubota C, Yamamoto T, Taga A : The effect of maple syrup extract on cell proliferation of malignant melanoma cells. 22nd World Congress on Advances in Oncology and 20th International Symposium on Molecular Medicine (Athene, Greece) 2017.10.

341) 山本 哲志、谷田 和香奈、橋本 知樹、三田村 邦子、多賀 淳 : 細胞外基質 Lumican の発現抑制による新規膵臓癌細胞増殖抑制法の開発. 日本薬学会第 137 年会（仙台） 2017.3.

342) 難波佑輔、中村 真也、木下誉富、仲西 功:バーチャルスクリーニング法により得られた化合物の結合様式の妥当性の評価. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

343) 西脇 敬二、出口貴浩、大東可苗、畑悠佑、中村 真也、村田和也、松田秀秋、仲西 功: Hydroxychavicol をシードとした XO 阻害化合物の探索研究. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

344) 二宮清文、宮澤聖也、尾関快天、松尾菜都子、村岡　修、菊池　崇、山田剛司、田中麗子、森川敏生:ブラジル生薬 *Carapa guianensis* 含有リモノイド成分の肝保護作用. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

345) 二宮清文、甕　千明、西田文香、奥川修平、北川仁一朗、吉川雅之、村岡　修、森川敏生: Chakasaponin 類のヒト消化管由来がん細胞に対する細胞増殖抑制活性の構造活性相関. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

346) 長友暁史、西田典永、田中（東）幸雅、吉川雅之、村岡　修、二宮清文、森川敏生:ローズヒップエキス含有成分の肝細胞内中性脂肪代謝促進作用. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

347) 田邉元三、森川敏生、福田梨沙、福田友紀、萬瀬貴昭、二宮清文、松本朋子、眞野みのり、松田久司、村岡　修:タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 由来 NO 産生抑制活性 Butenolide 類の合成およびその活性評価. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

348) 平　徳久、勝山雄志、吉岡正人、村岡　修、森川敏生:アルキルグリセリルアスコルビン酸誘導体の分子構造とメラニン産生抑制作用. 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017.3.

349) 二宮清文、加藤和寛、萬瀬貴昭、今川貴仁、松本　拓、岡崎　茜、岡田枝里子、要　欣志、中

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

村　翔、森川敏生：延命草 (*Isodon trichocarpus*, 地上部) 含有ジテルペノイド成分のメラニン産生抑制活性. 日本農芸化学会 2017 年度大会（京都）2017.3.

350) 萬瀬貴昭、安藤恵里、田邉元三、福田梨沙、福田友紀、筒井　望、三宅史織、中屋友紀子、山添晶子、松本朋子、松田久司、二宮清文、村岡　修、森川敏生：タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 由来成分の NO 産生抑制活性および全合成. 日本農芸化学会 2017 年度大会（京都）2017.3.

351) 奥川修平、北川仁一朗、甕　千明、田邉元三、亀井惟頼、二宮清文、吉川雅之、村岡　修、森川敏生：蓮花 (*Nelumbo nucifera*, 花部) 含有メラニン産生抑制アルカロイド成分を指標とした品質評価. 日本農芸化学会 2017 年度大会（京都）2017.3.

352) 二宮清文、柴谷華苗、田邉元三、筒井　望、Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡　修、森川敏生：タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部のアロマターゼ阻害活性. 日本農芸化学会 2017 年度大会（京都）2017.3.

353) 中村光、柳綾沙美、森下かんな、前川智弘：トリメチルシリルアジドを用いた転位による1,5-二置換テトラゾールの合成. 日本薬学会第137年会（仙台） 2017.3.

354) 中村光、今宮彰良、坂井田楓、三木康義、前川智弘：超原子価ヨウ素試薬による転位を利用した3-アシルベンゾフランの合成. 日本薬学会第137年会（仙台） 2017.3.

355) 山本佐知雄、植田麻希、葛西優貴、木下充弘、鈴木茂生：酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発. 日本薬学会第137年会（宮城）2017.3.

356) Satoh R., Kita A., Hagihara K., Sugiura R.：RNA granules: Signaling hubs and therapeutic targets for cancer therapy. 第 39 回日本分子生物学会年会（横浜）2016.11.（シンポジウム）

357) 佐藤亮介、別府梨沙、喜多綾子、石原慶一、杉浦麗子：ダウン症関連遺伝子 RCAN1 は酸化ストレス応答シグナル伝達経路を制御する. 第 39 回日本分子生物学会年会（横浜）2016.11.（シンポジウム）

358) 永井敢、小林彩保、佐藤亮介、杉浦麗子、伊藤隆、三島正規：溶液 NMR 法を用いた長距離情報の取得による RNA 結合性タンパク質 Nrd1 のドメイン間配向の決定. 第 39 回日本分子生物学会年会（横浜）2016.11.

359) 萩原加奈子、石田紘基、木下佳那子、喜多綾子、佐藤亮介、近重裕次、益子　高、松野純男、千葉健治、杉浦麗子：S1P 受容体調節剤 FTY720 を介する遺伝子発現プロファイリングの網羅的解析と鉄代謝機構の関わり. 第 39 回日本分子生物学会年会（横浜）2016.11.

360) Sugiura R.：Applying Kinase-Phosphatase Interplay in Ca^{2+} Signaing for Cancer Therapeutics: A pas de deux. the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics (Osaka)2016.10.（シンポジウム）

361) Kanda Y., Satoh R., Matsumoto S., Ikeda C., Inutsuka N., Hagihara K., Tsujimoto S., Kita A., Sugiura R.：Skb5, an SH3 adaptor protein, regulates PKC/MAPK signaling via spatial regulation of MAPKKK. the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics (Osaka)2016.10.

362) Satoh R., Matsuura K., Hagihara K., Tsuchimoto N., Hyodo Y., Kita A., Muraoka O., Tanabe G., Sugiura R. : Anticancer-drug screening utilizing fission yeast genetics identified Acremomannolipin A, a Calcium signalling modulator with anti-tumor activity. the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics(Osaka)2016.10.

363) Kawase A., Nimura N., Yamashita M., Ono Y., Kubouchi K., Sawada N., Shimada H., Satoh R., Kita A., Mukai H., Iwaki M., Sugiura R.：Preoin kinase N (PKN) family-dipendent regulation of hepatic cytochrome P450 2C and metabolic profile analysis in PKN mutant mice through targeted metabolomics by LC-MS/MS. the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics(Osaka)2016.10.

364) Ikehata T., Satoh R., Kita A., Sugiura R.：Mutaion and Inhibition of Hsp90 affects stress granule assembly and MAPK signaling. ~Implications of anti-cancer mechanisms of Geldanamycin~ the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics(Osaka)2016.10.

365) Ikeda C., Kanda Y., Satoh R., Matsumoto S., Inutsuka N., Hagihara K., Tsujimoto S., Kita A., Sugiura R.：Skb5, an SH3 domain adaptor protein, plays a regulatory role in the PKC/MAPK signaling pathway by controlling the intracellular localization of the MAPKKK Mkh1. the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics(Osaka)2016.10.「革新がんゲノム」優秀ポスター発表賞受賞

366) Hagihara K., Ishida K., Kinoshita K., Satoh R., Kita A., Sugiura R.：Global gene expression profiling reveals unexpected spectrum of effects of a novel immune modulator FTY720. ~Possible involvement of iron homeostasis as an antitumor property of FTY720~the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics(Osaka)2016.10.

367) Matsuura K., Satoh R., Hagihara K., Tsuchimoto N., Hyodo Y., Kita A., Tanabe., Muraoka O., Sugiura R.：Anti-cancer drug discovery using fission yeast genetics identified a novel analog of 1'-Acetoxychavicol Acetate (ACA) with a potent anti-tumor activity against human melanoma cells. the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics(Osaka)2016.10.

368) Inari M., Satoh R., Kimura Y., Hagihara K., Kitai Y., Ishida K., Hiroi H., Kita A., Wolf D., Sugiura R.：Functional Analysis of the Puf family RNA-binding protein Pumilio in stress responses and the inositol phospholipid signaling pathway. the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics(Osaka)2016.10.「革新がんゲノム」優秀ポスター発表賞受賞

369) Ogata F., Satoh R., Kita A., Sugiura R., Kawasaki N.：Evaluation of the measurement method of intracellular calcium ion concentration in fission yeast. the 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics(Osaka)2016.10.

370) Kita A., Minamibayashi A., Yamazaki M., Hagihara K., Satoh R., Sugiura R.：A Genome-wide Sreen Reveals Genes Involved in Calcium Signaling and Glycosylation for Tolerance to SKB (Sugiura Kagoubutsu B), a Novel Glycolipid with Potent Anti-tubor Activity. the 12th

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics(Osaka)2016.10.

371) 佐藤亮介、萩原加奈子、稲荷正大、池畑拓実、喜多綾子、杉浦麗子：RNA 結合蛋白質 Rnc1 の局在解析から見えてきた MAPK シグナルの制御機構．酵母遺伝学フォーラム第 49 回研究報告会（神戸）2016.9.

372) 萩原加奈子、石田紘基、木下佳那子、喜多綾子、佐藤亮介、近重裕次、益子　高、松野純男、千葉健治、杉浦麗子：S1P 受容体調節剤 FTY720 を介するシグナル伝達機構の解明．酵母遺伝学フォーラム第 49 回研究報告会（神戸）2016.9.

373) 池畑拓実、岡山杏奈、佐藤亮介、萩原加奈子、喜多綾子、杉浦麗子：分裂酵母を用いた Calcineurin と Calcipressin の局在制御機構の解析．酵母遺伝学フォーラム第 49 回研究報告会（神戸）2016.9.

374) 池田智里、神田勇輝、佐藤亮介、松本紗希、犬塚夏実、萩原加奈子、松野純男、喜多綾子、杉浦麗子：SH3 アダプターSkb5 は MAPKKK の細胞内局在を制御することで Pmk1 MAPK シグナルを抑制する．酵母遺伝学フォーラム第 49 回研究報告会（神戸）2016.9.

375) 稲荷正大、佐藤亮介、萩原加奈子、廣井遥、北井佑樹、石田紘基、Dieter Wolf、喜多綾子、杉浦麗子：RNA 結合タンパク質 Pumilio と PI4,5P2 シグナルの遺伝学的関わり．酵母遺伝学フォーラム第 49 回研究報告会（神戸）2016.9.

376) Satoh R., Kita A., Sugiura R.：Spatial Regulation of RNA-binding Proteins via Stress Granule Formation by Signaling Pathways. The RNA Society of Japan 18th Annual Meeting & the 21th Annual Meeting of the RNA Society (RNA 2016 Kyoto) (Kyoto)2016.6.

377) Sugiura R.：RNA granules: Signaling habs and therapeutic targets for cancer therapy. The RNA Society of Japan 18th Annual Meeting & the 21th Annual Meeting of the RNA Society (RNA 2016 Kyoto) (Kyoto)2016.6.

378) 杉浦麗子、喜多綾子、萩原加奈子、池畑拓実、稲荷正大、佐藤亮介：シグナル伝達拠点としての RNA granule の機能解析と創薬への応用．第 1 回 RNA 顆粒/RNA タンパク質複合体研究会（岡崎）2016.7.

379) 池畑拓実、岡山杏奈、佐藤亮介、萩原加奈子、喜多綾子、杉浦麗子：Calcineurin 抑制因子 Calcipressin の stress granule 移行に関わる領域と Calcineurin シグナルに与える役割の解析．第 1 回 RNA 顆粒/RNA タンパク質複合体研究会（岡崎）2016.7.

380) 稲荷正大、佐藤亮介、萩原加奈子、廣井遥、北井佑樹、石田紘基、Dieter Wolf、喜多綾子、杉浦麗子：RNA 結合タンパク質 Pumilio とイノシトールリン脂質経路のストレス応答における役割の解析．第 1 回 RNA 顆粒/RNA タンパク質複合体研究会（岡崎）2016.7.

381) 喜多綾子、神田勇輝、松本紗希、犬塚夏実、池田智里、佐藤亮介、土井章、杉浦麗子：RNA granule の構成因子を介した PKC シグナル制御メカニズムの解析．第 1 回 RNA 顆粒/RNA タンパク質複合体研究会（岡崎）2016.7.

382) 佐藤亮介、萩原加奈子、池畑拓実、稲荷正大、喜多綾子、杉浦麗子：RNA 結合蛋白質のリン酸化は Stress granule の形成を調節する．第 1 回 RNA 顆粒/RNA タンパク質複合体研究会（岡崎）2016.7.

383) Nakamura S., Sakurai A., Kinoshita T., Nakanishi I.：Different binding modes of apigenin in homologous proteins, human CK2α and maize CK2α. 21st EuroQSAR (Verona, Italy)2016.9.

384) Nakanishi I., Namba Y., Nakamura S., Kinoshita T.：Evaluation of predicted binding structures of virtual screening hit compounds. 21st EuroQSAR (Verona, Italy)2016.9.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

385) Tsuyuguchi M., Nakaniwa T., Nakanishi I, Kinoshita T.: Crystal structure of CK2α2 in the new crystal form. 8th International Conference on Protein Kinase CK2(Homburg, Germany)2016.9.

386) 中村 真也、木村翔拓、北吉 駿、仲西 功: Solvent Dipole Ordering の創薬への応用研究. 第 10 回分子科学討論会（神戸）2016.9.

387) 露口正人、平澤 明、仲庭哲津子、櫻井淳史、仲西 功、木下誉富: His160 のコンホメーション変化と hematein による ATP 非拮抗型 CK2α1 阻害の関係. 第 16 回日本蛋白質科学会年会（福岡）2016.6.

388) 露口正人、平澤 明、櫻井淳史、仲西 功、木下誉富: 高選択性阻害剤の創出を目指した CK2a1 および CK2a2 の構造解析. 第 5 回バイオメディカルフォーラム（大阪）2016.2.

389) Kawasaki N., Ogata F.: Decreasing carbon dioxide emmision by conversion of biomass to water treatments adsorbents, International Conference on Chemistry and Environmental Science Research 2016 (Penang, Malaysia) 2016. 11.

390) Kawasaki N., Ogata F.: Idea build and figure of university student in Japan and Thailand. 6th Asia-Pacific Conference on Public Health/1st ASEAN Health Promotion Conference (Bangkok, Thailand) 2016. 8.

391) Ueda S., Imai K., Imaida T., Ohta A., Masuko T.: GFP 融合 ADORA2A 発現細胞とエクソソームの解析と免疫. Analysis and immunization of cells and exosomes expressing GFP-fused ADORA2A. 第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）2016.10.

392) Imaida T., Ueda S., Okita K., Ogura D., Masuko T.: 癌多様性の克服に向けた癌関連細胞表面分子の網羅的解析. Comprehensive analysis of surface expression of cancer-associated molecules towards overcoming cancer heterogeneity. 第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）2016.10.

393) Imai K., Imaida T., Ueda S., Masuko T.: 癌細胞及び GFP 融合標的分子発現トランスフェクタント由来エクソソームのフローサイトメトリー解析. Flow cytometric analysis of exosomes secreted from cancers and transfectants expressing target molecules fused to GFP. 第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）2016.10.

394) Okita K., Higaki M., Matsukura K., Ueda S., Masuko T.: 抗 HER1 抗体医薬品による抗 HER3 抗体の結合親和性と抗癌効果の増強. Enhanced binding affinity and anti-tumor activity of anti-HER3 mAb in combination with anti-HER1 therapeutic antibodies. 第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）2016.10.

395) Higaki M., Okita K., Imaida T., Ueda S., Masuko T.: 抗 HER2 抗体医薬品による抗 HER3 抗体の結合親和性と抗癌効果の増強. Enhanced binding affinity and anti-tumor activity of anti-HER3 mAb in combination with anti-HER2 therapeutic antibodies. 第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）2016.10.

396) Torii R., Shintani S., Ueda S., Ohno Y., Masuko T.: 抗 LYVE-1 抗体による原発腫瘍増殖の阻害. Inhibition of primary tumor growth by anti-LYVE-1 monoclonal antibody. 第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）2016.10.

397) Terashima K., Imaida T., Ueda S., Yagita H., Masuko T.: 複数標的分子に対する抗体と免疫チェックポイント分子阻害による治療効果の増強. Augmented anti-cancer therapeutic effect using antibodies to multiple target molecules with immune checkpoint blockade. 第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）2016.10.

398) Shintani S., Terashima K., Ueda S., Yagi H., Masuko T.: シスチントランスポーターxCT の阻害

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

はヒト肺癌の骨転移を抑制する. Inhibition of xCT cystine transporter suppress bone metastasis of human lung cancer. 第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）2016.10.

399) 長友暁史、西田典永、田中（東）幸雅、吉川雅之、村岡　修、二宮清文、森川敏生：ローズヒップエキスおよび*trans*-tiliroside の脂質代謝促進作用. 第1回抗加齢学術フォーラム 産学協創で目指すアンチエイジングライフ（京都）2016.12.

400) 二宮清文、萬瀬貴昭、二宮　与、森　祐樹、酒井千恵、村岡　修、森川敏生：フェニルプロパノイドの肝臓中脂肪低減を介した耐糖能改善作用. 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム（つくば）2016.11.

401) 森川敏生、二宮清文、柴谷華苗、田邉元三、筒井　望、Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 村岡　修：タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 由来クマリン成分のアロマターゼ阻害活性. 第 60 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（北海道）2016.10.

402) 森川敏生、二宮清文、二宮　与、丸本真輔、酒井千恵、村岡　修、菊池　崇、山田剛司、田中麗子：ブラジル生薬アンディローバ由来リモノイド成分の脂肪肝低減作用. 第 60 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（北海道）2016.10.

403) Manse Y., Ninomiya K., Okazaki A., Okada E., Imagawa T., Kaname K., Nakamura S., Morikawa T：Diterpenoids from the Aerial Part of *Isodon trichocapus* with Melanogenesis Inhibitory Activity. The 12th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP12)(Osaka, Japan) 2016.10.

404) Ninomiya K., Ninomiya K., Sakai C., Muraoka O., Kikuchi T., Yamada T., Tanaka R., Morikawa T：Limonoids from Brazilian folk medicine, Andiroba, with fat metabolizing activity in hepatocytes. The 12th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP12)(Osaka, Japan) 2016.10.

405) Konno T., Ninomiya K., Yoshikawa M., Matsuda H., Morikawa T.：Hepatoprotective triterpene saponin constituents from roots of *Bupleurum falcatum*. The 12th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP12)(Osaka, Japan) 2016.10.

406) 萬瀬貴昭、田邉元三、福田梨沙、福田友紀、筒井　望、三宅史織、中屋友紀子、山添晶子、松本朋子、松田久司、二宮清文、村岡　修、森川敏生：タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 由来 butenolide 類の全合成および NO 産生抑制活性評価. 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム（千葉）2016.10.

407) 二宮清文、河端千尋、今野拓哉、南野　享、菅原　碧、森川敏生：釣藤鈎の機能性成分-神経突起伸長作用成分およびその作用機序-. 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム（千葉）2016.10.

408) 二宮清文、長友暁史、西田典永、田中（東）幸雅、吉川雅之、村岡　修、森川敏生：ローズヒップエキスおよび*trans*-Tiliroside の脂質代謝促進作用. 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム（千葉）2016.10.

409) 二宮清文、甕　千明、西田文香、奥川修平、北川仁一朗、吉川雅之、村岡　修、森川敏生：茶花由来サポニンのヒト消化管由来がん細胞増殖抑制活性—chakasaponin の作用機序—. 日本生薬学会第 63 回年会（富山）2016.9.

410) 二宮清文、甕　千明、西田文香、奥川修平、北川仁一朗、吉川雅之、村岡　修、森川敏生：茶花由来サポニンのヒト消化管由来がん細胞増殖抑制活性 —chakasaponin II およびその誘導体の構造活性相関—. 日本生薬学会第 63 回年会（富山）2016.9.

411) 二宮清文、柴谷華苗、田邉元三、筒井　望、末吉真弓、佐伯竣介、杉田秀美、Chaipech

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 早川堯夫、村岡　修、森川敏生:タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部の機能性成分 (7)—含有クマリン成分のアロマターゼ阻害活性—. 日本生薬学会第 63 回年会（富山）2016.9.

412) 二宮清文、杉田秀美、村木謙一、佐伯竣介、末吉真弓、Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 早川堯夫、村岡　修、森川敏生:タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部の機能性成分 (6)—含有成分のがん細胞増殖抑制活性—. 日本生薬学会第 63 回年会（富山）2016.9.

413) 二宮清文、萬瀬貴昭、今川貴仁、松本　拓、岡崎　茜、岡田枝里子、要　欣志、中村　翔、森川敏生:延命草 (*Isodon trichocarpus*, 地上部) のメラニン産生抑制活性成分. 日本生薬学会第 63 回年会（富山）2016.9.

414) 二宮清文、北沢可哉子、村岡　修、菊地　崇、山田剛司、田中麗子、森川敏生:アンデローバ含有成分のコラーゲン分泌促進作用. 日本生薬学会第 63 回年会（富山）2016.9.

415) 二宮清文、今野拓哉、矢田佳凜、森川敏生:サイコ (*Bupleurum falcatum* L.) の肝細胞内中性脂肪代謝作用. 日本生薬学会第 63 回年会（富山）2016.9.

416) 森川敏生、松尾一彦、奥川修平、北川仁一朗、二宮清文、中西勇介、村岡　修、中山隆志:ケモカイン受容体を標的とした天然由来シーズの探索研究 (2):ロウバイカ (*Chimonanthus praecox* 花蕾部) の CCR6 および CCR7 アンタゴニスト活性成分. 日本生薬学会第 63 回年会（富山）2016.9.

417) 二宮清文、二宮　与、酒井千恵、塩谷美幸、森川敏生:センキュウの肝臓中脂肪低減を介した耐糖能改善作用. 第 37 回日本肥満学会（熊本）2016.10.

418) 森川敏生、二宮清文、二宮　与、丸本真輔、酒井千恵、宮澤聖也、尾関快天、松尾菜都子、村岡　修、菊地　崇、山田剛司、田中麗子:アンディローバ（*Carapa guianensis*）含有リモノイド成分の脂肪性肝炎抑制作用. 第 58 回天然有機化合物討論会（仙台）2016.9.

419) 田邉元三、薗田直樹、福田梨沙、福田友紀、萬瀬貴昭、筒井　望、二宮清文、森川敏生、村岡　修:タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 由来NO産生抑制活性を有する Butenolide 類の全合成. 第 58 回天然有機化合物討論会（仙台）2016.9.

420) Kobayashi M., Akaki J., Morikawa T., Ninomiya K., Yamaguchi Y., Yamasaki H., Yoshikawa M., Muraoka O. : Suppressive effects of tablet containing *Salacia chinensis* extract on postprandial blood glucose and insulin levels in human volunteers. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

421) Motai C., Kitagawa N., Ninomiya K., Nishida A., Okugawa S., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T. : Anti-proliferative effects of chakasaponin II and related compounds from *Camellia sinensis* on human digestive tract carcinoma cell lines. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

422) Ninomiya K., Nagatomo A., Nishida N., Tanaka-Azuma Y., Suyama T., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T. : Lipid metabolizing effect of *trans*-tiliroside, a principal constituent in rosehip. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

423) Ninomiya K., Konno T., Yada K., Morikawa T. : Triterpene saponins from roots of *Bupleurum falcatum* with triglyceride metabolism-promoting activity in high glucose-pretreated HepG2 cells. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

424) Ninomiya K., Imagawa T., Hachiman I., Motai C., Nishida E., Hayakawa T., Muraoka O.,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Morikawa T.：Inhibitory effects of constituents from aril of *Myristica fragrans* (Mace) on theophylline-stimulated melanogenesis in B16 4A5 cells. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

425) Ninomiya K., Muraki K., Sueyoshi M., Saeki S., Motai C., Chaipech S., Pongpiriyadacha Y., Hayakawa T., Muraoka O., Morikawa T.：Growth inhibitory effects of coumarins from the flowers of *Mammea siamensis* on human digestive tract carcinoma cell lines. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

426) Ninomiya K., Shibatani K., Sueyoshi M., Saeki S., Chaipech S., Pongpiriyadacha Y., Hayakawa T., Muraoka O., Morikawa T.：Coumarin constituents from the flowers of *Mammea siamensis* with aromatase inhibitory activity. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

427) Ninomiya K., Ninomiya K., Sakai C., Muraoka O., Kikuchi T., Yamada T., Tanaka R., Morikawa T. ：Limonoids from flower and seed oil of *Carapa guianensis* with fat metabolizing activity in hepatocytes. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

428) Morikawa T., Okugawa S., Kitagawa N., Ninomiya K., Motai C., Kamei I., Yoshikawa M., Tanabe G., I-Jung Lee, Muraoka O. Quantitative determination of alkaloids in lotus flower (the flower buds of *Nelumbo nucifera*) and their melanogenesis inhibitory activity. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

429) Manse Y., Ninomiya K., Okazaki A., Okada E., Imagawa T., Kaname K., Nakamura S., Morikawa T.：Diterpenoids with melanogenesis inhibitory activity in the aerial part of *Isodon trichocapus*. International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) (Tokushima, Japan) 2016.9.

430) 今野拓哉、二宮清文、矢田佳凜、森川敏生：柴胡含有サポニン成分の肝細胞内中性脂肪低減活性成分. 第 33 回和漢医薬学会大会（東京）2016.8.

431) 二宮 与、二宮清文、酒井千恵、塩谷美幸、森川敏生：川芎 (*Cnidium officinale*, 根茎) の耐糖能改善作用物質. 第 33 回和漢医薬学会大会（東京）2016.8.

432) 二宮清文、二宮 与、酒井千恵、萬瀬貴昭、村岡 修、早川堯夫、森川敏生：コウズク（*Alpinia galanga*, 果実） の耐糖能改善作用成分. 第 33 回和漢医薬学会大会（東京）2016.8.

433) Konno T., Ninomiya K., Yoshikawa M., Matsuda H., Morikawa T.：Triterpene saponin constituents from roots of *Bupleurum falcatum*: Hepatoprotective effects on D-galactosamine-induced cell damage. 9th Joint Natural Products Conference 2016 (JNPC2016) (Copenhagen, Denmark) 2016.7.

434) Ninomiya K., Sakai C., Ninomiya K., Shiotani M., Morikawa T.：Phthalides from rhizomes of *Cnidium officinale* accelerate metabolism of triglyceride in hepatocytes. 9th Joint Natural Products Conference 2016 (JNPC2016) (Copenhagen, Denmark) 2016.7.

435) 二宮清文、二宮 与、酒井千恵、村岡 修、菊地 崇、山田剛司、田中麗子、森川敏生：Andiroba (*Carapa guianensis*) 含有リモノイド成分の肝細胞内中性脂肪低下作用. 第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会（金沢）2016.7.

436) 赤木淳二、小林正和、森川敏生、二宮清文、木内恵里、田邉元三、Yutana Pongpiriyadacha, 吉川雅之、村岡 修：サラシア・キネンシスに含有される抗糖尿病作用成分. 日本食品化学学

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

会第 22 回総会・学術大会（高知）2016.6.

437) 森川敏生、北川仁一朗、甕　千明、奥川修平、西田文香、吉川雅之、村岡　修、二宮清文：茶花由来アシル化サポニンのヒト口腔癌由来細胞株 HSC-2 に対する細胞増殖抑制活性．第70 回日本栄養・食糧学会大会（神戸）2016.5.

438) 前川智弘、野方美沙、中村光、藤岡弘道：メチレンアセタールの新奇変換反応−ブロモホルメート体への変換とエポキシ環合成への応用．第42回反応と合成の進歩シンポジウム（静岡）2016.11.

439) 中村光、今宮彰良、坂井田楓、三木康義、前川智弘：カルコンの転位反応を利用したベンゾフラン合成研究．第66回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

440) 前川智弘、岡村杏子、服部翔、中村光、濱本博三、三木康義：$PhI(OAc)_2$と$SOCl_2$を用いたaminochalconeのクロロメトキシ化反応および分子内環化によるindole環構築への応用．第46回複素環化学討論会（金沢）2016.9.

441) 前川智弘、中村光、三木康義：Synthesis of 2-acylindoles via chloromethoxylation of 2-amino chalcone. 252nd ACS National Meeting (Philadelphia) 2016.8.

442) 三木康義、中村光、大石峻平、前川智弘：Conversion of Ketoximes to Ketones or Amides by Hypervalent Iodine Compounds. (ICHIC2016) 2016.7.

443) 前川智弘、岡村杏子、服部翔、中村光、濱本博三、三木康義：超原子価ヨウ素試薬を用いたカルコンのクロロメトキシ化反応とそれを利用したインドール合成．日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム（名古屋）2016.7.

444) 前川智弘、野方美沙、中村光、藤岡弘道：メチレンアセタールの温和な条件下での変換反応―ブロモホルメート体への変換―．日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム（名古屋）2016.7.

445) 前川智弘、山本晃平、大竹和樹、中村光、藤岡弘道：リン原子を活用したイソクロマン及びベンゾオキサジン誘導体の合成．日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム（名古屋）2016.7.

446) 岸本有加、岡田風花、木下充弘、山本佐知雄、鈴木茂生：HILICおよび逆相モードに共通した蛍光標識糖タンパク質糖鎖のオンライン精製HPLC法の開発．第27回クロマトグラフィー科学会議（東京）2016.11.

447) 山本佐知雄、松井理恵、木下充弘、池上亨、西原啓二、鈴木茂生：DCpak PTZ カラムを用いた8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid (APTS)標識化糖タンパク質由来糖鎖のHPLC分析．第27回クロマトグラフィー科学会議（東京）2016.11.

448) 山本佐知雄、姫野美幸、小林正弥、赤松美紀、木下充弘、鈴木茂生：光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化化合物のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発．第36回キャピラリー電気泳動シンポジウム（徳島）2016.11

449) 山上眞、松井友里恵、木下充弘、山本佐知雄、鈴木茂生：エキソグリコシダーゼ消化部分導入キャピラリー電気泳動による糖タンパク質糖鎖解析．第36回キャピラリー電気泳動シンポジウム（徳島）2016.11.

450) 山本佐知雄、田又洋子、瀬島佳保里、木下充弘、鈴木茂生：フェニルボロン酸添加MEKCによる(S)-(+)-4-(N,N-Dimethylaminosulfonyl)-7- (3-aminopyrrolidin-1-yl)-2,1,3-benzoxadiazol標識化D-,L-糖の光学分離．第36回キャピラリー電気泳動シンポジウム（徳島）2016.11.

451) 山本佐知雄、植田麻希、中村朋子、木下充弘、鈴木茂生：酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発．第65回日本分析化学会年会（北海道）2016.9.

452) 鈴木茂生、岸本有加、橋本真一、岡田風花：糖タンパク質由来糖鎖の蛍光標識化とオンライン

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

精製HPLC. 第65回日本分析化学会年会（北海道）2016.9.

453) 木下充弘、山本佐知雄、鈴木茂生：バイオ医薬品開発における糖鎖解析技術. 第29回バイオメディカル分析科学シンポジウム（京都）2016.8.

454) 姫野美幸、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生：光硬化性アクリルアミドゲルによるオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動を用いるリン酸化ペプチドの簡易解析技術. 第29回バイオメディカル分析科学シンポジウム（京都）2016.8.

455) 山本佐知雄、大西翔太、鈴木翔、木下充弘、鈴木茂生：光硬化性アクリルアミドゲルのピンポイント作製技術を用いる糖鎖の構造解析法の開発. 第76回分析化学討論会（岐阜）2016.5.

456) 露口 正人、平澤 明、仲庭 哲津子、櫻井 淳史、仲西 功、木下 誉富：CK2 サブタイプ間で異なる hematein の相互作用様式の解明. 2015 年度量子ビームサイエンスフェスタ（つくば）2016.3.

457) 中村光、田中智士、高子怜大、前川智弘、三木康義：2－アミノカルコンの転位反応を利用するone-potインドール合成法の開発. 日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

458) 前川智弘、野方美沙、中村光、藤岡弘道：メチレンアセタールからブロモホルメートへの変換反応. 日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

459) 前川智弘、山本晃平、大竹和樹、中村光、藤岡弘道：*O,P*-アセタールを利用した分子内環化とHWE反応によるイソクロマン誘導体の合成. 日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

460) 山本佐知雄、植田麻希、葛西優貴、木下充弘、鈴木茂生：酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発. 日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

461) 竹田悠人、林優花、高本智世、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生：化学修飾型シリカナノ粒子を用いたキャピラリー電気泳動法の開発. 日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

462) 木下充弘、斎藤愛、山本佐知雄、早川堯夫、鈴木茂生：糖鎖迅速解析のためのFmoc-ヒドラジン誘導体化と分離分析. 日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

463) 二宮清文、酒井千恵、村岡 修、菊地 崇、山田剛司、田中麗子、森川敏生：アンデローバ含有成分の脂肪肝低減作用成分. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

464) 矢作忠弘、渥美聡孝、三宅克典、石内勘一郎、森永 紀、伏見裕利、大山雅義、森川敏生、有田正規、田中 謙、牧野利明：歴代成書にある生薬の効能に関する記載のデータベース化. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

465) 田邉元三、森川敏生、小川哲平、薗田直樹、至田智行、萬瀬貴昭、二宮清文、筒井 望、村岡 修：タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 由来 NO 産生抑制活性を有する Butenolide 類の全合成. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

466) 二宮清文、奥川周平、甕 千明、北川仁一朗、田邉元三、村岡 修、森川敏生：メラニン産生抑制活性を有する蓮華含有アルカロイド成分の安定性評価. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

467) 二宮清文、萬瀬貴昭、岡田枝里子、松本 拓、岡崎 茜、要 欣志、中村 翔、森川敏生：延命草由来ジテルペノイド成分のメラニン産生抑制作用. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

468) 二宮清文、河端千尋、柴谷華苗、南野 享、森川敏生：釣藤鈎の機能性成分（7）-含有成分の神経突起伸長作用-. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.学生優秀発表賞（ポスター発表の部）受賞

469) 二宮清文、塩谷美幸、尾関快天、松尾菜都子、森川敏生：センキュウ（*Cnidium officinale*）根茎の抗炎症作用成分. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

470) 二宮清文、柴谷華苗、居村克弥、坂本幸栄、早川堯夫、村岡 修、森川敏生：漢薬 女貞子

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

（*Ligustrum lucidum*, 果実）の機能性成分（4）-含有成分のアロマターゼ阻害活性-. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

471) 二宮清文、大山更紗、赤木淳二、松本 拓、松尾菜都子、尾関快天、岡田拓也、吉田郁代、森川敏生：ケープアロエ葉末の抗炎症作用成分. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

472) 二宮清文、甕 千明、西田文香、奥川周平、北川仁一朗、吉川雅之、村岡 修、森川敏生：Chakasaponin II および関連サポニン成分のヒト口腔癌由来細胞株 HSC-2 に対する細胞増殖抑制活性. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

473) 杉浦麗子：シグナル伝達拠点（ハブ）としての RNA 顆粒の役割. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会合同大会（神戸）2015.12.（ワークショップ）

474) 佐藤亮介、萩原加奈子、喜多綾子、杉浦麗子：カルシニューリンシグナルの空間的制御機構. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会合同大会（神戸）2015.12.（ワークショップ）

475) 小倉尚也、水野稜子、李翠芳、喜多綾子、佐藤亮介、西口英里、伊藤俊樹、杉浦麗子：イノシトールリン脂質代謝に関わる新規因子群の機能解析. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会合同大会（神戸）2015.12.

476) 北井佑樹、萩原加奈子、水庫彩、八百麻里子、石田紘基、喜多綾子、佐藤亮介、益子 高、松野純男、千葉健治、杉浦麗子：免疫抑制薬 FTY720 の遺伝子発現プロファイリングの解析. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会合同大会（神戸）2015.12.

477) 窪内康二、辻本翔、神田勇輝、小野祐輝、木戸友絵、澤田奈々、西田升三、椿正寛、Mashud Rana、向井秀幸、杉浦麗子：PKN3 ノックアウトマウスを用いた新たな血管新生とがん転移シグナルの制御機構. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会合同大会（神戸）2015.12.

478) 佐藤亮介、喜多綾子、杉浦麗子：カルシニューリンシグナルの空間的制御機構. 未来創薬医療イノベーションシンポジウム「RNA と癌研究が拓く生命科学の最前線」（東大阪）2015.11.

479) 窪内康二、辻本翔、神田勇輝、小野祐輝、木戸友絵、澤田奈々、西田升三、椿正寛、Rana Mashud、向井秀幸、杉浦麗子：PKN3 ノックアウトマウスを用いた新たな血管新生とがん転移シグナルの制御機構. 未来創薬医療イノベーションシンポジウム「RNA と癌研究が拓く生命科学の最前線」（東大阪）2015.11.

480) 小池史華、仁熊久美、髙橋宏和、南林愛、窪内康二、佐藤亮介、喜多綾子、杉浦麗子：細胞増殖シグナル Pmk1 MAPK 経路とオードファジー関連因子の関係. 未来創薬医療イノベーションシンポジウム「RNA と癌研究が拓く生命科学の最前線」（東大阪）2015.11.

481) 木村悠介、佐藤亮介、喜多綾子、杉浦麗子：KH 型 RNA 結合タンパク質 Rnc1 は MAPK シグナルに依存してストレス顆粒に移行する. 未来創薬医療イノベーションシンポジウム「RNA と癌研究が拓く生命科学の最前線」（東大阪）2015.11.

482) 佐藤亮介、木村悠介、喜多綾子、杉浦麗子：Stress granule 形成を介した RNA 結合蛋白質の空間的制御におけるシグナル伝達経路の役割. 第 17 回日本 RNA 学会年会（札幌）2015.7.

483) 木村悠介、佐藤亮介、喜多綾子、杉浦麗子：KH 型 RNA 結合蛋白質 Rnc1 は MAPK シグナルに依存してストレス顆粒に移行する. 第 17 回日本 RNA 学会年会（札幌）2015.7.

484) Sugiura R.：RNA Granules as Signaling Hubs. 8TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2015) (Kobe)2015.6.

485) Kanda Y., Tsujimoto S., Matsumoto S., Inutsuka N., Kita A., Satoh R., Sugiura R.：The SH3 domain protein Skb5 is a novel regulator of PKC/MAPK signaling in fission yeast. 8TH

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2015) (Kobe)2015.6.

486) Kita A., Higa M., Doi A., Satoh R., Sugiura R.: Imp2, the PSTPIP homolog in fission yeast, regulates cytokinesis and membrane traffic. 8TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2015) (Kobe)2015.6.

487) Kitai Y., Hagihara K., Mizukura A., Yao M., Ishida K., Kita A., Satoh R., Chikashige Y., Masuko T., Matzno S., Chiba K., Sugiura R.: Genome-Wide Analysis of Gene Expression Profiles upon FTY720 Treatment. 8TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2015) (Kobe)2015.6.

488) Kubouchi K., Kita A., Satoh R., Nagasoko R., Iga Y., Sugiura R.: An endogenous calcineurin inhibitor DSCR1/RCAN1 regulates calcium and oxidative stress signaling. 8TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2015) (Kobe)2015.6.

489) Ogura N., Mizuno R., Li C., Kita A., Satoh R., Nishiguchi E., Itoh T., Sugiura R.: Functional analysis of novel regulatory factors involved in PI4P5K/PI4,5P2 signaling. 8TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2015) (Kobe)2015.6.

490) Uno T., Doi A., Fujimoto A., Sato S., Kanda Y., Asami K., Tanaka Y., Kita A., Satoh R., Sugiura R.: Chemical genomics reveals genes associated with sensitivity to rapamycin in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. 8TH INTERNATIONAL FISSION YEAST MEETING (Pombe 2015) (Kobe)2015.6.

491) Sugiura R.: Combating Cancer with a Powerful Chemical Genomics and Model Systems ～ Cancer Therapeutics in Fission Yeast～ 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業～増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成～「キックオフシンポジウム」（大阪）2015.3.

492) 杉浦麗子：細胞増殖シグナル制御拠点としての RNA 顆粒の役割．第 88 回日本薬理学会年会（名古屋）2015.3.

493) 仁熊久美、片山雄大、小池史華、高橋宏和、南林愛、喜多綾子、佐藤亮介、杉浦麗子：Pmk1 MAPK 経路とオートファジー関連因子の機能的関係．第 88 回日本薬理学会年会（名古屋）2015.3.

494) 萩原加奈子、水庫彩、八百麻里子、高塚三恵、北井佑樹、石田紘基、木下佳那子、喜多綾子、佐藤亮介、杉浦麗子：S1P 受容体調節剤 FTY720 感受性遺伝子の網羅的探索．第 88 回日本薬理学会年会（名古屋）2015.3.

495) 露口正人、仲庭哲津子、仲西 功、木下誉富：CK2 α2 の高分解能 X 線結晶構造解析．日本結晶学会平成 28 年度年会（水戸）2015.11.

496) 中村 真也：相同性の高いタンパク質に対する同一化合物の結様式差の要因検討．第三回ケモインフォマティクス若手の会（東京）2015.10.

497) 露口正人、平澤 明、仲庭哲津子、櫻井淳史、仲西 功、木下誉富：CK2 サブタイプ間で異なる四環性化合物の阻害作用機序の解明．日本結晶学会平成 27 年度年会（大阪）2015.10.

498) 露口正人、平澤 明、仲庭哲津子、櫻井淳史、仲西 功、木下誉富：Structural basis for producing CK2α1-specific inhibitors: Crystal structures of hematein with CK2α1 and CK2α2. 第 43 回構造活性相関シンポジウム（新潟）2015.9.

499) 露口正人、平澤 明、仲庭哲津子、櫻井淳史、仲西 功、木下誉富：CK2 サブタイプ間で異なる hematein の阻害作用メカニズムの解明．第 15 回日本タンパク質科学会年会（徳島）2015.6.

500) 本田真歩、宮垣 潤、吉光佑二、岩田 顕、大槻和裕、丸山 透、中村 真也、仲西 功、大石

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

真也、大野浩章、藤井信孝：クロスメタセシス反応を利用したスフィンゴシンキナーゼ阻害剤の創製研究. 日本薬学会第 135 年会（神戸）2015.3.

501) Kawasaki N., Ogata F.：Relationship between athletic ability and mental health of university students in Japan. 3rd International Global Public Health 2015 (Colombo, Sri Lanka) 2015. 12.

502) ○Kawasaki N., Ogata F.：Health check-up by measurement of mineral concentration in hair, Publich Health Conference 2015 (Bangkok, Thailand) 2015. 7.

503) Tanaka M., Terashima K., Imaida T., Abe S., Ueda S., Yagi H., Yagita H., Masuko T.：Effect of regulation of immune checkpoint molecules on ADCC with NK cells. 第 74 回日本癌学会学術集会（横浜）2015.10.

504) Abe S., Shimizu M., Terashima K., Imaida T., Ueda S., Yagi H., Masuko T.：Characterization of novel monoclonal antibodies recognizing xCT cystine transporter associated with CD98 and CD44. 第 74 回日本癌学会学術集会（横浜）2015.10.

505) Terashima K., Imaida T., Abe S., Tanaka M., Ueda S., Okita K., Torii R., Yagi H., Masuko T.：Innovative cancer diagnosis and therapy systems using hybridoma transplantation. 第74回日本癌学会学術集会（横浜）2015.10.

506) 森川敏生：サラシア属植物含有α-グルコシダーゼ阻害活性成分の消化管における安定性および吸収性評価. 第 8 回サラシア属植物シンポジウム（東京）2015.11.

507) 萬瀬貴昭、二宮清文、西 亮介、橋本佳典、酒井千恵、二宮 与、Chaipech Saowanee, 早川堯夫、村岡 修、森川敏生：紅豆蔻 (*Alpinia galanga*, 果実) 由来フェニルプロパノイド成分の肝細胞内中性脂肪代謝促進作用. 第 6 回食品薬学シンポジウム（岡山）2015.10.

508) 二宮清文、甕 千明、北川仁一朗、吉原和弥、吉川雅之、村岡 修、森川敏生：茶花 (*Camellia sinensis*, 花蕾部) 由来サポニン成分のヒト消化管由来細胞株に対する細胞増殖抑制活性. 第 6 回食品薬学シンポジウム（岡山）2015.10.

509) 森川敏生、北川仁一朗、奥川修平、甕 千明、田邉元三、亀井惟頼、二宮清文、吉川雅之、村岡 修：蓮華 (*Nelumbo nucifera*, 花部) のメラニン産生抑制活性成分を指標とした品質評価. 第 6 回食品薬学シンポジウム（岡山）2015.10.

510) 今野拓哉、二宮清文、吉川雅之、松田久司、森川敏生：ミシマサイコ (*Bupleurum falcatum* L.) 根部の肝障害抑制活性成分. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

511) 二宮清文、河端千尋、柴谷華苗、南野 享、和田哲幸、森川敏生：釣藤鈎の機能性成分(6)－含有成分の神経突起伸長誘導とその作用特性－. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

512) 至田智之、田邉元三、森川敏生、萬瀬貴昭、小川哲平、薗田直樹、二宮清文、筒井 望、村岡 修：タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* 由来 NO 産生抑制活性を有する Butenolide 類の全合成. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

513) 二宮清文、柴谷華苗、佐伯竣介、末吉真弓、Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 早川堯夫、村岡 修、森川敏生：タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部の機能性成分(5)－新規プレニルクマリン mammeasin CおよびDのアロマターゼ阻害活性－. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

514) 二宮清文、二宮 与、萬瀬貴昭、酒井千恵、Chaipech Saowanee, 早川堯夫、村岡 修、森川敏生：紅豆蔻の機能性成分－新規ネオリグナン成分の肝細胞内中性脂肪代謝促進作用－. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

515) 大山更紗、赤木淳二、松本 拓、松尾菜都子、尾関快天、吉田郁代、二宮清文、森川敏生：ケ

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

ープアロエの炎症性サイトカインTNF-alpha 誘発細胞障害抑制作用成分. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

516) 二宮清文、酒井千恵、塩谷美幸、森川敏生：センキュウ (*Cnidium officinale*, 根茎) の肝脂肪低減作用成分の探索. 第 36 回日本肥満学会（名古屋）2015.10.

517) Ninomiya K., Sakai C., Shiotani M., Morikawa T.：Phthalides from rhizomes of *Cnidium officinale* as new leads for fatty liver therapeutic candidates. 7th Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference (Taipei, Taiwan) 2015.10.

518) Konno T., Ninomiya K., Yoshikawa M., Matsuda H., Morikawa T.：Hepatoprotective triterpene saponins from roots of *Bupleurum falcatum*. 7th Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference (Taipei, Taiwan) 2015.10.

519) 二宮清文、八幡郁子、田邉元三、早川堯夫、村岡 修、森川敏生：メース(*Myristica fragrans*, 仮種皮)の機能性成分(6)-新規ネオリグナン成分の化学構造-. 日本生薬学会第 62 回年会（岐阜）2015.9.

520) 二宮清文、甕 千明、北川仁一朗、吉川雅之、村岡 修、森川敏生：茶花由来サポニン chakasaponin II および関連サポニンのヒト消化管由来細胞増殖抑制活性. 日本生薬学会第 62 回年会（岐阜）2015.9.

521) 二宮清文、酒井千恵、村岡 修、菊地 崇、山田剛司、田中麗子、森川敏生：アンデローバ含有リモノイドの肝細胞内中性脂肪低減作用. 日本生薬学会第 62 回年会（岐阜）2015.9.

522) 二宮清文、萬瀬貴昭、橋本佳典、酒井千恵、二宮 与、Chaipech Saowanee, 早川堯夫、村岡修、森川敏生：紅豆蔻の機能性成分(6)－フェニルプロパノイド成分の肝細胞内中性脂肪代謝促進作用および構造活性相関構造－. 日本生薬学会第 62 回年会（岐阜）2015.9.

523) 八幡郁子、二宮清文、尾関快天、西田枝里子、早川堯夫、村岡 修、森川敏生：メース(*Myristica fragrans*, 仮種皮)の新規ネオリグナン成分. 第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（大阪）2015.9.

524) 萬瀬貴昭、二宮清文、西 亮介、亀井惟頼、Chaipech Saowanee, 早川堯夫、村岡 修、森川敏生：紅豆蔻 (*Alpinia galanga*, 果実) のメラニン産生抑制活性成分. 第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（大阪）2015.9.

525) 田邉元三、森川敏生、小川哲平、薗田直樹、至田智行、萬瀬貴昭、二宮清文、筒井 望、村岡 修：タイ天然薬物 *Melodorum fruticosum* の由来 NO 産生抑制活性を有する Butenolide 類の全合成. 第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（大阪）2015.9.

526) 森川敏生、二宮清文、佐伯竣介、宮澤聖也、Chaipech Saowanee, Pongpiriyadacha Yutana, 早川堯夫、村岡 修：タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部の抗炎症作用成分. 第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（大阪）2015.9.

527) 二宮清文、奥村尚道、許 鳳鳴、松田久司、早川堯夫、村岡 修、吉川雅之、森川敏生：*Nigella sativa* 種子由来ジテルペン成分の肝脂肪低減作用. 第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（大阪）2015.9.

528) Okugawa S., Ninomiya K., Kitagawa N., Matsumoto T., Kamei I., Lee I., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T.：Quantitative determination of potent melanogenesis inhibitors in "lotus flower", the flower buds of *Nelumbo nucifera*. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015) (Tokushima, Japan) 2015.8.

529) Motai C., Kitagawa N., Ninomiya K., Lee I., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T.:

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Growth inhibitory effects of acylated saponins from flower buds of *Camellia sinensis* on human digestive tract carcinoma cell lines. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015) (Tokushima, Japan) 2015.8.

530) Kitagawa N., Ninomiya K., Okugawa S., Lee I., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T.: Flavonol glycosides from tea flower, the flower buds of *Camellia sinensis*, with lipid accumulation inhibitory activity. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015) (Tokushima, Japan) 2015.8.

531) Morikawa T., Kinouchi E., Akaki J., Ninomiya K., Tanabe G., Yoshikawa M., Muraoka O.: Suppressive effects of salacinol and related analogs, a new class of potent alpha-glucosidase inhibitors from *Salacia* genus plants, on postprandial blood glucose levels in mice. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015) (Tokushima, Japan) 2015.8.

532) Manse Y., Ninomiya K., Nishi R., Hashimoto Y., Kamei I., Chaipech S., Hayakawa T., Muraoka O., Morikawa T. : Structural requirements of phenylpropanoids for inhibition of theophylline-stimulated melanogenesis in B16 melanoma cells. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015) (Tokushima, Japan) 2015.8.

533) Morikawa T., Hachiman I., Matsuo K., Ninomiya K., Muraoka O., Hayakawa T., Nakayama T.: Chemokine receptor CCR3 antagonist from arils of *Myristica fragrans*. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015) (Tokushima, Japan) 2015.8.

534) Ninomiya K., Shiotani M., Sakai C, Morikawa T.: Phtalide constituents from rhizomes of *Cnidium officinale* with triglycelide metabolism-promoting activity in high glucose-pretreated HepG2 cells. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015) (Tokushima, Japan) 2015.8.

535) Ninomiya K., Kawabata C., Minamino T., Ozeki K., Matsuo N., Hayakawa T., Morikawa T.: Bioactive constituents from hooks of *Uncaria rhynchophylla* -effects on TNF-alpha-induced cell damage and neurite outgrowth-. Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015) (Tokushima, Japan) 2015.8.

536) 奥川修平、二宮清文、北川仁一朗、中西勇介、吉川雅之、村岡 修、森川敏生:ロウバイカ (*Chimonanthus praecox*, 花蕾部) のメラニン産生抑制成分の定量分析. 第 32 回和漢医薬学会大会(富山)2015.8.

537) 北川仁一朗、二宮清文、奥川修平、松尾菜都子、吉川雅之、村岡 修、森川敏生:ハス (*Nelumbo nicifera*) 花部の抗炎症作用アルカロイド成分. 第 32 回和漢医薬学会大会(富山) 2015.8.

538) 甕 千明、二宮清文、北川仁一朗、吉原和弥、吉川雅之、村岡 修、森川敏生:茶花 (*Camellia sinensis*, 花蕾部) 含有サポニンのヒト消化管由来癌細胞に対する細胞増殖抑制活性. 第 32 回和漢医薬学会大会(富山)2015.8.

539) 八幡郁子、二宮清文、松田久司、畑 裕基、菅原かおる、吉川雅之、早川堯夫、村岡 修、森川敏生:肉豆蔻衣 (*Myristica fragrans*, 仮種皮) の脱顆粒抑制作用成分. 第 32 回和漢医薬学会大会(富山)2015.8.

540) 塩谷美幸、二宮清文、尾関快天、松尾菜都子、森川敏生:川芎 (*Cnidium officinale*, 根茎) の機能性成分(3)-含有フタリド成分の一酸化窒素産生抑制活性-. 第 32 回和漢医薬学会大会(富山)2015.8.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

541) 萬瀬貴昭、二宮清文、西　亮介、橋本佳典、萬瀬貴昭、亀井惟頼、Chaipech Saowanee, 早川堯夫、村岡　修、森川敏生:紅豆蔻 (*Alpinia galanga*, 果実) 由来フェニルプロパノイド成分のメラニン産生抑制作用. 第 32 回和漢医薬学会大会（富山）2015.8.

542) 二宮清文、倉本博行、尾関快天、松尾菜都子、吉川雅之、村岡　修、森川敏生:ニホンスイセン (*Narcissus tazetta* var. *chinensis*) 花部の抗炎症作用成分. 第 32 回和漢医薬学会大会（富山）2015.8.

543) 大山更紗、赤木淳二、松本　拓、松尾菜都子、尾関快天、吉田郁代、二宮清文、森川敏生:アロエ属植物による炎症性サイトカイン TNF-alpha の感受性低減作用. 第 32 回和漢医薬学会大会（富山）2015.8.

544) Okugawa S., Kitagawa N., Ninomiya K., Lee I., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T.: Flavonol glycosides from tea flower, the flower buds of *Camellia sinensis*, with lipid accumulation inhibitory activity. 12th Asian Congress of Nutrition (ACN2015) (Yokohama, Japan) 2015.5.

545) Motai C., Kitagawa N., Ninomiya K., Lee I., Yoshikawa M., Muraoka O., Morikawa T.: Acylated saponins from tea flower, the flower buds of *Camellia sinensis*, with anti-proliferative effects on human digestive tract carcinoma cells. 12th Asian Congress of Nutrition (ACN2015) (Yokohama, Japan) 2015.5.

546) Manse Y., Ninomiya K., Nishi R., Sakai C., Chaipech S., Hayakawa T., Muraoka O., Morikawa T.: Phenylpropanoids from *Alpinia galanga* with lipid metabolism-promoting activity in high glucose-pretreated HepG2 cells. 12th Asian Congress of Nutrition (ACN2015) (Yokohama, Japan) 2015.5.

547) Hachiman I., Matsuo K., Ninomiya K., Muraoka O., Hayakawa T., Nakayama T., Morikawa T.: Search for chemokine receptor CCR3 selective antagonist as anti-allergic principles from Mace, the arils of *Myristica fragrans*. 12th Asian Congress of Nutrition (ACN2015) (Yokohama, Japan) 2015.5.

548) Akaki J., Morikawa T., Ninomiya K., Kinouchi E., Tanabe G., Pongpiriyadacha Y., Yoshikawa M., Muraoka O.: Salacinol and related analogs, new leads for type 2 diabetes therapeutic candidates from the stems of *Salacia chinensis*. 12th Asian Congress of Nutrition (ACN2015) (Yokohama, Japan) 2015.5.

549) 田邉元三、白戸美希、菅野雄太、薗田直樹、森川敏生、二宮清文、筒井 望、村岡 修:バンレイシ科植物, *Hornschuchia obliqua*由来4,5-didehydroguadiscineの合成およびそのメラニン形成抑制活性評価. 年会（神戸）2015.3.

550) 小林正和、赤木淳二、森川敏生、二宮清文、木内恵里、吉川雅之、村岡　修:遺伝的肥満モデル*ob/ob*マウスに対する*Salacia chinensis*の抗糖尿病作用. 年会（神戸）2015.3.

551) 赤木淳二、二宮清文、大山更紗、松本　拓、尾関快天、森川敏生:ケープアロエによる炎症性サイトカインTNF-αの細胞障害に対する保護作用. 年会（神戸）2015.3.

552) 二宮清文、橋本佳典、萬瀬貴昭、西　亮介、酒井千恵、Chaipech Saowanee, 早川堯夫、村岡修、森川敏生:紅豆蔻の機能性成分（5）-含有フェニルプロパノイド成分の肝細胞内中性脂肪代謝促進作用-. 年会（神戸）2015.3.

553) 二宮清文、萬瀬貴昭、西　亮介、橋本佳典、亀井惟頼、Chaipech Saowanee, 早川堯夫、村岡修、森川敏生:紅豆蔻の機能性成分（4）-新規ネオリグナン成分の化学構造およびメラニン産生抑制作用-. 年会（神戸）2015.3.プレス向けハイライトに選出

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

554) 森川敏生、八幡郁子、二宮清文、早川堯夫、田邉元三、村岡 修:メース(*Myristica fragrans*, 仮種皮)の機能性成分(5)-新規ジアリルノナノイド-ネオリグナン付加体成分の化学構造-. 日本薬学会第135年会(神戸)2015.3.

555) 二宮清文、甕 千明、北川仁一朗、吉原和弥、西田枝里子、李 雪征、松田久司、中村誠宏、吉川雅之、早川堯夫、村岡 修、森川敏生:デイジーフラワー(*Bellis perennis*, 花部)の機能性成分(7)-含有サポニン成分の胃がん細胞増殖抑制作用-. 日本薬学会第135年会(神戸)2015.3.

556) 二宮清文、奥川修平、北川仁一朗、松尾菜都子、吉川雅之、村岡 修、森川敏生:ハス(*Nelumbo nucifera*, 花部)の機能性成分(3)-含有アルカロイド成分の抗炎症作用-. 日本薬学会第135年会(神戸)2015.3.

557) 森川敏生、倉本博行、二宮清文、亀井惟頼、吉川雅之、村岡 修:ニホンスイセン(*Narcissus tazetta* var. *chinensis*)花部の機能性成分(2)-新規フェニルエタノイド配糖体成分の化学構造および含有成分のメラニン産生抑制活性-. 日本薬学会第135年会(神戸)2015.3.

558) 森川敏生、佐伯竣介、松本 拓、末吉真弓、二宮清文、Chaipech Saowanee, 村岡 修:タイ天然薬物*Mammea siamensis*花部の機能性成分(4)-新規プレニルクマリンの化学構造-. 日本薬学会第135年会(神戸)2015.3.

559) 二宮清文、甕 千明、北川仁一朗、吉原和弥、吉川雅之、村岡 修、森川敏生:茶花(*Camellia sinensis*, 花蕾部)由来アシル化サポニンのヒト消化管由来癌細胞株に対する細胞増殖抑制活性. 日本薬学会第135年会(神戸)2015.3.

560) 前川智弘、中村光、三木康義:Synthesis of Indoles from 2-Aminochalcone Using Hypervalent Iodine Reagent via Acetal Intermediate. Pacifichem 2015(Hawaii, USA)2015.12.

561) 前川智弘、岡村杏子、服部翔、中村光、三木康義:2-アミノカルコンのクロロメトキシ化反応と続く2-アシルインドールへの変換. 第65回日本薬学会近畿支部大会(大阪)2015.10.

562) 中村光、加納穂嵩、瀬木良俊、三木康義、前川智弘:超原子価ヨウ素試薬を用いたアルドキシムのカルボン酸への変換反応. 第65回日本薬学会近畿支部大会(大阪)2015.10.

563) 中村光、前川智弘、三木康義、大中卓也、梅本英彰:2-TMSCH$_2$-tetrazoleを利用した2,5-二置換tetrazole誘導体の合成. 第41回反応と合成の進歩シンポジウム(大阪)2015.10.

564) 前川智弘、本田貴也、太田千晶、藤本一真、中村光、三木康義、濱本博三:Formation of quinoline skeleton from chalcone: The effect of amino protective group to the reactivity of 2-aminochalcones. The 25th ISHC Congress, (Santa Barbara, USA)2015.8.

565) 前川智弘、太田千晶、藤本一真、加藤美菜、服部翔、中村光、三木康義、濱本博三:Indole Synthesis from 2-Aminochalcone via Rearrangement Reaction The 3rd International Symposium on Process Chemistry [ISPC 2015](京都)2015.7.

566) 山本佐知雄、植田麻希、葛西優貴、木下充弘、鈴木茂生: 酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発. 第26回クロマトグラフィー科学会議(福岡)2015.11.

567) 木下充弘、藤井稔生、竹田悠人、山本佐知雄、鈴木茂生:キャピラリー電気泳動を用いる糖ヌクレオチド及びその関連物質の分析. 第35回キャピラリー電気泳動シンポジウム(岡山)2015.11.

568) 竹田悠人、林優花、高本智世、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:化学修飾型シリカナノ粒子を用いたキャピラリー電気泳動法の開発. 第65回日本薬学会近畿支部大会(大阪)2015.10.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

569) 山本佐知雄、松井理恵、木下充弘、池上亨、西原啓二、鈴木茂生：DCpak PTZ カラムを用いた8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid (APTS)標識化糖タンパク質由来糖鎖のHPLC分析. 第64回日本分析化学会年会（広島）2015.9.

570) 鈴木茂生、橋本真一、岸本有加、木下充弘、山本佐知雄：オンライン抽出HPLCを用いる糖タンパク質糖鎖蛍光標識体の簡便分析. 第64回日本分析化学会年会（福岡）2015.9.

571) 山本佐知雄、植田麻希、葛西優貴、木下充弘、鈴木茂生：酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発. 第28回バイオメディカル分析科学シンポジウム（長崎）2015.8.

572) 木下充弘、村中佑季、山本佐知雄、鈴木茂生：アスパラギン結合型糖鎖の迅速解析のためのアルカリフローリアクタ/陽イオン交換オンラインシステム. 第22回クロマトグラフィーシンポジウム（大阪）2015.5.

573) 山本佐知雄、松井理恵、木下充弘、池上亨、西原啓二、鈴木茂生：DCpak PTZ カラムを用いた8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid (APTS)標識化糖タンパク質由来糖鎖のHPLC分析. 第22回クロマトグラフィーシンポジウム（大阪）2015.5

574) 山本佐知雄、田又洋子、瀬島佳保里、木下充弘、鈴木茂生：光学活性を有する標識化試薬とフェニルボロン酸を用いる単糖のMEKCによるキラル分離. 日本薬学会第135年会（神戸）2015.3.

575) 竹田悠人、林優花、高本智世、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生：化学修飾化シリカナノ粒子を用いるキャピラリー電気泳動法の開発. 日本薬学会第135年会（神戸）2015.3.

576) 窪内康二、辻本翔、神田勇輝、木戸友絵、小野祐輝、喜多綾子、佐藤亮介、西田升三、椿正寛、向井秀幸、杉浦麗子：プロテインキナーゼPKN3ノックアウトマウスにおけるがん転移抑制メカニズムの解析. 第37回日本分子生物学会年会（横浜）2014.11.

577) 北井佑樹、萩原加奈子、水庫彩、喜多綾子、佐藤亮介、益子 高、松野純男、千葉健治、杉浦麗子：FTY720 を介するカルシニューリンシグナル伝達経路とストレス応答 MAP キナーゼ経路のクロストーク機構. 第 37 回日本分子生物学会年会（横浜）2014.11.

578) 小倉尚也、李翠芳、喜多綾子、加藤彩香、水野稜子、佐藤亮介、奥公秀、阪井康能、伊藤俊樹、杉浦麗子：イノシトールリン脂質代謝に関わる新規因子群の機能解析. 第 37 回日本分子生物学会年会（横浜）2014.11.

579) 萩原加奈子、水庫彩、八百麻里子、北井佑樹、石田紘基、喜多綾子、佐藤亮介、近重裕次、益子 高、松野純男、千葉健治、杉浦麗子：S1P 受容体調節剤 FTY720 を介する遺伝子発現プロファイリングの網羅的解析. 第 37 回日本分子生物学会年会（横浜）2014.11.

580) Kubouchi K., Kita A., Higa M., Satoh R., Sugiura R.：Novel functional roles for calcineurin inhibitor DSCR1/RCAN1 in the regulation of calcium and oxdative stress signaling. 11th International Conference on Protein Phosphatase (ICPP11) (Sendai)2014.11.

581) 比嘉真理、喜多綾子、萩原加奈子、土井章、長底利恵、伊賀弓佳、佐藤亮介、杉浦麗子：熱刺激に応答したカルシニューリンの局在制御機構の解析. 第 126 回日本薬理学会近畿部会（和歌山）2014.10.

582) 辻本翔、窪内康二、神田勇輝、小野祐輝、木戸友絵、西田升三、椿正寛、向井秀幸、杉浦麗子：PKN3 遺伝子ノックアウトマウスを用いたがん転移抑制メカニズムの探索. 第 126 回日本薬理学会近畿部会（和歌山）2014.10.

583) 水野稜子、李翠芳、小倉尚也、加藤彩香、喜多綾子、佐藤亮介、奥公秀、阪井康能、伊藤俊樹、杉浦麗子：イノシトールリン脂質代謝を制御する PH domain タンパク質の同定と機能解析.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

第 126 回日本薬理学会近畿部会（和歌山）2014.10.

584) 神田勇輝、土井章、辻本翔、喜多綾子、成瀬一、佐藤亮介、杉浦麗子：SH3ドメインタンパク質 Skb5 による PKC/MAPK シグナル制御メカニズムの解明．第 126 回日本薬理学会近畿部会（和歌山）2014.10.

585) 杉浦麗子：低分子量 G タンパク質 Rab ファミリーを介するメンブレントラフィックとイノシトールリン脂質シグナル伝達経路の空間的制御．第 87 回日本生化学会大会（京都）2014.10.

586) 佐藤亮介、伊藤祐奈、喜多綾子、萩原加奈子、谷時雄、杉浦麗子：MAP キナーゼシグナル依存的な RNA 結合タンパク質 Nrd1 による細胞運命制御機構．第 87 回日本生化学会大会（京都）2014.10.

587) 大浦惇義、土井章、宇野貴哉、佐藤駿、神田勇輝、喜多綾子、萩原加奈子、比嘉真理、佐藤亮介、杉浦麗子：ヒト PDK1 分裂酵母ホモログ Ksg1 の細胞形態制御と Ca^{2+} シグナル伝達経路における役割．第 87 回日本生化学会大会（京都）2014.10.

588) 小野太貴、松浦一貴、野口大輝、山中真之、竹内健太、佐藤亮介、喜多綾子、益子　高、杉浦麗子：酵母モデル生物を用いた ERK MAPK シグナル伝達経路阻害薬の探索．第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会（京都）2014.10.

589) 片山雄大、于陽、新谷真未、窪内康二、喜多綾子、杉浦麗子：AP-1 アクセサリータンパク質 Sip1 のゴルジ/エンドゾームにおける細胞内膜輸送の役割．第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会（京都）2014.10.

590) 杉浦麗子：酵母モデル生物を用いた MAPK シグナル伝達阻害薬による抗がん作用の開発．第 32 回バイオ技術シーズ公開会（大阪）2014.9.

591) Satoh R., Ito Y., Kita A., Hagihara K., Doi A., Sugiura R.：Role of RNA-binding protein in MAPK signaling and cell fate regulation. The FEBS EMBO 2014 Conference (Paris)2014.8.

592) Kanda Y., Doi A., Kita A., Naruse H., Sugiura R.：The SH3 domain protein is a novel regulator of PKC/MAPK signaling in fission yeast. The FEBS EMBO 2014 Conference (Paris)2014.8.

593) 佐藤亮介、伊藤祐奈、喜多綾子、萩原加奈子、谷時雄、杉浦麗子：MAP キナーゼシグナル依存的な RNA 結合タンパク質 Nrd1 によるストレス顆粒形成機構．第 16 回日本 RNA 学会年会（名古屋）2014.7.

594) 石田紘基、萩原加奈子、水庫彩、八百麻里子、岡田千聖、高塚三恵、北井佑樹、喜多綾子、益子　高、松野純男、千葉健治、杉浦麗子：S1P 受容体調節剤 FTY720 を介する新たなシグナル伝達機構の解明．日本ケミカルバイオロジー学会　第 9 回年会（大阪）2014.6.

595) Satoh R., Sugiura R.：Role of RNA-binding pritein in MAPK signaling and cell fate regulation. Anti-Aging International Mini-Symposium 2014: Cell Signaling and Therapeutic Targets for Geriatric and Inflammatory Diseases (Osaka)2014.6.

596) 仲西　功：アカデミアシーズからの in silico ドラッグデザイン研究．第 356 回 CBI 学会研究講演会（大阪）2014.12.（invited）

597) 森川敏生、赤木淳二、二宮清文、木内恵理、田邉元三、仲西　功、中村　真也、吉川雅之、村岡　修：サラシア属植物含有 α-グルコシダーゼ阻害活性成分 salacinol およびその類縁体の食後過血糖改善作用．第 20 回　天然薬物の開発と応用シンポジウム（東京）2014.11.

598) 田邉元三、松田侑也、筒井　望、森川敏生、赤木淳二、二宮清文、仲西　功、中村　真也、吉川雅之、村岡　修：アーユルベーダ天然薬物“サラシア”由来 salacinol をシードとする α-グルコシダーゼ阻害剤の in silico 設計，合成及び in vitro 評価．第 20 回　天然薬物の開発と応用シンポジウム（東京）2014.11.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

599) 本田真歩、宮垣 潤、吉光佑二、岩田 顕、大槻和裕、丸山 透、中村 真也、仲西 功、大石真也、大野浩章、藤井信孝:スフィンゴシンキナーゼ阻害活性を有する Jaspine B 誘導体の構造活性相関研究. 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム(神戸)2014.11.

600) 大東可苗、西脇 敬二、中村 真也、出口貴浩、村田和也、松田秀秋、仲西 功:構造活性相関解析に基づく XO 阻害剤 Hydroxychavicol の結合様式推定. 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム(神戸)2014.11.

601) 中西伸介、岡田裕規、森脇寛智、西脇 敬二、中村 真也、木下誉富、大石真也、大野浩章、藤井信孝、仲西 功:結合自由エネルギーを指標とした Protein kinase CK2 阻害剤のデザインと構造活性相関. 第 37 回情報化学討論会(豊橋)2014.11.

602) 中村 真也:天然物サラシアを起源とするαグルコシダーゼ阻害薬創出への計算化学的アプローチ. 第 23 回創薬情報研究会(京都)2014.10.(invited)

603) Sakurai A., Nakamura S., Taniguchi S., Nagata N., Kurono M., Murata K., Kitaura K., Hirasawa A., Tsujimoto G., Nakanishi I.:Binding mode analysis of protein kinase CK2 inhibitors with a purine scaffold. CBI Annual Meeting 2014 (Tokyo)2014.10.

604) Nakamura S., Tanabe G., Muraoka O., Nakanishi I.: Computer-aided design of novel alpha-glucosidase inhibitors based on salacinol derived from Salacia reticulate of Ayurvetic traditional medicine. International Symposium on Medicinal Chemistry 2014(Lisbon, Portugal)2014.9.

605) Nakanishi I., Murata K., Nagata N., Kurono M., Kinoshita T., Yasue M., Miyazaki T., Takei Y., Hirasawa A., Tsujimoto G. :Identification of protein kinase CK2 inhibitors by the solvent ordering virtual screening method. International Symposium on Medicinal Chemistry 2014(Lisbon, Portugal)2014.9.

606) Nishiwaki K., Ohigashi K., Nakamura S., Murata K., Matsuda H., Nakanishi I.:Binding pose prediction of Xantine oxidase inhibitor hydroxychavicol and drug design of its analogues. International Symposium on Medicinal Chemistry 2014(Lisbon, Portugal)2014.9.

607) Kinoshita T., Sekiguchi Y., Nakaniwa T., Sogabe Y., Tanaka M., Sakurai A., Nakamura S., Nakanishi I.:Species-dependent variation in the structure of CK2□-apigenin complex. 23rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography(Montreal, Canada)2014.8.

608) ○Kawasaki N., Ogata F.:Development of drinking water treatment using vegetable biomass. The 11th INternational Symposium on Southeast Asian Water Environment (Bangkok, Thailand) 2014. 12.

609) ○Nagai N., Ogata F., Kawasaki N., Ito Y., Okamoto N., Shimomura Y.: Effect of supplementary water contains minerals on corneal wound healing rate in ovariectomized rats. 13th Congress of the International Society of Ocular Toxicology (Kanazawa, Japan) 2014. 10.

610) ○Ogata F., Kawasaki N.:Adsorption of Pt(IV) and Pd(II) by calcined dried aluminum hydroxide gel from aqueous solution, IWA Workd Water Congress & Exhibition2014 (Lisbon, Portugal) 2014. 9.

611) ○Kawasaki N., Ogata F. :Removal mechanism of arsenic ion in drinking water by calcined alumium oxide. IWA World Water Congress & Exhibition2014 (Lisbon, Portugal) 2014. 9.

612) 石濱里穂、道山忠史、森山麻里子、村岡 修、二宮清文、早川堯夫、森川敏生、森山博由:タイ天然薬物 *Shorea roxburghii* 樹皮由来オリゴスチルベノイドは悪性黒色腫に対して抗がん

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

作用を示す. 第 37 回日本分子生物学会年会（横浜）2014.11.

613) 森川敏生、赤木淳二、二宮清文、田邉元三、吉川雅之、村岡 修：サラシア属植物のα-グルコシダーゼ阻害活性成分を指標とした品質評価. 第 43 回生薬分析シンポジウム（大阪）2014.11.

614) Morikawa T., Ninomiya K., Imamura M., Akaki J., Pan Y., Yuan D., Yoshikawa M., Jia X., Li Z., Muraoka O. : Acylated phenylethanoid glycosides, echinacoside and acteoside from *Cistanche tubulosa*, improve glucose tolerance in mice. International Conference on Food for Health in Niigata 2014 (ICFHN2014) (Niigata, Japan) 2014.10.

615) 森川敏生、赤木淳二、二宮清文、吉川雅之、村岡 修：サラシア属植物含有α-グルコシダーゼ阻害活性成分の消化管における安定性および吸収性評価. 日本ハーブ療法研究会第 2 回学術大会（京都）2014.10.

616) 森川敏生、松尾一彦、八幡郁子、二宮清文、村岡 修、中山隆志：メース (*Myristica fragrans*, 仮種皮) のケモカイン受容体 CCR3 選択的アンタゴニスト作用を指標とした抗アレルギー作用成分の探索. 第 56 回天然有機化合物討論会（高知）2014.10.

617) 道山忠史、森山麻里子、森川敏生、早川堯夫、森山博由：悪性黒色腫細胞に対する *Shorea roxburghii* 由来オリゴスチルベノイドの影響. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会（京都）2014.10.

618) 二宮清文、塩谷美幸、酒井千恵、森川敏生：漢薬川芎 (*Cnidium officinale*, 根茎) の肝細胞内中性脂肪低減作用. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会（京都）2014.10.

619) 二宮清文、尾関快天、南野 享、森川敏生：釣藤鈎の機能性成分（5）－含有成分の神経突起伸長およびTNF-α作用成分－. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会（京都）2014.10.

620) 森川敏生、木内恵里、赤木淳二、二宮清文、田邉元三、仲西 功、中村 真也、吉川雅之、村岡 修：α-グルコシダーゼ阻害活性物質 salacinol およびその誘導体の血糖値上昇抑制活性. 日本生薬学会第 61 回年会（福岡）2014.9.

621) 森川敏生、佐伯竣介、松本 拓、末吉真弓、二宮清文、Saowanee Chaipech, 村岡 修：タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部の機能性成分（3）：新規プレニルクマリンの化学構造－. 日本生薬学会第 61 回年会（福岡）2014.9.

622) 森川敏生、八幡郁子、松尾一彦、二宮清文、村岡 修、中山隆志：メースの機能性成分（4）：ケモカイン受容体アンタゴニスト作用成分の探索. 日本生薬学会第 61 回年会（福岡）2014.9.

623) 森川敏生、二宮清文、倉本博行、松本友里恵、中村誠宏、松田久司、王 立波、呉 立軍、早川堯夫、吉川雅之、村岡 修：エバーラスティングフラワーの機能性成分（7）－新規カルコン2量体成分の化学構造－. 日本生薬学会第 61 回年会（福岡）2014.9.

624) 二宮清文、甕 千明、北川仁一朗、吉原和弥、中村誠宏、松田久司、吉川雅之、村岡 修、森川敏生：茶花由来サポニンの胃癌細胞 MKN-45 増殖抑制活性. 日本生薬学会第 61 回年会（福岡）2014.9.

625) 二宮清文、萬瀬貴昭、西 亮介、亀井惟頼、Chaipech Saowanee, 早川堯夫、村岡 修、森川敏生：紅豆蔻の機能性成分（3）－新規フェニルプロパノイドおよびジテルペン成分の構造とメラニン産生抑制活性－. 日本生薬学会第 61 回年会（福岡）2014.9.

626) Ninomiya K., Minamino T., Ozeki K., Matsuo N., Kawabata C., Hayakawa T., Morikawa T.: Effects of constituents from hooks of *Uncaria rhynchophylla* on neurite outgrowth and TNF-α-induced cell damage. The 8th JSP-CCTCM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, (Fukuoka, Japan) 2014.9.Awarded for Best Poster Award

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

627) Morikawa T., Kitagawa N., Okugawa S., Matsumoto T., Ninomiya K., Kamei I., Lee I., Nakamura S., Matsuda H., Yoshikawa M., Muraoka O.: Simultaneous quantitative analysis of alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in "lotus flower", the flower buds of *Nalumbo nucifera*. The 8th JSP-CCTCM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, (Fukuoka, Japan) 2014.9.

628) Michiyama T., Moriyama H., Moriyama M., Hayakawa T., Ninomiya K., Muraoka O, Chaipech S., Morikawa T.: Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014) (Nagoya, Japan) 2014.9.

629) Morikawa T., Hachiman I., Ninomiya K., Matsuda H., Hata Y., Sugawara K., Sakata Y., Yoshikawa M., Hayakawa T., Muraoka O.: Antiallergic principles from *Myristica fragnans*: inhibitors of degranulation and TNF-α release in RBL-2H3 cells. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014) (Nagoya, Japan) 2014.9.

630) Ninomiya K., Morikawa T., Matsumoto T., Sueyoshi M., Miyazawa S., Saeki S., Chaipech S., Hayakawa T., Muraoka O.: Anti-inflammatory effects and mode of action of prenylcoumarins from Thai natural medicine *Mammea siamensis*. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014) (Nagoya, Japan) 2014.9.

631) Morikawa T., Ninomiya K., Imamura M., Akaki J., Fujikura S., Pan Y., Yuan D., Yoshiukawa M., Jia X., Li Z., Muraoka O.: Acylated phenylethanoid glycosides, echinacoside and acteoside from *Cistanche tubulosa*, improve glucose tolerance in mice. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014) (Nagoya, Japan) 2014.9.

632) 北川仁一朗、森川敏生、奥川修平、二宮清文、三宅荘八郎、三木芳信、吉川雅之、李 宣融、村岡 修:茶花 (*Camellia sinensis*, 花蕾部) のサポニンおよびフラボノイド成分の定量分析. 第 31 回和漢医薬学会大会(横浜)2014.8.

633) 奥川修平、森川敏生、北川仁一朗、二宮清文、松本 拓、吉川雅之、中村誠宏、松田久司、李宣融、村岡 修:ハス (*Nelumbo nucifera*) のメラニン産生抑制作用成分の定量分析. 第 31 回和漢医薬学会大会(横浜)2014.8.

634) 二宮清文、河端千尋、松本 拓、南野 享、森川敏生:釣藤鈎の機能性成分(4)—含有成分の神経突起伸長作用成分—. 第 31 回和漢医薬学会大会(横浜)2014.8.

635) 尾関快天、二宮清文、岡田枝里子、松本 拓、南野 享、松尾菜都子、森川敏生:釣藤鈎の機能性成分(3)—含有成分の抗炎症作用—. 第 31 回和漢医薬学会大会(横浜)2014.8. 優秀発表賞受賞

636) 萬瀬貴昭、二宮清文、岡田枝里子、松本 拓、忍海邊綾子、岡崎 茜、亀井惟頼、要 欣志、森川敏生:延命草の機能性成分—含有ジテルペン成分のメラニン産生抑制作用—. 第 31 回和漢医薬学会大会(横浜)2014.8.

637) 今野拓哉、二宮清文、松田久司、吉川雅之、森川敏生:柴胡の機能性成分—含有サポニン成分の肝障害抑制作用—. 第 31 回和漢医薬学会大会(横浜)2014.8.

638) 倉本博行、森川敏生、二宮清文、亀井惟頼、村岡 修、吉川雅之:ニホンスイセン (*Narcissis tazetta* var. *chinensis*) 花部含有アルカロイド成分のメラニン産生抑制作用. 第 31 回和漢医薬学会大会(横浜)2014.8.

639) 赤木淳二、森川敏生、二宮清文、三宅荘八郎、田邉元三、吉川雅之、村岡 修:サラシア属植物由来スルホニウム塩型および既存α-グルコシダーゼ阻害剤の同時分析. 第 68 回日本栄

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

養・食糧学会大会（北海道）2014.5.

640) 木内恵里、赤木淳二、森川敏生、二宮清文、田邉元三、吉川雅之、村岡 修:ヒトα-グルコシダーゼに関するサラシノールおよびその類縁体の阻害活性プロフィール. 第 68 回日本栄養・食糧学会大会（北海道）2014.5.

641) 酒井千恵、二宮清文、北原潤美、堀 佑一郎、村岡 修、早川堯夫、森川敏生:ローズヒップ (*Rosa canina*, 果実) の肝臓内脂肪低減作用成分. 第 68 回日本栄養・食糧学会大会（北海道）2014.5. プレス向けハイライトに選出

642) 八幡郁子、二宮清文、尾関快天、西田枝里子、村岡 修、早川堯夫、森川敏生:メース (*Myristica fragrans*, 仮種皮) のマクロファージ活性化抑制作用成分. 第 68 回日本栄養・食糧学会大会（北海道）2014.5.

643) Morikawa T., Akaki J., Ninomiya K., Kinouchi E., Tanabe G., Yoshikawa M., Muraoka O.: Salacinol and related analogs, new leads for type 2 diabetes therapeutic candidates from Thai traditional natural medicina *Salacia chinensis*. 5th International Conference on Natural Products for Health and Beauty (NATPRO5) (Phuket, Thailand) 2014.5. Selected for publication as a Conference Report in *Nutrients*

644) 木下充弘、三ツ井洋介、山本佐知雄、鈴木茂生:ヒト黒色細胞腫のグライコフォーム-フォーカストプロテオミクス. 第25回クロマトグラフィー科学会議（京都）2014.12.

645) 山本佐知雄、植田麻希、木下充弘、鈴木茂生:酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発. 第25回クロマトグラフィー科学会議（京都）2014.12.

646) 八木有紀、鈴木茂生:マイクロチップ電気泳動法を用いた抗体医薬品の分解物評価. 第34回キャピラリー電気泳動シンポジウム（京都）2014.12.

647) 山本佐知雄、植田麻希、木下充弘、鈴木茂生:酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発. 第34回キャピラリー電気泳動シンポジウム（京都）2014.12.

648) 山本佐知雄、小林正弥、赤松美紀、木下充弘、鈴木茂生:光硬化性アクリルアミドゲルを用いるリン酸化化合物のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発. Cheminas 30（北海道）2014.10.

649) 植田麻希、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:酵素固定化アクリルアミドゲルチップを用いる糖タンパク質糖鎖調製法の開発. 第64回日本薬学会近畿支部大会（京都）2014.10.

650) 橋本真一、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:カラムスイッチングによるオリゴ糖誘導体のオンライン精製HPLC法の開発. 第64回日本薬学会近畿支部大会（京都）2014.10.

651) 竹田悠人、林 優花、高本智世、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:化学修飾型シリカナノ粒子を用いるキャピラリー電気泳動法の開発. 第64回日本薬学会近畿支部大会（京都）2014.10.

652) 鈴木茂生、八木有紀、西田憲晃、山本佐知雄:糖タンパク質糖鎖の定量的網羅的解析法の開発. 第63回日本分析化学会年会（広島）2014.9.

653) 木下充弘、鈴木茂生、掛樋一晃:バイオ医薬品における分離分析技術の役割. 第41回BMSコンファレンス（石川）2014.7

654) 山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生:光重合性アクリルアミドを利用したマイクロチップ電気泳動における新規オンライン濃縮電気泳動法の開発. Cheminas 29（東京）2014.5.

研究課題（B）: 癌・増殖シグナル制御メカニズム解析 （509件）

655) 立石駿介, 川瀬篤史, 向井秀幸, 黒田真太郎, 佐藤亮介, 島田紘明, 岩城正宏, 杉浦麗子:

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

肝臓でのシトクロム P450 誘導過程におけるプロテインキナーゼ N の関与. 未来創薬医療イノベーションシンポジウム（大阪）2019.3.

656) 森山博由. 脂肪由来間葉系間質幹細胞の探究 ～代謝メカニズムの視点より～. 再生医療・幹細胞研究フォーラム. 三宮コンベンションセンター, 神戸. 2019.3.20.

657) 川畑 篤史.: HMGB1 を標的とする化学療法誘発性末梢神経障害の発症予防. 第 92 回日本薬理学会年会 (大阪) 2019.3. (シンポジウム)

658) 関口富美子、川畑 篤史.: 前立腺がん細胞における低電位活性化 $Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネルの役割. 第 92 回日本薬理学会年会 (大阪) 2019.3. (シンポジウム)

659) 坪田真帆、川畑 篤史.: 硫化水素による$Ca_v3.2$を介する疼痛シグナルの調節. 第92回日本薬理学会年会 (大阪) 2019.3. (シンポジウム)

660) 堂本莉紗、宮本朋佳、西村莉香、福田亮太郎、関口富美子、坪田真帆、小泉祐一、西堀正洋、川畑 篤史.: ヒトおよびマウスにおいて肝障害はオキサリプラチン誘発性末梢神経障害の増悪因子である:HMGB1 が関与する可能性について. 第92回日本薬理学会年会 (大阪) 2019.3.

661) 平本志於里、鳥山祐希、榮木彩、山口薫、坪田真帆、田中潤一、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史.: マウスにおいて膀胱炎に伴う疼痛シグナル発生に関与する HMGB1/RAGE 系と CSE/H2S/$Ca_v3.2$ 系のクロストーク:ATP によるマクロファージ活性化の役割. 第 92 回日本薬理学会年会 (大阪) 2019.3.

662) 笠波嘉人、大西伶佳、木野貴博、関口富美子、坪田真帆、宮崎貴也、平本志於里、岡崎杏子、Nguyen Huy Du、岡田卓哉、豊岡尚樹、吉田 繁、大久保つや子、川畑 篤史.: T 型カルシウムチャネル、カンナビノイド受容体および難治性疼痛に及ぼすホップ成分 6-prenylnaringenin とその誘導体 KTt45 の効果. 第 92 回日本薬理学会年会 (大阪) 2019.3.

663) 山口一樹、堂本莉紗、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史.: Paclitaxel によるマクロファージからの HMGB1 遊離における cystathionine γ-lyase/H2S 系の役割と末梢神経障害への関与 第 92 回日本薬理学会年会 (大阪) 2019.3.

664) 小池寧々、安井洋樹、関口富美子、田邉元三、川畑 篤史.: T 型カルシウムチャネルはマウスにおいてメタンフェタミンにより誘起される行動量増加および脳内特定部位における cFos 発現に関与する. 第 92 回日本薬理学会年会 (大阪) 2019.3.

665) 池田裕哉、宮崎貴也、坪田真帆、冨田詩織、関口富美子、西堀正洋、川畑 篤史.: マウスにおける bortezomib 誘発性末梢神経障害に関与する HMGB1 の起源と標的分子:発症期と維持期における違いについて. 第 92 回日本薬理学会年会 (大阪) 2019.3.

666) 東山慎太郎、松尾一彦、山本真也、長久保大輔、義江修、中山隆志:制御性 T 細胞を標的としたワクチンアジュバントの開発. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3

667) 亀井萌百、松尾一彦、北畑孝祐、義江修、中山隆志:CD103 陽性樹状細胞を標的とした CTL 誘導ケモカインアジュバントの開発. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3

668) 北畑孝祐、松尾一彦、長沼孝典、西川莉央、中山隆志:抗炎症作用を有する新規アスコルビン酸誘導体 DDH-1 の乾癬病態における改善効果. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3

669) 松尾一彦、山本真也、長久保大輔、義江修、中山隆志:ケモカイン CCL28 の欠損は IgA を介した粘膜免疫を減弱させる. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3

670) 岩間有咲、松尾一彦、山本真也、三嶋樹、中山隆志:CD70 陽性樹状細胞を標的とした Th17 細胞依存的 CTL 誘導アジュバントの開発. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3

671) 山崎真子、松尾一彦、長久保大輔、義江修、中山隆志:ケモカイン CCL28 欠損はメラノーマ細

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

胞の増殖を促進する. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3

672) 須佐美陽子、松尾一彦、長尾遥佳、中山隆志:フタル酸ジブチルを用いた新規アトピー性皮膚炎モデルマウスの作製とケモカイン受容体 CCR4 の役割. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3

673) 山口 真史、佐藤 完太、山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳 : LC-MS/MS を用いたターゲットメタボロミクスによる TCA 回路代謝物の分析法の開発. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3.

674) 奥野 人美、山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳 : キャピラリー電気泳動による酸性多糖の分析法の開発. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3.

675) 佐藤 完太、山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳 : キャピラリー電気泳動による糖鎖重合度決定法の開発. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3.

676) 三田村 邦子、上野 光穂、内海 裕子、日野 美紀、村井 勇太、門出 健次、山本 哲志、多賀 淳、根本 英幸、池川 繁男 : LC/MS による玄米米糠麹中グルコシルセラミド同定・定量法の開発. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3.

677) 中岡玖美、佐藤春妃、岡村杏子、中村光、前川智弘:超原子価ヨウ素試薬と塩化チオニルを用いた活性メチレン上のクロル化反応の開発. 日本薬学会 第 139 年会 (千葉) 2019.3.

678) 川島紀香、中岡玖美、岡村杏子、中村光、前川智弘:2-ヒドロキシカルコンのクロロメトキシ化と続く環化反応によるベンゾフラン合成. 日本薬学会 第 139 年会 (千葉) 2019.3.

679) 森本盾矢、谷口茉穂、中村光、前川智弘:ヨウ化物イオンと酸化剤を用いたヒドロキサム酸の触媒的変換反応の開発. 日本薬学会 第 139 年会 (千葉) 2019.3.

680) 田畑光希、椿正寛、武田朋也、河本雄一、加藤菜月、藤本伸一郎、森井悠介、西田升三:HGF による MET/NF-κB 経路を介した RANKL 発現促進効果. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.（優秀ポスター賞受賞）

681) 松田拓弥、椿正寛、武田朋也、藤本伸一郎、森井悠介、西田升三:多発性骨髄腫におけるメルファラン耐性に HIF-1α 過剰発現が寄与する. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

682) 河本雄一、椿正寛、武田朋也、浅野良太、田畑光希、藤本伸一郎、森井悠介、西田升三:多発性骨髄腫におけるアドリアマイシン耐性に Bim 発現低下が寄与する. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

683) 地主みなみ、椿正寛、武田朋也、浅野良太、田畑光希、藤本伸一郎、森井悠介、西田升三:Src 阻害剤による RANK/RANKL を介した CAM-DR 克服機構の解析. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

684) 浅野良太、椿正寛、武田朋也、川島啓司、地主みなみ、藤本伸一郎、森井 悠介、西田升三:新規 NF-kappaB/STAT3 阻害剤による多発性骨髄腫でのアポトーシス誘導機構の解析. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

685) 尾花輝樹、椿正寛、武田朋也、藤本伸一郎、森井悠介、西田升三:Statins による Ras 経路阻害を介した造血器系腫瘍でのアポトーシス誘導機序. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

686) 加藤菜月、椿正寛、武田朋也、川島啓司、地主みなみ、藤本伸一郎、森井悠介、西田升三:PKC 阻害剤による抗がん剤誘導末梢神経障害抑制効果. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

687) 武田朋也、椿正寛、浅野良太、川島啓司、西田升三:Dimethyl fumarate による NF-κB 阻害

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

を介した悪性黒色腫での抗腫瘍効果. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10.

688) 田畑光希、椿正寛、武田朋也、加藤菜月、西田升三:HGF は骨髄間質細胞及び骨芽細胞における RANKL 発現を増加させる. 第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018.9.

689) 浅野良太、椿正寛、武田朋也、加藤菜月、田畑光希、西田升三:新規 NF-kappaB/STAT3 阻害剤による多発性骨髄腫でのアポトーシス誘導効果. 第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018.9.

690) 西田升三、椿正寛、武田朋也、藤原 大一朗、河本雄一、藤本 伸一郎:スタチンによる造血器腫瘍での Ras 経路阻害を介したアポトーシス誘導効果. 第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018.9.

691) 椿正寛、武田朋也、川島啓司、地主みなみ、西田升三:Statins 及びダカルバジン併用投与による腫瘍増殖及び転移抑制効果. 第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018.9.

692) 加藤菜月、椿正寛、武田朋也、河本雄一、川島啓司、西田升三:PKC 阻害剤による抗がん剤誘発末梢神経障害抑制効果. 第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018.9.

693) 河本雄一、椿正寛、武田朋也、浅野良太、西田升三:シグナル伝達因子活性化による Bim 発現低下を介したアドリアマイシン耐性獲得機序:第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018.9.

694) 川島啓司、椿正寛、武田朋也、浅野良太、 藤本 伸一郎、西田升三:レバミピドによる口腔粘膜細胞での Akt/mTOR 経路活性化を介した抗がん剤誘導細胞死抑制効果. 第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018.9.

695) 武田朋也、椿正寛、浅野良太、川島啓司、田畑光希、西田升三:Dimethyl fumarate による NF-kappaB 抑制を介した腫瘍増殖及び転移抑制効果. 第 77 回日本癌学会学術総会（大阪）2018.9.

696) 椿正寛、武田朋也、川島啓司、地主みなみ、西田升三:Statins 及び dacarbazine 併用による悪性黒色腫での腫瘍増殖・転移抑制及び延命効果. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会（東京）2018.5.

697) 武田朋也、椿正寛、浅野良太、川島啓司、田畑光希、西田升三:Dimethyl fumarate による NF-κB 核移行阻害を介した悪性黒色腫での腫瘍増殖・転移抑制効果. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会（東京）2018.5.

698) 西田升三、椿正寛、武田朋也、河本雄一、加藤菜月:Statins による Ras/ERK 及び Ras/mTOR 経路阻害を介した Bim 発現増加でのアポトーシス誘導機序. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会（東京）2018.5.

699) 田畑光希、椿正寛、武田朋也、加藤菜月、西田升三:HGF による骨髄間質細胞および骨芽細胞における RANKL 発現促進効果を介した骨破壊機序の解明. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会（東京）2018.5.

700) 河本雄一、椿正寛、武田朋也、浅野良太、地主みなみ、西田升三:Adriamycin 耐性多発性骨髄腫においてシグナル伝達経路を介した Bim 発現増加が耐性獲得の中心的役割を果たす. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会（東京）2018.5.

701) 地主みなみ、椿正寛、武田朋也、河本雄一、田畑光希、西田升三:多発性骨髄腫での RANK/RANKL を介した CAM-DR は Src 経路阻害により克服できる. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会（東京）2018.5.

702) 加藤菜月、椿正寛、武田朋也、河本雄一、川島啓司、西田升三:PKC 阻害剤により抗がん剤誘導末梢神経障害を抑制できる. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会（東京）

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

2018.5.

703) 川島啓司、椿正寛、武田朋也、浅野良太、地主みなみ、西田升三:レバミピドによる Akt/mTOR 経路活性化を介した抗がん剤誘導口腔粘膜細胞死抑制効果. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会(東京)2018.5.

704) 浅野良太、椿正寛、武田朋也、加藤菜月、田畑光希、西田升三:新規 NF-kappaB/STAT3 阻害剤 bavachin による多発性骨髄腫でのアポトーシス誘導機構の解析. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会(東京)2018.5.

705) 宇佐見拓丈, 椿正寛, 武田朋也, 河本雄一, 西田升三:多発性骨髄腫での RANK/RANKL を介した抗がん剤耐性は Src 経路活性化が関与する. 日本薬学会第 138 回年会(金沢) 2018.3.

706) 小泉翔太郎, 椿正寛, 武田朋也, 浅野良太, 川島啓司, 西田升三:新規 NF-kappaB/STAT3 阻害剤による多発性骨髄腫でのアポトーシス誘導機構の解析. 日本薬学会第 138 回年会(金沢)2018.3.

707) 西田升三, 椿正寛, 武田朋也, 眞下恵次, 藤本伸一郎, 阪口勝彦:Statins による Ras 経路阻害を介した Bim 発現増加でのアポトーシス誘導機序. 日本薬学会第 138 回年会(金沢) 2018.3.

708) 武田朋也, 椿正寛, 浅野良太, 川島啓司, 西田升三:Dimethyl fumarate による悪性黒色腫での NF-κB 阻害を介した腫瘍増殖・転移抑制効果. 日本薬学会第 138 回年会(金沢)2018.3.

709) 浅野良太, 椿正寛, 武田朋也, 川島啓司, 藤原大一朗, 阪口勝彦, 西田升三:Pioglitazone は PPARγ 非依存的に STAT3 阻害を介してアポトーシスを誘導する. 日本薬学会第 138 回年会(金沢)2018.3.

710) 椿正寛, 武田朋也, 河本雄一, 浅野良太, 藤本伸一郎, 山添譲, 西田升三:慢性骨髄性白血病における BCR-ABL1 阻害薬耐性に MET 経路活性化が寄与する. 日本薬学会第 138 回年会(金沢)2018.3.

711) 河本雄一, 椿正寛, 武田朋也, 川島啓司, 西田升三:多発性骨髄腫での MIP-1α オートクラインは ERK 及び Akt 経路活性化により抗がん剤耐性に寄与する. 日本薬学会第 138 回年会(金沢)2018.3.

712) 川島啓司, 椿正寛, 武田朋也, 浅野良太, 藤本伸一郎, 西田升三:レバミピドは口腔粘膜細胞において Akt 経路活性化により 5-fluorourasil 誘導細胞死を抑制する. 日本薬学会第 138 回年会(金沢)2018.3.

713) H. Moriyama, M. Moriyama,T. Hayakawa, M. THE POTENTIAL OF A HUMAN ADIPOSE-DERIVED STROMAL/STEM CELL PROPATIES TO DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS. 16th International Society for Stem Cell Research 2018, Melbourne, Australia, 2018.6.20.

714) 早川堯夫, 佐藤陽治, 安田 智, 森山博由.「ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究」2018 年度 AMED 再生医療情報交換会 (2017. 9.4). (ポスター発表)

715) Hiroyuki Moriyama. NOTCH SIGNALING ENHANCES STEMNESS BY REGULATING METABOLIC PATHWAYS THROUGH MODIFYING P53, NF-, AND HIF-1.16th International Federation for Adipose Therapeutics and Science Meeting, Cosmopolitan of Las Vegas, Las Vegas, Nevada, USA. (2018.12.14).

716) 森山博由. 慢性疾患に於ける間葉系幹細胞を用いた再生医療の科学的意義. 神戸学院大学フロンティアサイエンスセミナー, 2018.12.17.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

717) 島田紘明, 卜部裕一, 岡本雄平, 川瀬篤史, 李征, 森川敏生, 村岡 修, 岩城正宏: 砂漠人参カンカニクジュヨウの血糖上昇抑制作用メカニズムの解明. 第 39 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（金沢）2017.10.

718) 島田紘明, 卜部裕一, 岡本雄平, 川瀬篤史, 李征, 森川敏生, 村岡 修, 岩城正宏: カンカニクジュヨウ中主成分エキナコシド, アクテオシドのグルコース/Na^+共輸送トランスポーター阻害作用. 日本生薬学会第 64 回年会（千葉）2017.9

719) 川瀬篤史, 金藤彩加, 石橋真央, 小林諒裕, 中村 暉, 島田紘明, 岩城正宏: マウス肝細胞-腹腔マクロファージ共培養系におけるグルタチオン枯渇のジクロフェナク毒性に対する影響. 第 44 回日本毒性学会学術年会（横浜）2017.7.

720) Kawase A., Kaneto A., Ishibashi M., Shimada H., Iwaki M.: Effects of glutathione depletion on diclofenac-induced cytotoxicity in mouse hepatocytes. PSWC2017 (Stockholm) 2017.5.

721) Muraoka O., Shimada H., Urabe Y., Okamoto Y., Zheng L., Kawase A., Morikawa T., Iwaki M.: Echinacoside and acteoside inhibit sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells. The 9th Symposiums on Cistances Herba and Desert Medicinal Plants (Hotan) 2017.5.

722) 川畑 篤史: 化学療法誘発性末梢神経障害の原因物質としての HMGB1 の役割：臨床データ解析と基礎研究を駆使したアプローチ. 痛み研究会 2018 (岡崎) 2018.12.

723) 堂本莉紗、山口一樹、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史.：マクロファージにおいてパクリタキセルにより誘発される内因性 H_2S に依存した HMGB1 遊離：化学療法誘発性末梢神経障害への関与 痛み研究会 2018 (岡崎) 2018.12

724) 川畑 篤史: $Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネル － どこで何をしているのか？ 第 134 回日本薬理学会近畿部会 (神戸) 2018.11. 招待講演

725) 宮本朋佳、福山紘基、畑中重克、富士谷昌典、堂本莉紗、関口富美子、小泉祐一、川畑 篤史.：オキサリプラチン誘発末梢神経障害のリスク因子：肝機能障害との関係について. 第 134 回日本薬理学会近畿部会 (神戸) 2018.11.

726) 堂本莉紗、西村莉香、関口富美子、坪田真帆、宮本朋佳、小泉祐一、西堀正洋、川畑 篤史.：マウスにおいてオキサリプラチン誘発性末梢神経障害は肝障害によって増悪する. 第 134 回日本薬理学会近畿部会 (神戸) 2018.11.

727) 林 佑亮、坪田真帆、福田亮太郎、宮崎貴也、西堀正洋、川畑 篤史.：トロンボモジュリン／トロンビン系は HMGB1 を不活性化することでオキサリプラチン誘発性末梢神経障害の発症を抑制的に制御している. 第 134 回日本薬理学会近畿部会 (神戸) 2018.11.

728) 小池寧々、安井洋樹、関口富美子、田邉元三、川畑 篤史.：マウスにおいて覚醒剤メタンフェタミンにより誘起される行動量増加と脳内 cFos 発現に及ぼす T 型カルシウムチャネル阻害薬の効果 第 134 回日本薬理学会近畿部会 (神戸) 2018.11.

729) 坪田真帆、川畑 篤史.：内臓痛発現における硫化水素および過硫化物の役割. 第 91 回日本生化学会大会 (京都) 2018.9. (シンポジウム)

730) Kawabata A., Nishikawa, H., Uenoyama, K., Sekiguchi F., Tsubota M., Okada, T., Toyooka, N. : Middle Molecular Weight Heparinylphenylalanine Prevents the Development of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Mice. 17th World Congress on Pain. (Boston, USA) 2018.9.

731) Matsui, K., Nakano, M., Tomochika, K., Tsubota M., Kawabata A. : Pharmacological blockade and genetic deletion of Cav3.2 T-type Ca2+ channels abolish butyrate-induced colonic hypersensitivity in mice. 17th World Congress on Pain. (Boston, USA) 2018.9.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

732) Wakitani, K., Sekiguchi F., Tsubota M., Nakamura S., Nakanishi I., Kawabata A.: Azelastine attenuates RAGE-dependent allodynia in mice: a discovery by a drug reprofiling/repositioning approach. 17th World Congress on Pain. (Boston, USA) 2018.9.

733) 川畑 篤史: DAMPs と痛み. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学大会合同年会 (神戸) 2018.9. (シンポジウム)

734) 堂本莉紗、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑 篤史. : Paclitaxel によるマクロファージからの HMGB1 放出はニューロン由来 ATP によって促進される:化学療法誘起末梢神経障害における神経系−免疫系クロストークの役割 生体機能と創薬シンポジウム 2018 (福岡) 2018.8.

735) 平本志於里、鳥山祐希、榮木彩、坪田真帆、山口 薫、田中潤一、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史: Cyclophosphamide 誘起膀胱炎マウスにおいて ATP/HMGB1/RAGE 系は CSE/H2S/Cav3.2 系の上流シグナルとして膀胱痛の発症に関与する 生体機能と創薬シンポジウム 2018 (福岡) 2018.8

736) 林 佑亮、坪田真帆、福田亮太郎、宮崎貴也、西堀正洋、川畑 篤史. : オキサリプラチン誘起末梢神経障害に対するトロンボモジュリンアルファの予防効果に及ぼす抗凝固薬の影響. 生体機能と創薬シンポジウム 2018 (福岡) 2018.8

737) Kawabata A., Tomita, S., Miyazaki, T., Deguchi, T., Sekiguchi F., Tsubota M., Nguyen, H.D., Okada, T., Yoshida, S., Toyooka, N. : Cav3.2 T-type calcium channels as therapeutic targets for bortezomib-induced peripheral neuropathy in mice. 11thFENS Forum of Neuroscience. (Berlin, Germany) 2018.7.

738) Sekiguchi F., Noda, S., Kasanami, Y., Onishi, R., Ono, S., Murata, K., Matsuda, H., Nguyen, H.D., Toyooka, N., Harada, N., Kawabata A: Agonistic activity of 6-prenylnaringenin, a novel T-type Ca^{2+} channel inhibitor, toward cannabinoid CB1 receptors in neural progenitor-like NG108-15 cells and CB1-transfected HEK293 cells. 11thFENS Forum of Neuroscience. (Berlin, Germany) 2018.7.

739) Domoto, R., Yamasoba, D., Sekiguchi F., Tsubota M., Nishibori, M., Kawabata A. : Molecular mechanisms for the HMGB1-dependent mechanical allodynia following intraplantar administration of lipopolysaccharidein mice. 11thFENS Forum of Neuroscience. (Berlin, Germany) 2018.7.

740) Hiramoto, S., Tsubota M., Yamaguchi, K., Toriyama, Y., Tanaka, J., Sekiguchi F., Ishikura, H., Nishibori, M., Kawabata A.: ATP and HMGB1 mediate H_2S-dependent bladder pain in mice with cyclophosphamide-induced cystitis. 11thFENS Forum of Neuroscience. (Berlin, Germany) 2018.7.

741) Nakatake, Y., Sekiguchi F., Tsubota M., Tsujita, R., Honda, G., Kawabata A.: Effect of extracellular HMGB1 on neuritogenesis in mouse dorsal root ganglion neurons and its inhibition by thrombomodulin alfa. 11thFENS Forum of Neuroscience. (Berlin, Germany) 2018.7.

742) Sekiguchi F., Yagura, A., Kawabata A.: High mobility group box 1 suppresses smooth muscle tension in rat aorta via Toll-like receptor 4-dependent upregulation of iNOS. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (Kyoto, Japan) 2018.7.

743) Nishikawa, H., Uenoyama, K., Sekiguchi F., Tsubota M., Kawabata A.: Middle molecular weight heparinylphenylalanine is an analgesic with reduced risk of hemorrhage. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (Kyoto, Japan) 2018.7.

744) Domoto, R, Yamasoba, D., Yamanishi, H., Sekiguchi F., Tsubota M., Nishibori, M., Kawabata

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

A: Macrophage-derived HMGB1 is a key molecule in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice: involvement of ROS generation and NF-κB activation. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (Kyoto, Japan) 2018.7.

745) Hayashi, Y., Tsubota M., Tsujita, R., Honda, G., Kawabata A. : Molecular mechanisms for the recombinant soluble thrombomodulin-induced suppression of HMGB1-dependent allodynia in mice: Roles of the N-terminal domains of thrombomodulin. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (Kyoto, Japan) 2018.7.

746) Tsubota M., Matsui, K., Nakano, M. Tomochika, K., Sekiguchi F., Kawabata A. : Role of $Ca_v3.2$ T-type calcium channels in the butyrate-induced colonic hypersensitivity in the mouse, a model for irritable bowel syndrome 10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection. (Kyoto, Japan) 2018.6.

747) 川畑 篤史: 内臓痛におけるマクロファージ由来 HMGB1 の役割と治療標的分子としての可能性 第 40 回日本疼痛学会 (長崎) 2018.6. (シンポジウム)

748) 西川裕之、上野山桐子、関口富美子、坪田真帆、岡田卓哉、豊岡尚樹、川畑 篤史: 中分子ヘパリニルフェニルアラニンは化学療法誘起末梢神経障害を抑制する 第40回日本疼痛学会 (長崎) 2018.6.

749) 川端柚希、林愛理沙、坪田真帆、中武ゆい、辻田隆一、関口富美子、西堀正洋、川畑 篤史: 急性および慢性術後痛における HMGB1 の役割 第 40 回日本疼痛学会 (長崎) 2018.6.

750) 脇谷航平, 関口富美子, 坪田真帆, 中村 真也, 仲西 功, 川畑 篤史: RAGE を標的とした化学療法誘起末梢神経障害治療薬の探索: In silico ドラッグ・リプロファイリング/リポジショニングからのアプローチ 第 40 回日本疼痛学会 (長崎) 2018.6.

751) 西川裕之、上野山桐子、関口富美子、坪田真帆、岡田卓哉、豊岡尚樹、川畑 篤史: がん化学療法誘起末梢神経障害モデルマウスにおける中分子ヘパリニルフェニルアラニンの抗アロディニア作用 第 133 回日本薬理学会近畿部会 (広島) 2018.6.

752) 坪田真帆、松井和樹、中野真希、友近拳、関口富美子、川畑 篤史: T 型 Ca2+チャネル阻害活性を有するホップ成分 6-prenylnaringenin は結腸痛を抑制する 第 133 回日本薬理学会近畿部会 (広島) 2018.6.

753) 脇谷航平, 関口富美子, 坪田真帆, 中村 真也, 仲西 功, 川畑 篤史: Azelastine は RAGE が関与する化学療法誘起末梢神経障害の発症を抑制する – ドラッグ・リプロファイリング／リポジショニング研究からの知見 第 133 回日本薬理学会近畿部会 (広島) 2018.6.

754) 川畑 篤史: 慢性疼痛における$Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネルの役割と治療標的分子としての可能性 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 (東京) 2018.5. (シンポジウム)

755) 木下充弘、山本万莉、山本佐知雄、鈴木茂生 ： 全自動マイクロチップ電気泳動装置を用いる次世代糖鎖プロファイリング法の開発. SCE2018（大阪）2018.12

756) 河崎拓也、山本佐知雄、鈴木茂生、木下充弘 ： 抗体医薬の定常領域配列に着目した迅速糖鎖プロファイリング. 第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

757) 松本和樹、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ： ヒト肝臓がん細胞タンパク質および分泌タンパク質の発現糖鎖解析. 第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

758) 寺口瑠果、山本佐知雄、鈴木茂生、木下充弘 ： ヘキソサミン経路とその周辺代謝環境が糖鎖生合成に与える影響. 第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

759) 河崎拓也、松本和樹、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ： 抗体医薬の定常領域配列に着目した迅速糖鎖プロファイリング. 第 31 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（福岡）

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

2018.8

760) 木下充弘 ： グライコーム/グライコプロテオーム解析技術としての電気泳動の可能性. 第 69 回日本電気泳動学会総会 （神奈川）2018.8

761) Momo Kamei, Kazuhiko Matsuo Kosuke Kitahata, Shinya Yamamoto, Osamu Yoshie, Takashi Nakayama：Efficient induction of memory CD8+ T cell responses by a highly active form of XCL1. 第 47 回日本免疫学会学術集会（福岡）2018.12

762) Kazuhiko Matsuo, Shinya Yamamoto, Daisuke Nagakubo, Osamu Yoshie, Takashi Nakayama：A role of CCL28 as an activating factor for IgA-secreting cells. 第 47 回日本免疫学会学術集会（福岡）2018.12

763) Shintaro Higashiyama, Kazuhiko Matsuo, Shinya Yamamoto, Daisuke Nagakubo, Osamu Yoshie, Takashi Nakayama：A CCR4 antagonist has a potent vaccine adjuvant activity through the inhibition of regulatory T-cell recruitment into the muscle. 第 47 回日本免疫学会学術集会（福岡）2018.12

764) Kosuke Kitahata, Kazuhiko Matsuo, Daisuke Nagakubo, Osamu Yoshie, Takashi Nakayama：Comparison of atopic dermatitis-like skin lesions between BALB/c mice and C57BL/6 mice. 第 47 回日本免疫学会学術集会（福岡）2018.12

765) 亀井萌百、松尾一彦、北畑孝祐、義江修、中山隆志：高活性型ケモカイン XCL1 はエフェクターおよびメモリーCTL 誘導を増強する. 第 22 回日本ワクチン学会学術集会（神戸）2018.12

766) 東山慎太郎、松尾一彦、山本真也、長久保大輔、西脇 敬二、義江修、中山隆志：筋肉内投与ワクチンにおけるケモカイン受容体 CCR4 阻害剤のアジュバント効果. 第 22 回日本ワクチン学会学術集会（神戸）2018.12

767) 長沼孝典、松尾一彦、北畑孝祐、西川莉央、中山隆志：新規アスコルビン酸誘導体は抗炎症作用を介して乾癬病態を改善する. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

768) 山本真也、松尾一彦、三嶋樹、中山隆志：ATP は Th17 細胞の誘導を介して CTL 誘導および抗腫瘍効果を増強する. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

769) 北畑孝祐、松尾一彦、山本真也、長久保大輔、義江修、中山隆志：ケモカイン CCL28 は IgA 産生細胞の IgA 分泌を促進する. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

770) 長尾遥佳、松尾一彦、小幡梓、竹内つぐみ、鶴井直樹、権英淑、神山文男、義江修、中山隆志：フタル酸ジブチルを用いた新規アトピー性皮膚炎モデルマウスの作製. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

771) 小幡梓、松尾一彦、長久保大輔、権英淑、神山文男、義江修、中山隆志：BALB/c マウスと C57BL/6 マウスにおけるアトピー性皮膚炎発症の比較. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

772) 藤本菜央、松尾一彦、亀井萌百、今西遥香、北畑孝祐、山本真也、義江修、中山隆志：高活性型ケモカイン XCL1 は抗原特異的メモリーCTL を効率よく誘導する. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

773) 坂井翔、松尾一彦、北畑孝祐、本澤龍茉、中山隆志：ATP は樹状細胞の活性化およびリンパ節遊走を促進して抗原特異的抗体産生を増強する. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

774) 辰巳蒼波、松尾啓司、松尾一彦、中山隆志、長久保大輔：腸管での粘液産生におけるケモカイン CCL28 の影響の検討. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（姫路）2018.10

775) 山本真也、松尾一彦、神原弘和、長久保大輔、義江 修、中山隆志：ケモカイン CCL28 の IgA

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

産生細胞に対する活性化因子としての役割. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3

776) 亀井萌百、松尾一彦、北畑孝祐、吉岡靖雄、義江　修、中山隆志：高活性型 XCL1/lymphotactin による抗原特異的メモリーCTL の効率的な誘導. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3

777) 東山慎太郎、松尾一彦、山本真也、長久保大輔、西脇啓二、義江　修、中山隆志：筋肉内投与ワクチンにおいて CCR4 阻害剤は Treg の筋肉組織への遊走を阻害することで抗原特異的免疫応答を増強する. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3

778) 竹内つぐみ、松尾一彦、竹田なつみ、長久保大輔、西脇啓二、義江　修、中山隆志：ケモカイン受容体 CCR4 は急性期アトピー性皮膚炎の発症に重要な役割を担う. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3

779) 長沼孝典、松尾一彦、中山隆志：新規アスコルビン酸誘導体の乾癬に対する予防的ならびに治療的効果. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3

780) Rikuto Miyake, Akitaka Yamasaki, Yuta Hara, Yoshiya Ohno, Takashi Masuko. Crosstalk among oncogene products revealed by CRISPR/ Cas9-based knock out. CRISPR/Cas9、遺伝子破壊に基づく癌遺伝子産物間クロストークの解析. 第 77 回日本癌学会学術集会（大阪）2018.9.

781) Natsumi Hayashi, Shiho Ueda, Akio Ohta, Takashi Masuko Temperature or fixation dependent reactivity of antibodies against multi-pass membrane proteins.複数回膜貫通タンパク質を認識する抗体の温度、及び固定依存的な反応性. 第 77 回日本癌学会学術集会（大阪）2018.9.

782) Yuta Hara, Takashi Masuko. Anti-cancer effects of novel anti-ASCT2 monoclonal antibody on human colorectal cancer. 新規抗 ASCT2 モノクローナル抗体のヒト大腸癌に対する抗癌効果 第 77 回日本癌学会学術集会（大阪）2018.9.

783) Akitaka Yamasaki, Yuta Hara, Takashi Masuko. Inhibition of HER3 and MET as combination targeted therapy in human colorectal cancer. HER3 および MET の阻害によるヒト大腸癌の治療効果に関する検討　第 77 回日本癌学会学術集会（大阪）2018.9.

784) Kazuki Imai, Shiho Ueda, Yuta Hara, Toshiyuki Ishiwata, Takashi Masuko. Comprehensive analysis of cell-surface molecules and exosomes in human pancreatic cancers. ヒト膵臓癌表面分子とエクソソームの網羅的解析　第 77 回日本癌学会学術集会（大阪）2018.9.

785) Hiroshi Okura, Shiho Ueda, Yuta Hara, Takashi Masuko. Production of novel monoclonal antibodies recognizing SLC7A1 (CAT1).　新規抗 SLC7A1（CAT1）モノクローナル抗体の作製　第 77 回日本癌学会学術集会（大阪）2018.9.

786) 西本 晃太郎、山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳 ： メープルシロップ酢酸エチル抽出物による抗酸化作用の解析. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10.

787) 町田 佳奈子、池川 繁男、三田村 邦子、山本 哲志、多賀 淳 ： LC/MS によるヒト尿中グルクロン酸抱合型コルトールおよび関連代謝物の分析. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10.

788) 上野 光穂、内海 裕子、日野 美紀、根本 英幸、池川 繁男、三田村 邦子、山本 哲志、多賀 淳 ：LC/MS による FBRA 中グルコシルセラミドの分析. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10.

789) 栗巣 くらら、山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳 ： ヒト皮膚角質細胞における細胞外基質タンパク質 lumican の役割. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10.

790) 渡邉 菜摘、福岡 侑也、大竹 裕子、 佐藤 完太、山本 哲志、多賀 淳、岡美 佳子、牛久保

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

裕子、平松 範子、山本 直樹、 長井 紀章 ： 白内障治療薬の開発:ラノステロールナノ点眼薬による水晶体構造異常保護作用と白濁抑制効果. 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2018.10.

791) 山本 哲志、工藤 光洋、橋本 知樹、三田村 邦子、内藤 善哉、多賀 淳 ： ホルマリン固定パラフィン包埋大腸癌組織を用いた新規大腸癌診断マーカーの探索とその定量法の開発. 第43回日本医用マススペクトル学会年会（札幌）2018.9.

792) 佐藤 完太、山口 真史、山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳 ： LC-MS/MS を用いた TCA 回路代謝物の一斉分析. 第43回日本医用マススペクトル学会年会（札幌）2018.9.

793) 第43回日本医用マススペクトル学会年会, 札幌（北海道大学） 2018 年 9 月 6-7 日

794) 久保田 千晶、山本 哲志、多賀 淳 ： クロマグロ抽出コラーゲンの悪性黒色腫細胞増殖への影響の検討. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

795) 山本 哲志、中西 紗緒理、三田村 邦子、多賀 淳 ： プロテオーム解析によるすっぽんコラーゲンのヒト皮膚角化細胞への影響の検討. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

796) 大竹 裕子、山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳、長井 紀章 ： ショットガンプロテオミクス解析を用いた糖尿病白内障要因の解析. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

797) 遠藤 晋吾、石渡 俊二、山本 理恵、北野 里佳、藤本 美弥、山本 哲志、多賀 淳、升永 早紀、益子 高、福田 由之、安井 友佳子、石坂 敏彦、井上 知美、小竹 武 ： 各種温度下におけるシクロホスファミドの最大ガス化量. 日本薬学会第 138 年会（金沢）2018.3.

798) Yuuka Hirose, Mirai Yamazaki, Misa Nogata, Akira Nakamura Tomohiro Maegawa: Bromination of aromatic compounds using the combination of sulfur compounds and NBS. The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry（Kyoto）2018.11.

799) 中村光、今宮彰良、饒非、池上裕一朗、前川智弘:2-ヒドロキシカルコンの転位反応を利用したベンゾフラン類の選択的合成研究. 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム (熊本) 2018.11.

800) 廣瀬優香、山﨑未来、野方美沙、中村光、前川智弘:硫黄化合物とNBSを組み合わせた芳香環の臭素化反応. 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム (熊本) 2018. 11.

801) 廣瀬優香、山﨑未来、中村光、前川智弘:硫黄化合物によるNBSの活性化を利用した芳香環の臭素化反応. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 （兵庫）2018.10.

802) 木根燈子、上西春菜、嘉瀬泰仁、中村光、前川智弘:カルコンの転位体から 3,4-二置換イソオキサゾールへの変換反応の検討. 第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 （兵庫）2018.10.

803) 前川智弘、野方美沙、廣瀬優香、中村光、三木康義、藤岡弘道:PhSTMS および NBS を用いた温和な条件でのメチレンアセタールの開裂反応. 近畿大学大学院サイエンスネットワーク 2018・第 8 回院生サミット（大阪）2018.9.

804) Akira Nakamura, Satoshi Tanaka, Reo Takane, Yasuyoshi Miki, Tomohiro Maegawa: One-pot Synthesis of 3-Acylindoles by Oxidative Rearrangement of 2-Aminochalcones Using a Hypervalent Iodine Reagent. XXII International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS)（Italy）2018.9.

805) 中村光、木根燈子、上西春菜、嘉瀬泰仁、前川智弘:超原子価ヨウ素試薬によるカルコンの転位を利用した 3,4－二置換イソオキサゾールの合成. 第 48 回 複素環化学討論会 （長崎）2018.9.

806) Tomohiro Maegawa, Misa Nogata, Yuuka Hirose, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki, Hiromichi Fujioka: Mild Cleavage Reaction of Methylene Acetal Using the Combination of $PhSSiMe_3$ and

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

N-Bromosuccinimide.第 28 回有機硫黄化学国際シンポジウム（ISOCS-28）(東工大) 2018.8.

807) 廣瀬優香、山﨑未来、野方美沙、中村光、前川智弘：PhSTMS と NBS を組み合わせた芳香環の臭素化反応．第 38 回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために（兵庫）2018.8.

808) 柴田彩杏、北本沙羅、藤村一真、濱本博三、中村光、三木康義、前川智弘：$PhI(OAc)_2$ と LiBr の組み合わせによるメトキシベンジルアルコール類からの脱ヒドロキシメチル臭素化反応の開発．日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム（東京）2018.7.

809) 中村光、森下かんな、柳綾沙美、山下優哉、前川智弘：ケトキシムから 1,5-二置換テトラゾールの合成反応の開発．日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム（東京）2018.7.

810) 前川智弘、野方美沙、廣瀬優香、中村光、三木康義、藤岡弘道：PhSTMS-NBS 組み合わせ条件を用いたメチレンアセタールからブロモホルメート体への変換反応における反応機構の考察．日本薬学会 第 138 回年会（金沢）2018.3.

811) 中村光、嘉瀬泰仁、木根燈子、上西春奈、前川智弘：カルコンの転位反応を利用した 3,4－二置換イソオキサゾール類の合成研究．日本薬学会 第 138 回年会（金沢）2018.3.

812) 前川智弘、水井亮太、浦﨑美希、藤村一真、中村光、三木康義：アニリン誘導体とフェニルビニルケトン誘導体からの新規カルコン合成法の開発．日本薬学会 第 138 回年会（金沢）2018.3.

813) 菅野裕也, 椿正寛, 武田朋也, 川島啓司, 西田升三：Dimethyl fumarate による NF-κB 阻害を介した転移抑制効果．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.（優秀ポスター賞受賞）

814) 伊藤麻祐, 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 西田升三：Statins による Ras/ERK 及び Ras/mTOR 経路阻害を介した造血器系腫瘍でのアポトーシス誘導機序．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.（優秀ポスター賞受賞）

815) 川島啓司, 椿正寛, 武田朋也, 西田升三：レバミピドは Akt 阻害を介して抗がん剤殺細胞作用を増強する．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.

816) 河本雄一, 椿正寛, 武田朋也, 西田升三：MIP-1α オートクラインを介した多発性骨髄腫での抗がん剤抵抗性機序の解析．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.（優秀ポスター賞受賞）

817) 清水菜穂, 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 西田升三：Sorafenib によるシグナル活性阻害を介した悪性黒色腫での抗腫瘍効果．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.

818) 小泉翔太郎, 椿正寛, 武田朋也, 浅野良太, 西田升三：新規 NF-κB 経路阻害剤によるアポトーシス誘導効果．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.

819) 浅野良太, 椿正寛, 武田朋也, 西田升三：Pioglitazone は PPARγ 非依存的に STAT3 阻害を介してアポトーシスを誘導する．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.

820) 宇佐見拓丈, 椿正寛, 武田朋也, 河本雄一, 西田升三：Src 阻害を介した多発性骨髄腫での RANK/RANKL による抗がん剤耐性克服効果．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.

821) 友成佳加, 椿正寛, 武田朋也, 西田升三：多発性骨髄腫におけるメルファラン耐性にシグナル活性化を介した HIF-1α 過剰発現が寄与する．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.（優秀ポスター賞受賞）

822) 武田朋也, 椿正寛, 浅野良太, 川島啓司, 西田升三：Mangiferin による NF-κB 経路阻害を介した腫瘍増殖・転移抑制効果．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

823) 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 河本雄一, 西田升三:慢性骨髄性白血病での BCR-ABL 阻害薬耐性に MET/ERK 及び MET/JNK 経路活性化が関与する. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10.

824) 河本雄一, 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 眞下恵次, 阪口勝彦, 西田升三:MIP-1alpha オートクラインは多発性骨髄腫でのメルファラン感受性を低下させる. 第 76 回日本癌学会学術総会（横浜）2017.10.

825) 浅野良太, 椿正寛, 武田朋也, 河本雄一, 西田升三:Pioglitazone は STAT3 阻害を介して Survivin の発現低下及び AIF の発現増加によりアポトーシスを誘導する. 第 76 回日本癌学会学術総会（横浜）2017.10.

826) 武田朋也, 椿正寛, 浅野良太, 川島啓司, 西田升三:新規 NIK 阻害剤 Mangiferin による転移・腫瘍増殖抑制効果. 第 76 回日本癌学会学術総会（横浜）2017.10.

827) Masanobu Tsubaki, Tomoya Takeda, Yu-ichi Koumoto, Shin-ichiro Fujimoto, Shozo Nishida. MET/ERK and MET/JNK pathways is involved with imatinibresistance in chronic myeloid leukemia. 第 76 回日本癌学会学術総会（横浜）2017.10.

828) 川島啓司, 椿正寛, 武田朋也, 河本雄一, 西田升三:Rebamipide は口腔癌において 5-fluorourasil 感受性を増強させる. 第 76 回日本癌学会学術総会（横浜）2017.10.

829) 西田升三, 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 川島啓司: Src 阻害は RANK/RANKL による CAM-DR を克服する. 第 76 回日本癌学会学術総会（横浜）2017.10.

830) 友成佳加, 椿正寛, 武田朋也, 藤本伸一郎, 西田升三:多発性骨髄腫でのメルファラン耐性にシグナル伝達経路活性化による HIF-1alpha 過剰発現が関与する. 第 76 回日本癌学会学術総会（横浜）2017.10.

831) 浅野良太, 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 藤原大一朗, 阪口勝彦, 西田升三:Pioglitazone は STAT3 阻害を介して Survivin の発現低下及び AIF の発現増加によりアポトーシスを誘導する. 第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会（福岡）2017.6.（優秀ポスター賞受賞）

832) 川島啓司, 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 浅野良太, 河本雄一, 西田升三:レバミピドは Akt 及び mTOR を阻害することで抗がん剤の感受性を増加させる. 第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会（福岡）2017.6.

833) 河本雄一, 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 浅野良太, 川島啓司, 眞下恵次, 阪口勝彦, 西田升三:多発性骨髄腫での MIP-1alpha オートクラインは抗がん剤の感受性を低下させ抗がん剤耐性に寄与する. 第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会（福岡）2017.6.

834) 西田升三, 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 浅野良太, 河本雄一, 川島啓司:Src 阻害は RANK/RANKL による多発性骨髄腫での抗がん剤耐性を克服する. 第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会（福岡）2017.6.

835) 友成佳加, 椿正寛, 武田朋也, 河本雄一, 浅野良太, 川島啓司, 藤本伸一郎, 山添譲, 西田升三:多発性骨髄腫でのメルファラン耐性にはシグナル経路活性化を介した HIF-1alpha の過剰発現が寄与する. 第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会（福岡）2017.6.

836) 椿正寛, 武田朋也, 友成佳加, 河本雄一, 浅野良太, 川島啓司, 藤本伸一郎, 山添譲, 西田升三:慢性骨髄性白血病におけるイマチニブ耐性に MET/ERK 及び MET/JNK 経路が寄与する. 第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会（福岡）2017.6.

837) 武田朋也, 椿正寛, 友成佳加, 河本雄一, 浅野良太, 川島啓司, 藤本伸一郎, 山添譲, 西田升三:Mangiferin による NIK/NF-kappaB 経路阻害を介した腫瘍増殖・転移抑制効果. 第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会（福岡）2017.6.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

838) 辻田隆一、坪田真帆、林佑亮、佐伯晴香、本田剛一、川畑 篤史: HMGB1 による痛みの増強に対するヒト型可溶性トロンボモジュリンの抑制作用に関与する分子メカニズム 痛み研究会 2017（痛みを中心とする有害状況適応の神経戦略バイオロジー）(名古屋) 2017.12.

839) 川畑 篤史: T 型カルシウムチャネルを標的とする難治性疼痛の治療. ワークショップ「カルシウムシグナル動態制御の分子基盤と疾患治療戦略 2017 年度生命科学系学会合同年次大会（ConBio2017）(神戸) 2017.12. (ワークショップ) パネル

840) 尾崎友香、松岡順紀、坪田真帆、冨田詩織、関口富美子、南武志、川畑 篤史: Cyclophosphamide 誘起膀胱炎マウスにおける H2S/Cav3.2 系を介する膀胱痛の発現:NF-κB 系の役割と亜鉛による制御 第 132 回日本薬理学会近畿部会 (豊中) 2017.11.

841) 関口富美子、野田紗友理、洞口大和、山岡 桜、笠波嘉人、大野 葦、Nguyen Huy Du、豊岡尚樹、村田和也、松田秀秋、吉田 繁、原田成信、伊藤由香里、大久保つや子、川畑 篤史: 新規 T 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬 6-prenylnaringenin とその誘導体はカンナビノイド CB1 受容体を介して神経前駆 NG108-15 細胞の神経様突起伸長を誘起する 第 132 回日本薬理学会近畿部会 (豊中) 2017.11.

842) 坪田真帆、川畑 篤史: Butyrate 誘起過敏性腸症候群モデルマウスの知覚神経過敏における $Ca_v3.2$ T 型 Ca^{2+}チャネルの役割 第 45 回日本潰瘍学会 (京都) 2017.11.

843) Kawabata A., Tomita, S., Deguchi, T., Sekiguchi F., Tsubota M., Yoshida, S: The critical role of Cav3.2 T-type calcium channels in the peripheral neuropathy induced by bortezomib, a proteasome-inhibiting chemotherapy agent, in mice. Neuroscience 2017 (Washington DC, USA) 2017.11.

844) Sekiguchi F., Tomita, S., Shikimi, S., Tsubota M., Kawabata A: Involvement of $Ca_v3.2$ T-type calcium channels in zinc deficiency-induced mechanical allodynia in mice. Neuroscience 2017 (Washington DC, USA) 2017.11.

845) Matsui, K., Terada, Y., Tsubota M., Kawabata A: Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, promotes capsaicin-induced colonic pain in mice Neuroscience 2017 (Washington DC, USA) 2017.11.

846) Domoto, R., Nakashima, K., Tsubota M., Sekiguchi F., Kawabata A: Macrophages and NF-κB signaling mediate peripheral HMGB1-induced mechanical allodynia in mice. Neuroscience 2017 (Washington DC, USA) 2017.11.

847) Nakatake, Y., Sekiguchi F., Tsubota M., Tsujita, R., Honda, G., Kawabata A. : HMGB1-induced neurite outgrowth in mouse dorsal root ganglion neurons and its inhibition by thrombomodulin Neuroscience 2017 (Washington DC, USA) 2017.11.

848) Hayashi, Y., Tsubota M., Tsujita, R., Honda, G., Kawabata A: Thrombin-dependent inhibition of HMGB1-induced mechanical allodynia by thrombomodulin in mice. Neuroscience 2017 (Washington DC, USA) 2017.11.

849) Kawabata, Y., Tsubota M., Tsujita, R, Nishibori, M., Kawabata A: Involvement of HMGB1 in postoperative pain. Neuroscience 2017 (Washington DC, USA) 2017.11.

850) 尾崎友香、松岡順紀、坪田真帆、冨田詩織、関口富美子、南武志、川畑 篤史: Cyclophosphamide 誘起膀胱炎マウスにおける亜鉛欠乏による膀胱痛増強メカニズム—Cav3.2 T 型 Ca2+チャネルの機能増強と発現増加の関与— 第 67 回日本薬学会近畿支部大会 (神戸) 2017.10.

851) 矢倉綾乃、関口富美子、川畑 篤史: 核内タンパク high mobility group box 1 はラット胸部大動脈において iNOS 発現誘導を促進することでフェニレフリン収縮を抑制する. 第 67 回日本薬

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

学会近畿支部大会 (神戸) 2017.10.

852) 関口富美子、冨田詩織、出口智代、坪田真帆、吉田繁、川畑 篤史. : プロテアソーム阻害作用を有する多発性骨髄腫治療薬 bortezomib によって誘起されるマウスの神経障害性疼痛には一次知覚神経における $Ca_v3.2$ T 型 Ca^{2+}チャネルの発現量増加が関与する. 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会 合同年会 (札幌) 2017.9.

853) 坪田真帆、梶谷梨絵、野中結、石井優子、関口富美子、西堀正洋、川畑 篤史: Butyrate 誘起過敏性腸症候群モデルマウスにおける結腸痛へのマクロファージ由来 HMGB1 の関与 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017 (京都) 2017.8.

854) 堂本莉紗、中島夏奈、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史: マウスにおいて HMGB1 足底内投与により誘起される機械的アロディニアには NF-κB シグナルとマクロファージが関与する 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017 (京都) 2017.8.

855) 宮崎貴也、坪田真帆、冨田詩織、出口智代、関口富美子、西堀正洋、川畑 篤史: Bortezomib 誘起神経障害性疼痛へのマクロファージ由来 HMGB1 の関与 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017 (京都) 2017.8.

856) 林 佑亮、佐伯晴香、坪田真帆、辻田隆一、本田剛一、川畑 篤史: トロンボモジュリンアルファはトロンビン依存的に HMGB1 を分解し炎症性疼痛を抑制する. 生体機能と創薬シンポジウム 2017 (京都) 2017.8.

857) 中武ゆい、関口富美子、坪田真帆、辻田隆一、本田剛一、川畑 篤史: マウス後根神経節細胞において thrombomodulin alfa は還元型 HMGB1 により誘起される神経突起伸長をトロンビン依存的および非依存的に抑制する. 生体機能と創薬シンポジウム 2017 (京都) 2017.8.

858) 中島夏奈、堂本莉紗、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史: レドックス状態の異なる HMGB1 による機械的アロディニアの発現メカニズムの解析 : Toll-like receptor 5、NMDA 受容体および NF-κB の関与とマクロファージの役割. 生体機能と創薬シンポジウム 2017 (京都) 2017.8.

859) 川端柚希、坪田真帆、辻田隆一、西堀正洋、川畑 篤史. : 術後痛における HMGB1 シグナルの役割と治療標的分子としての可能性. 生体機能と創薬シンポジウム 2017 (京都) 2017.8.

860) 松井和樹、中野真希、友近拳、坪田真帆、川畑 篤史. : Butyrate 誘起過敏性腸症候群モデルマウスにおける結腸の知覚神経過敏における $Ca_v3.2$ T 型 Ca^{2+}チャネルの役割. 生体機能と創薬シンポジウム 2017 (京都) 2017.8.

861) Kawabata A. : HMGB1 and pain. 第 40 回日本神経科学大会 (千葉) 2017.7. (シンポジウム)

862) 関口富美子、野田紗友理、大野 葦、洞口大和、笠波嘉人、Nguyen Huy Du 、豊岡尚樹、村田和也、松田秀秋、原田成信、伊藤由香里、川畑 篤史: 6-prenylnaringenin は神経前駆様 NG108-15 細胞において T 型カルシウムチャネル阻害活性とカンナビノイド CB1 受容体アゴニスト活性を示す. 第 40 回日本神経科学大会 (千葉) 2017.7.

863) 坪田真帆、福田 亮太郎、宮崎 貴也、川畑 篤史: $Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネルを標的とするオキサリプラチン誘起末梢神経障害の治療 第 40 回日本神経科学大会 (千葉) 2017.7.

864) 宮崎貴也、坪田真帆、冨田詩織、出口智代、関口富美子、西堀正洋、川畑 篤史: マクロファージ由来 high mobility group box1 は bortezomib 誘起神経障害性疼痛に関与する. (名古屋) 2017.6.

865) 中島夏奈、堂本莉紗、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史. : 末梢組織中のチオール型およびジスルフィド型 high mobility group box 1 により誘起される痛覚増強へのマクロファージの関与. (名古屋) 2017.6.

866) 中武ゆい、関口富美子、坪田真帆、辻田隆一、本田剛一、川畑 篤史: マウス脊髄後根神経

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

節細胞における HMGB1 誘起神経突起伸長とそれに対する遺伝子組み換えヒト可溶性 thrombomodulin の効果 第 131 回日本薬理学会近畿部会 (名古屋) 2017.6.

867) 坪田真帆、福田亮太郎、関口富美子、宮崎貴也、堂本莉紗、安井洋樹、山下莉加、上田慎、西田武司、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史: オキサリプラチン誘起神経障害性疼痛の発症メカニズムの解析：Cav3.2 T 型カルシウムチャネルと HMGB1 の関与. 第 39 回日本疼痛学会 (神戸) 2017.6.

868) 平本 志於里、山口薫、坪田真帆、田中潤一、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史.：シクロホスファミド誘起間質性膀胱炎様マウスモデルにおける膀胱痛は ATP/HMGB1/H_2S シグナルを介して発現する. 第 39 回日本疼痛学会 (神戸) 2017.6.

869) 関口富美子、冨田詩織、出口智代、坪田真帆、吉田繁、川畑 篤史.：プロテアソーム阻害薬 bortezomib 誘起神経障害性疼痛には一次知覚神経における Cav3.2 T 型カルシウムチャネルのタンパク量増加が関与する. 第 39 回日本疼痛学会 (神戸) 2017.6

870) 辻田隆一、林佑亮、坪田真帆、本田剛一、川畑 篤史: トロンボモジュリンアルファはトロンビン依存性に HMGB1 誘起痛覚過敏を抑制する 第 39 回日本疼痛学会 (神戸) 2017.6.

871) 松本和樹、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ： 解糖系およびヘキソサミン合成経路の変化が N-結合型糖鎖生合成に与える影響 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（兵庫）2017.10

872) 木下充弘、御子柴柚子、山本万莉、松本和樹、山本佐知雄、鈴木茂生 ： バイオ医薬品の PAT 指向型分析プラットフォーム構築. 第 30 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（東京）2017.8

873) 山本万莉、松本和樹、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ： マイクロチップアフィニティ電気泳動による複合糖質糖鎖の迅速解析. 第 30 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（東京）2017.8

874) 松本和樹、 小縣史帆、 山本佐知雄、 木下充弘、 鈴木茂生:解糖系およびヘキソサミン合成経路の変化が N 結合型糖鎖生合成に与える影響. 日本糖質学会年会（北海道）2017.8

875) 松本和樹、山本佐知雄、木下充弘、鈴木茂生 ： 解糖系およびヘキソサミン合成経路の変化が N-結合型糖鎖生合成に与える影響. 日本分析化学会近畿支部 第 11 回夏季セミナー（兵庫）2017.8

876) 木下充弘、 御子柴柚子、 山本佐知雄、 鈴木茂生:糖タンパク質性バイオ医薬品の PAT 指向型分析技術基盤の開発に向けた取り組み. 日本糖質学会年会（北海道）2017.8

877) MATSUO Kazuhiko, NAGAKUBO Daisuke, YOSHIE Osamu, NAKAYAMA Takashi：CCR4 is involved in atopic dermatitis-like skin lesions induced by topical sensitization of ovalbumin and delta–toxin using a hydrogel patch. 第 46 回日本免疫学会学術集会（仙台）2017.12

878) YAMAMOTO Shinya, MATSUO Kazuhiko, YOSHIOKA Yasuo, YOSHIE Osamu, NAKAYAMA Takashi：A highly active form of lymphotactin/XCL1 (XCL1-CC3) functions as a potent adjuvant to accumulate CD103+XCR1+ cross-presenting dendritic cells and induce CD8+ CTL-mediated antitumor and antiviral effects 第 46 回日本免疫学会学術集会（仙台）2017.12

879) KAMBARA Hirokazu, MATSUO Kazuhiko, NAGAKUBO Daisuke, YOSHIE Osamu, NAKAYAMA Takashi：CCL28-deficiency altered microbiota in the colon and aggravated DSS-induced colitis in mice 第 46 回日本免疫学会学術集会（仙台）2017.12

880) NAGAKUBO Daisuke, MATSUI Makoto, SATOOKA Hiroki, SATO Tomomi, MATSUO

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Kazuhiko, YAMAMOTO Shinya, NAKAYAMA Takashi, YOSHIE Osamu, HIRATA Takako: Involvement of CCL28 in the pathogenesis of allergic rhinitis in a mouse model 第 46 回日本免疫学会学術集会（仙台）2017.12

881) 綿原光司、松尾一彦、北畑孝祐、川端史花、石橋美保、亀井萌百、小畑幸人、吉岡靖雄、中山隆志：高活性型 XCL1/lymphotactin を用いた新規ケモカインアジュバントの開発．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10

882) 鶴井直樹、松尾一彦、竹内つぐみ、竹田なつみ、長久保大輔、西脇啓二、義江　修、中山隆志：アトピー性皮膚炎発症におけるケモカイン受容体 CCR4 の役割の解明と治療への応用．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10

883) 山本真也、松尾一彦、神原弘和、長久保大輔、義江　修、中山隆志：ケモカイン MEC/CCL28 の腸管粘膜免疫における役割の解明．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10

884) 東山慎太郎、松尾一彦、松永奈緒子、山田祐毅、畑　綾香、西脇啓二、義江　修、中山隆志：筋肉内投与ワクチンにおける CCR4 阻害剤によるワクチン効果増強メカニズムの解析．第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10

885) 山本真也、松尾一彦、北畑孝祐、川端史花、吉岡靖雄、中山隆志：高活性型 XCL1/lymphotactin を用いた CTL 誘導ワクチンアジュバントの開発．第 16 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2017（札幌）2017.9

886) Shiho Ueda, Akitaka Yamasaki, Takashi Masuko. Dual affinities of antibodies recognizing L-type amino acid transporter 1 against LAT1-CD98hc complex. L-type アミノ酸トランスポーター (LAT1)-CD98hc 複合体への抗 LAT1 抗体の二重親和性　第 76 回日本癌学会学術集会（横浜）2017.9.

887) Kouki Okita, Shiho Ueda, Kazuki Imai, Kenji Hirotani, Takashi Masuko. Epitope analysis of novel anti-HER3 rat mAb towards overcoming resistance of cancer cells against anti-HER2 drugs.　癌の抗 HER2 薬剤耐性の克服に向けた抗 HER3 mAb のエピトープ解析．第 76 回日本癌学会学術集会（横浜）2017.9.

888) Yuta Hara, Shiho Ueda, Akitaka Yamasaki, Kenichi Fujita, Kazuto Nishio, Takashi Masuko. Production of monoclonal antibodies against fibroblast growth factor 19 (FGF19). 線維芽細胞増殖因子 19（FGF19）に対するモノクローナル抗体作製．第 76 回日本癌学会学術集会（横浜）2017.9.

889) Akitaka Yamasaki, Shiho Ueda, Kazuki Imai, Kouki Okita, Yuta Hara, Kenichi Fujita, Takashi Masuko. Comprehensive analysis of cell-surface molecules in human colon cancers towards precision medicine. プレシジョン・メディシンに向けたヒト大腸癌表面分子の網羅的解析　第 76 回日本癌学会学術集会（横浜）2017.9.

890) Kazuki Imai, Shiho Ueda, Yuta Hara, Toshiyuki Ishiwata, Takashi Masuko. Comprehensive analysis of cell-surface molecules and exoxomes in human pancreatic cancers. ヒト膵臓癌表面分子とエクソソームの網羅的解析　第 76 回日本癌学会学術集会（横浜）2017.9.

891) Hiroshi Okura, Shiho Ueda, Hideki Yagi, Yuta Hara, Takashi Masuko. Hybridoma transplantation-based analysis of receptors for sphingosine 1-phosphate. ハイブリドーマ移植によるリン酸化スフィンゴシン受容体の性状分析．第 76 回日本癌学会学術集会（横浜）2017.9.

892) 柴田彩杏、北本沙羅、藤村一真、濱本博三、中村光、三木康義、前川智弘：超原子価ヨウ素試薬を用いるアルコキシベンジルアルコールの脱ヒドロキシメチルブロモ化反応．第 43 回反応

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

と合成の進歩シンポジウム（富山）2017.11.

893) 中村光、柳綾沙美、森下かんな、前川智弘：ケトキシムの転位反応を利用した 1,5-二置換テトラゾールの合成研究. 第 47 回複素環化学討論会(高知)2017.10.

894) 前川智弘、野方美沙、廣瀬優香、中村光、三木康義、藤岡弘道：NBS と PhSTMS を用いたメチレンアセタールからブロモホルメートへの変換反応における活性種に検討. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会(神戸) 2017.10.

895) 中村光、柳綾沙美、森下かんな、前川智弘：Beckmann 型の転位反応を利用した 1,5-二置換テトラゾール類の合成研究. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会(神戸) 2017.10.

896) 柴田彩杏、北本沙羅、藤村一真、濱本博三、中村光、三木康義、前川智弘：超原子価ヨウ素試薬を用いたベンジルアルコール類からの直接的臭素化反応の開発. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会(神戸) 2017.10.

897) Tomohiro Maegawa, Misa Nogata, Yuuka Hirose, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki, Hiromichi Fujioka: Novel Transformation of Methylene Acetals Using Trimethyl(phenylthio)silane and *N*-Bromosccineimide 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII) (愛知) 2017.9.

898) Tomohiro Maegawa, Akira Nakamura, Noriko Makino, Yasuyoshi Miki: Halogenation of Dimethyl Indole-2,3-dicarboxylate Using Phenyliodine Diacetate and Alkali Metal Halides. 26th International Society of Heterocyclic Chemistry(ドイツ Regensburg) 2017.9.

899) 中村光、今宮彰良、坂井田楓、谷上絢一、三木康義、前川智弘：カルコンの超原子価ヨウ素試薬による転位反応を利用したベンゾフラン合成. 第 37 回有機合成若手セミナー(京都) 2017.8.

900) 前川智弘、野方美沙、廣瀬優香、中村光、三木康義、藤岡弘道：PhSTMS と NBS を用いたメチレンアセタールの新規変換反応. 第 37 回有機合成若手セミナー(京都)2017.8.

901) 中村光、今宮彰良、坂井田楓、三木康義、前川智弘：2-ヒドロキシカルコンの転位反応を用いるベンゾフランの合成研究. 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム(大阪) 2017.8.

902) 中村光、田中智士、今宮彰良、坂井田楓、高子怜大、三木康義、前川智弘：カルコンの転位反応を利用した複素環の新規合成法開発. 第15回次世代を担う有機化学シンポジウム(東京) 2017.5.

903) 椿正寛、武田朋也、友成佳加、眞下恵次、藤原大一朗、阪口勝彦、西田升三：RANK/RANKL を介した多発性骨髄腫での抗がん剤耐性獲得機序. 日本薬学会第 137 回年会（仙台）2017.3.

904) 友成佳加、椿正寛、武田朋也、眞下恵次、藤原大一朗、阪口勝彦、西田升三：多発性骨髄腫でのメルファラン耐性には HIF-1 αの過剰発現が寄与する. 日本薬学会第137回年会（仙台）2017.3.

905) 西田升三、河本雄一、椿正寛、武田朋也、友成佳加、藤本伸一郎、山添譲：多発性骨髄腫での NF- κ B 阻害薬 mangiferin と抗がん剤併用による細胞死誘導増強効果. 日本薬学会第 137 回年会（仙台）2017.3.

906) 武田朋也、椿正寛、友成佳加、藤本伸一郎、山添譲、西田升三：新規 NIK 阻害剤 mangiferin 投与による腫瘍増殖・転移抑制効果. 日本薬学会第 137 回年会（仙台）2017.3.

907) 坪田真帆、福田亮太郎、関口富美子、宮崎貴也、堂本莉紗、安井洋樹、西田武司、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：Oxaliplatin 誘起神経障害性疼痛における HMGB1 とその標的分子の役割：マクロファージ非依存的機序の関与について. 第 90 回日本薬理学会年会（長崎）2017.3.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

908) 冨田詩織、出口智代、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史：抗がん薬ボルテゾミブにより誘起される神経障害性疼痛には Cav3.2 T 型カルシムチャネルの発現増加が関与する. 第 90 回日本薬理学会年会（長崎）2017.3.

909) 川端柚希、坪田真帆、辻田隆一、西堀正洋、川畑 篤史. HMGB1 は術後痛に関与する：第 90 回日本薬理学会年会（長崎）2017.3.

910) 林佑亮、坪田真帆、辻田隆一、本田剛一、川畑 篤史：トロンボモジュリンアルファの HMGB1 誘起痛覚過敏に対する抑制効果はトロンビンに依存する. 第 90 回日本薬理学会年会（長崎）2017.3.

911) 松井和樹、中野真希、石井優子、寺田侑加、坪田真帆、川畑 篤史：結腸痛発症メカニズムの解析：侵害受容ニューロン発現分子 TRPV1、PAR2 および Cav3.2 の役割. 第 90 回日本薬理学会年会（長崎）2017.3.

912) 宮本朋佳、 坪田真帆、 昼馬佐紀、 川畑 篤史：マウスにおけるシクロホスファミド誘起膀胱炎・膀胱痛は反復寒冷ストレスにより軽減される：ストレスによるマクロファージ機能低下の関与について. 第 90 回日本薬理学会年会（長崎）2017.3.

913) 堂本莉紗、山岨大智、山西広樹、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑 篤史：パクリタキセルによるマクロファージからの HMGB1 遊離の分子メカニズム：化学療法誘起末梢神経障害の発症における役割. 第 90 回日本薬理学会年会（長崎）2017.3.

914) 関口富美子、野田紗友理、大野 葦、村田和也、松田秀秋、Nguyen, H.D.、豊岡尚樹、川畑 篤史：新規 T 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬 6-prenylnaringenin はカンナビノイド CB1 受容体を介して神経前駆様 NG108-15 細胞の神経突起伸張を促進する. 第 90 回日本薬理学会年会（長崎）2017.3.

915) 坪田真帆、福田亮太郎、関口富美子、宮崎貴也、堂本莉紗、安井洋樹、山下莉加、西田武司、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：抗がん薬オキサリプラチン誘起神経障害性疼痛への Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネルと HMGB1 の関与について. 痛み研究会 2016「痛みの理解を目指した先端的アプローチ」（岡崎）2017.1.

916) 堂本莉紗、山岨大智、山西広樹、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑 篤史：Paclitaxel 誘起痛覚過敏へのマクロファージ由来 high mobility group box 1 の関与. 痛み研究会 2016「痛みの理解を目指した先端的アプローチ」（岡崎）2017.1.

917) 神原弘和、松尾一彦、山本真也、長久保大輔、義江 修、中山隆志：モカインCCL28の欠損はDSS腸炎モデルマウスにおける病態を増悪させる. 日本薬学会第137年会（仙台）2017.3.

918) 高橋周平、松尾一彦、小山 篤、西脇 敬二、義江 修、中山隆志：モカイン受容体CCR4の欠損はメラノーマ担癌モデルマウスの病態を増悪させる. 日本薬学会第137年会（仙台）2017.3.

919) 木村勇太、松尾一彦、小森悠平、畑中翔太、西脇 敬二、義江 修、中山隆志：モカイン受容体CCR4の欠損はアトピー様皮膚炎の病態を改善させる. 日本薬学会第137年会（仙台）2017.3.

920) 伊藤茉奈、松尾一彦、長沼孝典、西脇 敬二、義江 修、中山隆志：CR4欠損マウスおよびCCR6欠損マウスを用いたイミキモド誘発性乾癬の解析. 日本薬学会第137年会（仙台）2017.3.

921) 東山慎太郎、松尾一彦、松永奈緒子、山田祐毅、西脇 敬二、義江 修、中山隆志：CR4阻害剤はTregの筋肉組織への遊走を阻害することでワクチン効果を向上させる. 日本薬学会第137年会（仙台）2017.3.

922) 石橋美保、松尾一彦、川端史花、北畑孝祐、中山隆志：高活性型lymphotactin/XCL1を用い

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

たがんワクチンアジュバントの開発．日本薬学会第137年会（仙台）2017.3.

923) 森山博由、森山麻里子、早川堯夫：低酸素状態下のヒト間葉系幹細胞維持機構における Notch シグナルの役割．第 16 回日本再生医療学会総会（宮城）2017.3.

924) Kawase A., Nimura N., Yamashita M., Ono Y., Kubouchi K., Sawada N., Shimada H., Satoh R., Kita A., Mukai H., Iwaki M., Sugiura R.：Protein kinase N family-dependent regulation of hepatic cytochrome P450 2C in mice. 日本薬物動態学会 第 31 回年会（長野）2016.10.

925) Shimada H., Urabe Y., Okamoto Y., Komura M., Yamashita Y., Kawase A., Morikawa T., Muraoka O., Iwaki M.：Stability of echinacoside and acteoside, components of Cistance Tubulosa, in gastrointestinal tract and liver. 日本薬物動態学会 第 31 回年会（長野）2016.10.

926) Inoue Y., Kawase A., Nakazaki S., Koizumi E., Shimada H., Iwaki M.：Effect of ERM protein function depression on ABC transporter activities. 日本薬物動態学会 第 31 回年会（長野）2016.10.

927) Hashimoto R., Kawase A., Shibata M., Shimada H., Iwaki M.：Involvement of reactive metabolites of diclofenac in cytotoxicity in sandwich cultured rat hepatocytes. 日本薬物動態学会 第 31 回年会（長野）2016.10.

928) Inagaki M., Nishimura T., Nakanishi T., Shimada H., Akanuma S., Tachikawa M., Hosoya K., Tamai I., Nakashima E., Tomi M.：Role of prostaglandin transporter for PGE2 degradation in the murine placental spongiotrophoblasts. 日本薬物動態学会 第 31 回年会（長野）2016.10.

929) Inoue Y., Kawase A., Nakazaki S., Koizumi E., Shimada H., Iwaki M.：Influence of radixin knockdown on drug efflux transporters of cancer cells., 第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス（大阪）2016.10.

930) Iwaki M., Irino Y., Take M., Egashira S.：Inhibition of methotrexate uptake by glucuronides of nonsteroidal anti-inflammatory drugs via organic anion transporters OAT1 and OAT3, ISSX2016 (Busan) 2016.6..

931) Shimada H., Nakanishi T., Nakamura Y., Iwaki M., Tamai I.：Potential of prostaglandin transporter OATP2A1/SLCO2A1 as a target of novel anti-inflammatory drug. ISSX2016（Busan）2016.6.

932) Tsubaki M., Takeda T., Kino T., Tomonari Y., Fujimoto S., Nishida S.：Overexpression of HIF-1alpha is involved with melphalanresistance in multiple myeloma cells. The 12th International Conference on Protein Phosphatase（大阪）2016.10.

933) Tomonari Y., Tsubaki M., Takeda T., Kino T., Fujiwara D., Sakaguchi K., Nishida S.：Inhibition of NF-kappaB by mangiferin increased the sensitivity of human multiple myeloma cells to anticancer drugs. The 12th International Conference on Protein Phosphatase（大阪）2016.10.

934) Kino T., Tsubaki M., Takeda T., Tomonari Y., Mashimo K., Sakaguchi K., Nishida S.：Mangiferin induced the apoptosis via suppression of NIK/NF-κB pathway in human multiple myeloma cells. The 12th International Conference on Protein Phosphatase（大阪）2016.10.

935) Takeda T., Tsubaki M., Kino T., Tomonari Y., Fujimoto S., Nishida S.：Mangiferin, a novel nuclear factor kappa B-inducing kinase inhibitor, suppresses metastasis in a mouse metastatic melanoma model. The 12th International Conference on Protein Phosphatase（大阪）2016.10.

936) 椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、西田升三：慢性骨髄性白血病におけるイマチニブ耐性に MET 経路活性化が寄与する．第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

937) 武田朋也、椿正寛、木野稔己、友成佳加、西田升三：新規NIK阻害剤mangiferin による腫瘍増殖・転移抑制効果. 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

938) 前川紗穂、椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、西田升三：多発性骨髄腫におけるメルファラン耐性にHIF-1α過剰発現が寄与する. 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

939) 松本幹広、椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、西田升三：オキサリプラチン誘発末梢神経障害は PKC/MEK 阻害剤で抑制できる. 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

940) 友成佳加、椿正寛、武田朋也、木野稔己、西田升三：新規 NIK 阻害剤 Mangiferin は多発性骨髄腫における抗がん剤殺細胞作用を増強する. 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

941) 木野稔己、椿正寛、武田朋也、友成佳加、西田升三：RANK/RANKL は多発性骨髄腫におけるCAM-DR に寄与する. 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

942) 倉橋真弓、椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、西田升三：Mangiferin による NIK/IKK/NF-κB 経路阻害を介した細胞死誘導効果. 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

943) 永田真穂、椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、西田升三：MIP-1α オートクライン阻害を介した抗がん剤感受性増強効果. 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

944) 生駒航、椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、西田升三：Ras 過剰発現頭頸部腫瘍に対する statins の細胞死誘導効果. 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2016.10.

945) 友成佳加、椿正寛、武田朋也、木野稔己、藤原大一朗、阪口勝彦、西田升三：Mangiferin は多発性骨髄腫において抗がん剤感受性を増強させる. 第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016.10.

946) 木野稔己、椿正寛、武田朋也、友成佳加、眞下恵次、藤原大一朗、阪口勝彦、西田升三：RANK/RANKL による細胞接着を介した抗がん剤耐性機構の解析. 第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016.10.

947) 西田升三、椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、藤本伸一郎：HIF-1alpha の過剰発現は多発性骨髄腫でのメルファラン耐性に寄与する. 第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016.10.

948) 椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、藤本伸一郎、西田升三：慢性骨髄性白血病における MET 活性化はイマチニブ耐性に寄与する. 第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016.10.

949) 武田朋也、椿正寛、木野稔己、友成佳加、眞下恵次、阪口勝彦、西田升三：新規 NIK 阻害薬による NF-kappaB 経路抑制を介したアポトーシス誘導機序. 第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016.10.

950) 武田朋也、椿正寛、木野稔己、友成佳加、眞下恵次、藤原大一朗、阪口勝彦、西田升三：多発性骨髄腫における新規 NIK 阻害剤 mangiferin による細胞死誘導機構の解析. 第 20 回日本がん分子標的治療学会（大分）2016.6.

951) 友成佳加、椿正寛、武田朋也、木野稔己、眞下恵次、藤原大一朗、阪口勝彦、西田升三：多発性骨髄腫における NF-kappaB 阻害薬 mangiferin と抗がん剤併用による細胞死誘導効果及びその作用機序の解明. 第 20 回日本がん分子標的治療学会（大分）2016.6.

952) 西田升三、椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、眞下恵次、藤原大一朗、藤本伸一郎、阪口勝彦、山添譲：Statins での Ras ゲラニルゲラニル化阻害を介した MIP-1alpha 分泌阻害効

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

果. 第 20 回日本がん分子標的治療学会（大分）2016.6.

953) 椿正寛、武田朋也、木野稔己、友成佳加、眞下恵次、藤原大一朗、藤本伸一郎、阪口勝彦、山添譲、西田升三：慢性骨髄性白血病におけるイマチニブ耐性に MET 活性化が関与する. 第 20 回日本がん分子標的治療学会（大分）2016.6.

954) 木野稔己、椿正寛、武田朋也、友成佳加、藤本伸一郎、山添譲、西田升三：RANK/RANKL システムは多発性骨髄腫での抗がん剤耐性獲得に関与する. 第 20 回日本がん分子標的治療学会（大分）2016.6.

955) 宮崎貴也、坪田真帆、冨田詩織、出口智代、関口富美子、山岨大智、西堀正洋、川畑 篤史：Bortezomib 誘起神経障害性疼痛への核内タンパク high mobility group box1 の関与. 第 130 回日本薬理学会近畿部会（京都）2016.11.

956) 上田舞、深海和樹、浅野絵莉茄、関口富美子、吉田繁、川畑 篤史：ヒト前立腺癌細胞における interleukin-6 誘起神経内分泌様分化に伴う Cav3.2 T 型カルシウムチャネルの発現増加に関与する細胞シグナルの解析. 第 130 回日本薬理学会近畿部会（京都）2016.11.

957) 平本志於里、山口薫、坪田真帆、田中潤一、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：シクロホスファミド誘起膀胱痛の発現メカニズムの解析：マクロファージ由来 HMGB1 による RAGE 活性化を介する H_2S 産生酵素の発現誘導の関与. 第 130 回日本薬理学会近畿部会（京都）2016.11.

958) 林佑亮、坪田真帆、辻田隆一、本田剛一、川畑 篤史：トロンボモジュリンアルファの HMGB1 誘起痛覚過敏に対する抑制作用の分子メカニズムとトロンビン依存性の解析. 第 130 回日本薬理学会近畿部会（京都）2016.11.

959) Tsubota M., Fukuda R., Miyazaki T., Domoto R., Kamitani N., Nishida T., Sekiguchi F., Ishikura H., Nishibori M., Kawabata A.: Targeting HMGB1 and its downstream molecules for treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. The 12th International Conference on Protein Phosphatase (Higashi-Osaka, Japan) 2016.10.

960) Tomita S., Sekiguchi F., Tsubota M., Kawabata A.: Molecular mechanisms for the upregulation of Cav3.2 T-type calcium channels in the neuropathic pain. The 12th International Conference on Protein Phosphatase (Higashi-Osaka, Japan) 2016.10.

961) Miyazaki T., Fukuda R., Tsubota M., Kawabata A.: Cav3.2 T-type calcium channels as therapeutic targets for the oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. The 12th International Conference on Protein Phosphatase (Higashi-Osaka, Japan) 2016.10.

962) Fukami K., Ueda M., Asano E., Sekiguchi F., Yoshida S., Kawabata A.: Interleukin-6-induced neuroendocrine-like differentiation of human prostate cancer cells: cell signaling and upregulation of Cav3.2 T-type calcium channels. The 12th International Conference on Protein Phosphatase (Higashi-Osaka, Japan) 2016.10.

963) Domoto R., Yamasoba D., Yamanishi H., Sekiguchi F., Tsubota M., Nishibori M., Kawabata A.: A role of macrophage-derived HMGB1 in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice. The 12th International Conference on Protein Phosphatase (Higashi-Osaka, Japan) 2016.10.

964) 山岡桜、洞口大和、Nguyen, H.D.、北村 駿、岡田卓哉、大野 葉、関口富美子、西川裕之、吉田 繁、村田和也、松田秀秋、大久保つや子、豊岡尚樹、川畑 篤史：6-Prenylnaringenin をリード化合物とした新規 T 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬の探索：電気生理学的検討. 第 66 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

965) 式見仕勇、冨田詩織、関口富美子、坪田真帆、岸岡史郎、川畑 篤史：マウスの坐骨神経部分

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

結紮誘起神経障害性疼痛には知覚神経における Cav3.2 T 型カルシウムチャネルの発現増加が関与する：転写因子 Egr-1 および脱ユビキチン化酵素 USP5 の役割. 第 66 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

966) 中野真希、松井和樹、石井優子、坪田真帆、川畑 篤史：Butyrate 誘起過敏性腸症候群モデルマウスにおける結腸痛覚過敏への Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネルの関与. 第 66 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

967) 洞口大和、山岡 桜、大野 葦、関口富美子、Nguyen, H.D.、藤田友代、村田和也、松田秀秋、吉田 繁、大久保つや子、豊岡尚樹、川畑 篤史：新規 T 型カルシウムチャネル阻害薬 6-prenylnaringenin のイオンチャネル選択性に関する検討：2S 体とラセミ体の比較. 第 66 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

968) 野田紗友理、大野葦、関口富美子、村田和也、松田秀秋、Nguyen, H.D.、豊岡尚樹、川畑 篤史：神経前駆様 NG108-15 細胞において新規 T 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬 6-prenylnaringenin はカンナビノイド CB1 受容体を介して神経突起伸長を促進する. 第 66 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

969) Kawabata A.：Impact of zinc or ascorbic acid deficiency on Cav3.2-dependent pain. 2016 International Calcium channel Meeting. (Hoi An, Vietnam) 2016.10. (Invited).

970) Kawabata A., Tsubota M. : Involvement of Cav3.2 T-type Ca^{2+}channels in the oxaliplatin-induced neuropathic pain. 2016 International Calcium channel Meeting. (Hoi An, Vietnam) 2016.10.

971) Kawabata A., Tomita S.：Mechanisms of Cav3.2 upregulation in neuropathic pain models. 2016 International Calcium channel Meeting. (Hoi An, Vietnam) 2016.10.

972) Kawabata A.：Roles of TLR4 and RAGE targeted by high mobility group box 1 in inflammatory and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. 16th World Congress on Pain(Yokohama, Japan) 2016.9. (Invited speaker)

973) Terada Y., Tsubota M., Sekiguchi F., Wada K., Kuwahara T., Takada M., Kawabata A.：Tacrolimus causes relapse of pancreatic pain through TRPV1 activation during the recovery from cerulein-induced pancreatitis in mice. 16th World Congress on Pain(Yokohama, Japan) 2016.9.

974) Miyazaki T., Fukuda R., Tsubota M., Kawabata A.：Cav3.2 T-type calcium channels contribute to oxaliplatin-induced neuropathic pain in mice. 16th World Congress on Pain(Yokohama, Japan) 2016.9.

975) Domoto R., Yamasoba D., Yamanishi H., Sekiguchi F., Tsubota M., Nishibori M., Kawabata A.：Macrophage-derived HMGB1 participates in lipopolysaccharide-induced inflammatory hyperalgesia and paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. 16th World Congress on Pain(Yokohama, Japan) 2016.9.

976) 川畑 篤史：HMGB1 研究の新展開 ～免疫系と神経系のクロストークにおける役割～. 第 31 回日本救命医療学会総会・学術集会 イブニングセミナー（福岡）2016.9.（招待講演）

977) 川畑 篤史：トロンボモジュリンアルファの内臓痛治療への応用. 第 44 回日本潰瘍学会 シンポジウム「医薬品の消化器病への適用拡大における理論構築 ～ これぞ消化器薬理の力」（旭川）2016.9.（シンポジウムスピーカー）

978) 平本志於里、山口薫、坪田真帆、田中潤一、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：シクロホスファミド誘起間質性膀胱炎様マウスにおける膀胱痛に関与する HMGB1/RAGE 系と

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

H_2S/Cav3.2 系の相互関係. 生体機能と創薬シンポジウム 2016（仙台）2016.8.

979) 平本志於里、山口薫、坪田真帆、田中潤一、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：シクロホスファミド誘起膀胱痛にはマクロファージ由来 HMGB1 による RAGE を介する H_2S 産生酵素の発現誘導が関与する. 生体機能と創薬シンポジウム 2016（仙台）2016.8.

980) 坪田真帆、福田亮太郎、宮崎貴也、川畑 篤史：Oxaliplatin 誘起神経障害性疼痛への Cav3.2 T 型カルシウムチャネルの関与. 生体機能と創薬シンポジウム 2016（仙台）2016.8.

981) 坪田真帆、福田亮太郎、宮崎貴也、堂本莉紗、上谷夏生、西田武司、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：Oxaliplatin 誘起神経障害性疼痛の発現メカニズムの解析：HMGB1 とその標的分子の関与について. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016（仙台）2016.8.

982) 坪田真帆、福田亮太郎、宮崎貴也、川畑 篤史：Oxaliplatin 誘起神経障害性疼痛への HMGB1 の関与：その由来と標的分子について. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016（仙台）2016.8.

983) Kawabata A., Irie Y., Tsubota M., Sekiguchi F., Ishikura H., Nishibori M.：High mobility group box 1 mediates pancreatic pain in mice. Physiology 2016 (Dublin, Ireland) 2016.7.

984) Sekiguchi F., Sugimoto R., Imanishi M., Ueda N., Kawabata A.：Macrophage-derived high mobility group box 1 enhances neuritogenesis via NMDA receptors in neuron-like NG108-15 cells. Physiology 2016 (Dublin, Ireland) 2016.7.

985) Domoto R., Yamasoba D., Yamanishi H., Sekiguchi F., Tsubota M., Nishibori M., Kawabata A.：Involvement of macrophage-derived high mobility group box 1 in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. Physiology 2016 (Dublin, Ireland) 2016.7.

986) Hiramoto S., Tsubota M., Yamguchi K., Tanaka J., Sekiguchi F., Ishikura H., Nishibori M., Kawabata A.：Macrophage-derived high mobility group box 1 mediates H_2S-dependent bladder pain in mice with cyclophosphamide-induced cystitis. Physiology 2016 (Dublin, Ireland) 2016.7.

987) Maeda M., Irie Y., Tsubota M., Kubo L., Sekiguchi F., Ishikura H., Nishibori M., Kawabata A.：High mobility group box 1 mediates substance P-induced bladder pain in mice, a model for bladder pain syndrome. Physiology 2016 (Dublin, Ireland) 2016.7.

988) 冨田詩織、式見志勇、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史：ラットあるいはマウスの神経障害性疼痛に関与する一次知覚神経における Cav3.2 T 型 Ca^{2+} チャネルの発現誘導メカニズム. 第 38 回日本疼痛学会（札幌）2016.6.

989) 堂本莉紗、山岨大智、山西広樹、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑 篤史：マクロファージ由来 HMGB1 は lipopolysaccharide 誘起炎症性疼痛と paclitaxel 誘起神経障害性疼痛に関与する. 第 38 回日本疼痛学会（札幌）2016.6.

990) 坪田真帆、福田亮太郎、宮崎貴也、西田武司、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：Oxaliplatin 誘起神経障害性疼痛にはマクロファージ以外の細胞に由来する HMGB1 が関与する. 第 129 回日本薬理学会近畿部会（広島）2016.6.

991) 天羽一騎、大野董、関口富美子、川畑 篤史：マウス後根神経節細胞において硫化水素ドナーおよび膜透過性 cyclic AMP アナログは T 型 Ca^{2+} チャネルを介して神経突起伸長を誘起する：細胞サイズによる効果の違いについて. 第 129 回日本薬理学会近畿部会（広島）2016.6.

992) 松井和樹、中野真希、石井優子、寺田侑加、坪田真帆、川畑 篤史：結腸痛の発症における侵害受容ニューロン発現分子 TRPV1、PAR2 および Cav3.2 の役割について. 第 129 回日本

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

薬理学会近畿部会（広島）2016.6.

993) Koyama A., Matsuo K., Yoshie O., Nakayama T.：CCR4 is involved in Th17 expansion and induction of Th17-mediaetd CD8+ effector T cells in mice bearing intradermal B16 melanoma. 第45回日本免疫学会学術集会（那覇）2016.12.

994) Yamamoto S., Matsuo K., Yoshie O., Nakayama T.：A CC3 variant of lymphotactin/XCL1 (XCL1-CC3) functions as a potent adjuvant to accumulate CD103+XCR1+ cross-presenting dendritic cells and induce antigen-specific CD8+ T cell responses. 第45回日本免疫学会学術集会（那覇）2016.12.

995) Komori Y., Matsuo K., Yoshie O., Nakayama T.：Development of a novel mouse model for atopic dermatitis and roles of CCR4 in pathogenesis of atopic dermatitis. 第45回日本免疫学会学術集会（那覇）2016.12.

996) 小山　篤、松尾一彦、義江　修、中山隆志：メラノーマに対する抗腫瘍免疫応答におけるケモカイン受容体CCR4の役割―CCR4はTh17細胞を介した腫瘍免疫の活性化に寄与する―. 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

997) 小森悠平、松尾一彦、権　英淑、神山文男、義江　修、中山隆志：新規マウスモデルを用いたアトピー性皮膚炎発症におけるケモカイン受容体CCR4の寄与. 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

998) 畑中翔太、松尾一彦、小森悠平、木村勇太、権　英淑、神山文男、中山隆志：親水性ゲルパッチを用いた新規迅速アトピー性皮膚炎モデルマウスの作製. 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

999) 山田祐毅、松尾一彦、小山　篤、義江　修、中山隆志：CCR4阻害剤によるTreg抑制は筋肉内投与ワクチンの効果を向上させる. 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

1000) 長沼孝典、松尾一彦、義江　修、中山隆志：ケモカイン受容体CCR4およびCCR6遺伝子欠損による乾癬発症への影響. 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

1001) 北畑孝祐、松尾一彦、義江　修、中山隆志：高活性型lymphotactin/XCL1を用いたがんワクチンアジュバントの開発. 第66回日本薬学会近畿支部総会・大会（高槻）2016.10.

1002) Moriyama H., Moriyama M., Hayakawa T.：Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. 14th International Society for Stem Cell Research 2016(San Francisco, CA USA) 2016.6.

1003) 森山博由、森山麻里子、早川堯夫: ヒト脂肪由来間葉系幹細胞の糖代謝制御機構. 同志社大学リトリート（滋賀）2016.8.

1004) 野沢一樹、森山博由、森山麻里子、早川堯夫：低酸素状態下でのヒト脂肪由来間葉系幹細胞における Notch シグナルの役割 第66回日本薬学会近畿支部会.（大阪）2016.10.

1005) Morita T., Inoue S., Marutani Y., Moriyama H., Moriyama M., Ninomiya K., Morikawa T., Hayakawa T.：Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from Bark of *Shorea roxburghii* on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for a Candidate of Novel Topical Anticancer Agents. 12t ICCP. (Osaka,Japan) 2016.10.

1006) Yamamoto T., Shiburo R., Mitamura K., Taga A.: Identificaiton of antitumor component in maple syrup to develop novel anti-cancer drugs for colorectal cancer. 第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016.10.

1007) Kubota C., Yamamoto T., Mitamura K., Taga A.: The role of maple syrup on cell proliferation of colorectal cancer cells. 第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016.10.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1008) Yamamoto T., Shiburo R., Mitamura K., Taga A.: Protein component in maple syrup has a potential to develop novel anti-cancer drugs for colorectal cancer. 米国消化器病週間（DDW2016) (San Diego, USA) 2016.5.

1009) Takakura H., Yamamoto T., Mitamura K., Kudo M., Naito Z., Taga A.: The role of cyclophilin A as a novel therapeutic target of colorectal cancer based on proteome analysis using formalin–fixed and paraffin embedded colorectal cancer tissue. 米国消化器病週間（DDW2016) (San Diego, USA) 2016.5.

1010) 小森悠平、樋口智紀、松尾一彦、義江 修、中山隆志：新規発がん遺伝子SOX4による成人ヒトT細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) の新たな発がん機構の解明．日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

1011) 小山 篤、松尾一彦、西脇 敬二、義江 修、中山隆志：抗原特異的免疫応答の誘導におけるケモカイン受容体CCR4の役割ならびにCCR4阻害剤のアジュバント活性評価．日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

1012) 藤里 駿、松尾一彦、小森悠平、権 英淑、神山文男、中山隆志：新規迅速アトピー性皮膚炎モデルマウスの作製ならびにケモカイン受容体CCR4の寄与．日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

1013) 伊藤茉奈、松尾一彦、小森悠平、中山隆志：イミキモド誘発性乾癬の発症におけるケモカイン受容体CCR4の寄与ならびにCCR4阻害剤の治療効果．日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

1014) 川端史花、松尾一彦、長谷川裕太、西馬 伶、中山隆志：ケモカインLymphotactin/XCL1を用いたCTL誘導アジュバントの開発．日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

1015) 山本真也、松尾一彦、藤田 貢、義江 修、中山隆志：腸管免疫におけるケモカインMEC/CCL28の役割．日本薬学会第136年会（横浜）2016.3.

1016) 森山博由、早川堯夫:ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明とその克服に関する研究, AMED 再生医療交換シンポジウム（東京）2016.1.

1017) 山本 哲志、三田村 邦子、多賀 淳：メープルシロップ投与による大腸癌細胞増殖抑制機構の検討．日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

1018) 三田村 邦子、森 莉子、上田麻美子、亀井美希、山本 哲志、多賀 淳：LC/ESI-MS による乾燥ろ紙尿中糖質コルチコイド代謝物スクリーニング法の開発．日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

1019) 高倉英樹、山本 哲志、三田村 邦子、工藤光洋、内藤善哉、多賀 淳：ショットガンプロテオミクス解析に基づく、大腸癌における新規治療標的CyclophilinA の役割．日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

1020) 久保田千晶、山本 哲志、上村健太郎、澤岨有喜、三田村 邦子、多賀 淳：スッポンからのコラーゲン抽出法の最適化．日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.

1021) Kawabata A.：T-type calcium channels and neuropathic/visceral pain. Symposium entitled “Ion channels and pain: current research trends” organized by Kawabata, Tanabe and Zamponi. 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.（シンポジウムスピーカー）

1022) 尾崎友香、坪田真帆、川畑 篤史：Cyclophosphamide 誘起膀胱炎・膀胱痛マウスにおける硫化水素/T 型 Ca^{2+}チャネル系の役割-下部尿路機能障害に対する新たな治療標的分子としての可能性. 院生シンポジウム「次世代若手研究者の挑戦！～難治性疾患に対する新たな創薬ストレテジー～」（オーガナイザー：福重・尾崎）日本薬学会第 136 年会（横浜）2016.3.（シンポジウムスピーカー）

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1023) 入江悠平、坪田真帆、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：急性膵炎に伴う膵臓痛へのマクロファージ由来 HMGB 1 の関与：RAGE および CXCR4 の標的分子としての役割. 第 89 回日本薬理学会年会（横浜）2016.3.

1024) 冨田詩織、式見仕勇、関口富美子、坪田真帆、白井亮洋、西堀正洋、川畑 篤史：亜鉛欠乏により誘起されるマウス痛覚過敏：Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネルと high mobility group box 1 の関与. 第 89 回日本薬理学会年会（横浜）2016.3.

1025) 大野 葦、山岡 桜、関口富美子、市井真貴、藤田友代、出口貴浩、坪田真帆、西川裕之、吉田 繁、村田和也、松田秀秋、豊岡尚樹、大久保つや子、川畑 篤史：新規 T 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬 sophoraflavanone G と 6-prenylnaringenin の薬理作用解析：電気生理学的性質の違いとマウスにおける痛覚過敏抑制作用. 第 89 回日本薬理学会年会（横浜）2016.3.

1026) 前田真理子、入江悠平、坪田真帆、久保里紗、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：Substance P 誘起間質性膀胱炎／膀胱痛症候群モデルマウスにおけるマクロファージ由来 HMGB1 の役割. 第 89 回日本薬理学会年会（横浜）2016.3.

1027) 関口富美子、杉本 陵、今西未己、川畑 篤史：神経およびマクロファージ由来 HMGB1 は NMDA 受容体を介して神経前駆様 NG108-15 細胞の神経突起伸張を促進する. 第 89 回日本薬理学会年会（横浜）2016.3.

1028) 坪田真帆、山岨大智、堂本莉紗、関口富美子、西堀正洋、川畑 篤史：末梢組織中においてレドックス状態の異なる HMGB1 により誘起される痛覚過敏メカニズムの相違. 第 89 回日本薬理学会年会（横浜）2016.3.

1029) 松岡順紀、尾崎友香、坪田真帆、川畑 篤史：亜鉛キレーターは T 型 Ca^{2+}チャネルの機能増強により cyclophosphamide 誘起膀胱炎に伴う膀胱痛を増強する. 第 89 回日本薬理学会年会（横浜）2016.3.

1030) 木野稔己、椿正寛、武田朋也、眞下恵次、山添譲、阪口勝彦、西田升三：Survivin は多発性骨髄腫の vincristine 耐性獲得に寄与する. 日本薬学会第 136 回年会（横浜）2016.3.

1031) 武田朋也、椿正寛、木野稔己、眞下恵次、山添譲、阪口勝彦、西田升三：NIK 阻害剤による多発性骨髄腫の細胞死誘導効果及びその作用機序の解明. 日本薬学会第 136 回年会（横浜）2016.3.

1032) 椿正寛、武田朋也、木野稔己、藤原大一朗、山添譲、阪口勝彦、西田升三：PKC 及び MEK 阻害剤によるオキサリプラチン誘発末梢神経障害の抑制及び抗腫瘍効果の増強. 日本薬学会第 136 回年会（横浜）2016.3.

1033) 西田升三：抗がん剤耐性克服を目指した分子標的の探索と治療法の開発. 日本薬学会第 136 回年会（横浜）2016.3.

1034) Iwaki M., Bandoh S., Kawase A, Komura H., Niwa T.: Contribution of human hepatic cytochrome P450 isoforms to the stereoselective oxidation of carvedilol. 日本薬物動態学会第 30 回年会（東京）2015.11.

1035) Kawase A., Hata S., Takagi M., Iwaki M.: Inhibitory effects of pravastatin on the expression of intestinal Niemann-pick C1 like 1. 日本薬物動態学会 第 30 回年会（東京）2015.11.

1036) 小野祐輝、窪内康二、木戸友絵、澤田奈々、二村信之、山下真理奈、川瀬篤史、岩城正宏、向井秀幸、喜多綾子、佐藤亮介、杉浦麗子：Protein Kinase N ファミリー遺伝子改変マウスを用いた薬物代謝酵素の解析. 第 65 回 日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

1037) 武田朋也、椿正寛、木野稔己、西田升三：Bisphospohnates 及び statins による多発性骨髄腫での MIP-1α 分泌抑制効果. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1038) 椿正寛、武田朋也、木野稔己、西田升三:RANK/RANKL によるシグナル伝達因子活性化を介した抗がん剤耐性獲得機序.第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

1039) 磯山翔太、椿正寛、武田朋也、西田升三:新規 NIK 阻害剤による細胞死誘導効果とその機序の解明. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

1040) 野口正樹、椿正寛、武田朋也、西田升三:大腸癌における MEK 阻害剤抵抗性因子の解析. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

1041) 安原翔大、椿正寛、武田朋也、西田升三:PKC 阻害剤はオキサリプラチン誘発末梢神経障害を抑制し抗腫瘍効果を増強させる. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

1042) 木野稔己、椿正寛、武田朋也、西田升三:Vincristine 耐性多発性骨髄腫での Survivin 発現増加が耐性獲得に中心的役割を果たす. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪）2015.10.

1043) 木野稔己、椿正寛、武田朋也、小川直希、石坂敏彦、西田升三:Dimethyl fumarate による NF-kappaB 阻害を介したアポトーシス誘導効果. 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1044) 西田升三、椿正寛、武田朋也、眞下恵次、藤原大一朗、阪口勝彦:Survivin の発現増加が多発性骨髄腫における vincristine 耐性に中心的な役割を果たす. 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1045) 武田朋也、椿正寛、木野稔己、眞下恵次、藤原大一朗、阪口勝彦、西田升三:Bisphosphonates 及び statins による骨髄腫での Ras 経路阻害を介した MIP-1alpha 発現抑制効果. 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1046) 椿正寛、武田朋也、中橋拓也、小川直希、石坂敏彦、西田升三:PKC 阻害剤はオキサリプラチン誘導末梢神経障害を抑制するとともに抗腫瘍効果を増強させる. 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1047) 木野稔己、椿正寛、武田朋也、藤田亜梨沙、中橋拓也、小川直希、山添譲、石坂敏彦、西田升三:Dimethyl fumarate による NF-kappaB 阻害を介したアポトーシス誘導効果. 第 19 回日本がん分子標的治療学会（松山）2015.6.

1048) 中橋拓也、椿正寛、武田朋也、藤田亜梨沙、木野稔己、眞下恵次、藤原大一郎、山添譲、阪口勝彦、西田升三:Vincristine 耐性多発性骨髄腫においてシグナル伝達経路を介した Survivin 発現増加が耐性獲得の中心的役割を果たす. 第 19 回日本がん分子標的治療学会（松山）2015.6.

1049) 椿正寛、武田朋也、藤田亜梨沙、木野稔己、中橋拓也、小川直希、山添譲、石坂敏彦、西田升三:PKC/MEK 阻害剤により oxaliplatin 誘導末梢神経障害を抑制できる. 第 19 回日本がん分子標的治療学会（松山）2015.6.

1050) 武田朋也、椿正寛、藤田亜梨沙、木野稔己、中橋拓也、眞下恵次、藤原大一郎、山添譲、阪口勝彦、西田升三: Bisphosphonates 及び statins による骨髄腫での MIP-1α 分泌抑制効果-ドラッグリポジショニングによる骨破壊因子抑制剤の開発-.第 19 回日本がん分子標的治療学会（松山）2015.6.

1051) 冨田詩織、式見志勇、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史:神経障害性疼痛モデル動物の後根神経節における Cav3.2 T 型カルシウムチャネルの発現誘導メカニズムの解析. 痛み研究会 2015（岡崎）2015.12.

1052) 入江悠平、坪田真帆、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史:マクロファージ由来

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

high mobility group box 1 はセルレイン誘起急性膵炎およびサブスタンスP誘起間質性膀胱炎/膀胱痛症候群モデルにおける内臓痛に関与する. 痛み研究会 2015（岡崎）2015.12.

1053) 堂本莉紗、山岨大智、山西広樹、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑 篤史. マクロファージ由来high mobility group box 1 はマウスにおけるlipopolysaccharide誘起炎症性痛覚過敏及び抗癌剤paclitaxel誘起神経障害性疼痛に関与する. 第128回日本薬理学会近畿部会（豊中）2015.11.

1054) 入江悠平、前田真理子、久保理沙、坪田真帆、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：High mobility group box 1 は substance P 誘起膀胱痛症候群モデルマウスにおける関連痛覚過敏の発現・維持に関与する. 第 128 回日本薬理学会近畿部会（豊中）2015.11.

1055) 尾崎友香、松岡順紀、坪田真帆、冨田詩織、関口富美子、南武志、川畑 篤史：Cyclophosphamide 誘起膀胱炎マウスにおける膀胱痛は亜鉛欠乏により増強される：T 型 Ca^{2+} チャネルの関与について. 第 128 回日本薬理学会近畿部会（豊中）2015.11.

1056) 大野葉、山岡桜、関口富美子、市井真貴、藤田友代、出口貴浩、坪田真帆、西川浩之、吉田繁、村田和也、松田秀秋、豊岡尚樹、大久保つや子、川畑 篤史：Sophoraflavanone G とその類縁体 6-prenylnaringenin の T 型 Ca^{2+}チャネル阻害作用の電気生理学的特徴と各種疼痛モデルでの有効性. 第 128 回日本薬理学会近畿部会（豊中）2015.11.

1057) Kawabata A., Tsubota M., Yamaguchi K., Hiramoto S., Sekiguchi F., Tanaka J., Ishikura H., Nishibori M.：Bladder pain accompanying cyclophosphamide-induced mouse cystitis involves HMGB1 release upstream of the cystathionine-gamma-lyase/H_2S/Cav3.2 pathway in the bladder tissue. Neuroscience 2015 (Chicago, USA) 2015.10.

1058) Sekiguchi F., Amo I., Ono S., Kawabata A.：Hydrogen sulfide and intracellular cyclic AMP enhance T-type calcium channel-dependent neurite outgrowth in distinct subpopulations of isolated and dissociated mouse dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 2015 (Chicago, USA) 2015.10.

1059) Irie Y., Tsubota M., Sekiguchi F., Ishikura H., Nishibori M., Kawabata A.：Macrophage-derived high mobility group box 1 participates in the development and maintenance of pancreatic pain through the activation of RAGE and CXCR4 in mice with cerulein-induced acute pancreatitis. Neuroscience 2015 (Chicago, USA) 2015.10.

1060) Ozaki T., Matsuo Ka J., Tsubota M., Tomita S., Sekiguchi F., Minami T., Kawabata A.：Zinc deficiency aggravates bladder pain accompanying cyclophosphamide-induced cystitis through the enhanced activity of Cav3.2 T-type Ca^{2+} channels in mice. Neuroscience 2015 (Chicago, USA) 2015.10.

1061) Miyamoto T., Funakami Y., Kawasita E., Nomura A., Sugimoto N., Ichida S., Kawabata A.：Chronic stress enhances the hyperthermia in response to acute restraint stress. Neuroscience 2015 (Chicago, USA) 2015.10.

1062) Ono S., Ichii M., Yamaoka S., Sekiguchi F., Fujita T., Deguchi T., Tsubota M., Nishikawa H., Yoshida S., Murata K., Matsuda H., Toyooka N., Ohkubo T., Kawabata A. : The electrophysiological property and antihyperalgesic activity of sophoraflavanone G and 6prenylnaringenin, novel T-type calcium channel blockers. Neuroscience 2015 (Chicago, USA) 2015.10.

1063) Tomita S., Sekiguchi F., Tsubota M., Kawabata A.：Molecular mechanisms for the upregulation of Cav3.2 T-type calcium channels in the dorsal root ganglion of rats with spinal nerve

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

injury-induced neuropathy: involvement of Egr-1 and USP5. Neuroscience 2015 (Chicago, USA) 2015.10.

1064) 上谷夏生、西田武司、山西広樹、坪田真帆、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：Vincristine 誘起神経障害性疼痛の発現および維持における核内タンパク HMGB1 の役割. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（富田林）2015.10.

1065) 山岡桜、大野葉、市井真貴、関口富美子、藤田友代、出口貴浩、坪田真帆、吉田繁、村田和也、松田秀秋、大久保つや子、川畑 篤史：参由来新規 T 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬 sophoraflavanone G およびその類縁体の薬理作用解析. 第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会（富田林）2015.10.

1066) 原田成信、伊藤由香里、高嶋一平、王子田彰夫、川畑 篤史. 硫化水素によって惹起された外有毛細胞の TRPV4 受容体を介したストア作動性カルシウム流入. 第 25 回日本耳科学会総会（長崎）2015.10.

1067) Kawabata A., Tsubota M., Uebo K., Miki K., Sekiguchi F., Fukuda R., Kondo Y., Takahashi K., Masutomi H., Ishigami A.: Vitamin C deficiency aggravates hydrogen sulfide-induced pain/hyperalgesia and chemotherapy-induced neuropathy in mice: possible involvement of T-type calcium channels. 9th Congress of the European Pain Federation EFIC (Vienna, Austria) 2015.9.

1068) 坪田真帆、上坊健太、三木好輝、福田亮太郎、関口富美子、近藤嘉高、高橋経太、増富裕文、石神昭人、川畑 篤史：Ascorbic acid 欠乏は、Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネルを介する痛みを増強する. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015（東京）2015.8.

1069) 冨田詩織、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史：第 5 腰神経切断誘起神経障害性疼痛ラットの後根神経節における Cav3.2 の発現量増加機序の解析：転写促進因子 Egr-1 による発現誘導と脱ユビキチン化酵素 USP5 によるプロテアソーム分解抑制. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015（東京）2015.8.

1070) 大野 葉、天羽一騎、関口富美子、川畑 篤史：マウス脊髄後根神経節細胞における硫化水素ドナーNa2S の T 型カルシウムチャネルを介した神経突起伸長促進効果：細胞の大きさによる効果の違いについて. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015（東京）2015.8.

1071) 堂本莉紗、山岨大智、山西広樹、関口富美子、坪田真帆、西堀正洋、川畑 篤史：マウスにおける lipopolysaccharide 誘起炎症性痛覚過敏および抗癌剤 paclitaxel 誘起神経障害性疼痛へのマクロファージ由来 high mobility group box 1 の関与. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015（東京）2015.8.

1072) 式見仕勇、冨田詩織、関口富美子、坪田真帆、岸岡史郎、川畑 篤史：マウスの坐骨神経部分結紮誘起神経障害性疼痛における Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネルの役割. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015（東京）2015.8.

1073) 川畑 篤史：内臓痛の新しい治療標的分子：T 型 Ca^{2+}チャネルと HMGB1. 生体機能と創薬シンポジウム 2015（船橋）2015.8.（シンポジウム・スピーカー）

1074) 大野 葉、市井真貴、山岡 桜、関口富美子、藤田友代、出口貴浩、坪田真帆、西川裕之、吉田 繁、村田和也、松田秀秋、豊岡尚樹、大久保つや子、川畑 篤史：新規 T 型カルシウムチャネル阻害薬 sophoraflavanone G および 6-prenylnaringenin の電気生理学的性質と痛覚過敏抑制効果. 生体機能と創薬シンポジウム 2015（船橋）2015.8.

1075) 冨田詩織、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史：ラット第 5 腰神経切断により誘起される神経障害性疼痛および脊髄後根神経節における Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネル発現増加への転写調節

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

因子 Egr-1 と脱ユビキチン化酵素 USP5 の関与. 生体機能と創薬シンポジウム 2015（船橋）2015.8.

1076) 川畑 篤史：PAR2 と痛み. 日本ペインクリニック学会第 49 回大会（大阪）2015.7.（招待：招請講演）

1077) 坪田真帆、石井優子、中野真希、梶谷梨絵、西堀正洋、川畑 篤史：Butyrate 誘起過敏性腸症候群モデルマウスにおける結腸痛覚過敏への T 型 Ca^{2+}チャネルおよび HMGB1 の関与. 第 127 回日本薬理学会近畿部会（岐阜）2015.6.

1078) 入江悠平、坪田真帆、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史：Cerulein 誘起マウス急性膵炎モデルにおける膵臓痛の発現・維持にはマクロファージ由来 high mobility group box 1 による RAGE および CXCR4 の活性化が関与する. 第 127 回日本薬理学会近畿部会（岐阜）2015.6.

1079) Matsuo K., Fujita M., Nakayama T., Yoshie O.：The impact of CCL28-deficiency in mucosal immunity. 第44回日本免疫学会学術集会（札幌）2015.10.

1080) 伊藤茉奈、松尾一彦、藤田 貢、義江 修、中山隆志：DSS誘発性大腸炎におけるケモカイン MEC/CCL28の役割. 第65回日本薬学会近畿支部総会・大会（富田林）2015.10.

1081) 今川ひかる、松尾一彦、藤里 駿、小森悠平、中山隆志：イミキモド誘発性乾癬におけるケモカイン受容体CCR4の役割. 第65回日本薬学会近畿支部総会・大会（富田林）2015.10.

1082) 小山 篤、松尾一彦、西脇 敬二、義江 修、中山隆志：抗原特異的免疫応答におけるケモカイン受容体CCR4の役割. 第65回日本薬学会近畿支部総会・大会（富田林）2015.10.

1083) 藤里 駿、松尾一彦、小森悠平、権 英淑、神山文男、中山隆志：新規迅速アトピー性皮膚炎モデルマウスの作製およびケモカイン受容体CCR4の寄与. 第65回日本薬学会近畿支部総会・大会（富田林）2015.10.

1084) 小森悠平、樋口智紀、松尾一彦、義江 修、中山隆志：Fra-2-SOX4経路を介した成人ヒトT細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) の発がん機構. 第65回日本薬学会近畿支部総会・大会（富田林）2015.10.

1085) 長谷川悠太、松尾一彦、中山隆志：高活性型Lymphotactin/XCL1の作製ならびにCTL誘導能. 第65回日本薬学会近畿支部総会・大会（富田林）2015.10.

1086) 森山博由、森山麻里子、小澤俊之、大倉華雪、松山晃文：低酸素状態を経た脂肪由来間葉系幹細胞機能亢進の不可逆性 ～Notch シグナルと解糖系調節機構～. 第 14 回日本再生医療学会（横浜）2015. 3.

1087) Moriyama H., Moriyama M., Hayakawa T.：Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. 13th International Society for Stem Cell Research 2015, Stockholmsmässan AB (Sweden, Stockholm) 2015.6.

1088) Ikeda K., Moriyama H., Moriyama M., Hayakawa T. : DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURAL CELLS FROM HUMAN ADIPOSE-DERIVED MULTILINEGE PROGENITOR CELLS. 13th International Society for Stem Cell Research 2015, Stockholmsmässan AB, (Sweden, Stockholm)2015.6.

1089) 百合祐樹、森山博由、森山麻里子、早川堯夫：Notch シグナルは解糖系の亢進を介して間葉系幹細胞を維持する. 第6回生命機能研究会（大阪）2015.9.優秀発表賞受賞

1090) 百合祐樹、森山博由、森山麻里子、早川堯夫：低酸素状態下のヒト間葉系幹細胞維持機構における Notch シグナルの役割. 第65回日本薬学会近畿支部会（大阪）2015.10.

1091) 大石実央、森山博由、森山麻里子、早川堯夫：Notchシグナルによる NF-κB シグナル活性化

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

はヒト間葉系幹細胞の解糖系を亢進させる. 第65回日本薬学会近畿支部会（大阪）2015.10.

1092) Moriyama H., Moriyama M., Hayakawa T. : ROLE OF NOTCH SIGNALING IN GLYCOLYSIS REGULATION OF ADIPOSE-DERIVED MESCENCHYMAL STEM CELLS UNDER HYPOXIC CONDITIONS. 13th Annual IFATS Meeting. (Neworleans, USA)2015.11.

1093) 百合祐季、森山博由、森山麻里子、早川堯夫:Role of Notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. 近畿大学戦略的基盤形成支援事業後援シンポジウム（大阪）2015.11.

1094) 百合祐樹、森山博由、森山麻里子、早川堯夫:Role of Notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. 第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会.（神戸）2015.12.

1095) Yamamoto T., Kudo M., Peng WX., Takata H., Mitamura K., Taga A., Naito Z.: Proteomics using formalin-fixed paraffin-embedded colorectal tissue for identification of biomarker. 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1096) Kubota C., Yamamoto T., Mitamura K., Taga A.: The effect of maple syrup on cell proliferation and invasion in colorectal cancer cells. 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1097) Mitamura K., Kurabuchi S., Ueda M., Yamamoto T., Taga A., Ikegawa S.: Comparison of the sensitivity and selectivity for the CID and PQD mode in the analysis of conjugated steroids. 63rd ASMS conference (St. Louis, USA) 2015.5.

1098) 寺田侑加、坪田真帆、関口富美子、和田恭一、栗原健、高田充隆、川畑 篤史:急性膵炎・膵臓痛動物モデルを用いた病態解析:T 型 Ca^{2+}チャネルおよび TRP チャネルの役割.「大学院生シンポジウム」日本薬学会第 135 年会（神戸）2015.3.（シンポジウムスピーカー）

1099) 天羽一騎、大野 董、関口富美子、川畑 篤史:マウス後根神経節細胞において硫化水素ドナーNa_2S は T 型 Ca^{2+}チャネルを介して神経突起伸長を促進する:細胞の大きさによる効果の違いについて. 日本薬学会第 135 年会（神戸）2015.3.

1100) 福田亮太郎、山西広樹、坪田真帆、関口富美子、西田武司、石倉宏恭、西堀正洋、川畑 篤史:HMGB1 は oxaliplatin 誘起神経障害性疼痛の発現および維持に関与する. 日本薬学会第 135 年会（神戸）2015.3.

1101) 日本薬学会第 135 年会. 浅野絵莉茄, 深海和樹, 関口富美子, 泰川未来、笠松隆二、吉田繁、川畑 篤史:高グルコース条件下で培養した神経内分泌様分化ヒト前立腺癌 LNCaP 細胞における Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネルの糖鎖修飾による機能増強と分泌機能亢進. 日本薬学会第 135 年会（神戸）2015.3.

1102) 村上（中山）雅裕、昼馬佐紀、坪田真帆、関口富美子、松山賢治、木村 健、森山雅弘、川畑 篤史:シクロホスファミド誘起膀胱炎マウスにおけるポラプレジンクの予防・治療効果. 日本薬学会第 135 年会（神戸）2015.3.

1103) 坪田真帆、川畑 篤史:HMGB1 を標的とする内臓痛治療. 第 88 回日本薬理学会年会（名古屋）2015.3.（シンポジウムスピーカー）

1104) 深海和樹、浅野絵莉茄、関口富美子、泰川未来、笠松隆二、吉田繁、川畑 篤史:神経内分泌様分化した前立腺癌 LNCaP 細胞において高グルコース条件下での Cav3.2 T 型カルシウムチャネルの N-結合型グリコシル化により分泌機能が亢進する. 第 88 回日本薬理学会年会（名古屋）2015.3.

1105) 山岨大智、関由加里、山西広樹、坪田真帆、関口富美子、八木秀樹、益子 高、西堀正洋、川畑 篤史:マクロファージ由来 HMGB1 は NF-kB 系を介して炎症性痛覚過敏に寄与する. 第

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

88 回日本薬理学会年会（名古屋）2015.3.

1106) 冨田詩織、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史：神経障害性疼痛ラットの知覚神経における Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネル発現誘導には転写因子 Egr-1 および脱ユビキチン化酵素 USP5 が関与する. 第 88 回日本薬理学会年会（名古屋）2015.3.

1107) 昼馬佐紀、村上（中山）雅裕、坪田真帆、関口富美子、松山賢治、木村健、森山雅弘、川畑 篤史：亜鉛含有製剤ポラプレジンクの cyclophosphamide 誘起膀胱炎・膀胱痛に対する予防および治療効果. 第 88 回日本薬理学会年会（名古屋）2015.3.

1108) 山本 哲志、上村健太朗、三田村 邦子、多賀 淳：メープルシロップを用いた大腸癌抗腫瘍効果の検討. 日本薬学会第 135 年会（神戸）2015.3.

1109) 三田村 邦子、上田麻美子、山本 哲志、多賀 淳、池川繁男: LC/ESI-MS/MS による尿中抱合型テトラヒドロコルチコステロイドのプロファイル分析. 日本薬学会第 135 年会（神戸）2015.3.

1110) 小山 篤、松尾一彦、西脇 敬二、義江 修、中山隆志：ケモカイン受容体CCR4アンタゴニストの特性解析ならびにアジュバント活性評価. 日本薬学会第135年会（神戸）2015.3.

1111) 小森悠平、樋口智紀、松尾一彦、義江 修、中山隆志：成人ヒトT細胞白血病/リンパ腫(ATLL) 発がんにおけるSOX4の役割の解明. 日本薬学会第135年会（神戸）2015.3.

1112) 松尾一彦、北田卓也、重田暁子、藤田 貢、義江 修、中山隆志：ケモカインMEC/CCL28の腸管組織における生物学的役割. 日本薬学会第135年会（神戸）2015.3.

1113) 西馬 怜、松尾一彦、小泉桂一、義江 修、中山隆志：和漢薬ライブラリーを利用したケモカイン受容体CCR3及びCCR4のアンタゴニスト成分の探索. 日本薬学会第135年会（神戸）2015.3.

1114) Kawase A.: Academy of Pharmaceutical Science and Technology, Japan, Alterations in expression and function of ABC transporters and ERM proteins in inflammation. Global Education Seminar West 2014-1st（京都）2014.12.

1115) Matsuyama K., Ohtori T., Kawase A., Iwaki M., Kimachi T., Ishi Y.: Development for hemiacetal ester of new quinolone avoiding chelation with metal containing drugs, together with avoiding pseudomembranous colitis. 19th North American Regional ISSX Meeting and 29th JSSX Meeting（San Francisco）2014.10.

1116) Iwaki M., Kawase A., Sakata M., Nakasaka M., Kato Y.: Alterations in expression and function of ezrin/radixin/moesin proteins for transporters in adjuvant-induced arthritis rats. 19th North American Regional ISSX Meeting and 29th JSSX Meeting（San Francisco）2014.10.

1117) Kawase A., Iwaki M.: Cell Signaling and Therapeutic Targets for Geriatric and Inflammatory Diseases, Alterations in expression and function of ABC transporters and ERM proteins in adjuvant-induced arthritis rats. Anti-Aging International Mini-Symposium 2014（大阪）2014.6.

1118) Iwaki M., Bandoh S., Itoh M., Yamasaki K., Komura H.: Species difference in stereoselective oxidation of carvedilol enantiomers in rat and human. The 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress（Melbourne）2014.4.

1119) Kawabata A., Kawaishi Y., Nishida T., Yamanishi H., Kamitani N., Tsubota M., Sekiguchi F., Ishikura H., Nishibori M.: High mobility group box 1 as a target for prevention and therapeutic treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. Pharmacology 2014 (London, UK) 2014.12.

1120) Terada Y., Tsubota M., Sekiguchi F., Wada K., Kuwahara T., Takada M., Kawabata K.: Effect of tacrolimus on caerulein-induced pancreatitis-related pain in mice. Pharmacology 2014 (London,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

UK) 2014.12.

1121) Ozaki T., Tsubota M., Kawabata A. : The NK1 receptor antagonist prevents the cyclophosphamide-induced cystitis-related bladder pain and upregulation of cystathionine-γ-lyase, an H_2S-generating enzyme, in mice. Pharmacology 2014 (London, UK) 2014.12.

1122) Ohno S., Kanaoka D., Ide H., Sekiguchi F., Yoshida S., Fukunaga K., Kawabata A.: The novel cognitive enhancer ST101 induces neurite outgrowth in NG108-15 cells and hyperalgesia in mice through T-type Ca^{2+} channels. Pharmacology 2014 (London, UK) 2014.12.

1123) Irie Y., Kubo L., Tsubota M., Sekiguchi F., Ishimura H., Nishibori M., Kawabata A. Involvement of high mobility group box 1 in substance P-induced cystitis-related bladder pain in mice. Pharmacology 2014 (London, UK) 2014.12.

1124) 寺田侑加、松井和樹、坪田真帆、関口富美子、和田恭一、栗原 健、髙田充隆、川畑 篤史: Calcineurin 阻害薬 tacrolimus は capsaicin 誘起結腸痛および cerulein 誘起急性膵炎関連痛を増強する. 第 126 回日本薬理学会近畿部会（和歌山）2014.10.

1125) 冨田詩織、関口富美子、坪田真帆、川畑 篤史: 第 5 腰神経切断神経障害性疼痛ラットにおける Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネル発現増加機序の解析: 転写調節因子 Egr-1 と脱ユビキチン化酵素 USP5 の挙動について. 第 126 回日本薬理学会近畿部会（和歌山）2014.10.

1126) 山岨大智、関由加里、山西広樹、坪田真帆、関口富美子、八木秀樹、益子 高、西堀正洋、川畑 篤史: マクロファージ由来 HMGB1 の炎症性痛覚過敏への関与と分子作用メカニズムの解析. 第 126 回日本薬理学会近畿部会（和歌山）2014.10.

1127) Kawabata A.: Hydrogen sulfide: Importance of T-type calcium channels as the molecular target. International Symposium “Gasotransmitters: Physiology and Pathophysiology” (Kazan, Russia) 2014.9. (Invited lecture)

1128) Ozaki T., Tsubota M., Kawabata A. : Mechanisms for upregulation of cystathionine-gamma-lyase, a hydrogen sulfide-generating enzyme, in mice with cyclophosphamide-induced cystititis: Involvement of substance P/NK1 pathway and NF-kappaB signals. International Symposium “Gasotransmitters: Physiology and Pathophysiology” (Kazan, Russia) 2014.9.

1129) 冨田詩織、瓦侑馬、関口富美子、川石雄大、坪田真帆、吉田 繁、大久保つや子、川畑 篤史: 新規 T 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬 RQ-00311651 の電気生理学的性質および神経障害性疼痛に対する抑制効果. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014（東大阪）2014.8.

1130) 杉本陵、上田菜生、関口富美子、川畑 篤史: Histone deacetylase 阻害薬は内因性 high mobility group box 1 遊離を介して神経前駆細胞株 NG108-15 細胞の神経突起伸長を誘起する. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014（東大阪）2014.8.

1131) 松井和樹、寺田侑加、坪田真帆、関口富美子、川畑 篤史: Capsaicin 誘起結腸痛に対する calcineurin 阻害薬 FK506 の増強効果. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014（東大阪）2014.8.

1132) Sekiguchi F., Kawabata A. Exploration of novel T-type Ca^{2+} channel inhibitors for treatment of intractable pain. シンポジウム 5「Novel therapeutic strategy for treatment of pain」生体機能と創薬シンポジウム 2014（東大阪）2014.8. (シンポジウムスピーカー)

1133) 坪田真帆、川畑 篤史: ヒト可溶性トロンボモジュリンを用いた痛みの治療: HMGB1 吸着・分解促進作用の関与. シンポジウム 4「血液凝固・線溶系関連因子を標的とした創薬研究の新展

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

開」生体機能と創薬シンポジウム 2014（東大阪）2014.8. (シンポジウムスピーカー)

1134) 寺田侑加、坪田真帆、関口富美子、和田恭一、栗原　健、髙田充隆、川畑　篤史：Calcineurin 阻害薬 tacrolimus は TRPV1 を介して cerulein 誘起急性膵炎関連痛を増強する. 生体機能と創薬シンポジウム 2014（東大阪）2014.8.

1135) 昼馬佐紀、中山雅裕、坪田真帆、関口富美子、松山賢治、木村健、森山雅弘、川畑　篤史. ポラプレジンクは cyclophosphamide 誘起膀胱炎マウスにおける炎症症状および膀胱痛を抑制する. 生体機能と創薬シンポジウム 2014（東大阪）2014.8.

1136) 中山雅裕、中村豪志、東　剛史、松山賢治、森山雅弘、木村　健、川畑　篤史. ポラプレジンクを使用した含嗽液の安定性と放射線性口腔粘膜炎に対する臨床評価. 生体機能と創薬シンポジウム 2014（東大阪）2014.8.

1137) Kawabata A., Kawaishi Y., Nishida T., Yamanishi H., Kamitani N., Tsubota M., Ishikura H., Sekiguchi F., Nishibori M.: Prevention and reversal of chemotherapy-induced neuropathic pain by HMGB1 neutralization in rodents. 9th FENS Forum of European Neuroscience (Milan, Italy) 2014.7.

1138) Sekiguchi F., Fujita T., Deguchi T., Ichii M., Yamaoka S., Nishikawa H., Yoshida S., Murata K., Matsuda M., Ohkubo T., Kawabata A.: Sophoraflavanone G as a novel T-type Ca^{2+} channel inhibitor: electrophysiological evidence in Cav3.2-expressing HEK293 cells and anti-hyperalgesic activity in mice. 9th FENS Forum of European Neuroscience (Milan, Italy) 2014.7.

1139) 関口富美子、川畑　篤史：新規 T 型 Ca^{2+}チャネル阻害薬 sophoraflavanone G の薬理学的特徴と痛覚過敏抑制効果. 第 36 回日本疼痛学会（大阪）2014.6.

1140) 久保里紗、坪田真帆、関口富美子、石倉宏恭、西堀正洋、川畑　篤史：可溶性トロンボモジュリンおよび抗 HMGB1 中和抗体は lipopolysaccharide あるいは substance P 膀胱内注入により誘起される膀胱痛を抑制する. 第 125 回日本薬理学会近畿部会（岡山）2014.6.

1141) 山口薫、田中潤一、坪田真帆、関口富美子、関由加里、石倉宏恭、西堀正洋、川畑　篤史：Cyclophosphamide 誘起マウス膀胱炎モデルにおける膀胱痛発症メカニズムの解析：核内蛋白 HMGB1 と内因性 H_2S の役割. 第 125 回日本薬理学会近畿部会（岡山）2014.6.

1142) 上坊健太、三木好輝、坪田真帆、関口富美子、近藤嘉高、高橋経太、増富裕文、石神昭人、川畑　篤史：Cav3.2 T 型 Ca^{2+}チャネルを阻害する ascorbic acid の欠乏は硫化水素による体性痛・内臓痛および paclitaxel 誘起神経障害性疼痛を増強する. 第 125 回日本薬理学会近畿部会（岡山）2014.6.

1143) 小椋彩加、関本晃己、関口富美子、川畑　篤史：ヒト胃癌由来 AGS 細胞における内因性硫化水素の細胞増殖への関与とその下流シグナルの解析. 第 125 回日本薬理学会近畿部会（岡山）2014.6.

1144) Fukami K., Kawabata A.: Roles of hydrogen sulfide and T-type calcium channels in neuroendocrine-differentiated prostate cancer cells at androgen-independent stage. Anti-Aging International Mini-Symposium 2014. “Cell Signaling and Therapeutic Targets for Geriatric and Inflammatory Diseases.” (Higashi-Osaka) 2014.6.

1145) Kawabata A.: Roles of the hydrogen sulfide-Cav3.2 T-type calcium channel pathway in neuronal and neuroendocrine differentiation. Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine (Kyoto, Japan) 2014.6. (Invited lecture).

1146) Sekiguchi F., Takeda Y., Kanaoka D., Yoshida S., Kawabata A.: Involvement of endogenous

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

hydrogen sulfide and T-type calcium channels in cyclic AMP-induced neuronal differentiation in NG108-15 cells. Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine (Kyoto, Japan) 2014.6.

1147) Tsubota M., Uebo K., Miki K., Sekiguchi F., Kondo Y., Takahashi K., Masutomi H., Ishigami A., Kawabata A.: Ascorbic acid deficiency augments hyperalgesia induced by hydrogen sulfide in mice. Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine (Kyoto, Japan) 2014.6.

1148) 北田卓也、松尾一彦、重田暁子、藤田 貢、義江 修、中山隆志:ケモカインMEC/CCL28はIgA抗体産生細胞の腸管組織への遊走を制御することでDSS誘発性大腸炎の劇症化抑制に寄与する. 生体機能と創薬シンポジウム2014（東大阪）2014.8.

1149) Moriyama H., Moriyama M., Ueda A., Nishibata Y., Okura H., Matsuyama A., Hayakawa T.: ROLE OF NOTCH SIGNALING IN THE MAINTENANCE OF HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS UNDER HYPOXIC CONDITIONS. 12th ISSCR at Vancouver, (CANADA).2014.6.

1150) Ohmori S., Taniguchi Y., Moriyama M., Moriyama H., Hayakawa T.: DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURONAL CELLS FROM HUMAN ADIPOSE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS. 12th ISSCR at Vancouver(CANADA)2014.6.

1151) 石原慎、森山麻里子、阪口公一、石濱里穂、大倉華雪、松山晃文、早川堯夫、森山博由. 低酸素状態における Notch シグナルと解糖系の関係. 生体機能と創薬シンポジウム

1152) Michiyama T., Moriyama H., Moriyama M., Hayakawa T., Ninomiya K., Muraoka O., Chaipech S., Morikawa T. :Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014) (Nagoya) 2014.9.

1153) 石原慎、 森山麻里子、 阪口公一、 上村充香、 大石実央、 大倉華雪、 松山晃文、 早川堯夫、 森山博由:低酸素状態におけるNotchシグナルと解糖系の相関性. 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会 （京都）2014.10.

1154) 道山忠史、森山麻里子、二宮清文、Chaipech S., 村岡 修、森川敏生、早川堯夫、森山博由: 悪性黒色腫細胞に対する *Shorea roxburghii* 由来オリゴスチルベノイドの影響. 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会.（京都）2014.10.

1155) Ishihara S., Moriyama M., Sakaguchi K., Okura H., Matsuyama A., Hayakawa T., Moriyama H.: Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. (Yokohama)2014.11.

1156) Ishihara S., Moriyama M., Sakaguchi K., Okura H., Matsuyama A., Hayakawa T., Moriyama H.: Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. (Yokohama)2014.11.

1157) 三田村 邦子、藏渕 慧、上田麻美子、池川繁男、山本 哲志、多賀 淳: LC/ESI-LIT-MS/MS における PQD 及び CID 測定による尿中硫酸抱合型ステロイドの分析. 第 39 回日本医用マススペクトル学会年会（千葉）2014.10.

1158) 藏渕 慧、三田村 邦子、池川繁男、山本 哲志, 多賀 淳: 同位体希釈 LC/ESI-MS/MS によるヒト尿中硫酸抱合型オキシステロールの高感度直接一斉定量法の開発. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会（京都）2014.10.

1159) 上田麻美子、三田村 邦子、山本 哲志、多賀 淳: LC/ESI-MS/MS による尿中抱合型テトラヒ

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

ドロコルチコステロイドのプロファイル分析. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会（京都）2014.10.

1160) 新 幸子、三田村 邦子、山本 哲志、多賀 淳: HPLC 及び LC/MS によるヒト血清中テイコプラニンの定量の試み. 第 64 回日本薬学会近畿支部総会（京都）2014.10.

1161) Yamamoto T., Kudo M., Peng WX., Takata H., Mitamura K., Taga A., Naito Z.: Proteomic analysis of formalin-fixed paraffin-embedded colorectal tissue for identification of therputic terget. 第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1162) Uemura K., Yamamoto T., Mitamura K., Taga A.: Anti-cancer effect of maple syrup on colorectal cancer. 第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1163) Takata H., Kudo M., Yamamoto T., Wada R., Peng WX., Ishino K., Teduka K., Fujii T., Kawamoto Y., Uchida E., Naito Z.: Identification of down-regulated proteins using formalin-fixed paraffin-embedded HCC tissue. 第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

研究課題（C）：臨床腫瘍検体を用いた個別化医療と創薬シーズのPOC （296件）

1164) 本澤龍茉、松尾一彦、北畑孝祐、長沼孝典、有馬優香、岩間有咲、長久保大輔、義江修、中山隆志：Th17 依存的な乾癬モデルマウスの作製とケモカイン受容体 CCR4 の役割. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3

1165) 有馬優香、松尾一彦、岩間有咲、長沼孝典、西脇啓二、義江 修、中山隆志：ケモカイン受容体 CCR4 および CCR6 は乾癬発症において異なる役割を担う. 日本薬学会第 139 年会（千葉）2019.3

1166) 西尾和人,Homebrew NGS ﾊﾟﾈﾙ検査の経験から,Novartis LC Medical Seminar,東京都,2019.03.17

1167) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療がもたらすもの,がんｹﾞﾉﾑ医療講習会,東京都,2019.03.03

1168) 西尾和人,がん遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査時代における EGFR 遺伝子変異検査の位置づけ,GIOTRIF Meet the Expert in 北陸,石川県金沢市,2019.02.16

1169) Shinichi Sakamoto, Keisuke Ando, Nobushige Takeshita, Satoshi Yamamoto, Akira Komiya, Kazuto Nishio, Tomohiko Ichikawa, Yusuke Imamura; ,Clinical significance of AR amplification from cf DNA among Japanese castration-resistant prostate cancer patients. , ASCO 2019 Genitourinary Cancers Symposium ,San Francisco,2019.02.14-16

1170) 西尾和人,Session1:Precision Medicine and Future Oncology,第 34 回名古屋国際癌治療ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ,名古屋市,2019.02.09

1171) 西尾和人,In house clinical sequencing for targeted therapy and immuno oncology,第 34 回名古屋国際癌治療ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ,名古屋市,2019.02.09

1172) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療のための人材育成,平成 30 年度 がんﾌﾟﾛ教育合同ﾌｫｰﾗﾑ,東京都,2019.02.05

1173) 西尾和人,Oral Session-1(Genome Science),【がんﾌﾟﾛ】第 2 回国際がん研究ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ,大阪市,2019.02.02

1174) 西尾和人,ﾏﾙﾁｺﾝﾊﾟﾆｵﾝ時代の肺がんﾌﾟﾚｼｼﾞｮﾝﾒﾃﾞｨｽﾝ,第 12 回日本海肺癌化学療法研究会,石川県金沢市,2019.01.26

1175) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰ技術のもたらす未来と展望「近大 ctDNA について」,第 6 回 JMAC ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ,東京都,2019.01.25

1176) 西尾和人,Liquid Biopsy のこれから,第 3 回 Liquid Biopsy 研究会,東京都,2019.01.19

1177) 西尾和人,ｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽとﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰ,Basic Biology Seminar in Okayama,岡山市,2018.12.21

1178) 西尾和人,NGS を用いたがんｹﾞﾉﾑ医療の実装,第 49 回神戸肺癌ｶﾝﾌｧﾚﾝｽ,神戸市,2018.12.14

1179) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療の現状と今後、免疫療法への応用,日本ﾊﾞｲｵｾﾗﾋﾟｨ学会・日本がん免疫学会合同ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ,東京都,2018.12.14

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1180) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療:基本として理解しておくこと,NCC がん専門相談員向け研修会,東京都,2018.12.13
1181) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療の提供体制,日本遺伝子診療学会遺伝子診断・検査技術ﾌｫｰﾗﾑ,東京都,2018.12.06
1182) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療① がんｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽ Beyound BRCAs,第 6 回遺伝看護ｾﾐﾅｰ,京都市,2018.12.01
1183) 西尾和人,ﾌﾟﾚｼｼﾞｮﾝﾒﾃﾞｨｼﾝの最新動向と実装,第 59 回日本肺癌学会 学術集会 ｲﾌﾞﾆﾝｸﾞｾﾐﾅｰ,東京都,2018.11.30
1184) " 西尾和人,がん遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査時代における EGFR 遺伝子変異検査の位置づけ
1185) "Positioning of EGFR gene mutation test in the era of cancer genomic panel testing",第 59 回日本肺癌学会 学術集会,東京都,2018.11.30 "
1186) 西尾和人,Homebrew NGS ﾊﾟﾈﾙ検査の経験から,第 59 回日本肺癌学会 学術集会,東京都,2018.11.29
1187) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰの up to date,第 59 回日本肺癌学会 学術集会,東京都,2018.11.29
1188) 西尾和人,がんの遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査の実装,第 3 回大分県腫瘍・血液内科懇話会,大分県,2018.11.21
1189) 西尾和人,次世代ｼｰｸｴﾝｻｰを用いたﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ研究の現状と将来展望,Immuno-Oncology web ﾗｲﾌﾞｾﾐﾅｰ,大阪市,2018.11.06
1190) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療時代の WJOG 試験,第 4 回 WJOG 合同ｸﾞﾙｰﾌﾟ会議,大阪市,2018.11.03
1191) 西尾和人,がんのｸﾘﾆｶﾙｼｰｹﾝｽの実装,Translational Reserch seminar,奈良県,2018.10.30
1192) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰの臨床応用,第 56 回 日本癌治療学会学術集会,横浜市,2018.10.18
1193) 西尾和人,肺がん診療の現在と未来,日本臨床検査自動化学会 第 50 回大会 ｻﾃﾗｲﾄｾﾐﾅｰ,神戸市,2018.10.11
1194) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療時代の到来と課題 特別講演「Precision Medicine の現状と展望」,神戸大学医学部付属病院 地域がん診療連携拠点病院機能強化事業,神戸市,2018.10.07 "
1195) 西尾和人,遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査によるがんｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽの実装,九州大学胸部疾患研究施設第 66 回開港記念講演会,福岡県,2018.10.06
1196) 西尾和人,がん遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査の実施にあたり知っておくべきこと,近畿大学がんｹﾞﾉﾑ医療第 2 回がん薬物療法研修,大阪狭山市,2018.10.04
1197) 西尾和人,肺癌治療におけるﾊﾞｲｵﾏｰｶｰの利活用,Lung Cancer Symposium,東京都,2018.10.02
1198) 西尾和人,がん遺伝子解析研究からﾌﾟﾚｼｼﾞｮﾝﾒﾃﾞｨｽﾝ実装へ,日本皮膚科学会大阪地方会,大阪市,2018.09.29
1199) 西尾和人,がんの個別化医療の実際と展望,大阪府立大学 がん看護講演会,大阪市,2018.09.29
1200) 西尾和人,ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ「個別化医療に向けた基礎と臨床の最前線」,第 77 回日本癌学会学術総会,大阪市,2018.09.28
1201) 西尾和人,Precision Medicine and its role in the treatment of oncology,BMS ﾊﾟｰﾄﾅﾘﾝｸﾞ&ｲﾉﾍﾞｰｼｮﾝｾﾐﾅｰ,東京都,2018.09.25
1202) Wataru Yamagami, Fumio Kataoka, Takuro Hirano, Kensuke Sakai, Takeshi Makabe, Tatsuyuki Chiyoda, Hiroyuki Nomura, Akira Hirasawa, Hiroshi Tsuda, Kazuto Nishio, Daisuke Aoki,The relationship between the copy number amplification of FGF3/FGF4 and the efficacy of sorafenib in in gynecologic cancer,17th biennial meeting of the international gynecologic cancer society,京都市,2018.09.14-16
1203) 西尾和人,がんｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽの現場(監督),Applied Biosystems and Ion Torrent World Tour,東京都,2018.09.14
1204) 遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査時代のｺﾝﾊﾟﾆｵﾝ診断 ~NGS は万能か?~,Lung Cancer Conference2018,東京都,2018.09.08 "

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1205) 西尾和人,肺癌におけるｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽ,Premium Meet The Expert,東京都,2018.09.01
1206) 西尾和人,肺がん領域におけるﾌﾟﾚｼｼﾞｮﾝﾒﾃﾞｨｽﾝの実践と今後の展望,Lung Cancer Precision Medicine Conference 2018,東京都,2018.08.25
1207) 西尾和人,今後のｹﾞﾉﾑ医療の展望~普及のために何が必要か?~,第一回中外ﾒﾃﾞｨｱｶﾝﾌｧﾚﾝｽ,東京都,2018.08.02
1208) 西尾和人,がんの発生、転移、薬剤耐性,がん研有明病院 薬剤部,東京都,2018.07.28
1209) 西尾和人,非小細胞肺癌におけるｹﾞﾉﾑ医療の実装,第 16 回日本臨床腫瘍学会 学術集会,神戸市,2018.07.20
1210) 西尾和人,ﾌﾟﾚﾅﾘｰｾｯｼｮﾝ,第 16 回日本臨床腫瘍学会 学術集会,神戸市,2018.07.20
1211) 西尾和人,International Symposium Biomarker reserch for next generation of HCC therapy
1212) 次世代 FCC 治療におけるﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ研究,第 16 回日本臨床腫瘍学会 学術集会,神戸市,2018.07.19 ″
1213) 西尾和人,日本癌学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会合同ｼﾝﾎﾟ がんｹﾞﾉﾑ医療の実装に向けたがん遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査の診療ｶﾞｲﾀﾞﾝｽと人材育成,第 16 回日本臨床腫瘍学会 学術集会,神戸市,2018.07.19 ″
1214) 西尾和人,臨床検査におけるがんｸﾘﾆｶﾙｼｰｹﾝｽ~ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰへの展開,第 25 回日本遺伝子診療学会大会,三重県,2018.07.13
1215) 西尾和人「ｴｷｽﾊﾟｰﾄﾊﾟﾈﾙの人材育成」,第 4 回ｸﾘﾆｶﾙﾊﾞｲｵﾊﾞﾝｸ研究会ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ,京都市,2018.07.08 ″
1216) 西尾和人,Liquid biopsy for clinical sequencing,第 18 回国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018),京都市,2018.07.04
1217) Yosuke Kito, Takeshi Yamada, Toshihiko Matsumoto, Hisateru Yasui, Kohei Murata, Akitaka Makiyama, Hiroki Hara, Eishi Baba, Kazuto Nishio Kenichi Yoshimura, Shuichi Hironaka, Kei Muro, Kentaro Yamazaki; ,Randomized phase II study of FOLFIRI plus ramucirumab (Rmab) versus FOLFOXIRI plus Rmab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): WJOG9216G.,American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2018,Chicago,2018.07.01-05
1218) Naoki Izawa, Hiroya Taniguchi, Yoshiyuki Yamamoto, Mototsugu Shimokawa, Kentaro Yamazaki, Shuichi Hironaka, Narikazu Boku, Ichinosuke Hyodo, Kazuto Nishio, Takako Eguchi Nakajima, Kei Muro;,A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab (Cet) for patients (pts) with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to EGFR antibodies (Abs): WJOG8916G/GTR.,American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2018,Chicago,2018.07.01-05
1219) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰによるがん分子標的薬、免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害薬の効果予測,第 49 回日本膵臓学会大会,和歌山,2018.06.30
1220) 西尾和人,ｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽの実装に向けて,第 46 回箱根呼吸討論会,広島市,2018.06.29
1221) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療における病理医の役割,第 107 回日本病理学会 総会,札幌市,2018.06.22
1222) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療による個別化医療,近畿大学がんｹﾞﾉﾑ医療 がん薬物療法研修,大阪狭山市,2018.06.21
1223) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療の実装に向けての現状と展望,名古屋市立大学 血液腫瘍内科学教室・呼吸器免疫ｱﾚﾙｷﾞｰ内科学教室 合同集談会,名古屋市,2018.06.02
1224) 西尾和人,次世代ｼｰｹﾝｽﾊﾟﾈﾙ(腫瘍検体、ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰを含む)の承認とがんｹﾞﾉﾑ中核拠点等の体制整備,ｶﾚﾝﾄﾃﾗﾋﾟｰ座談会,東京都,2018.05.30
1225) 西尾和人,ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ:Precision medicine 最前線
1226) 西尾和人「がんｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽの実装」,第 18 回日本抗加齢医学会総会,大阪市,2018.05.26
1227) 西尾和人,呼吸器内視鏡における新技術「内視鏡ｻﾝﾌﾟﾙを用いたがんｹﾞﾉﾑ医療」,第 41 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会,東京都,2018.05.24
1228) 西尾和人,肺癌・消化器癌における遺伝子ﾊﾟﾈﾙ検査を用いた precision medicine,第 26 回日本外科学会 第 26 回生涯教育ｾﾐﾅｰ,大阪市,2018.05.19

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1229) 西尾和人,希少肺がんのｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽ,Premium Meet The Specialist,大阪市,2018.05.19
1230) 西尾和人,がん分子標的治療の基本講座　ｾｯｼｮﾝ 13「ﾁﾛｼﾝｷﾅｰｾﾞ EGFR」,第 22 回日本がん分子標的治療学会 学術集会ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ ,東京都,2018.05.17
1231) 西尾和人,がん分子標的治療の基本講座　ｾｯｼｮﾝ 14「血管新生」,第 22 回日本がん分子標的治療学会 学術集会ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ ,東京都,2018.05.17
1232) 西尾和人,肺がんの分子標的薬剤治療と耐性機序,第 22 回日本がん分子標的治療学会 学術集会ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ ,東京都,2018.05.17
1233) 西尾和人,PD-L1 陽性非小細胞肺癌における免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害薬,第 58 回日本呼吸器学会学術講演会 ｲﾌﾞﾆﾝｸﾞｾﾐﾅｰ,大阪市,2018.04.27
1234) 杉本 公一, 吉村 一宏, 野澤 昌弘, 南 高文, 森 康範, 倉 由吏恵, 吉川 和宏, 坂井 和子, 西尾和人, デベラスコ・マルコ, 植村 天受,ｱﾝﾄﾞﾛｹﾞﾝﾚｾﾌﾟﾀｰを標的とした次世代ｱﾝﾁｾﾝｽｵﾘｺﾞﾇｸﾚｵﾁﾄﾞと AKT 阻害薬併用療法の治療効果の検討,第 106 回日本泌尿器科学会総会,,2018.04
1235) 森康範, デベラスコ・マルコ, 倉 由吏恵, 杉本 公一, 畑中 祐二, 野澤 昌弘, 吉村 一宏, 吉川 和宏, 西尾和人, 植村 天受,ﾋﾄ前立腺癌における STAT3 について,第 106 回日本泌尿器科学会総会,,2018.04
1236) 倉由吏恵, 杉本 公一, 清水 信貴, 森 康範, 南 高文, 野澤 昌弘, 能勢 和宏, 吉村 一宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ, 植村 天受,前立腺特異的 PTEN ﾉｯｸｱｳﾄﾏｳｽﾓﾃﾞﾙを用いた AKT および Pim 阻害薬の併用による抗腫瘍効果の検討,第 106 回日本泌尿器科学会総会,,2018.04
1237) 清水 信貴, 倉 由吏恵, 杉本 公一, 森 康範, 南 高文, 野澤 昌弘, 能勢 和宏, 吉村 一宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ, 植村 天受,遺伝子改変前立腺癌ﾏｳｽﾓﾃﾞﾙにおける PD-L1 免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害薬について,第 106 回日本泌尿器科学会総会,,2018.04
1238) デベラスコ・マルコ, 倉 由吏恵, 杉本 公一, 清水 信貴, 森 康範, 南 高文, 野澤 昌弘, 能勢 和宏, 吉村 一宏, 西尾和人, 植村 天受,PTEN ﾉｯｸｱｳﾄ前立腺癌ﾏｳｽﾓﾃﾞﾙにおける腫瘍免疫の包括的分析,第 106 回日本泌尿器科学会総会,,2018.04
1239) 植村 天受, 倉 由吏恵, 杉本 公一, 清水 信貴, 森 康範, 南 高文, 野澤 昌弘, 能勢 和宏, 吉村 一宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ,遺伝子改変前立腺癌ﾏｳｽﾓﾃﾞﾙを用いた新規化合物の包括的前臨床評価について,第 106 回日本泌尿器科学会総会,,2018.04
1240) 西尾和人,がん分子標的治療のﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ,肝癌診療 Meet The Expert,大阪市,2018.03.30
1241) 西尾和人,Liquid biopsy for clinical sequencing,平成 30 年度 国際がん研究ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ,大阪市,2018.03.10
1242) 西尾和人,NGS 解析による Precision medecine と今後の医療体系の変化について,Conference of NGS technology in Hanshin,大阪市,2018.02.03
1243) 西尾和人,ｸﾘﾆｶﾙｼｰｹﾝｽの実際,平成 29 年度「第 2 回ｲﾝﾃﾝｼﾌﾞ・ｺｰｽ」「がんｹﾞﾉﾑ医療ｽｷﾙｱｯﾌﾟｾﾐﾅｰ」合同開催 ,大阪市,2018.01.27
1244) 西尾和人,Liquid Biopsy の展望,第 2 回 Liquid Biopsy 研究会,東京都,2018.01.20
1245) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰ,第 21 回泌尿器腫瘍ﾌｫｰﾗﾑ学術集会,堺市,2017.12.16
1246) 西尾和人,Precision Medicine: Molecular Diagnostics,Predictive Biomarkers, and Drug Resistance,NTUH National Convention Center,台湾,2017.12.09
1247) 西尾和人,Precision Medicine: Molecular Diagnostics, Predictive Biomarkers,and Drug Resistance, Kaohsiung Hotel DUA,台湾,2017.12.08
1248) 西尾和人,Precision Medicine: Molecular Diagnostics, Predictive Biomarkers,and Drug Resistance,NCKUH(National Cheng Kung University Hospital),台湾,2017.12.07
1249) 伊東 里紗, 鈴木 俊宏, 山岡 利光, 大森 亨, 西尾和人, 小笠原 裕樹,3 次元培養法を用いた抗がん剤に対する薬剤耐性の評価,生命科学系学会合同年次大会,,2017.12
1250) 西尾和人,教育ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ「がんｹﾞﾉﾑ医療の実用化に向けて何が必要か」,第 2 回 日本肉腫学会・日本臨床肉腫学会 合同年次総会 ,東京都,2017.11.30
1251) 西尾和人,生物ｾｯｼｮﾝｻﾃﾗｲﾄ「核酸医薬創出に向けた異分野融合国際ﾜｰｸｼｮｯﾌﾟ―癌治療と

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

核酸医薬―」,日本核酸医薬学会,神戸市,2017.11.18
1252) 西尾和人,ｾｯｼｮﾝ「最適な薬を提供するために~ｺﾝﾊﾟﾆｵﾝ診断薬の利用と開発の現状」,第 14 回 DIA 日本年会,東京都,2017.11.14
1253) 西尾和人,ﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ研究が拓く､免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害剤の未来,第 63 回日本病理学会秋期特別総会,東京都,2017.11.02
1254) 西尾和人,FGFR-Related Novel Molecular Targets,IASLC(The International Association for the Study of Lung Cancer)WCLC 2017,横浜市,2017.10.18
1255) 西尾和人,本邦における肺癌個別化医療の現状と問題点,Conference on Lung Cancer,東京都,2017.10.15
1256) 西尾和人,次世代ｼｰｸｴﾝｻｰを用いた遺伝子ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞﾈｯﾄﾜｰｸ(LC-SCRUM-Japan)の確立と個別化医療の確立を目指した治療開発,第 58 回日本肺癌学会,横浜市,2017.10.14
1257) 西尾和人,扁平上皮肺癌に対する薬物療法:新たな展開,第 58 回日本肺癌学会,横浜市,2017.10.14
1258) 高矢 寿光, 中井 英勝, 坂井 和子, 西尾和人, 松村 謙臣,卵巣高悪性度漿液性腺癌では化学療法後にｸﾛｰﾝ数が減少する,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1259) 坂野 恵里, 冨樫 庸介, 中村 雄, 千葉 眞人, 小林 祥久, 林 秀敏, 谷崎 潤子, 寺嶋 雅人, デベラスコ・マルコ A., 坂井 和子, 藤田 至彦, 光冨 徹哉, 西尾和人,まれな EGFR 遺伝子変異 L861Q および S768I 陽性非小細胞性肺癌に対する最適な EGFR 阻害剤の選択,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1260) 家根 旦有, 澤西 和恵, 西尾和人, 坂井 和子, 藤井 正人, 本間 明宏, 菅澤 正, 大上 研二, 太田 一郎,日本の多施設共同研究による HPV 関連中咽頭癌の遺伝子解析,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1261) De Velasco MA., 倉 由吏恵, 坂井 和子, 杉本 公一, 野澤 昌弘, 吉村 一宏, 吉川 和宏, 西尾和人, 植村 天受,PTEN ﾉｯｸｱｳﾄ前立腺癌ﾏｳｽﾓﾃﾞﾙにおける腫瘍免疫の包括的分析,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1262) 清水 信貴, De Velasco MA., 倉 由吏恵, 坂井 和子, 杉本 公一, 野澤 昌弘, 吉村 一宏, 吉川 和宏, 西尾和人, 植村 天受,遺伝子改変前立腺癌ﾏｳｽﾓﾃﾞﾙにおける PD-L1 免疫ﾁｪｯｸﾎﾟｲﾝﾄ阻害薬について,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1263) 本 公一, De Velasco MA., 倉 由吏恵, 坂井 和子, 野澤 昌弘, 吉村 一宏, 吉川 和宏, 西尾和人, 植村 天受,ｱﾝﾄﾞﾚｹﾞﾝﾚｾﾌﾟﾀｰを標的とした次世代ｱﾝﾁｾﾝｽｵﾘｺﾞﾇｸﾚｵﾁﾄﾞと AKT 阻害薬併用療法の治療効果について,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1264) 倉 由吏恵, De Velasco MA., 杉本 公一, 坂井 和子, 野澤 昌弘, 吉村 一宏, 吉川 和宏, 西尾和人, 植村 天受,AKT および Pim ｷﾅｰｾﾞをﾀｰｹﾞｯﾄにした治療戦略は PTEN 欠失前立腺癌前臨床動物ﾓﾃﾞﾙにおいて治療効果改善を示す,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1265) 植村 天受, 倉 由吏恵, 杉本 公一, 森 康範, 野澤 昌弘, 吉村 一宏, 吉川 和宏, 西尾和人, De Velasco MA.,遺伝子改変ﾏｳｽ前立腺癌ﾓﾃﾞﾙを用いた新規化合物の包括的前臨床評価について,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1266) 原 雄大, 上田 詩歩, 山崎 晶貴, 藤田 健一, 西尾和人, 益子 高,繊維芽細胞増殖因子 19(FGF19)に対するﾓﾉｸﾛｰﾅﾙ抗体作製,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1267) 森 康範, De Velasco MA., 畑中 祐二, 倉 由吏恵, 杉本 公一, 野澤 昌弘, 吉村 一宏, 吉川 和宏, 西尾和人, 植村 天受,ﾋﾄ前立腺癌における STAT3 について,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1268) 西尾和人,特別企画「ｹﾞﾉﾑ医療の提供体制と人材育成」,第 76 回日本癌学会学術総会,横浜市,2017.09.28
1269) 西尾和人,ｸﾘﾆｶﾙｼｰｹﾝｽとﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰ,千葉県希少肺癌懇話会,千葉県,2017.09.22
1270) 西尾和人,Liquid Biopsy 検査の承認に向けて,第 2 回 CTC 研究ﾌｫｰﾗﾑ,東京都,2017.08.30
1271) 西尾和人,躍動するがんのｸﾘﾆｶﾙｼｰｹﾝｽ,第 28 回日本臨床化学会
1272) 西尾和人,第 36 回日本臨床検査医学会 東海・北陸支部例会,三重県,2017.08.05 ″

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1273) 西尾和人,Optimizing integration of genomics in canser treatment approaches,第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会ﾒﾃﾞｨｶﾙｾﾐﾅｰ,神戸市,2017.07.29
1274) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ個別化医療の実現に向けた遺伝子診 断共通ｶﾘｷｭﾗﾑ構築と 教育・研修ﾌﾟﾛｸﾞﾗﾑの 実証的開発研究,第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ,神戸市,2017.07.29
1275) 西尾和人,ｸﾘﾆｶﾙｼｰｸｴﾝｽの最近のﾄﾋﾟｯｸｽ,第 3 回ｸﾘﾆｶﾙﾊﾞｲｵﾊﾞﾝｸ研究会,千葉県,2017.07.08
1276) 西尾和人,ﾊﾞｲｵﾏｰｶｰ研究の最前線,第 32 回日本肺癌学会ﾜｰｸｼｮｯﾌﾟ,北海道,2017.07.01
1277) 酒井 瞳, 岩朝 勤, 菰池 佳史, 鶴谷 純司, 坂井 和子, 西尾和人, 中川 和彦,T-DM1 de novo 耐性 HER2 陽性乳癌の臨床病理学的検討,日本乳癌学会総会,,2017.07
1278) 西尾和人,-,第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会ﾌﾟﾚｽｾﾐﾅｰ,東京都,2017.06.28
1279) 西尾和人,肝がん次世代治療とﾌﾟﾚｼｼﾞｮﾝﾒﾃﾞｨｽﾝに向けて,第 16 回日本肝がん分子標的治療研究会,徳島県鳴門市,2017.06.24
1280) 西尾和人,がんｹﾞﾉﾑ医療の実装と遺伝性疾患の責任遺伝子探索・創薬から予防までのﾄｰﾀﾙｹｱｰ,第 41 回日本遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞ学会学術集会,東大阪市,2017.06.23
1281) 西尾和人,ﾄｰﾀﾙｼｽﾃﾑ型次世代ｼｰｹﾝｻｰによる遺伝子変異検出の性能評価,第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会,九州,2017.06.14-16 170)西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰ2017,第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会,九州,2017.06.16
1282) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰの固形がん分野への臨床応用に向けて,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰ 2017,東京都,2017.05.31
1283) 西尾和人,Cell free DNA を用いた遺伝子解析,第 115 回北海道癌談話会春期ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ,札幌市,2017.05.27
1284) 西尾和人,がん免疫療法のﾊﾞｲｵﾏｰｶｰについて,第 38 回癌免疫外科研究会,岡山県倉敷市,2017.05.26
1285) 西尾和人,ﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰ今後の現状,第 2 回くすのきﾌﾞﾚｽﾄｾﾐﾅｰ,神戸市,2017.05.20
1286) 西尾和人,長崎大学病院との共同研究における測定 肺大細胞癌の NGS 解析結果,第 106 回日本病理学会総会演題登録,東京都,2017.04.27-29
1287) 西尾和人,乳癌領域におけるﾘｷｯﾄﾞﾊﾞｲｵﾌﾟｼｰの現状,ABC seminar in WAKAYAMA,和歌山市,2017.04.21
1288) 倉 由吏恵, 吉村 一宏, 野澤 昌弘, 南 高文, 杉本 公一, 吉川 和宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ, 植村 天受,前立腺特異的 PTEN ﾉｯｸｱｳﾄﾏｳｽを用いた Jak1/2 阻害薬である AZD1480 による抗腫瘍効果および転移抑制についての検討,日本泌尿器科学会総会,,2017.04
1289) 杉本 公一, 吉村 一宏, 野澤 昌弘, 南 高文, 清水 信貴, 倉 由吏恵, 吉川 和宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ, 植村 天受,PTEN/p53 ﾀﾞﾌﾞﾙﾉｯｸｱｳﾄ前立腺癌ﾏｳｽﾓﾃﾞﾙにおける Autophagy 阻害薬ｸﾛﾛｷﾝの治療効果について,日本泌尿器科学会総会,,2017.04
1290) 康範, デベラスコ・マルコ, 倉 由吏恵, 沖 貴士, 杉本 公一, 畑中 祐二, 野澤 昌弘, 吉村 一宏, 吉川 和宏, 西尾和人, 植村 天受,遺伝子改変前立腺癌ﾏｳｽﾓﾃﾞﾙにおける高脂肪食摂取による腫瘍増殖について,日本泌尿器科学会総会,,2017.04
1291) 東 陽子, 横堀 武彦, 茂木 晃, 飯島 岬, 高坂 貴行, 矢島 俊樹, 西山 正彦, 西尾和人, 桑野 博行,ｵﾐｯｸｽ解析を用いた癌ｴｸｿｿｰﾑによるｲﾚｯｻ耐性ﾒｶﾆｽﾞﾑの解明,本外科学会定期学術集会,,2017.04
1292) SAKAI Ryota, ITO Minako, MATSUO Kazuhiko, NAKAYAMA Takashi, YOSHIE Osamu, YOSHIMURA Akihiko：Migration Th17 and CCL22/17-CCR4 axis are crucial in the crescentic glomerulonephritis model. 第 46 回日本免疫学会学術集会（仙台）2017.12
1293) 岩間有咲、松尾一彦、伊藤茉奈、有馬優香、長沼孝典、西脇啓二、義江 修、中山隆志：乾癬発症におけるケモカイン受容体 CCR4 および CCR6 の役割の解明. 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会（神戸）2017.10
1294) 西尾和人「消化器癌におけるバイオマーカーの開発と応用 消化器癌に対する分子標的薬

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

の効果予測マーカーの探索とクリニカルシーケンシング」 第 102 回日本消化器病学会総会（東京） 2016.4.

1295) 松岡弘道, 牧村ちひろ, 小山敦子, 酒井清裕, 和泉宏昌, 大塚正友, 藤田至彦, 鶴谷純司, 吉田健史, 西尾和人, 中川和彦「患者自身の疼痛改善への期待は、疼痛予後を改善する」第 21 回日本緩和医療学会学術大会（京都）2016.6.

1296) 酒井清裕, 松岡弘道, 大武陽一, 牧村ちひろ, 和泉宏昌, 大塚正友, 藤田至彦, 鶴谷純司, 西尾和人, 中川和彦, 小山敦子「がん疼痛とカルニチン欠乏症との関連性についての探索的研究」第 21 回日本緩和医療学会学術大会（京都）2016.6.

1297) 杉本公一, 吉村一宏, 野澤昌弘, 南高文, 倉由吏恵, 吉川和宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ, 植村天受「去勢抵抗性前立腺癌における Pim-1 キナーゼ阻害薬 AZD1208 の治療効果」第 104 回日本泌尿器科学会総会（仙台）2016.4.

1298) 植村天受, 吉村一宏, 野澤昌弘, 南高文, 杉本公一, 倉由吏恵, 吉川和宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ「前立腺癌マウスモデルを用いた AKT 阻害薬 AZD5363 の抗腫瘍効果の検討」第 104 回日本泌尿器科学会総会（仙台）2016.4.

1299) 山本豊, 吉村一宏, 野澤昌弘, 南高文, 杉本公一, 倉由吏恵, 吉川和宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ, 植村天受「前立腺癌における AKT/PI3K および MAPK 経路阻害による治療相互作用について」第 104 回日本泌尿器科学会総会（仙台）2016.4.

1300) 吉岡康多, 冨樫庸介, 筑後孝章, 小北晃弘, 寺嶋雅人, 水上拓郎, 坂井 和子, 所忠男, 肥田仁一, 西尾和人, 奥野清隆「大腸粘液癌の分化度による臨床病理学的・分子生物学的な相違」 第 116 回日本外科学会定期学術集会（大阪）2016.4.

1301) 海堀昌樹, 坂井 和子, 石崎守彦, 松井康輔, 北出浩章, 權雅憲, 土師誠二, 竹村茂一, 塚本忠司, 金沢景繁, 武田裕, 和田浩志, 永野浩昭, 久保正二, 西尾和人「がんのバイオマーカーと分子標的治療 肝癌外科術後再発進行症例に対するソラフェニブ投与奏効例のバイオマーカーFGF19 検討」第 116 回日本外科学会定期学術集会（大阪）2016.4.

1302) 西尾和人, 武田真幸, 坂井 和子, 中川和彦「わが国においても肺癌に対する包括的戦略を用いた Precision Medicine を展開することは可能か? 肺癌診療におけるクリニカルシーケンス」第 56 回日本呼吸器学会学術講演会（京都）2016.4

1303) 井上敬夫、竹森久美子、水口信行、木村雅友、筑後孝章、萩山 満、米重あづさ、森 樹史、前西 修、米谷 俊、伊藤龍生、佐藤隆夫、伊藤彰彦：心筋結合型アディポネクチンは血圧ではなく、心肥大と相関する.日本農芸化学会 2017 年度大会 （京都）2017.3.

1304) 米重あづさ、萩山 満、伊藤彰彦：肺上皮接着分子 CADM1/TSLC1 の細胞外切断亢進が特発性間質性肺炎における上皮アポトーシスの一因となる(Increased ectodomain shedding of CADM1/TSLC1 as a cause of epithelial apoptosis in idiopathic interstitial pneumonia).第 75 回日本癌学会学術総会 （横浜）2016.10.

1305) 坪井裕見、尾山大明、秦裕子、伊藤彰彦、村上善則: がん抑制遺伝子 CADM1 による Cbp を介した Src 経路抑制機構の解析(Roles of cell adhesion molecule 1 (CADM1) in Cbp-dependent inactivation of c-Src pathway).第 75 回日本癌学会学術総会 （横浜）2016.10.

1306) 萩山 満、米重あづさ、伊藤彰彦：癌による内腔狭窄に伴って拡張した大腸における腸管神経変性：CADM1/TSLC1 の関与(Enteric nerve degeneration in the colon dilated due to the luminal stenosis by cancer: involvement of CADM1/TSLC1).第 75 回日本癌学会学術総会（横浜）2016.10.

1307) 岡田 斉、Kit T、太田一成、古室暁義、Koch A、伊藤彰彦：マウスモデルを用いた DNA 損傷

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

修復機能抑制による治療関連白血病予防効果の検討(Modest attenuation of DNA damage repair delays therapyrelated cancer in mouse model).第 75 回日本癌学会学術総会 （横浜）2016.10.

1308) 武田真幸、坂井 和子、林秀敏、田中薫、高濱隆幸、吉田健史、岩朝勤、光冨徹哉、伊藤彰彦、西尾和人、中川和彦:肺癌に於ける次世代シーケンサーを用いた変異解析に基づく分子標的薬適応決定(Clinical application of amplicon-based next-generation sequencing to therapeutic decision making in lung cancer).第 75 回日本癌学会学術総会 （横浜）2016.10.

1309) Inoue T, Takemori K, Mizuguchi N, Kimura M, Chikugo T, Hagiyama M, Yoneshige A, Mori T, Kometani T, Itoh T, Sato T, Ito A : Heart-bound adiponectin, not serum adiponectin, correlates with cardiac hypertrophy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. The 26th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Seoul, Korea) 2016.9.

1310) 米重あづさ、村上哲平、井上敬夫、西村俊司、伊藤彰彦:悪性上皮性腫瘍内の肉腫様成分における骨芽細胞分化マーカーの発現.第 105 回日本病理学会総会 （仙台）2016.5.

1311) 太田一成, Kit I. Tong, 後藤幸一郎, 古室暁義, 岡田 斉 ヒストン脱メチル化酵素 UTX による脂肪細胞分化メカニズムの解明、第 39 回日本分子生物学会年会（2016.12.1 横浜）

1312) 太田一成、古室暁義、上田 健、岡田 斉 Elucidation of adipogenesis by the H3K27 histone demethylase Utx 第 12 回プロテインフォスファターゼ国際カンファレンス/革新がんゲノム国際学会 （2016.10.28 大阪）

1313) Akiyoshi Komuro, Kazushige Ota, Takeshi Ueda, Hitoshi Okada The role of histone demethylase KDM4b in breast cancer stem cell 第 12 回プロテインフォスファターゼ国際カンファレンス/革新がんゲノム国際学（2016.10.28 大阪）

1314) Hitoshi Okada, Modest attenuation of DNAdamage repair delays therapy-related cancer in mouse model(第 12 回プロテインフォスファターゼ国際カンファレンス/革新がんゲノム国際学会) （2016.10.29 大阪）

1315) 古室暁義、太田一成、岡田 斉 乳がん幹細胞における Histone demethylase KDM4b の役割、第 75 回日本癌学会学術総会 （2016.10.6 横浜）

1316) 古室暁義、太田一成、上田健、岡田 斉、膠芽腫における新規融合遺伝子 HMGA2-EGFR の同定、 第 75 回近畿大学医学会学術講演会（2016,7.18）

1317) 太田一成、古室暁義、上田 健、岡田 斉 ヒストン脱メチル化酵素 UTX による脂肪細胞制御メカニズムの解明、第 75 回近畿大学医学会学術講演会 （2016,7.18）

1318) 西中 崇、丹羽 淳子、小堀宅郎、髙橋英夫 SHRSP は赤血球産生の増加を示す 第 90 回日本薬理学会年会 （長崎）2017. 3.

1319) 小堀 宅郎、濱崎 真一、北浦 淳寛、西中 崇、丹羽 淳子、森 秀治、西堀 正洋、髙橋英夫: IL-18 はオステオポンチンを介してマクロファージ M2 分化と血管新生作用を増強する 第 90 回日本薬理学会年会 （長崎）2017.3.

1320) 丹羽 淳子、西中 崇、小堀 宅郎、髙橋英夫:運動介入は骨髄微小環境を改善し血管系前駆細胞による脳卒中回復を促進する 第 90 回日本薬理学会年会 （長崎）2017. 3.

1321) 濱崎真一、小堀 宅郎、北浦淳寛、丹羽 淳子、髙橋英夫:終末糖化産物（AGEs）はマクロファージによる血管内皮細胞の管腔形成を促進する 第 89 回日本薬理学会年会 （横浜）2016. 3.

1322) 小堀 宅郎、濱崎 真一、北浦 淳寛、加藤 貴史、丹羽 淳子、髙橋英夫: M2 マクロファージによる血管新生促進作用に対する IL-18 の影響 第 89 回日本薬理学会年会 （横浜）2016. 3.)

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1323) 髙橋英夫 ホメオダイナミクス創薬～生体内恒常性維持機の活性化を目指して～ 国立病院機構 福山医療センター オープンカンファレンス:: (福山) 2016. 6

1324) Cienfuegos J, Nishio K, et al. "Verification of an Ion AmpliSeq™ RNA Fusion Lung Cancer Research Panel, workflow, and analysis solution: an OncoNetwork collaborative research study"The American Society of Human Genetics 2015, Baltimore, 2015, 10.6-10

1325) Hayashi Y, Togashi Y, Terashima M, Sakai K, Mizuuchi H, Kobayashi Y, Suda K, Nakagawa K, Nishio K, Mitsudomi T. Receptor tyrosine kinase mutations in non-small cell lung cancer. The European Cancer Congress 2015 Vienna, 2015.9.25-29

1326) Togashi Y, Yoshioka Y, Chikugo T, Terashima M, Mizukami T, Hayashi H, Sakai K, De Velasco MA, Tomida S, Fujita Y, Okuno K, Nishio K. Clinicopathological and genetic differences between low-grade and high-grade colorectal mucinous adenocarcinoma. The European Cancer Congress 2015, Vienna, 2015.9.25-29

1327) Tsuji Y, Yamazaki K, Saito Oba M, Sakai K, Ueda S, Tamagawa H, Tamura T, Moriwaki T, Murata K, Taira K, Denda T, Funai S, Tsuda T, Tsushima T, Boku N, Hyodo I, Yamanaka T, Tsurutani J, Nishio K. Predictive biomarker analysis of early tumor shrinkage induced by FOLFIRI+Bev for patients with metastatic colorectal cancer in WJOG4407G study. The European Cancer Congress 2015, Vienna, 2015.9.25-29

1328) Fujita Y, Yamazaki K, Oba MS, Muro K, Negoro Y, Yoshida M, Suyama K, Kurimoto T, Sugimoto N, Seki N, Sato M, Ebi M, Tamagawa H, Ueda S, Tamura T, Boku N, Hyodo I, Yamanaka T, Tsurutani J, Nishio K. Exploratory analysis of predictive biomarkers of oxaliplatin versus irinotecan in combination with bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer in WJOG4407G study. The European Cancer Congress 2015, Vienna, 2015.9.25-29

1329) Mizukami T, Togashi Y, Banno E, Terashima M, De Velasco MA, Sakai K, Hayashi H, Fujita Y, Tomida S, Nakajima Eguchi T, Boku N, Ito A, Nakagawa K, Nishio K. Fibroblast growth factor 9 gene amplification can induce resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer.The European Cancer Congress 2015, Vienna, 2015.9.25-29

1330) Tanaka Y, Aoyagi K, Minashi K, Komatsuzaki R, Komatsu M, Takahashi N, Oda I, Tachimori Y, Arao T, Nishio K, Kitano S, Muto M, Yamada Y, Sasaki H. CDH2 negative esophageal squamous cell carcinoma with cytotoxic T-lymphocyte signatures is a good responder subtype to definitive chemoradiotherapy. The European Cancer Congress 2015,Vienna, 2015.9.25-29

1331) Atagi S, Nishio M, Goto K, Hosomi Y, Seto T, Hida T, Nakagawa K, Yoshioka H, Nogami N, Maemondo M, Nagase S, Okamoto I, Yamamoto N, Yamanaka T, Igawa Y, Tajima K, Fukuoka M, Yamamoto N, Nishio K. Biomarkers for efficacy in JO25567 study evaluating erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib in advanced NSCLC with EGFR mutation. 16th World Conference on Lung Cancer, Denver 2015.9.6-9

1332) Tsuji Y, Yamazaki K, Saito-Oba M, Sakai K, Nagase M, Ueda S, Tamagawa H, Tamura T, Moriwaki T, Murata K, Taira K, Denda T, Funai S, Tsuda T, Tsushima T, Boku N, Hyodo I, Yamanaka T, Tsurutani J, Nishio K.Predictive biomarker analysis of early tumor shrinkage induced by FOLFIRI+Bev for patients with metastatic colorectal cancer in WJOG4407G study. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2015, Chicago, 2015.5.29-6.2.

1333) Laurent-Puig P, Costa JL, Shiels O, Tops B, Mafficini A, Corre D, Kurth H, Rachiglio AM, Blons H, Amato E, Noppen C, Franco R, Reiman A, Bastien R, Welker N, Macado JC, Cree I,

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

Feilotter H, Ligtenberg M, Scarpa A,Normanno N, Nishio K, Vaughn C. Comprehensive genetic profiling of chromosomal translocations in lung cancer tumors: development and validation of a next -generation sequencing panel in an international multicenter study. American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Philadelphia, 2015.4.18-22

1334) Fujita Y, Koinuma S, De Velasco MA, Jan B, Totashi Y, Terashima M,Hayashi H, Matsuo T, Nishio K. Melanoma transition is frequently accompanied by a loss of cytoglobin, a putative tumor suppressor, in melanocytes.American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Philadelphia 2015.4.18-22

1335) Mizukami T, Togashi Y, Banno E, Terashima M, Velaso MA, Sakai K, Fujita Y, Tomida S, Eguchi-Nakajima T, Boku N, Nishio K. FGF9 gene amplification can induce resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Philadelphia, 2015.4.18-22

1336) De Velasco MA, Hatanaka Y, Fukushima E, Ando N, Davies BR, Yamamoto Y, Oki T, Shimizu N, Yoshimura K, Nozawa M, Yoshikawa K, Nishio K, Uemura H. Preclinical activity of the AKT inhibitor AZD5363 in PTEN-deficient mouse models of prostate cancer.American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Philadelphia, 2015.4.18-22

1337) De Velasco MA, Kura Y, Ando N, Fukushima E, Davies BR, Campbell H, Hatanaka Y, Yamamoto Y, Shimizu N, Nozawa M, Yoshimura K, Yoshikawa K, Nishio K, Uemura H. Inhibition of mouse PTEN-deficient prostate cancer with next generation antisense oligonucleotide targeting the androgen receptor. American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Philadelphia, 2015.4.18-22

1338) Togashi Y, Kogita A, Sakamoto H, Hayashi H, Terashima M, De Velasco MA, Sakai K, Fujita Y, Tomida S, Kitano M, Kudo M, Nishio K.Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in an subset of pancreatic cancer. American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Philadelphia, 2015.4.18-22

1339) Yoshikawa K, De Velasco MA, Kura Y, Ando N, Fukushima E, Yamamoto Y, Hatanaka Y, Oki T, Shimizu N, Yoshimura K, Nishio K, Uemura H. Effects of long-term chloroquine chemotherapy in a preclinical model of PTEN-deficient prostate cancer. American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Philadelphia, 2015.4.18-22

1340) De Velasco MA, Yamamoto Y, Kura Y, Fukushima E, Ando N, Davies B, Hatanaka Y, Oki T, Shimizu N, Nozawa M, Yoshikawa K, Yoshimura K, Nishio K, Uemura H. Preclinical effects of dual AKT/MAPK inhibition in PTEN-deficient prostate cancer. American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Philadelphia, 2015.4.18-22

1341) Kura Y, De Velasco MA, Ando N, Fukushima E, Davies BR, Huzdar D, Yamamoto Y, Hatanaka Y, Oki T, Shimizu N, Yoshimura K, Nozawa M, Yoshikawa K, Nishio K, Uemura H. Choloroquine demonstrates limited effectiveness in an autochthonous preclinical model of prostate cancer. American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Philadelphia, 2015.4.18-22

1342) De Velasco MA, Oki T, Kura Y, Ando N, Fukushima E, Davies BR, Huszar D, Yamamoto Y, Hatanaka Y, Shimizu N, Yoshimura K, Nozawa M, Yoshikawa K, Nishio K, Uemura H. Evaluation of Pim-1 kinase inhibition in a preclinical model of mouse prostate cancer. American Association for Cancer Research 105th Annual Meeting 2015, Phiradelphia 2015.4.18-22

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1343) 坂井 和子, 竹田治彦, 西島規浩, 折戸悦朗, 上甲康二, 内田靖, 泉並木, 西尾和人, 大崎往夫「HCC fine-needle biopsy サンプルを対象とした DNA シーケンシングの実施可能性とソラフェニブ効果予測マーカーの探索」 第 12 回日本肝がん分子標的治療研究会（倉敷）2015.6

1344) 鈴木俊宏, 永澤生久子, 山岡利光, 大森亨, 西尾和人, 小山清隆, 小笠原裕樹 miR-205 発現制御における ErbB3 リン酸化の影響、第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1345) 北園聡, 坂井 和子, 高野夏希, 川嶋庸介, 小栗知世, 丹保裕一, 柳谷典子, 堀池篤, 大柳文義, 宝来威, 西尾和人, 西尾誠人「血中 cfDNA を用いた EGFR 遺伝子変異の検出と afatinib の臨床効果」 第 56 回日本肺癌学会学術集会（横浜）、2015.11.

1346) 冨樫庸介, 水内寛, 林秀敏, 小林祥久, 中川和彦, 光冨徹哉, 西尾和人「Kinases and lung cacer 非小細胞肺癌における受容体チロシンキナーゼ遺伝子変異の探索と機能解析・問題点」 第 56 回日本肺癌学会学術集会（横浜）、2015.11.

1347) 畑中祐二, De Velasco MA., 倉由吏恵, 山本豊, 沖貴士, 清水信貴, 吉村一宏, 野澤昌弘, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受 前立腺癌に対するオートファジー阻害薬 CQ と分子標的薬の併用療法について、第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1348) 倉由吏恵, De Velasco MA., 沖貴士, 山本豊, 畑中祐二, 清水信貴, 吉村一宏, 野澤昌弘, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受 去勢抵抗性前立腺癌に対する Pim-1 キナーゼ阻害薬 AZD1208 の治療効果、第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1349) 西尾和人 次世代シーケンサーのマルチ診断薬承認に向けての諸課題、第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1350) 西尾和人 Clinical Transformation with NGS: The Landscape of Next Generation Sequencing in Oncology. 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1351) 坂井 和子、西尾和人 デジタル PCR による cfDNA 変異解析、第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1352) 杉本公一, De Velasco MA., 倉由吏恵, 山本豊, 畑中祐二, 沖貴士, 清水信貴, 野澤昌弘, 吉村一宏, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受 PTEN 欠損前立腺癌マウスモデルにおけるオートファジー阻害薬 CQ による長期治療効果について、第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1353) 植村天受, 倉由吏恵, 清水信貴, 吉村一宏, 野澤昌弘, 吉川和宏, 西尾和人, De Velasco MA. マウス前立腺癌モデルを用いたAKT阻害薬AZD5356 の抗腫瘍効果、 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1354) 小林祥久, 冨樫庸介, 谷田部恭, 水内寛, 朴将哲, 近藤千晶, 須田健一, 富沢健二, 樋田豊明, 西尾和人, 光冨徹哉 EGFR exon18 変異肺癌の治療戦略: afatinib と neratinib に対する高感受性、第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1355) 西尾和人「がん治療に求められる基盤的知識 腫瘍生物学とがん治療」第 53 回日本癌治療学会学術集会 第 21 回日本癌治療学会教育セミナー（京都）2015.10.

1356) 小林祥久, 冨樫庸介, 谷田部恭, 水内寛, 朴将哲, 近藤千晶, 下治正樹, 佐藤克明, 須田健一, 富沢健二, 武本智樹, 樋田豊明, 西尾和人, 光冨徹哉「EGFR exon18 変異肺癌の頻度と各世代 EGFR-TKI に対する奏効率の違い」第 56 回日本肺癌学会学術集会（横浜）、2015.11.

1357) 寺嶋雅人, 冨樫庸介, 坂井 和子, 佐藤克明, 須田健一, 水上拓郎, 坂野恵里, 中村雄, De Velasco MA., 藤田至彦, 冨田秀太, 光冨徹哉, 西尾和人 非小細胞肺がんにおける DDR2 変異の機能解析、 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1358) 山本豊, De Velasco MA., 倉由吏恵, 畑中祐二, 沖貴士, 清水信貴, 野澤昌弘, 吉川和宏, 吉村一宏, 西尾和人, 植村天受 前立腺癌における Akt/P13K および MAPK 経路阻害の治療相乗効果について、 第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1359) 高濱隆幸, 坂井 和子, 東公一, 樋田豊明, 平野勝也, 新実彰男, 田中洋史, 海老規之, 澤祥幸, 別所昭宏, 立原素子, 下川元嗣, 中川和彦, 中西洋一, 西尾和人「EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する血漿中 cell free DNA を用いた T790M 変異検出の臨床的有用性試験 WJOG8014LTR」第 56 回日本肺癌学会学術集会（横浜）、2015.11.

1360) 原田大二郎, 岩間映二, 坂井 和子, 東公一, 野崎要, 堀田勝幸, 大柳文義, 倉田宝保, 赤松弘朗, 後藤功一, 福原達朗, 中西洋一, 西尾和人, 岡本勇「EGFR 遺伝子変異陽性進行肺腺癌に対するアファチニブ治療におけるバイオマーカー研究」第 56 回日本肺癌学会学術集会（横浜）、2015.11.

1361) De Velasco MA., 倉由吏恵, 畑中祐二, 山本豊, 吉川和宏, 清水信貴, 野澤昌弘, 吉村一宏, 西尾和人, 植村天受 アンドロゲン受容体に対する次世代アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた前立腺癌治療、第 74 回日本癌学会学術総会（名古屋）2015.10.

1362) 西尾和人, 坂井 和子, 武田真幸, 中川和彦「病理業務におけるコンパニオン診断 CoDx の新しい潮流」 第 104 回日本病理学会総会（名古屋）2015.4.

1363) 林秀敏, 武田真幸, 金田裕靖, 鶴谷純司, 中川和彦, 寺嶋雅人, 坂井 和子, 西尾和人「KRAS 遺伝子変異陽性肺癌の臨床的特徴」第 56 回日本肺癌学会学術集会（横浜）、2015.11.

1364) 冨樫庸介, 寺嶋雅人, 坂井 和子, 林秀敏,西尾和人, 水内寛, 小林祥久, 光冨徹哉「活性型 ALK 遺伝子変異を有する ALK 免疫染色陽性/FISH 陰性のまれな肺腫瘍」 第 56 回日本肺癌学会学術集会（横浜）、2015.11.

1365) 谷崎潤子, 武田真幸, 清水俊雄, 金田裕靖, 田中薫, 岩朝勤, 吉田健史, 高濱隆幸, 中川和彦, 坂井 和子, 西尾和人「肺癌における次世代シーケンサーを用いた変異解析に基づく分子標的薬適応決定」 第 56 回日本肺癌学会学術集会（横浜）、2015.11.

1366) 畑中祐二, デベラスコ・マルコ, 沖貴士, 倉由吏恵, 安藤直美, 福島恵美子, 山本豊, 清水信貴, 野澤昌弘, 吉村一宏, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受「PTEN 欠損前立腺癌発症マウスモデルによる cell line の確立と特性」 第 103 回日本泌尿器科学会総会（仙台）2015.4.

1367) 須田健一, 水内寛, 村上功, 坂井 和子, 西尾和人, 光冨徹哉「EGFR キナーゼ阻害剤獲得耐性における分子異常の heterogeneity の検討とその克服」 日本外科学会定期学術集会抄録集 115 回: CR-2-4, 2015.

1368) 須田健一, 佐藤克明, 清水重喜, 坂井 和子, 水内寛, 富沢健二, 武本智樹, 岩崎拓也, 阪口全宏, 西尾和人, 光冨徹哉「呼吸器 IASLC/ATS/ERS 新国際分類に基づく肺腺癌組織亜型における遺伝子変異の探索的検討」 第 115 回日本外科学会定期学術集会（名古屋）2015.4.

1369) 須田健一, 佐藤克明, 清水重喜, 坂井 和子, 水内寛, 小林祥久, 下治正樹, 富沢健二, 武本智樹, 岩崎拓也, 阪口全宏, 西尾和人, 光冨徹哉「肺腺がんにおける遺伝子異常とその病理形態学的特徴」 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会（東京）2015.4.

1370) 佐藤克明, 須田健一, 清水重喜, 坂井 和子, 水内寛, 小林祥久, 下治正樹, 富沢健二, 武本智樹, 岩崎拓也, 阪口全宏, 西尾和人, 光冨徹哉「呼吸器 AXL 陽性肺腺癌の臨床的・病理学的・分子生物学的特徴と予後」 第 115 回日本外科学会定期学術集会（名古屋）2015.4.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1371) 沖貴士, デベラスコ・マルコ, 倉由吏恵, 畑中祐二, 山本豊, 吉村一宏, 清水信貴, 野澤昌弘, 小池浩之, 吉川和弘, 西尾和人, 植村天受「去勢抵抗性前立腺癌における PI3K-Akt と AR シグナル伝達経路をターゲットにした治療戦略について」第 103 回日本泌尿器科学会総会（仙台）2015.4.

1372) 武田真幸, 坂井 和子, 田中薫, 吉田健史, 岩朝勤, 高濱隆幸, 野長瀬祥兼, 岡部崇記, 林秀敏, 岡本邦男, 金田裕靖, 清水俊雄, 西尾和人, 中川和彦「非小細胞肺癌 基礎研究 肺癌に於ける次世代シーケンサーを用いた変異解析に基づく分子標的薬適応決定」第 55 回日本呼吸器学会学術講演会（東京）2015.4.

1373) 武田真幸, 清水俊雄, 金田裕靖, 田中薫, 岩朝勤, 吉田健史, 高濱隆幸, 坂井 和子, 西尾和人, 中川和彦「肺癌に於ける次世代シーケンサーを用いた変異解析に基づく分子標的薬適応決定」第 55 回日本呼吸器学会学術講演会（東京）2015.4.

1374) 松岡弘道, 牧村ちひろ, 大塚正友, 酒井清裕, 阪本亮, 小山敦子, 西尾和人, 中川和彦, 藤田至彦, 鶴谷純司「がん疼痛治療におけるバイオマーカー探察」 第 112 回日本内科学会（京都）2015.4.

1375) 山上亘, 片岡史夫, 坂井健良, 真壁健, 二宮委美, 和田美智子, 野村弘行, 進伸幸, 津田浩史, 西尾和人, 田中守, 青木大輔「卵巣がん 新規治療法の探索 Copy number assay による sorafenib の卵巣癌への有効性の探索」 第 67 回日本産婦人科学会学術講演会（横浜）2015.4.

1376) 桝井理恵子、青松和輝、杉村直毅、勝野貴之、早川剛、格谷洋和、山形知、伊藤彰彦:急激な体重減少を来した糞線虫症の1例.日本内科学会近畿支部主催第 210 回近畿地方会 （兵庫）2015.11.

1377) 萩山 満、米重あづさ、伊藤彰彦:接着分子 cell adhesion molecule 1 の細胞内断片による肺上皮アポトーシス誘導:肺気腫発症への関与(Induction of lung epithelial cell apoptosis in emphysema by the intracellular domain of cell adhesion molecule 1).第74回日本癌学会学術総会 （名古屋）2015.10.

1378) 米重あづさ、村上哲平、西村俊司、伊藤彰彦:上皮性癌種の肉腫様変化では骨肉腫／骨芽細胞様表現型が出現する(Manifestation of osteoblastic phenotypes in the sarcomatous components of epithelial carcinoma).第74回日本癌学会学術総会 （名古屋）2015.10.

1379) 井上敬夫、萩山 満、米重あづさ、榎木英介、前西 修、筑後孝章、木村雅友、佐藤隆夫、伊藤彰彦:2型糖尿病患者の膵島における接着分子 CADM1 は細部外ドメインの切断が亢進している（Increased ectodomain shedding of CADM1 from pancreatic islets in type2 deabetes mellitus）.第 104 回日本病理学会総会 （名古屋）2015.5.

1380) 萩山 満、井上敬夫、米重あづさ、伊藤彰彦:アクチン結合性アダプター蛋白 α-parvin は偽足突起に局在し、小葉乳癌のリンパ節転移に関与する（Involvement of alpha-parvin, a pseudopodial constituent, in lobular breast carcinoma metastasis）.第 104 回日本病理学会総会（名古屋）2015.5.

1381) 米重あづさ、井上敬夫、萩山 満、伊藤彰彦:特発性間質性肺炎における肺上皮接着分子 CADM1 の発現異常（Aberrant expression of lung-epithelial cell adhesion molecule 1 in idiopathic interstitial pneumonia）.第 104 回日本病理学会総会 （名古屋）2015.5.

1382) 榎木英介、筑後孝章、前西 修、木村雅友、伊藤彰彦、佐藤隆夫:肺癌の表層壊死部にアスペルギルスの腐生が認められた 1 例（Colonization of Aspergillus on the necrotic surface of lung cancer）.第 104 回日本病理学会総会 （名古屋）2015.5.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1383) 水口信行、加藤貴史、堀奈津美、伊藤彰彦:本態性高血圧症のモデルラット(SHRSP/Kpo)における腎障害. (Kidney injuries in an original rat model of essential hypertension (SHRSP/Kpo strain).第 62 回日本実験動物学会(京都)2015.5.

1384) 岡田 斉 ヒストン脱メチル化酵素による乳腺発達制御 BMB2015(第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会)(神戸) 2015.12.1

1385) 太田一成, Kit I. Tong, 後藤 幸一郎, 古室暁義、 岡田 斉 ヒストン脱メチル化酵素 UTX による脂肪細胞分化メカニズムの解明、 BMB2015(第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会)(神戸)2015.12.1

1386) 古室暁義、太田一成、岡田 斉 骨形成因子4(BMP4)は Glioma Initiating cell のがん幹細胞性を阻害して治療効果を促進する。 第 74 回近畿大学医学会学術講演会 (大阪) 2015.6.15

1387) 太田一成、古室暁義、岡田 斉 ヒストン脱メチル化酵素 UTX による脂肪細胞分化メカニズムの解明 第 74 回近畿大学医学会学術講演会 (大阪)2015.6.15

1388) 岡田 斉 遺伝子異常による発がん機構と治療標的としての活用 ヒストン脱メチル化酵素、KDM4B/JMJD2B、のがん化過程での役割 第 74 回日本癌学会学術総会コアシンポジウム (名古屋) 2015.10.8

1389) 丹羽 淳子、赤星保光、堀内喜高、濱崎真一、小堀 宅郎、西堀正洋、髙橋英夫: Voluntary exercise induces neurogenesis in hypothalumus and improves homeostatic functions after stroke. 第 88 回日本薬理学会年会 (名古屋)2015. 3.

1390) 小堀 宅郎、濱崎 真一、丹羽 淳子、髙橋英夫: IL-18 promotes macrophage M2 polarization. 第 88 回日本薬理学会年会 (名古屋)2015. 3.

1391) 寺尾欣也、和氣秀徳、森岡祐太、勅使河原匡、劉 克約、髙橋英夫、森 秀治、西堀正洋: Tissue factor(TF)誘発 DIC モデルにおける Histidine-rich glycoprotein(HRG)の動態及び治療効果について 第 127 回日本薬理学会近畿部会 (岐阜)2015. 6.

1392) 加藤貴史、岡 清正、髙橋英夫、中村敏一: HMGB1 によるヒスタミン誘導性免疫応答調節効果 第 127 回日本薬理学会近畿部会 (岐阜)2015. 6.

1393) Cienfuegos J, Nishio K, et al. Verification of an Ion AmpliSeq™RNA Fusion Lung Cancer Research Panel, workflow, and analysis solution: an OncoNetwork collaborative research study. The 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego 2014.10.18-22

1394) Nishio K. New insights for sequencing data in lung cancer. The ESMO 2014 Congress, Madorid, 2014.9.26-30

1395) Nishio K.Predictive Biomarker of Molecular Targeted Agents and Precision Medicine for HCC. 4th International Kyoto Liver Cancer Symposium Kyoto, 2014.6.7-8

1396) Hirashima T, Azuma K, Yamamoto N, Takahashi T, Nishio M, Hirata T, Kubota K, Kasahara K, Hida T, Yoshioka H, Suzuki K, Akinaga S, Nishio K, Mitsudomi T, Nakagawa K. Phase II study of erlotinib plus tivantinib in patients with EGFR-mutation-positive NSCLC who failed in immediately previous EGFR-TKI therapy. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2014, Chicago 2014.5.30-6.3

1397) Tanioka M, Sakai K, Sudo T, Sakuma T, Hirokaga K, Takao S, Minami H, Negoro S, Nakagawa K, Nishio K. Transcriptional expression of Bcl-2 as predictive of response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive ER-positive breast cancer

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

patients.American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2014, Chicago 2014.5.30-6.3

1398) Yoshioka H, Okamoto I, Sakai K, Morita S, Kaneda H, Takeda K, Hirashima T, Kogure Y, Kimura T, Takahashi T, Atagi S, Seto S, Sawa T, Yamamoto M, Satouchi M, Okuno M, Nagase S, Nakagawa K, Nakanishi Y, Nishio K. Multiplex genomic profiling of non-small cell lung cancer patients enrolled in the LETS phase III trial of first-line S-1/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin (WJOG6611LTR). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2014, Chicago 2014.5.30-6.3

1399) Yonesaka K, Kawakami H, Kaneda H, Okamoto I, Hirotani K, Nishio K, Nakagawa K. The expression level of HER3 ligand heregulin mRNA as a predictive biomarker for anti-HER3 antibody patritumab combined with erlotinib in non-small cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2014, Chicago, 2014.5.30-6.3

1400) Mitsudomi T, Iwamoto Y, Tomida S, Sakai K, Yamanaka T, Tada H, Yoshioka H, Uchino K, Yoshino I, Sugawara S, Mitsuoka S, Takahashi T, Ohta M, Seto T, Atagi S, Okada M, Saka H, Nakagawa K, Nakanishi Y, Nishio K. Serum biomarker analysis of WJOG4107: A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with S-1 versus CDDP+S-1 for resected stage Ii-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2014, Chicago 2014.5.30-6.3

1401) Nishio K. Early phase trials in the future-Basic researcher's perspective. 3rd Japan Taiwan Oncoloy Phase I Trial Conference (JTOPIC),Taipei,2014.4.19

1402) Magdaleno SS, Cheng A, Petraroli R, Sheils O, Tops B, Corre D, Kurth H, Blons H, Amato E, Mafficini A, Rachiglio AM, Reimann A, Noppen C, Ainali C, Katayama J, Franco R, Feilotter H, Schageman J, Cree I, Felton A, Costa JL, Rico A, Scarpa A, Machado JC, Nishio K, Normanno N, Ligtenberg M, Vaughn CP, Lacroix , Laurent-Puig P. The OncoNetwork Consortium:A global collaborative research study on the development and verification of an Ion AmpliSeq RNA gene lung fusion panel. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9

1403) Togashi Y, Sakamoto H, Hayashi H, Terashima M, De Velasco MA, Fujita Y, Kodera Y, Sakai K, Tomida S, Kitano M, Kudo M, Nishio K. Homozygous deletion of the activin A receptor, type IB gene is associated with an aggressive cancer phenotype in pancreatic cancer. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9

1404) Fujita Y, Kurahashi I, Kurata T, Koh Y, Sakai K, Nakagawa K, Nishio K. A microarray-based gene expression analysis identified diagnostic biomarkers for unknown primary cancer. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9

1405) De Velasco MA, Kura Y, Ando N, Fukushima E, Hatanaka Y, Yamamoto Y, Shimizu N, Yoshimura K, Nozawa M, Yoshikawa K, Nishio K, Uemura H. The role of autophagy in prostate tumorigenesis and its therapeutic implications. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9

1406) De Velasco MA, Hatanaka Y, Oki T, Kura Y, Yamamoto Y, Yoshimura K, Shimizu N, Nozawa M, Yoshikawa K, Nishio K, Uemura H. Expression of lumican is negatively associated with the risk of biochemical recurrence in human prostate cancer. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-

1407) Kawakami H, Okamoto I, Yonesaka K, Okamoto K, Kuwata K, Morita Y, Yamaguchi H, Nishio

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

K, Nakagawa K. Novel HER3 neutralizing antibody, patritumab abrogates cetuximab resistance mediated by a heregulin-autocrine loop in colorectal cancer. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9)

1408) Shimizu T, Nagasawa I, Yamaoka T, Ohmori T, Nishio K, Koyama K, Ogasawara Y. Contribution of miR-205 in gefitinib-resistant lung cancer cell lines. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9)

1409) Yoshikawa K, De Velasco MA, Kura Y, Ando N, Fukushima E, Hatanaka Y, Yamamoto Y, Shimizu N, Yoshimura K, Nozawa M, Nishio K, Uemura H. Establishment and characterization of cell lines derived from a murine model of PTEN-deficient prostate cancer. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9)

1410) Kimura H, Nishio M, Daito T, Nishio K. Noninvasive analysis of acquired resistance to EGFR-TKI. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9)

1411) Uemura H, Kura Y, Ando N, Fukushima E, Hatanaka Y, Yamamoto Y, Shimizu N, Yoshimura K, Nozawa M, Yoshikawa K, Nishio K, De Velasco MA. Functional evaluation of synchronous inactivation of PTEN and P53 in a murine model of prostate cancer. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9)

1412) Kura Y, De Velasco MA, Ando N, Fukushima E, Yamamoto Y, Hatanaka Y, Shimizu N, Nozawa M, Yoshimura K, Yoshikawa K, Nishio K, Uemura H. Combining PI3K and 5alpha-reductase inhibitors improved the treatment response in mouse model of PTEN-deficient prostate cancer. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego 2014.4.5-9)

1413) De Velasco MA, Kura Y, Ando N, Fukushima E, Hatanaka Y, Yamamoto Y, Shimizu N, Yoshimura K, Nozawa M, Yoshikawa K, Nishio K, Uemura H. Co-targeting the PI3K and androgen receptor signal pathways in castration resistant prostate cancer. American Association for Cancer Research 104th Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.5-9

1414) 西尾和人「コンパニオン診断は有用か? Multiple の診断薬の承認に向けて」 第 61 回日本臨床検査医学学会学術集会（福岡）2014.11.

1415) 林秀敏, 冨樫庸介, 岡本邦男, 田中妙, 文田壮一, 新谷亮多, 清川寛文, 坂本洋一, 寺嶋雅人, De Velasco MA., 坂井 和子, 藤田至彦, 冨田秀太, 加藤元一, 中川和彦, 西尾和人「喫煙によるニコチン曝露はEGFR遺伝子変異陽性肺がんにおいてEGFR-TKIの耐性因子である」 第 55 回日本肺癌学会学術集会（京都）2014.11.

1416) 武田真幸, 清水俊雄, 田中薫, 吉田健史, 岩朝勤, 高濱隆幸, 野長瀬祥兼, 岡部崇記, 林秀敏, 岡本邦男, 坂井 和子, 西尾和人, 中川和彦 「肺癌に於ける次世代シーケンサーを用いた変異解析に基づく分子標的薬適応決定」 第 55 回日本肺癌学会学術集会（京都）2014.11.

1417) 冨樫庸介, 林秀敏, 寺嶋雅人, 坂井 和子, 藤田至彦, 冨田秀太, 中川和彦, 西尾和人「低酸素は ALK 融合遺伝子を有する H3122 肺癌細胞株の ALK 阻害剤に対する耐性化を誘導する」第 55 回日本肺癌学会学術集会（京都）2014.11.

1418) 冨樫庸介, 林秀敏, 寺嶋雅人, 坂井 和子, 藤田至彦, 冨田秀太, 中川和彦, 西尾和人「新規 ALK 阻害剤であるアレクチニブは MET 阻害剤との併用で効果が高まる」 第 55 回日本肺癌学会学術集会（京都）2014.11.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1419) 佐藤克明, 清水重喜, 須田健一, 水内寛, 小林祥久, 下治正樹, 富沢健二,武本智樹, 岩崎拓也, 阪口全宏, 坂井 和子, 冨田秀太, 西尾和人, 光冨徹哉「原発性肺癌における受容体型チロシンキナーゼ Axl の発現と病理組織学的因子の検討」第 55 回日本肺癌学会学術集会（京都）2014.11.

1420) 金田裕靖, 東公一, 平島智徳, 山本信之, 高橋利明, 西尾誠人, 平田泰三, 久保田馨, 笠原寿郎, 樋田豊明, 吉岡弘鎮, 鈴木康平, 秋永士朗, 西尾和人, 光冨徹哉, 中川和彦「EGFR-TKI 耐性の EGFR 変異陽性 NSCLC を対象とした tivantinib(ARQ197)とエルロチニブ併用の第 2 相試験」第 55 回日本肺癌学会学術集会（京都）2014.11.

1421) 鈴木俊宏, 永澤生久子, 山岡利光, 大森亨, 西尾和人, 小山清隆, 小笠原裕樹「The effect of kinase signaling for miR-205 regulation in gefitinib-resistant lung cancer cell lines」 第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1422) 武田真幸, 坂井 和子, 西尾和人, 中川和彦「Development of companion diagnosis Clinical applications of next generation sequencing on therapeutic decision-making in lung cancer」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1423) 冨樫庸介, 加藤寛章, 林秀敏, 寺嶋雅人, デベラスコ・マルコ, 坂井 和子, 藤田至彦, 冨田秀太, 安田卓司, 西尾和人「MEK inhibitor for gastric cancer with MEK1 gene mutations」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1424) 畑中祐二, デベラスコ・マルコ, 沖貴士, 倉由吏恵, 山本豊, 吉村一宏, 清水信貴, 野沢昌弘, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受「Aberrantly Expressed HOXA10 Could Possibly Predict Recurrence after Radical Prostatectomy」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1425) 藤田至彦, 鯉沼聡, デベラスコ・マルコ, ボルツ・ヤン, 冨樫庸介, 寺嶋雅人, 林秀敏, 松尾拓哉, 西尾和人「Cytoglobin, a putative tumor suppressor, is frequently lost in melanocyte during melanoma transition」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1426) 倉由吏恵, デベラスコ・マルコ, 畑中祐二, 山本豊, 清水信貴, 吉村一宏, 野澤昌弘, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受「Improved antitumor effects of androgen receptor and mTOR inhibition in castration resistant prostate cancer」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1427) 水内寛, 須田健一, 冨田秀太, 佐藤克明, 小林祥久, 下治正樹, 富沢健二, 武本智樹, 岩崎拓也, 阪口全宏, 西尾和人, 光冨徹哉「ABCB1 overexpression in EGFR-TKI resistant HCC4006 cells with EMT feature causes cross-resistant to anti-tubulin agents」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1428) 須田健一, 村上功, 佐藤克明, 冨田秀太, 水内寛, 坂井 和子, 清水重喜, 富沢健二, 武本智樹, 阪口全宏, 西尾和人, 谷田部恭, 光冨徹哉「Molecular and pathological evolution in acquisition of resistance to EGFR-TKI-T790M mutation and SCLC transformation」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1429) 植村天受, 倉由吏恵, 畑中祐二, 山本豊, 清水信貴, 吉村一宏, 野澤昌弘, 吉川和宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ「Development of a Lethal Genetically Engineered Mouse Model of Prostate Cancer for Survival Studies and End-stage Cancer」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1430) 寺嶋雅人, 藤田至彦, 冨樫庸介, 坂井 和子, 冨田秀太, 西尾和人「KIAA1199 interacts with PHKB and promotes glycogen breakdown and cancer cell survival」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1431) 山本豊, デベラスコ・マルコ, 倉由吏恵, 畑中祐二, 清水信貴, 南高文, 野沢昌弘, 吉村一

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

宏, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受「Dual targeting of the PI3K/mTOR and AR pathways in a mouse model of PTEN-deficient prostate cancer」第73回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1432) 吉川和宏, デベラスコ・マルコ, 倉由吏恵, 畑中祐二, 山本豊, 清水信貴, 吉村一宏, 野澤昌弘, 西尾和人, 植村天受「Establishment and characterization of cell lines derived from mouse PTEN-deficient prostate cancer」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1433) 沖貴士, デベラスコ・マルコ, 畑中祐二, 倉由吏恵, 山本豊, 吉村一宏, 清水信貴, 野澤昌弘, 吉川和弘, 西尾和人, 植村天受「Expression of Lumican in Human Prostate Cancer」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1434) デベラスコ・マルコ, 倉由吏恵, 畑中祐二, 山本豊, 清水信貴, 吉村一宏, 野澤昌弘, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受「Autophagy in Prostate Tumorigenesis and Its Clinical Implications」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1435) 西尾和人「バイオマーカー研究の最前線 循環腫瘍ゲノムの同定と臨床応用」第 73 回日本癌学会学術総会（横浜）2014.9.

1436) 西尾和人「日本における TR 推進体制の整備について」日本乳癌学会総会プログラム抄録集 22 回: 233, 2014.

1437) 清水俊雄, 曾田秀巳, 橋井千晶, 西尾和人, 野村守弘, 森田哲也, 小林和子, 大西理都子, 良谷佳美, 中川和彦「日本における早期探索臨床試験の推進について 海外ベンチャー製薬企業主導型新薬第I相試験実施に関する新しいシステム構築」第22回日本乳癌学会学術総会（大阪）2014.7.

1438) 畑中祐二, デベラスコ・マルコ, 山本豊, 沖貴士, 倉由吏恵, 清水信貴, 野澤昌弘, 吉村一宏, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受「前立腺癌におけるHOXA10の発現異常についての検討」第 102 回日本泌尿器科学会（神戸）2014.4.

1439) 倉由吏恵, デベラスコ・マルコ, 安藤直美, 福島恵美子, 畑中祐二, 山本豊, 清水信貴, 野沢昌弘, 吉村一宏, 吉川和宏, 西尾和人, 植村天受「前立腺癌におけるSTAT3転写活性抑制効果の検討」第 102 回日本泌尿器科学会（神戸）2014.4.

1440) 植村天受, 倉由吏恵, 安藤直美, 福島恵美子, 畑中祐二, 山本豊, 清水信貴, 野沢昌弘, 吉村一宏, 吉川和宏, 西尾和人, デベラスコ・マルコ「前立腺癌マウスモデルにおけるがん抑制遺伝子 PTEN および p53 の相互作用の検討」第 102 回日本泌尿器科学会（神戸）2014.4.

1441) 山本豊, デベラスコ・マルコ, 倉由吏恵, 安藤直美, 福島恵美子, 畑中祐二, 清水信貴, 野沢昌弘, 吉村一宏, 吉川和弘, 西尾和人, 植村天受「前立腺特異的PTENノックアウトマウスモデルにおける MEK 阻害剤の抗腫瘍効果の検討」第 102 回日本泌尿器科学会（神戸）2014.4.

1442) 沖貴士, デベラスコ・マルコ, 畑中祐二, 倉由吏恵, 山本豊, 吉村一宏, 清水信貴, 野澤昌弘, 吉川和弘, 西尾和人, 江左篤宣, 植村天受「前立腺癌における Lumican の発現についての検討」第 102 回日本泌尿器科学会（神戸）2014.4.

1443) デベラスコ・マルコ, 倉由吏恵, 安藤直美, 福島恵美子, 畑中祐二, 山本豊, 清水信貴, 吉村一宏, 野澤昌弘, 吉川和弘, 西尾和人, 植村天受「前立腺癌におけるオートファジーの生物学的意義」第 102 回日本泌尿器科学会（神戸）2014.4.

1444) 見前隆洋、伊藤彰彦、萩山 満、坪川史典、笹田伸介、古屋智晴、宮田義浩、岡田守人：肺気腫発症の新規機序：Cell adhesion colecule 1 の shedding 亢進による細胞内ドメインの産生.第 114 回日本外科学会定期学術集会（京都）2015.3.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

1445) 加藤貴史、伊藤彰彦:HGF はラット腎尿細管細胞において ROMK の 44 番目セリン残基のリン酸化及び細胞膜への移行を亢進する（HGF accelerates the serine44-phosphorylation and cell surface translocation of ROMK channel in rat kidney cells）.第 88 回日本薬理学会 （名古屋）2015.3.

1446) Iino T, Furuno T, Hagiyama M, Ito A, Hosokawa Y: Mechanical response of single nerve cells estimated by femtosecond laser-induced impulsive force.SPIE Photonics West（San Francisco, America）2015.2.

1447) 加藤貴史、崎山亮一、岡 清正、伊藤彰彦、中村敏一:HGF 誘導活性に関与するヘパリン2糖の硫酸基の同定.第87回日本生化学会（京都）2014.10.

1448) 伊東 剛、永田政義、河合剛人、丸山智子、櫻井（八下田）美佳、伊藤彰彦、後藤明輝、松原大祐、村上義則:遺伝子欠損マウスを用いた CADM1 の肺腫瘍抑制における役割の解明.（Analysis of the role of CADM1 in suppression of lung cancer using Cadm1-deficient mice.）第 73 回日本癌学会学術総会 （横浜）2014.9.

1449) 加藤貴史、伊藤彰彦:三次元培養下での肺腺腫瘍様構造の構築.（Lung adenomatous tumor-like construction in three-dimensional culture.） 第 73 回日本癌学会学術総会 （横浜）2014.9.

1450) 萩山 満、伊藤彰彦:アクチン結合性アダプター蛋白 α-parvin は偽足突起構成要素であり、小葉乳癌のリンパ節転移に関与する.第 73 回日本癌学会学術総会 （横浜）2014.9.

1451) 見前隆洋、伊藤彰彦、萩山 満、中西 淳、細川陽一郎、岡田守人、村上善則、近藤格:偽足突起における新技術レーザープロテオミクス-エキシマレーザーと 2 次元電気泳動を用いて.第 10 回日本臨床プロテオーム研究会（東京）2014.5.

1452) 木村雅友、榎木英介、筑後孝章、前西 修、伊藤彰彦:病理組織実習中の学生によるスマートフォン内臓デジタルカメラを使った顕微鏡画像撮影.第 103 回日本病理学会総会 （広島）2014.4.

1453) 米重あづさ、萩山 満、伊藤彰彦:肺気腫の新規発症機序:接着分子 CADM1の酵素的切断亢進による肺胞上皮アポトーシスの亢進.第 103 回日本病理学会総会 （広島）2014.4.

1454) 橋本重夫、門田永治、土手健作、伊藤彰彦:複数の剖検従事者への結核菌感染源と推定された上行結腸・直腸多発癌術後の一剖検例.第 103 回日本病理学会総会 （広島）2014.4.

1455) 井上敬夫、萩山 満、榎木英介、伊藤彰彦:骨芽細胞の新規接着分子 CADM1 は骨肉腫の診断マーカーとして有用である.第 103 回日本病理学会総会 （広島）2014.4.

1456) 萩山 満、井上敬夫、米重あづさ、伊藤彰彦:マスト細胞における接着分子 CADM1の発現上昇:アトピー性皮膚炎のストレス感受性への関与.第 103 回日本病理学会総会 （広島）2014.4.

1457) 岡田 斉 KDM4B/JMJD2B 欠損は肥満を誘導する 第 87 回日本生化学学会（京都）2014.10.

1458) 濱﨑真一、丹羽 淳子、小堀 宅郎、西堀正洋、髙橋英夫: HMGB1 によるヒスタミン誘導性免疫応答調節効果 第 125 回日本薬理学会近畿部会 （岡山）2014. 6.

1459) 丹羽 淳子、赤星保光、堀内喜高、濱﨑真一、小堀 宅郎、西堀正洋、髙橋英夫:自発運動は脳卒中後の視床下部神経再生を促進する 第 125 回日本薬理学会近畿部会 （岡山）2014. 6.

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

＜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

毎年度の研究業績はホームページに掲載している
（https://www.kindai.ac.jp/pharmacy/research-and-education/project/strategy-foundation/）。
その他、各グループの成果の一部は研究室ごとにホームページ上に公開されている。

＜既に実施しているもの＞

〈平成 26 年度〉

○キックオフシンポジウム

日時：2015 年 3 月 24 日（火）13:00～16:30
会場：近畿大学 B 館多目的利用室
演者：Dr. Dieter Wolf（Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute）
Dr. Toru Nakano（Osaka University）
Dr. Kazuto Nishio（Kindai University）
Dr. Reiko Sugiura（Kindai University）

○平成 26 年度「研究報告会」

日時：2015 年 3 月 31 日（火）13:00～18:00
会場：近畿大学 39 号館 5 階 501 演習室

〈平成 27 年度〉

○第1回 未来創薬医療イノベーションセミナー

日時：2015 年 7 月 11 日（土）15:00～16:30
会場：近畿大学 39 号館 3 階 302 講義室
演者：塚原 克平 博士（エーザイ株式会社）

○第2回 未来創薬医療イノベーションセミナー

日時：2015 年 9 月 26 日（土）16:30～18:00
会場：近畿大学 39 号館 4 階 403 演習室
演者：川田 学 博士（微生物化学研究所）

○第3回 未来創薬医療イノベーションセミナー

日時：2015 年 11 月 27 日（金）13:10～14:40
会場：近畿大学 39 号館 2 階 201 講義室
演者：中村 義一 博士（東京大学、株式会社リボミック）

○第1回 未来創薬医療イノベーションシンポジウム「RNA と癌研究が拓く生命科学の最前線」

日時：2015 年 11 月 30 日（月）13:00～17:30
会場：近畿大学 39 号館 2 階 202 講義室
特 別 講 演 ：沖縄科学技術大学院大学　　山本 雅 教授
若手口頭発表：近畿大学薬学部医療薬学科　坪田 真帆 助教

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

近畿大学薬学部医療薬学科　松尾 一彦　助教
近畿大学薬学部創薬科学科　佐藤 亮介　助教
近畿大学薬学部医療薬学科　深尾 亜喜良　助教
ポスター発表：近畿大学薬学部医療薬学科　川瀬 篤史　講師
近畿大学薬学部創薬科学科　窪内 康二
近畿大学薬学部医療薬学科　藤里 駿
近畿大学薬学部医療薬学科　小山 篤
近畿大学薬学部創薬科学科　新谷 昴
近畿大学薬学部創薬科学科　田中 護
近畿大学薬学部医療薬学科　木野 稔己
近畿大学薬学部医療薬学科　上谷 夏生
近畿大学薬学部創薬科学科　難波 佑輔
近畿大学薬学部創薬科学科　小池 史華
近畿大学薬学部創薬科学科　木村 悠介
近畿大学薬学総合研究所　百合 祐樹
京都大学大学院医学研究科　貞廣 暁利
名古屋市立大学大学院薬学研究科　大塚 衆志

○第4回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2016 年 3 月 24 日（木）14:00～15:30
会場：近畿大学 39 号館 5 階 501 講義室
演者：Gerald Zamponi 博士（University of Calgary）

〈平成 28 年度〉
○生化学研究室主催オープンセミナー（本事業共催）
日時：2016 年 6 月 24 日（金）16:00～17:30
演者：Kent Duncan 博士（Center for Molecular Neurobiology Hamburg）

○第5回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2016 年 7 月 12 日（火）16:30～17:30
会場：近畿大学 39 号館 4 階 403 演習室
演者：吉田 優 博士（神戸大学 大学院医学研究科）

○生涯教育研修会（一般公開）
日時：2016 年 10 月 1 日（土）15:00～18:00
演者：杉浦 麗子 博士（近畿大学 薬学部 教授）15:00～16:30
西尾 和人 博士（近畿大学 薬学部 教授）16:30～18:00

○第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス ＆ 革新がんゲノム国際シンポジウム(成果発表会を兼ねる)
日時：2016 年 10 月 27 日（木）～30 日（日）
会場：近畿大学 11 月ホール 大ホール

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

演者：Michel Tremblay 博士（*McGill* 大学）
佐谷 秀行 博士（慶應義塾大学）
Mathieu Bollen (*University of Leuven, Belgium*)
Martha Cyert (*Stanford University*)
David Brautigan (*University of Virginia*) 他

○第 36 回高松宮妃癌研究基金国際講演会
日時：2016 年 12 月 6 日（火）
会場：近畿大学 東大阪キャンパス
演者：Dr. Tak W Mak

〈平成 29 年度〉
○第6回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2017 年 6 月 17 日（土）15:00～16:30
会場：近畿大学 39 号館 401 演習室
演者：金井 昭夫 博士（慶應義塾大学 教授）

○大学院特別講義（本事業共催）
日時：2017 年 5 月 26 日（金） 13:15～14:45
会場：近畿大学 39 号館 5 階 501 演習室
演者：久米龍一 博士 （塩野義製薬株式会社 上席執行役員 医薬事業本部長）

○第 29 回 日本癌学会市民公開講座
「がんゲノム解析に基づくプレシジョンメディシン（精密医療）の実装」
日時：2017 年 6 月 5 日

○平成 29 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」関係者会議
日時：2017 年 6 月 30 日（金）
会場：近畿大学 39 号館一階会議室

○大学院特別講義（本事業共催）
日時：2017 年 7 月 1 日（土）13:30～15:00
場所：近畿大学 39 号館 202 講義室
演者：服部 光治先生（名古屋市立大学 教授）

○第7回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2017 年 7 月 4 日（火）16:45～18:15
会場：近畿大学 39 号館 501 演習室
演者：Vincent Keng 博士（The Hong Kong Polytechnic University, Assistant Professor）

○創薬科学選択セミナー（本事業共催）
日時：2017 年 7 月 14 日（金）13:15～14:45
場所：近畿大学 39 号館 301 講義室
演者：相良 暁 様（小野薬品工業株式会社 代表取締役社長）

○第8回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2017 年 7 月 24 日（月）13:15～14:45
会場：近畿大学 39 号館 4 階 403 教室

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

演者：Dr. Tuan Trang（カナダ、カルガリー大学、獣医学部・医学部）

○オープンセミナー（本事業共催）
日時：2017 年 8 月 5 日(土) 13:00～14:30
会場：近畿大学 38 号館 9 階　第 2 講義室
演者：Kyungsoo Oh　先生　（Chung-Ang University）

○大学院特別講義（本事業共催）
日時：2017 年 10 月 7 日（土）15:00～16:30
会場：近畿大学 39 号館 5 階　502 講義室
演者：富永　真琴　博士（岡崎統合バイオサイエンスセンター　教授）

○オープンセミナー（本事業共催）
日時：2017 年 11 月 20 日（月）17:00～18:30
会場：39 号館 201 演習室
演者：Kent Duncan　博士（Center for Molecular Neurobiology Hamburg ）

○オープンセミナー（本事業共催）
日時：2017 年 11 月 22 日(水)　15:30～（約 90 分を予定）
会場：38 号館 9 階　第 2 講義室
演者：森本　功治　先生　（立命館大学薬学部）

○大学院特別講義（本事業共催）
日時：2017 年 11 月 25 日(土)　13:15～14:45
会場：39 号館 5 階 501 講義室、
演者：野口　耕司先生　(慶應義塾大学　准教授)

○オープンセミナー（本事業共催）
日時：2017 年 12 月 19 日（火）17:00～18:00
会場：39 号館 5 階 501 演習室
演者：浅野　桂　博士（カンザス州立大学　生物学科　教授）

○大学院特別講義（本事業共催）
日時：2017 年 12 月 9 日　(土) 15:00～16:30
会場：近畿大学 39 号館 4 階 401 教室
演者：玉井　郁巳　博士　(金沢大学　教授)

○オープンセミナー（本事業共催）
日時：2018 年 1 月 25 日（木）17:00～18:00
会場：近畿大学 39 号館 4 階 401 演習室
演者：Chen Ee Sin　博士（National University of Singapore）

〈平成 30 年度〉
○オープンセミナー（本事業共催）
日時：2018 年 5 月 19 日（土）　11:00～12：00
会場：39 号館 5 階　502 教室
演者：Dr. Guzel Sitdikova（ロシア、カザン大学）

○第9回　未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2018 年 6 月 22 日（金）13:15～14:45

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

会場:近畿大学 39 号館 402 演習室
演者:近藤 裕郷 博士(医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター長)

○第 10 回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時:2018 年 6 月 29 日(金)13:15～14:45
会場:近畿大学 39 号館 402 演習室
演者:米田 悦啓 博士(医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長)

○平成 30 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」関係者会議
日時:2018 年 7 月 13 日(金) 12:20-13:00
会場:近畿大学 39 号館 1 階会議室

○オープンセミナー(本事業共催)
日時:2018 年 7 月 30 日(月) 15:00～16:30
会場:近畿大学 38 号館 9 階 第 2 講義室
演者:Dr. Utpal Bora (Tezpur University, India)

○大学院特別講義(本事業共催)
日時:2018 年 11 月 10 日 (土) 13:30～15:00
会場:近畿大学 39 号館 4 階 403 講義室
演者:小林 淳一 先生(北海道大学 名誉教授)

○第 11 回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時:2018 年 10 月 30 日(火)16:45～18:15
会場:近畿大学 39 号館 5 階 503 演習室
演者:Prof. Michael Naumann (オットー・フォン・ゲーリケ大学マクデヴルク)

○NPO法人愛媛がんサポートおれんじの会
「がん患者や家族への理解を広めるシンポジウム」
日時:2018 年 11 月 27 日

○大阪市民公開講座 がん医療最前線 免疫治療とゲノム医療の展望
日時:2018 年 11 月 18 日
主催:認定 NPO 法人 西日本がん研究機構(WJOG)
共催:小野薬品工業株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、朝日新聞社メディアビジネス局 後援:大阪府医師会、日本対がん協会、日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会、特定非営利活動法人 肺がん患者の会ワンステップ、肺がん医療向上委員会

○第 12 回未来創薬医療イノベーションセミナー
日時:2018 年 12 月 1 日(土)16:30～17:30
会場:近畿大学 38 号館 第1講義室
演者:武藤義治博士 (ワシントン大学腎臓内科)

○日本遺伝子診療学会 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム 2018
「がんゲノム医療の提供体制」
日時:2018 年 12 月 6 日

○オープンセミナー(本事業共催)

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

日時:2019 年 2 月 4 日(月) 16:00～17:00
会場:近畿大学 39 号館 403 演習室
演者:Andrey L. Karamyshev 博士(Texas Tech University Health Sciences Center)

○第2回未来創薬医療イノベーションシンポジウム『Beyond the Genome ~New Horizons for Health and Diseases』(本事業の成果報告会を兼ねる)
日時:2019 年 3 月 20 日(水) 9:00～18:00
会場:近畿大学 39 号館
演者:
＜シンポジウム＞
西尾和人博士(近畿大学医学部 教授)
川畑篤史博士(近畿大学薬学部 教授)
杉浦麗子博士(近畿大学薬学部 教授)
＜特別講演＞
朝長毅博士(医薬基盤・健康・栄養研究所 上級研究員)
＜基調講演＞
Paul Ross 博士(University College Cork 教授)
＜革新がんゲノム成果報告会＞
中山隆志博士(近畿大学薬学部 教授)
岡田斉博士(近畿大学医学部 教授)
木下充弘(近畿大学薬学部 准教授)
山本佐知雄(近畿大学薬学部 講師)
佐藤亮介(近畿大学薬学部 助教)
深尾亜喜良(近畿大学薬学部 助教)
上田健(近畿大学医学部 講師)
神田勇輝(近畿大学薬学部 大学院生)
堂本莉紗(近畿大学薬学部 大学院生)
他、ポスター発表 44 演題

＜これから実施する予定のもの＞

○第 23 回日本がん分子標的治療学会
会長:西尾 和人
日時:2019 年 6 月 12 日(水)～14 日(金)
会場:大阪国際交流センター

○第 18 回日本臨床腫瘍学会学術集会
会長:西尾 和人
日時:2021 年 2 月 18 日(木)～20 日(土)
会場:国立京都国際会館

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

14 その他の研究成果等

◯特許出願（計29件）

研究課題（A）： 増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発 （17件）

1) 発明の名称:トランスポーターに対する抗体およびその用途
出願人:学校法人近畿大学、リンク・ジェノミクス株式会社
発明者:薬学部 益子 高、リンク・ジェノミクス 丹羽 眞一郎ら
番号:特願 2014-520078、 特許第 6421371 号（平成 30 年 10 月 26 日）、 特許第 9725519 号（米国）

2) 発明の名称:コラーゲン産生の促進を特徴とする組成物およびリモノイド
出願人:学校法人近畿大学、株式会社ダイアベティム
発明者:村岡 修, 森川敏生, 二宮清文
番号:特願2017−35192、特開2018−140947

3) 発明の名称:アポトーシス誘導剤と癌治療剤
出願人:学校法人近畿大学
発明者:杉浦麗子、田邉元三、佐藤亮介、髙崎輝恒
番号:特願 2017-216740

4) 発明の名称: 好中球活性化に起因する疾患の治療薬、治療方法及び検査方法
出願人:国立大学法人 岡山大学
発明者:西堀正洋、髙橋英夫、森秀治、和気秀徳、劉克約、友野靖子、勅使河原匡、阪口政清
番号:特許第 6227601 号（平成 29 年 10 月 20 日）、特許第 904731 号（米国:平成 28 年 11 月 29 日）

5) 発明の名称:カンカニクジュヨウから得られる抗糖尿病剤, ヒト又は動物用医薬および機能性食品
出願人:学校法人近畿大学、株式会社ダイアベティム
発明者:村岡 修, 森川敏生, 二宮清文
番号:特願2012−237309、特開2014－84319（平成 26 年5月12日）、特許第6151003号（平成 29 年6月2日）

6) 発明の名称:好中球活性化に起因する疾患の治療薬、治療方法および検査方法
発明者:西堀正洋、森秀治、和気秀徳、髙橋英夫、劉克約、勅使川原匡、坂口政清
番号:特許第5467313号（国内:平成27年9月18日） 特許第904731号（米国:平成28年11月29日）

7) 発明の名称:抗腫瘍剤
出願人:学校法人近畿大学、リンク・ジェノミクス株式会社、学校法人慶應義塾大学
発明者:益子 高、丹羽眞一郎、進藤孝之、押野太智、佐谷秀行、永野修、石本崇胤
番号:特願 2011-005311(平成 23 年 1 月 13 日)、特許第 6041333 号（平成 28 年 11 月 18 日）

8) 発明の名称:ニホンスイセンの花部より得られるメラニン産生抑制剤
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:村岡 修, 森川敏生, 二宮清文

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

番号:特願2015−19578、特開2016−141657（平成 28 年 8 月 8 日）

9) 発明の名称:人参果から得られる抗 TNF-α 作用剤及び肝保護作用剤, ヒト又は動物用医薬, 新規サポニン化合物及び新規ポリフェノール化合物
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:村岡　修, 吉川雅之, 森川敏生, 二宮清文
番号:特願2010−86612、特開2011−219370、特許第5892719号（平成 28 年3月4日）

10)　発明の名称:大腸癌の治療用組成物と加工食品
出願人:学校法人近畿大学
発明者:多賀　淳, 山本　哲志
番号:特願 2016-7575(P2016-7575)、特開 2016-135781(P2016-135781A)

11)　発明の名称:アッサムチャ花部から得られる脂肪分解阻害剤及び胃がん細胞増殖抑制剤, 並びに新規サポニン化合物
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:吉川雅之, 村岡　修, 松田久司, 中村誠宏, 森川敏生, 二宮清文
番号:特願2014−028679、特開2015−151387（平成 27 年 8 月 24 日）

12)　発明の名称:デイジーから得られる中性脂質吸収抑制剤及びサポニン化合物並びにその用途
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:村岡　修, 吉川雅之, 森川敏生, 松田久司
番号:特願2008−08146、特開2009−234962、特許第5675034号（平成 27 年 1 月 9 日）

13)　発明の名称:NIK 阻害剤
出願人:学校法人　近畿大学
発明者:西田升三、椿　正寛、武田朋也
番号:特願 2015-150702

14)　名称:大腸癌の治療用組成物
出願人:学校法人近畿大学
発明者:多賀淳、山本哲志
番号:特願 2015-007704

15)　発明の名称:脂肪代謝改善剤, 該脂肪代謝改善剤を含有する医薬又は食品, 並びに新規フラボノイド化合物
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:村岡　修, 吉川雅之, 森川敏生, 二宮清文
番号:特願2009−204012、特開2011－51950、特許第5620660号（平成 26 年 9 月 26 日）

16)　発明の名称:垂盆草から得られる脂肪代謝改善剤, 該脂肪代謝改善剤を含有する医薬又は

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

食品，並びに垂盆草から得られる新規メガスチグマン及びフラボノイド化合物
出願人：学校法人近畿大学，株式会社栄進商事
発明者：村岡 修，吉川雅之，森川敏生，二宮清文
番号：特願2008−50450、特開2009－209045、特許第5620629号（平成 26 年 9 月 24 日）

17) 発明の名称：アテローム動脈硬化抑制剤
出願人：国立大学法人 岡山大学
発明者：西堀正洋、髙橋英夫、森秀治、友野靖子、和気秀徳
番号： 特許第 5467313 号（平成 26 年 2 月 7 日）

研究課題（B）： 癌・増殖シグナル制御メカニズム解析 （6件）

18) 発明の名称：抗癌剤に起因する末梢神経障害性疼痛の予防及び／又は治療剤
出願人：学校法人近畿大学、旭化成ファーマ株式会社
発明者：川畑篤史、鈴木秀明
番号：特許第 6427284 号（平成 30 年 11 月 2 日）

19) 発明の名称：T型カルシウムチャネル阻害剤
出願人：学校法人近畿大学、扶桑薬品工業株式会社
発明者：川畑篤史、松田秀秋
番号：特許第 6393680 号（平成 30 年 8 月 31 日）

20) 発明の名称：糖鎖解析方法、糖鎖解析システム、糖鎖解析用プログラム、及び糖鎖解析用キット
出願人：学校法人近畿大学、株式会社島津製作所
発明者：木下充弘
番号：特願 2018-035033

21) 発明の名称：外傷性神経障害治療剤
出願人：国立大学法人 岡山大学
発明者：西堀正洋、森秀治、髙橋英夫、和気秀徳、友野靖子、大熊佑、伊達勲、劉克約
番号：特許 6154135 号（平成 29 年 6 月 9 日）

22) 発明の名称： RAGE と AGE の結合抑制剤のスクリーニング方法
出願人：国立大学法人 岡山大学
発明者：西堀正洋、髙橋英夫、森秀治、和気秀徳、劉克約
番号：特許第 5904945 号（平成 28 年 3 月 25 日）

23) 発明の名称：大腸癌マーカー
出願人：学校法人近畿大学、日本医科大学
発明者：多賀淳，山本哲志，工藤光洋，内藤善哉
番号：特願 2016-088419

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

研究課題（C）：臨床腫瘍検体を用いた個別化医療と創薬シーズのPOC （6件）

24)　発明の名称：慢性腎臓病罹患の可能性の判定方法およびリンパ球浸潤スコアを判定する方法
発明者　伊藤彰彦・高島康利・有馬秀二
番号：特願 2018-077535

25)　発明の名称:慢性骨髄性白血病の治療用組成物
出願人：学校法人　近畿大学
発明者：西田升三、椿　正寛、武田朋也、西尾和人、中山隆志、坂井和子、駒居真紀子、小野優里、深松真衣
番号：特願 2014-202529、特開：2016-069348

26)　発明の名称：METHOD USING A RET FUSION GENE AS A BIOMARKER TO SELECT NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) AND THYROID CANCER PATIENTS　FOR A CANCER TREATMENT EP：15198473.9
出願人：　ベーリンガーインゲルハイムインターナショナルGmbH、学校法人近畿大学
発明者：　西尾和人、中川和彦、武田真幸、坂井和子、岡本邦男、林　秀敏、田中　薫、　清水俊雄
番号：特開 2016-069348

27)　発明の名称：がん治療のための併用療法としてのエリブリンとS－1（もしくは5－FU）の使用
出願人：エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社、学校法人近畿大学
発明者：西尾和人、寺嶋雅人、坂井和子
番号：特開2016-8215(P2016-8215A)

28)　発明の名称：FGF4遺伝子増幅腫瘍の医薬組成物
出願人：住友ベークライト株式会社、学校法人近畿大学
発明者：　西尾和人、荒尾徳三、松本和子、福島雅夫
番号：特開 WO2015049985 A1

29)　発明の名称：培養装置及び該培養装置を用いた細胞培養法
出願人：学校法人近畿大学
発明者：伊藤彰彦
番号：特願2015-87897号

○企業との連携 （22件）

1)　株式会社島津製作所：　Microchip lectin affinity electrophoresis（MLAE）法の開発
2)　株式会社ピエラス：　抗加齢に資する食品の開発研究 (ピエラス)
3)　株式会社ピエラス：　抗がん抗体医薬品の開発研究 (ピエラス)
4)　株式会社日立ハイテクノロジーズ：　ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究
5)　Eli Lilly and Company：　ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究
6)　Thermo Fisher Scienticfic：　ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

7) Boehringer Ingelheim： ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究
8) 大塚製薬： ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究
9) 第一三共株式会社： ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究
10) 東レ株式会社： ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究
11) アステラス製薬： ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究
12) QIAGEN： ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究
13) ロッシュダイアグノスティックス社： ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究
14) AstraZeneca 社： EGFR T790M 陽性進行 NSCLC 患者におけるオシメルチニブの有効性を評価するための第 II 相試験
15) 第一三共株式会社： anti-human LAT-1 抗体のカニクイザルの LAT-1 への種交差性の検討
16) JSR 株式会社： 抗体ビーズ（CD44v9 キャプチャービーズ）の評価
17) 田辺三菱製薬株式会社： CD98 と IL-32 の相互作用および機能解析
18) 第一三共株式会社： 新規の抗 LAT1 抗体の取得
19) 第一三共株式会社： Patritumab のアフィニティーに及ぼす抗 HER1 または抗 HER2 の影響
20) ナットーファーム株式会社：「納豆菌酵素発酵エキスと米乳酸菌発酵エキス【純・酵】じゅん・もと」の製品化
21) 扶桑薬品工業株式会社： T 型カルシウムチャネル阻害剤の開発
22) 旭化成ファーマ株式会社： 化学療法誘発性末梢神経障害の予防薬・治療薬の開発

○報道等 （計 35 件）

研究課題（A）： 増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発 （13件）

TV・新聞報道、雑誌取材

1) * NHK ニュース 2017 年 5 月 9 日：「がん細胞の増殖抑える薬剤 開発」 杉浦麗子教授
2) *四国新聞 2017 年 5 月 11 日：「皮膚がん抑制物質発見 近畿大」 杉浦麗子教授
3) *読売新聞・夕刊 2017 年 5 月 10 日 ：「皮膚がんメラノーマ抑制 近大チーム、化合物を発見」 杉浦麗子教授
4) *産経新聞・夕刊 2017 年 5 月 10 日：「皮膚がん抑制物質発見 近大、新薬開発に可能性」
5) *朝日新聞 2017 年 5 月 10 日：「皮膚がんの一種メラノーマ撃退、近畿大が化合物発見 薬開発に期待」 杉浦麗子教授
6) *日本経済新聞 2017 年 5 月 10 日 ：「皮膚がん増殖抑制、新化合物 近大が発見」 杉浦麗子教授
7) *愛媛新聞 2017 年 5 月 10 日：「皮膚がん抑制 化合物を発見、近畿大チーム」 杉浦麗子教授
8) *東奥日報社 2017 年 5 月 10 日：「皮膚がん抑制物質発見 近畿大チーム、新薬開発に期待」
9) *日刊工業新聞 2017 年 5 月 10 日：「皮膚がん増殖阻害、化合物 近畿大が発見」 杉浦麗子教授
10) *共同通信ニュース 2017 年 5 月 10 日：「皮膚がん抑制物質、近畿大―新薬開発に期待」 杉浦麗子教授
11) 日経産業新聞 2016 年 10 月 18 日 ：「がん研究最前線 免疫活性化するワクチン」 益子高教授 2017
12) 日経産業新聞 2015 年 11 月 5 日：「がん研究最前線 免疫薬の効果高める」 益子高教授
13) Newton（別冊ニュートンムック） 2015 年 8 月 15 日発行：「がんに挑む！治療・創薬の最前線」 杉浦麗子 他

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

研究課題（B）： 癌・増殖シグナル制御メカニズム解析 （6件）

TV・新聞報道、雑誌取材

14) NHK ニュース 2018 年 5 月 25 日: 「ストレスと脱毛症 因果関係薄い？」 川崎直人教授
15) *静岡新聞 2016 年 1 月 18 日 :「酵素働き弱め、がん転移抑制」 杉浦麗子教授
16) *日経産業新聞 2016 年 1 月 14 日 :「がん転移 酵素狙い防ぐ 近大など、マウスで成功」 杉浦麗子教授
17) *日刊工業新聞 2016 年 1 月 12 日 :「酵素「PKN3」がん転移に関与 近畿大発見」 杉浦麗子教授
18) *読売新聞 2016 年 1 月 9 日 :「特定酵素なくせばがん転移抑制 近大チーム、マウス実験で」 杉浦麗子教授
19) *共同通信、時事通信 2016 年 1 月 8 日:「酵素狙い、がん転移抑制 マウスで成功、薬剤開発に道」 杉浦麗子教授

研究課題（C）： 臨床腫瘍検体を用いた個別化医療と創薬シーズのPOC （16件）

新聞報道、雑誌取材

20) AERA 2019 年 2 月 11 日号: 「10cc の血液ががん治療を変える？ 「リキッドバイオプシー」とは」 西尾和人教授
21) AERA 2019 年 2 月 7 日号: 「切らなくても血液からわかる」 西尾和人教授
22) 朝日新聞 2018 年 12 月 17 日: 「がん医療最前線ー免疫治療とゲノム医療の展望 大阪市民公開講座（認定 NPO 法人西日本がん研究機構）」 西尾和人教授
23) 朝日新聞 2018 年 12 月 14 日: 「がん新医療 来春保険適用」 西尾和人教授
24) 日経バイオテク 2018 年 11 月 21 日: 「患者負担軽減が普及のカギ、近大西尾氏、標準治療のがる固形癌へのパネル検査提供には課題」 西尾和人教授
25) 日経メディカル: 「ドライバーがん遺伝子変異時代のがん診療を展望する」 西尾和人教授
26) 日経産業新聞 2018 年 6 月 8 日: 科学記者の目 「がんゲノム医療」 西尾和人教授
27) 毎日新聞 2018 年 6 月 4 日: 「がんゲノム医療草創期」 西尾和人教授
28) 産経新聞など 2018 年 5 月 25 日 : 「ストレスと脱毛症 因果関係薄い？」 川崎直人教授
29) 日経バイオテク 2018 年 4 月 1 日: 「癌ゲノム医療をカバーする保険開発の布石」 西尾和人教授
30) 四国新聞、日本海新聞 福島民友 静岡新聞、西日本新聞、岩手日報 2018 年 3 月 30-31 日: 「がんゲノム期待と不安」 西尾和人教授
31) 日本経済新聞 2018 年 3 月 11 日: がん治療解体新書（3）「がん遺伝子検査 保険対象どこまで認める」 西尾和人教授
32) 日経産業新聞 2018 年 3 月 7 日: がん治療解体新書「近大クリニカルシークエンスとわが国のがん遺伝子パネル検査の実装に向けての課題について」 西尾和人教授
33) 朝日新聞2018年2月14日:「がんゲノム1分で知る クリニカルシークエンスラリーについて」 西尾和人教授
34) オンコロ 2017 年 5 月 17 日: 【集中連載】「がん治療の革命？！プレシジョン・メディシン⑤ 3 学会合同で進む遺伝子解析の標準化」 西尾和人教授
35) オンコロ 2017 年 5 月 10 日: 【集中連載】「がん治療の革命？！「近畿大クリニカルシーケンス」が実践する〝早い〟〝安い〟遺伝子解析」 西尾和人教授

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

○受賞等

＜教員（15 件）＞

平成 31 年度物理系薬学部会奨励賞

山本 佐知雄

平成 30 年度日本生薬学会学術貢献賞

森川 敏生

第 31 回バイオメディカル分析科学シンポジウム、星野賞 研究奨励賞受賞

山本 佐知雄

3rd Regional IWA Diffuse Pollution Conference (Thailand) Poster Presentation Award

緒方 文彦

第 18 回日本抗加齢医学会総会 優秀演題賞

川﨑 直人

神戸大学 Outstanding Researcher Award

杉浦 麗子

平成 29 年度日本薬学会近畿支部奨励賞

椿 正寛

佐藤 亮介

サラシア属植物普及協会会長賞

中村 真也

日本化学会情報化学部会論文賞

中村 真也

平成 28 年度 日本生薬学会論文賞

森川 敏生

日本水環境学会・関西支部第10回奨励賞

緒方 文彦

日本薬学会 環境・衛生部会賞・金原賞

緒方 文彦

日本膵臓病研究財団 平成26年度膵臓病研究奨励賞

山本 哲志

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy (Fukuoka, Japan)
Best Poster Award
二宮 清文

＜学生 （55 件）＞

第 134 回日本薬理学会近畿部会 （2018 年 11 月）
林 佑亮 優秀発表賞

第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会 （2018 年 10 月）
田畑 光希 優秀ポスター賞
西尾 政輝 優秀ポスター賞
松本 和樹 優秀ポスター賞

生体機能と創薬シンポジウム 2018 （2018 年 8 月）
堂本 莉紗 ポスター優秀発表賞

第 20 回日本 RNA 学会年会 （2018 年 7 月）
坂村 由梨佳 ベストプレゼンテーション賞 ポスター賞
石田 一希 ベストプレゼンテーション賞 ポスター賞

第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 （2017 年 10 月）
廣井 遥 優秀ポスター賞
菅野 裕也 優秀ポスター賞
伊藤 麻祐 優秀ポスター賞
河本 雄一 優秀ポスター賞
友成 佳加 優秀ポスター賞

第 30 回 バイオメディカル分析科学シンポジウム（2017 年 8 月）
松本 和樹 学生優秀発表賞

第 21 回日本がん分子標的学会学術総会 （2017 年 6 月）
浅野 良太 優秀ポスター賞

生体機能と創薬シンポジウム 2017 (2017 年 8 月)
林佑 亮 ポスター優秀発表賞

第 131 回日本薬理学会近畿部会 (2017 年 6 月)
宮崎 貴也 学生優秀発表賞

第 19 回日本 RNA 学会年会 （2017 年 7 月）

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

坂村 由梨佳　ベストプレゼンテーション賞 優秀賞

第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 （2017 年 10 月）

小林 悠平　優秀ポスター賞

第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会 （2016 年 10 月）

今宮 彰良　ポスター賞

第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス(ICPP12) 戦略研究「革新がんゲノム」（2016 年 10 月）

木野 稔己　優秀ショートトーク賞
池田 智里　優秀ポスター賞
稲荷 正大　優秀ポスター賞
山本 真也　優秀ポスター賞
堂本 莉紗　優秀ポスター賞
友成 佳加　優秀ポスター賞
上田 詩歩　優秀ポスター賞

第 10 回日本薬局学会学術総会 (2016 年 10 月)

永田 真穂 ポスター優秀演題賞
倉橋 真弓 ポスター優秀演題賞
木野 稔己 ポスター優秀演題賞
今宮 彰良 ポスター優秀演題賞
山田 祐毅 ポスター優秀演題賞
後藤 ありさ ポスター優秀演題賞

第 129 回日本薬理学会近畿部会 (2016 年 6 月)

松井和樹 学生優秀発表賞

日本薬学会 136 年会 (2016 年 4 月)

川端 史花　優秀ポスター賞
河端 千尋　優秀ポスター賞

第 65 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 （2015 月 10 月）

山岡 桜　優秀ポスター賞
谷口 祐紀　優秀ポスター賞
中島 佑香　優秀ポスター賞
長谷川 裕太　優秀ポスター賞

第 6 回生命機能研究会 優秀ポスター発表賞 （2015 年 9 月）

久保 嘉一　優秀ポスター賞
百合 祐樹　優秀ポスター賞

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015 （2015 年 8 月）
堂本 莉紗 最優秀ポスター発表賞

生体機能と創薬シンポジウム 2015 （2015 年 8 月）
冨田 詩織 優秀ポスター発表賞

近畿大学薬学部サイエンスネットワーク第 5 回院生サミット （2015 年 7 月）
冨田 詩織 口頭発表賞
小森 悠平 優秀ポスター賞（126 演題中 2 位）
小山 篤 優秀ポスター賞（126 演題中 6 位）

日本薬学会 135 年会 （2015 年 4 月）
浅野 絵莉茄 優秀ポスター賞
久保 嘉一 優秀ポスター賞

第 64 回日本薬学会近畿支部総会 （2014 年 10 月）
曽根 千晶 ポスター賞
山田 翼 ポスター賞
竹田 悠人 ポスター賞

第 126 回日本薬理学会近畿部会 （2014 年 10 月）
山岨 大智 優秀発表賞

ガス状情報伝達物質の生理と病態生理に関する国際会議 （2014 年 9 月）
尾崎 友香 優秀発表賞（準優勝）

第 31 回和漢医薬学会学術大会 （2014 年 8 月）
尾関 快天 優秀発表賞
上村 健太朗 優秀発表賞

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

＜「選定時」に付された留意事項＞

抗がん剤の研究は、細胞増殖だけでなく、幹細胞や免疫的な方向にも進んでいることを認識しつつ、研究基盤を形成していただきたい。

＜「選定時」に付された留意事項への対応＞

対応策 1: 「幹細胞と増殖、分化シグナル・がん化の関わり、さらに代謝制御」について解析を行えるように研究体制を編成した。そのため、新たに赴任した岡田斉教授（医学部）がプロジェクトに参画し、研究課題 B,C に関わる研究テーマの推進を行った。岡田教授は、エピジェネティクスとがん化制御機構の関わりについて、幹細胞、マウス個体を用いて解析を進めている。

成果: 岡田教授は着任後、がん抑制遺伝子あるいはがん促進遺伝子と報告されているエピジェネティクス制御因子の中でヒストン脱メチル化酵素 KDM6A に着目し、これらの遺伝子が癌化制御に加えどの様な機序で代謝経路を制御し、それらががん細胞メタボリズムのリプログラミングにどの様に寄与するかを個体レベルで解析している。既に現在までに、腎臓癌や多発性骨髄腫など複数の癌における遺伝子変異の報告がある KDM6A 欠損幹細胞を作成・解析し、癌抑制遺伝子であるヒストン脱メチル化酵素 KDM6A がどの様に間葉系幹細胞の分化誘導時の代謝を制御するのかを明らかにし、その分子機序を含めて報告している。さらに、KDM6A は代謝制御の中心的役割を果たすことが明らかとなり、KDM6A によるがん細胞の代謝リプログラミング制御過程を理解する上で意義のある発見である（＊論文 244）。また、乳がん、前立腺癌等でがん促進遺伝子として機能する KDM4B の個体レベルでの不活性化により代謝が抑制されることを見出すなど（第 87 回日本生化学学会、第 74 回日本癌学会学術総会コアシンポジウム）、めざましい成果をあげつつある。これら一連の報告はがん代謝制御、癌幹細胞機能とエピジェネティクスとの密接な関連を強く示唆するものである。

対応策 2: 薬学総合研究所の森山准教授の研究エフォートとして、幹細胞を用いた分化制御機構の解析と代謝の関わりに、よりフォーカスするように采配した。

成果: がん幹細胞が維持生存する典型的な体内環境である低酸素環境下において、ゲフィチニブ抵抗性肺がん幹細胞が IGF1R pathway を介して増加する機構を解明した。さらにそのメカニズムの解析を進め、がん幹細胞の生存に関わる OCT4 がゲフィチニブ抵抗性を示す肺がん幹細胞の維持に中心的な役割を果たしていることを突き止めた。（＊論文 285,339）

さらに、がん（幹）細胞と同等な酸素環境領域と類似した環境にて存在する間葉系幹細胞が、低酸素状態で Notch シグナルを活性していることを見いだし、通常酸素培養状態より低酸素培養では、Notch シグナル依存的にグルコース消費量および乳酸産生量が顕著に増加していることを明らかにした（＊論文 338）.。これらの成果は癌幹細胞と代謝に関する OCT4 や Notch の役割を明らかにすると同時に、OCT4 の発現や機能制御を行うことが、抗がん剤耐性がん細胞への創薬ターゲットとなりうること、転移性の高いがん幹細胞の効果的な治療法の開発に有効であることを示唆している。

対応策 3: 薬学部中山教授の研究課題である「ケモカイン系を標的とした新規がん免疫療法の開発」は、免疫とがん増殖さらには、これらを標的としたがん治療法の創製に貢献するものである。ケモカインは免疫細胞の遊走制御因子であり、腫瘍に対する免疫応答においても重要な役割を担っている。本課題では、ケモカイン系を標的として免疫細胞を制御することによって新規がん免疫療法開発のための基礎情報を集積する。

成果: 薬学総合研究所森川教授との共同研究の成果として腫瘍免疫に関わるケモカインの阻害活性を有するネオリグナンの同定など、既に興味深い成果が出始めている（＊論文 117）。また、ケモカイン受容体 CCR4 は免疫抑制細胞である制御性 T 細胞（Treg）の主要な遊走制御因子であり、PD-1 や CTLA-4 とともに免疫チェックポイント分子として注目されている。従って、CCR4 を標的としたがん免疫療法の確立にむけては、腫瘍免疫における CCR4 の役割について明らかにする必要がある。

そこで、医学部皮膚科との共同研究で、CCR4 欠損マウスならびに CCR4 阻害剤を用いて、皮膚腫瘍である悪性黒色腫（メラノーマ）に対する腫瘍免疫における CCR4 の役割について検討した。その結果、CCR4 欠

法人番号	271017
プロジェクト番号	S1411037

損マウス（CCR4-KO)では WT よりメラノーマの腫瘍増殖が速いことが判明した。これらの結果は、CCR4 が腫瘍免疫活性化の有用な標的分子となる可能性を示している。一方、現在治験が行われている CCR4 阻害薬を用いた Treg 除去療法は、必ずしも腫瘍免疫の活性化にはつながらず、危険性を伴う可能性があることを示している（＊論文 281）。

対応策 4 薬学部益子教授らは、モノクローナル抗体探索、作成において傑出した技術を有し、数多くの特許と医薬品シーズの創製に成功している。今回その方向性として免疫チェックポイント分子阻害により、抗がん作用を発揮できる抗体医薬品、あるいは従来の化合物の抗がん作用を増強できるような抗体医薬品の創製に取り組んでいる。また、全く新しい免疫チェックポイント分子標的としてADORA2Aモノクローナル抗体の作成にも取り組んでいる。

成果： 抗 PD-1 mAb オプジーボの免疫チェックポイント阻害による制癌効果が注目されるが、益子らの研究室でも、PD-1 阻害が抗癌モノクローナル抗体の ADCC 活性を増強することを報告した。また、次世代の免疫チェックポイント分子 ADORA2A を認識する mAb 作製にも着手している。学会活動、新聞報道など、インパクトある成果が生み出されつつある。

学会 第 74 回日本癌学会学術集会（横浜）2015 年 10 月 8～10 日
1） Augmented anti-cancer therapeutic effect using antibodies to multiple target molecules with immune checkpoint blockade. Anti-tumor cytotoxic T cell response evoked by MHC class 1-restricted LAT1 peptides.
「複数標的分子に対する抗体と免疫チェックポイント分子阻害による治療効果の増強」 Subaru Shintani, Kazuma Terashima, Mamoru Tanaka, Hideki Yagi, Takashi Masuko

2） Analysis and immunization of cells and exosomes expressing GFP-fused ADORA2A.
Shiho Ueda, Kazuki Imai, Takuya Imaida, Akio Ohta, Takashi Masuko

新聞報道： 日経産業新聞 2015 年 11 月 5 日 がん研究最前線 免疫薬の効果高める

対応策 5 薬学部杉浦らは、免疫抑制薬として開発・臨床応用されている FTY720 および Rapamycin の抗がん作用に着目し、FTY720 と Rapamycin を介する増殖制御メカニズムと免疫応答のクロストーク制御の解析を開始した。

成果： ケミカルゲノミクスの手法を用いて FTY720 が ROS の産生を介してストレス応答 MAPK シグナルを活性化すること、さらに Rapamycin の抗癌作用を増強する遺伝子群を網羅的に同定し、Rapamycin と合成致死戦略の基盤を確立した。さらに、薬学部藤原教授らとの共同研究で、Rapamycin/TORC の作用経路の一つである翻訳制御に働く化合物の探索を開始した。（＊論文 290, 320）

＜「中間評価時」に付された留意事項＞

該当なし

＜「中間評価時」に付された留意事項への対応＞

該当なし

法人番号	271017A01
プロジェクト番号	S1411037

16 施設・装置・設備・研究費の支出状況（実績概要）　（千円）

年度・区分		支出額	内訳						
			法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他（　　）	備考
平成26年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	83,420	31,952	51,468					
	研究費	39,217	25,182	14,035					
平成27年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	0							
	研究費	46,312	32,507	13,805					
平成28年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	0							
	研究費	53,152	39,831	13,321					
平成29年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	0							
	研究費	54,086	36,797	17,289					
平成30年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	0							
	研究費	47,994	32,269	15,725					
総額	施設	0	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	0	
	設備	83,420	31,952	51,468	0	0	0	0	
	研究費	240,761	166,586	74,175	0	0	0	0	
総計		324,181	198,538	125,643	0	0	0	0	

法人番号	271017A01

17 施設・装置・設備の整備状況 （私学助成を受けたものはすべて記載してください。）

《施　設》（私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。）　（千円）

施設の名称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
薬学部 39号館	平成23年度	2443.4 m^2	36	##	−	−	−
薬学部 38号館	平成19年度	1607.18 m^2	11	##	−	−	−
薬学部 15号館	昭和34年度	182.5 m^2	2	33	−	−	−
医学部研究棟	昭和49年度	864 m^2	18	21	−	−	−
ゲノムセンター	平成26年度	78 m^2	2	11	−	−	−

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

0　㎡

《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）　（千円）

装置・設備の名称	整備年度	型　番	台　数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
（研究装置）							
MALDI−TOFMS	平成21年度	SHIMADZU BIOTECH AXIMA Resonance	1	h	73,500	36,750	私学助成
FACSAria Special Order System	平成27年度	650036M2	1	h	86,516	43,258	私学助成
（研究設備）							
高速液体クロマトグラフ質量分析計一式	平成20年度	SHIMADZU LCMS-2010EV	1	h	19,992	13,328	私学助成
共焦点レーザ走査型顕微鏡	平成22年度	FV10C-O-SET	1	h	10,500	6,338	私学助成
StepOnePlus™ Real-Time PCR Systems	平成23年度	4376600	1	h	5,500	0	医学部経費
LSRFortessa	平成24年度	649225C3	1	h	39,716	26,477	私学助成
次世代シーケンサーIon PGM	平成24年度	IonPGM 4462921	1	h	10,773	10,773	厚労科研
次世代シーケンサーIon Proton	平成24年度	IonProton 4476610	1	h	21,630	0	医学部経費
ベンチトップ型フーリエ変換質量分析計システム	平成25年度	Exactive Plus	1	h	39,900	26,600	私学助成
等温滴定型熱量計(ITC)	平成25年度	NANO ITC LV	1	h	14,962	9,975	私学助成
高感度トリプル四重極質量分析計	平成26年度	TSQ Endura	1式	h	35,559	21,939	私学助成
生体分子精製・相互作用解析システム	平成26年度	Biacore・AKTA	1式	h	24,645	15,206	私学助成
タンパク質多項目同時解析システム	平成26年度	Luminex 200xPONENTシステム 40-012J 他	1式	h	10,476	6,463	私学助成
多項目自動血球分析装（XT−1800i）	平成26年度	XT−1800i	1式	h	12,740	7,860	私学助成
（情報処理関係設備）		該当なし					

法人番号	271017A01

18 研究費の支出状況 （千円）

年度	平成 26 年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	25,336	メタボローム解析キット（１２検体）	995	
		ヌードマウス	286	
		その他	24,055	
通信運搬費	158	機材運搬費	158	
旅費交通費	150	成果発表及び情報収集	150	
報酬・委託料	454	シンポジウム講演および研究打ち合わせ謝金	454	
ソフトウェア費	3,069	蛋白質解析ソフトウェアMASCOT	2,700	
		解析ソフト MILLPLEX Analyst 5.1（1ライセンス）	369	
会議会合費	223	シンポジウム開催費	150	
		会議費	73	
雑支出	139	ｱﾌﾟﾀﾏｰ取得ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ代	59	
		ﾍﾌﾟﾁﾄﾞ特注代金	77	
		その他	3	
用品費	827	真空制御ユニット4台	460	
		ノートパソコン5台	286	
		その他	81	
計	30,356		30,356	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）	895	実験補助	893	時給950円、年間時間数940時間、実人数19人
		所定福利費	2	
教育研究経費支出	0		0	
計	895		895	
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品	4,738	微量分光計	1,404	
		CO2インキュベータ	756	
		その他	2,578	
図書	0		0	
計	4,738		4,738	
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント	2,015	研究補助	2,015	学内4人
ポスト・ドクター	1,213		1,213	学内1人
研究支援推進経費	0		0	
計	3,228		3,228	学内5人

法人番号	271017A01

（千円）

年　度	平成　27　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	22,853	(試薬)FBS	420	
		mTeSR1 （容量500mL）	359	
		その他	22,074	
通信運搬費	189	機材運搬費	189	
旅費交通費	387	成果発表及び情報収集	385	
		研究打合せ	2	
賃借料	1,198	オールインワン蛍光顕微鏡レンタル料	1,198	
保守費	3,690	分子間相互作用解析装置保守費	2,092	
		Luminex 200 xPONENT保守費	864	
		その他	734	
報酬・委託料	400	セミナーおよび研究打合せ謝金	400	
ソフトウェア費	3,127	マルチスタック撮影モジュールソフト	2,160	
		解析アプリケーション(BZ-X用)ソフト	702	
		その他	265	
会議会合費	19	セミナー開催費	19	
雑支出	1,520	タンパク質解析料	1,520	
小修繕費	180	修理費	180	
用品費	482	ニコン対物レンズ	138	
		Orion Star A121 pHメーターキット 一式	101	
		その他	243	
計	34,045		34,045	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）	289	実験補助	285	時給950円、年間時間数300時間、実人数15人
		所定福利費	4	
教育研究経費支出	0		0	
計	289		289	
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品	4,932	卓上NMRスペクトロメーター	2,992	
		CO2インキュベータ	758	
		その他	1,182	
図書	0		0	
計	4,932		4,932	
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント	1,846	研究補助	1,846	学内2人
ポスト・ドクター	3,639	研究補助	3,639	学内1人、外国1人
研究支援推進経費	1,561	研究補助	1,561	学内2人
計	7,046		7,046	学内5人、外国1人

法人番号	271017A01

（千円）

年　度	平成　28　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	22,212	Optima MAX用真空ポンプ（部品）	499	
		（試薬）Cnt-Prime, Epithelial Culture Medium	470	
		その他	21,243	
通信運搬費	1	受託依頼試料送付料	1	
旅費交通費	266	情報収集	266	
賃借料	2,157	オールインワン蛍光顕微鏡レンタル料	2,157	
保守費	3,066	質量分析システム保守費	2,202	
		Luminex 200 xPONENT保守費	864	
報酬・委託料	622	国際シンポジウム講演料	605	
		英文校正料	17	
ソフトウェア費	2,808	マルチスタックナビモジュール　ソフト	1,728	
		タイムラプスモジュール　ソフト	1,080	
会議会合費	312	国際シンポジウム開催費	312	
雑支出	2,104	動物実験解析料	810	
		組織免疫染色解析料	799	
		その他	495	
小修繕費	7	ピペットマンP-20修理費	7	
用品費	390	マルチシェーカー（シート振盪台付）	198	
		ツインアームLED	71	
		その他	121	
計	33,945		33,945	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）	0		0	
教育研究経費支出	0		0	
計	0		0	
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品	4,998	クリオスタット	2,500	
		超低温フリーザー	1,139	
		その他	1,359	
図書	0		0	
計	4,998		4,998	
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント	1,824	研究補助	1,824	学内2人
ポスト・ドクター	3,852	研究補助	3,852	学内1人
研究支援推進経費	8,533	研究補助	8,533	学内4人
計	14,209		14,209	学内7人

法人番号	271017A01

（千円）

年　度	平成　29　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	24,905	(試薬)CnT-Prime 3D Barrier Culture Medium 500mL	358	
		(試薬)FBS 500 ml	341	
		その他	24,206	
通信運搬費	5	研究サンプル送付に係る宅配便料	1	
		その他	4	
旅費交通費	770	情報収集	770	
賃借料	2,050	オールインワン蛍光顕微鏡レンタル料	2,050	
保守費	3,352	質量分析システム保守費	2,202	
		Luminex 200 xPONENT保守費	914	
		分子間相互作用解析装置保守費	236	
報酬・委託料	20	講演謝金	20	
ソフトウェア費	343	IPA Limited Concurrent License+ Advanced Analytics	343	
雑支出	1,547	組織免疫染色解析料	196	
		動物実験解析料	162	
		その他	1,189	
印刷複写費	136	研究成果ハイライト集印刷代	136	
小修繕費	54	ピペットマン修理代	43	
		S1 Pipet Fillter修理代	11	
用品費	62	上皿電子天秤	62	
計	33,244			
アルバイト関係支出				
人件費支出	638	実験補助		時給950円、年間時間数672時間、実人数22人
（兼務職員）	4	所定福利費		
教育研究経費支出				
計	642			
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品	4,960			
図書				
計	4,960			
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント	4,210			学内5人
ポスト・ドクター	4,072			学内1人
研究支援推進経費	6,958			学内3人
計	15,240			学内9人

法人番号	271017A01

（千円）

年　度	平成　30　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	20,327	(試薬)hTERT-HPNE	277	
		(試薬) Y-27632	273	
		その他	19,777	
通信運搬費	8	研究試料送付に係る宅配便料	8	
旅費交通費	1,058	情報収集	1,058	
賃借料	1,947	オールインワン蛍光顕微鏡レンタル料	1,947	
保守費	4,558	質量分析システム保守費	2,202	
		分子間相互作用解析装置保守費	1,442	
		Luminex 200 xPONENT保守費	914	
ソフトウェア費	2,676	オールインワン蛍光顕微鏡用解析ソフトウェア	2,246	
		IPA Limited Concurrent License＋Advanced Analytics	430	
会議会合費	519	研究成果シンポジウム経費	519	
雑支出	1,075	組織免疫染色解析料	1,075	
印刷複写費	104	論文別刷代	104	
小修繕費	139	微量紫外可視分光光度計修理費	130	
		リサーチ V 20-200uL 修理費	7	
		その他	2	
用品費	429	ノートパソコン	155	
		ベーシック天秤	137	
		その他	137	
計	32,840			
アルバイト関係支出				
人件費支出	790	実験補助		時給950円、年間時間数832時間、実人数28人
（兼務職員）	4	所定福利費		
教育研究経費支出				
計	794			
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品	263			
図書				
計	263			
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント	5,421			学内6人
ポスト・ドクター	0			
研究支援推進経費	8,676			学内4人
計	14,097			学内10人

＜添付資料１：研究者変更届＞

「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」研究者(変更)追加・辞退 届

1 学校法人名　近畿大学　2 大学名　近畿大学

3 選定年度　平成 26 年度　4 事業番号　S1411037

5 研究組織名　薬学部/薬学総合研究所/医学部

6 研究ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄ名　増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属・職名
杉浦 麗子	薬学部・教授

8 ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄ参加研究者数　19 名

9 研究者の変更状況

旧

プロジェクトにおける研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトにおける役割
漢方医学に学ぶ抗がん剤素材探索研究	薬学部・教授	松田秀秋	抗がん剤のシード化合物創製をめざした天然物由来エイジング素材の探索
抗がん効果を有する有用生物の選抜と育成	薬学部・教授	角谷晃司	有用生物の選抜、育成および培養技術の開発

↓

新

変更(就任)前の所属・職名	変更後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトにおける役割
名古屋市立大学・薬学部・教授	近畿大学・薬学部・教授	藤原俊伸	翻訳調節とがん化機構
トロント大学医学部 生物物理学講座 Associate Professor	近畿大学・医学部・教授	岡田 斉	エピジェネティクスとがん化機構

10 変更日　平成 28 年 7 月 1 日

11 変更理由

研究計画申請当初に参画者として記載されていた研究者（松田教授）が体調不良により研究を遂行することが困難となっております。
角谷教授は現在所属する薬学総合研究所が近畿大学新棟建設に伴い、移転を繰り返すため、頻繁な引っ越しとセットアップを繰り返す状況となり研究推進に貢献することが困難な状況であると判断され、辞退されました。
また、本研究プロジェクト採択時のコメントにおいて、「がんと免疫機構の関わり、ならびにがん幹細胞に関する取組み」を行うことに留意するよう通達があったため、新たに医学部と薬学部において着任し、傑出した業績を有し、かつコメントに関連する領域において研究推進可能と判断された二名の新任教授に参画いただくことといたしました。

12 変更に伴う影響及びその対応策

辞退者の研究領域に関しては、薬学総合研究所森川敏生教授が辞退者と同様に、「天然資源」を素材とした抗がんシーズ探索およびリード化合物の創製、有用生物の選抜という研究課題を推進しており、十分な業績を輩出していることにより、影響は最小限にとどめられていると判断されます。また、変更に伴い新たに参画した二名の新任教授は極めてアクティブな研究活動を推進しており、研究課題の推進に著しく貢献できると判断されます。

作成担当者連絡先 ： 氏名 杉浦 麗子 所属・役職 薬学部・教授 電話番号06-4307-3642

＜留意事項＞

1．本変更等届は、事業選定時の構想調書に記載された参加研究者の変更（追加・辞退を含む）について作成し、提出してください。また、変更後の研究者の研究プロジェクトに関連する過去５年間の主な研究業績を添付してください（様式自由）。

2．参加研究者の変更等はやむを得ない場合に限られます。

3．本変更等届のタイトルにおいて、変更・追加・辞退 のいずれかに〇を付してください。

4．「6 研究ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄ名」欄は、選定を受けた事業名を記載してください。１事業において複数の研究テーマを実施している場合は、該当するテーマ名まで記載してください。

近畿大学薬学部
生涯教育研修会

近畿大学薬学部
生涯教育研修会

トップページ
ご挨拶
プログラム
講演要旨
参加方法
認定単位について
アクセス
お問い合わせ
薬学部ホーム

平成28年度講演要旨

場所：近畿大学 39号館 3階 302講義室(メイン会場)、301講義室

（本年度より開始時間を15時00分に変更しました）

第１回 9月10日（土）15:00～18:10
テーマ：災害・救急

15：00-16：30
救急領域での薬剤師の使命
日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部　岩渕　聡　先生

救急医療では、重症度や救急度の高い患者に対して高度な医療の提供が必要とされ薬剤師の積極的な関与が求められている。救急医療を担う一員として、薬剤師が果たすべき役割や期待が年々大きくなるのに合わせて2011年に救急認定薬剤師が誕生した。一刻を争う救急医療の現場で薬剤師はどのような役割があり、何を期待されているのか。ＡＢＣＤアプローチから薬剤師的な視点を踏まえ概説したい。

16：40-18：10
災害医療における薬剤師
岐阜薬科大学　実践社会薬学研究室　林　秀樹　先生

2011年の東日本大震災においては、災害医療の現場で多くの薬剤師の活躍が注目された。薬剤師の災害医療に対する関心も高まり、各地で災害医療の研修会が開催され、本年の熊本地震においては、これらの研修を受けた多くの薬剤師が支援活動を行った。本研修会では、演者の災害医療に関する活動例を紹介し、災害医療において薬剤師が知っておくべき基本事項について解説する。

第２回 10月1日（土）15:00～18:10
テーマ：がん

15：00-16：30
近大から世界へ発信するがん研究　～酵母を用いた超基礎研究の成果を患者さんに届ける橋渡し研究をめざして～
近畿大学薬学部　分子医療・ゲノム創薬学研究室 杉浦　麗子　先生

がんは、昭和５６年より日本人の死因の第１位であり、年間３０万人以上の方が、がんで亡くなっています。がんの原因には様々なものがありますが、がん細胞の増殖に関わるシグナル伝達経路が遺伝子の突然変異などにより、常時活性化状態になることががんの発生や転移、悪性化に重要であることがわかってきました。私たちは、細胞の増殖に関わるシグナル伝達の仕組みが、種を超えて共通し

ていることに注目し、酵母を用いた基礎研究を行ってきました。その結果、ヒトの癌細胞の増殖を阻害できる化合物や、ヒトの癌の転移に劇的な影響を与える遺伝子を発見してきました。本日は、このような酵母を用いた基礎研究の臨床応用をめざした成果をご紹介します。

16：40-18：10
がん分子標的治療とコンパニオン診断薬
近畿大学医学部　ゲノム生物学教室　西尾　和人　先生

　がんは遺伝子の異常によりおこる疾患であり、種々のがん種においてドライバー遺伝子を有するがんに対してがん分子標的薬が使用されます。したがって、遺伝子診断と抗がん薬がペアーとなり、最適化医療がすすめられるようになってきました。このことをコンパニオン診断とよびます。したがって、薬剤師におかれましても分子生物学、生物学などの基礎的な知識も必要な時代になってきました。本発表では、がんコンパニオン診断に必要な基礎的知識について概説します。

第３回 11月12日（土）15:00～18:10
テーマ：トピックス

15：00-16：30
不妊診療の基礎知識
関西医科大学　産科学・婦人科学講座　岡田　英孝　先生

　近年、不妊診療において体外受精・顕微授精・胚凍結などの生殖補助技術（ART）の導入により、それまで全く妊娠を望めなかった多くの不妊カップルに福音がもたらされた。わが国では、女性の晩婚化と挙児希望の高齢化など社会的要因により、ARTによる出生児は今後益々増えると予想される。本講演では、わが国におけるARTの現況を踏まえて、不妊診療の実際について紹介したい。

16：40-18：10
がん薬物療法における薬物トランスポーターの役割
滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部　寺田　祐智　先生

　薬物トランスポーターは、生体内に投与された薬物の吸収・分布・排泄を制御している膜タンパク質です。近年、薬物トランスポーターが、抗がん薬の有効性や安全性に関与しているというエビデンスが集積し、個別化がん薬物療法のキー分子として注目されています。講演では、薬物トランスポーターの基本的事項を解説しながら、がん薬物療法における薬物トランスポーターの役割について、最新のトピックスを紹介する予定です。

>

KINDAI UNIVERSITY

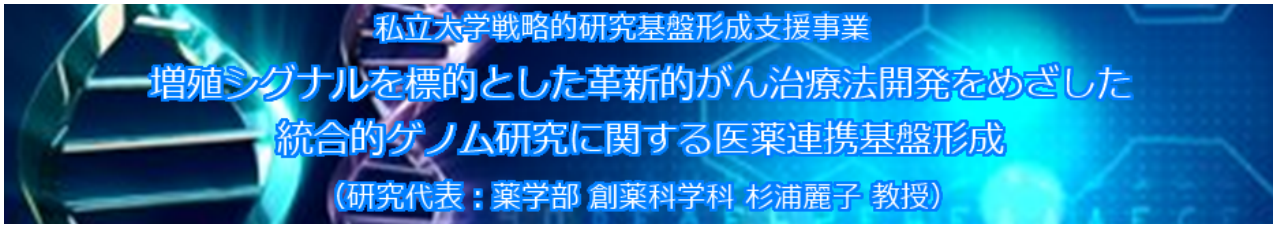
近畿大学ホーム ｜ 学部・大学院一覧 ｜ English

近畿大学薬学部・薬学研究科

医療薬学科／創薬科学科 KINDAI UNIVERSITY Faculty of Pharmacy

ホーム ｜ お問い合わせ ｜ 交通アクセス ｜ 資料請求 ｜ English

サイト内検索 検索



セミナー・シンポジウム

第12回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス ＆ 革新がんゲノム国際シンポジウム(成果発表会を兼ねる)

日時：平成28年10月27日（木）～30日（日）
会場：近畿大学東大阪キャンパス 11月ホール 大ホール
講師：Michel Tremblay博士（McGill大学）
佐谷 秀行 博士（慶應義塾大学）
Mathieu Bollen (University of Leuven, Belgium)、他
詳細はこちらの要旨集をご覧ください。

生涯教育研修会（一般公開）

日時：平成28年10月1日（土）15:00～18:00
講師：杉浦 麗子 博士（近畿大学 薬学部 教授）
「近大から世界へ発信するがん研究 ～酵母を用いた超基礎研究の成果を患者さんに届ける橋渡し研究をめざして～」
西尾 和人 博士（近畿大学 医学部 教授）
「がん分子標的治療とコンパニオン診断薬」
詳細はこちらをご覧ください。

第五回 未来創薬医療イノベーションセミナー

日時：平成28年7月12日（火）16:30～17:30
会場：39号館4階403演習室
講師：吉田 優 博士（神戸大学 大学院医学研究科）
「メタボロミクスによる医学薬学研究」
詳細はこちらのポスターをご覧ください。

生化学研究室主催オープンセミナー（本事業共催）

日時：平成28年6月24日（金）16:00 ～ 17:30
会場：近畿大学東大阪キャンパス 39号館 402教室（401教室より変更）
講師：Dr. Kent Duncan(Center for Molecular Neurobiology Hamburg)
「The RNA-binding protein Pumilio-2 modulates memory in mice」
詳細はこちらのポスターをご覧ください。

第四回 未来創薬医療イノベーションセミナー

日時：平成28年3月24日（木）14:00 ～ 15:30
会場：近畿大学東大阪キャンパス 39号館 501教室
講師：Dr. Gerald W. Zamponi(Calgary大学)
「Molecular physiology of Pain: from calcium channels to optogenetics」
（痛みの分子生理学：カルシウムチャネルからオプトジェネティクスまで）

教育・研究
- 戦略的研究基盤形成支援事業
- NEWS一覧
- 研究目的
- 研究実施体制
- 研究成果
- セミナー等
- リンク

詳細はこちらのポスターをご覧ください。

未来創薬医療イノベーションシンポジウム

日時：平成27年11月30日（月）13:00 ～ 17:30
会場：近畿大学東大阪キャンパス 39号館 202教室

特別講演：山本 雅 教授(沖縄科学技術大学院大学)
「エネルギー代謝と CCR4-NOT 依存的mRNA分解」
詳細はこちらのポスターをご覧ください。

第三回 未来創薬医療イノベーションセミナー

日時：平成27年11月27日（金）13:10 ～ 14:40
会場：近畿大学東大阪キャンパス 39号館 201教室

講師：中村 義一 博士(東京大学、株式会社リボミック)
「分子擬態の発見からRNA創薬ビジネスへ」
詳細はこちらのポスターをご覧ください。

第二回 未来創薬医療イノベーションセミナー

日時：平成27年9月26日（土）16:30 ～ 18:00
会場：近畿大学東大阪キャンパス 39号館 503教室

講師：川田 学 博士(公益財団法人微生物科学研究会)
「低分子化合物によるがん－間質相互作用を介したがんの抑制」
詳細はこちらのポスターをご覧ください。

第一回 未来創薬医療イノベーションセミナー

日時：平成27年7月11日（土）15:00 ～ 16:30
会場：近畿大学東大阪キャンパス 39号館 303教室

講師：塚原 克平 博士(エーザイ株式会社)
「創薬のコンテクスト」
詳細はこちらのポスターをご覧ください。

平成26年度成果報告会

日時：平成27年3月31日（火） 午後1時～午後6時
会場：近畿大学薬学部 39号館 501教室

キックオフシンポジウム

日時：平成27年3月24日（火） 午後1時～午後5時
会場：近畿大学本部キャンパスB館多目的利用室10階

シンポジスト：Dr. Dieter Wolf（Sanford大学）、仲野 徹教授（大阪大学）、杉浦 麗子 教授（近畿大学）、西尾和人教授（近畿大学）
プログラムはこちらのPDFをご覧ください。

ページトップへ戻る

学部・大学院紹介
薬学部
薬学研究科
学部トピックス
フォトアルバム
自己点検・自己評価の公開
学科・専攻
医療薬学科＜6年制＞
創薬科学科＜4年制＞
薬科学専攻＜博士前期課程＞
薬科学専攻＜博士後期課程＞
薬学専攻博士課程

教育・研究
研究室紹介
教育支援
研究・プロジェクト
長期実務実習
関連施設
国家試験合格状況
学生生活
学生・生活支援
教育・研究支援
資格・就職支援

在学生専用メニュー
マイキャンパスプラン
E-Learning
Kindai Mail
UNIVERSAL PASSPORT
入試案内
入試情報サイト
受験生向けイベント
受験生のためのQ&A

近畿大学薬学部事務部

› 交通アクセス
› お問い合わせ
› 資料請求

〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1
TEL(06)4307-3058 FAX(06)6730-1394
E-mail:yaku-kym@itp.kindai.ac.jp

近畿大学

©Kindai University All rights reserved.
このウェブサイトの内容の無断転載・複製を禁じます。

近畿大学にて国際シンポジウムを開催します！
高校生を対象としたopen campusも同時開催！



第12回プロテインホスファターゼ/革新がんゲノム合同国際カンファレンス

近畿大学では、大学発の画期的ながん研究の成果を患者さんに贈り届ける研究を行っています。
（革新がんゲノムプロジェクト：代表 薬学部創薬科学科杉浦麗子）
今回、国際学会の一部を高校生にも体験していただくために、オープンキャンパス（学会聴講、創薬実験、ミニ講義、進路指導）を同時開催いたします。
近大の学生や海外の研究者と身近に語れる
素晴らしいチャンスです！

ATTENTION!!

近畿大学　創薬科学科学生、
大学院生、若手教員も研究成果を発表！

会期：2016年10月29日（土）
会場：近畿大学　東大阪キャンパス11月ホール（大ホール）

タイムテーブル

<table>
<tr><th></th><th colspan="2"><3日目> 10月29日(土)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>高校生《午前の部》</td></tr>
<tr><td>9:00</td><td rowspan="3">シンポジウム5
がんの分子基盤

Dr. Zhenghe Wang(米国)25

近藤 豊 先生（名市大）25
岡田 斉 先生（近大）20
Dr. Benjamin Neel (米国)30

9:00～10:40</td><td>【聴講】シンポジウム5
がんの分子基盤</td></tr>
<tr><td>10:00</td><td>体験program①
「身近な薬品を使って癌細胞をやっつけろ！」
9:30～(40分)
20名
10:20～(40分)
20名

体験program②
『高品質な薬をプロデュース！』
9:30～(40分)
20名
10:20～(40分)
20名</td></tr>
<tr><td>11:00</td><td>【聴講】ポスターショートトーク(英語 3分/1演題)
近大創薬科学科学生、大学院生 他 (偶数)
11:00～11:30</td></tr>
<tr><td rowspan="2">12:00</td><td rowspan="2">ポスター発表
(偶数)
11:30～12:30
近大創薬科学科学生、大学院生 他</td><td>ポスター見学、進学相談
11:30～12:00</td></tr>
<tr><td>模擬講義(杉浦 麗子 教授)
「ゲノム科学は創薬と医療の夢の架け橋」
12:00～12:30</td></tr>
<tr><td>13:00</td><td>昼食
(ポスター発表/海外演者と交流)
12:30～13:30
近大創薬科学科学生、
大学院生・高校生 他</td><td></td></tr>
<tr><td>14:00</td><td rowspan="3">シンポジウム6
-がんの治療戦略-

杉浦 麗子 先生(近大)25
Dr. Tzu-Ching Meng (台湾) 25
石濱 泰 先生（京都大学）25
中馬 吉郎 先生（新潟大） 15
Dr. Nicholas Tonks (米国)30

13:30～15:30</td><td>高校生《午後の部》</td></tr>
<tr><td>15:00</td><td>【聴講】シンポジウム6
-がんの治療戦略-</td></tr>
<tr><td>16:00</td><td>体験program①
「身近な薬品を使って癌細胞をやっつけろ！」
14:30～(40分)
20名
15:10～(40分)
20名

体験program②
『高品質な薬をプロデュース！』
14:30～(40分)
20名
15:10～(40分)
20名</td></tr>
<tr><td>17:00</td><td>コーヒーブレイク
15:30～16:00</td><td></td></tr>
<tr><td>18:00</td><td rowspan="2">若手研究者口頭発表2
-シグナリングと癌-
神田 勇輝（近大6年生）
佐藤 亮介 先生（近大）
深尾 亜喜良 先生(近大)
Dr. Deepa （台湾）
松尾 一彦 先生（近大）
今田 慎也（神戸大的崎研）
16:00～17:00</td><td rowspan="2">【聴講】若手研究者口頭発表2
-シグナリングと癌-
神田 勇輝（学部6年生）</td></tr>
<tr><td>19:00</td><td>ポスター見学
進学相談
模擬講義（仲西 功 教授）
「スパコンでお薬をデザインする！」
16:20～17:20</td></tr>
<tr><td>20:00</td><td>コーヒーブレイク
17:00～17:20

特別講演
17:20～18:10
佐谷 秀行 先生（慶應）

懇親会
副学長 細井 美彦 先生 御挨拶
18:30～20:30</td><td></td></tr>
</table>

＜ 添付資料３：Cell 編集長のメッセージ ＞

Cell 編集長 Emilie Marcus 氏のメッセージ

2017 年 5 月 24 日、Cell 編集長 Emilie Marcus 氏によるサイト visit において、本プロジェクトの研究成果を紹介。

Marcus 編集長より。「近畿大学で大変 exciting な研究が行われていることを知り、とても感激しています。戦略プロジェクトにおいて発見された新しいがん治療法がゲノム医療の進歩をもたらすことを確信しています。」との賞賛のメッセージを頂いた。



前列左より杉浦麗子教授、Emilie Marcus 博士、塩崎均前学長、村岡修前副学長

Dear Reiko,

My sincerest thanks for organizing such a stimulating conference and for being such gracious hosts during my visit to Kindai for the twelfth International Conference on Protein Phosphatases.

The meeting offered excellent opportunities for me to meet some japanese colleagues for the first time (for example Drs. Mochida and Maeda) and to renew acquaintances with others (for example Dr.s Sugiura and Toda). The representation of work on phosphatases and cancer signaling from across Japan was impressive, and the mix of topics presented at the meeting including work on mammalian and yeast cells was fascinating. Finally, I have to compliment you on your efforts to present the work of young scientists. The short presentations and poster presentations represented well the enthusiasm that these students have for research and were an important opportunity for these scientists to present their work in English to an international audience.

Overall this was an experience I will never forget, and I look forward to meeting with you again.

Sincerely,
Martha

Martha S. Cyert
Professor, Department of Biology
Thomas W. and Susan B. Ford University Fellow in Undergraduate Education

Stanford University
Stanford, CA 94305-5020

Dear Prof. Sugiura:

It was and honor and a privilege to participate in ICPP12 at Kindai University.

This conference has a distinguished history, with a foundation of pioneering work done in Japan on protein phosphatases, dating back to the 1970's

This year the ICPP12 brought together leaders in this field from USA, Europe, Taiwan, Singapore, Israel -- interspersing their lectures with oral reports from scientists across Japan.
The quality of the lectures was outstanding, and they stimulated many questions and discussions that continued during coffee breaks and poster sessions.

As an organizer you have many reasons to be proud of the high quality science, and the excellent poster sessions that were well-attended, and involved younger faculty and students.
The presentations by Kindai University students, and other Japanese students, showcased work in progress, and hopefully is an indication of more results to come.

As a group, your international speakers were very impressed by Kindai University and will surely spread the word among their professional colleagues.
The Kindai blue fin tuna was especially amazing ...and delicious!

Many thanks for all your efforts in organizing ICPP12

Sincerely,

David L. Brautigan, Ph.D.
F. Palmer Weber Medical Research Professor
Center for Cell Signaling
Department of Microbiology, Immunology & Cancer Biology
University of Virginia School of Medicine

Dear Reiko,

‘The ICPP12 conference on protein phosphatases at Kindai University, organized as a joined meeting with the International Symposium on Innovative Research for Genome-based Drug Discovery and Cancer Therapeutics, was an unforgettable event: the science was excellent, the environment was very stimulating and the organization was impeccable. The quality of the talks was outstanding, with lots of opportunities to discuss the data and talk with the speakers afterwards. It was also most enjoyable to meet the next generation of Japanese scientists and see them in full action. In fact, it was a great idea to give the younger scientists an opportunity to present their data orally and organize the poster sessions such that each had at least one detailed discussion with a foreign speaker. I also enjoyed the great Japanese hospitality, with the Kindai Bluefin-tuna party as the max. Congratulations to the organizers for their impeccable work and great hospitality.’

Best regards,
Mathieu Bollen

Laboratory of Biosignaling & Therapeutics
Department of Cellular and Molecular Medicine
Campus Gasthuisberg, O&N1/ Box 901
Herestraat 49
B-3000 Leuven
Belgium
Mathieu Bollen
www.med.kuleuven.be/LBT

Dear Reiko,

Thanks very much once again for the kind invitation. It was a great pleasure to be able to participate in ICPP12 and to experience your very kind hospitality.

As I said at the conference dinner, a major strength of the conference was the emphasis on young people and the presentations (both posters and talks) by the junior scientists. Although there were language difficulties in some of these exchanges, the most important thing was the active participation of the students. Clearly, they had worked extremely hard on their presentations, they were very well prepared and the science was very good too. Over here, there are concerns about young people staying away from scientific research – it would appear that you have a strong group of new students coming through the system in Japan. Congratulations!

I thought that another strength was the emphasis on new ideas/approaches to therapeutic development. I think that academia will play an important role going forward in driving new ideas in this area, and forums such as your conference that facilitate exchanges of ideas on therapeutic development are essential.

Many thanks once again and best wishes

Nick

Nicholas Tonks
Cold Spring Harbor Laboratory, USA

Dear Reiko,
Many, many thanks to you and to your colleagues for having organized the wonderful ICPP12 meeting. It was a great opportunity to become exposed to the Japanese phosphatase community and to their science. It was especially heart-warming to see the younger students and scientists who participated as well.
I would also like to thank you for the impeccable organization of the meeting. I felt very welcome, and your warm and gracious hospitality was second to none.
I wish for you that you will be able to take a well-deserved rest after this event! I do hope to be able to return to Japan in the future,
All the best and kind regards,
Ari

Ari Elson, PhD
Incumbent of the Marshall and Renette Ezralow Chair
Department of Molecular Genetics
The Weizmann Institute of Science
Rehovot 76100
Israel

Dear Reiko,

I also want to say thank you—for everything you have done and every sweet memory in our minds. ICPP12 was brilliant! You are so much appreciated by the phosphatase community not only in Japan but also overseas.

As everyone pointed out, the talks delivered by young investigators (both 3 min and 10 min talks) in the conference program were a great success. This arrangement provided a great opportunity for them to organize their projects and to learn how to tell the story. I believe that all of them did excellent preparation. Even though some couldn't answer questions well, they certainly learned more from such unique experience.

Again thank you so much. I wish that you can relax a bit for a couple of days!

It was a great chat with you on Sunday at the dinner. I am truly impressed by the extraordinary life experience of you!

All the best,

Tzu-Ching
Tzu-Ching Meng
Academia Sinica, Taipei

Dear Reiko,

I am back in New York now, and throughout the long trip home, I was thinking about how good the meeting was. The presentations were almost uniformly excellent, and the opportunity for interaction was strong. Of course, the hospitality was first rate. I always enjoy my trips to Japan, and this was no exception. You and Toshio did an outstanding job organizing the meeting, and both of you should be proud of what you accomplished. I hope that you actually have a few days to decompress and relax, and look forward to the next ICP.

Thanks again for all that you did. BN

Benjamin Neel (*Perlmutter Cancer Center, USA*)

Dear Reiko,

Thank you again for inviting me to the meeting! I would like to commend both of you for your excellent leadership and organization effort that made the meeting a huge success. I enjoyed very much all the talks at the meeting, especially the young investigators' talks. I am gratified to see that so many young people are interested in phosphatase research.

I deeply appreciate your hospitality and the support from Kindai University and the Nara Women's University! The home grown tuna was very impressive.

Best regards,

John
Zhenghe John Wang
Professor
Department of Genetics and Genome Sciences
Case Western Reserve University

Co-leader, Cancer Genetics Program
Case Comprehensive Cancer Center

Dear Reiko and Toshio

Many thanks for an excellent conference, I enjoyed my time tremendously. The scientific program was impressive and social activities every night and trip to Nara were very memorable. I was very pleased to see young scientists present their work in short oral presentations and to realize that the conference had an impact on them. One of the students (who went with us for dinner at Nara) said that she decided to do her PhD after attending the conference.

Thank you again for a great conference and for all your efforts and attention to details. I look forward to seeing you in the near future.

Sincerely

Fawaz

Fawaz G. Haj M.Sc., D.Phil.
Professor
Departments of Nutrition and Internal Medicine
Co-Director, Endocrinology and Metabolism Core, NMMPC
University of California Davis
3135 Meyer Hall, One Shields Avenue
Davis, CA 95616
http://hajlab.ucdavis.edu/

Ⅱ．研究基盤形成

医薬連携ゲノム研究 ・ 産学連携 ・ 若手人材育成の拠点形成

研究組織

本研究プロジェクトを推進するにあたり、「近畿大学における薬学部と医学部の連携組織」を形成した。ゲノム科学研究に関する統合的研究拠点を形成する目的で、薬学部「分子医療・ゲノム創薬学研究室」と医学部「ゲノム生物学研究室」が各学部のハブとなり、医薬連携研究を推進した。

本研究全体の推進と統括は、プロジェクトリーダーである薬学部教授・杉浦麗子が務めた。杉浦は、以下に述べる三つの研究チームの研究推進を統括するとともに、「医薬連携・産学連携研究の活性化」、「若手研究者/大学院生・人材育成」を目的として本事業主催/共催の学会、シンポジウム、セミナー、講演会、アウトリーチ活動等をオーガナイズした。研究組織として、薬学部・薬学総合研究所の 15 研究室、医学部の 4 研究室の代表研究者が結集し、「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発」「癌増殖シグナル制御機構の解析と癌メタボリズム解析」「臨床評価・解析:臨床腫瘍検体を用いた個別化医療」の三チームを結成した。各チームは互いに密接な連携を保ちつつ、最終研究目標である「増殖シグナルの制御機構を明らかにし、革新的ながん治療法開発」に向けて共同研究を推進した。



インフラ基盤整備

インフラ基盤整備の観点から、ゲノム解析研究拠点である「ゲノムセンター」が医薬連携ゲノム科学研究の基盤研究施設の一つとして設立された。また、次世代シークエンサー（NGS）をはじめとするゲノム解析機器に加え、本プロジェクトで導入・整備された「生体分子精製・相互作用解析システム」（標的タンパク質に対するリガンド探索と結合親和性の解析）、「タンパク質多項目同時測定システム(マルチプレックスアッセイシステム Luminex 200x)」（シード化合物のがん細胞に対する遺伝子発現情報、シグナル伝達情報の解析）、「多項目自動血球数装置(XT-1800i)」（末梢血マクロファージ数計数）、「薬物動態・解析システム(TSQ Endura システム)」（細胞内及びヒト体液中における生体分子の定量解析）などの機器、設備が薬学部、薬学総合研究所、医学部に設置されることにより、「臨床検体を用いたがん関連遺伝子のゲノム解析」、「創薬シーズの評価」、「コンパニオン病理診断」、「がん分子標的のシグナル解析」等、最先端のゲノム研究を迅速に推進できる研究体制が構築された。

「ゲノムセンター（センター長　西尾教授）」では、臓器横断的な臨床検体の収集と遺伝子・ゲノム解析を推進し、腫瘍組織検体のバンキングシステムの構築、クリニカルシーケンスにより取得した遺伝子変異情報のデータバンキング、薬学部により見出された創薬シーズの評価・検証、がん分子標的薬の POC 解析、コンパニオン診断等に関する最先端ゲノム研究の推進を行った。これにより、医薬連携ゲノム研究のインフラ基盤が構築、整備されるとともに、新たながん治療法の開発や臨床試験をめざした創薬・医療シーズ育成、ゲノム医療実装の基盤が確立された。

本研究プロジェクトで雇用した「博士研究員」「Research Assistant」等の研究支援者や大学院生は本研究の推進に大きな役割を担った。特に、ヒト腫瘍検体の一元的な管理と利活用については、腫瘍組織および核酸の品質管理が、遺伝子解析にとって重要であり、本プロジェクトにより研究支援者として雇用した「病理検体管理者」による一元的な管理体制が、基盤整備において重要な貢献をした。また、シード化合物をリードへと育成するプロセスや、化合物の標的分子の同定、機能解析、細胞内シグナル伝達経路の解析、化合物、抗体医薬品の POC などのプロセスにおいても、本プロジェクトで雇用した「博士研究員」「研究支援者」が、クオリティーの高い研究成果の輩出に貢献した。

本研究では、基盤整備を軸に、薬学部と医学部の連携によるトランスレーショナル研究（橋渡し研究）の展開を推進した。本プロジェクトの特徴である、医薬連携により、今後共同研究が密に、効率的にすすめられる体制が確立されたことは、大きな意義を持つ。インフラ整備に基づき、医薬連携研究が活性化し、バイオバンクによる臨床サンプルの収集と利活用により、貴重なシーズ探索と POC 研究が展開されることとなり、対象がん種も広がることで、研究領域の拡大が副次的効果として得られた。今後今回のアプローチで検出されたシーズや標的分子などを対象とする、治療および診断シーズとして一層の発展を行う上でも、今回形成された研究拠点基盤は多大なる貢献を行うことが期待される。

産学連携の成果

これらの研究を推進した成果として、多大なる産学連携の成果も生み出すことができた。具体的には、ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究として、株式会社島津製作所（Microchip lectin affinity electrophoresis（MLAE）法の開発）、株式会社ピエラス（抗加齢に資する食品の開発研究、抗がん抗体医薬品の開発研究） 、株式会社日立ハイテクノロジーズ（ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究）、 Eli Lilly and Company（ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究）、Thermo Fisher Scienticfic（ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究）、Boehringer Ingelheim（ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究）、大塚製薬（ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究）、第一三共株式会社（ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究）、東レ株式会社（ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究）、アステラス製薬（ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究）、QIAGEN（ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究、ロッシュダイアグノスティックス社： ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究）、AstraZeneca 社（EGFR T790M 陽性進行 NSCLC 患者におけるオシメルチニブの有効性を評価するための第 II 相試験）、第一三共株式会社（anti-human LAT-1 抗体のカニクイザルの LAT-1 への種交差性の検討）、JSR 株式会社（抗体ビーズ（CD44v9 キャプチャービーズ）の評価）、田辺三菱製薬株式会社（CD98 と IL-32 の相互作用および機能解析）、 第一三共株式会社（新規の抗 LAT1 抗体の取得）、第一三共株式会社（Patritumab のアフィニティーに及ぼす抗 HER1 または抗 HER2 の影響）、ナットーファーム株式会社（「納豆菌酵素発酵エキスと米乳酸菌発酵エキス【純・酵】じゅん・もと」の製品化）の企業と共同研究および受委託研究を実施した。以上より産官学連携による、橋渡し研究への基盤が形成された。

今後の産学連携のさらなる展開

近畿大学では、総合大学のスケールメリットを活かし、大学ガバナンスのもと、「オープンイノベーションの創成を目指した全学横断型研究プロジェクト」として、産学連携や産学協働の深化によるイノベーション創成を進めており、その取り組みの基盤となるために、学際的研究領域として 5 つ研究分野（クラスター）が設定されている。各研究クラスターでは、学問領域を超えて全学横断型の共同研究を推進する集合体である研究プロジェクト（コア）を形成して、先進的な研究成果をあげている。本研究プロジェクトの成果は、「がんゲノム医療の実装と遺伝性疾患の責任遺伝子探索・創薬から予防までのトータルケアー」「健康・長寿に資する機能分子の高性能分析装置を用いた測定および構造解析」二つのコアにおいて、関係研究協力者とともにプロジェクトを展開していく予定である。

ゲノム産業で活躍できる人材育成拠点へ

日本初「近大クリニカルシーケンス」: 基盤整備されたゲノムセンターにて、個々のがん患者から同意を得て、腫瘍検体の次世代シーケンサーを用いたがんの遺伝子解析を実施し、その結果により、治療方針を決定するクリニカルシーケンスを開始した。このアプローチは近大クリニカルシーケンスと呼ばれ、in house としては、わが国初であり、そのシステムを利用する、AMED「がんの個別化医療の実用化に向けた解析・診断システムの構築研究」として採択され、Clinical Sequence チームを構成する多職種の若手人材育成備体制の整備の前線ラボとして機能するとともに、全国のがん拠点病院におけるゲノム医療の実装のための人材育成に貢献した。これらのゲノム医療に関する取り組みは、高く評価され、平成 29 年度研究拠点形成費等補助金事業「多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン」に採択された。近畿大学がその中核機関となり、薬学部、医学部、理工学部の連携により「ゲノム医療」の実用化に向けて、遺伝カウンセリング体制やゲノム研究の推進及びこれらに係る人材養成を推進している。本プロジェクトによるゲノム医療タスクフォースでは、連携５大学病院との共同研究として、近畿大学ゲノムセンターが中心となり、クリニカルシークエンスを実施し、実践に基づく人材育成を行っている。

国際交流、学術協定を通したグローバルに活躍できる人材育成

本プロジェクトを遂行するプロセスで、薬学部、医学部の多くの若手研究者、ならびに大学院生、学部学生のめざましい活躍があった。特に本プロジェクトでは国内外の研究者を招待してのセミナー、および国際シンポジウムを数多く開催したが、それらのシンポジウムにおいて、大学院生、学部生が英語を駆使した研究成果の発表と、海外研究者との活発な交流を行ったことは特筆に値する。

近畿大学・大学院研究科はアドミッションポリシー、ディプロマポリシー、カリキュラムポリシーに「グローバルに活躍できる人材の育成」を掲げているが、科学の世界でグローバルに活躍することの喜びと楽しみを共有、体験する貴重な機会となった。海外の研究者からの手紙や評価においても、学生の活躍と研究レベルは絶賛されている。さらに、本プロジェクトに参画した若手教員の受賞 15 件、学部学生・大学院生の各賞受賞が 55 件にのぼるなど、本プロジェクトの目標の一つである「若手研究者の育成」が十分に達成されていることが明らかになった。 ［参照：Ⅳ.研究成果トピックス（各種受賞）］。

国際交流の観点からは、本プロジェクトにおける共同研究を通して、McGuill 大学、中国厦門大学との国際学術協定を締結し、近畿大学の学生の留学支援や国際的な活動の支援を行い、グローバル化に貢献した。さらに、University College Cork と近大間の学術交流、学生の交換留学の提案、さらにアイルランドと日本の産学連携プロジェクトの提案があった。プロジェクトリーダーの杉浦は、駐日アイルランド Paul Kabanaugh 大使官邸に招聘され、アイルランド産業開発庁所長、Ireland Enterprise 所長，アイルランド大使館経済カウンセラー等

の臨席のもと、本プロジェクトの成果について説明し、その学術的意義、臨床的な重要性、産業価値等について説明した。アイルランド産業開発庁所長より、「近畿大学は、革新的ながん治療につながる素晴らしい成果を輩出している。是非とも産官学連携で、近大と UCC の間でのプロジェクトとして発展させていただきたい。」とコメントを頂いた。現在、具体的な取り組みについて議論を重ねている。 ［参照：IV.研究成果トピックス（学術交流）］

Ⅲ．成果報告



増殖シグナル制御機構の解明と革新的がん治療法の開発

杉浦 麗子（薬学部/薬学総合研究所・教授）

■ 研究目的

「癌遺伝子中毒：Oncogene addiction」を利用した独創的なゲノム創薬アプローチにより、分子標的治療薬の魅力的なターゲットである ERK MAPK シグナル伝達経路の研究を行っている。PKC/MAPK シグナル伝達経路は酵母から高等生物まで高度に保存されていること、ERK の過剰な活性が癌化や転移のメカニズムと密接に関わることから、モデル生物である分裂酵母、培養細胞、疾患モデルマウスを駆使することにより、ゲノムレベルから個体レベルまで、増殖シグナルとその病態への理解、がん治療法の開発をめざした研究を展開している。

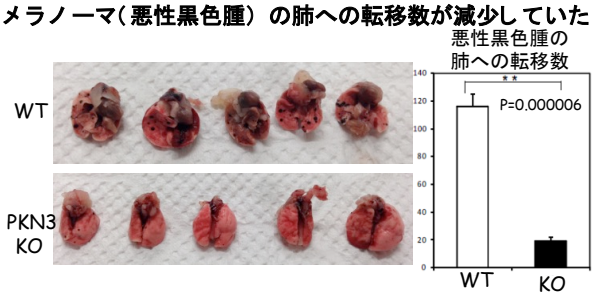
■ 研究成果の概要

増殖シグナル制御機構は、進化的に高度に保存された細胞内情報伝達機構であり、その制御メカニズムの解明は癌化や転移の分子機構の理解に直結するのみならず、革新的がん治療法開発の礎となる。特に PKC/ERK シグナル伝達経路は「癌細胞のアキレス腱」とも呼ばれ、細胞増殖・転移の制御に関わるとともに、多くの臨床腫瘍検体において ERK の上流活性化因子である MEK (MAPKK)や Raf (MAPKKK)、Ras、EGFR の過剰発現や活性化変異が報告されていることからも、抗がん薬創製の標的としても注目されている。本研究課題では、**「増殖シグナル制御機構の解明」**を目的として、杉浦の確立した「独自の遺伝学的手法」を駆使することにより、ERK MAPK シグナル制御因子、標的因子を数多く同定し、その機能解析を通して、「RNA 顆粒の増殖シグナル制御拠点（ハブ）としての役割」など、細胞増殖の制御に関わる普遍的かつ革新的な分子機構を提唱した。さらに、上記の手法で同定した ERK MAPK シグナル活性化制御因子である PKN1, PKN3 欠損マウスの作成と機能解析を通して、ERK の活性化因子のがん転移における役割の発見など、**「革新的ながん治療法」**に直結する成果を得た。さらに、「癌遺伝子中毒：Oncogene addiction」を利用したケミカルゲノミクスを展開し、ERK が活性化しているがん細胞選択的に抗腫瘍効果を発揮する画期的な化合物である ACA-28 を同定し、これまでのがん治療を覆す「ERK 依存的細胞死」を誘導する革新的ながん治療のコンセプトを提唱した。さらに、数多くの国内、国外シンポジウムのオーガナイザーを務め、本研究の成果を対外的に発信するとともに、海外トップ大学、国内研究機関との学術協定締結などの国際・学術交流、人材育成を通して、医薬連携の基盤形成に貢献した。

・Protein Kinase C ファミリーPKN のがん転移における役割の発見と創薬標的としての提唱

ERK の上流活性化因子である PKC (Protein kinase C)と高い相同性を示す Protein Kinase N3（PKN3）ノックアウトマウスを世界で初めて作成した。Protein Kinase N3(PKN3)は増殖/生存シグナルを司る ERK/AKT の上流で機能し、発がんに関わることが報告されていたが、その詳細は不明であった。我々は PKN3 ノックアウトマウスを作成し、PKN3 が欠損したマウスは、悪性黒色腫の肺転移が、正常マウスと比較して劇的に抑制されていることを発見した（新聞報道5件）[参照：IV.研究成果トピックス（報道⑦-⑧)]。さらに PKN3 ノックアウトマウスではがんの進展や転移に深く関わる血管新生が顕著に抑制されていることも明らかにした。この成果は、PKN3 が血管新生とがん転移に重要な役割を果たすという、生体における世界で初めての証明である。

PKN3 KO マウスでは、野生型(WT)のマウスと比べてメラノーマ（悪性黒色腫）の肺への転移数が減少していた



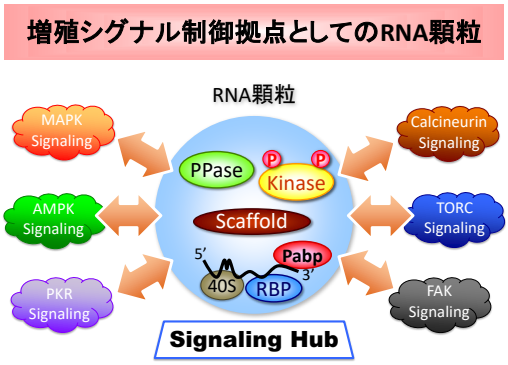
PKN3 KO マウスにおいて、悪性黒色腫の肺への転移腫瘤数（写真　黒点）が、野生マウスと比べて劇的に抑制されることが明らかになった。

・MAPK シグナルの空間的制御機構と「増殖シグナル伝達制御拠点」としての RNA 顆粒の役割の発見

独自のケミカルゲノミクスの手法を用いて ERK シグナルの制御因子と標的因子を同定した。その結果、MAPK の活性化因子として ERK シグナル伝達経路のスキャッフォールドタンパク質である SH3 アダプタータンパク質 Skb5、低分子量 G タンパク質 Rho のプレニル転移酵素である Cwg2 を同定するとともに、MAPK の標的因子として複数の RNA 結合タンパク質(RBP)を同定した。さらに、同定した制御因子群が ERK の上流活性化因子である MAPKKK (Raf), や Rho の細胞膜へのリクルートを制御することにより、ERK シグナル活性の調節に関わるという「MAPK シグナルの空間的制御機構」を発見した。さらに mRNA の核外輸送因子である Rae1 が MAPK シグナル制御因子である mRNA 結合タンパク質(RBP) Rnc1 の核外移行制御を介して MAPK シグナル調節に関わることも明らかにした。

一方、MAPK の標的因子として同定した RBPs である Rnc1 と Nrd1 は、いずれも「RNA 顆粒」と呼ばれる構造体の新規構成因子であることを明らかにした。RNA 顆粒はタンパク質や RNA によって構成される膜を持たない細胞内構造体であり、酵母やヒトなどの真核生物が外界ストレスに曝された際に一過的に形成される。RNA 顆粒形成は熱ストレスや酸化ストレスなどの環境ストレスに曝された場合、細胞の維持や増殖に必要なハウスキーピング遺伝子の mRNA を mRNA 分解機構から回避する“triage”として機能することにより、ストレスに抵抗性を獲得するための遺伝子制御機構であり、近年癌化や神経変性疾患との関わりからも強い注目を集めている。我々は、MAPK の標

的分子として同定した RBPs（Nrd1, Rnc1）が RNA 顆粒の核として、さらに RNA 顆粒形成制御因子としての役割を担うことを明らかにするとともに、RNA 顆粒が、Calcineurin や MAPK シグナルの構成因子など、増殖シグナルを制御するキナーゼやホスファターゼを隔離することにより、「増殖シグナル制御拠点（ハブ）」としての RNA 顆粒の役割を果たすことを提唱した。



・ERK の過剰な活性を標的として、がん細胞選択的に細胞死を誘導する革新的低分子化合物 ACA-28 の発見と創製

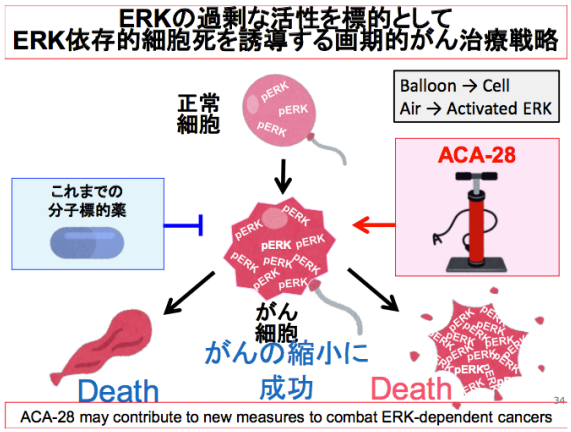
前述の通り、臨床腫瘍検体において報告されている ERK 経路の恒常的活性化はがん化の分子基盤としての ERK 経路の重要性を示唆するものであり、MEK 阻害剤や RAF 阻害剤に代表される ERK シグナル経路阻害薬の開発研究が世界的に展開されてきた。すなわち、従来の ERK 経路を標的とした抗がん剤開発のコンセプトは、「がん細胞において過剰に活性化している ERK 経路を阻害する分子標的薬や抗体医薬品を開発する」ことに集約されてきた。しかしながら、ERK 経路阻害薬には「抗がん剤抵抗性の高頻度な出現」「限られた患者に対する有効性」「二次がん」などの重篤な副作用の発現など、克服すべき重大な課題がある。

我々は、過剰な ERK シグナル活性を標的とする革新的な創薬シーズを開発した。

・がん細胞選択的に ERK 依存的細胞死を誘導する ACA-28

杉浦は、独自のケミカルゲノミクススクリーニングの結果、抗腫瘍活性を有する化合物 SK (Sugiura Kagobutsu)を多数同定し、悪性黒色腫（メラノーマ細胞）に対して選択的に細胞死（アポトーシス）を誘導し、細胞増殖阻害を示す低分子化合物として Acetoxychavicol Acetate(ACA) 誘導体 ACA-28、ならびにオリゴスチルベノイドを発見、創製した。いずれの化合物も ERK シグナル活性を調節する作用を見出した。特に ACA-28 は、従来の分子標的治療薬が、ERK シグナルを阻害することにより細胞死を誘導するのに対して、ERK シグナルをさらに活性化することにより細胞死を誘導する作用機序を有する。ACA-28 の示す細胞死誘導作用は今までの分子標的治療薬のコンセプトを超える新たな発想の抗癌治療シーズとして、ERK シグナルが恒常的に活性化している多くの癌に対する有効性が期待されるとして、数多くのメディアや新聞に掲載された（NHK ニュース、朝日新聞、読売新聞、日経新聞等、共同通信、四国新聞等）

［参照：IV.研究成果トピックス（報道①-⑥,⑨）］



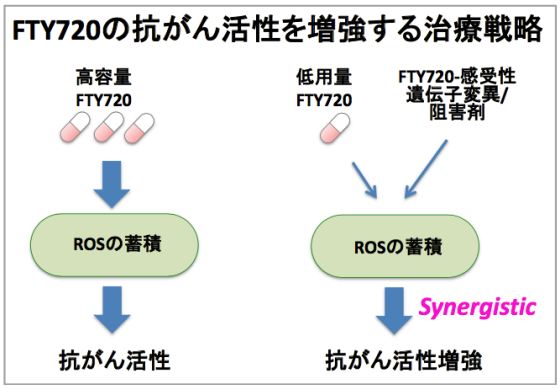
・免疫抑制薬 FTY720 の細胞死誘導と ROS 産生の関わり

「免疫抑制薬フィンゴリモドの抗腫瘍薬としてのドラッグリポジショニング」

FTY720（商品名フィンゴリモド）はスフィンゴシン 1 リン酸(S1P)受容体調節薬という新しい作用機序の免疫抑制剤であり、多発性硬化症治療薬として臨床応用されている。興味深いことに、FTY720 は乳がんや、膀胱がん、肝細胞がん、白血病など多彩ながん種において抗がん作用を発揮することが報告されているが、その作用機構は明らかではなかった。

我々は、FTY720 が ROS（活性酸素種）を誘導することにより、p38 MAPK 経路を活性化し、さらに細胞死を誘導することを見出した。さらに、我々は、網羅的手段を用いて FTY720 の細胞死誘導作用を増強するような遺伝子変異群を探索した。スクリーニングの結果、49 種の遺伝子産物の機能欠損が FTY720 依存的細胞死を増強し、しかもそれらの遺伝子変異体においては ROS が細胞内に蓄積していることが判明した。

興味深いことに、FTY720 はスフィンゴシンキナーゼにより、リン酸化された FTY720-P が免疫抑制作用を発揮するのに対して、抗がん作用においては、非リン酸化型 FTY720 が重要な役割を果たす。従って、今後免疫抑制作用を持たない抗がん剤としての FTY720 の効果を増強させた類縁体の創製が可能であると考えられると同時に、FTY720 の抗がん活性を増強させる新たな治療標的を提供するものである。



・グローバルに活躍できる人材育成をめざした国際交流と学術交流

本プロジェクトを推進するプロセスにおいて、杉浦がオーガナイザーとして、研究成果発表を兼ねた国際学会(2016 年 ICPP12 : International Conference for Protein Phosphatase)を近畿大学で開催した。McGuill 大学や、Stanford 大学、NIH、Cold Spring Harbor Laboratory, University of Bollen (Belgium)などから世界でもトップクラスの研究者を多数招聘し、シンポジウムを開催するとともに、学部学生、大学院生による Young Investigator session、ポスター発表を行った。若手教員、学生の高い研究能力は研究成果の質も含めて、国内外から絶賛された。

［参照：V.外部評価、VI.付録（学会プログラム）］

■ 特に優れた研究成果

(1) 本戦略研究により、現在までのがん治療の概念を覆す化合物である ACA-28 を発見し、かつ本発見に基づく特許を出願した。すなわち、ACA-28 は特定の分子（例 Raf, MEK）を標的とした「分子標的治療薬」というがん治療戦略とは一線を画し、「ERK の過剰な活性化」を示すがん細胞選択的に細胞死を誘導する。すなわち、がん種や変異責任遺伝子に関わらず、全がんの約 3

分の一を占めるERK経路の過剰活性を示す“悪性黒色腫、乳がん、大腸がん、膵臓がん、肺がん”など多癌種に対する幅広い適応が期待される。既に杉浦は「抗がん剤」ACA-28の物質・用途特許取得に加え、「ERK MAPKの過剰な活性化を標的としたがん細胞特異的アポトーシス誘導剤と、それを用いた癌治療剤」をコンセプト特許として出願し、実用化研究を推進している。

(2) PKN1, PKN3 それぞれの遺伝子ノックアウトマウスを作成し、生体における働きを世界に先駆けて明らかにするとともに、がん転移を標的とした治療薬につながる成果を得た。がんの致死率の 9 割はがんの転移に起因するものであり、がんを根治するためには、がんの増殖を抑制するのみならず、転移を抑制する薬剤、アポトーシスを誘導する薬剤の開発が不可欠であるが、臨床応用可能な有効性の高い「がん転移抑制剤」はない。今回の発見は、PKN3を標的としたがん転移治療薬の創製という新たながん治療戦略を提唱するものである。

(3) 免疫抑制薬フィンゴリモドの抗腫瘍薬としてのドラッグリポジショニング：ケミカルゲノミクスの手法を用いて免疫抑制薬FTY720（フィンゴリモド）の抗腫瘍薬としての作用機構を解明するとともに、抗腫瘍薬活性を高めるための併用療法の分子標的を網羅的手法によりリストアップしたものであり、ドラッグリポジショニングの観点から、また FTY720 の副作用を軽減するという視点からも価値の高い知見を含む。

■ 研究成果の副次的効果

・本化合物の実用研究をさらに強力に推進する目的で、医薬基盤研究所との共同研究を開始した。「**ERKシグナル活性化によるがん治療**」という現在までに類のない革新的な作用機序に基づく新たな創薬概念を提唱し、知財を取得するとともに、産官学連携につながる成果である。

・また、本プロジェクトにおける共同研究を通して、McGuill 大学、中国厦門大学との国際学術協定を締結し、近畿大学の学生の留学支援や国際的な活動の支援を行い、グローバル化に貢献した[参照：IV.研究成果トピックス（学術交流）]。

・本プロジェクトにおける共同研究を通して、University College Cork と近大間の学術交流、学生の交換留学の提案、さらにアイルランドと日本の産学連携プロジェクトの提案があった。杉浦は、駐日アイルランド Paul Kabanaugh 大使官邸に招聘され、アイルランド産業開発庁所長、Ireland Enterprise 所長，アイルランド大使館経済カウンセラー等の臨席のもと、本プロジェクトの成果について説明し、その学術的意義、臨床的な重要性、産業価値等について説明した。アイルランド産業開発庁所長より、「近畿大学は、革新的ながん治療につながる素晴らしい成果を輩出している。是非とも産官学連携で、近大とUCCの間でのプロジェクトとして発展させていただきたい。」とコメントを頂いた。現在、具体的な取り組みについて議論を重ねている。
[参照：IV.研究成果トピックス（学術交流）]

■ 研究期間終了後の展望

・本戦略研究実施過程で見出した創薬シーズを臨床応用するための実用研究を継

続する(文部科学省基盤研究およびAMED プロジェクト等)。具体的には、近畿大学医学部・近大病院との共同研究によって臨床検体を用いた解析を行い、ERK の活性化に影響を及ぼす種々の遺伝子群のゲノム変異や遺伝子増幅等の情報を蓄積するとともに、既存の MEK 阻害剤や RAF 阻害剤に対する抵抗性変異を有するがんに対して ACA-28 の有効性を検証するとともに、既存の分子標的治療薬に対する ACA-28 の有効性や優位性を検証していく。

・また、近畿大学においては、大学ガバナンスのもと、「オープンイノベーションの創成を目指した全学横断型研究プロジェクト」として、産学連携や産学協働の深化によるイノベーション創成を進めており、その取り組みの基盤となるために、学際的研究領域として 5 つ研究分野(クラスター)が設定されている。各研究クラスターでは、学問領域を超えて全学横断型の共同研究を推進する集合体である研究プロジェクト(コア)を形成して、先進的な研究成果をあげている。本研究プロジェクトは、「がんゲノム医療の実装と遺伝性疾患の責任遺伝子探索・創薬から予防までのトータルケアー」「健康・長寿に資する機能分子の高性能分析装置を用いた測定および構造解析」二つのコアにおいて、関係協力者とともにプロジェクトを展開していく予定である。

■ 特許

「アポトーシス誘導剤と癌治療剤」
(特願 2017-216740)
新規 ERK シグナル調節薬 ACA-28 が ERK シグナルが活性化しているがん細胞選択的に細胞死を誘導する知見に基づき、ERK 活性化をさらに誘導することによる新たなコンセプトのがん治療剤として出願した。
特許権者:学校法人近畿大学
発明者:杉浦麗子、田邉元三、佐藤亮介、髙崎輝恒

■ トピックス・受賞・報道

＜報道＞
(1)2017/0509 NHK ニュース:がん細胞の増殖　抑える薬剤開発「これまでの抗がん剤とは異なる仕組みで、がん細胞の増殖を強力に抑える働きのある薬剤を開発」
(2)朝日新聞「皮膚がんの一種、メラノーマ撃退」近畿大が化合物発見　薬開発に期待
(3)日本経済新聞「皮膚がん増殖抑制」新化合物　近大が発見
(4)日刊工業新聞　「皮膚がん増殖阻害」化合物　近畿大が発見
(5)読売新聞「皮膚がん　メラノーマ抑制」近大チーム　化合物を発見
(6)産経新聞「皮膚がん抑制物質発見」近大、新薬開発に記載
(7)日本経済新聞　「がん転移　酵素狙い防ぐ」
(8)読売新聞「特定の酵素なくせば　がん転移抑制」　　他、Web 版報道　多数
[参照:IV.研究成果トピックス(報道①-⑨)]

＜受賞＞
(1)　杉浦麗子教授　神戸大学 Outstanding Researcher Award 受賞
(2)佐藤亮介助教『平成 29 年度日本薬学会近畿支部奨励賞』を受賞
(3)大学院生の神田勇輝が第 3 回日本ー台湾プロテインホスファターゼ学術集会・第 8 回日本プロテインホスファターゼ研究会学術集会において『優秀ポスター賞』を受賞
[参照:IV.研究成果トピックス(受賞①-③)]



薬物代謝メタボロミクスと増殖シグナルの解析

岩城　正宏（薬学部/薬学総合研究所・教授）

■ 研究目的

有機合成や薬効評価に関する研究課題で絞り込まれたがん細胞の増殖シグナルを標的とした抗がん薬シーズの体内動態特性を明らかにする。抗がん薬の多剤耐性の原因のうち，排出トランスポーターの発現および機能亢進と薬物の代謝亢進に着目し，排出トランスポーターの周辺タンパク質をターゲットとした抗がん薬デリバリー効率の改善および薬物代謝酵素の誘導過程におけるプロテインキナーゼ N (PKN)の関与について明らかにする。

■ 研究成果の概要

がん細胞の増殖シグナルを標的とした抗がん薬のシーズの体内動態特性を評価するための分析法の確立を試みた。がん細胞の増殖シグナルを標的としたシーズの定量条件を検討したところ，高速液体クロマトグラフ (HPLC)では特定の UV 波長の吸収を示さなかったため，HPLC で測定することは困難であることが示された。そこで，液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS/MS)を用いて検討したが，イオン化が乏しく検出することはできなかった。測定法の確立を試みたシーズは糖の構造を含んでおり，検出するためにはさらなる工夫が必要と判断された。

抗がん薬多剤耐性の原因のひとつとして，P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance-associated protein (MRP) および breast cancer resistance protein (BCRP)などの排出トランスポーターの発現および機能亢進がある。近年，これら排出トランスポーターは単独でなく，その周辺タンパク質により細胞膜への局在や機能発現が調節されていることが知られている。本テーマでは，排出トランスポーターの周辺タンパク質が抗がん薬多剤耐性克服のターゲットタンパク質となり得るかを検討した。まず，排出トランスポーターの発現および機能に関する情報が蓄積されている肝細胞の胆管側膜において，排出トランスポーターと周辺タンパク質の関連，および，がんの発症や進行との関連が深い慢性炎症の排出トランスポーターに対する影響について検討した。慢性炎症のモデル動物としてアジュバント誘発関節炎(AA)ラットを用いた。AA ラットにおいて排出トランスポーターの裏打ちタンパク質である ERM タンパク質 (ezrin/radixin/moesin) のうち，radixin の発現低下がみられ，MRP および P-gp の膜局在および輸送活性の低下が確認された。このとき，radixin の活性型であるリン酸化 radixin の発現量が減少するとともにトランスポーターと radixin の複合体量の低下が確認された。以上の結果から，排出トランスポーターの周辺タンパク質の機能低下は排出トランスポーターの輸送活性を低下させることにつながることが示唆され，がん細胞においても同様に周辺タンパク質の調節により抗がん薬多剤耐性に関わる排出トランスポーターの機能を調節することができる可能性が示された。そこで，がん細胞において siRNA により周辺タンパ

ク質ノックダウン時のトランスポーター活性および抗がん薬デリバリー効率と活性について検討を行った。ターゲットタンパク質として評価したのは ERM タンパク質とがん細胞において亢進されることが知られている phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 生成酵素である phosphatidylinositol 4 phosphate 5 kinase (PIP5K)である。ヒト肝がん由来細胞株 HepG2, ヒト肺がん由来細胞株 A549 およびヒト乳がん由来細胞株 MDA-MB-453 に ERM タンパク質に対する siRNA を処理したところ，radixin ノックダウン時に MRP 基質の細胞内蓄積が有意に上昇し，MRP 活性の低下が示唆された。Ezrin および moesin のノックダウンはトランスポーター活性にほとんど影響しなかった。このとき，細胞質タンパク質および膜タンパク質を用いトランスポーターの発現量を薬物動態・解析システム (TSQ Endura システム)を用いたプロテオミクス法により評価したところ，膜タンパク質においてMRP2の発現低下が確認され，radixinノックダウンはMRP2の細胞内局在に影響する可能性が示された。トランスポーターの蛍光基質に加え抗がん薬の細胞内蓄積や抗がん作用にも影響するかを薬物動態・解析システム (TSQ Endura システム)を用い検討した結果，radixin ノックダウンにより MRP2 基質であるメトトレキサートの細胞内蓄積の上昇およびメトトレキサート作用の増強が認められた。さらに，担癌マウスを用いた検討では，メトトレキサート投与に radixin ノックダウンを併用することで，がん細胞の増殖が遅延できることが明らかとなった。次に，がん細胞で亢進するタンパク質の方がターゲットとして望ましいと考えられたため，PIP5K について同様の検討を行った。PIP5K1A または PIP5K1C をノックダウンしたところ，MRP 活性の低下がみられ，PIP5K1A, PIP5K1B および PIP5K1C の全てをノックダウンすることで MRP 活性の著しい低下が認められた。この原因のひとつとして，PIP5K の低下に伴う活性型 radixin 発現量の低下が考えられた。さらに，膜透過ペプチドである TAT ペプチドとトランスポーター裏打ちタンパク質の一部のペプチド配列を組み合わせたペプチドを用い，トランスポーター機能に対する影響を検討した結果，NHERF1 内の PDZ1 ドメインとトランスポーターとの結合部位を競合阻害することでトランスポーター活性の低下が可能であった。

種々のタンパク質はリン酸化され機能調節を受けるが，PKN による代謝酵素調節については不明である。代謝酵素誘導や薬効の減弱や薬物間相互作用の原因ともなるため，代謝酵素誘導過程における PKN の役割を明らかにすることは重要である。代表的な薬物代謝酵素であるシトクロム P450 (Cyp)は分子種によっては mRNA 発現量とタンパク質発現量が必ずしも相関しないことが知られており，正確な発現変動を明らかにするためにはタンパク質発現量の測定が必要である。しかしながら，Cyp 分子種の数は多く，従来のウエスタンブロット法で解析することは困難である。そこで，本プロジェクトにて導入された薬物動態・解析システム (TSQ Endura システム)を活用し，標的プロテオミクス法による Cyp 分子種の一斉測定法の確立を試みた。標的プロテオミクス法ではターゲットタンパク質の量を反映する代替ペプチドを測定することで，1 ランにて多ターゲットのタンパク発現量を定量することが可能である。今回，20 種のタンパク質の TSQ Endura システムによる測定法を確立し，PKN1/PKN3 機能不全マウス (D)の肝臓における Cyp 発現に関する検討を行った。Cyp 発現を mRNA，タンパク質，代謝活性

の側面より検討したところ，野生型マウス(WT)に比べ D 由来の肝ミクロソームの Cyp2c 活性におけるミカエリス定数が有意に高い値を示した。この結果は，PKN がリン酸化によるタンパク質の立体構造の変化などの機序を介して Cyp2c の基質への親和性低下に関与していることを示唆する。次に，Cyp 転写は aryl hydrocarbon receptor (AhR), constitutive androstane receptor (CAR; NR1I3)および pregnane X receptor (PXR; NR1I2)などの核内受容体により調節されており，これら核内受容体を介した Cyp 誘導過程における PKN の関与について検討した。AhR および PXR を介した Cyp 誘導にはほとんど影響しないものの，CAR を介した Cyp 誘導に PKN が関与することが示され，PKN は CAR が転写制御する Cyp2b や Cyp2c により代謝される抗がん薬として，シクロホスファミド，イホスファミド，イマチニブ，パクリタキセルなどがあり，これらの抗がん薬の作用が PKN 活性の影響を受ける可能性が考えられる。CAR を介した Cyp 誘導には複数の経路が知られており，CAR の間接的なリガンドによる Cyp 誘導過程に PKN が強く関与していることが考えられるため，肝細胞を用い，いずれのシグナル伝達経路に PKN が関与するかを検討している。

■ 研究期間終了後の展望

抗がん薬多剤耐性の克服に向けた排出トランスポーター周辺タンパク質の調節では，siRNA を用いたノックダウンにより検討を進めてきた。これまでに *in vitro* でトランスポーター周辺タンパク質の抗がん薬多剤耐性克服への有用性は確認できたものの，*in vivo* への応用を考えたとき，siRNA ノックダウンでは RNA の安定性，ノックダウン効果の持続性および導入細胞の選択性などの点で課題が多い。そこで，排出トランスポーターとトランスポーター周辺タンパク質とのタンパク質間相互作用に着目し，タンパク間相互作用を競合的に阻害するペプチドを用い検討を進めることを予定している。実験にあたり，本プロジェクトで導入した薬物動態・解析システム(TSQ Endura システム)を用いた標的プロテオミクス法により，競合ペプチドによるトランスポーター活性の阻害を定量的に評価する予定である。

PKN の検討では，これまで薬物代謝の主要臓器である肝臓において核内受容体リガンド投与時の Cyp 誘導を検討し，Cyp 誘導における PKN の関与を明らかにしてきた。がん細胞では抗がん薬の代謝誘導が生じ，それが抗がん薬多剤耐性の原因となる場合もあり，がん細胞での Cyp 誘導においても肝臓と同様に PKN が関与する可能性が考えられる。そこで，今後がん細胞での Cyp 誘導過程における PKN の関与についても検討を進める予定である。

■ トピックス・受賞講演

＜受賞講演＞

2014 年 10 月に「炎症時におけるトランスポーター発現変動と ERM タンパク質の関連」で日本薬学会近畿支部総会・大会より奨励賞受賞講演を行った。

本プロジェクトの抗がん薬多剤耐性克服に向けたトランスポーター周辺タンパク質の利用のベースとなった研究内容である。



抗悪性腫瘍作用を有するシーズ化合物の探索とその作用機序の解明

西田　升三（薬学部・教授）

■ 研究目的

抗悪性腫瘍作用を有するシーズ化合物の探索とその作用機序の解明を行う上で、がん細胞でのシグナル伝達及び分子標的のターゲットとなり得る因子を検索しなければならない。また、がん細胞は頻繁に抗がん剤あるいは分子標的薬に耐性を示すことが知られていることから、その機構を明らかにすることは臨床におけるがん治療において非常に重要な位置を占める。そこで、我々は抗がん剤あるいは分子標的薬耐性機構及びがん転移における標的分子等の探索を行った。

■ 研究成果の概要

造血器系腫瘍は化学療法が基本的な治療法となるが、頻繁に抗がん剤に耐性を生じることが知られており、これにより患者の治癒・延命は非常に困難となる。そのため、抗がん剤あるいは分子標的薬に対する耐性機序及びその克服法の開発は極めて重要な課題である。我々は、多発性骨髄腫で汎用されているメルファラン及びビンクリスチンの耐性細胞を樹立し、その獲得機序及び耐性克服法の検討を試みた。メルファラン耐性細胞における活性化シグナル伝達因子の解析を本事業により購入した Luminex 200 にて網羅的に解析した結果、extracellular signal regulated kinase 1/2 (ERK1/2)、Akt 及び nuclear factor κB (NF-κB)の活性化を認め、western blotting でも同様の結果を確認した。また、これらシグナルの活性化により Hypoxia inducible factor 1α (HIF-1α)の発現が増加することで、生存に関わる Survivin の発現増加及び Bim の発現低下を介してメルファラン耐性を獲得することを見出し、HIF-1α 高発現の多発性骨髄腫患者では低発現の患者と比較し予後不良であることを明らかにした（論文 3）。本結果は、メルファラン耐性出現時に ERK1/2、Akt、NF-κB 及び HIF-1α を標的とした薬剤が有用であることを示唆している。ビンクリスチン耐性獲得機序においても ERK1/2、Akt、NF-κB が活性化していることを認め、これらシグナル伝達因子活性化による Survivin の発現増加が耐性に重要な役割を果たしていることを明らかにし、ERK1/2、Akt、NF-κB 阻害剤によりビンクリスチン耐性を克服できることを確認している。これらのことから、多発性骨髄腫におけるメルファラン及びビンクリスチン耐性にはシグナル伝達因子の活性化が深く関与しており、これらの阻害剤が耐性克服に応用できる可能性を示唆した。

また、慢性骨髄性白血病は現在、BCR-ABL1 阻害薬が第一選択薬として使用されており、5 年生存率が 90%以上と優れた治療成績を上げているが、患者の 30～35%では使用により耐性を生じることから臨床上非常に問題となっている。そこで、慢性骨髄性白血病における分子標的薬耐性機構について、BCR-ABL 阻害薬耐性細胞を樹立し、耐性獲得機構を解析した。本検討において、樹立した耐性細胞では BCR-ABL に

遺伝子変異は認められず、他の機構で耐性を獲得していることが示唆され、他の非受容体型チロシンキナーゼ活性をLuminex 200 で網羅的に解析したところ、これらについても活性化は認められなかった。そこで、CGH array にて遺伝子発現を網羅的に検討した結果、MET の遺伝子増幅を認め、この因子の活性化によりERK1/2 及びJNK の活性化が誘導されていることを明らかにした。さらに、MET 阻害剤、ERK 及び JNK 阻害剤併用によりBCR-ABL 阻害薬耐性を克服できることを見出した。これらのことから、臨床におけるBCR-ABL 遺伝子変異を伴わない耐性には MET 阻害剤が有用であることが示唆された。また、本解析では医学部の西尾教授と共同で耐性因子の同定を行っている。

がん転移は患者の生存率を低下させる要因の一つであり、多段階の過程を経て成立する。この過程には基底膜を破壊するmatrix metalloproteinases (MMPs)や細胞外基質と接着するintegrin などが関与し、これら発現にはシグナル伝達因子の活性化が重要であることが知られている。また、低分子G タンパクであるRho は腫瘍形成、浸潤、接着及び転移に関与することが報告されており、この因子は抗転移のターゲットとして期待できる。そこで高転移性悪性黒色腫細胞を用いて、Rho 阻害剤及び既存抗がん剤である dacarbazine の併用投与が有用であるか検討を試みた。Rho 阻害剤としてRho プレニル化を阻害するstatins を用いたところ、dacarbazineとの併用によりin vivo における腫瘍増殖及び転移を顕著に抑制することを認めた。また、Rho 下流シグナル伝達因子を Luminex 200 にて網羅的に解析したところ、ERK1/2, Akt, NF-κB は関与しておらず、LIMK/SRF 経路が重要であることを明らかにした。さらに転移を伴ったマウスにおける生存率を改善するか確認したところ、statins 及びdacarbazine 併用により20～40%のマウスが生存することを明らかにした。このことから、転移には Rho が重要であり、Rho 阻害剤と既存抗がん剤の併用は転移患者の予後を改善する可能性が示唆された。

また、抗がん剤における副作用の一つである末梢神経障害は用量規制の要因であり、抗がん剤による治療効果が持続していても投与の中止を余儀なくされることから、臨床上大きな問題となっている。しかし末梢神経障害の機構は解明されておらず、有効な治療法がないのが現状である。そこで、抗がん剤誘発末梢神経障害の機構及び治療法について検討した。本検討において、オキサリプラチン、パクリタキセル、ビンクリスチン及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害を発症したマウスにおける脊髄のシグナル伝達因子について Luminex 200 を用いて網羅的に解析したところ、ERK1/2 の活性化を認めた。また ERK 阻害剤であるtrametinib により、これら抗がん剤による末梢神経障害を抑制することを見出した。さらに ERK の上流因子について検討したところ、PKC の活性化を認め、PKC 阻害剤である tamoxifen によっても抗がん剤誘発末梢神経障害を抑制することを明らかにした。また、tamoxifen と抗がん剤の併用は抗がん剤の抗腫瘍効果を増強することも見出した。これらのことから、PKC 及び ERK 阻害剤は抗がん剤誘発末梢神経障害を抑制するだけでなく、抗腫瘍効果も増強することから臨床における治療応用に期待できる。

■ トピックス・受賞・報道

＜受賞＞

1) 田畑　光希、第 68 回日本薬学会近畿支部総会・大会　優秀ポスター賞
2) 椿　正寛、平成 29 年度日本薬学会近畿支部奨励賞
3) 菅野　裕也、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会　優秀ポスター賞
4) 伊藤　麻祐、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会　優秀ポスター賞
5) 河本　雄一、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会　優秀ポスター賞
6) 友成　佳加、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会　優秀ポスター賞
7) 浅野　良太、第 21 回日本がん分子標的学会学術総会　優秀ポスター賞
8) 友成　佳加、The 12th International Conference on Protein Phosphatase
優秀ポスター賞
9) 木野　稔己、The 12th International Conference on Protein Phosphatase
優秀ショートトーク賞
10) 永田　真穂、第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会　優秀ポスター賞
11) 倉橋　真弓、第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会　優秀ポスター賞
12) 木野　稔己、第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会　優秀ポスター賞



がん薬物療法における薬剤抵抗性と副作用の克服に向けたシーズ開発

川畑　篤史（薬学部/薬学総合研究所・教授）

■ 研究目的

近年、新規分子標的薬の開発やがん化学療法の進歩により、がん患者の予後は飛躍的に改善されている。しかし、長期の薬物療法に伴って生じる薬剤抵抗性や重篤な副作用に関連する諸問題は今後解決していく必要のある重要課題である。本プロジェクトにおいて、我々は、前立腺がんのホルモン療法抵抗性獲得と、抗がん剤により誘発される有痛性末梢神経障害を含む副作用発現に関与する分子メカニズムを解明し、それらを克服するための医療シーズを開発することを目標として研究に取組んだ。

■ 研究成果の概要

(1) 前立腺がんのホルモン療法抵抗性獲得を克服するための研究

前立腺がんにはアンドロゲン除去や抗アンドロゲン薬投与などのホルモン療法が有効であるが、長期に亘る治療の継続に伴って耐性が生じ、患者の予後が悪化する。このホルモン療法抵抗性の獲得に関与する可能性が指摘されている前立腺がん細胞の神経内分泌様細胞への分化に関与する分子メカニズムを解析した。その結果、がん細胞の分化に伴って、H_2S の産生酵素であるシスタチオニン-γ-リアーゼ(CSE)と、内因性気体メディエーターH_2S によって促進的制御をうける $Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネルのタンパク発現量が激増し、このチャネルを介して細胞内に流入したカルシウムが細胞増殖因子などを細胞外に放出させ、周囲の未分化細胞の増殖を促進する可能性を示唆する知見を得た。これにより、CSE や $Ca_v3.2$ を阻害する薬物を用いることで前立腺がんのホルモン療法耐性を克服できる可能性を示唆した。

(2) 化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN; Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy）を克服するための医療シーズ開発

CIPN は患者の QOL を低下させるだけでなく、治療の継続を困難にする可能性がある重大な副作用である。我々は、$Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネルと damage-associated molecular patterns (DAMPs) の1つである high mobility group box 1 (HMGB1) の CIPN 発症・持続における役割を解析し、これらに関連する分子を標的とするいくつかの医療シーズを開発した。

・$Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネルを標的とする戦略：我々は、侵害受容ニューロンに発現する $Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネルが H_2S によって促進的制御をうけることを見出し、この $H_2S/Ca_v3.2$ 系の機能亢進が CIPN に関与することを見出した。ラクオリア創薬が開発した RQ-00311651 などの $Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネル阻害薬が CIPN 治療薬として有用であることを証明した後、天然物由来の sophoraflavanone G (SG), 6-prenylnaringenin (6-PNG)が $Ca_v3.2$ 阻害作用を有することを発見し、さらに、6-PNG の構造展開研究によって新規 $Ca_v3.2$ 阻害薬 KTt45 を開発した。また、ビタミン C（アスコ

ルビン酸)が CIPN 緩和作用を有することも報告している。

・HMGB1 を標的とする戦略:CIPN の発症に関与する分子メカニズムを解析し、マクロファージやその他の細胞から細胞外に放出される HMGB1 と、その受容体である RAGE (receptor for advanced glycation end-products)が極めて重要な役割を果たすことを明らかにした。この知見に基づき、HMGB1 不活性化作用を有するトロンボモジュリンアルファが各種抗がん薬で誘起される CIPN 予防薬として有用であることを発見した。トロンボモジュリンアルファは日本では既に播種性血管内凝固症候群治療薬として臨床応用されているため、旭化成ファーマ(株)によって第一段階の第2相臨床試験が実施されてヒトにおける CIPN 予防薬としての有効性が確認されている。また、RAGE 拮抗作用を有するヘパリン誘導体が CIPN の予防に有用であることも見出した。

(3) 化学療法剤により誘起される膀胱炎・膀胱痛を克服するための医療シーズ開発

抗がん薬のシクロホスファミドやイホスファミド、あるいは放射線治療によって出血性膀胱炎が誘発される。我々は、シクロホスファミド誘起膀胱炎および膀胱痛の発症に、上述の H_2S/$Ca_v3.2$ 系と HMGB1/RAGE 系が関与することを見出した。また、$Ca_v3.2$ を阻害する亜鉛の供与体であるポラプレジンクや新規 $Ca_v3.2$ 阻害薬として見出した(上記) 6-PNG や KTt45 の膀胱炎・膀胱痛に対する有効性を証明した。また、HMGB1 を不活性化する中和抗体やトロンボモジュリンアルファ、RAGE 拮抗薬が抗がん薬による膀胱炎・膀胱痛の治療に有用であることを見出した。

■ 特に優れた研究成果

本戦略研究実施開始前後の発見に基づく特許が既に2つ成立しているが、トロンボモジュリンアルファが CIPN の予防・治療薬になりうることを示した知見(*特許 2)は極めて重要である。この特許に基づいて旭化成ファーマが実施した第2相臨床試験の結果は、トロンボモジュリンアルファの極めて高い有効性を示しており、我々の基礎研究の結果と概ね一致する。現在、CIPN に有効な予防薬・治療薬が皆無である現状を鑑みると、一刻も早い臨床応用を実現するため、本戦略研究終了後も関連する基礎的研究をさらに進めていくことで臨床試験を支援していきたい。

■ 研究成果の副次的効果

扶桑薬品工業株式会社、旭化成ファーマ株式会社とは、以前から共同研究を行っているが、本戦略研究を推進する過程で協力関係がさらに強固となった。

■ 研究期間終了後の展望

本戦略研究実施過程で見出した医療シーズを臨床応用するための研究を継続する。具体的には、病院薬剤師との共同研究によってヒトの CIPN の発症・重症度に影響を及ぼす種々の因子を解析する臨床研究を継続して実施し、臨床解析によって見出した事象を解明するための基礎研究を行うことでがん化学療法に伴う患者の苦しみを軽減する方策を追及する。また、トロンボモジュリンアルファの CIPN 予防作用に影響を及ぼす併用薬を解析し、今後の臨床治験における実施計画の構築と有効性評価をサポートしていく。

■ 特許

*(1) *「T型カルシウムチャネル阻害剤」* 特許第 6393680

特許権者：学校法人近畿大学、扶桑薬品工業株式会社

発明者：川畑篤史、松田秀秋

登録日：平成 30 年 8 月 31 日

内容：生薬クジン由来 sophoraflavanone G, 6-prenylnaringenin とその関連化合物が T 型チャネルを阻害し、鎮痛作用を有することを発見した。

*(2) *「抗癌剤に起因する末梢神経障害性疼痛の予防及び／又は治療剤」* 特許第 6427284

特許権者：学校法人近畿大学、旭化成ファーマ株式会社

発明者：川畑篤史、鈴木秀明

登録日：平成 30 年 11 月 2 日

内容：トロンボモジュリンアルファが化学療法誘発性末梢神経障害の予防薬あるいは治療薬として有効であることを発見した。

■ トピックス・受賞・報道

＜受賞＞

1) 2018 年 11 月 23 日に開催された第 134 回日本薬理学会近畿部会（神戸）において、薬学専攻 M2　林佑亮が優秀発表賞を受賞
2) 2018 年 8 月 23-24 日に開催された生体機能と創薬シンポジウム 2018（福岡）において、薬学専攻 D1　堂本莉紗がポスター優秀発表賞を受賞
3) 2017 年 8 月 24-25 日に開催された生体機能と創薬シンポジウム 2017（京都）において、薬学専攻 M1　林佑亮がポスター優秀発表賞を受賞
4) 2017 年 6 月 30 日、第 131 回日本薬理学会近畿部会（名古屋）において、薬学専攻 M2 宮崎貴也が学生優秀発表賞を受賞
5) 2016 年 6 月 24 日、第 129 回日本薬理学会近畿部会（広島）において、医療薬学科 6 年生　松井和樹が学生優秀発表賞を受賞
6) 2015 年 10 月 17 日、日本薬学会近畿支部大会にて医療薬学科 5 年生　山岡桜が優秀ポスター発表賞を受賞
7) 2015 年 8 月 29 日、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015（東京）において、創薬科学科 4 年生　堂本莉紗が最優秀ポスター発表賞（1 位）を受賞
8) 2015 年 8 月 27-28 日、生体機能と創薬シンポジウム 2015（船橋）において、薬学専攻 M1　冨田詩織が優秀ポスター発表賞を受賞
9) 2015 年 3 月 26-28 日、日本薬学会第 135 年会（神戸）において、医療薬学科 4 年生浅野絵莉茄が優秀発表賞（ポスター）を受賞
10) 2014 年 10 月 24 日、第 126 回日本薬理学会近畿部会（和歌山）において、創薬科学

科 4 年生　山岨大地が優秀発表賞（口頭発表）を受賞

11) 2014 年 9 月 21-23 日、ロシア・カザンで開催された国際シンポジウム「Gasotransmiters: Physiology and Pathophysiology」において、薬学専攻 D1　尾崎友香が優秀発表賞（準優勝）を受賞



翻訳調節とがん化機構

藤原　俊伸　（薬学部・教授）

■ 研究目的

近年、キャップ構造依存的な翻訳機構を標的とした新規抗がん剤開発が注目されているが、一般的なスクリーニング法においては「キャップ構造依存的な翻訳機構」について厳密に評価可能な生化学実験系は少なく、効率的ではない。そこで本研究では、当研究室のもつキャップ構造およびポリ(A)配列依存的翻訳活性を厳密に制御可能なヒト培養細胞種の抽出液を用いた *in vitro* 翻訳系および化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行う。

■ 研究成果の概要

様々なヒト由来培養細胞種の抽出液を用いた *in vitro* 翻訳系を構築し、cap-poly(A)依存的翻訳に対して影響を与える化合物のスクリーニングを実施した。これまでにリン酸化および脱リン酸化酵素に対するスクリーニングにより抗がん作用が認められた化合物ライブラリーを用いたところ、数種において翻訳を活性化する化合物があることが明らかとなった。

一方、タンパク質発現を転写後レベルで調節する miRNA の作用機構をヒトで初めて明らかにするとともに、サイトカインの1種である IL-6 のタンパク質発現が、nuclease の1種である Regnase-1 によって翻訳と連携した mRNA 分解により行われることを証明した（Figure 1）。

また、ヒト肝癌由来培養細胞抽出液を用いた *in vitro* 翻訳系の構築にも成功し、A 型肝炎ウイルス（HAV）がもつキャップ非依存的な翻訳機構（IRES 依存的翻訳機構）について解析を行った。そして、HAV IRES 依存的翻訳活性が肝細胞特異的に高いこと、HAV IRES 依存的翻訳活性を上昇させる因子が肝細胞特異的に存在することを明らかにした。

■ 特に優れた研究成果

miRNA による翻訳抑制機構が poly(A)の短鎖化に依存しないこと、ヒトにおいて miRNA 機構が翻訳開始因子 eIF4A を標的として翻訳開始を制御することを世界で初めて発見した。さらに、nuclease の1つである Regnase-1 による翻訳依存的な IL-6 mRNA の分解機構を発見している。

■ 研究成果の副次的効果

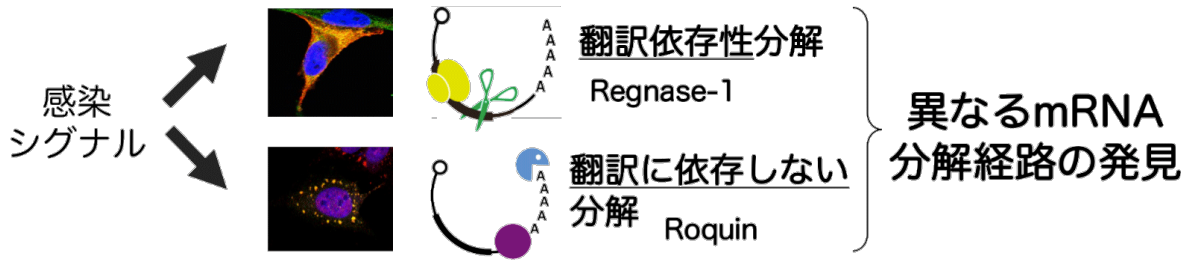
本研究を通じて、ヒト由来培養細胞種の抽出液を用いた *in vitro* 翻訳系が抗がん剤スクリーニングに対して有効であることが認められた。また、肝癌由来細胞種・膵癌由来細胞種など様々な癌由来培養細胞を用いた *in vitro* 翻訳系の構築にも成功しており、がん特異的な抗がん剤スクリーニングも可能となった。以上のことから、当初の構想以上の成果が得られたと考えている。

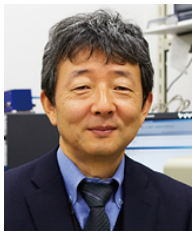
■ トピックス・受賞・報道

＜受賞＞

・第19回日本 RNA 学会年会ベストプレゼンテーション賞 優秀賞を受賞（坂村 由梨佳）
・第20回日本 RNA 学会年会ベストプレゼンテーション賞 ポスター賞を受賞（坂村 由梨佳）
・第20回日本 RNA 学会年会ベストプレゼンテーション賞 ポスター賞を受賞（石田 一希）

Figure1





抗がん剤リード化合物の高感度生物学的親和性解析法の開発

鈴木 茂生 （薬学部・教授）

■ 研究目的

天然物等に抗がん作用が認められても、複雑な抽出成分の中からリード化合物やターゲット候補をスクリーニングするには、多大な労力と時間が必要となる。また、増殖シグナルを指標としたがん治療法を考えた場合、アミノ酸配列のシーケシング技術などはもちろんのこと、特に糖鎖修飾やリン酸化・脱リン酸化といった翻訳後修飾を高精度および高感度、かつハイスループットに解析出来る技術が必要不可欠と考えられる。そこで、「抗がん剤リード化合物の高感度生物学的親和性解析法の開発」では、がん化の鍵を握る ERK・MAPK シグナル経路として機能するタンパク質のリン酸化／脱リン酸化反応を速度論的に、かつリアルタイムに解析できる方法の検討を行った。また、複雑な混合物の分離と特定のリガンド分子への相互作用を同時に達成できる分析法である部分導入アフィニティーキャピラリー電気泳動法をリード化合物に応用させるための様々な基礎検討を行った。

■ 研究成果の概要

当研究室が開発した部分導入アフィニティーキャピラリー電気泳動（PFACE）法は複雑な混合物の分離と特定のリガンド分子への相互作用を同時に達成できる分析法であり、測定に必要な試料量が nL から μL オーダーである。また、一回の測定は、わずか数十分以内で完了する。PFACE 法の原理図を Fig. 1 に示す。PFACE 法は中性のポリマーでコーティングしたキャピラリー内を電気泳動用の緩衝液で満たした後(Fig. 1(a))、タンパク質のようなリガンドを圧力で導入する(Fig. 1(b))。続いて試料をキャピラリー内に導入し(Fig. 1(c))、高電圧を印加すると、試料はその電荷に応じてキャピラリー内を泳動し、リガンドのゾーンを通過する(Fig. 1(d))。リガンドのゾーン内において、試料溶液のうちリガンドと親和性を有する化合物は、その親和性の強さによりゾーン内に保持される一方、親和性を有しない化合物はゾーン内をそのまま通過する(Fig. 1(e))。本プロジェクトにおける抗がん剤リード化合物の高感度生物学的親和性解析法の開発では、この PFACE をオンラインでの酵素消化に応用し、従来は数日を要する糖鎖の解析を 1 時間以内に実施できる方法を開発した（論文 8）。開発した方法と PFACE 法を組み合わせることで、生化学的に発現していると考えられるほぼすべての糖鎖を理論的には解析できるようになったため、現在はこれをガン細胞由来糖鎖の解析に応用している。

また、本プロジェクトの増殖シグナル制御機構において根底をなすリン酸化のメカニズム解析に有望なマイクロチップ電気泳動による高速・高感度濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発を行った。タンパク質のリン酸化に関する解析はショットガンプロテオミクスに代表される質量分析装置を用いた網羅的解析が主流であるが、何らかの刺激を

与えた直後のリン酸化の度合いを解析できる方法がないことが問題となっている。このリアルタイム解析を実現するために、マイクロチップ電気泳動と水溶液中でリン酸モノエステル基を選択的に捕捉することが可能な Phos-tag を用い、リン酸化化合物の選択的な捕捉と、それに続く分離・検出技術の開発を行った。本法では市販のマイクロチップの流路交差部に Phos-tag を含有した光重合ゲルをピンポイントで作製する。このチップ上で試料を泳動させると、試料溶液中のリン酸化された化合物のみが流路交差部に濃縮されるので、濃縮後に高濃度のリン酸緩衝液と EDTA を送出して Phos-tag からリン酸化ペプチドを脱着させると同時に分離・検出を行うことができる。モデル化合物としてリン酸化タンパク質であるオバルブミンのペプチド断片の特異的検出を試みた結果、数フェムトモルのリン酸化ペプチドを特異的に検出することができた（論文 6）。現在、本法の定量性を向上させる研究を行っており、新たなリン酸化／脱リン酸化反応のモニタリングが可能な方法を開発している。

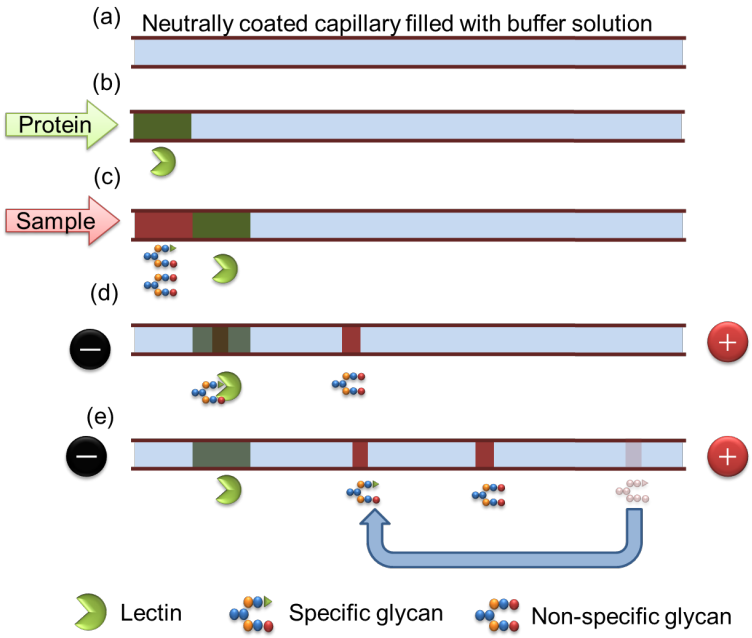


Fig. 1. Image of partial-filling affinity capillary electrophoresis of sample and protein interaction. A specific delay indicated as an arrow indicates interaction with lectin partially filled in a capillary.

■ 特に優れた研究成果

PDMS 製マイクロチップの流路交差部に Phos-tag アクリルアミドをピンポイントで作製し、タンパク質のトリプシン分解産物からリン酸化ペプチドのみを特異的、かつ感度を 100 倍ほど向上させて検出することが可能な方法を論文発表した（Yamamoto et al., Analyst, 2017）。また、この論文は HOT Analyst articles に選出された。

■ 研究期間終了後の展望

キャピラリー電気泳動ではペプチドの網羅的解析が可能とされている。今後は Phos-tag を固定化した高分子を合成し、PFACE に適用することで、リン酸化ペプチドをより網羅的に解析できる技術の開発を行う。

■ トピックス・受賞・報道

＜受賞＞

1）第 31 回バイオメディカル分析科学シンポジウム、星野賞 研究奨励賞受賞

山本 佐知雄：

光重合性高機能化ポリアクリルアミドゲル層を用いるオンライン特異的濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発

2）平成 31 年度物理系薬学部会奨励賞

山本 佐知雄：

ピンポイント重合アクリルアミドゲルによる特異的高感度検出マイクロチップ電気泳動法の開発



理論化学に基づく Protein kinase CK2 阻害剤のドラッグデザイン研究

仲西 功　（薬学部・教授）

■ 研究目的

キナーゼはヒトゲノムに 500 種以上コードされ発現しており、それらの阻害剤が、がん治療の分子標的薬として多数創出されている。しかし、数多あるキナーゼ間に選択性を示す化合物を見出す確立された手法はない。本研究では、構造的多様性のある選択的キナーゼ阻害剤を探索する理論的・実践的基盤を構築し、Protein kinase CK2（CK2）のシード・リード化合物の最適化研究に活用することを目的とした。

■ 研究成果の概要

本研究ではキナーゼ間の選択性を出す方法論として、1）シミュレーションと化合物合成による Activity Cliff の探索、と 2）BiacoreX-100 を活用した標的タンパク質への Residence Time の向上、を掲げ、研究を遂行した。

1）Activity Cliff の探索（化合物の最適化研究）

Activity Cliff とは、阻害活性既知化合物の構造の一部を微小に変化させた時（例えば、メチル基やハロゲンの導入、炭素原子の窒素原子への変換など）に観察される、10 倍以上の大きな活性の変化をいう。On target への活性が大きく変化するため、Off target（ここでは他のキナーゼ）との選択性も向上すると期待でき、選択性の向上の一つの指標となりうる。

本研究では、*in silico* スクリーニングで見出した 15 種の骨格を有する阻害化合物のうち、ピラゾール骨格及びプリン骨格を有する CK2 阻害剤の Activity Cliff の探索を実施した。ピラゾール骨格を有する阻害剤に関しては、芳香環上の水素原子の網羅的な塩素原子あるいはフッ素原子への変換、および芳香環の炭素原子の窒素原子への変換を実施した（図 1）。

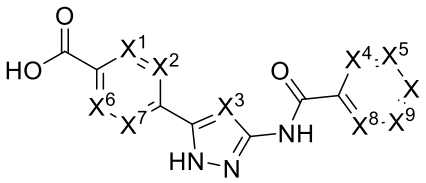


図 1. ピラゾール骨格を有する CK2 阻害剤

基準化合物 **1** は、X＝C-OMe, X^1～X^9＝CH。各位置をハロゲン化、あるいは窒素置換する。

標的タンパク質とのファンデルワールス相互作用の増強を狙った塩素原子への置換（塩素スキャン）においては、すべての置換化合物の合成並びに活性評価に成功した。しかし、それらの CK2 阻害活性は基準化合物 **1** と同等か数倍減弱し、活性向上につながらなかった。その原因を計算化学的に解析したところ、ファンデルワールス半径の大きな塩素原子（1.75 Å）の導入により分子内の原子間反発が生じ、平面構造と考えられる活性コンフォメーションをとりにくくなったためと考えられた。

そこで、ファンデルワールス半径が塩素原子よりも小さく、水素原子（1.20 Å）に近いフッ素原子（1.47 Å）の導入を試みた（フッ

素スキャン)。半径はあまり変化しないため、ファンデルワールス相互作用による活性の増強は期待できないが、フッ素原子の大きな電気陰性度により負の原子部分電荷を有するため、正の原子部分電荷を有する水素原子とは正反対の静電相互作用により活性の変化を期待できる。4-MeO-Ph 基部分(図 1 の右側)にフッ素原子を導入した化合物を 4 種(モノ置換体 2 種、ジ置換体 2 種)合成したが、阻害活性は**1**と同等であった。塩素置換体のような活性減弱がみられなかったのは、ファンデルワースル半径の減少により活性コンフォメーションをとりやすくなったためであると考えられた。まだすべての誘導体を合成できていないが、フッ素置換体において特筆すべき点は、2,6-ジ置換体(X^4 と X^8 をフッ素化)の水溶解度が化合物**1**に比べ約 90 倍向上(1 ⇒ 90 μg/mL)したことである。これは、Solubility Cliff とでも表現できる大幅な溶解度向上である。フッ素原子の導入は、一般的には水溶性を減少させると考えられているが、4-MeO 基あるいは近傍のカルボニル基の影響により水との親和性が向上した可能性がある。

次に、CK2 との水素結合の形成を期待できる芳香環の炭素原子の窒素原子への置換(窒素スキャン)について検討した。X = CH(すなわち Ph 基)を基準化合物として検討した結果、基準化合物に比べ約 5 倍の活性向上が観察された。Activity Cliff というほどではないが、窒素置換が活性向上に有効であることが示された。また、同時に溶解度も 3〜8 倍向上した。

一方、プリン骨格を有する化合物(図2左)に関しては、プリン骨格の 8 位のケトン基をデオキシ化した化合物(図2の右)において、顕著な活性向上を確認できた。ケトン体では、これまで IC_{50} 値が 10^{-7} M オーダー止まりであったので、デオキシ化により 10^{-8} M オーダーの化合物が得られると期待できる。

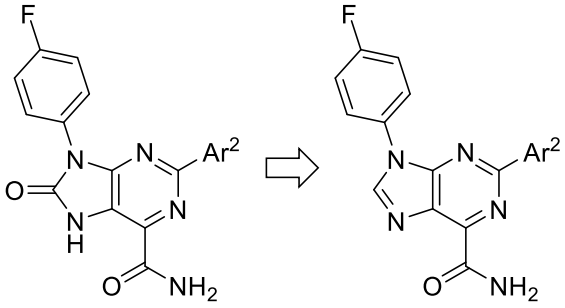


図 2. プリン骨格を有するCK2 阻害剤のデオキシ化

2)Residence Time の検討(Biacore X-100 の活用)

一般に薬物活性の指標には、標的タンパク質への結合親和性を反映する解離定数 K_D(あるいは IC_{50})値が用いられるが、近年このような平衡状態の親和性ではなく、薬物濃度が変動するような実際の生体内での活性を反映する指標として Target residence-time (RT)が注目されている。On target に長い RT を有する阻害剤は選択性が高い傾向が示されており、また、K_D とは異なる標的選択性を示すことも報告されている(J.Mol.Biol., 429, 574-586, 2017)。RT は薬物が標的タンパク質から解離する反応の速度定数 k_{off} の逆数として定義されており(RT = $1/k_{off}$)、k_{off} 値は表面プラズモン共鳴(SPR)測定により実測可能な物理量である。そこで、本研究では、本プロジェクトで導入した SPR 測定装置「生体分子精製・相互作用解析システム」Biacore X-100 を活用し、既知 CK2 阻害化合物に対して k_{off} 値を測定し、臨床使用されているキナーゼ阻害剤との比較をおこなった。

阻害活性および阻害様式が異なる 3 種の CK2 阻害化合物に対して Biacore X-100

により、k_{off}、k_{on}、および K_D を測定した。測定に際し、native 型、GST タグ型、および His タグ型の CK2 を発現し、種々の SPR 測定条件を検討した。しかし、いずれも良好なセンサーグラムを得るのが非常に困難であった。原因を調査したところ、CK2 はアナライト（阻害剤）を溶解している DMSO に非常に不安定であることが判明した。そこで、極力 DMSO の影響が少なくなる条件を試行錯誤し、以降のデータを得た。

まず、ピラゾール骨格を有する化合物 **1** に対して測定したところ、その k_{off} は EGFR に対する Gefitinib よりやや小さく、すなわち RT が長いものの、k_{on} が小さいため K_D はやや大きく親和性が低いことが明らかとなった。このことから、RT としては好ましく、他キナーゼに対して選択性が期待できるものの、結合速度を速めるような構造変換（デザイン）が必要ということが明らかとなった。

次に、CK2 に対し、ATP 非競合型（混合型）阻害様式を示す hematein について解析を行った。その結果、センサーグラムは 1：1結合より two-state reaction でフィッティングする方が信頼度の高い値が得られた。このことから、hematein の結合にはタンパク質の構造変化を伴う可能性が示唆され、これが ATP 非競合阻害となる要因ではないかと推定された。

最後に、プリン骨格を有する阻害剤で、阻害活性が非常に弱く、活性測定法によっては活性が検知されない化合物の解析を実施した。その結果、μM オーダーの K_D 値が得られ、今後のデザイン研究へのモチベーションにつながった。なお、測定法による活性有無の要因は種々考えられるが、制御サブユニット CK2β の有無により活性サブユニット CK2α の活性に変化が生じている可能性が考えられる。

■ その他の研究成果

本研究では、化合物の CK2 阻害活性を Mobility Shift Assay 法により酵素レベルで評価してきたが、がんを対象疾患とした臨床試験が実施されている CK2 阻害剤 CX-4945 と同等レベルの IC_{50} 値を有するピラゾール骨格阻害剤が得られたので、インタクトな細胞内での CK2 阻害活性を測定した。その結果、試験管レベルでは同等の活性を示すものの細胞レベルでの阻害能は CX-4945 の 1/100 程度しかないことが明らかとなった。このことは、試験管レベルの酵素阻害活性だけではなく、膜透過性をはじめ溶解度、および諸物性のバランスをとりつつ最適化する必要のあることを示している。

一方、多様な骨格を有する *in silico* スクリーニング法として我々は Solvent Dipole Ordering-Virtual Screening（SDO-VS）法を開発したが、より多様な骨格を持つ活性化合物を見出すためにその改良を行った。劇的な改善にはつながらなかったが、従来法をしのぐエンリッチメント効果が確認された。

■ 研究成果の副次的効果

これまで化合物の阻害活性を主に追いかけてきたため、膜透過性に関しては意識が足りなかった。そこで、これまではともに研究することがなかった生物薬剤学研究室と共同で複数あるシード化合物の膜透過性の評価を開始した。残念ながら、低次のシード段階にある化合物は溶解性が極端に悪いため成果には結びつかなかったが、今後は高次のシードに関する評価を共同で行っていきたい。

■ 研究期間終了後の展望

化合物の最適化研究においては、ピラゾール骨格阻害剤の膜透過性の改善、プリン骨格化合物のさらなる活性向上が課題となる。いずれも方策はいくつか考えられるので、これらを順次実施する予定である。また、RT の評価においては、タンパク質の性質を考えると Biacore 測定において CK2 をリガンドとすることは困難であることが明らかとなったので、CK2 をアナライトとして測定する手法を早期に確立することをめざす。

IC_{50} 値が 10 nM オーダーの化合物については、キナーゼパネルを用いた選択性の評価を実施する。特に、Activity Cliff あるいは RT に特徴的な化合物については基準化合物との比較を行いたい。

■ トピックス・受賞・報道

＜受賞＞

第 68 回日本薬学会近畿支部大会で創薬科学科 4 年西尾政輝が優秀ポスター賞を受賞した。

発表タイトル:

「ピラゾール骨格を有する新規 CK2 阻害剤の窒素スキャンによる構造活性相関研究」

［参照:IV.研究成果トピックス(受賞⑦)］



リード化合物の物理化学的性質の解明と最適化に関する研究

川﨑　直人　（薬学部・教授）

■ 研究目的

医薬品の効果は化合物の極性や構造に依存することが知られており，革新的がん治療法探索・開発に寄与するリード化合物の物理化学的特性を明らかとすることで，医薬品開発における最適化に関する知見を得ることを目的とした。また，生体内微量金属は疾病の発症と密接に関係していることから，分裂酵母細胞を用いて，含有微量金属種の定量方法の確立および各種細胞を用いた実用化に関する基礎的検討を実施した。

■ 研究成果の概要

医薬品開発におけるリード化合物は，低水溶性の性質を示すことが多く，約 40%が難水溶性薬物といわれている。難水溶性薬物の溶解性を改善する方法として，リード化合物の物理化学的特性に注目した手法が報告されている。革新的がん治療法探索・開発の一環として，4 種のリード化合物（SK-10，SK-II，KF-9 および KF-③）に関する溶解度を測定した。その結果，SK-10 が最も高い溶解度を示した。（日本薬局方崩壊試験第 I 液，pH1.2 および絶食時人工腸液使用時：＞1.0 mg/mL）また，KF-9 に関しては，側鎖の炭素数の違いにより溶解度に顕著な変化が認められた。以上のことから，SK-10 がリード化合物の第一候補として非常に適していることが明らかとなった。

また，リード化合物の長期保存による溶解度改善および物理化学的特性の（熱）安定性向上を指向し，修飾基材としてシクロデキストリンに着目した。シクロデキストリンの一種であるヒドロキシプロピル－β-シクロデキストリンは，薬理活性物質の水への溶解度改善や安定性向上を目的に使用されており，アメリカやヨーロッパにおいては薬局方に収載されている。本研究課題では，リード化合物の修飾基材としての性能を評価するために，各種シクロデキストリンおよびシクロデキストリンの誘導体であるヒドロキシプロピル－シクロデキストリンの物理化学的特性に関する評価（電子顕微鏡写真の撮影，粉末 X 線回折分析，熱重量・示差走査熱分析）を実施した。その結果，各種シクロデキストリンと水分子との相互作用に関する新たな知見を得ることに成功し，特にヒドロキシプロピル基が導入されたシクロデキストリン誘導体では，特徴的な挙動を示すことを明らかとした。これらの知見は，シクロデキストリンの修飾基材としての有用性を明らかとしたものであり，リード化合物の溶解度改善および物理化学的特性の（熱）安定性向上に寄与できるものと考えられる。

一方，真核細胞の生理的プロセスにおいてカルシウムイオンをはじめとした各種金属イオンは，非常に重要な役割を担っていることが明らかとなっている。メタロミクスでは，含有微量金属種と細胞活性との関連性を明らかにすることが命題であり，生命科学の解明に大きく寄与するものと考えられる。

細胞内に含有された微量金属種の定量評価は，細胞活性との関連性を明らかとす

るうえで非常に重要な知見となりうる。本研究課題では，分裂酵母細胞を用いて，細胞内金属イオン濃度の定量方法の確立を目指した。その結果，分裂酵母細胞を 60%硝酸で処理することにより，完全な細胞破壊が確認できた。さらに，誘導結合プラズマ発光分光分析装置により，カルシウムイオンをはじめとし，亜鉛イオン，鉄イオン，銅イオン，カドミウムイオンおよびマンガンイオンの測定に成功した。さらに，Micafungin 処理により，細胞内へのカルシウムイオンの流入を抑制できていることを明らかとした。これらの知見は，細胞内に含有されている金属種と細胞活性との関連性を明らかにする基礎的知見であると考えられる。今後は，各種細胞に適用することにより，その有用性を明らかにする必要がある。

■ 特に優れた研究成果

①Fe および Mg を基材とした金属複合水酸化物が発がん誘発物質である無機態窒素の除去能を有することを明らかにした研究報告であり，相互作用を制御する因子の同定に成功した。

Fumihiko Ogata, Noriaki Nagai, Yukine Kariya, Eri Nagahashi, Yuhei Kobayashi, Takehiro Nakamura, Naohito Kawasaki

Adsorption of nitrite and nitrate ions from an aqueous solution by Fe-Mg-type hydrotalcites at different molar ratios

Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 66(4), 458-465 (2018)

Highlighted Paper Selected by Editor-in-Chief, Featured Article

②ニッケルおよびアルミニウムを基材とした金属複合水酸化物とリン酸イオンとの相互作用に関する研究報告であり，基材金属の含有モル比がリン酸イオン吸着能に及ぼす影響について明らかとした。

Fumihiko Ogata, Megumu Toda, Masashi Otani, Takehiro Nakamura, Naohito Kawasaki

Adsorption of phosphate ion onto nickel-aluminum complex hydroxide at different molar ratio from aqueous solution

3rd Regional IWA Diffuse Pollution Conference (Chiang Mai, Thailand)

Poster Presentation Award

③男性型脱毛症(AGA)の発症原因は直接的にストレス因子が関わることはないことを数値的に実証した。また，AGA はヘモグロビン量と関わりがあり，モニタリングすることにより AGA の改善に繋げることが可能となりうることを見出した。

川﨑直人，渡邉尚子，岡村勝正，緒方文彦，山田秀和

男性型脱毛症（AGA）とヘモグロビン量またはストレスとの関連性に関する基礎研究

第 18 回日本抗加齢医学会総会 **優秀演題賞** ［参照：IV.研究成果トピックス（報道⑩）］

④食品機能性成分であるポリ-γ-グルタミン酸を用いた発がん性有機物質である染料の吸着能に関する基礎研究の論文報告であり，吸着時に影響を及ぼす因子および吸着機構を明らかとした。

Fumihiko Ogata, Noriaki Nagai, Naohito Kawasaki

Adsorption capability of cationic dyes (methylene blue and crystal violet) onto poly-γ-glutamic acid

Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 65(3), 268-275 (2017)

Cover picture, Highlighted Paper Selected

by Editor-in-Chief, Featured Article

［参照：IV.研究成果トピックス（論文表紙①）］

⑤発がん性を有する有害金属をはじめとした計 10 種類の毛髪中金属濃度を測定し，花粉症および喫煙との関連性について評価した。その結果，毛髪中金属濃度と花粉症発生の関連性について新たな知見を得ることに成功した。
川﨑直人，山城海渡，緒方文彦
毛髪中の金属濃度測定による花粉症発症の予測に関する研究
日本薬学会第 137 年会講演ハイライト

⑥フライアッシュ由来新規ゼオライトの創製方法の確立と発がん性有害重金属である鉛イオンおよび水銀イオンとの相互作用に関する研究報告であり，水系環境中からの吸着除去が可能であり，吸着機構の解明に成功した。
小林悠平，緒方文彦，中村武浩，川﨑直人
アルカリ水熱処理により創製したフライアッシュ由来ゼオライトへの鉛イオンおよび水銀イオンの吸着能
第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会ポスター賞

［参照：IV.研究成果トピックス（受賞⑧）］

⑦ヒトの疾病予防を指向した発がん性有害重金属などの水環境汚染金属の吸着挙動に関する基礎研究であり，無機および有機材料の有用性およびその吸着メカニズムについて明らかとした。
緒方文彦
水環境における無機・有機材料に対する金属イオンの吸着挙動に関する研究
日本薬学会　環境・衛生部会賞・金原賞

［参照：IV.研究成果トピックス（受賞⑨）］

⑧無機系金属を基材とした水質浄化剤の物理化学的特性を明らかとし，そのリン酸イオンの吸着機構解明に成功した。さらに，塩基性溶液を用いることにより再資源化が可能であることを明らかとした。
緒方文彦
富栄養化防止を指向した無機系材料によるリン酸イオンの回収およびその再資源化に関する基礎研究
日本水環境学会　関西支部第 10 回奨励賞

［参照：IV.研究成果トピックス（受賞⑩）］

■ その他の研究成果

「納豆菌酵素発酵エキスと米乳酸菌発酵エキス【純・酵】じゅん・もと」の製品化
ナットーファーム株式会社との共同研究により，納豆菌酵素発酵代謝エキスおよび米乳酸菌発酵エキスを配合した新規機能性を有する製品の開発に成功した。

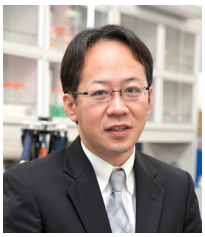
■ 研究期間終了後の展望

血管内皮細胞を用いて，含有微量金属種と毒性発現機能について明らかにすると共に，有機－無機ハイブリッド化合物の創薬シーズとして検討を行っていく。

■ トピックス・受賞・報道

＜報道＞
「男性型脱毛症(AGA)の発症原因は直接的にストレス因子が関わることはない」
2018 年 5 月 25 日、産経新聞などへ掲載されると共に NHK ニュースにて学会発表及び発表終了後のインタビューが放送された。

［参照：IV.研究成果トピックス（報道⑩）］



ケモカイン系を標的とした新規がん免疫療法の開発

中山 隆志 （薬学部・教授）

■ 研究目的

がん免疫療法は、がん細胞の実質的排除を行う細胞傷害性 T 細胞（cytotoxic T-lymphocyte; CTL）を主体する腫瘍免疫を活性化することにより、がん細胞を排除する新たながん治療戦略である。本研究課題は、細胞遊走制御因子であるケモカイン系に着目し、免疫細胞の局在を制御することで腫瘍免疫を促進する新規がん免疫療法の開発を目指としている。

■ 研究成果の概要

テーマ(B)「癌増殖シグナル制御機構の解析と癌代謝の関わり」

ケモカイン系を標的とした新規がん免疫療法の開発

我々は、腫瘍免疫の主要なエフェクター細胞である細胞傷害性 T 細胞（CTL）を特異的に誘導する樹状細胞サブセットにケモカイン受容体 XCR1 が選択的に発現することに着目し、XCR1 を標的としたがん免疫療法用アジュバントの開発を試みた。そこで XCR1 のリガンドである XCL1 の高活性型変異体（mXCL1-V21C/A59C）を作製し、その腫瘍免疫誘導能を検討した。モデル抗原としてニワトリ卵白アルブミン（OVA）を単独あるいは高活性型 XCL1（mXCL1-V21C/A59C）と混合してマウスに皮内注射投与したところ、mXCL1-V21C/A59C を併用投与したマウスにおいてのみ有意に XCR1 発現樹状細胞が投与局所に集積することを明らかとした。また、mXCL1-V21C/A59C 併用マウスでは、OVA 単独群よりも OVA 特異的 CTL 誘導が促進されており、OVA 発現腫瘍細胞（E.G7-OVA）に対する高い傷害活性および腫瘍増殖抑制効果も示すことが判明した。さらに、mXCL1-V21C/A59C 併用マウスでは、長期間個体内に残存するメモリーCTL をも効率よく誘導できることも明らかにし、そのメカニズムとして所属リンパ節への効率的な樹状細胞の集積がメモリーCTL の誘導に重要であることが示唆された。これらの結果から、mXCL1-V21C/A59C は XCR1 発現樹状細胞の投与部位への集積性を向上させることで、強力な抗原特異的エフェクターおよびメモリーCTL 誘導および抗腫瘍効果を発揮できることが示された。以上より、mXCL1-V21C/A59C は新規がんワクチンアジュバントとして非常に有用であるものと考えられる。

制御性 T 細胞(Treg)は過剰な免疫応答を抑制することで自己免疫疾患の抑制などに関与する一方で、ワクチンにより誘導される免疫応答をも抑制し、ワクチン効果を減弱させることが報告されている。そこで我々は、Treg の主要な細胞遊走制御因子である CCR4 に着目し、CCR4 阻害剤を用いて Treg 遊走を阻害することで、ワクチン効果を増強させるワクチンアジュバントの開発を

試みた。まず、CCR4 欠損マウスを用いた解析により、筋肉内投与ワクチンにおいて CCR4 は Treg を筋肉組織に遊走することで抗原特異的免疫応答の誘導を抑制することを明らかにした。さらに、筋肉内投与ワクチンに CCR4 阻害剤を併用することで、Treg の筋肉組織への遊走を阻害し、ワクチン効果を増強できることを見出した。また、和漢薬ライブラリーを用いて CCR4 発現細胞の細胞遊走阻害活性を指標に CCR4 に対するアンタゴニストを探索した結果、麻黄と大黄が CCR4 を介した細胞遊走を特異的に阻害することを明らかとした。今後、さらに解析を進めることで、アンタゴニスト活性成分を同定したい。

ATP は細胞内でエネルギー代謝に重要な分子であることが知られているが、近年、細胞外 ATP が自然免疫応答を活性化することが報告され、免疫系においても重要な役割を果たすと考えられている。我々は、加水分解抵抗性 ATP である α β-ATP が、特定の樹状細胞を活性化することで、抗原特異的免疫応答を増強することを見出した。ATP は生体内成分であることから、α β-ATP は安全性の高いワクチンアジュバントとして有用であると考えられる。さらに、α β-ATP を抗原とともに鼻腔内投与することで、Th17 細胞を介した CTL 誘導を増強できることを明らかにし、非常に強力な腫瘍増殖抑制効果を発揮することを見出した。

本研究費で購入した倒立顕微鏡は、細胞遊走解析において、遊走した細胞のリアルタイムでの確認を可能とし、実験条件の最適化に大きく貢献した。

テーマ(C)「臨床評価・解析:臨床腫瘍検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療」

ケモカイン系を標的とした新規がん免疫療法の開発

ケモカイン受容体 CCR4 は免疫抑制細胞である Treg の主要な遊走制御因子であり、PD-1 や CTLA-4 とともに免疫チェックポイント分子として注目されている。そのため近年、CCR4 を標的としたがん免疫療法の臨床研究が行われている。しかしながら、CCR4 は Treg のみならず腫瘍免疫の活性化に関わる Th17 細胞にも発現することが明らかとなり、CCR4 を標的としたがん免疫療法の確立にむけては、腫瘍免疫における CCR4 の役割について明らかにする必要がある。そこで、近畿大学医学部皮膚科との共同研究で、CCR4 欠損マウスならびに CCR4 阻害剤を用いて、悪性黒色腫（メラノーマ）に対する腫瘍免疫における CCR4 の役割について検討した。CCR4 欠損マウス（CCR4-KO）および野生型マウス（WT）にマウスメラノーマ細胞株 B16-F10 を皮内接種し、経日的に腫瘍体積を測定したところ、CCR4-KO では WT より腫瘍増殖が速いことが判明した。また、腫瘍組織においては、Treg 細胞ならびに Th17 細胞の割合に差は認められなかったが、CTL の割合が CCR4-KO で減少することが明らかとなった。一方で、CTL 誘導の場である所属リンパ節では、CCR4-KO において CTL ならびに Th17 の割合が有意に減少した。さらに、担癌 CCR4-KO の所属リンパ節では CCR4 陽性 Th17 と CCL22 陽性樹状細胞のクラスター形成が顕著に減少したことから、所属リンパ節において Th17 は CCR4 を介して CCL22 を産生する樹状細胞と相互作用し、増殖することが示された。以上より、メラノーマに対する腫瘍免疫応答において CCR4 は Treg よりもむしろ Th17 に寄与し、Th17 の増殖、さらにそれに続く CTL 誘導を促進

することによって腫瘍免疫の活性化に関与することを明らかとした。これらの結果は、CCR4 が腫瘍免疫活性化の有用な標的分子となる可能性を示している。

これまでに我々は、CCR4 阻害剤が Treg 遊走を阻害することで、ワクチンアジュバント活性を持つ可能性を明らかにしている。しかしながら CCR4 は Treg だけでなく Th17 細胞に発現することから、近畿大学医学部神経内科および皮膚科との共同研究で CCR4 阻害剤の Th17 依存的な免疫応答への影響について検討した。CCR4 阻害剤である Compound22 の Th17 依存的な実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）および乾癬に対する影響を調べた結果、Compound22 は EAE および乾癬の発症に重要な Th1 や Th17 の誘導を阻害し、EAE および乾癬を改善することが判明した。この結果から、CCR4 阻害剤は Th17 依存的に発症する多発性硬化症や乾癬に対する有用な治療薬となる可能性が示唆された。

本研究費で購入したクリオスタットは、組織切片の免疫染色法において免疫細胞の相互作用を解析することで、本研究の推進に大きく貢献した。

■ 特に優れた研究成果

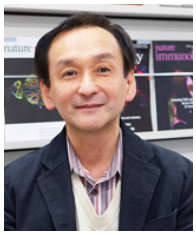
・メモリーCTL の誘導には樹状細胞の活性化よりもリンパ節ホーミングの方が重要であること、持続型ワクチン開発の可能性を見出し論文発表した（Matsuo K, Front. Immunol., 2018）。

・CCR4 阻害剤が Treg 遊走を阻害することで樹状細胞を活性化し、ワクチンアジュバント活性を示すことを見出し論文発表した（Yamamoto S, J Pharmacol Sci., 2018,）。

■ 研究成果の副次的効果

Treg の遊走制御機構の研究を進める過程で、慶応大学医学部（吉村 昭彦 教授）との脳特異的 Treg 同定に関する共同研究に発展した（Ito M, Nature, 2019）。

新規の抗癌抗体医薬品の開発を目的とし、癌メタボリズム、癌幹細胞、薬剤耐性癌を標的としたモノクローナル抗体（mAb）の作製を行う。標的分子に対する抗体特異性の検証を行った後に、*in vitro* での癌細胞増殖阻害、及び *in vivo*（免疫不全マウス移植ヒト癌）での腫瘍増殖抑制効果を調べる。主な標的分子は、アミノ酸トランスポーター（LAT1, xCT, ASCT2, CAT1）、癌遺伝子産物（HER family, MET）、接着分子（EpCAM, CD44, LYVE-1）である。



癌メタボリズム、癌幹細胞、薬剤耐性癌を標的とした抗体作製/新規抗体医薬品の開発と標的分子の免疫学的解析

益子　高　（薬学部・教授）

■ 研究目的

新規の抗癌抗体医薬品の開発を目的とし、癌メタボリズム、癌幹細胞、薬剤耐性癌を標的としたモノクローナル抗体（mAb）の作製を行う。標的分子に対する抗体特異性の検証を行った後に、*in vitro* での癌細胞増殖阻害、及び *in vivo*（免疫不全マウス移植ヒト癌）での腫瘍増殖抑制効果を調べる。主な標的分子は、アミノ酸トランスポーター（LAT1, xCT, ASCT2, CAT1）、癌遺伝子産物（HER family, MET）、接着分子（EpCAM, CD44, LYVE-1）である。

■ 研究成果の概要

既に、全てのタイプの細胞表面タンパク質（I, II, IVa, IVb）に対する効率的な特異的 mAb 作製法として、GFP 融合標的分子発現ラット肝癌細胞をラットに免疫する方法を樹立、抗体医薬品開発に向けた総説を発表（Masuko T, Cancer Science, 2010）している。研究室では CD98 heavy chain (CD98hc): Solute carrier (SLC) 3A2、CD98 light chain (CD98lc): SLC7A ファミリー、ASCT2（alanine-serine-cysteine transporter 2; SLC1A5）、CAT1（cationic anion transporter 1; SLC7A1）、CD44 ヒアルロン酸受容体、LYVE-1（lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1）、Human epidermal growth factor receptor（HER）ファミリー、肝細胞増殖因子（HGF）受容体（MET）、アデノシン受容体（ADORA2A）、等の膜タンパク質に着目した制癌及び免疫学的研究を行った。また、癌細胞表面に加えて、癌細胞が分泌する Exosome 表面の分子解析も並行して行った。CD98 は 1 種類の CD98hc が 6 種類（LAT1 や xCT 等）の CD98lc のいずれかとジスルフィド結合した Heteromeric amino-acid transporters（HATs）であり、CD98lc がトランスポーター活性、CD98hc が細胞表面への運搬活性を担う。2013 年、アラバマ大学との共同研究にて、必須アミノ酸輸送を担う LAT1（SLC7A5）を分子標的とした ImmunoPET に関する論文を報告、カニクイザル前臨床試験を計画している。また、抗 LAT1 ハイブリドーマ移植による革新的な癌治療、診断システムを報告した。抗 LAT1 mAb については米国と日本で特許を取得した。最近、抗 LAT1 mAb による *in vivo* 抗腫瘍活性を報告、その作用メカニズムとして LAT1 タンパク質の Internalization、LAT1 の代表的な基質である分岐鎖アミノ酸（ロイシン、バリン、イソロイシン）の取り込み阻害、ADC（antibody-dependent cellular cytotoxicity）を検証した。更に、抗 LAT1 ヒト化（キメラ）mAb を作製、ヒト末梢血単核球を effector 細胞とし、ヒト大腸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌に対して ADCC 活性を有すること、加えて、大腸癌に対する細胞傷害活性が Cetuximab を上回ることも報告した。また、抗ヒト LAT1 mAb がカニクイザル LAT1 に対してヒト LAT1 と同等のアフィニティーで結合することから、霊長類を用いた副作用試験後に、臨床試験に入れるプロセスが確

立した。LAT1 については、これまで述べた抗体療法に加え、癌ペプチドワクチンとしての可能性も報告した。シスチン-グルタミン酸交換輸送は CD98hc と CD98lc (xCT: SLC7A11)が S-S 結合した HATs にて担われる。シスチンはグルタチオン（GSH）合成に必要であり、癌酸化ストレス耐性要因となるため CD98hc-xCT の阻害は細胞内の GSH レベル減少による癌細胞増殖阻害に繋がることが予想される。慶応大学との共同研究にて、スプライシングで生じた CD44R1（v8-9-10）と会合することで xCT が安定化、xCT 阻害が消化器癌、乳癌や肺癌の転移を抑制することを報告、更に最近、胆管癌でも xCT-CD44v の悪性度との関わりを報告した。また、CD44v 陰性の脳腫瘍では CD44v ではなく HER1 が xCT を安定化することも報告した。現在、CD44v を高発現するヒト転移胃癌の治療に、xCT 阻害剤を適用する臨床試験が施行されており、研究室では抗 xCT mAb の開発にも成功した。更に、xCT 阻害剤スルファサラジンの抗腫瘍剤としての特許[1]も既に成立している。xCT-CD44v、xCT-HER1、CD98hc-LAT1 の他、癌細胞で高発現し LAT1 と協調的にアミノ酸輸送を行う ASCT2（SLC1A5）、CAT1 (SLC7A1)、HER3、HER4、MET、EpCAM 等の分子（複合体）は、従来型の化学療法や HER1、HER2 を分子標的とした低分子化合物療法や抗体療法に抵抗性の種々のヒト癌幹細胞でも重要な役割を担う可能性がある。その解析の準備として、肺癌、大腸癌、乳癌、膵癌について、細胞表面および分泌 Exosome 表面の網羅的分子解析を完了した。また、既に、抗 HER3 mAb の ImmunoPET、抗 HER3 mAb の抗癌効果、抗 HER4 mAb の抗癌効果を報告、抗 HER3 のアフィニティーが抗 HER1 または抗 HER2 で上昇することも見出した。また、ヒト大腸癌と膵癌細胞で、CRIPR-Cas9 法による遺伝子 KO を行い、既に CD98hc, xCT, ASCT2, CAT1, HER1, HER3, MET, CD44 については KO 細胞株の樹立を完了した。これらの KO 細胞株は、mAb の特異性を最終決定に決定するために使用され、また、mAb 標的分子の機能解析に有用なツールとなっている。抗 PD-1 mAb オプジーボの免疫チェックポイント阻害による制癌効果が注目されるが、研究室でも、PD-1 阻害が抗癌 mAb の ADCC 活性を増強することを報告した。次世代の免疫チェックポイント分子 ADORA2A を認識する mAb 作製にも成功した。血管新生阻害による抗癌効果が血管内皮増殖因子に対する抗体（bevacizumab）及び、その受容体に対する抗体（ramucirumab）で報告されているが、我々は世界に先駆けて、リンパ管新生阻害による抗癌効果を抗マウス LYVE-1 mAb により検証した。

本研究期間中に開発を目指した抗体の作製は全て完了し、アミノ酸トランスポーター（LAT1, xCT, ASCT2, CAT1）、癌遺伝子産物（HER3, HER4）、接着分子（CD44v, LYVE-1）については、特異抗体による *in vitro* 癌細胞増殖阻害、または *in vivo* 抗腫瘍効果を検証した。LAT1, xCT, HER1, HER3, HER4, LYVE-1 については学術論文を発表、LAT1 と xCT については特許を取得した。また、ヒト乳癌、肺癌、大腸癌、膵癌について、約 100 種類の培養癌細胞株の細胞膜と、癌細胞が分泌する Exosome 表面で発現する分子群を、約 20 種類のモノクローナル抗体を用いて、フローサイトメトリー解析し、分子相互の関係の網羅的検討（ヒートマップと主成分分析）を完了した。ま

た、ヒト大腸癌と膵癌細胞で、CRIPR-Cas9 法による遺伝子 KO を行い、既に CD98hc, xCT, ASCT2, CAT1, HER1, HER3, MET, CD44 については KO 細胞株の樹立を完了した。

■ 特に優れた研究成果

A 大腸癌、肺癌、乳癌等、種々のヒト癌で高発現する LAT1 アミノ酸トランスポーターを特異的認識するモノクローナル抗体を開発、殆ど全ての癌の治療薬としての可能性を見出し、論文発表を行うとともに、特許を取得した（Shiho Ueda, Cancer Science, 2019、特許第 9,725,519 号（米国）、及び特許第 6421371 号(日本) ）。

B 胆管癌における CD44v-xCT 複合体、脳腫瘍における HER1-xCT 複合体の形成を証明し、これらの治療に xCT 阻害剤（Sulfasalazine）が有効である可能性を報告した（Thanee M, Cancer Science, 2016, Tsuchihashi K, Cancer Research, 2016）。Sulfasalazine xCT 阻害剤の抗腫瘍剤としての特許は既に成立している（特許第 6041333 号）。

C 抗 HER3 mAb の ImmunoPET 画像診断、抗 HER3 mAb の抗癌効果、抗 HER4 mAb の抗癌効果を報告した。

D 世界に先駆けて、リンパ管新生阻害による抗癌効果を、抗マウス LYVE-1 mAb により検証した。

E『複数標的分子に対する抗体と免疫チェックポイント分子阻害による治療効果の増強 第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）2016.10.』が、『日経産業新聞 2016 年 10 月 18 日がん研究最前線 免疫薬の効果高める』に掲載、紹介された。

［参照：IV.研究成果トピックス（報道⑬）］

F『Anti-tumor cytotoxic T cell response evoked by MHC class 1-restricted LAT1 peptides.
第 74 回日本癌学会学術集会（横浜）2015.10. 』が『日経産業新聞 2015 年 11 月 5 日がん研究最前線 免疫活性化するワクチン』に掲載、紹介された。

［参照：IV.研究成果トピックス（報道⑫）］

■ 企業との産学連携実績

1) 受託研究(代表): anti-human LAT-1 抗体のカニクイザルの LAT-1 への種交差性の検討（第一三共）
2) 受託研究(代表): 抗体ビーズ（CD44v9 キャプチャービーズ）の評価（JSR 株式会社）
3) 受託研究(代表): CD98 と IL-32 の相互作用および機能解析（田辺三菱）
4) 受託研究(代表): 新規の抗 LAT1 抗体の取得（第一三共）
5) 受託研究(代表): Patritumab の affinity に及ぼす抗 HER1 または HER2 抗体の影響
6) 寄付研究（代表）:抗加齢に資する食品の開発研究 （ピエラス）
7) 寄付研究（代表）:抗がん抗体医薬品の開発研究 （ピエラス）

■ トピックス・受賞・報道

＜報道＞

1) 日経産業新聞 2016 年 10 月 18 日
がん研究最前線 免疫薬の効果高める

［参照：IV.研究成果トピックス（報道⑬）］

2) 日経産業新聞 2015 年 11 月 5 日
がん研究最前線 免疫活性化するワクチン

［参照：IV.研究成果トピックス（報道⑫）



天然資源からの抗がんシーズ探索およびリード化合物の創製

森川 敏生 （薬学総合研究所・教授）

■ 研究目的

天然資源からの抗がんシーズ探索およびリード化合物の創製を目的とした天然由来シーズ探索，ケミカルライブラリー構築およびリード化合物創製のための構造活性相関研究を実施し，もって，テーマ（A）「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発」を推進することを目的とする．

■ 研究成果の概要

有機化合物を研究ツールとして用いて生命現象を理解するケミカルバイオロジー分野において，天然物由来化合物（天然物）のもつ化学構造の特異性と多様性は，斬新かつ先導的な役割を果たしている．実質的にも潜在的にも大きなケミカルスペースを有する天然物ライブラリーはまた，創薬研究におけるシーズ探索のステージにおいても有用な化合物ライブラリーとして認識されている．このような背景のもと，我々は世界各地の伝統・伝承医薬学に用いられる薬用資源，あるいは，未利用天然資源から新規な抗がんシーズを探索し，その活性発現の必須構造や構造活性相関を明らかにするとともに，その細胞増殖抑制に関与する作用機序解明を実施する．

■ 特に優れた研究成果

【1】天然薬物資源の調査および創薬に有用な天然物ライブラリー構築

革新的がん治療に繋がる医薬シーズの探索を目的に，下記の海外研究機関と共同で当地の天然資源に関する調査を実施，その含有成分を単離・構造解析し独自の天然物ライブラリー構築をすすめている．

【1−1】ラジャマンガラ工科大学スリビジャヤ校（Rajamangala University of Technology Srivijaya，タイ）：平成 26 年 5 月に現地にて資源調査を実施するとともに，同年 9 月 3 日に学術交流協定を締結すべく，Ruja Tipwaree 学長，Yutana Pongpiriyadacha 副学長および Narongchai Chupoon 農工学学部長（Faculty of Agro-Industry）をはじめとした 6 名の訪日団が来日し本学を表敬訪問，調印式がおこなわれた[参照：IV.研究成果トピックス（学術交流①）]．また，同校理工学部（Faculty of Science and Technology）Lecturer の Krittaya Nusai 博士が平成 29 年 7 月 24 日～8 月 5 日と平成 30 年 4 月 1～15 日の計 2 回，各 2 週間来日された[参照：IV.研究成果トピックス（学術交流②）]．

【1−2】シラーズ大学（Shiraz University，イラン）：イラン南西部のシラーズ大学から農学部園芸学科（Department of Horticultural Science，College of Agriculture）Associate Professor の Fatemeh Raouffard 博士が招聘研究員として平成 28 年 8 月 10 日～9 月 7 日の 1 ヶ月間来日された．

[参照：IV.研究成果トピックス（学術交流③）]

【1−3】天津中医薬大学（Tianjin University of Traditional Chinese Medicine，中国天津市）：中国最古の中医薬大学のひとつであ

る同大学の王　涛　教授（Professor Tao Wang）の招聘で当地にて招待講演（[講演33]，平成26年7月28日）するとともに，平成28年12月16日に王 教授が来校された．［参照：IV.研究成果トピックス（学術交流④）］

【1－4】瀋陽薬科大学（Shenyang Pharmaceutical University，中国遼寧省）：本学と学術交流協定を締結している瀋陽薬科大学の潘　英妮　副教授（Associate Professor Dr. Yingni Pan）とともに，遼寧省教育庁（Education Department of Liaoning Province）の研究者海外派遣プロジェクト（Overseas Training Project of Liaoning Colleges and Universities）に申請・採択された（2018LNGXGJWPY-YB024，事業期間：2018年7月～2020年6月，事業経費：30万元）．本プロジェクトにより，3名の研究者［潘 英妮 副教授，王 冬梅 講師（Lecturer Dr. Dongmei Wang），張 薇 博士課程学生（Doctral student Ms. Wei Zhang）］が3～6ヶ月間，研究員として留学される［参照：IV.研究成果トピックス（学術交流⑤）］．

本研究課題により探索研究を着手した天然資源から，これまでに163種の新規化合物を含む計580種の化合物を単離・構造決定している．

【2】天然物ライブラリーからの抗がんシーズ探索

構築した天然物ライブラリーについて，下述した各種スクリーニング試験を実施し，新たな抗がんシーズを探索した．

【2-1】閉経後乳癌治療薬（アロマターゼ阻害剤）シーズの探索：タイ天然薬物 *Mammea siamensis* から見いだされたクマリンにアロマターゼ阻害活性が認められた．とりわけ，新規化合物として得られたmammeasin C および D は陽性対照剤のaminoglutethimide と同程度の阻害活性強度を示した．

【2-2】消化器がん由来細胞（HSC-2，HSC-4，MKN-45）の増殖抑制物質の探索：茶花およびデイジーフラワーから得られたサポニンに，口腔癌細胞 (HSC-2) に対する細胞増殖抑制活性を見いだした．

【2-3】ケモカインレセプターを標的としたがん治療薬シーズの探索（中山隆志教授との共同研究）：香辛料素材のひとつであるメース *Myristica fragrans* から選択的 CCR3 アンタゴニスト活性を有する新規ネオリグナンを，また，生薬ロウバイカから CCR6 および CCR7 アンタゴニスト活性を有するセスキテルペンなどを見いだした．

【2-4】薬剤感受性が低い悪性黒色腫（メラノーマ）由来 SK-MEL-28 細胞を用いた増殖抑制物質の探索（森山博由准教授との共同研究）：タイ天然薬物 *Shorea roxburghii* から見いだされたオリゴスチルベノイドに，ヒト悪性黒色腫細胞 (SK-MEL-28) に対する増殖抑制活性が認められた．

■ 特許

1)　発明の名称：コラーゲン産生の促進を特徴とする組成物およびリモノイド
　　出願人：学校法人近畿大学

出願人:株式会社ダイアベティム
発明者:村岡　修, 森川敏生, 二宮清文
出願番号:特願2017−35192
公開番号:特開2018−140947

2) 発明の名称:カンカニクジュヨウから得られる抗糖尿病剤, ヒト又は動物用医薬および機能性食品
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:村岡　修, 森川敏生, 二宮清文
出願番号:特願2012−237309
公開番号:特開2014−84319(2014年5月12日)
特許番号:特許第6151003号(2017年6月2日)

3) 発明の名称:ニホンスイセンの花部より得られるメラニン産生抑制剤
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:村岡　修, 森川敏生, 二宮清文
出願番号:特願2015−19578
公開番号:特開2016−141657(2016年8月8日)

4) 発明の名称:人参果から得られる抗 TNF-α 作用剤及び肝保護作用剤, ヒト又は動物用医薬, 新規サポニン化合物及び新規ポリフェノール化合物
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:村岡　修, 吉川雅之, 森川敏生, 二宮清文
出願番号:特願2010−86612
公開番号:特開2011−219370
特許番号:特許第5892719号(2016年3月4日)

5) 発明の名称:デイジーから得られる中性脂質吸収抑制剤及びサポニン化合物並びにその用途
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:村岡　修, 吉川雅之, 森川敏生, 松田久司
出願番号:特願2008−08146
公開番号:特開2009−234962
特許番号:特許第5675034号(2015年1月9日)

6) *発明の名称:アッサムチャ花部から得られる脂肪分解阻害剤及び胃がん細胞増殖抑制剤, 並びに新規サポニン化合物
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム

発明者:吉川雅之, 村岡　修, 松田久司, 中村誠宏, 森川敏生, 二宮清文
出願番号:特願2014−028679
公開番号:特開2015−151387(2015年8月24日)

7) 発明の名称:脂肪代謝改善剤, 該脂肪代謝改善剤を含有する医薬又は食品, 並びに新規フラボノイド化合物
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社ダイアベティム
発明者:村岡　修, 吉川雅之, 森川敏生, 二宮清文
出願番号:特願2009−204012
公開番号:特開2011−51950
特許番号:特許第5620660号(2014年9月26日)

8) 発明の名称:垂盆草から得られる脂肪代謝改善剤, 該脂肪代謝改善剤を含有する医薬又は食品, 並びに垂盆草から得られる新規メガスチグマン及びフラボノイド化合物
出願人:学校法人近畿大学, 株式会社栄進商事
発明者:村岡　修, 吉川雅之, 森川敏生, 二宮清文
出願番号:特願2008−50450
公開番号:特開2009−209045
特許番号:特許第5620629号(2014年9月26日)

■ 研究期間終了後の展望

本研究課題において見いだされたシーズから, 医薬リードへと最適化すべく, 活性発現の必須構造および構造活性相関解析を実施するとともに, 新たなシード化合物をさらに探索する予定である.

■ トピックス・受賞・報道

＜受賞＞

1) 森川敏生:平成 30 年度日本生薬学会学術貢献賞を受賞
生活習慣病の予防・改善に資する機能性関与成分に関する研究
[参照:IV.研究成果トピックス(受賞⑪)]

2) 赤木淳二(共同研究先研究員, 森川敏生研究室):第 35 回和漢医薬学会大会優秀発表賞受賞:加齢に伴う肥満症の進展に対する防風通聖散の効果, 2018.9.1-2.

3) 森川敏生:平成 28 年度 日本生薬学会論文賞 (Journal of Natural Medicines Award 2015)受賞:Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dimeric dihydrochalcone glycosides from flowers of *Helichrysum arenarium*. *J. Nat. Med.*, **69**, 494—506 (2015).

4) Morikawa T.:"Change the World, One Article at a Time: Must-Read Articles from 2015"

（Springer 社）に選出：Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dimeric dihydrochalcone glycosides from flowers of *Helichrysum arenarium*. *J. Nat. Med.*, **69**, 494—506 (2015).

5) 河端千尋（医療薬学科 5 年生, 森川敏生研究室）：日本薬学会第 136 年会学生優秀発表賞（ポスター発表の部）受賞：釣藤鈎の機能性成分（7）–含有成分の神経突起伸長作用–, 2016.3.26-29.

6) 森川敏生：日本薬学会第 135 年会プレス向けハイライトに選出：紅豆蔻の機能性成分（4）–新規ネオリグナン成分の化学構造およびメラニン産生抑制作用–, 2015.3.25-28.

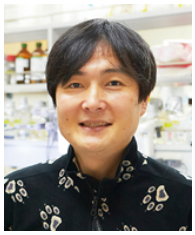
7) 二宮清文 講師（森川敏生研究室）：Best Poster Award in The 8th JSP-CCTCM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy.：Effects of constituents from hooks of *Uncaria rhynchophylla* on neurite outgrowth and TNF-α-induced cell damage., 2014.9.13-14.

［参照：IV.研究成果トピックス（受賞④）］

8) 尾関快天（医療薬学科 5 年生, 森川敏生研究室）：第 31 回和漢医薬学会大会優秀発表賞受賞.：釣藤鈎の機能性成分（3）–含有成分の抗炎症作用–, 2014.8.30-31.

9) 酒井千恵（医療薬学科 5 年生, 森川敏生研究室）：第 68 回日本栄養・食糧学会大会プレス向けハイライトに選出：ローズヒップ (*Rosa canina*, 果実) の肝臓内脂肪低減作用成分, 2014.5.30-6.1.

10) Morikawa T.：Selected for publication as a Conference Report in *Nutrients* in 5th International Conference on Natural Products for Health and Beauty (NATPRO5)：Salacinol and related analogs, new leads for type 2 diabetes therapeutic candidates from Thai traditional natural medicine *Salacia chinensis*., 2014.5.6-8.



ヒト生体由来の多能性幹細胞を用いたがん細胞発生機序と代謝経路の解明

森山 博由（薬学総合研究所・准教授）

■ 研究目的

本研究は、増殖シグナルの制御機構を明らかにし、革新的ながん治療法開発に向けた統合的ゲノム研究を推進し、生命科学・創薬研究の成果を臨床応用へと発展させるための医薬連携研究基盤作りを目的とする。そのため、おもに細胞生物学および幹細胞生物学をベースとした「癌増殖シグナル制御機構の解析」ならびに「治療戦略としての癌メタボリズム解析」をテーマに、発がんとがん細胞性状の制御機構について研究を実施する。

■ 研究成果の概要

増殖シグナルを標的とした創薬研究を展開・臨床応用研究ユニットに属する薬学総合研究所・森川班の研究成果であるオリゴスチルベノイド創薬シーズについて、ヒトメラノーマ株における細胞増殖阻害効果の確認およびその作用メカニズムの一端として、ERK – MAPK の活性化阻害に伴う CyclinD1 の発現抑制、p21 の発現誘導、CyclinB1 の発現抑制等のセルサイクルチェックポイントへの作用、それらに起因するアポトーシス誘導活性を見出した(Polyphenol Communications 2014, pp. 533–534 (2014), Biol Pharm Bull. 2016;39(10):1675-1682)。

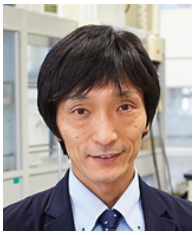
これまで学外共同研究提携先とともに、がん幹細胞が維持生存する典型的な体内環境である低酸素環境下において、ゲフィチニブ抵抗性肺がん幹細胞が IGF1R pathway を介して増加する機構を解明した。さらにそのメカニズムの解析を進め、がん幹細胞の生存に関わる OCT4 がゲフィチニブ抵抗性を示す肺がん幹細胞の維持に中心的な役割を果たしていることを突き止めた。この成果は、がん幹細胞が持つ Cancer stemness が OCT4 によって制御されていることを示しており、OCT4 の発現や機能制御を行うことが、抗がん剤耐性がん細胞への創薬ターゲットとなりうるばかりか、転移性の高いがん幹細胞の効果的な治療法の開発に有効と考えられる（PLoS One. 2014 Jan 28;9(1):e86459, Biochem Biophys Res Commun. 2016 Apr 22;473(1):125-32,)。

一方、我々はがん（幹）細胞と同等な酸素環境領域と類似した環境にて存在する間葉系幹細胞が、低酸素状態で Notch シグナルを活性していることを見いだした。また、この Notch シグナル制御機構は広く体制幹細胞に共通のものであることが示されたほか、がん細胞や悪性度が上がるように進行（一部、がんが再分化するという考え方）するときにも活性されることは知られているが、両者の共通となる幹細胞性状（Stemness）との共通性がどのように存在しているかについては、よく理解されていない。驚くべき事に、低酸素環境下で培養されたある種の間葉系幹細胞は、通常酸素環境下のものに比して、細胞の分裂回数が顕著に増加し、細胞老化マーカーも抑制されていることが判明した。そしてこの時、Notch1 の活性化のみならず、Notch シグナル依存的に転写因子 HES1 遺伝子および OCT4 遺伝子の

発現が上昇している可能性が示唆された。さらに通常酸素培養状態より低酸素培養では、Notch シグナル依存的にグルコース消費量および乳酸産生量が顕著に増加していることを明らかにした（Stem Cells Dev. 2014 Sep 15;23(18):2211-24.）。さらに、詳細なメタボローム解析により Notch シグナルと解糖系の関連性を調べたところ、その下流に於いて、NFkB, p53 および低酸素誘導因子(HIF)のターンオーバーの域値が、幹細胞の嫌気的糖代謝ならびに Stemness の維持に肝要であることがわかった（Stem Cells Dev. 2018 Jul 1;27(13):935-947.）。このことは、がん幹細胞発生（プライミング）を知るための重要な知見であり、現在、メラノブラストからメラノーマに変遷するがん幹細胞化にこの経路が必要であることを捉え、がん発生生物学・分子生物学にデータを解析している。さらに、幹細胞操作技術によるがんプライミング誘導法開発において、Sanger Center Cosmin DB 等のがん変異スペクトラム解析から得られた代表的がん遺伝子変異を数点選定し、CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノムエディティングおよび iPS 細胞化技術を用いた造腫瘍活性の解析準備を進めた。これらのヒト iPS 細胞がん関連遺伝子変異株について、解析に用いるため拡大培養と再シークエンシングによる変異挿入の再確認を行った。その結果を踏まえて、造腫瘍性試験に使用する変異株を数株選定に至った。その結果、代表的な元がん遺伝子数種については、単発の変異で十分な造腫瘍性は得られないことがわかった（論文作成中）。さらに、こ変異株の網羅的遺伝子発現データを取得したところ、がん細胞の増殖性を制御する因子のほかに、がんの微小環境要因の関与が必要である可能性をつきとめた（論文作成中）。

■ 研究期間終了後の展望

新規メラノーマ増悪性メカニズムについての解析を継続し、将来的な橋渡し研究に繋げたい。



癌メタボローム解析による革新的がん治療標的と診断マーカー探索

多賀　淳　（薬学部・准教授）

■ 研究目的

罹患者数及び死亡者数が年々増加傾向にある大腸癌や難治性の癌である膵臓癌などの消化器系癌に対し、既存薬物よりもより有害事象の少ない新規治療薬の開発をするため、食品として利用される天然物を用いた抗腫瘍効果の検討とその成分探索を実施する。また、これらの消化器癌の早期診断を行うための新たな診断マーカー候補の探索を行うため、癌細胞で特異的に発現量が変動しているタンパク質や代謝物の探索・同定を実施する。

■ 研究成果の概要

テーマ（A）「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発」

天然甘味料であるメープルシロップには、様々な機能性成分が含まれており健康食品としても注目を浴びている。一方、メープルシロップは採取される時期の違いによりグレードが分類されており、その機能にも違いが出ることが示唆されている。そこで、グレードの異なるメープルシロップを用い、培養大腸癌細胞に対する抗腫瘍効果を検討した。メープルシロップを添加した培養大腸癌細胞は、有意に細胞増殖能及び浸潤能が抑制された。また、Akt のリン酸化が顕著に抑制される結果となった。さらにこれらの効果はメープルシロップの色の濃さと相関性を示すことが明らかとなった。また、食道、胃及び膵臓癌細胞に対しても色の濃いメープルシロップは Akt のリン酸化抑制を介した細胞増殖の抑制効果を示した（文献2）。次に、メープルシロップによる大腸癌細胞増殖抑制機構を明らかにするため、メープルシロップを培養大腸癌細胞に添加後タンパク質を抽出し、LC/MS を用いたショットガンプロテオミクスにより網羅的に解析した。その結果、細胞周期に関わるタンパク質が変動しており、細胞周期への影響を検討した所、色の濃いメープルシロップで処理することにより、S 期で細胞周期が停止することが確認された。そこで、メープルシロップに含まれる抗腫瘍成分の探索を行うこととした。分子量に基づいて分画したところ、分子量10,000以上の画分に細胞増殖抑制効果が認められた。そこで、この画分中のタンパク質成分に着目し、硫安沈殿法を用いて精製し、抗腫瘍効果を検討したところ、大腸癌細胞の増殖、遊走及び浸潤能が有意に抑制され、Akt のリン酸化が抑制されることが明らかになった。さらに抗酸化活性があるとされるメープルシロップの酢酸エチル抽出物を用いた抗腫瘍効果についても検討を加えたところ、膵臓癌細胞の増殖、遊走及び浸潤能を有意に抑制することが明らかになった。これらのことからメープルシロップに含まれる生理活性成分は癌細胞の増殖シグナルを制御する新規抗癌剤開発のための素材として有用であると考えられた。

テーマ(B)「癌増殖シグナル制御機構の解析と癌代謝の関わり」

大腸癌の腫瘍マーカーとしてよく用いられている CEA は、早期診断における有効性が高くないため、早期診断に適応できる新たなバイオマーカーの探索を目的としてホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織を用いたプロテオーム解析を実施した。大腸癌 FFPE 組織を用い、癌部と非癌部とを分離し、タンパク質を抽出した。これらを、イオントラップ型質量分析計を用いたショットガンプロテオミクスにより網羅的に解析した結果、癌部で発現量が変動している 84 種類のタンパク質を同定することができた。これらの中から、診断マーカーに適用できる候補タンパク質を探索するため、血液などの体液中から検出できる可能性があるタンパク質に注目し、癌部で発現が上昇しているaldolase Aを診断マーカー候補とした。次に、培養大腸癌細胞における aldolase A の発現を確認した所、正常細胞に比べて大腸癌細胞で発現が上昇していたが、正常細胞では培養液中へ aldolase A が分泌されていたのに対し、大腸癌細胞では分泌が認められなかった。このことから、血中 aldolase A の発現低下が新たな大腸癌診断マーカーになることが示唆されたため、次に LC/MS を用いた血中 aldolase A の高感度定量法の検討を行うこととした。Aldolase A の部分配列を合成し、これを標品として分析条件の検討を行った結果、0.1-1000ng/ml の範囲で良好な測定結果を得ることができた。次に市販されているヒト正常血清及び大腸癌患者血清を用い、aldolase A の定量を行ったところ、正常血清では 33.8ng/ml であったのに対し、大腸癌血清では 12.8ng/ml と低値を示した。このことから、血中 aldolase A の発現低下は、大腸癌の早期発見のためのバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

また、上記検討で得られた抗腫瘍成分などが癌細胞内の体内動態に及ぼす影響を明らかにするため、TCA 回路の代謝物を標的としたターゲットメタボロミクス解析を実施することとした。本学に導入された TSQ Endura システムは、定量解析能に優れた質量分析計のため、従来報告されてきた病変部との相対的な発現解析に比べてより詳細な代謝物の変動情報を得ることができる。そこで、一斉分析の対象として TCA サイクル上の代謝物 9 種に、アミノ酸代謝に関わる代謝物 2 種を加えた計 11 種を選択した。分析条件の検討を行った結果、移動相を酸性にし、YMC Triart PFP カラムを用いた時、11 種類の代謝物の一斉分析が可能であった。移動相のギ酸濃度によりピーク形状や再現性に差がでたが、0.5%ギ酸を用いた時、良好な結果が得られた。また、この条件で培養癌細胞中の代謝物を分析したところ、細胞内の代謝物を高感度で測定することが可能であった。このことから、本分析系を用いた細胞中 TCA 回路代謝物の一斉定量が可能になり、これらの代謝物を標的にしたバイオマーカーの探索が可能になると考えられた。

■ 特に優れた研究成果

メープルシロップの抗腫瘍効果及びそれに含まれる抗腫瘍成分についての研究成果を特許出願することができた(特開 2016-135781)。また、同成果については、学会での発表のみならず、近畿大学新技術説明会(東京、2015 年 7 月)、アカデミックフォーラム 2016(東京、2016 年 5 月)やメディカルジャパン 2017(大阪、2017 年 2 月)のような企業とのマッチングを目的とした報告会

や展示会でも報告を行っており、研究内容について興味を示した企業も多数見受けられた。

また、大腸癌早期診断マーカーの開発に関する研究成果についても大腸癌診断のためのバイオマーカーとして特許出願することができた(特願 2016-088419)。

■ その他の研究成果

難治性固形癌の一つである膵臓癌の新規治療薬の開発を目的とし、トマトに含まれるアルカロイドの一つであるトマチンによる抗腫瘍効果の検討を行った。培養膵臓癌細胞の一つであるPANC－1細胞にトマチンを添加した所、濃度依存的に膵臓癌細胞の増殖を抑制することが明らかになり、新たな抗癌剤開発のための有力なシーズ化合物になることが示唆された。また、近年抗腫瘍効果が着目されているわかめや昆布などの海藻類の粘りのもととなる多糖類の一種であるフコイダンの効果についても検討を行った。フコイダンはL－フコースなどが重合した高分子であるが、由来により重合する糖の種類や平均分子量に差がでることが知られている。そこで、様々な海藻由来のフコイダンを用い食道癌細胞に対する抗腫瘍効果を検討した所、アカモク由来のフコイダンを添加した時、やや増殖の抑制効果が認められた。現在、アカモク由来のフコイダンを効率に抽出するための検討について、産学連携を行い実施している所である。

■ 研究期間終了後の展望

今回の研究により、見つけることができた天然物中に含まれる抗腫瘍効果をもつ有効成分の単離・同定を行い、新規抗癌剤を開発するための基礎研究を継続して実施していく予定である。また、診断マーカーの有用性についても、より多くの大腸癌患者の血液試料を用いて測定し、実用化を目指した研究を継続的に行っていく予定である。

■ 研究成果の副次的効果

プロテオーム解析による発現変動タンパク質の解析について、川崎医科大学産婦人科の研究グループと共同研究を実施することになった。また、天然甘味料に含まれる機能性成分の探索や効能確認について企業より依頼を受け研究を実施するようにもなった。



ケミカルライブラリー構築を支援する新規複素環化合物合成法の開発および新規反応の開発

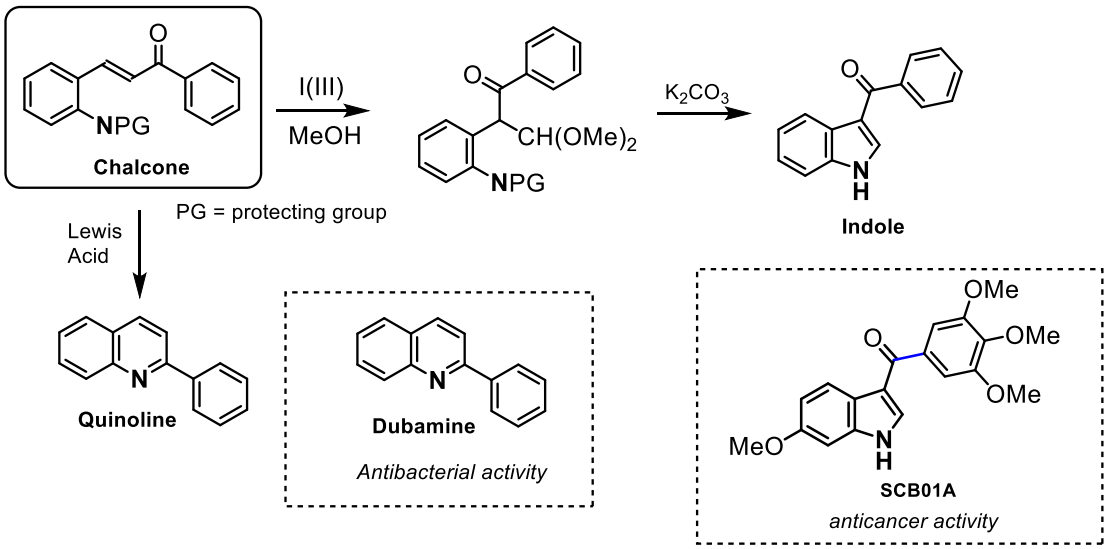
前川 智弘 （薬学部・准教授）

■ 研究目的

複素環骨格は医薬品の部分骨格として重要であり、ほぼ全ての医薬品に含まれている。そのため、多様な複素環誘導体合成法の確立は、医薬品シーズとして有望な化合物を見出した際のリード化合物へと展開する際に有用なだけでなく、多彩なケミカルライブラリーの構築に大きく寄与するものと考えられる。そこで新規有機合成反応の開発を基盤とした種々の複素環構築法の開発ならびにケミカルライブラリー構築を志向した複素環誘導体合成法への展開を行い、入手容易なカルコン誘導体から種々の複素環構築を行った。

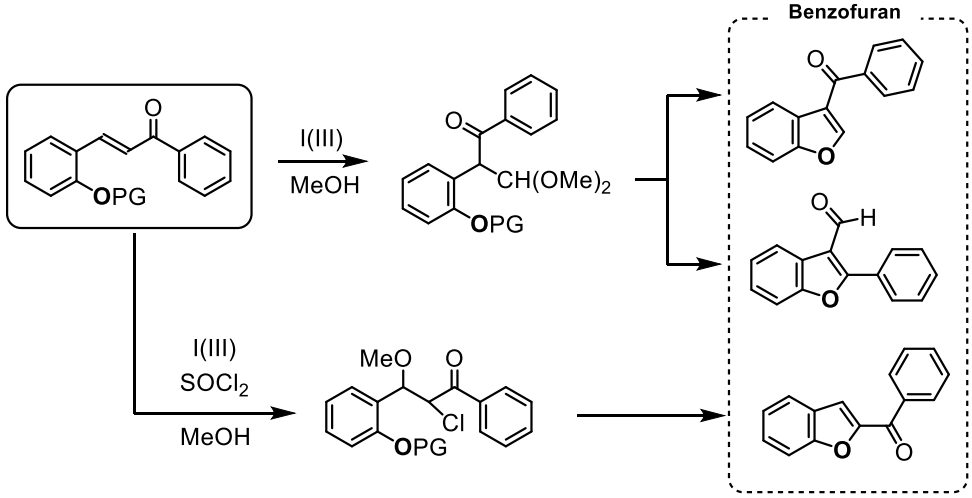
■ 研究成果の概要

これまでの研究成果として、合成が容易なカルコン類を利用することで、多様な複素環の新規合成法を開発し種々の誘導体を合成した。まず、2 位に窒素官能基を有するカルコンの利用法として、超原子価ヨウ素試薬を用いて転位体へと導き、その後の変換でインドール類の合成に成功している。本手法を利用することで、抗癌活性を示す SCB01A の効率的な合成を報告した。またその検討の中で超原子価ヨウ素試薬を用いずに Lewis 酸のみで反応を行うと、キノリン誘導体が得られてくることを見出し、その応用として抗菌活性を示す Dubamine を合成した。

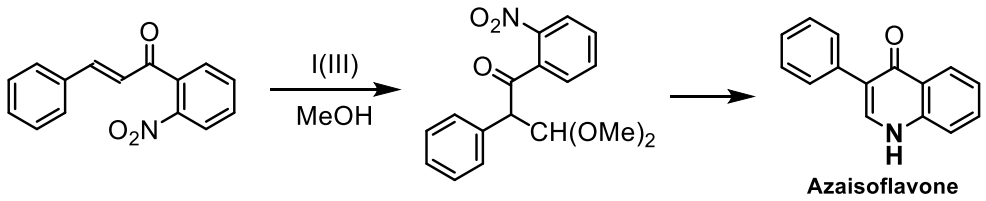


また、2 位に酸素官能基を有するカルコンからは、超原子価ヨウ素試薬を用いて得られる転位体から、２種のベンゾフランの異性体を選択的に合成する手法を見いだした。また転位を利用しない変換方法として、超原子価ヨウ素試薬と塩化チオニルを組み合わせて反応させ、中間体を単離後、変換することで転位を経由したものと異なる異性体も得られたため、共通

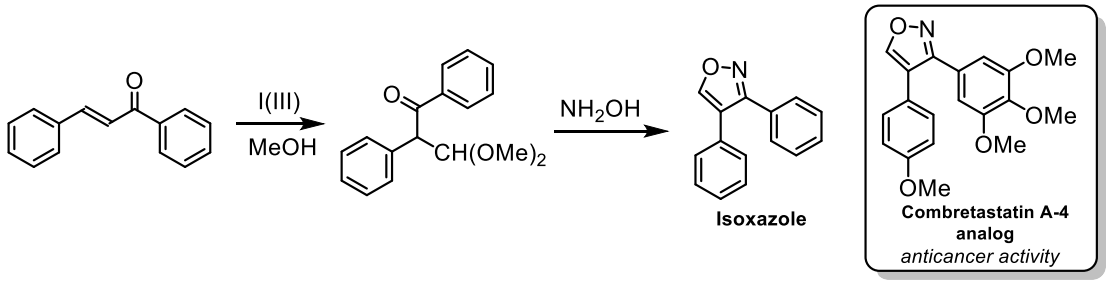
のカルコン骨格から３種のベンゾフラン類を合成することに成功した。



ニトロ基を持つカルコンでは、転位を行った後、ニトロ基の還元および環化反応を行うことで、アザイソフラボン類を合成できることを報告した。



さらに官能基を持たないカルコンの活用法として、転位体とヒドロキシアミンを反応させることで、イソオキサゾール類に変換できる手法を開発した。本手法は、近年抗癌活性を示すことが報告された Combretastatin A-4 類縁体の合成に応用することが期待できる。



以上のようにカルコン骨格を基盤とし、種々の複素環合成を達成した。これらの研究は、全て複数段階の反応を要し、反応ごとに NMR 測定により純度および構造を確認する必要がある。以前までは共同利用センター所有の NMR を制限された使用時間内で使用し分析を行ってきたが、測定が混み合った際には測定を待たなければならないこともしばしばおこるため、実験を止め待機することも生じていた。購入した「PicoSPIN 45 NMR」は、共同利用センターに設置された NMR に比べると分解能は落ちるものの、コンパクトな設計で実験台に置き使用することが可能である。そのため、複雑な構造の化合物には用いることができないが、比較的構造が単純な化合物については、PicoSPIN 45 NMR で測定および解析を行い、次の反応へ進めることができるため、実験が大幅に加速され、研究遂行に非常に大きく貢献している機器の 1 つとなっている。

ケミカルライブラリー構築の観点では、種々の複素環化合物群の合成を達成しており、十分な成果が得られた。活性評価に利用する具体的なリード化合物が見つかれば、その化合物の類縁体合成を精力的に遂行できたのではないかと考えられる。

■ 研究期間終了後の展望

これまでに複数の生物活性を示す化合物類を合成してきた。それらの中には抗癌活性を示す化合物およびその誘導体も含まれているため、今後活性評価から構造活性相関研究につなげていくことが期待できる。

■ トピックス・受賞・報道

＜受賞＞

第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会　ポスター賞

今宮彰良 「カルコンの転位反応を利用したベンゾフラン合成研究」



癌グライコプロテオミクス手法を用いたがん診断・治療法の開発

木下 充弘（薬学部・准教授）

■ 研究目的

がん細胞のメタボロームと細胞特性を規定しうる分子の関係を理解するためのグライコプロテオミクス技術の開発を行い，Glc や Gln などのメタボローム変動のアクセルとなる増殖シグナルが，グライコプロテオオームに及ぼす影響を明らかにすることを目指した。また，がんメタボローム変動により特徴的に増加する糖鎖にフォーカスし，研究期間前半で開発したグライコプロテオミクス技術を，臨床検体の解析へと応用し，“バイオマーカーとしての糖鎖”の実行可能性と診断・治療法開発における有用性を検証することを目的とした。

■ 研究成果の概要

平成 26 年度：がんメタボローム・グライコーム解析技術開発（H26 年度～H27 年度）

がん細胞株の代謝モデルについて，糖鎖の網羅的解析技術の開発に取り組み，50～200x10^6 細胞から，定量的にグライコームを解析するための前処理法と LC-offline-MALDI/QIT-TOF MS による糖鎖分析法を開発した。また，平成 29 年度以降に実施予定の臨床材料の高スループット解析に向けて，全自動マイクロチップ電気泳動装置を用いた糖鎖解析法の開発にも着手した。

平成 27 年度：がん細胞のメタボロームとグライコーム解析（1）細胞外環境と糖鎖生合成（H27 年度～H29 年度）

グルコーストランスポーター，アミノ酸トランスポーターを高発現するヒト肝癌細胞（HepG2）およびラット肝癌細胞（ARL-6）をモデルとし，Glc，Fru，GlcN，GlcNAc，Gln，Glu などが細胞の糖鎖生合成に与える影響を解析した。両細胞とも細胞外 Glc，GlcN，Gln 濃度依存的に，N-結合型糖鎖のプロファイルが著しく変動し，複合型 3 本鎖と 4 本鎖糖鎖などの高分岐化糖鎖が増加することがわかった。一方，糖鎖プロファイルの変化は，Glc 代謝阻害剤により観察されなくなることから，Glc 代謝下流の糖ヌクレオチド合成活性の変動が，N-結合型糖鎖のプロファイルに影響することが示唆された。

平成 28 年度：がん細胞のメタボロームとグライコーム解析（2）増殖因子と糖鎖生合成（H28 年度～H30 年度）

UDP-GlcNAc 合成経路である Hexosamine Biosynthetic Pathway（HBP）の活性は，細胞内 Glc，Fru，Gln，GlcN に影響を受けるため，これらのメタボローム変動は結果として N-結合型糖鎖に影響すると予想される。細胞外 Gln，GlcN 量の増加は，HepG2 細胞の総タンパク質，分泌タンパク質のいずれに対しても糖鎖を高分岐化させた。HBP では，Fru-6P と Gln から最終的に UDP-GlcNAc を合成することから，がん細胞による Glc や Gln の availability の増加は，結果として N-結合型糖鎖のプロファイルに大きく影響すると考えられる。

がん細胞において，EGF や FGF などの増殖シグナルは，グルコーストランスポータ

ーやグルタミントランスポーターの mRNA レベルを高め，Glc や Gln の代謝を亢進させること，HBP 関連酵素の転写を亢進させることが知られている。すなわち，EGF や FGF などの典型的な増殖シグナルは，複次的に N-結合型糖鎖を高分岐化させる要因になりうる。HepG2 に対し FGF は複合型 4 本鎖糖鎖の相対発現量を約 2 倍，GlcN 共存下では 3 倍以上に増加させた。また，増殖シグナルによる糖鎖の高分岐化は，EGF と INS によっても観察された。糖鎖の高分岐化は，様々ながん関連膜受容体上でも観察され，受容体タンパク質の turn-over の遅延などにより抗癌剤耐性との関与も報告されていることから，糖鎖高分岐化の制御が，がん細胞の悪性化や増悪化を制御する標的の 1 つになりうると考えられた。

平成 29 年度：糖鎖バイオマーカー探索のためアレイ法とマイクロチップレクチンアフィニティ電気泳動法の開発 （H29 年度～H30 年度）

糖鎖をバイオマーカーとして臨床応用する場合，タンパク質に結合した糖鎖の特徴を簡便かつ高感度に検出しうる 1 次評価系と得られた特徴をより詳細に解析するための 2 次評価系を合わせ持つことが理想である。1 次評価系として，タンパク質試料をスライドガラス上に固定化し，レクチンを糖鎖検出プローブとして用い糖鎖情報を検出する Lectin overlay reverse-phase protein array（Lec-RPPA）法，2 次評価系として蛍光標識糖鎖を全自動マイクロチップ電気泳動で分離しつつ，レクチンとの親和性の差に基づき分離成分の構造推定を行う Microchip lectin affinity electrophoresis（MLAE）法を開発した。Lec-RPPA 法は，10～500 ng 程度のタンパク質上の糖鎖情報を 20 種類のレクチンを用いて検出可能であり，アレイ上で各種グリコシダーゼ処理することで，N-結合型と O-結合型糖鎖の識別および糖鎖非還元末端配列情報を得ることが可能となった。一方，MLAE 法では 4 枚のチップを用いたパラレル分析により 50 試料/3 時間のスループットを達成し，特異性の異なるレクチンを用いて約 30 分で糖鎖混合物中の個々の糖鎖の構造を推定できる手法を開発できた。

平成 30 年度：バイオマーカー探索技術の実行可能性の検証と臨床検体の解析（H30 年度）

がん細胞特徴的な高分岐型複合型糖鎖に着目し，Lec-RPPA 法，MLAE 法を用いて，ヒト血漿試料の糖鎖解析へ適用し，バイオマーカー探索法としての実行可能性を検証した。Lec-RPPA 法により CML 血漿は健常者血漿に比べ，フコースと複合型 3 本鎖，4 本鎖糖鎖を認識するレクチン（AAL，DSA）で強いシグナルが観察された。次に，同血漿中の N-結合型糖鎖について MLAE 法により解析した結果，CML 血漿中の複合型 3 本鎖および複合型 3 本鎖糖鎖にルイス型フコースを有する糖鎖の含量が高く，両手法の結果は相関性を示した。さらに，テーマ（C）との連携として，大腸癌 15 症例についてMLAE 法にて解析を実施した結果，健常者では複合型 3 本鎖のフコシル化率が 0.152 であったのに対し，大腸癌患者血漿ではフコシル化率が 0.3～0.652 に上昇することがわかった。

■ 特に優れた研究成果

Microchip lectin affinity electrophoresis（MLAE）法については，株式会社島津製作所と共同研究を実施し，「糖鎖解析方法、

糖鎖解析システム、糖鎖解析用プログラム、及び糖鎖解析用キット」として特許を出願した。(特願 2018-035033)。

■ その他の研究成果

出願中の特許(特願 2018-035033)に関わる実用化研究として，マイクロチップ電気泳動装置 MultiNA MCE-202 で使用する試料調製試薬キットおよび人工知能により経験的に糖鎖構造を推定するプログラムを，平成 32 年度中の上市に向けて開発中である。

■ 研究成果の副次的効果

Microchip lectin affinity electrophoresis (MLAE)法については，株式会社島津製作所と共同研究を実施するに至った。

■ 研究期間終了後の展望

当初の研究目的である，「創薬シーズとして癌や増殖シグナルと代謝の制御にかかわる新たな分子機構」については，「糖鎖による増殖シグナル調節機構」の解明に繋がる研究であるが，増殖シグナルの増強や抗がん剤耐性獲得と糖鎖の変化の関係については現時点においても“Which come first, the chicken or the egg?”と言わざるをえない。すなわち，がん細胞における糖鎖の変化が，増殖シグナルによるメタボロームの変化に基づくのか，前がん状態におけるメタボローム変化による糖鎖変化が，増殖シグナルを助長するのかについての知見が得られれば，糖鎖生合成経路を標的とした治療法を開発も期待できる。この点については，正常細胞における増殖シグナルがメタボロームとグライコプロテオームに及ぼす影響を解析しつつ，細胞のがん化に伴う増殖シグナルの感受性とグライコプロテオームの関連性の解明を目指していく。

■ トピックス・受賞・報道

＜受賞＞

学生優秀発表賞　第 30 回 バイオメディカル分析科学シンポジウム(2017.8.29)

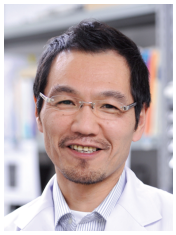
「マイクロチップアフィニティ電気泳動による複合糖質糖鎖の迅速解析」

松本和樹，山本佐知雄，鈴木茂生，木下充弘

優秀ポスター賞　第 68 回 日本薬学会近畿支部総会・大会(2018.10.12)

「ヒト肝臓がん細胞タンパク質および分泌タンパク質の発現糖鎖解析」

松本和樹，山本佐知雄，鈴木茂生，木下充弘



臨床検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療の推進

伊藤　彰彦（医学部・教授）

■ 研究目的

(A)病理学的な研究視点から、がんの組織構築やがん細胞の形態に着目し、それらを司る細胞内シグナル経路が増殖シグナルとクロストークする点において、新規がん治療標的の探索を試みた。(B)がんの増殖・浸潤機構の制御を目指して、浸潤突起のプロテオミクス解析の促進を図った。(C)先進医療・個別化医療の実現に向けた臨床病理検体の解析手法の確立を目指すとともに、新規バイオマーカーの探索を行った。

■ 研究成果の概要

テーマ（A）「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法探索・開発」

・研究計画「固形がん腫瘍組織における増殖シグナルカスケードの遺伝子異常解析研究」(近畿大学医学部遺伝子倫理委員会承認番号 26-289)に従い、大腸腺癌 123 症例をリストアップし、ゲノム解析に適した病理標本を選定するとともに、臨床病理学的な情報を収集した。

・研究計画「固形腫瘍における増殖シグナルカスケード分子の発現(蛋白レベル)解析研究」(近畿大学医学部遺伝子倫理委員会 承認番号 27-073)に従い、膠芽腫 7 症例、星状膠細胞種 8 例、悪性線維性組織球腫 4 例、横紋筋肉腫 5 例、平滑筋肉腫 16 例をリストアップした後、本研究計画に適した病理標本を選定し、パラフィン切片より蛋白を抽出した。加えて、臨床病理学的な情報を収集した。

・がん細胞内の増殖シグナルは細胞形態形成シグナルとクロストークすると考えられ、細胞形態形成シグナル経路はがん治療法探索の新規標的になり得るものと期待される。最も高頻度にヒトに発生する悪性腫瘍は病理組織学的には高分化型腺癌に分類され、がん細胞は円柱状の形態を取る。この細胞形態が細胞増殖に寄与している、言い換えれば、細胞形態を改変することで細胞増殖が抑制できるのではないかと考えた。本仮説の下、円柱状がん細胞の形態を圧負荷にて扁平化することの出来る培養系の樹立に取り組み、独自に作製した(下の写真;英国雑誌 IMPACT に掲載予定)。圧負荷は生理的なレンジ(生体内で生じ得る強



さ)として 30～50 cm 水柱程度が良いと考えた。そこで、カルチャーインサートを用いた2チャンバー培養系の半透過膜上で腺癌細胞を培養して、細胞の円柱化を誘導した後、カルチャーインサート底面の半透過膜に細長いアクリル円筒を垂直に水漏れなく接続し、30～50 cm の高さまで培養液を注いだ。本状態で培養を数日継続すると、細胞は扁平化するとともに、細胞増殖が抑制された。一方、線維芽細胞では増殖は抑制されなかった。従って、腺癌における細胞形態と増殖シグナルとのクロストークが示唆されるとともに、細胞形態形成シグナル経路は比較的軽微な圧負荷(～50 cm 水柱)によって修飾され、がん治療の新規標的となり得ると考えられた。

テーマ(B)「癌増殖シグナル制御機構の解析と癌代謝の関わり」

・肺癌発生の危険因子として知られる肺気腫と間質性肺炎において、肺癌抑制因子である IgCAM 型接着分子 CADM1 の発現を解析し、CADM1 の細胞外切断現象(ectodomain shedding)が肺胞上皮の変性・アポトーシスに関わることを見出した。

・がん細胞は遊走するために自身の細胞膜を伸長させ、浸潤突起を生じる。レーシック眼科手術に応用されている先進レーザー技術を駆使することにより、がん細胞浸潤突起のプロテオミクス解析を強力に推進する新規手法を開発した。その技術と臨床病理検体解析とを有機的に結び付けることで、ヒト乳癌(小葉癌)のリンパ節転移に関与する新規分子として焦点接着構成蛋白 α－parvin を同定した。

・がん細胞の浸潤・転移では上皮間葉移行現象が重要であり、上皮性悪性腫瘍における肉腫様変化は本現象が生体内で具現化したものである。そのような臨床病理検体を解析したところ、本現象においてがん細胞が間葉化すると、骨芽細胞の形質が比較的高頻度に発現してくることを見出した。

・胃癌など腹腔内に生じる悪性腫瘍は腹膜播種を来すと非常に予後不良となる。胃酸産生粘膜における腺上皮の接着分子として CADM1 を同定し、印環細胞胃癌の腹膜播種に CADM1 が寄与している可能性を見出した。

テーマ(C)「臨床評価・解析:臨床腫瘍検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療」

・非小細胞肺癌のコンパニオン病理診断(PD-L1 や ALK 等)に特化した機器を導入するとともに、優れた人材(病理専門医等)を確保することにより、POC 研究や個別化医療をより強力に推進できる体制を作り上げた。非小細胞肺癌のコンパニオン病理診断については、2017 年 8 月より現在までフル稼働状態を維持しており、解析症例数は単年当たり約 170 に上っている。

・個別化医療の推進に当たっては、個々人の全身管理が今まで以上に重要である。特に化学療法の施行時や侵襲の大きな手術直後には腎機能障害の発生に注意を要する。我々は、腎尿細管間質病変の形成メカニズムとして尿細管上皮細胞に発現する接着分子 CADM1 の細胞外切断現象の亢進が寄与していることを見出した。CADM1 の細胞外切断断片は尿中に放出されるので、本断片を尿中に検出するサンドイッチ ELISA を樹立した(特許 2)。様々な原因によって生じる尿細管間質病変において尿中 CADM1 濃度がその傷害の程度を予測する有用なマーカーであることを示した(論文投稿中)。

■ 特に優れた研究成果

次の 2 点が挙げられる。

・最も高頻度に発生する悪性腫瘍である高分化型腺癌において、細胞形態形成シグナル経路が軽微な圧負荷で修飾され、がん治療の新規標的として有望であることを示した。

・腎尿細管間質病変の重篤度を予測する上で、尿中 CADM1 濃度が有用なマーカーとなることを明らかにした。

いずれもが高い新規性及び臨床応用性を有するので、次項に記載したように、特許出願に至った。

■ 特許

下記の通り、2 件の特許出願を行った。

1) 特願2015－087897

発明の名称「培養装置及び該培養装置を用いた細胞培養方法」

発明者　伊藤彰彦

2) 特願2018－077535

発明の名称「慢性腎臓病罹患の可能性の判定方法およびリンパ球浸潤スコアを判定する方法」

発明者　伊藤彰彦・高島康利・有馬秀二

■ 研究成果の副次的効果

・がん細胞浸潤突起プロテオミクス研究においては、先進レーザー技術の有用性に着眼し、その分野の先駆者である奈良先端科学技術大学院大学の細川陽一郎教授（生体プロセス工学）に共同研究を依頼した。先進レーザー・光学技術が個別化医療の推進に当たっても有用である可能性を見出しつつあり、密な連携の下、技術開発を進めている。更なる共同研究の発展が期待される。

■ 研究期間終了後の展望

・臨床病理検体はがん診療における重要性を益々増しているので、今後も至適な検体作製・保存に注力したいと考えている。

■ トピックス・受賞・報道

・世界中の主要な大学や研究機関、公的及び民間の研究資金補助組織、政府・行政組織などに所属して活躍する研究者・関係者に広く愛読される英国の雑誌「IMPACT」において、当該研究の成果である細胞形態と細胞増殖とのクロストーク、及び圧負荷による神経変性に関する研究内容が 2019 年の夏に紹介される予定となっている。

［参照：IV.研究成果トピックス（論文表紙②）］



腫瘍組織検体におけるマクロファージ、がん幹細胞の分化・増殖機序の解明によるシーズ探索

高橋　英夫（医学部・教授）

■ 研究目的

Cancer stem cell 分化・増殖機序の研究の結果、マクロファージの機能についての研究成果が報告されている。マクロファージには M1/M2 の phenotype があり、M1 が有する抗 cancer stem cell 能が、癌局所に存在する蛋白質による M2-sift (M2 polilization) で損なわれていると考えられている。この蛋白質の作用機序を探求して、制御する候補化合物を同定して、新たな抗がん薬開発のための基礎的な研究を行うことを目的とする。

■ 研究成果の概要

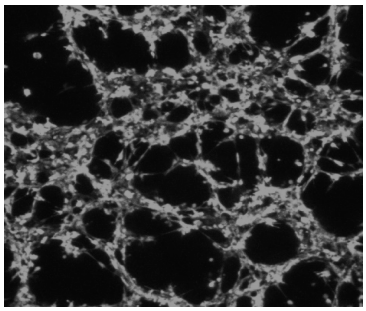
腫瘍を始めとした慢性疾患での血管(niche)新生は病態において中心的役割を果たす。M1 は抗腫瘍効果、M2 は腫瘍増殖効果を持ち、niche 増殖・機能化に関与する。計画通り、①M1/M2 polilization の誘導効果についての解析、②M1/M2phenotype とがん増殖についての解析、③ M1/M 2 polilization 調節因子の抗腫瘍・増殖効果の検討を行った。①において、生体内でのマクロファージ分化を誘導する蛋白質として高分子のものもあり、これまでの機序では説明しきれないことがある。②において、M2 はその血管新生誘導効果が知られるが、VEGF などの因子が介在すること知られるのみで全ての現象を説明するに至らない。そこで、微小環境としてマクロファージや血管内皮細胞からなる機構の解明が必要である。③において、微小環境における迅速な炎症・免疫応答の為に産生・放出される多様な分子がある。Damage associated molecular patterns (DAMPs)として、様々な免疫応答を誘導する、マクロファージ由来サイトカイン interleukin (IL)-18 や核内タンパク質由来 high-mobility group box 1 (HMGB1)などを対象とした難治性炎症疾患の創薬研究を行ってきた。生体防御の為には障害の程度によって炎症・免疫応答も調節されるべきで、IL-18 や HMGB1 はブースターとしてパートナー分子の生理活性(免疫応答における傷害・再生や腫瘍増殖効果)を制御していると考えられる。これらのことを念頭に IL-18、HMGB1 あるいは HMGB1 と受容体を共有する最終糖化産物 AGEs の血管新生への関与について調べた。血管新生をその病態の本質とする疾患、関節リウマチや糖尿病などでも原因因子である。下記の検討が抗腫瘍薬開発と本研究成果の展開につながると考えた。

1.貪食によるマクロファージの活性化の機序の発見：高分子蛋白質 AGEs はブースターとしてマクロファージの活性化を誘導する。その機序は、マクロファージの膜表面 scavenger receptor(SR)の CD204 を介する AGEs 貪食による活性化によるものであることを報告した。また、この貪食を調節する植物由来硫酸多糖類を発見した(査読付き英文論文に投稿中)。

2.貪食による血管新生の機序の発見：AGEs は血管内皮細胞の伸展を誘導し(図1)、その機序は血管内皮細胞の複数の SR

群を介するAGEs貪食によることを発見した。さらに、この貪食を調節する硫酸多糖類を発見した(査読付き英文論文に投稿準備中)。高分子蛋白質によるマクロファージ活性化と血管内皮細胞伸展の機序解析に加え、創薬の標的因子を同定した。

(**図1**) マトリゲル解析

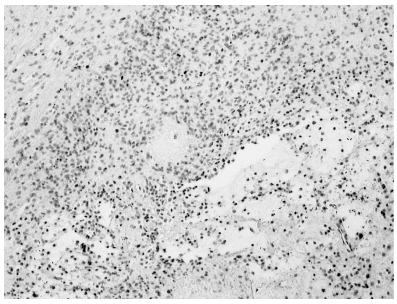


3.マクロファージによる血管新生促進の機序の発見:M2 分化にトロンビンが関与し、M2 は SR の CD163 を介して血管新生促進を誘導するという知見を得た。出血後の傷害局所における再生機序を表すと考えた。IL-18 自体は血管新生促進を持たないが、ブースターとしてこの血管新生促進機序を増強するのを報告した。硫酸多糖類は血管新生に対して partial agonist 活性を示した。がん増殖抑制因子となりうる。

4.担がんモデルにおけるマクロファージによる niche 促進の機序の発見: *in vitro* モデルで、HMGB1 はブースターとして M2 分化による血管新生を促進すると理解できた。さらに、担がんモデルマウスで HMGB1 を介して腫瘍増大作用を示す。現在 cancer stem cell を養育する働きを持つ niche(微小血管)新生作用と CD163 の関与を検討している(投稿予定)。

5.niche と stem cell の自然増殖系の確立:Niche による stem cell 養育の機序は悪性・良性で共通するものがあると考えた。『**本学、動物実験施設で飼育・供給されている**』高血圧症自然発症モデル動物 SHRSP を用いた観察では脳卒中を必発し、直後は脳組織に大小の出血巣と壊死像等の傷害所見を認める。回転装置付ケージを用いた自発的運動群も脳卒中発症するが、発症以降の経過を見ると非運動群に比べて著明に生存率が改善した。脳傷害局所再生部に CD163(**図 2**)、niche と stem cell の増加を認めた。がん増殖や再生の機序を評価できる実験系の確立ができた。現在、niche による stem cell 養育機序をマーカー蛋白質で検討中である(投稿予定)。

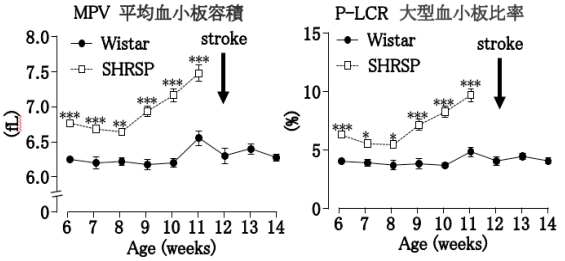
(**図2**) 濃染細胞 CD163 陽性



6.創薬シーズの開発検討:脳卒中発症後組織傷害には HMGB1 が関与している。傷害から保護する蛋白質として肝臓由来 histidine-rich glycoprotein(HRG)を同定し、リコンビナント体を開発した。HRG は炎症の程度に比例して血中濃度が上昇して、HMGB1 と結合してそのブースター効果を抑制する。HMGB1 のがん増殖効果を抑制すると考えられる。

7.申請購入機器『多項目自動血球分析装置（XT-1800i)』を用いた研究:①概要4『担がんモデルマウス』の解析では血液中マクロファージ数の著明な増加は認めない。②同5、HRGは好中球数増加とその活性化(形態変化)を抑制する(投稿予定)。SHRSPでの血液中好中球数と形態変化を解析した(投稿予定)。③同5、新たな血小板の役割としてメディエーター輸送ということが知られる。この場合、大型化した血小板が傷害局所に到達する。血小板を解析して HRGの輸送系の増加を確認した(**図3**)(査読付き英文論文に投稿準備中)。

(**図3**)



脳卒中の発症リスクを評価できる新たなマーカー平均血小板容積(mean platelet volume, MPV)、大型血小板の割合(Pletelet-large cell ratio、P-LCR)の増加 は凝集能が高いことを示す。

■ 研究成果の副次的効果

マクロファージによる血管新生促進機序の解析の結果、病的な血管新生の場合、原因因子となるメディエーターによって細胞間接着性の不良な血管が新生していると考えられた。良性のものとして、例えば不良肉芽ができるときは不良血管が新生していて、stem cell 由来の因子による正常な肉芽形成が抑制されている。産学連携研究として、外来性多能幹細胞を保有し、創薬実績を持つ製薬会社と共同で、幹細胞由来蛋白質によるマクロファージを介する血管新生促進機序を解析する予定である。我々研究グループの保有する候補化合物を用いて創薬研究を進める。

■ 研究成果の概要

1．DAMPs のマクロファージを介する血管新生機序の解析:これまで IL-18、AGE、HMGB1 といったメディエーターについて検証してきたが、さらに他の DAMPs についても解析する。また、DAMPs の働きを制御する HRG や硫酸多糖類を標的とした創薬研究を継続する。

2．ヒトがん組織における niche の解析:ヒトがん組織、まずは大腸癌でのマクロファージによる niche と stem cell 増殖について、他学病理学教室と共同研究を現在行なっているが本戦略研究終了後も継続する。T3症例では微小血管の増殖が見られ、その程度が予後と比例するという考えもあるので検証する。

3.糖尿病における再生機能の解析:糖尿病において、がんの病態の進行が早いことはよく知られる。現在継続中で本戦略研究終了後も継続する。再生機能不全によるとも言われていて、微小環境を構成するniche、マクロファージの機能が損なわれていると考えられる。糖尿病における再生機能について解析して、がんの病態の解明に応用する。

■ その他の研究成果

産業財産権

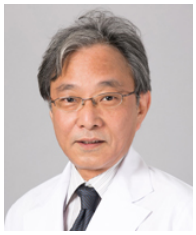
*1)名称: 好中球活性化に起因する疾患の治療薬、治療方法及び検査方法
発明者:西堀正洋、髙橋英夫、森秀治、和気秀徳、劉克約、友野靖子、勅使河原匡、阪口政清
権利者:国立大学法人 岡山大学
種類:特許　　番号:6227601
出願年月日:平成 25 年 5 月 28 日

取得年月日:平成 29 年 10 月 20 日
国内外の別:国内

2)名称:外傷性神経障害治療剤
発明者:西堀正洋、森秀治、髙橋英夫、和気秀徳、友野靖子、大熊佑、伊達勲、劉克約
権利者:国立大学法人　岡山大学
種類:特許　　番号:6154135
出願年月日:平成 23 年 12 月 1 日
取得年月日:平成 29 年 6 月 9 日
国内外の別:国内

3)名称: RAGE とAGE の結合抑制剤のスクリーニング方法
発明者::西堀正洋、髙橋英夫、森秀治、和気秀徳、劉克約
権利者:国立大学法人　岡山大学
種類:特許　　番号:特許第 5904945 号
出願年月日:平成 23 年 9 月 22 日
取得年月日:平成 28 年 3 月 25 日
国内外の別:国内

4)名称:アテローム動脈硬化抑制剤
発明者:西堀正洋、髙橋英夫、森秀治、友野靖子、和気秀徳
権利者:国立大学法人　岡山大学
種類:特許　　番号: 5467313
出願年月日:平成 21 年 9 月 28 日
取得年月日:平成 26 年 2 月 7 日
国内外の別:国内



バイオバンクのための臨床検体の遺伝子解析とシーズの POC とバイオマーカー探索

西尾 和人 （医学部・教授）

■ 研究目的

増殖シグナルを標的とした創薬研究を軸とし、基礎研究の成果を具体的な創薬・医療シーズへと育成するための橋渡し研究（トランスレーショナル・リサーチ）の基盤形成を行う。本研究を通じて、日本有数のがん治療研究拠点である近畿大学が、医薬連携研究をとおして革新的がん治療法の開発に貢献することを目的とする。

■ 研究成果の概要

腫瘍におけるドライバー遺伝子の発見により、分子標的薬の開発が進む中、腫瘍組織検体での遺伝子異常の解析はがん薬物療法の重要な情報源となっている。がん薬物療法における遺伝子解析、分子標的薬の開発、バイオマーカー探索を同時に効率よく進めるためには、臨床検体のバンキング、遺伝子変異情報のデータバンキング、創薬シーズの検証、バイオマーカー探索における一連のシステムの構築、整備が求められる。本研究では、腫瘍組織検体のバンキングシステムの構築、クリニカルシーケンスにより取得した遺伝子変異情報のデータバンキング、薬学部により見出された創薬シーズの検証を目的として実施し、新たながん治療法の開発や臨床試験をめざした創薬・医療シーズ育成のための基盤形成および基礎的研究を行った。特に、ヒト腫瘍検体の一元的な管理と利活用については、腫瘍組織および核酸の品質管理が、遺伝子解析にとって重要であり、本プロジェクトにより雇用した病理検体管理者（赤星氏）による一元的な管理体制が、基盤整備において重要な貢献をした。

I. バイオバンク基盤整備とそれに基づく研究

腫瘍におけるドライバー遺伝子の発見により、分子標的薬の開発が進む中、腫瘍組織検体での遺伝子異常の解析はがん薬物療法の重要な情報源となっている。がん薬物療法における遺伝子解析、分子標的薬の開発、バイオマーカー探索を同時に効率よく進めるためには、臨床検体のバンキング、遺伝子変異情報のデータバンキング、創薬シーズの検証、バイオマーカー探索における一連のシステムの構築、整備が求められる。本研究では、腫瘍組織検体のバンキングシステムの構築、クリニカルシーケンスにより取得した遺伝子変異情報のデータバンキング、薬学部により見出された創薬シーズの検証を目的として実施し、新たながん治療法の開発や臨床試験をめざした創薬・医療シーズ育成のための基盤形成および基礎的研究を行った。基盤整備としては、薬学部、医学部の連携により、がんの臨床検体のバンキングシステムの整備を進め、臨床検体を用いた創薬シーズの評価やがん標的分子の解析に供する体制を構築した。すなわち、近畿大学ライフサイエンス研究所にゲノムセンター（医学部に付設　西尾和人センター長）を設立し、検体準備室と解析室からなる CLIA 準拠の検査ラボとし

ての施設を整備した。また、伊藤、西尾らは非小細胞肺癌のコンパニオン病理診断(PD-L1 や ALK 等)に特化した機器を導入するとともに、優れた人材(病理専門医等)を確保することにより、POC 研究や個別化医療をより強力に推進できる体制を作り上げた。本体制で、各種固形がんの 255 例のヒトがん組織の次世代シークエンサーを用いた融合遺伝子スクリーニングを行い、極めて稀に見出される NTRK 融合遺伝子を、甲状腺癌、大腸癌で発見した。

同ゲノムセンターにおいて臨床検体のバンキングを開始し、それらの内、医学部・薬学部との共同研究等として、次世代シーケンサーを用いた各種のがん及び各種遺伝性疾患の遺伝子異常解析を実施し原因遺伝子を見い出し、臨床病理学的データも同時に集積し、データーベース化をすすめている。対象のがん種として、肺癌、乳癌、頭頸部癌、食道癌、肝細胞がん、大腸癌、胃癌、膵癌、肉腫、前立腺癌、卵巣癌、メラノーマ、ATL 等である。特に医薬連携研究ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄとして、希少がんである成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)および HTLV-1 キャリアに関する臨床病理学的解析および遺伝子解析研究(遺伝子倫理委員会承認番号 28-174)を進めている。さらに、西日本がん研究機構(WJOG)、日本臨床研究グループ(JCOG)、九州肺癌機構(LOGiK)、JIPANG などの多施設臨床研究グループの臨床試験における附随研究として、検体の収集、保管、測定、解析を同ゲノムセンターおよび医学部ゲノム生物学で実施した。現在では約 1200 検体を超える、がん患者由来腫瘍組織とそのペアー血漿・血清、またそれらから抽出・精製した核酸を保管・管理している。基盤整備に基づく多施設共同研究としては、「がん疼痛へのオピオイド使用に対するバイオマーカーを用いたランダム化比較試験」「Liquid Biopsy による分子標的薬の治療感受性・抵抗性の予測および新規獲得耐性機序の解明」を(AMED)委託研究開発費革新的がん医療実用化研究事業として実施した。

II. 医薬連携に基づく創薬研究

医薬連携研究にて、血液がんに対する分子標的薬であるグリベックに対する白血病細胞の耐性細胞が薬学部で樹立、その次世代シーケンサーや CGH を用いた遺伝子解析から、MET 遺伝子増幅等の新しい耐性メカニズムを同定した。革新的がん治療法開発を目的とした医薬連携研究の基盤形成と実施による成果が得られつつあると考える。また、薬学部から見出されたカルモジュリンシグナル経路に係る分子の遺伝子異常を測定し、創薬シーズとしての検証を行った。具体的には確立したバンキングシステムを活用し、ヒト大腸がん患者の組織検体を用いたおけるカルモジュリンシグナル経路に係る遺伝子 A の標的妥当性を示した。

創薬シーズの POC 研究として、東京工業大学等との共同研究にて、ロタキサン誘導体を合成し(特願 2008-270424, PCT/JP2009/005503)、その構造活性相関と cell based screening により、グリオブラストーマ等に抗腫瘍効果、アポトーシス誘導能、細胞周期進行制御等の薬力学的作用を見い出した。また血管新生阻害薬のスクリーニングを実施し、有効成分を同定した。

また基礎研究では、微小管作用薬であるエリブリンが、乳癌細胞において、各種抗がん薬による上皮間葉移行を抑制し、間葉系トリプルネガティブ乳癌に対して間葉上皮移行作用を有することを見い出した。さら

に代謝拮抗薬である S1 との併用により、S1 による上皮間葉移行を阻止することで、獲得耐性化を防ぐことで、S1 とエリブリン併用効果を発揮することを in vitro, in vivo モデルで証明し特許を取得した（特許3）。同基礎研究を基に、転移性乳癌患者を対象に S1 とエリブリンの併用の臨床第一相試験を近畿大学医学部で実施した。

III. がんの早期診断、薬効評価、耐性マーカー、個別化医療

九州大学、ベーリンガーインゲルハイム株式会社との共同研究にて、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者に対して、第二世代 EGFR 阻害薬を投与し、投与前および治療中に採取した血液サンプルの解析をデジタル PCR および次世代シーケンサーでの解析を行い、治療後4週後に EGFR 遺伝子変異アレルが検出感度以下となった症例では、増悪はなく、4週後に残存している症例の半数ではその後増悪すること等を見出した。これらは治療モニタリングによる耐性後の治療戦略、耐性化予測マーカーとなりえることを示した。

臨床サンプルを用いた、個別化医療に資する効果予測因子および薬剤による副作用,、悪液質、予後に関わるバイオマーかーを探索、検証する臨床研究を実施した。臨床サンプル及び抗がん薬およびホルモン療法耐性腫瘍細胞を用いた、耐性機序の解明とその克服法の開発をおこなった。

■ 特に優れた研究成果

(1) 原発不明がんに対する治療法の開発

原発不明がん患者 110 例の診断時生検サンプルを用いて、マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を実施し、アルゴリズムにより、原発巣を特定し、それに基づく標準的治療を従来の2剤併用化学療法と比較するランダム化比較臨床試験を実施した。その成果は J Clin Oncol 誌（IF 26.36）に掲載された。

その際に得た原発不明癌のマイクロアレイデータベースを基に、原発不明がんに特異的な遺伝子を約 200 遺伝子ピックアップした。これら200遺伝子を対象とした個々の患者サンプルの次世代シーケンサーを用いた RNAseq 法による遺伝子発現プロフィールと同検体の amplicon seq による体細胞変異解析を組み合わせて、原発がん種を特定する診断アルゴリズムを作成し、それらを用いて多施設共同研究として、臨床試験を開始し、現在約 100 例の解析を終えた。また、原発不明癌特異的な発現を示す遺伝子約 200 遺伝子の siRNA を作成し、in vitro migration アッセイにより、各種腫瘍細胞の遊走能に関与する遺伝子20種類程度まで絞り込み、さらに転移モデルマウスを用いて、候補遺伝子の遺伝子導入細胞を用い、遠隔転移能を有する4遺伝子を特定した。また、それらのうち、MIF, DNA-PK, PSMB4 遺伝子産物に対する作用薬を探索し、それぞれの阻害薬として ISO-1, NU7441, Bortezomib を得た。これらの化合物を用い、in vitro および in vivo で転移抑制能を有するという POC 取得を実施した。これらは、原発不明癌に対する世界初の分子標的薬の創出へと繋がった。すなわち分子機構の包括的理解、増殖シグナル分子を標的とした低分子化合物開発へと繋がった。

(2)アンプリコン次世代シーケンシングの治療法決定のための臨床応用研究

マルチ遺伝子診断技術の発展により、肺癌の遺伝子プロファイルによる最適化医療に

向けてのクリニカルシーケンスに期待が寄せられている。我々は、肺癌の薬剤選択に用いられる活性型体細胞変異解析を次世代シーケンサーを用いて解析した。前向き試験として、同意を得た患者から提供された臨床検体の、肺癌および大腸癌のがん関連遺伝子 22 のホットスポット変異解析を実施し、同時に生成した RNA サンプルを用いて、ALK、RET、ROS1、NTRK1 融合遺伝子の検出を RNAseq により実施した。近畿大学医学部附属病院を受診した 110 例の肺癌患者がエントリーされ、遺伝子解析を行った。最も高頻度に検出された遺伝子異常は TP53 遺伝子の変異であり 42 名の検体で検出された、続いて EGFR 遺伝子変異が 25 例、STK11 遺伝子変異が 12 例、KRAS 遺伝子変異が 10 例で認められた。分子標的薬の標的となる活性型変異は 44 名の肺癌組織検体で検出された。組織学的分類の主な内訳は、50%が肺腺癌、14%が肺扁平上皮癌等であった。進行あるいは再発肺癌患者で、活性型変異が認められ、それに対応する分子標的薬治療を施行された患者は、活性型変異の認められなかった患者（中間生存期間 18.1 か月, P=0.041）あるいは活性型変異が検出されたが分子標的薬治療を受けなかった患者(中間生存期間 6.1 か月, P=0.0027)に比して有意に生存期間が長かった。本結果により、次世代シーケンサーを用いた、ホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織を用いた遺伝子解析の実施成功率は 95%以上であり、分子標的薬治療の選択において有用な検査であることが示された。

(3)非小細胞肺癌のゲノム解析によるマルチキナーゼ阻害薬の新規標的の同定

本ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄにおいて、実施しているクリニカルシーケンシスの一環として、医学部附属病院を受診したステージ IV の肺腺癌(T4N2M1 UICC 第六版 TNM 分類)を有する非喫煙歴の 60 歳女性の症例を経験した。初診時遺伝子検査で、野生型 EGFR、FISH による ALK 融合遺伝子陰性であった。プラチナを含む多剤化学療法による一次治療に不応後、nintedanib(BIBF1120)をドセタキセルと併用する日本人進行非小細胞肺癌を対象とした臨床第一相試験に参加した。nintedanib を経口で 150 mg 2 回/日をドセタキセル 75 mg/m2 3 週毎と併用し、同併用により画像的に腫瘍縮小効果が認められたが、有害事象によりドセタキセルを 22 サイクル後に中止した。その後、26 サイクルは nintedanib 単独を服用し、48 週が経過した。2013 年 3 月に病勢進行を経験するまで、都合 33 か月が経過した。同患者から同意を得て、経気管支鏡肺生検により採取した腫瘍組織ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、次世代シーケンサーによる amplicon sequencing を行った。409 のがん関連遺伝子のホットスポット変異解析と 72 ブレイクポイントの ALK, RET, ROS1, NTRK1 融合遺伝子を検出する RNAseq を実施した結果、CCDC6-RET 融合遺伝子の存在が検出された。FISH split アッセイにより染色体逆位を確認した。抗 VEGF 抗体であるベバシツマブの臨床試験等により、vascular endothelial growth factor (VEGF)阻害による抗腫瘍効果の POC は示されている。nintedanib は元来 VEGFR1 および VEGFR3 、plateletderived growth factor (PDGFR α and β) 、fibroblast growth factor (FGFR1 to 3)を標的とするマルチキナーゼ阻害薬であり、我々の今回の解析では、nintedanib 投与により持続的な長期の効果が得られた症例の遺伝子検索を実施し、同

効果を説明し得る遺伝子異常を同定した。RET 融合遺伝子陽性がんを対象とした nintedanib の基礎的な検討はなされていないが、nintedanib は上記の angiokinase 阻害作用のみならず、RET チロシンキナーゼ阻害作用を in vitro で示し得ることが知られており、今回同定した CCDC6-RET 融合遺伝子が nintedanib の有効な標的であると考えられた。今後の臨床試験の実施が必要である(特許1)。

■ 特許

以下の特許申請を行った。

1. がん治療のための併用療法としてのエリブリンとS−1(もしくは5−FU)の使用　特開 2016-8215(P2016-8215A) 出願人　エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社、学校法人近畿大学　発明人　西尾和人、寺嶋　雅人、坂井　和子
2. 「慢性骨髄性白血病の治療用組成物 」 特開 : 2016-069348　出願人　近畿大学　発明人　西田 升三　椿 正寛　武田 朋也　西尾和人中山 隆志　坂井 和子　駒居 真紀子　小野 優里　深松 真衣
3. METHOD USING A RET FUSION GENE AS A BIOMARKER TO SELECT NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) AND THYROID CANCER PATIENTS FOR A CANCER TREATMENT EP: 15198473.9　出願人　ベーリンガーインゲルハイムインターナショナル GmbH 及び近畿大学　発明者　西尾和人、中川　和彦、武田　真幸、坂井　和子、岡本　邦男　林　　秀敏、田中　薫、　清水　俊雄
4. FGF4遺伝子増幅腫瘍の医薬組成物　公番 WO2015049985 A1 出願人　住友ベークライト株式会社、学校法人近畿大学　発明人　西尾和人、荒尾　徳三、松本　　和子、福島　　雅夫

■ 研究成果の副次的効果

原発不明がんに対する治療法の開発において、臨床検体の遺伝子発現解析から、分子標的薬である ISO-1, NU7441, Bortezomib と共に免疫チェックポイント B7 ファミリー分子の発現が増加していることを示し、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待される成果を得た。本知見に基づき原発不明癌を対象とする抗 PD-L1 抗体を用いた世界初の医師主導臨床試験が近畿大学医学部及び京都大学本庶研を中心に開始された。

■ 研究期間終了後の展望

医薬連携で進められる研究成果により、治療標的分子が同定され、それが臨床サンプルを用いた、POC 研究へとシームレスに進展することで、研究成果がスムーズに臨床応用へと展開されることが期待される。

また、本研究にて実施したバイオバンクを含む基盤整備は、本学学部間の研究交流の推進のみならず、他学、海外の研究者、臨床試験グループとの共同研究、バイオ企業、製薬企業との共同研究が多数開始されることとなった。最近では IBM 社、SBI 生命株式会社等、他分野の企業との産学民共同研究が活発に実施されることとなった。

■ トピックス・受賞・報道

＜市民公開講座＞

1. 「がんゲノム解析に基づくプレシジョンメディシン（精密医療）の実装 」第 29 回 日本癌学会市民公開講座 2017/6/5
2. がん患者や家族への理解を広めるシンポジウム NPO法人愛媛がんサポートおれんじの会 2018/11/27
3. 大阪市民公開講座 がん医療最前線 免疫治療とゲノム医療の展望 認定 NPO 法人 西日本がん研究機構（WJOG）主催： 共催：小野薬品工業株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、朝日新聞社メディアビジネス局 後援：大阪府医師会、日本対がん協会、日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会、特定非営利活動法人 肺がん患者の会ワンステップ、肺がん医療向上委員会 2018/11/18
4. 「がんゲノム医療の提供体制」日本遺伝子診療学会 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム 2018 2018/12/6

＜報道＞

1. 「がんゲノム 1 分で知る クリニカルシークエンスラリーについて」 朝日新聞 2018/2/14
2. がん治療解体新書「近大クリニカルシークエンスとわが国のがん遺伝子パネル検査の実装に向けての課題について」 日経産業新聞 2018/3/7
3. がん治療解体新書（3）「がん遺伝子検査 保険対象どこまで認める」日本経済新聞 2018/3/11
4. 「癌ゲノム医療をカバーする保険開発の布石」 日経バイオテク 2018/4/1
5. 「がんゲノム医療草創期」 毎日新聞 2018/6/4
6. 科学記者の目 「がんゲノム医療」 日経産業新聞 2018/6/8
7. 「患者負担軽減が普及のカギ、近大西尾氏、標準治療のがる固形癌へのパネル検査提供には課題」 日経バイオテク 2018/11/21
8. がん新医療 来春保険適用 朝日新聞 2018/12/14
9. がん治療の革命？！「近畿大クリニカルシーケンス」が実践する〝早い〟〝安い〟遺伝子解析 オンコロ2017.05.10
10. 【集中連載】がん治療の革命？！プレシジョン・メディシン⑤ 3学会合同で進む遺伝子解析の標準化 オンコロ 2017.05.17
11. がん医療最前線ー免疫治療とゲノム医療の展望 大阪市民公開講座（認定 NPO 法人西日本がん研究機構）朝日新聞, 2018/12/17
12. 「がんゲノム期待と不安」 四国新聞、日本海新聞 福島民友 静岡新聞、西日本新聞、岩手日報 2018/3/30-31
13. 「切らなくても血液からわかる」 AERA 20189/2/7
14. 10cc の血液ががん治療を変える？ 「リキッドバイオプシー」とは AERA 2019 年 2 月 11 日号
15. 「ドライバーがん遺伝子変異時代のがん診療を展望する」日経メディカル



臨床検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療の推進

岡田 斉　（医学部・教授）

■ 研究目的

近年、エピジェネティクス制御因子の変異あるいは機能異常ががん化、がん進展、治療反応性、代謝制御などに重要な役割を果たす事例が数多く報告されている。従って、がん化、がん進展、治療反応性、代謝のエピジェネティクスによる制御機序を明らかにすることは新たな治療標的の探索・開発あるいは治療戦略の策定に大変重要である。我々は主として神経膠腫、白血病、乳がんに焦点を当て、個体レベルでのエピジェネティクス機能制御機序に関する研究を行っている。

■ 研究成果の概要

我々は、ヒストン脱メチル化酵素の一つである KDM4B の発現量はヒト神経膠腫において患者予後 と正の相関を示すことを見出し、それが、KDM4B による MYC 増殖シグナル制御により引き起こされることを発見した。また、KDM4B を不活性化することで MYC 遺伝子の活性化を認めるヒト神経膠腫の増殖を個体レベルでも細胞培養レベルでも有意に抑制することを示した。これらの知見は KDM4B がドライバーとしての MYC の機能に必須であり、少なくとも MYC を高発現している神経膠腫の治療標的となる可能性を強く示唆している。また、ヒト神経膠腫から樹立した細胞株の遺伝子解析により新規のドライバー変異である HMG2-EGFR 転座を見出し、その機能解析を行い、この転座を有するがんでは治療標的となることを報告した。

白血病に焦点を当てた研究では、ヒストンシャペロン制御分子である APLF がどの様な染色体転座を介して癌化を促進しているのかを個体レベルで明らかにし発表した。治療関連白血病は現在がん治療の主流となっているDNA 損傷を引き起こす治療を受けた患者で認められる重篤な副作用であるが、その予防法は確立していない。岡田らはヒストンシャペロンと DNA 損傷修復機能を有するAPLF が、治療関連白血病の発症過程において重要な役割を果たしていることを見出した。我々がオリジナルに作成した APLF ノックアウトマウスを用い、APLF 機能欠損が、放射線治療を模したγ線照射プロトコールによって引き起こされる白血病発症に関連する染色体転座の頻度を著名に減少させることで、治療関連白血病の発症を有意に抑制することを個体レベルで証明した。また、正常ヒト細胞においても APLF を不活性化が白血病関連染色体転座の頻度を有意に減少させることも発見し、APLF が治療関連白血病予防ための治療標的となる可能性を示した。

がん促進遺伝子として機能するヒストン脱メチル化酵素である KDM4B の代謝における役割を個体レベルで解析し、その分子機序を含めて報告した。脂肪組織における KDM4B の機能解析により、KDM4B がミトコンドリア機能、代謝制御に重要な役割を果たすことが明らかとなった。また、がん細胞における KDM4B の代謝に及ぼす影響を、

がん細胞を用いて調べ、ミトコンドリア機能維持にも重要な働きをしていることを確認し、第 87 回日本生化学学会、第 74 回日本癌学会学術総会コアシンポジウムなどの学会で報告した。また、がん促進遺伝子として機能する KDM4B のがんの自然発症に及ぼす影響を調べるため、乳がん、白血病自然発症マウスモデルと組織特異的 KDM4B ノックアウトマウスを交配して樹立した複合変異マウスを用いて、がん化の過程を調べ、KDM4B の不活性化が、白血病と乳がん発症を抑制することを個体レベルで見出し、第22回日本がん分子標的治療学会、第91回生化学学会、第 77 回日本がん学会学術総会、第 80 回血液学会において報告した。

さらに、がん抑制遺伝子として機能するヒストン脱メチル化酵素であるKDM6Aの乳がんと膵癌の発症・伸展に及ぼす影響を調べるために、乳がん、膵がん自然発症マウスモデルと組織特異的 KDM6A ノックアウトマウスを交配し、複合変異マウスを樹立した。複合変異マウスの表現系解析から、KDM6A が乳がんの増殖・転移を抑制し、また、膵がんの発症にも抑制的に機能することが示された。これらの知見は第 77 回日本がん学会学術総会、第 22 回日本がん分子標的治療学会などで報告した。また、UTX がどの様に間葉系幹細胞の分化誘導時の代謝を制御するのかを明らかにし、その分子機序を含めて報告した。KDM6A は代謝制御の中心的役割を果たすことが明らかとなり、KDM6A がん細胞の代謝リプログラミング過程を知る上で意義のある発見である。

これら、一連の報告はがん代謝制御、がん幹細胞機能とエピジェネティクスとの密接な関連を示しており、新規治療標的となる可能性を強く示唆している。

■ 特に優れた研究成果

がん抑制遺伝子あるいはがん促進遺伝子と報告されているエピジェネティクス制御因子の中でヒストン脱メチル化酵素に着目し、これらの遺伝子が癌化制御に加えどの様な機序で代謝経路を制御し、それらががん細胞メタボリズムのリプログラミングにどの様に寄与するかを個体レベルで解析した。我々は、ヒストン脱メチル化酵素 KDM4B ノックアウトマウスを作成し、がん発症・進展における KDM4B の機能を個体レベルで解析した。公的データーベースにあるヒト検体データ、マウス個体、培養細胞系を用いて、KDM4B が MYC 増幅を伴う神経膠腫においてMYC シグナル経路活性化機序に必須であることを見出し、また KDM4B の不活性化が神経膠腫の増殖を有意に抑制することをマウスモデル及び細胞培養系を用いて示した(Yang J, JNCI 2015)。また、KDM6A 欠損幹細胞を作成・解析し、癌抑制遺伝子であるヒストン脱メチル化酵素 KDM6A がどの様に間葉系幹細胞の分化誘導時の代謝を制御するのかを明らかにし、その分子機序を含めて報告した。KDM6A は代謝制御の中心的役割を果たすことが明らかとなり、KDM6A によるがん細胞の代謝リプログラミング制御過程を理解する上で意義のある発見である(Ota K, PLOS ONE 2017)。また、乳がん、前立腺癌等でがん促進遺伝子として機能するKDM4B の個体レベルでの不活性化により代謝が抑制されることを見出し、これら一連の報告はがん代謝制御、癌幹細胞機能とエピジェネティクスとの密接な関連を強く示唆するものである。これらの結果は、エピジェネティクス制御因子の一つであるヒストン脱メチル化酵素が新たながん治療標的となり得る可能性を強く示唆するものである。

■ 研究成果の副次的効果

我々は、基礎研究から得られた知見を学会、論文として積極的に対外に発信してきた。これらの広報活動を通し、国内外での新たな共同研究に繋がり、英国、ドイツ、米国の研究グループと連携して研究を行なっている。

■ 研究期間終了後の展望

エピジェネティクスががん化、がん進展、再発、転移、治療に対する反応性に寄与する事例が次々に報告されている。その中でも、最近複数の研究室から報告されたヒト膵がんの初期病変と転移巣とを比較した大規模なゲノムワイド解析結果は、転移におけるエピジェネティクスの寄与が非常に大きいことを示している。我々の研究グループは代謝制御とがん化制御におけるエピジェネティクスの役割を個体レベルで明らかにする研究を継続する。さらに、我々の知見から新規治療標的、診断法の開発に繋げるべく研究を継続する。また、スクリーニングを行い、他のがん腫にも探索を広げたい。また、新しいエピジェネティクス制御薬のスクリーニングを積極的に行いたい。今後の研究により、エピジェネティクス制御因子を標的とした新たなクラスのがん治療薬、診断薬が生み出される基盤となる、さらなる研究成果が強く期待される。また、エピジェネティクスががん免疫制御に重要な役割を果たすことも明らかとなってきており、今後の研究課題としたい。

Ⅳ.　研究成果トピックス
（資料・写真）

＜受賞＞



受賞①
神戸大学『Outstanding Researcher Award』受賞
杉浦麗子 教授
（2018 年 6 月）



受賞②
2017 年度（平成 29 年度）日本
薬学会近畿支部奨励賞
佐藤亮介 助教
椿正寛 講師
（2018 年 1 月）



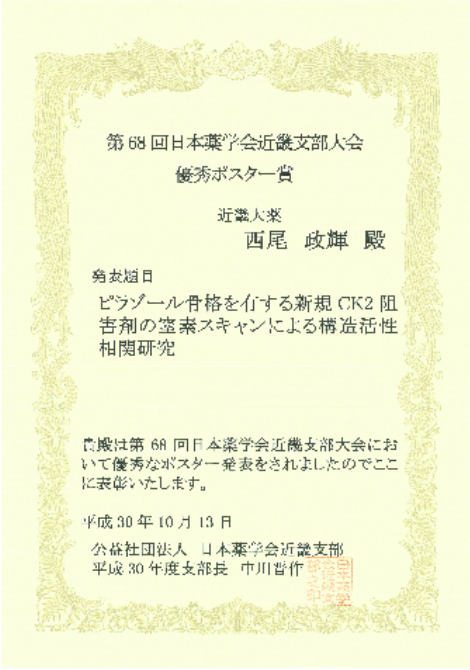
受賞③
第 3 回日本ー台湾プロテインホス
ファターゼ学術集会・第 8 回日本
プロテインホスファターゼ研究会
学術集会 優秀ポスター賞受賞
博士後期課程 1 年生 神田勇輝
（2017 年 11 月）



受賞④
Best Poster Award in The 8th JSP-CCTCM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy.
二宮清文 准教授
（2014 年 9 月）

受賞⑤
日本薬学会第 139 年会学生優秀発表賞（口頭発表）
博士前期課程 1 年生 亀井萌百
（2019 年 3 月）

受賞⑥
日本薬学会第 139 年会学生優秀発表賞（ポスター発表）
医療薬学科 5 年生　岩間有咲
医療薬学科 5 年生　中岡玖美
（2019 年 3 月）


第 68 回日本薬学会近畿支部大会
優秀ポスター賞

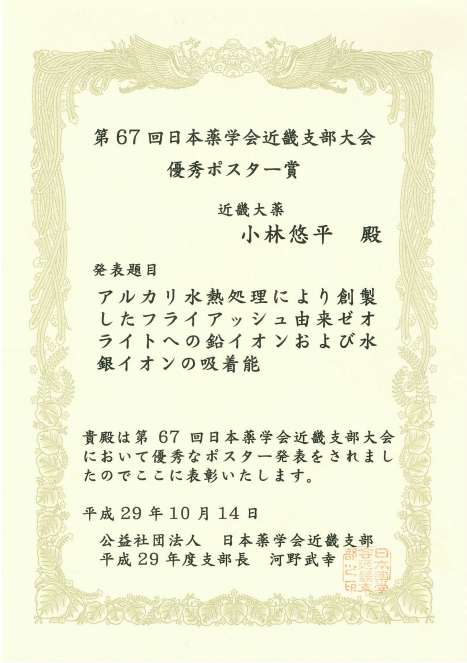
近畿大薬
西尾 政輝 殿

発表題目
ピラゾール骨格を有する新規 CK2 阻害剤の窒素スキャンによる構造活性相関研究

貴殿は第 68 回日本薬学会近畿支部大会において優秀なポスター発表をされましたのでここに表彰いたします。

平成 30 年 10 月 13 日
公益社団法人 日本薬学会近畿支部
平成 30 年度支部長 市川晋作

受賞⑦
第 68 回日本薬学会近畿支部大会優秀ポスター賞
創薬科学科 4 年生　西尾政輝
医療薬学科 4 年生　五十島克樹
博士前期課程 1 年生　田畑光希
博士前期課程 2 年生　松本和樹
（2018 年 10 月）



第 67 回日本薬学会近畿支部大会
優秀ポスター賞

近畿大薬
小林悠平　殿

発表題目
アルカリ水熱処理により創製したフライアッシュ由来ゼオライトへの鉛イオンおよび水銀イオンの吸着能

貴殿は第 67 回日本薬学会近畿支部大会において優秀なポスター発表をされましたのでここに表彰いたします。

平成 29 年 10 月 14 日

公益社団法人　日本薬学会近畿支部
平成 29 年度支部長　河野武幸

受賞⑧
第 67 回日本薬学会近畿支部大会優秀ポスター賞
創薬科学科 4 年生　井上翔
医療薬学科 4 年生　松本諭以子
医療薬学科 4 年生　丸野なつみ
医療薬学科 5 年生　雨宮二菜
医療薬学科 5 年生　綿原光司
医療薬学科 5 年生　伊藤麻祐
医療薬学科 5 年生　菅野裕也
博士前期課程 1 年生　小林悠平
博士前期課程 1 年生　森田貴士
博士前期課程 1 年生　河本雄一
博士前期課程 2 年生　友成佳加
（2017 年 10 月）



The Pharmaceutical Society of Japan

部会賞・金原賞

近畿大学薬学部
緒方　文彦　殿

貴方の下記の優れた研究に対して
平成２７年度日本薬学会環境・衛生部会
部会賞・金原賞を授与し表彰します

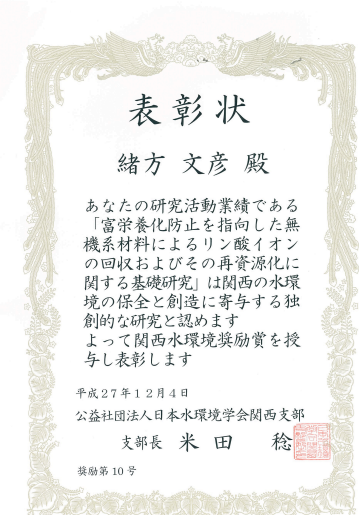
記

水環境における無機・有機材料に対する
金属イオンの吸着機構に関する研究

2015年9月17日

公益社団法人 日本薬学会
環境・衛生部会
部会長　鍛冶　利幸

受賞⑨
日本薬学会　環境・衛生部会賞　金原賞
緒方文彦 講師
（2015 年 9 月）



表彰状

緒方 文彦 殿

あなたの研究活動業績である「富栄養化防止を指向した無機系材料によるリン酸イオンの回収およびその再資源化に関する基礎研究」は関西の水環境の保全と創造に寄与する独創的な研究と認めます
よって関西水環境奨励賞を授与し表彰します

平成27年12月4日
公益社団法人日本水環境学会関西支部
支部長 米田 稔

奨励第10号

受賞⑩
日本水環境学会 関西支部第 10 回奨励賞
緒方文彦 講師
（2015 年 12 月）



受賞⑪
平成 30 年度日本生薬学会学術貢献賞
森川敏生 教授
（2018 年 9 月）

受賞⑫
第 35 回和漢医薬学会大会優秀発表賞
赤木淳二（共同研究先研究員，森川敏生研究室）
（2018 年 9 月）

受賞⑬
平成 28 年度 日本生薬学会論文賞 （Journal of Natural Medicines Award 2015）
森川敏生 教授
Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dimeric dihydrochalcone glycosides from flowers of Helichrysum arenarium. J. Nat. Med., 69, 494—506 (2015).

受賞⑭
第 31 回和漢医薬学会大会優秀発表賞
医療薬学科 5 年生 尾関快天
（2014 年 8 月）

受賞⑮
日本薬学会第 137 年会学生優秀発表賞（ポスター発表の部）
医療薬学科 5 年生 伊藤茉奈
（2017 年 3 月）

受賞⑯
第 66 回日本薬学会近畿支部大会優秀ポスター賞
医療薬学科 4 年生 今宮彰良
医療薬学科 4 年生 山田祐毅
医療薬学科 5 年生 後藤ありさ
医療薬学科 5 年生 倉橋真弓
医療薬学科 5 年生 永田真穂
博士前期課程 2 年生 木野稔己
（2016 年 10 月）

受賞⑰
日本薬学会第 136 年会学生優秀発表賞（ポスター発表の部）
医療薬学科 4 年生 川端史花
医療薬学科 5 年生 河端千尋
（2016 年 3 月）

受賞⑱
第 65 回日本薬学会近畿支部大会優秀ポスター賞
医療薬学科 5 年生 山岡 桜
医療薬学科 5 年生 谷口 祐紀
医療薬学科 5 年生 中島 佑香
医療薬学科 5 年生 長谷川 裕太
医療薬学科 5 年生 河野 真有香
（2015 年 10 月）

受賞⑲
日本薬学会第 135 年会学生優秀発表賞（ポスター発表の部）
医療薬学科 4 年生 浅野絵莉茄
創薬科学科 2 年生 久保嘉一
（2015 年 3 月）

＜報道＞

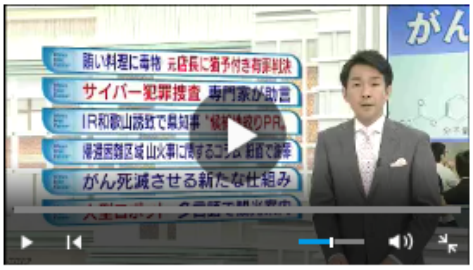
報道①：NHK ニュース「がん細胞の増殖抑える薬剤開発」これまでの抗がん剤とは異なる仕組みで、がん細胞の増殖を強力に抑える働きのある薬剤を開発

NHK NEWS WEB　　2017年（平成2

関西 NEWS WEB

がん細胞の増殖抑える薬剤 開発

05月09日　18時12分



これまでの抗がん剤とは異なる仕組みで、がん細胞の増殖を強力に抑える働きのある薬剤を、近畿大学のグループが開発し、今後、さらに研究が進めば、新たな治療薬の開発につながるとして注目されています。
研究を行ったのは、近畿大学薬学部の杉浦麗子教授らのグループです。
グループでは「メラノーマ」と呼ばれる皮膚がんの一種で、がん細胞ができる際に特殊な酵素が強く働くことに注目し、数多くの化学物質の中から「ＡＣＡ－２８」と呼ばれる物質に、この酵素を調節する働きがあることを見つけ出しました。
そこで、培養したメラノーマのがん細胞に、この物質を与えたところ、がん細胞の増殖が強く抑えられ、従来の抗がん剤の２０倍以上の効果がみられたということです。
グループが詳しく調べたところ、この物質は、本来はがん細胞の分裂を促すはずの酵素の働きを、強く活性化させていたということで、過剰な活性化が逆にがん細胞を死滅させたとみられるということです。
グループによりますと、がんを過剰に活性化させることで増殖を抑えるタイプの治療薬はないとみられ、実用化されれば、これまでの治療法では効果がみられないがんにも効く可能性があるということです。
研究を行った杉浦教授は「さまざまな抗がん剤が開発されているが、副作用や薬剤耐性などの問題がある。新しい仕組みの抗がん剤を開発して、多様な治療を選べるようにしたい」と話しています。

がんの治療で重要なのが「化学療法」と呼ばれる抗がん剤などの薬による治療です。
以前の抗がん剤は、がん細胞を攻撃して細胞の増殖を抑えたり、細胞を壊したりするものでした。
ただ、その際に深刻な副作用が起こることもありました。
そこで登場したのが「分子標的薬」と呼ばれる薬です。
この薬は、がん細胞の弱点を分子レベルでピンポイントで攻撃します。
正常な細胞には影響が少ないため副作用が少なく、より高い効果が期待できるとして、数多くの種類の薬が開発されています。
そして、逆転の発想から生まれた新しい治療薬がオプジーボでした。
オプジーボはがん細胞ではなく、人の体にもともと備わっている免疫力を活性化させることで、がん細胞を攻撃する薬です。
免疫細胞そのものを活性化させるのではなく、免疫が暴走しないようにブレーキの役割を果たしていた仕組みを抑えることで、従来の治療薬では効果のないがんにも、治療効果が確認されました。

報道②（記事右）：朝日新聞「皮膚がんの一種、メラノーマ撃退」近畿大が化合物発見　薬開発に期待

報道③（記事左）：日本経済新聞「皮膚がん増殖抑制」新化合物　近大が発見

報道④（記事下）：日刊工業新聞「皮膚がん増殖阻害」化合物　近畿大が発見

29. 5. 10

朝日新聞 P.29 社会面

皮膚がんの一種 メラノーマ撃退

近畿大が化合物発見 薬開発に期待

皮膚がんの一種である悪性黒色腫（メラノーマ）の細胞を死滅させる化合物を見つけたと、近畿大の研究グループが9日、日本分子生物学会の国際誌で発表した。細胞の増殖に深く関わる特定の酵素を過剰に活性化させることで細胞を死滅させる。正常な細胞への影響が少ないため副作用の少ない新たな抗がん剤につながる可能性があるという。

細胞の増殖には、MAPK（マップキナーゼ）という酵素が重要な役割を果たしている。グループはMAPKを活性化した酵母に43種類の化合物を加えたところ、MAPKを活性化させる1種類の化合物を発見。この化合物を人の皮膚のメラノーマ細胞に加えると、大半が死滅した。正常な細胞への影響はほとんどみられなかったという。

MAPKが活性化すると正常な細胞ががん化することが知られている。今回の実験の結果、既に活性化されているがん細胞のMAPKを一層活性化させることが、細胞死を導く何らかのきっかけになっていると考えられるという。

杉浦麗子教授（ゲノム創薬）は「他のがんについても有益な治療につながることが期待できる」と話した。（石塚翔子）

29. 5. 10

日本経済新聞 P.38 社会面

皮膚がん増殖抑制

新化合物 近大が発見

皮膚がんの一種の悪性黒色腫（メラノーマ）細胞の増殖を抑える新たな化合物を発見したと、近畿大の杉浦麗子教授（ゲノム創薬）のチームが9日、発表した。

がん化した細胞を標的に作用するため、正常な細胞への影響が少なく、副作用の少ない新規の抗がん剤開発につながる可能性があるとしている。

チームは特定のメラノーマ細胞で、がん細胞の増殖に関わる酵素「MAPキナーゼ」の一種が異常に活性化している点に注目。独自開発した化合物の探索システムを使い、MAPキナーゼの働きを調整できるものを調べた結果、「ACA-28」という化合物が見つかった。

人のメラノーマ細胞を用いた培養実験で、ACA-28にはメラノーマ細胞の増殖を抑制したり、アポトーシスと呼ばれる細胞死を引き起こしたりする働きがあることが分かった。

メラノーマは早期に転移し、悪性度や致死率が高いがんの一つ。杉浦教授は、ACA-28の臨床応用に向け「治療の選択肢の一つになるように研究を進める」と話した。

29. 5. 10

日刊工業新聞 P.21

皮膚がん増殖阻害

化合物 近畿大が発見

近畿大学薬学部の杉浦麗子教授らは9日、増殖を選択的に阻害する化合物「ACA-28」を皮膚がんの一種であるメラノーマ（悪性黒色腫）の増殖を選択的に阻害する化合物「ACA-28」を発見したと発表した。

遺伝子の異なる3種類のヒトメラノーマ細胞全てで細胞死を誘導できた。正常な細胞への影響が少なく、副作用が起きにくい新規抗がん剤の開発が期待できる。

研究グループは、がん細胞の多くで情報伝達経路である「ERK MAPキナーゼシグナル」が活性化している点に着目。メラノーマ細胞にACA-28を添加すると、このシグナルがさらに活性化され、リン酸化が進むことにより、細胞死を誘導することを確認した。

正常細胞では添加しても約60%が生存できた。人工的にこのシグナルを活性化した細胞でも同様の結果が得られ、他のがんでの効果も期待する。

研究成果は日本分子生物学会発行の国際誌「ジェネス・トゥ・セルズ」に掲載された。

報道⑤（記事上）：読売新聞「皮膚がん　メラノーマ抑制」近大チーム　化合物を発見

報道⑥（記事下）：産経新聞「皮膚がん抑制物質発見」近大、新薬開発に可能性

29. 5. 10

読売新聞 P.10

皮膚がんメラノーマ 抑制

近大チーム、化合物を発見

皮膚がんの一種「悪性黒色腫（メラノーマ）」の増殖を抑える化合物を発見したと、近畿大の杉浦麗子教授（ゲノム創薬）らのチームが発表した。がん化した細胞を標的とするため、正常な細胞への影響は少ないという。論文が、日本分子生物学会の科学誌（電子版）に掲載された。

チームは、メラノーマの増殖を促す「マップキナーゼ」と呼ばれる酵素に着目。がん細胞の増殖を抑える可能性のある化合物を43種類調べ、この酵素に作用する「ACA-28」という化合物を発見した。

この化合物を、試験管で人のメラノーマの細胞3種類に加えたところ、9割前後が死滅し、増殖が抑えられた。一方、正常な細胞は40%が生存し、既存の抗がん剤に比べ、正常細胞への影響は少なかった。杉浦教授は「この化合物が、がん細胞に強く作用する詳しい仕組みを調べたい」と話す。

西田栄介・京都大教授（細胞生物学）の話「新たな治療につながる可能性がある。今後は他のがんでの効果も検証してほしい」

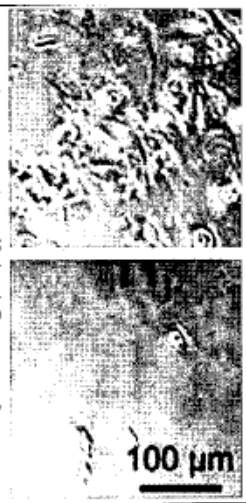
悪性黒色腫（メラノーマ）　シミやほくろの色素成分の「メラニン」を作る細胞ががん化することで発症する。国内の推定患者数は約4000人で、他のがんと比べて多くはないが、早期に転移するなど致死率が高い。

29. 5. 10

産経新聞 社会面 P.28

皮膚がん抑制物質発見

近大、新薬開発に可能性



人のメラノーマ細胞。下は「ACA-28」を添加し細胞死などを引き起こした状態

皮膚がんの一種の悪性黒色腫（メラノーマ）細胞の増殖を抑える化合物を発見したと、近畿大の杉浦麗子教授（ゲノム創薬）のチームが発表した。がん化した細胞を標的に作用するため、正常な細胞への影響が少なく、副作用の少ない新規の抗がん剤開発につながる可能性があるという。

チームは特定のメラノーマ細胞で、がん細胞の増殖に関わる酵素「MAPキナーゼ」の一種が異常に活性化している点に注目。独自開発した化合物の探索システムを使い、MAPキナーゼの働きを調整できるものを調べ、「ACA-28」という化合物を見つけた。

人のメラノーマ細胞を用いた培養実験で、ACA-28にはメラノーマ細胞の増殖を抑制したり、アポトーシスと呼ばれる細胞死を引き起こしたりする働きがあることが分かった。

メラノーマは悪性度や致死率が高いがんの一つ。杉浦教授は「治療の選択肢の一つになるように研究を進める」と話している。

報道⑦：日本経済新聞　「がん転移　酵素狙い防ぐ」近大など、マウスで成功

がん転移 酵素狙い防ぐ

近大など、マウスで成功

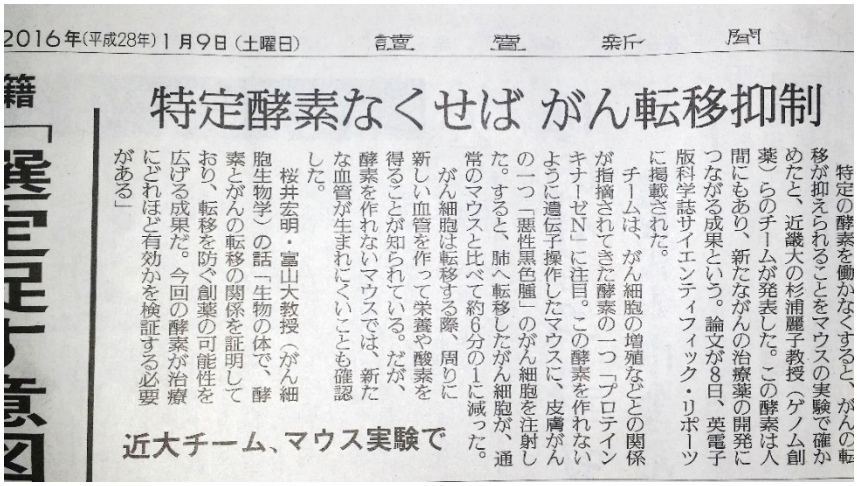
近畿大学の杉浦麗子教授らは神戸大学と共同で、特定の酵素の働きを抑えると、がんの転移が抑制できることを突き止めた。酵素を働かなくしたマウスでは、皮膚がんの一種である悪性黒色腫（メラノーマ）の細胞の肺への転移数が減った。新たながん治療薬開発の足がかりになる成果だ。

研究チームは細胞の骨格を作るなどの役割を担う酵素「ＰＫＮ３」に注目。実験では酵素の遺伝子を破壊した5匹のマウスの尾の静脈に、悪性黒色腫の細胞を注射した。正常な5匹のマウスにも同様に注射し、比較した。

酵素が働かないマウスでは、肺に転移するがん細胞の塊の数が約6分の1に減った。酵素には血管を新しく作る機能もあるとされる。遺伝子破壊により、がんへ栄養や酸素を運ぶ血管の新生が抑えられたと考えられるという。

研究チームは酵素の働きを妨げる化合物の探索も始めた。有効性が高く安全な化合物が見つかれば、がんの転移を防ぐ治療薬になると期待する。

報道⑧：読売新聞「特定の酵素なくせば　がん転移抑制」



2016年(平成28年)1月9日(土曜日)

特定酵素なくせば がん転移抑制

近大チーム、マウス実験で

特定の酵素を働かなくすると、がんの転移が抑えられることをマウスの実験で確かめたと、近畿大の杉浦麗子教授（ゲノム創薬）らのチームが発表した。この酵素は人間にもあり、新たながんの治療薬の開発につながる成果という。論文が8日、英電子版科学誌サイエンティフィック・リポーツに掲載された。

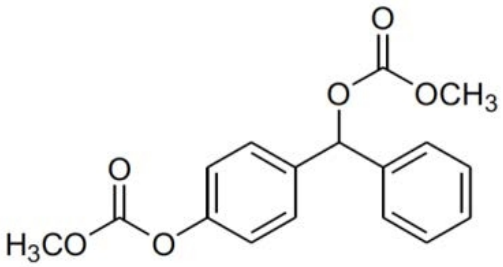
チームは、がん細胞の増殖などとの関係が指摘されてきた酵素の一つ「プロテインキナーゼN」に注目。この酵素を作れないように遺伝子操作したマウスに、皮膚がんの一つ「悪性黒色腫」のがん細胞を注射した。すると、肺へ転移したがん細胞が、通常のマウスと比べて約6分の1に減った。

がん細胞は転移する際、周りに新しい血管を作って栄養や酸素を得ることが知られている。だが、酵素を作れないマウスでは、新たな血管が生まれにくいことも確認した。

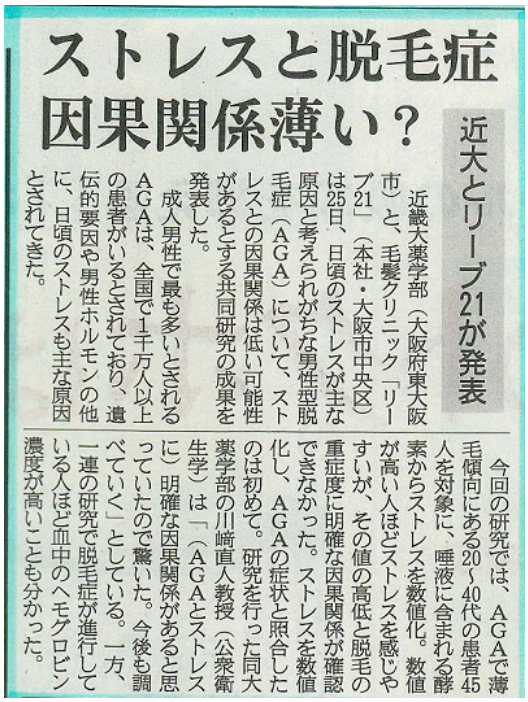
桜井宏明・富山大教授（がん細胞生物学）の話「生物の体で、酵素とがんの転移の関係を証明しており、転移を防ぐ創薬の可能性を広げる成果だ。今回の酵素が治療にどれほど有効かを検証する必要がある」

報道⑨：皮膚がんの一種「メラノーマ（悪性黒色腫）」の増殖を特異的に抑制する化合物 ACA-28 のプレスリリース、記者会見に臨む杉浦教授と佐藤助教





ACA-28



ストレスと脱毛症 因果関係薄い？

近大とリーブ21が発表

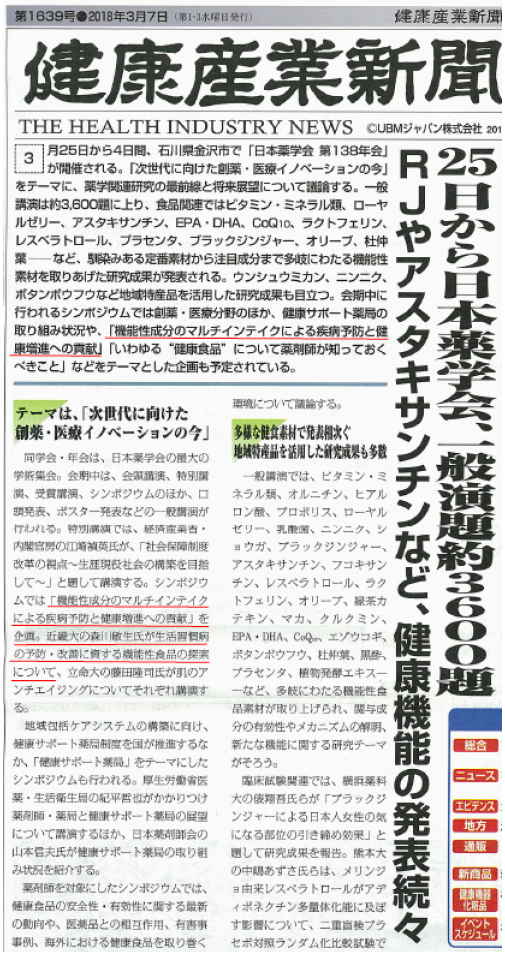
近畿大薬学部（大阪府東大阪市）と、毛髪クリニック「リーブ21」（本社・大阪市中央区）は25日、日頃のストレスが主な原因と考えられがちな男性型脱毛症（AGA）について、ストレスとの因果関係は低い可能性があるとする共同研究の成果を発表した。

成人男性で最も多いとされるAGAは、全国で1千万人以上の患者がいるとされており、遺伝的要因や男性ホルモンの他に、日頃のストレスも主な原因とされてきた。

今回の研究では、AGAで薄毛傾向にある20～40代の患者45人を対象に、唾液に含まれる酵素からストレスを数値化。数値が高い人ほどストレスを感じやすいが、その値の高低と脱毛の重症度に明確な因果関係が確認できなかった。ストレスを数値化し、AGAの症状と照合したのは初めて。研究を行った同大薬学部の川崎直人教授（公衆衛生学）は「（AGAとストレスに）明確な因果関係があると思っていたので驚いた。今後も調べていく」としている。一方、一連の研究で脱毛症が進行している人ほど血中のヘモグロビン濃度が高いことも分かった。

報道⑩：産経新聞
「ストレスと脱毛症因果関係薄い？」
近大とリーブ 21 が発表

本成果は NHK ニュースでも放送。
（2018 年 5 月 25 日）



第1639号●2018年3月7日（第1・3水曜日発行）　健康産業新聞

健康産業新聞

THE HEALTH INDUSTRY NEWS　©UBMジャパン株式会社 201

25日から日本薬学会、一般演題約3600題 RJやアスタキサンチンなど、健康機能の発表続々

3月25日から4日間、石川県金沢市で「日本薬学会 第138年会」が開催される。「次世代に向けた創薬・医療イノベーションの今」をテーマに、薬学関連研究の最前線と将来展望について議論する。一般講演は約3,600題に上り、食品関連ではビタミン・ミネラル類、ローヤルゼリー、アスタキサンチン、EPA・DHA、CoQ10、ラクトフェリン、レスベラトロール、プラセンタ、ブラックジンジャー、オリーブ、杜仲葉――など、馴染みある定番素材から注目成分まで多岐にわたる機能性素材を取りあげた研究成果が発表される。ウンシュウミカン、ニンニク、ボタンボウフウなど地域特産品を活用した研究成果も目立つ。会期中に行われるシンポジウムでは創薬・医療分野のほか、健康サポート薬局の取り組み状況や、「機能性成分のマルチインテイクによる疾病予防と健康増進への貢献」「いわゆる“健康食品”について薬剤師が知っておくべきこと」などをテーマとした企画も予定されている。

テーマは、「次世代に向けた創薬・医療イノベーションの今」

同学会・年会は、日本薬学会の最大の学術集会。会期中は、会頭講演、特別講演、受賞講演、シンポジウムのほか、口頭発表、ポスター発表などの一般講演が行われる。特別講演では、経済産業省・内閣官房の江崎禎英氏が、「社会保障制度改革の視点～生涯現役社会の構築を目指して～」と題して講演する。シンポジウムでは「機能性成分のマルチインテイクによる疾病予防と健康増進への貢献」を企画。近畿大の森川敏生氏が生活習慣病の予防・改善に資する機能性食品の探索について、立命大の藤田隆司氏が肌のアンチエイジングについてそれぞれ講演する。

地域包括ケアシステムの構築に向け、健康サポート薬局制度を国が推進するなか、「健康サポート薬局」をテーマにしたシンポジウムも行われる。厚生労働省医薬・生活衛生局の紀平哲也がかかりつけ薬剤師・薬局と健康サポート薬局の展望について講演するほか、日本薬剤師会の山本信夫氏が健康サポート薬局の取り組み状況を紹介する。

薬剤師を対象にしたシンポジウムでは、健康食品の安全性・有効性に関する最新の動向や、医薬品との相互作用、有害事例、海外における健康食品を取り巻く環境について議論する。

多様な健食素材で発表相次ぐ 地域特産品を活用した研究成果も多数

一般講演では、ビタミン・ミネラル類、オルニチン、ヒアルロン酸、プロポリス、ローヤルゼリー、乳酸菌、ニンニク、ショウガ、ブラックジンジャー、アスタキサンチン、フコキサンチン、レスベラトロール、ラクトフェリン、オリーブ、緑茶カテキン、マカ、クルクミン、EPA・DHA、CoQ10、エゾウコギ、ボタンボウフウ、杜仲葉、黒酢、プラセンタ、植物発酵エキス――など、多岐にわたる機能性食品素材が取り上げられ、関与成分の有効性やメカニズムの解明、新たな機能に関する研究テーマがそろう。

臨床試験関連では、横浜薬科大の後藤晋氏らが「ブラックジンジャーによる日本人女性の気になる部位の引き締め効果」と題して研究成果を報告。熊本大の中嶋あずさ氏らは、メリンジョ由来レスベラトロールがアディポネクチン多量体化能に及ぼす影響について、二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験で

総合
ニュース
エビデンス
地方
通販
新商品
健康機器・化粧品
イベントスケジュール

報道⑪：健康産業新聞
日本薬学会第 138 年会一般シンポジウム 機能性成分のマルチインテイクによる疾病予防と健康増進への貢献 に関する新聞記事
（2018 年 3 月 7 日）

がん研究最前線

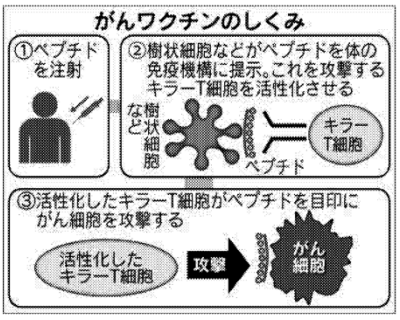
―――――中

免疫活性化するワクチン

「第4の柱」へ効果増強

患者の免疫を活性化することでがんを攻撃するがんワクチンの研究が着実に進んでいる。近畿大学はマウスの実験で乳がんや大腸がんへの効果を見いだし、熊本大学は頭頸（けい）部がんに対する臨床研究を進めてきた。ただ、これまでに臨床試験が行われたがんワクチンのうち、承認されたのはごく一部。実用化に向けて効果の増強が模索されている。

がん細胞には、正常細胞にはなくがんだけが持つ「抗原たんぱく質」があり、その断片であるペプチドががん細胞の表面に現れる。がんワクチンはこのペプチドを患者に投与することで、これを標的に攻撃するくほかの治療とは根本的に異なる。



これまでがんワクチン効果は一部の患者に限られ、「長い間研究されてきたが、日の目を見なかった」と近畿大学の益子高教授は指摘する。数々の治験が行われたものの、承認までこぎ着けたのは、米国で前立腺がんの治療薬となった薬など限られている。

そこで、がんワクチンの効果を増強する様々な試みが進んでいる。

熊本大学の西村泰治教授らは、複数のペプチドを併用する手法で効果を上げている。使うのは肝臓がんの表面に現れる「ＬＹ６Ｋ」など3種類のペプチドを合わせたがんワクチンだ。西村教授は「より多種類のペプチドを組み合わせて使い、効果を高めたい」と話す。

ペプチドを患者のわきの下などリンパ節の近くへ注射すると、樹状細胞などの表面に結合し、このペプチドを標的とするキラーＴ細胞が活性化。がん細胞を攻撃する。

これまで37人の口腔扁平（こうくうへんぺい）上皮がんの患者にペプチドを投与。平均生存期間は４・９カ月と、投与しなかったグループより１・４カ月伸びた。今後、頭頸部がんなどを対象に治験を実施し、数年後をめどに実用化を目指す。

また臨床試験で高い効果が得られている免疫チェックポイント阻害剤など、他の免疫療法と併用することも考えている。

ワクチンの効果を高める増強剤「アジュバント」の研究も進む。医薬基盤・健康・栄養研究所の石井健上席研究員らは、核酸の断片をスエヒロタケというキノコが持つ多糖類で包んだアジュバントを開発した。

ヒトの細胞に抗原たんぱく質とこのアジュバントを混ぜて加えると、キラーＴ細胞が多数誘導された。アジュバント自体もキラーＴ細胞を活性化するインターフェロンという活性物質を出しており、これだけをマウスに投与しても、がんの増殖を抑えた。

カニクイザルに投与した「安全性試験の結果は驚くほど良好」（石井上席研究員）で、２～５年後の治験を計画している。

近大の益子高教授らは、新規なペプチドに注目する。がんだけに発現し、普通の細胞には見られない「特異性」が特に高い「ＬＡＴ１」と呼ぶペプチドだ。免疫の司令塔となる樹状細胞にこのペプチドを提示させ、リンパ球の活性化を促す。

実験ではマウスの骨髄から樹状細胞の元細胞を取り出し、化学的に合成したＬＡＴ１を加えて培養。これを乳がんや大腸がんを移植したマウスの皮下へに注射した。

何もしなかったマウスは１カ月程度で死んだが、ＬＡＴ１を入れた細胞を注射したマウスはがんの増殖が抑えられ、中には2カ月以上生き延びたマウスもいた。

免疫チェックポイント阻害剤の成功で、免疫療法ががん治療の第4の柱になるとの期待は高まっている。がんワクチンがその一角を担えるかどうか、正念場を迎えている。

報道⑫：日経産業新聞 がん研究最前線「免疫活性化するワクチン」「第４の柱」へ効果増強
複数標的分子に対する抗体と免疫チェックポイント分子阻害による治療効果の増強
（2016 年 10 月 18 日）

〈発表論文〉
Augmented anti-cancer therapeutic effect using antibodies to multiple target molecules with immune checkpoint blockade.
Kazuma Terashima, Takuya Imaida, Shiho Ueda, Hideo Yagita, Takashi Masuko

〈主な発表学会〉
第 75 回日本癌学会学術集会（横浜）
（2016 年 10 月 6 日～8 日）

先端技術

がん研究最前線 ㊦

免疫薬の効果高める

既存薬や放射線 併用

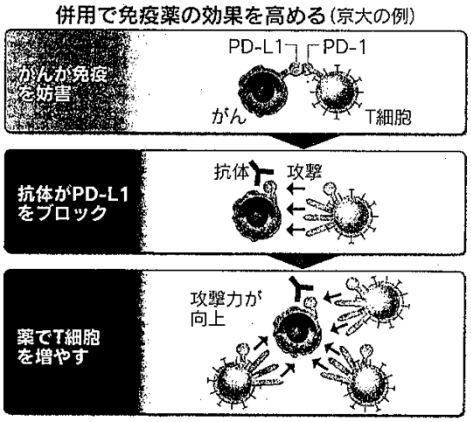
横浜市で6～8日に開かれた日本癌学会では、がんが体内の免疫細胞からの攻撃を避ける仕組みを邪魔する「免疫チェックポイント阻害剤」の効果を、他の手法との併用で高める研究発表が相次いだ。最先端の人工知能（AI）を使った診断支援技術も注目を浴びた。

学会会場のパシフィコ横浜の一室。大学や企業の研究者が聞き入っていたのは、がんを攻撃する免疫細胞が持つ「PD－1」分子を発見し、免疫チェックポイント阻害剤「オプジーボ」の開発につなげた京都大学の本庶佑客員教授らの研究発表だ。講演者の茶本健司特定講師は脂質を下げる「ベザフィブラート」という既存薬を阻害剤と併用し、マウスで高い効果を持つと確かめたと話した。

医療費の節約も

この薬はがんを攻撃する免疫細胞の「T細胞」の内部にある小器官のミトコンドリアを活性化する。するとT細胞が増えてがんを攻撃する。がん細胞のPD－L1と免疫細胞の「PD－1」分子の結合を抗体で切った上で、ベザフィブラートでT細胞の攻撃力を高める2段構えの戦略だ。

使う抗体の量を半減し、大腸がんを移植したマウスに用量を減らせるかもしれないと半数が120日後にも生き残った。茶本特定講師は「併用で高価な抗体の使い」と、医療費の節約効果も期待する。



複数の抗体を駆使し、治療効果を高める研究で、近畿大学の益子高教授は「抗PD－1抗体」のほか3種類の抗体を併用。うち「LAT1」など2種類はがん細胞に、残りの「4－1BB」は免疫細胞のナチュラルキラー（NK）細胞に結合し、NK細胞ががんを攻撃するのを促す。

免疫機能の一部をなくしたマウスの皮下にヒトの大腸がん細胞を移植して実験。20日後にがんの大きさを500立方㍉と、無治療のグループの4分の1に抑えた。NK細胞を活性化するなどしたとみている。抗PD－1抗体だけを投与した結果はまとめていないが「抗体の併用でがんの大きさを半分以下に抑えられた」（益子教授）と考える。製薬企業と実用化を目指す。

適用拡大に期待

大阪大学の小川和彦教授と高橋豊特任講師はエックス線を使う放射線治療と「抗PD－L1抗体」「抗CTLA－4抗体」の2種類の阻害剤を、骨のがんの骨肉腫を移植したマウスへ併用。阻害剤だけでは約40日で死ぬが、エックス線と併用すると平均約50日生き残る個体もいた。

エックス線自体にもがんを殺す働きがある。さらに「エックス線が当たることでT細胞の種類が増えるなどし、免疫系ががんを攻撃する能力が上がった」（高橋特任講師）とみており、臨床研究を目指す。

オプジーボは小野薬品工業などが14年9月に悪性黒色腫向けで発売。日本では肺がんの一種向けでも承認を取得し、他の様々ながん向けで治験が進む。従来の抗がん剤で治せない重症患者にも高い治療効果を示すが、がんの縮小などの効果が出る患者は3割程度にとどまる。

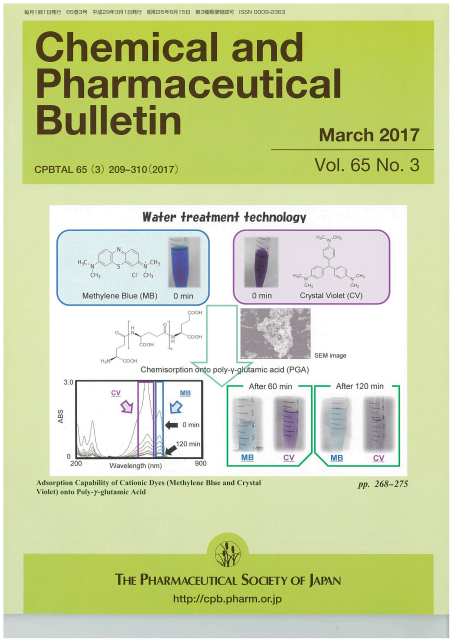
既存薬や放射線と併用することで阻害剤が多くの患者に効果を示せれば、抗がん剤や手術に続く標準治療の1つとして定着する可能性がある。

報道⑬：日経産業新聞 がん研究最前線「免疫薬の効果高める」既存薬や放射線併用
（2015 年 11 月 5 日）

〈発表論文〉
Anti-tumor cytotoxic T cell response evoked by MHC class 1-restricted LAT1 peptides.
Subaru Shintani, Kazuma Terashima, Mamoru Tanaka, Hideki Yagi, Takashi Masuko

〈主な発表学会〉
第 74 回日本癌学会学術集会（横浜）
（2015 年 10 月 8 日～10 日）

＜論文表紙など＞



論文表紙など①
Chem. Pharm. Bull.の Cover Picture
（2017 年 4 月）



論文表紙など②
英国の雑誌「IMPACT」において、細胞形態と細胞増殖とのクロストーク、及び圧負荷による神経変性に関する研究内容が 2019 年の夏に紹介予定

論文表紙など③
”Change the World, One Article at a Time: Must-Read Articles from 2015”（Springer 社）に選出：Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dimeric dihydrochalcone glycosides from flowers of Helichrysum arenarium. J. Nat. Med., 69, 494—506 (2015).
森川敏生 教授

論文表紙など④
日本薬学会第 135 年会プレス向けハイライトに選出：紅豆蔻の機能性成分（４） –新規ネオリグナン成分の化学構造およびメラニン産生抑制作用–
森川敏生 教授
（2015 年 3 月）

論文表紙など⑤
第 68 回日本栄養・食糧学会大会プレス向けハイライトに選出：ローズヒップ (Rosa canina，果実) の肝臓内脂肪低減作用成分
医療薬学科 5 年生 酒井千恵
（2014 年 5 月）

論文表紙など⑥

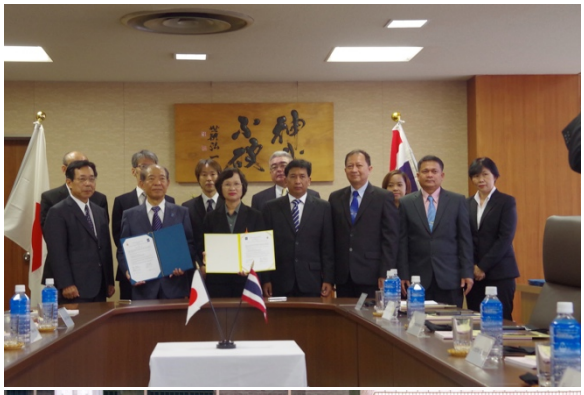
Selected for publication as a Conference Report in *Nutrients* in 5th International Conference on Natural Products for Health and Beauty (NATPRO5)

森川敏生 教授

Salacinol and related analogs, new leads for type 2 diabetes therapeutic candidates from Thai traditional natural medicine *Salacia chinensis*.

（2014 年 5 月）

＜学術交流など＞



学術交流など①
ラジャマンガラ工科大学スリビジャヤ校（タイ） 農業産業学部（Faculty of Agro-Industry）と本学薬学部／薬学総合研究所との学術交流協定締結（2014年 9 月 3 日）



学術交流など②
Ruja Tipwaree 学長，Yutana Pongpiriyadacha 副学長および Narongchai Chupoon 農業産業学部 学部長をはじめとした 6 名の訪日団との集合写真（2014 年 9 月 3 日）



学術交流など③
ラジャマンガラ工科大学理工学部（Faculty of Science and Technology）の Dr. Krittaya Nusai とラウンジにて（2017 年 7 月 27 日）



学術交流など④
Dr. Krittaya Nusai の 2 度目の来日時に研究室メンバーと
（2018 年 4 月 13 日）



学術交流など⑤
シラーズ大学（イラン）の Dr. Fatemeh Raouffard と学部長室にて
（2016 年 8 月 18 日）



学術交流など⑥
徳島文理大にて開催された International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016) にて Dr. Fatemeh Raouffard との集合写真
（2016 年 9 月 2 日）



学術交流など⑦
天津中医薬大学（中国）の王 涛 教授 来校
（2016 年 12 月 19 日）



学術交流など⑧
瀋陽薬科大学との遼寧省教育庁（Education Department of Liaoning Province）の研究者海外派遣プロジェクト（Overseas Training Project of Liaoning Colleges and Universities）により来日した潘 英妮 副教授（写真右）と博士課程学生の張　薇さん（写真左）



学術交流など⑨
近畿大学コア研究 高付加価値化をめざした食用資源の健康長寿・未病効果の科学的評価平成 30 年度成果報告会（大阪，近畿大学広島キャンパス）での講演
（2019 年 3 月 2 日）



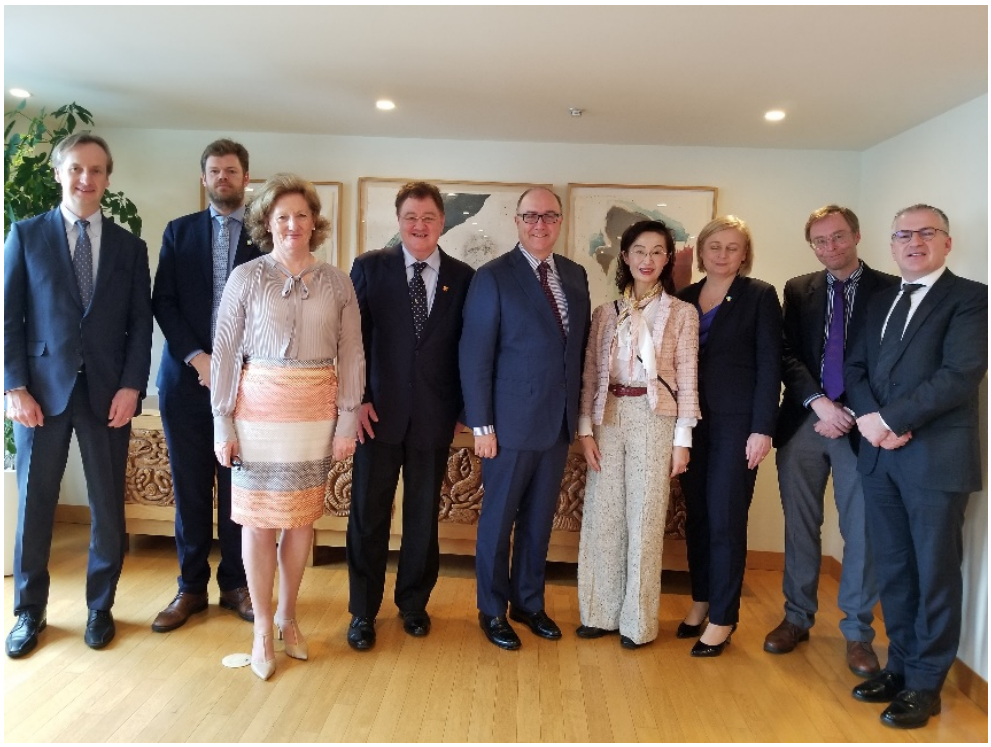
学術交流など⑩
カナダ McGill 大学との大学協定調印式



学術交流など⑪
Cell 編集長 Emilie Marcus 先生サイト visit にて、プロジェクトの研究成果紹介
前列左より杉浦麗子教授、Emilie Marcus 博士、塩崎均前学長、村岡修前副学長
Emilie Marcus 編集長のコメント「近畿大学で大変 exciting な研究が行われていることを知り、とても感激しています。戦略プロジェクトにおいて発見された新しいがん治療法がゲノム医療の進歩をもたらすことを確信しています。」



学術交流など⑫
第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス
文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成（革新がんゲノム）」（代表 杉浦麗子）



学術交流など⑬

アイルランド大使館邸にて研究成果のヒアリング（2019 年 3 月 6 日）

「学術的重要性と経済界医療産業におけるインパクトについて」

左より、Mr. Derek Fitzgerald, Director Japan, IDA （アイルランド産業開発庁所長）、Mr. David Murphy（経済カウンセラー　アイルランド大使館）、Mrs. Rosemary Kavanagh　（駐日アイルランド大使夫人）、Professor Richard Kelly（近畿大学 教授）、Ambassador Paul Kavanagh（駐日アイルランド大使）、杉浦麗子 教授（近畿大学 教授）、Ms. Julita Gallagher（外務貿易省 Secretary-General of the International Telecommunication Union）、Dr. Ciaran Quinn（近畿大学）、Mr. Pat O'Riordan,（アイルランドエンタープライズ　北アジア所長）

アイルランド産業開発庁所長のコメント「革新的ながん治療につながる素晴らしい成果を輩出している。是非とも産学連携で、近大と UCC の間でのプロジェクトとして発展させていただきたい。」



学術交流など⑭
＜成果報告発表会兼国際シンポジウム（2019 年 3 月 20 日）＞
左より、杉浦麗子教授（近畿大学）、Paul Ross 教授（University College Cork）、真鍋晶子教授（滋賀大学）、Paul Kavanaugh 大使（アイルランド大使館）、位田隆一学長（滋賀大学）、Richard Kelly 教授（近畿大学）



学術交流など⑮
＜University College Cork と近畿大学薬学部間で学術交流に関する懇談会（2019 年 3 月 19 日）＞
左より、Ciaran Quinn 博士（近畿大学）、Paul Ross 教授（University College Cork）、杉浦麗子教授（近畿大学）、Richard Kelly 教授（近畿大学）鈴木茂生教授（近畿大学）

<シンポジウム・共催セミナー等>

〈平成 26 年度〉

〇キックオフシンポジウム

日時：2015 年 3 月 24 日（火）13:00～16:30

会場：近畿大学 B 館多目的利用室

演者：Dr. Dieter Wolf (Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute)

Dr. Toru Nakano (Osaka University)

Dr. Kazuto Nishio (Kindai University)

Dr. Reiko Sugiura (Kindai University)





〇平成 26 年度「研究報告会」
日時：2015 年 3 月 31 日（火）13:00～18:00
会場：近畿大学 39 号館 5 階 501 演習室

〈平成 27 年度〉
〇第１回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2015 年 7 月 11 日（土）15:00～16:30
会場：近畿大学 39 号館 3 階 302 講義室
演者：塚原 克平 博士（エーザイ株式会社）



〇第２回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2015 年 9 月 26 日（土）16:30～18:00
会場：近畿大学 39 号館 4 階 403 演習室
演者：川田 学 博士（微生物化学研究所）

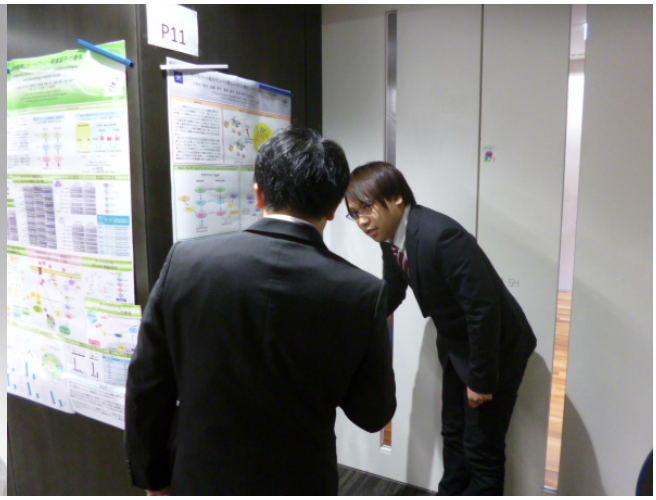


〇第３回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2015 年 11 月 27 日（金）13:10～14:40
会場：近畿大学 39 号館 2 階 201 講義室
演者：中村 義一 博士（東京大学、株式会社リボミック）



〇第１回 未来創薬医療イノベーションシンポジウム「RNA と癌研究が拓く生命科学の最前線」
日時：2015 年 11 月 30 日（月）13:00～17:30
会場：近畿大学 39 号館 2 階 202 講義室
特 別 講 演 ：山本雅 教授（沖縄科学技術大学院大学）
若手口頭発表：坪田真帆 助教（近畿大学）、松尾一彦 助教（近畿大学）
佐藤亮介 助教（近畿大学）、深尾亜喜良 助教（近畿大学）
ポスター発表：川瀬篤史 講師（近畿大学）
他、学部生・大学院生によるポスター発表 13 演題





〇第４回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2016 年 3 月 24 日（木）14:00～15:30
会場：近畿大学 39 号館 5 階 501 講義室
演者：Gerald Zamponi 博士（University of Calgary）





〈平成 28 年度〉
〇生化学研究室主催オープンセミナー（本事業共催）
日時：2016 年 6 月 24 日（金）16:00～17:30
演者：Kent Duncan 博士（Center for Molecular Neurobiology Hamburg）



〇第５回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2016 年 7 月 12 日（火）16:30～17:30
会場：39 号館 4 階 403 演習室
演者：吉田 優 博士（神戸大学 大学院医学研究科）



〇生涯教育研修会（一般公開）
日時：2016 年 10 月 1 日（土）15:00～18:00
演者：杉浦 麗子　博士（近畿大学 薬学部　教授）15:00～16:30
　　西尾 和人　博士（近畿大学 薬学部　教授）16:30～18:00

〇第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス ＆ 革新がんゲノム国際シンポジウム(成果発表会を兼ねる)
日時：2016 年 10 月 27 日（木）～30 日（日）
会場：11 月ホール 大ホール
演者：Michel Tremblay 博士（*McGill* 大学）
　　佐谷 秀行　博士（慶應義塾大学）
　　Mathieu Bollen（*University of Leuven, Belgium*）
　　Martha Cyert（*Stanford University*）
　　David Brautigan（*University of Virginia*）　他





〈平成 29 年度〉

〇大学院特別講義（本事業共催）

日時：2017 年 5 月 26 日（金） 13:15～14:45

会場：近畿大学 39 号館 5 階 501 演習室

演者：久米龍一 博士（塩野義製薬株式会社 上席執行役員 医薬事業本部長）



〇大学院特別講義
（本事業共催 第６回 未来創薬医療イノベーションセミナー）
日時：2017 年 6 月 17 日（土）15:00～16:30
会場：近畿大学 39 号館 401 演習室
演者：金井 昭夫 博士（慶應義塾大学 教授）





〇平成 29 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」関係者会議
日時：2017 年 6 月 30 日（金）
会場：近畿大学 39 号館一階会議室

〇大学院特別講義（本事業共催）
日時：2017 年 7 月 1 日（土）13:30～15:00
場所：近畿大学 39 号館 202 講義室
演者：服部　光治先生（名古屋市立大学 教授）



〇第７回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2017 年 7 月 4 日（火）16:45～18:15
会場：近畿大学 39 号館 501 演習室
演者：Vincent Keng 博士（The Hong Kong Polytechnic University, Assistant Professor）




〇創薬科学選択セミナー（本事業共催）
日時：2017 年 7 月 14 日（金）13:15～14:45
場所：近畿大学 39 号館 301 講義室
演者：相良 暁 様（小野薬品工業株式会社 代表取締役社長）



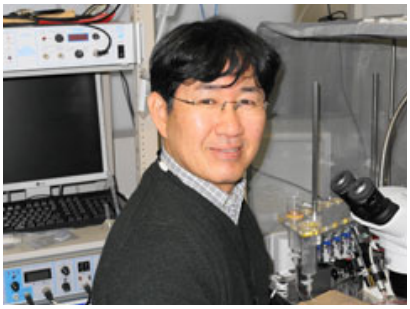

〇第８回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2017 年 7 月 24 日（月）13:15～14:45
会場：近畿大学 39 号館 4 階　403 教室
演者：Dr. Tuan Trang（カナダ、カルガリー大学、獣医学部・医学部）




〇オープンセミナー（本事業共催）
日時：2017 年 8 月 5 日(土) 13:00～14:30
会場：近畿大学 38 号館 9 階　第 2 講義室
演者：Kyungsoo Oh　先生　（Chung-Ang University）



〇大学院特別講義（本事業共催）
日時：2017 年 10 月 7 日（土）15:00～16:30
会場：近畿大学 39 号館 5 階　502 講義室
演者：富永　真琴　博士（岡崎統合バイオサイエンスセンター　教授）



〇オープンセミナー（本事業共催）
日時：2017 年 11 月 20 日（月）17:00～18:30
会場：39 号館 201 演習室
演者：Kent Duncan　博士（Center for Molecular Neurobiology Hamburg ）



〇オープンセミナー（本事業共催）
日時：2017 年 11 月 22 日(水)　15:30～（約 90 分を予定）
会場：38 号館 9 階　第 2 講義室
演者：森本　功治　先生　（立命館大学薬学部）



〇大学院特別講義（本事業共催）
日時：2017 年 11 月 25 日(土)　13:15～14:45
会場：39 号館 5 階 501 講義室、
演者：野口　耕司先生　（慶應義塾大学　准教授）



〇オープンセミナー（本事業共催）
日時：2017 年 12 月 19 日（火）17:00～18:00
会場：39 号館 5 階 501 演習室
演者：浅野 桂　博士（カンザス州立大学 生物学科 教授）



〇大学院特別講義（本事業共催）
日時：2017 年 12 月 9 日（土）15:00～16:30
会場：近畿大学 39 号館 4 階 401 教室
演者：玉井 郁巳 博士（金沢大学 教授）



〇オープンセミナー（本事業共催）
日時：2018 年 1 月 25 日（木）17:00～18:00
会場：近畿大学 39 号館 4 階 401 演習室
演者：Chen Ee Sin 博士（National University of Singapore）



〈平成 30 年度〉
〇オープンセミナー（本事業共催）
日時：2018 年 5 月 19 日（土） 11:00～12：00
会場：39 号館 5 階　502 教室
演者：Dr. Guzel Sitdikova（ロシア、カザン大学）





〇第９回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2018 年 6 月 22 日（金）13:15～14:45
会場：近畿大学 39 号館 402 演習室
演者：近藤 裕郷 博士（医薬基盤・健康・栄養研究所　創薬デザイン研究センター長）



〇第 10 回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2018 年 6 月 29 日（金）13:15～14:45
会場：近畿大学 39 号館 402 演習室
演者：米田　悦啓 博士（医薬基盤・健康・栄養研究所　理事長）



〇平成 30 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」関係者会議
日時：2018 年 7 月 13 日（金） 12:20-13:00
会場：近畿大学 39 号館 1 階会議室

〇オープンセミナー（本事業共催）
日時：2018 年 7 月 30 日（月） 15:00～16:30
会場：近畿大学 38 号館 9 階　第 2 講義室
演者：Dr. Utpal Bora　(Tezpur University, India)



〇大学院特別講義（本事業共催）
日時：2018 年 11 月 10 日（土）13:30～15:00
会場：近畿大学 39 号館 4 階 403 講義室
演者：小林　淳一 先生（北海道大学　名誉教授）



〇第 11 回 未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2018 年 10 月 30 日（火）16:45～18:15
会場：近畿大学 39 号館 5 階 503 演習室
演者：Prof. Michael Naumann（オットー・フォン・ゲーリケ大学マクデヴルク）




〇第 12 回未来創薬医療イノベーションセミナー
日時：2018 年 12 月 1 日（土）16:30～17:30
会場：近畿大学 38 号館 第 1 講義室
演者：武藤義治博士 （ワシントン大学腎臓内科）




〇オープンセミナー（本事業共催）
日時：2019 年 2 月 4 日（月） 16:00～17:00
会場：近畿大学 39 号館 403 演習室
演者：Andrey L. Karamyshev 博士（Texas Tech University Health Sciences Center ）



〇第２回未来創薬医療イノベーションシンポジウム『Beyond the Genome ~New Horizons for Health and Diseases』　（本事業の成果報告会を兼ねる）
日時：2019 年 3 月 20 日（水）　9:00～18:00
会場：近畿大学 39 号館
演者：

＜シンポジウム＞
西尾和人博士（近畿大学医学部　教授）
川畑篤史博士（近畿大学薬学部　教授）
杉浦麗子博士（近畿大学薬学部　教授）

＜特別講演＞
朝長毅博士（医薬基盤・健康・栄養研究所　上級研究員）

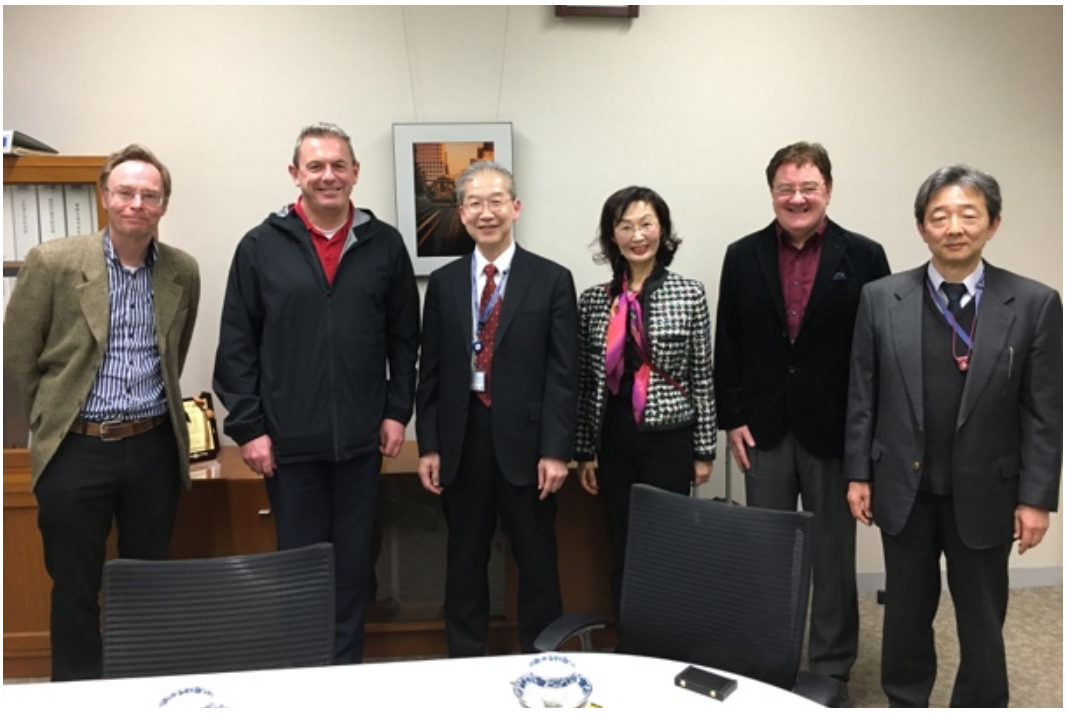
＜基調講演＞
Paul Ross 博士（University College Cork 教授）

＜革新がんゲノム成果報告会＞
中山隆志博士（近畿大学薬学部　教授）
岡田斉博士（近畿大学医学部　教授）
木下充弘（近畿大学薬学部　准教授）
山本佐知雄（近畿大学薬学部　講師）
佐藤亮介（近畿大学薬学部　助教）
深尾亜喜良（近畿大学薬学部　助教）
上田健（近畿大学医学部　講師）
神田勇輝（近畿大学薬学部　大学院生）
堂本莉紗（近畿大学薬学部　大学院生）

他、ポスター発表　44 演題







左より、Ciaran Quinn 講師（近畿大学）、Paul Ross 学長（University of College Cork）、岩城正宏薬学部長（近畿大学）、杉浦麗子教授（近畿大学）、Kelly Richard 教授（近畿大学）、鈴木茂生教授（近畿大学）



左より、杉浦麗子教授（近畿大学）、Paul Ross 学長（University of College Cork）、真鍋晶子教授（滋賀大学）、Paul Kavanagh 大使（アイルランド大使館）、位田隆一学長（滋賀大学）、Kelly Richard 教授（近畿大学）



左より、Derek Fitzgerald 所長（アイルランド産業開発庁）、David Murphy（アイルランド大使館）、Rosemary Kavanagh（駐日アイルランド大使夫人）、Richard Kelly 教授（近畿大学）、Paul Kavanagh 大使（アイルランド大使館）、杉浦麗子教授（近畿大学）Julita Gallagher（外務貿易省）Ciaran Quinn 講師（近畿大学）、Pat O’Riordan 所長,（アイルランドエンタープライズ

Ⅴ．外部評価

中間評価報告書

外部評価者： 渡邊　利雄
（奈良女子大学研究院自然科学系生物科学領域・教授）

＜評価＞

1）研究の進捗状況・研究成果等および研究発表の状況

基盤整備として、平成26年には、薬学部、医学部の連携により「ゲノムセンター」を立ち上げ、次世代シーケンサーを始めとする最新の検査機器を導入し、臨床検体を用いたがん関連遺伝子のゲノム解析、創薬シーズの評価、がん分子標的のPOC解析、コンパニオン病理診断等に関する最先端のゲノム研究が迅速に推進できる研究のインフラ基盤を構築整備し、同時に本研究プロジェクトの構想に沿って、薬学部、医学部に基本研究機器が設置され、プロジェクトを推進する研究環境・設備が整った。これらを基盤とする研究の成果は、原著論文317報の論文、740件の学会発表、15件の創薬・医療シーズの特許申請として発信されている。研究拠点を形成する研究の中間評価としては十分な成果であると考える。

2）若手研究者の育成

平成28年10月27-30日に開催された国際学会(2016 ICPP12)でのYoung Investigator session、ポスター発表に対しては、多数の参加があり、若手の高い研究能力、研究成果の質も含めて、国内外から絶賛された。本支援事業により、学生の研究志向がさらに強まり、事業の成果として研究者育成に結び付いていることが窺える。

3）「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

幹細胞と増殖、分化シグナル・がん化の関わり、さらに代謝制御の解析を行えるように新たに研究体制・エフォートを編成・采配している。また、免疫細胞制御による新規がん免疫療法開発のための基礎情報を集積し、免疫チェックポイント分子阻害により、抗がん作用を発揮できる、あるいは従来の化合物の抗がん作用を増強できる抗体医薬品の創製に取り組むと同時に、増殖制御メカニズムと免疫応答のクロストーク制御の解析を開始している。このように細胞増殖だけでなく、幹細胞や免疫的な方向をも志向しており、既成概念にとらわれない独創性の高い研究となっている。

4）自己評価結果の資源配分への反映方法および費用対効果の分析

毎年構成員全体が参加する研究成果報告会、各研究室代表者が参加するプロジェクト運営会議を開催し、進捗状況、運営状況、予算管理、計画方針等に関する審議報告・質疑応答が行われ、研究資金の配分、運営方針においても適切であるとの評価を得ていることから、これらに関する対応は十分であると考える。

5）総合的な評価

平成 26 年度からプロジェクトとして、十分な成果が上がっており、原著論文、学会発表等の情報発信も盛んに行われている。また学生の研究意欲向上にも貢献していると考える。強い

て言えば、いずれの研究課題も多くの魅力的なシーズや研究成果、知財、興味深い結果が得られており個々の研究レベルは極めて高いものの、実用化にむけて臨床検体を用いたゲノム解析とPOC に関する医薬連携研究推進はまだ十分とはいえない面がある。がん細胞特異的抗腫瘍剤シーズ開発、癌・増殖シグナル制御メカニズム解析、臨床腫瘍検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療の 3 グループが有機的に結びつくことで、課題解決に向けたより強固な研究拠点が創成されるものと考えている。研究体制や、研究に関わる教員、学生の意識が高いので、支援事業後半でのさらなる発展を期待する。

中間評価報告書

外部評価者： 島礼
（宮城県立がんセンター研究所・所長）

＜評価＞

１）研究の進捗状況・研究成果等および研究発表の状況

本プロジェクトは、19 の研究室が3つの研究課題に取り組んで行われた。このうち研究課題 A（増殖シグナルを標的とした創薬研究・シーズの開発）から 100 報の論文、313 件の学会発表、7 件の特許申請がなされ、研究課題 B（癌・増殖シグナル制御メカニズム解析）から 108 報の論文、261 件の学会発表、7 件の特許申請がなされ、研究課題 C（臨床検体を用いた創薬シーズの POC 研究と個別化医療）からは、109 報の論文、166 件の学会発表、4 件の特許申請がなされた。以上をまとめると、317 報の論文、740 件の学会発表、15 件の特許申請となり、さらにこれらに伴って報道が 7 件あり、社会的にも注目された研究がなされたことが分かる。

以上を総合すると、当プロジェクトの進捗状況は平均して優れており、内容の優れた研究成果を数多く生み出し、その発表の状況も順調であったと判断する。

２）若手研究者の育成

本研究に参画している若手研究者（講師、助教、助手、PD、大学院生）は、のべ 80 名を超える。彼らの多くが論文あるいは学会の筆頭著者として研究成果の発表を行っている。特に、大学院博士課程/博士後期課程のうち、8 名を RA にしているのは、大いに評価できる。平成 28 年 11 月に開催された国際学会(ICPP)においては、本プロジェクトの若手研究者の積極的な参加があった。これらの国際学会も含めた関連の受賞は、若手教員が 5 件、学生・大学院生の受賞は 36 件にのぼった。すでに、このプロジェクトに参画した大学院生の中からアカデミアのポジションを取得した者 1 名が出ており、また多くの学生が各種製薬会社で創薬研究者として就職している。

以上を勘案すると、プロジェクトの主任研究者が、若手の育成に積極的に貢献していると判断できる。

３）選定時に付された留意事項とそれへの対応

留意事項は、「抗がん剤の研究は、細胞増殖だけではなく、幹細胞や免疫的な方向にも進んでいることを認識しつつ、研究基盤を形成していただきたい」である。この事項に対して、本プロジェクトでは、4つの対応（2 つは幹細胞からアプローチ、あと 2 つは免疫的手法を用いたアプローチ）を設定している。それぞれについて既に重要な論文や学会発表を行っている。

以上、留意事項に対しては多角的かつ深く対応がなされていると思われる。

４）自己評価結果の資源配分への反映方法おおび費用対効果の分析

プロジェクトリーダーは、全ての課題の進捗報告会に出席している。また、構成員全員の運営会議により、資源配分（機器購入や人員の雇用）が決定される。それにより導入した各種大型機器設備や PicoNMR、Luminex200、倒立顕微鏡、クリオスタット等は同定された化合物の類縁体の最適化や、がん関連遺伝子の機能解析に大いに貢献していると考えられる。また、PD/研究支援者の雇用は、各種プロジェクトの進展に伴なって生まれた重点整備研究領域に当てられている。

以上、資源は、必要な設備や人員に有効に当てられていると判断する。

５）総合的な評価

平成 26 年からの 5 年のプロジェクトとして、この 3 年充分な研究成果が上がっている。その大きな要因は、本プロジェクトを基軸として、質の高い研究室が、各々の専門知識を元に有機的に結びついていることで、比類の無い研究の創出が可能となっている。また、若手の人材育成にも非常に熱心である。

これらの研究により、すでに多くの創薬シーズが見いだされている。医学部と薬学部からなる 19 の室が、より強固に結びつくことにより、トランスレーショナルリサーチがさらに展開し、革新的ながん治療の開発に結びつくことが大きく期待できる。

最終成果報告

外部評価者：　的崎　尚
（神戸大学大学院医学研究科・教授）

評価対象課題：私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成」（期間：平成26年度～平成30年度）

＜評価＞

１）研究の進捗状況・研究成果等および研究発表の状況

本プロジェクトは、日本でも有数の総合私立大学である近畿大学が、「ゲノム科学」を軸として薬学部と医学部、さらに近大病院を含む19研究室が結集し、「革新的ながん治療法開発、ならびに研究拠点の基盤形成、ならびに人材育成」をミッションとして5カ年にわたり推進されたものである。まず、基盤整備として、平成26年には、薬学部、医学部の連携により「ゲノムセンター」を立ち上げ、次世代シーケンサーを始めとする最新の検査機器、本プロジェクトで導入・整備された機器、設備が薬学部、薬学総合研究所、医学部に設置されることにより、「臨床検体を用いたがん関連遺伝子のゲノム解析」、「創薬シーズの評価」、「コンパニオン病理診断」、「がん分子標的のPOC解析」等、最先端のゲノム研究を迅速に推進できる研究体制が構築され、ゲノム科学を軸としたがん研究を推進する研究環境・設備が整備された。本プロジェクトの研究成果は、500報を超える原著論文、29件の創薬・医療シーズの特許申請として発信されている。これらのめざましい成果は、本プロジェクトによるインフラ整備に加え、薬学部と医学部が連携したゲノム創薬・ゲノム医療を推進するがん研究拠点として「医薬連携橋渡し研究の基盤」が形成された証しであると評価される。

研究内容に関しては、A（増殖シグナルを標的とした創薬研究・シーズの開発）、B（癌・増殖シグナル制御メカニズム解析）、C（臨床検体を用いた創薬シーズのPOC研究と個別化医療）三つの研究テーマが推進され、いずれのテーマも精力的かつ、独創的な研究成果を輩出している。特に、「がん化シグナルを促進することによりERK依存的細胞死を誘導する抗がん剤シーズ」「がん免疫を標的とする抗体医薬品、低分子医薬品」「ゲノム医療を実装する近大クリニカルシーケンス」など、独創的かつ質の高い基礎・臨床研究が創出されている。これらは、学問的にも臨床的にも重要な知見であるのみならず、社会的にも注目を集めたことが、ニュース・報道の多さにも反映されている。

２）若手研究者の育成

本プロジェクトは、「若手研究者の育成」も目標の一つに掲げている。本研究に参画している若手研究者（講師、助教、助手、PD、大学院生）は、100名を超える。彼らの多くが論文あるいは学会の筆頭著者として研究成果の発表を行っている。特に、大

学院博士課程/博士後期課程のうち、のべ19名をRAにしていることは、大いに評価できる。若手研究者の活躍はグローバルな側面でも発揮されている。特に本プロジェクトが主催して開催された平成28年10月27-30日の国際学会(2016 ICPP12)において（評価者も参加）、近畿大学の学部生、大学院生、若手研究者が、Young Investigator session、ポスター発表において成果発表を行い、若手の高い研究能力、研究成果の質も含めて、国内外から絶賛された。これらの国際学会も含めた関連の受賞は、若手教員が10件、学生・大学院生の受賞は55件にのぼった。すでに、このプロジェクトに参画した大学院生、博士研究員の中からアカデミアのポジションを取得した者２名が出ており、また多くの学生が各種製薬会社で創薬研究者として、またゲノム医療に従事する臨床薬剤師・臨床検査技師として就職していることからも、本プロジェクトの若手研究者の育成の目標は十分に達成されている。

３）「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

文部科学省より、選定時に付与された留意事項は、「抗がん剤の研究は、細胞増殖だけではなく、幹細胞や免疫的な方向にも進んでいることを認識しつつ、研究基盤を形成していただきたい」であり、「中間評価時」には「該当なし」であった。これらに対応して、幹細胞と増殖、分化シグナル・がん化の関わり、さらに代謝制御の解析を行えるように新たに研究体制・エフォートを編成・采配するとともに、増殖制御メカニズムと免疫応答のクロストーク制御の解析を開始した。その成果として、医薬連携研究を通して、腫瘍免疫に関わるCCR4欠損マウス、CCR4阻害剤を用いて悪性黒色腫に対する腫瘍免疫におけるCCR4の役割を解明し、CCR4が腫瘍免疫活性化の優れた標的であることを生体レベルで示すなど、医薬連携基盤の成果としても特筆すべき成果につながっている。また、中間評価時に、外部評価者より指摘された、創薬標的分子の生体レベルでのPOCや互いの研究チームの一層の連携についても適切な対応がなされ、リン酸化酵素PKN3、ヒストンシャペロンAPLF、ケモカイン受容体CCR4など、創薬関連因子ノックアウトマウスを用いた研究成果が展開され、生体における創薬・治療標的としてのPOC研究も進展している。

４）資源配分への反映方法および費用対効果の分析

構成員全体が参加する研究成果報告会や成果報告シンポジウム、各研究室代表者が参加するプロジェクト運営会議が毎年開催され、進捗状況、運営状況、予算管理、研究計画方針等に関する審議報告・質疑応答が行われ、研究資源配分（機器購入、予算配分や人員の雇用）、運営方針が決定される。導入した各種大型機器設備やPicoNMR、Luminex200、倒立顕微鏡、クリオスタット等は同定された化合物の類縁体の最適化やがん関連遺伝子の機能解析に大いに貢献するとともに、PD/研究支援者の雇用は、各種プロジェクトの進展に伴なって生まれた重点整備研究領域に当てられている。以上の点から、適切な資源配分と運営がなされており、それに伴った十分な効果があがっていると判断される。

5) プロジェクトの副次的産物と今後の展望

特筆すべき点として、数多くの知的財産の創出に加え、産学連携が進展していることである。島津製作所や株式会社日立ハイテクノロジーズ、Eli Lilly and Company、Boehringer Ingelheimなど、ゲノム医療および個別化医療に関する遺伝子解析研究、さらには第一三共株式会社との連携による新規の抗LAT1抗体の取得など、医薬連携基盤としてのみならず、産学連携の拠点としても機能している。また、医薬基盤研究所やMcGill大学、中国厦門大学、アイルランドUCCなど、国内外の研究機関との学術交流や協定を確立するなど、グローバルな研究基盤としての地位も確立されつつある。

現在、近畿大学では大学ガバナンスのもと、「オープンイノベーションの創成を目指した全学横断型研究プロジェクト」が進行しており、本プロジェクトがこれらの新たなプロジェクトに参画している状況も報告されていることから、新たな産学連携基盤への創出と橋渡しとして本プロジェクトが重要な役割を担ったことが評価できる。

「未来創薬医療イノベーションシンポジウム」についての講評

滋賀大学学長　位田隆一

はじめに

講評者は、国際生命倫理、とりわけゲノム科学や再生医療等の最先端の研究及び臨床応用に関する倫理的法的社会的問題（ELSI：Ethical, Legal and Social Issues）を専門としており、医学・生命科学を直接の専門分野とするものではない。しかし、本シンポジウムのテーマ及びその基盤となる研究事業「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業：増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発を目指した統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成（革新がんゲノム）」は、生命倫理の観点からしても極めて重要なものであり、その成果の社会的意義や臨床応用への途上での ELSI 問題は考慮するべき事柄であると考える。従って、ここでは、生命倫理の専門家としての視点から、シンポジウムを中心に、その背景となる事業にも言及しつつ、講評する。

1. シンポジウムの構成について

本シンポジウムは、一般シンポジウム、特別講演及び基調講演からなる午前の部、ポスターセッション、並びに教員、若手教員及び大学院生による口頭発表からなる午後の部の 3 部から構成された。午前の部の一般シンポジウムは本事業の中核メンバーであるプロジェクトリーダー杉浦麗子薬学部教授と研究グループの川畑篤史薬学部教授及び西尾和人医学部教授の 3 名が本事業の現在までの到達点を示す研究成果内容を発表して、本事業の全体像を明らかにするとともに、朝長毅医薬基盤・健康・栄養研究所上級研究員による特別講演はプロテオミクスの分野の現状を示し、さらにアイルランド・コーク大学のポール・ロス教授は、マイクロバイオームの活用による治療について語った。

また、午後に開かれたポスターセッション発表 44 件や教員及び大学院生による口頭発表９件は、広範な研究テーマを網羅しており、本研究事業が多くの成果を出していることを垣間見ることができた。

このシンポジウムの組み立てから、本研究事業が狭義のがんゲノム分野に限らず、包括的かつ戦略的な構想により実施されていることが明確である。この姿勢は、がん治療が、個々の治療法や医薬品の開発・臨床適用を目指すことに留まるのではなく、より統合的な視角で様々な治療法の統合的活用を念頭に置いておくべきことをアピールしている。生命倫理の観点からも、この研究戦略は、しばしば副作用の強

い現状のがん治療について、体内細菌の活用も含めて戦略を考えるなど、より患者の側に立った研究・臨床応用体制を設定しており、本事業の深い倫理的配慮が感じられる。

2. シンポジウムにおける主要な講演・発表について

本シンポジウムは、5 年間の本事業の総括である。その観点からして、午前の部の 5 件の講演と発表は重要な意義がある。プロジェクトリーダーの杉浦教授による冒頭の「プロジェクトの総括」は、本研究事業が、特に ERK 等のシグナル伝達経路に着目した創薬研究を中心に、オミクス解析や幹細胞技術などを利用しつつ、制御、代謝、副作用などの観点を含めた統合的な研究であり、基礎研究と臨床研究の橋渡しを目論んだ translational research であることを明確に示した。これは極めて重要な着眼点であり、がん治療について、個別の治療法にとどまらず、医薬連携を進めることにより、がん患者に対する個別化医療の観点から、QOL や医療財政の観点も踏まえて、統合的治療戦略として構築しようとするものである。このような従来の縦割り的ではない研究・臨床体制は、がん治療拠点として、医学及び薬学の両学部並びに附属病院や薬学総合研究所をはじめとする健康・医療系の研究所及びセンターを擁する総合私立大学であるがゆえに可能になったといえよう。本シンポジウムはその一端を示していることが見て取れた。

一般シンポジウムにおける 3 件の演題は、本研究事業の柱となるがん・増殖のシグナル機構の解明、分子シグナル薬理学による革新的がん治療法の開発と QOL 向上、臨床ゲノム解析の 3 つの側面からの成果発表であった。杉浦プロジェクトリーダーの発表は、本研究事業の中核と位置づけられるであろう ERK シグナルの活性化による新しいがん治療治療戦略を提唱し、その狙いの的確さを立証したものである。また川畑教授及び西尾教授の発表も、それぞれプロテオミクス解析により副作用の回避・軽減によるがん患者の QOL の向上や臨床ゲノム解析を利用したがん個別化医療の進展を扱っている。これら 3 つの発表により、医薬連携によるがん個別化医療の実現に向けて、包括的視野から戦略的な先進的研究が極めて効果的に進められていることが示された。

続く朝長上級研究員による特別講演は、プロテオミクスの個別化医療への応用について現時点での最新の状況を披瀝して、ゲノムにとどまらないオミクス解析とその応用の進展度と重要性を示した。オミクス解析は本研究事業の中心軸の一つとして組み込まれており、本研究事業の視点の的確さが確認できた。

特筆すべきは、アイルランド・コーク大学ポール・ロス教授による基調講演「体内の隠れた治療―感染と疾患への解決策としての自己マイクロバイオームの利用」(仮

訳）で、従来のがんを含む様々な疾患治療が外からの投薬や手術等の治療法であったのに対して、体内にあるマイクロバイオームを利用した治療を提唱した。マイクロバイオームは２１世紀の最初の 10 年の 10 大科学成果の一つに数えられる最先端の医学で、ロス教授はこの分野の世界的権威である。同教授の講演は、マイクロバイオーム、特に腸内細菌が健康維持や疾患治療に有効な新しい材料であることを明言し、アイルランドではすでに健康・医療応用が始まっており、これを今後の様々な疾患の新しい治療法として戦略構築が進んでいることを紹介した。同教授の講演は重要な内容を非常に解りやすく説明され、参加者に大きな感銘を与えたように思われる。この講演がシンポジウムの基調講演と位置づけられていること自体、本研究事業の先見性と包括性、ロス教授の言葉を借りれば « wholistic approach » を示すものと評価できる。

ポスターセッション及び口頭発表は、主として近畿大学薬学部、薬学研究科、医学部、医学研究科の院生や研究者、教員によるもので、本研究事業を構成する個別テーマについての成果の一部が発表された。ここでは逐一内容を紹介することは避けるが、テーマは全体として広範であり、今回のシンポジウムで発表された内容はこの 5 年間の研究成果のごく一部である。ホームページを見れば、全体の研究成果は毎年論文や学会・シンポジウム等で発表・報告されており、その数は極めて多い。また、全体の研究に学生や院生、若手教員なども積極的に登用しており、本シンポジウムも含めて、本研究事業が単に研究のみならず、若手研究社の育成にも効果的な目配りがなされいていることがわかる。

<u>むすびにかえて：生命倫理の視点から</u>

以上のような内容の充実したシンポジウムであったが、生命倫理の問題が直接扱われたわけではない。しかし、国際生命倫理の立場からみれば、このシンポジウムの基盤となる研究事業は、最先端のがん治療法の探索・開発を目指しているが、そのコンセプトの中に、がん患者の QOL 向上、副作用の回避・軽減、侵襲的治療を超える医薬品、体内細菌等の利用など、いわば患者にやさしい医療を目指していると評価できる。最先端の医療は、基礎研究から臨床研究、治験と段階を追って進められ、科学的な安全性・有効性は確保されなければならないが、それを基礎に、さらに患者の側に寄り添った医療となることが求められる。この観点から、本シンポジウムとその基盤となる研究事業は、主催者の倫理的な視点の確かさをも確認できるものとなっていることを最後に付言し、高く評価したい。

以上。

研究課題「増殖シグナルを標的とした創薬研究・シーズの開発」に対する講評

国立研究開発法人　医薬基盤・健康・栄養研究所
創薬標的プロテオミクスプロジェクト/プロテオームリサーチプロジェクト
朝長　毅

本研究課題では、主要ながん増殖シグナルの１つである ERK/AKT シグナル経路に着目し、そのシグナルを標的とした抗がん剤シーズを複数発見し、そのメカニズムを明らかにするという素晴らしい成果をあげている。特に、独自のケミカルゲノミクススクリーニングにより発見した、メラノーマ細胞を選択的にアポトーシス誘導する低分子化合物 ACA-28 およびその誘導体は、ERK/AKT シグナルを抑えるのではなく、hyperactive な状態にすることでアポトーシスを誘導するという、従来の抗がん剤の概念を打ち破る新しい概念の抗がん剤開発の可能性を示しており、大きな意義があると考えられる。さらに、ACA-28 による ERK/AKT シグナル活性化に DUSP という脱リン酸化酵素の制御が関わることを見出したことは、その化合物の薬効メカニズムをより深く理解するとともに、新しい創薬標的の発見につながる大きな成果である。

シンポジウム参加の講評

国立研究開発法人　医薬基盤・健康・栄養研究所
創薬デザイン研究センター　抗体スクリーニングプロジェクト
鎌田　春彦

シンポジウムでは、海外・学外から講演者を招待した発表があり、活発な議論がなされた。また、本事業の推進に関連する学内の研究成果についても、概要とアウトプットが報告され、順調に研究が進んでいることが確認できた。さらに、大学内の教育の一環として、学生の口頭発表 2 演題、ポスター発表 44 演題のプレゼンテーションがあり、人材育成の面でも有意義な進展がみてとれた。本支援事業の結果から、新たな研究の発展と人材の創出が今後も継続されることを期待している。

UCC
University College Cork, Ireland
Coláiste na hOllscoile Corcaigh

15th of May, 2019

Dear Professor Sugiura,

First of all, I want to thank you so much for inviting me to Kindai University to give a keynote lecture entitled "*Hidden cures within us – tapping our microbiome for solutions to infection and illhealth*" in your Symposium called "*Beyond the Genome – New Horizons for Health and Disease*". I also really enjoyed the close interaction I had with your team while I was there in a workshop which followed the conference and I know this will be the basis for future collaboration on the mechanistic basis for cancer and tumour development.

But first to report on the conference itself – I was really impressed by the attendance – not just researchers and students from the University and outside Institutions but also very high level dignitaries including the Ambassador to Ireland and the Vice Chancellor of the University plus faculty heads. The talks too were fascinating and mainly focussed on cancer mechanisms, treatment and techniques surrounding the disease. This was particularly relevant to me given that our University is just about to set up a new cancer Institute and as Head of College of Science Engineering and Food Science (and soon to be Director of APC Microbiome Ireland) I have been leading discussions on cancer and the microbiome. Indeed, all the Japanese speakers showed a particular interest in the microbiome when I raised it. Of particular interest to me though Professor Sugiura was your own talk on the large scale screening of compounds that target activation of ERK MAPK signalling and the discovery of ACA-28 which leads to apoptosis in human melanoma cell lines. To me this is really a breakthrough in drug discovery terms and may lead to whole new treatment and screening scenarios.

I was then very honoured and absolutely delighted have a "one on one" interaction with the Sugiura Group the next day. In this session each of the group spoke – one more impressive than the last – and all on signal transduction pathways studied in yeast model systems. These systems looked at various levels of activation through phosphorylation and I was truly impressed by the depth of knowledge and complexity of the area. It would be really great to see if human microbiome could have some influence on this level of sophisticated regulation and this is something I would really like to explore with the group. Indeed, we have had one member of Professor Sugiura's team already in Cork doing some exploratory Microbiome Research. This is just the start of our collaborations with this Japanese group.

The other talks at the Symposium were also absolutely excellent. I particularly enjoyed the address on proteomics given by Professor Tomonaga showing how much this field had now progressed and how it could be used to identify new targets associated with cell proliferation.
Overall, I really enjoyed my trip to Japan to attend this Symposium and want to congratulate you for the fantastic Science that was presented on the day. I really feel that this work is really significant and that recent work showing the effect of microbiome on the successful treatment with checkpoint inhibitors demonstrates that we should be working together a lot more.

Thank you and well done on putting on such a great conference.



Professor Paul Ross PhD DSc MRIA

Head of the College of Science, Engineering and Food Science

University College Cork, Ireland.

Phone: 00353-214903760

RESEARCHERID: http://www.researcherid.com/rid/A-7584-2015

AMBASÁID NA hÉIREANN
AMBASSADE D'IRLANDE EMBASSY OF IRELAND
Ireland House, 2-10-7 Kojimachi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083
Telephone: (03) 3263-0695

The Ambassador

15 May 2019

Dear Mr. Professor Sugiura,

Please accept my warm greetings together with my renewed thanks for having me at the most excellent symposium "Beyond the Genome- New Horizons for Health and Diseases" at Kindai University on 20 March, 2019.

It was an honour to meet you again alongside other distinguished senior academic figures from Japan and overseas including Ireland's Professor Paul Ross of University College Cork and Professor Richard Kelly of your own University.

Once again I was most impressed by the presentation of your work in respect of cancer research. Your seminal, globally-renowned work has attracted attention and engagement from very distinguished scientists around the world, including in Ireland.

My Government is very pleased on this basis that your work with senior Irish academics and researchers in growing apace.

I know from the community of Irish colleagues engaged in this vitally important area of research that:

Your project has been truly successful in connecting the outcomes of the high-quality basic cancer research with clinical cancer science by utilizing the scale merit of Kindai University which has the state-of-art hospital;

A major strength of the symposium in March was the emphasis on young people and the presentations by the graduate/undergraduate students, which showcased work in progress, and hopefully is an indication of more results to come; and

Most of all, the discovery of ACA-28 (by your good self) represents a remarkable breakthrough in cancer therapy by demonstrating the unprecedented feature of ACA-28 to promote oncogenic ERK signaling to kill cancer cells, which totally contrasts to the current anti-cancer strategy to inhibit cancer signaling.

In closing, I wish you every continued success in your globally-important work and look forward to seeing you again before long.

Yours sincerely,

Paul Kavanagh
Ambassador of Ireland

Ⅵ. 付　録

公開シンポジウムプログラム

1) キックオフシンポジウム

2) 第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス
　　＆　革新がんゲノム国際シンポジウム

3) 未来創薬医療イノベーションシンポジウム
　　“Beyond the Genome”
　　-New Horizons for Health and Diseases-

Kick-Off Symposium

MEXT-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities

V e n u e : Multi-Media room (10F) of the B building, Kinki University E campus

Time & Date: 13:00 – 17:00, Tuesday, 24th March, 2015

2015年3月24日（火曜）

キックオフシンポジウム

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

～増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした
統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成～

場所: 近畿大学本部キャンパスB館 多目的利用室 10階

時間: 13時～17時

Time Table

13:00 - 13:05	**Opening Remarks** (Dr. Shiozaki)
13:05 – 14:00	**Keynote Lecture: Dr. Dieter Wolf** Sanford-Burnham Medical Research Institute, California, USA Chaired by Dr. Sugiura (40 min talk/15 min Discussion)
14:00-14:15	Tea break
14:15 - 15:10	**Special Lecture: Dr. Toru Nakano** Osaka University, Japan Chaired by Dr. Watanabe (40 min talk/15 min Discussion)
15:10-15:25	Tea break
15:25– 16:05	**Speaker 1: Dr. Reiko Sugiura** Kinki University School of Pharmacy Chaired by Dr. Nakano (30 min talk/10 min Discussion)
16:05-16:15	Tea break
16:15 - 16:55	**Speaker 2: Dr. Kazuto Nishio** Kinki University Chaired by Dr. Iwaki (30 min talk/10 min Discussion)
16:55-17:00	**Closing Remarks** (Dr. Muraoka)



Wolf, Dieter August

Professor
Director, Proteomics
M.D.

Education and Professional Career

1984: **Graduation (Abitur) from Karlsgymnasium Munich, Germany**
Majors: Biology, German literature

1985: **Medical School**
Ludwig-Maximilians University (LMU) Munich, Germany

1992: **Postdoctoral Associate**
Helmholtz Center Munich, Department of Clinical Molecular Biology & Tumor Genetics

1994: **Postdoctoral Associate**
Harvard Medical School, Department of Cell Biology

1996: **Postdoctoral Associate**
Stanford University, School of Medicine, Department of Pathology

1998: **Assistant Professor of Toxicology Associate Professor of Molecular Oncology**
Harvard University, School of Public Health Department of Cancer Cell Biology, Department of Genetics & Complex Diseases

2007: **Professor; Director Proteomics**
Sanford-Burnham Medical Research Institute
NCI-designated Cancer Center, Signal Transduction Program

2015: **"Foreign 1000 Talent Professor"**
School of Pharmaceutical Sciences of Xiamen University, Xiamen, China.

Advisory Boards

Scientific Advisory Board, Division of Oncology and Hematology, University of Freiburg, Germany (2002 – 2012)

Editorial Board Member, *BiomedCentral Biochemistry* (2003 – 2011)

Faculty of 1000 (2005 – present)

Organizing Committee of Zomes IV, International Conference on Proteasome, COP9 Signalosome, and eIF3 (2005/2006)

Editorial Board Member, *Biology Direct* (2006 – present)

Associate Editor, *BiomedCentral Biochemistry* (2011 – present)

Editorial Board Member, *F1000 Research* (2012 – present)

Editorial Board Member, *OA Biology* (2013 – present)

HONORS and DISTINCTIONS:

1994 :	Postdoctoral Fellowship from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
1995:	Thesis Award from the University of Munich
1997:	Postdoctoral Fellowship from the California Breast Cancer Research Program (BCRP)
2002-2012:	Member, Scientific Advisory Board, Division of Oncology and Hematology, University of Freiburg, Germany
2003:	Member, Organizing Committee of the East Coast Fission Yeast Meeting
2005:	Member, Faculty of 1000
2005/2006:	Member, Organizing Committee of Zomes IV, International Conference on Proteasome, COP9 Signalosome, and eIF3; (see http://www.yale.edu/zomes4/)
2006:	Member, S. pombe Model Organism Database Advisory Group
2010 :	Scientific Organizing Board, Zomes VI Conference, Safed, Israel
2013/2014:	Chair, Organizing Committee, Zomes VIII Conference, Xiamen, China

Chemical Genetics and Chemogenomics to Identify Mitochondrial Inhibition as a Novel Therapeutic Approach in Drug-Resistant Prostate Cancer (CRPC)

Wolf, Dieter August

Tumor Initiation & Maintenance Program, Sanford-Burnham Medical Research Institute; San Diego Center for Systems Biology, La Jolla, CA 92037

Prostate cancer is the most common male malignancy in the Western World and the second most common cause of cancer-related death in men. There are currently ~2.6 Million prostate cancer patients living in the U.S., a figure expected to rise to ~3.9 Million over the next ten years. Approximately 30,000 men are dying of prostate cancer each year. Standard care for advanced prostate cancer is androgen deprivation therapy (ADT). While most patients initially respond to ADT, virtually all progress to CRPC after 18 to 24 months. On the basis that CRPC continues to depend on androgen receptor (AR) function, new anti-androgens and androgen synthesis blockers were introduced to the clinic with substantial therapeutic success. However, rapid development of resistance indicates a strong unmet need for alternative therapies.

In a chemical genetics screen for modulation of a cell cycle endpoint, we discovered compound SMIP004, a novel inducer of apoptosis selectively in CRPC cells. Chemogenomic and proteomic profiling revealed that the compound induced a pro-apoptotic pathway, which involved MAPK activation downstream of the unfolded protein response (UPR). SMIP004 potently inhibited the growth of castration-resistant prostate cancer xenografts in mice with no obvious toxicity. Further mechanism of action studies showed that SMIP004 initiates the apoptotic program through rapid disruption of mitochondrial respiration leading to oxidative stress.

The recent recognition that therapy resistance coincides with upregulation of mitochondrial respiration in a variety of tumor types, including lung cancer, lymphoma and melanoma suggests mitochondrial inhibition as a promising novel approach to target a specific bioenergetic liability of CRPCs failing hormonal therapy. To gauge the further potential of a SMIP004-based therapy for CRPC, we are currently working to uncover the molecular target structure(s) of SMIP004 in mitochondria and to identify markers that predict cancer sensitivity to SMIP004. Accomplishing these goals will set the stage for further preclinical development of a SMIP004-based treatment by medicinal chemistry and pharmacology.

Selected Publications (2001 ~)

1. Lyapina S, Cope G, Shevchenko A, Serino G, Tsuge T, Zhou C, **Wolf DA**, Wei N, Shevchenko A, Deshaies RJ. COP9 signalosome promotes cleavage of C UL1-NEDD8 conjugates. *Science* 2001; 292:1382-1385.

2. Zhou C, Seibert V, Geyer R, Rhee E, Lyapina S, Cope G, Deshaies RJ, **Wolf DA.** The COP9/signalosome is involved in cullin modification by ubiquitin-related Ned8p. *BMC Biochemistry* 2001; 2:7.

3. Seibert V, Prohl C, Schoultz I, Rhee E, Lopez R, Abderazzaq K, Zhou C, **Wolf DA**. Combinatorial diversity of fission yeast SCF ubiquitin ligases by homo- and heterooligomeric assemblies of the F-box proteins Pop1p and Pop2p. *BMC Biochemistry* 2002; 3(1): 22.

4. Wee S, Hetfield X, Dubiel W, **Wolf DA**. Conservation of the COP9/signalosome in budding yeast. *BMC Genetics* 2002; 3(15):1-17.

5. Lu L, Schulz H, **Wolf DA**, The F-box protein SKP2 mediates androgen control of p27 stability in LNCaP human prostate cancer cells. *BMC Cell Biolo gy* 2002; 3(22):1-30.

6. Zhou C, Wee S, Rhee E, Naumann M, Dubiel W, **Wolf DA**. Fission yeast COP9/ signalosome suppresses cullin activity through recruitment of the deubiquitylating enzyme Ubp12p. (2003) *Molecular Cell* 11:927-936.

7. **Wolf DA**, Geyer R. Dynamic release of Cdc34 from SCF: The hand that rocks the cradle. (2003) *Cell* 114:532-533 (Preview, invited)

8. **Wolf DA**, Zhou C, Wee S. The COP9 signalosome: An assembly and maintenance platform for cullin ubiquitin ligases? (2003) *Nature Cell Biology*, 5: 1029-1033, (Perspective, invited and peer reviewed)

9. Geyer R, Wee S, Anderson S, Yates J III, **Wolf DA.** BTB/POZ domain proteins are putative substrate adaptors for cullin 3 ubiquitin ligases. (2003) *Molecular Cell* 12:783-790

10. Schmidt MW, Jain A, **Wolf DA**. Multidimensional proteomic analysis of proteolytic pathways involved in cell cycle control. In: Cell Cycle Checkpoint Control Protocols. Lieberman H. B. ed. New York: Humana Press (2003) Vol. 241: 235-245, (Method protocol, invited)

11. Doud MK, Schmidt MW, Hines D, Naumann C, Kocourek A, Kashani-Poor N, Z eidler R, **Wolf DA**. Rapid prefractionation of complex protein lysates with centrifugal membrane adsorber units improves the resolving power of 2D-PAGE-based proteome analysis (2004) *BMC Genomics* 5:25

12. Wee S, Geyer R, Toda T, **Wolf DA**. CSN facilitates cullin/Ring ubiquitin ligase functions by counteracting autocatlytic adapter instability (2005), *Nature Cell Biology* 7:387-391

13. Zhou C, Arslan F, Wee S, Kirshnan S, Ivanov AR, Oliva A, Leatherwood J, **Wolf DA**. Fission yeast PCI proteins eIF3e and eIF3m define distinct translation initiation factor 3 complexes (2005), *BMC Biology* 3:14

14. Schmidt MW, Houseman A, Ivanov AR, **Wolf DA**. Comparative proteomic and transcriptomic profiling of the fission yeast Schizosaccharomyces pombe (2007), *Molecular Systems Biology*, 3:79

15. Scheliga JS, **Wolf DA.** (Commissioned Review, Drug Target Assessment), 2007, CUL1 Targeted Proteins Database 1, [20184], doi:10.2970/tpdb.2007.88

16. Scheliga JS, **Wolf DA**. (Commissioned Review, Drug Target Assessment), 2007, SKP1 Targeted Proteins Database 1, [19138], doi:10.2970/tpdb.2007.28

17. Brill LM, Motamedchaboki K, Wu S, **Wolf DA.** Comprehensive proteomic analysis of *Schizosaccharomyces pombe* by two-dimensional HPLC-tandem mass spectrometry (2009), *Methods* 48, 311-319

18. Schmidt MW, McQuary PR, Wee S, Hofmann K, **Wolf DA**. F-box-directed CRL complex assembly and regulation by the CSN and CAND1 (2009), *Molecular Cell*, 35:586-597

19. Jones MR, Quinton LJ, Blahna MT, Neilson JR, Fu S, Kogan MS, Ivanov AR, **Wolf DA**, Mizgerd JP. Zcchc11-dependent uridylation of microRNA directs cytokine expression (2009), *Nature Cell Biology*, 11:1157-1163

20. Herzinger T, **Wolf DA.** Snail puts melanoma on the fast track (2009) *Pigment Cell Melanoma Res.* 2:150-1 (Preview invited)

21. **Wolf DA**, Petroski MD. Rfu1, stimulus for the ubiquitin economy (2009) *Cell* 137:397-8. (Preview, invited)

22. Yang C-C, **Wolf DA**. Inflamed Snail speed metastasis (2009) *Cancer Cell* 15:355-7. (Preview, invited)

23. Wu S, **Wolf DA**. RhoA destruction CULtivates actin (2009) *Molecular Cell* 35:735-736. (Preview, invited)

24. Sha Z, Brill LM, Cabrera R, Kleifeld O, Glickman MH, Chang EC, **Wolf DA.** The eIF3 interactome reveals a supercomplex linking protein synthesis and degradation machineries (2009), *Molecular Cell*, 36:141-152

25. Rico-Bautista E., Yang CC, Lu L, Roth G. **Wolf DA**. Chemical biology approach to restoring p27Kip1 reveals novel compouns with Antiproliferative activity in prostate cancer cells (2010), *BMC Biology*, 8:153

26. Petroski MD, Salvesen G, **Wolf DA**. Urm1 couples sulfur transfer to ubiquitin-like protein function in oxidative stress (2011), *Proc Natl Acad Sci USA* , 108:1749-1750. (Commentary, invited and peer reviewed)

27. Keren-Kaplan T, Davis B, Tanner N, Motamedchaboki K, Attali I, Reshef Y, Laudon E, Levin O, Horazdovsky BF, **Wolf DA**, Prag G. Synthetic biology approach to reconstituting the ubiquitylation cascade in bacteria (2012), *EMBO J*, 31:378-390

28. Lackner DH, Schmidt MW, Wu S, **Wolf DA**, Bähler J. Regulation of transcriptome, translation, and proteome in response to environmental stress in fission yeast (2012), *Genome Biology*, 13:R25

29. Bauer F, Matsuyama A, Candiracci J, Dieu M, Scheliga J, **Wolf DA**, Yoshida M, Hermand D. Translational control of cell division by elongator (2012), *Cell Reports*, 1:424-433

30. Rico-Bautista E, **Wolf DA**. Skipping Cancer: Small molecule inhibitors of SKP2 (2012) *Chemistry & Biology* 19:1497-1498 (Preview, invited)

31. Xia Z, Cao X, Rico-Bautista E, Yu J, Chen L, Chen J, **Wolf DA**, Zhang X-K, Dawson MI. Impact of hydroxyl groups of cytosporone B on cancer cell viability (2013), *Medicinal Chemistry Communications* 4: 332-339

32. Wu S, Zhu W, Nahn T, Toth J, Petroski MD, **Wolf DA**. CAND1 controls in vivo dynamics of the Cullin 1-RING ubiquitin ligase repertoire (2013), *Nature Communications*, 4:1642

33. Hou J, Tobe BTD, Lo F, Blethrow JD, Crain AW, **Wolf DA**, Snyder EY, Singec I, Brill LM. Combined Total proteomic and phosphoproteomic analysis of human pluripotent stem cells (2011) Zavazava N ed., Embryonic Stem Cell Immunobiology: *Methods and Protocols*, *pp 163-189*

34. Rico-Bautista E, Zhu W, Ganapathy S, Kitada S, Lau E, Ramirez J, Bush JA, Yuan Z, **Wolf DA**. Small molecule induced mitochondrial disruption directs tumor inhibition via unfolded protein response signaling (2013), *Oncotarget 4, 1212-1229*

35. Yang C-C, Chung A, Brill LM, Williams R, **Wolf DA**. Systems analysis of NKX3.1 substantiates roles in prostate cell differentiation and DNA repair (2014), *F1000Research 2014, 3:115*

36. Yang C-C, Fazli L, Aza-Blanc P, Zharkikh I, Gleave ME, **Wolf DA**. Downregulation of c-SRC kinase CSK promotes castration resistant prostate cancer and defines a novel disease subclass (2014) *submitted*

37. McQuary PR, Zhu W, Huang X, Eroshkin A, Bähler J, **Wolf DA**. Global profiling of the oxidative stress response in S. pombe: Homodirectional regulation at the levels of the transcriptome, translatome, and proteome (2014), *in preparation*

MEMO



Toru Nakano

Professor, Department of Pathology, Osaka University Medical School
Dean and Professor, Faculty of Frontier Biosciences, Osaka University

Education and Professional Career

1975:	**Osaka University Medical School**
1981:	**Intern, Osaka University Medical School**
1983:	**Doctor of Internal Medicine, Sakai Hospital**
1984:	**Assistant Professor, Department of Pathology Biomedical Research Institute, Osaka University**
1989:	**Visiting scientist, Differentiation Programme, EMBL**
1990:	**Assistant professor, Department of Medical Chemistry Faculty of Medicine, Kyoto University**
1995:	**Professor, Department of Molecular Cell Biology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University**
2004:	**Professor, Department of Pathology Faculty of Frontier Biosciences and Medical School, Osaka University**
2014:	**Dean, Faculty of Frontier Biosciences, Osaka University**

Award and Honors

2012: Medical Award of The Japan Medical Association

Present Addresses

PHONE: +81-6-6879-3720
FAX: +81-6-6879-3729
E-mail: tnakano@patho.med.osaka-u.ac.jp

Gene Silencing of Male Germ Cells by piRNAs and Its Application to the Study of Epigenetic Inheritance

Toru Nakano

Non-coding RNAs have emerged as one of the important gene expression regulation mechanisms. There are three classes of small non-coding RNAs, namely, miRNA (microRNA) siRNA (short interfering RNA), and germ cell specific piRNA (PIWI-interacting RNA). PIWI family is a gene family well-conserved from *C. elegans* to human and there are three PIWI family members, MIWI (mouse piwi), MILI (miwi like), and MIWI2, in mouse. All of the members are essential for spermatogenesis, because the null mutant mice of these genes are sterile. MILI and MIWI2 contribute to the production of piRNAs through so called "ping-pong amplification cycle" and play critical roles in *de novo* DNA methylation of retrotransposons in fetal male germ cells. Many mutant mice, in which piRNA production is impaired in fetal male germ cells, similarly exhibit male sterility and the reduced piRNA production. Meanwhile, large scale sequencing analysis of the piRNAs in the fetal male germ cells has revealed that the majority of the piRNAs correspond to the sequences of retrotransposons at the phase of *de novo* DNA methylation. Taken these together, it is generally believed that piRNA would function as a "guide" of *de novo* DNA methylation of retrotransposon genes for gene silencing.

piRNAs are produced from single strand RNA transcribed from "piRNA clusters" in a Dicer independent manner. It has been revealed that MILI bound piRNAs and then MIWI2 bound piRNAs are produced in a primary processing and secondary processing (AKA ping-pong amplification cycle) pathways, respectively. However, neither detailed molecular mechanisms of piRNA-genesis nor exact function of piRNAs in DNA methylation remain unknown. Recently we established a novel experimental system of artificial piRNA production using transgenic mice expressing EGFP as a marker. This experimental system has shown that sense and anti-sense RNA transcripts can produce the corresponding piRNAs regardless of retrotransposon sequences or piRNA clusters, both of which are considered important factors for piRNA production. In addition, we succeeded to induce the piRNA dependent gene silencing of endogenous genes in embryonic male germ cells by using the essentially same system.

Epigenetic gene regulation, which consists of DNA methylation and histone modifications in a molecular level, is critically important in various biological phenomena and pathogenesis of diseases. Recently, epigenetic inheritance has become in the spotlight to explain some inheritable acquired phenotype. We propose that our piRNA dependent DNA methylation induction would be a useful system to analyze this interesting phenomenon.

Selected Publications on piRNA Studies

1. Kuramochi-Miyagawa K, Kimura T, Ijiri T, Asada N, Fujita Y, Ikawa M, Isobe T, Iwai N, Okabe M, Deng W, Lin H, Matsuda Y, **Nakano T**. *Mili*, a mammalian member of *piwi* family gene, is essential for spermatogenesis *Development*, 131:839-849, 2004

2. Aravin A, Gaidatzis D, Pfeffer S, Lagos-Quintana M, Landgraf P, Iovino N, Morris P, Brownstein MJ, Kuramochi-Miyagawa S, **Nakano T**, Chien M, Russo JJ, Ju J, Sheridan R, Sander C, Zavolan M, Tuschl T. A novel class of small RNAs bind to MILI protein in mouse testes *Nature*, 442:203-7, 2006

3. Kuramochi-Miyagawa S Watanabe T, Gotoh K, Totoki Y, Toyoda A, Ikawa M, Asada N, Kojima K, Yamaguchi Y, Ijiri T, Hata K, Li E, Matsuda Y, Kimura T, Okabe M, Sakaki Y, Sasaki H, **Nakano T**. DNA methylation of retrotransposon genes is regulated by Piwi family members MILI and MIWI2 in murine fetal testes. *Genes Dev*, 22:918-30, 2008

4. Watanabe T, Totoki Y, Toyoda A, Kaneda M, Kuramochi-Miyagawa S, Obata Y, Chiba H, Kohara Y, Kono T, **Nakano T**, Surani MA, Sakaki Y, Sasaki H. Endogenous siRNAs from naturally formed dsRNAs regulate transcripts in mouse oocytes. *Nature*, 453:539-43, 2008

5. Kuramochi-Miyagawa S, Watanabe T, Gotoh K, Takamatasu K, Chuma S, Kojima-Kita K, Shiromoto Y, Asada N, Toyoda A, Fujiyama A, Totoki Y, Shibata T, Kimura T, Nakatsuji N, Noce T, Sasaki H, **Nakano T**. MVH in piRNA processing and gene silencing of retrotransposons *Genes Dev*, 24:887-892, 2010

6. Watanabe T, Chuma S, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Totoki Y, Toyoda A, Hoki Y, Fujiyama A, Shibata T, Sado T, Noce T, **Nakano T**, Nakatsuji N, Lin H, Sasaki H. MitoPLD Is a Mitochondrial Protein Essential for Nuage Formation and piRNA Biogenesis in the Mouse Germline *Dev Cell,* 20:364-375, 2011

7. Shiromoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Daiba A, Chuma S, Katanaya A, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Nakamura T, Yoshinaga K, Asada N, Nakamura S, Yasunaga T, Kojima-Kita K, Itou D, Kimura T, **Nakano T**. GPAT2, a mitochondrial outer membrane protein, in piRNA biogenesis in germline stem cells *RNA*, 19:803-810, 2013

8. Chuma S, **Nakano T**. piRNA and spermatogenesis in mice *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 368:20110338, 2013



Reiko Sugiura

Professor, Laboratory of Molecular Pharmacogenomics
Department Dean, Department of Pharmaceutical Sciences
Kinki University, Faculty of Pharmacy

Education and Professional Career

1982:	**Keio University, Faculty of Letters B. A. 1982 Literature**
1985:	**Keio University, Faculty of Law and Political Science, 1985 Law Science**
1992:	**Kobe University School of medicine, M. D. 1992 Medicine**
1993:	**Resident, Department of Psychiatry, Kobe University Hospital**
1994:	**Resident, Division of Psychiatry and Internal Medicine, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, Japan.**
1996:	**Assistant Professor, Department of Pharmacology, Kobe University School of Medicine**
1999:	**Lecturer, Department of Pharmacology, Kobe University School of Medicine**
2000:	**Visiting scientist, Imperial Cancer Research Fund, UK Laboratory of Cell Regulation**
2000:	**Associate Professor, Department of Pharmacology, Kobe University Graduate School of Medicine**
2004:	**Professor, Laboratory of Molecular Pharmacogenomics, Kinki University School of Pharmaceutical Sciences**
2012-	**Dean, Department of Pharmaceutical Sciences, Kinki University**

Award and Honors

The 1998 Kobe Medical Award for Excellence in Research
The 1999 Kobe Medical Award for Excellence in Research
The 2000 Japanese Pharmacological Society Young Investigator Award
The 2003 Kobe Medical Award for Excellence in Research

Professional Activities and Extramural Appointments

Member, Board of Directors, Japanese Association for Protein Phosphatase Research

Member of the Molecular Biology Society of Japan

Member of the Japanese Society for Chemical Biology

Member of the Molecular Biology Society of Japan

Member of the Japanese Cancer Association

Member, Board of Directors, Japanese Pharmacological Society

Editorial Board Member, *PLOS ONE* (2010 – present)

Combating Cancer with a Powerful Chemical Genomics and Model Systems
~Cancer Therapeutics in Fission Yeast~

Reiko Sugiura

Mitogen-activated protein kinases (MAPKs), found in all eukaryotes, are signal-transducing enzymes playing a central role in a variety of biological processes, such as cell proliferation, survival and differentiation. Aberrant regulation of MAPK cascades contribute to cancer and other human diseases, thus posing the ERK MAPK pathway as a promising target for therapeutic intervention in cancer. This study builds on our previous works on the discovery and intensive research efforts on the regulatory mechanisms of the MAPK signaling pathway in fission yeast. The myriad genetic resources available to study wide-ranging mutant phenotypes, combined with the high degree of conservation of basic signaling pathways, render the yeast model systems particularly invaluable for studies of cellular pharmacology and cancer therapeutics (Cancer Cell 2002).

We have discovered the Pmk1 MAPK signaling pathway and demonstrated that Pmk1 MAPK and the phosphatase calcineurin act antagonistically in the Cl^- homeostasis in fission yeast. Based on the functional interaction between calcineurin and MAPK, we have developed several genetic screens, which efficiently identified negative regulators, activating regulators as well as targets of the Pmk1 MAPK pathway. These include Pmp1 (Dual-specificity MAPK phosphatase), Ptc1/Ptc3 (Typ2 2C phosphatases), Pek1 (MAPK kinase), Rnc1 (KH-type RNA-binding protein), Ecm33 (Cell surface protein), Cpp1 (Farnesyl transferase), Cwg2 (Geranyl geranyl transferase), Rho2/Rho3/Rho4 (Small G proteins), Nrd1 (RRM-type RNA-binding protein), and Atf1 (Transcription factor) (See ref.).

As MAPK signaling pathways are one of the most attractive targets for cancer therapy, inhibitors that target this signaling pathway appear to be promising drug candidates for the treatment of cancer. Here, I first give an overview of the use of fission yeast as a model system for drug discovery and then, I introduce our molecular genetic strategy to identify regulators of MAPK signaling and the application of this approach to drug discovery. Remarkably, one of the hit compounds SK-II identified in our chemical genomics screen inhibited proliferation of several tumor cell lines and the ERK MAPK and the PDK/AKT signaling pathways by targeting as-yet unidentified molecules. Our chemical genomics screen thus provides a novel and innovative therapeutic approach for cancer.

Selected Publications on MAPK Studies

1. Toda T, **Sugiura R** et al. The fission yeast *pmk1*$^{+}$ gene encodes a novel mitogen-activated protein kinase homolog which regulates cell integrity and functions coordinately with the protein kinase C pathway. *Mol. Cell. Biol.* 16: 6752-6764, 1996

2. **Sugiura R**, et al. *pmp1*$^{+}$, a suppressor of calcineurin deficiency, encodes a novel MAP kinase phosphatase in fission yeast. *EMBO-J.* 17: 140-148, 1998

3. **Sugiura R**, et al. The MAPK kinase Pek1 acts as a phosphorylation-dependent molecular switch. *Nature* 399: 479-483, 1999

4. **Sugiura R**, Kita A, et al. Feedback regulation of MAPK signalling by an RNA-binding protein. ***Nature*****,** 424 : 961-965, 2003

5. Deng L, **Sugiura R**, et al. Real-Time Monitoring of Calcineurin Activity in Living Cells: Evidence for Two Distinct Ca^{2+}-Dependent Pathways in Fission Yeast. *Mol. Biol. Cell*, 17: 4790-4800, 2006

6. Ma Y, **Sugiura R** et al. Rho2 is a Target of the Farnesyltransferase Cpp1 and Acts Upstream of Pmk1 MAP Kinase Signaling in Fission Yeast. *Mol. Biol. Cell,* 17(12): 5028-5037, 2006

7. Takada H, Kita A, **Sugiura R** et al.. Atf1 Is a Target of the MAP Kinase Pmk1 and Regulates Cell Integrity in Fission Yeast. *Mol. Biol. Cell,* 18(12): 4794-4802, 2007

8. Satoh R, Kita A, **Sugiura R** et al. The Role of the RNA-Binding Protein Nrd1 and Pmk1 MAPK in the Regulation of Myosin mRNA Stability in Fission Yeast. *Mol. Biol. Cell,* 20(9): 2473-2485, 2009

9. Takada H, Kita A, **Sugiura R** et al. The Cell Surface Protein Gene *ecm33*$^{+}$ Is a Target of the Two Transcription Factors Atf1 and Mbx1 and Negatively Regulates Pmk1 MAPK Cell Integrity Signaling in Fission Yeast. *Mol. Biol. Cell*, 21(4): 674-85, 2010

10. Zhou X, **Sugiura R** et al. MAPKKK-dependent and -independent activation of Sty1 stress MAPK in fission yeast. *J. Biol. Chem*. 285(43): 32818-32823, 2010

11. Koike A, Kato T, **Sugiura R**, et al. Genetic screening for regulators of Prz1, a transcriptional factor acting downstream of calcineurin in fission yeast *J. Biol. Chem.* 287(23) : 19294-19303, 2012

12. Cisneros-Barroso E, Kita A, **Sugiura R,** et al. Negative feedback regulation of calcineurin-dependent Prz1 transcription factor by the CaMKK-CaMK1 axis in fission yeast. Nucleic Acids Res. 42(15): 9573-9587, 2014

MEMO



Kazuto Nishio, M.D. Ph.D.

Professor and Chairman,
Department of Genome Biology,
Kinki University Faculty of Medicine,
M.D. Ph.D.

Education and Professional Career

1986:	**Graduate of Wakayama Medical University, M.D. Degree**
1988:	**Medical Staff, Fourth Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University Hospital**
1990:	**Research Resident, Foundation for Promotion of Cancer Research at National Cancer Center Research Institute**
1992:	**Research Staff, Pharmacology Division, National Cancer Center Research Institute**
1994:	**Ph.D. Degree, Wakayama Medical University**
1996:	**Head, Section of Drug Resistance, National Cancer Center Research Institute**
2000:	**Director, Translational Research Laboratory, National Cancer Center Hospital**
2003:	**Invited Professor, Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine**
2005:	**Expert Member, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency**

2006: **Professor and Chairman, Department of Genome Biology, Kinki University School of Medicine**

2006: **Invited Researcher, Genetics Division, National Cancer Center Research Institute**

2010: **Invited Professor, Kyoto Prefectural Medical University**

2014: **Director, Genome Center, Kinki University Life Science Research Institute**

Research Interests

Translational Research (Molecular Correlative Study), Anticancer Drugs, Signal Transduction, Drug Resistance, Molecular Targeted Agents

Membership of Academic Societies

Japanese Cancer Association (Councilor), Japanese Society of Medical Oncology (Director), Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer (Director), NPO West Japan Oncology Group (Director), Japan Society of Clinical Oncology (Councilor), Japanese Society of Chemotherapy (Councilor), Japan Lung Cancer Society (Scientific Committee Member), American Association for Cancer Research, American Society of Clinical Oncology, International Association for the Study of Lung Cancer and others

Clinical sequencing for lung cancer patients

Kazuto Nishio

Cases of non-small-cell lung cancer (NSCLC) carrying EGFR mutations have been shown to be hyperresponsive to the EGFR tyrosine kinase inhibitors. Chromosomal translocations and corresponding gene fusions play an important role in initiating tumorigenesis. Association of ALK, ROS1 and RET fusion transcripts and its potential as lung tumor predictive biomarkers for respective kinase inhibitors has increased the need of a technology that could detect these biomarkers starting from limited amount of FFPE material for precision medicine with molecular targeted agents. We have set up the MassArray (Sequenom) Lung Cancer Panel and Lung Fusion Panel to analyze the FFPE biopsy samples of lung cancer and examined its feasibility. Deep sequencing technologies as well as liquid biopsy are powerful tools for this strategy. The OncoNetwork Consortium and Life Technologies collaborated for the development of a lung fusion panel based on Ion AmpliSeq™ RNA chemistry to: 1) Detect all variants of ALK, ROS1, or RET fusion transcripts described in COSMIC in a single reaction using 10 ng of total RNA; 2) Include 5' and 3' ALK, ROS1, RET gene expression assays as an indicator of a translocation at this gene; 3) Include endogenous RNA assay controls to determine if the quality of the results could be affected by RNA quality; 4) Provide similar results on archived FFPE samples tested by FISH.

Elucidating the mechanisms of the acquired resistance to EGFR-TKI and ALK inhibitors is another important issue for the development of the next generation therapeutics. Re-biopsy is essential to detect secondary mutations of EGFR (T790M) that causes the resistance to EGFR-TKI. However tissue availability limits the genotyping of EGFR T790M mutation in a clinical setting. We have developed the several sensitive assays (Scorpion-Arms, Cobas® EGFR mutation test, SABER and droplet-digital PCR (ddPCR) system e.g.) to detect EGFR mutations and fusion genes from tumor-derived DNA in tissue and blood of lung cancer patients (Lung Cancer (E-Pub), Cancer Sci. 104:1198,2013, J Thor Oncol 7:1640, 2012, Ann Oncol 23:2931, 2012, J Thor Oncol. 7:913, 2012, Clin Cancer Res 18:6219, 2012).

We have monitored the EGFR mutation status during anti-EGFR treatment (Ann Oncol. 23:2914, 2012, Br J Cancer 95:1390, 2006, Cancer Sci. 97:642, 2006, Clin Cancer Res 12:3915, 2006, J Thorac Oncol 1:260, 2006, Chest. 131:1628, 2007). We have now concluded that droplet-digital PCR (ddPCR) system, e.g., is a suitable technology for liquid biopsies. Using this technologies, Translational Research and Biobank (TR/BB) Center in West Japan Oncology Group has started the prescreening of the T790M mutation in the liquid samples for third generation EGFR-TKI.

Selected Publications

1. Sakai K, **Nishio K**, et al. Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions. Oncotarget. 5(20):9641-9, 2014

2. Okamoto I, **Nishio K**, et al. Multiplex genomic profiling of non-small cell lung cancers from the LETS phase III trial of first-line S-1/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin: results of a West Japan Oncology Group study. Oncotarget. 5(8):2293-304, 2014

3. Hayashi H, **Nishio K**, et al. The OCT4 pseudogene POU5F1B is amplified and promotes an aggressive phenotype in gastric cancer. Oncogene. 34(2):199- 208, 2015

4. Katakami N, **Nishio K**, et al. LUZ-Lung 4: A phase II traial of afatinib in patients with advanced, non-small cell lung cancer who progressed on prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. J Clin Oncol. 31(27). 3335-41, 2013

5. Arao T, **Nishio K**, et al. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 57(4):1407-15, 2013.

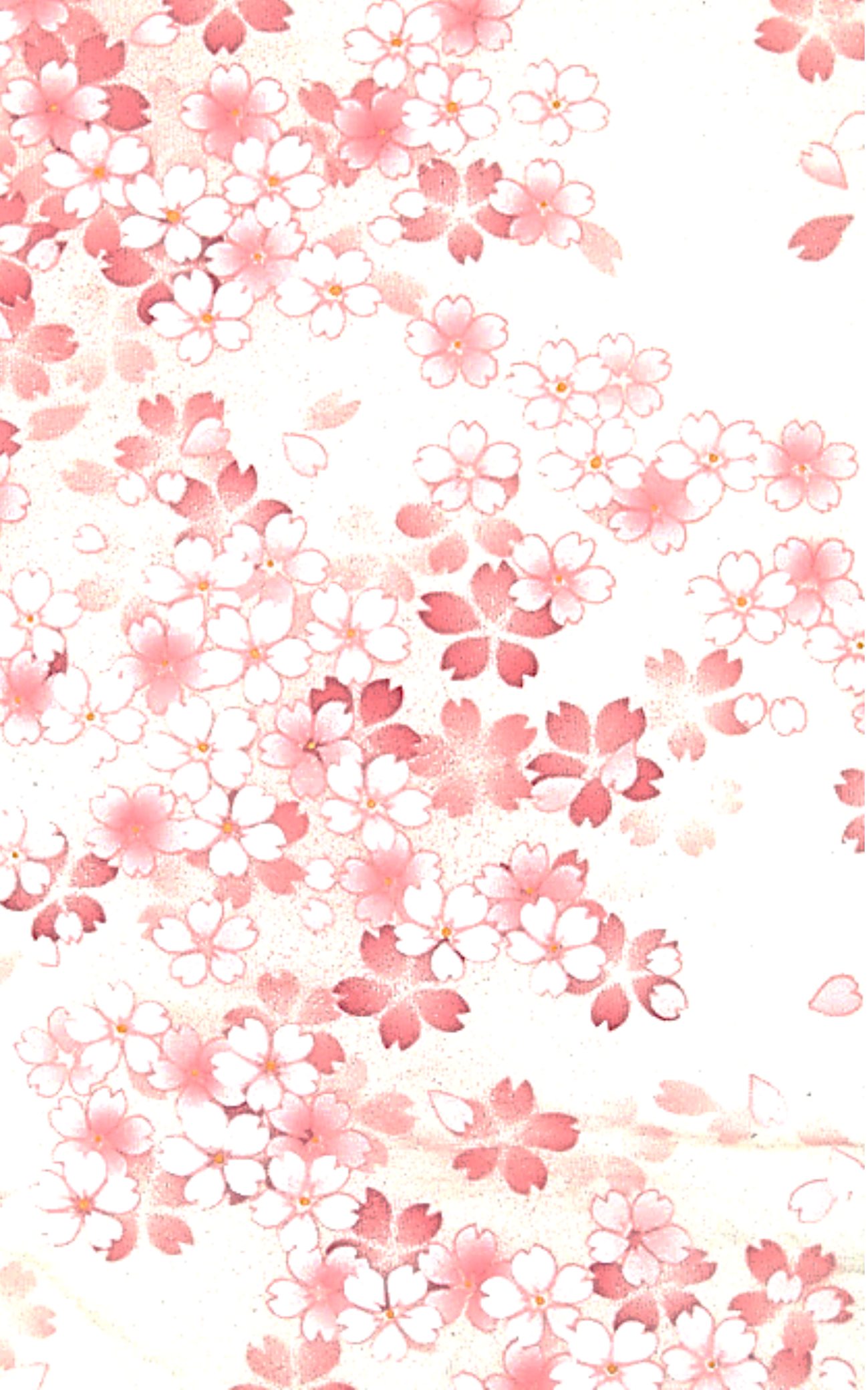
6. Yonesaka K, **Nishio K**, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-derected therapeutic antibody cetuximab. Sci Transl Med. 3(99), 99ra86, 2011

7. Matsumoto K, **Nishio K**, et al. mTOR signal and hypoxia-inducible factor-1 alpha regulate CD133 expression in cancer cells. Cancer Res. 69(18):7160-4, 2009

8. Honma K, **Nishio K**, et al. RPN2 gene confers docetaxel resistance in breast cancer. Nature Med. 14(9):939-48, 2008

9. Suzuki T, **Nishio K**, et al. cDNA cloning of a short type of multidrug resistance protein homologue, SMRP, from a human lung cancer cell line. Biochem Biophys Res Commun. 238(3):790-4, 1997

10. **Nishio K**, et al. Phospholipase C-mediated hydrolysis of phosphatidylcholine is activated by cis-diamminedichloroplatinum(II). J Clin Invest. 89(5):1622-8, 1992



The 12th International Conference on Protein Phosphatase

<joint symposium>

International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics

Program and Abstracts

October 27th (Thu) - 30th (Sun), 2016

NOVEMBER HALL (main hall),
Main Campus, KINDAI UNIVERSITY



Co-organized by Japanese Association for Protein Phosphatase Research &
MEXT-supported Program for Strategic Research Foundation at Private Universities
Sponserd by the Japanese Biochemical Society (JBS), Biofrontier Symposium

〈Table of Contents〉

12th International Conference on Protein Phosphatase Organizing Committee ..... - 1 -
Sponsors ..... - 3 -
General Information ..... - 4 -
Information for Participants ..... - 5 -
Session Chair and Presentation Guidelines ..... - 6 -
Program ..... - 9 -
Time Table ..... - 29 -
Opening Lecture ..... - 30 -
Special Seminar ..... - 34 -
Symposium / Young Investigators' Session ..... - 36 -
Award Lecture ..... - 84 -
Poster Short Talk / Poster ..... - 86 -
Author List ..... - 151 -

12th International Conference on Protein Phosphatase Organizing committee

Reiko Sugiura, Chair
Masanori Hatakeyama
Hitosh Nakagama
Kazuyasu Sakaguchi
Toshio Watanabe, Chair
Takashi Matozaki
Masaharu Noda
Hiroshi Shima

International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics Organizing committee

Reiko Sugiura, Chair
Toshinobu Fujiwara
Masahiro Iwaki
Naohito Kawasaki
Tomohiro Maegawa
Toshio Morikawa
Isao Nakanishi
Shozo Nishida
Hitoshi Okada
Atsushi Taga
Akihiko Ito
Atsufumi Kawabata
Mitsuhiro Kinoshita
Takashi Masuko
Hiroyuki Moriyama
Takashi Nakayama
Kazuto Nishio
Shigeo Suzuki
Hideo Takasashi

Welcome Message



Reiko Sugiura, M.D.

Chair and Professor, Departmentof Pharmaceutical Sciences, Kindai University

Chair, Organizing Committee, ICPP12

Head of Organizing Committee, MEXT-Supported Program

for the Strategic Research Foundation at Kindai University

Dear participants of the 12th International Congress on Protein Phosphatase

On behalf of the Organizing Committee, I'm honored to host the 12th International Congress on Protein Phosphatase (ICPP12) at Kindai University, Osaka, Japan, October 27-30, 2016.

The theme of this year's ICPP12 is "Protein phosphatase for Translational Research" and our goal is to ensure that protein phosphatase research will contribute to promoting human health and advancing medicine. This congress will be jointly organized by the ongoing MEXT-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities at Kindai University. The aim of this program is to establish a research foundation in Kindai University, that will serve as a cross-disciplinary platform for strategic cancer research, including the elucidation of molecular basis and the regulatory mechanisms of cancer as well as the discovery of innovative therapeutic approaches for cancer treatment. We anticipate that the outcomes of this program will promote basic and clinical cancer research, which will contribute to cancer prevention as well as the development of new products for the pharmaceutical industries.

Because phosphorylation events executed by phosphatases and kinases are the most attractive mechanistic targets for cancer therapy, I believe that this congress will be instrumental in taking up the challenge of uniting basic research with clinical application research focused on defeating cancer. We believe the Kindai project will serve as a driver in developing, strengthening and disseminating evidence-based practices to the world.

Kindai University is one of the largest comprehensive Universities in Japan and for the last 3 years the number of applicants has exceeded one hundred thousand, ranking it number 1 in Japan. This fact, along with its world renowned research in farm raising tuna and research excellence in the life sciences makes Kindai University one of the most highly regarded universities in Japan.

As an innovative feature, this congress will provide a forum for young scientists to attend and present their research. Therefore, we have decided to give prominence to a wide range of workshops by speakers selected from graduate, undergraduate, young academic staff, and senior-high-school students. I believe this inclusive feature of ICPP12 will promote lively discussion and serve as a motivational force to help researchers and young scientists/students to maximize their potential.

I am very much looking forward to seeing you in October in 2016 at KINDAI University, Japan!!

Heartfelt Thanks to our 2016 ICPP Conference

Sponsors and Grant Funding!

Sponsors (alphabetical order)

・Abcam plc. (アブカム株式会社)
・Akita Lipid Technologies LLC. (Akita Lipid Technologies 合同会社)
・CHIYODA TECHNOL CORPORATION (株式会社千代田テクノル)
・Shionogi & Co., Ltd. (塩野義製薬株式会社)
・NACALAI TESQUE, INC. (ナカライテスク株式会社)
・Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (和光純薬工業株式会社)
・Bioespec Inc. (株式会社バイオエスペック)
・HIGASHI OSAKA STADIUM., Ltd. (HOS 株式会社東大阪スタジアム)
・ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (小野薬品工業株式会社)
・SATO YAKUHIN KOGYO CO., LTD. (佐藤薬品工業株式会社)
・YASHIMA PURE CHEMICALS CO., LTD. (八洲薬品株式会社)

Grant Funding (alphabetical order)

・Japanese Biochemical Society (JBS), Biofrontier Symposium
(JBS バイオフロンティアシンポジウム)
・MEXT-supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities (私立大学戦略的研究基盤形成支援事業)
・Nakatsuji Foresight Foundation (一般財団法人中辻創智社)

General Information

Congress	The 12th International Conference on Protein Phosphatase & International Symposium on Innovative Research for Genome-Based Drug Discovery and Cancer Therapeutics
Date	October 27th (Thu) – 30th (Sun), 2016
Venue	NOVEMBER HALL (main hall), Main Campus, KINDAI UNIVERSITY Kowakae 3-4-1, Higashiosaka City, Osaka 577-8502, JAPAN TEL: +81-6-6721-2332
Oral Presentation	Please bring **a USB memory stick**, or **your own computer with a mini D-sub 15-pin connector**.
Short Oral Presentation	Please bring **a USB memory stick**. Alloted time time is 3 mins (No discussion time).
Poster Presentation	A poster board, 180 cm in height and 90 cm in width, is available for each presenter. Adhesive tapes are provided by secretariat. Please set up your poster before the 28th morning symposium session.
Group Photo	A group photo is scheduled from 15:30 following the “Symposium 6” on October 29th.
Reception	Reception will be held at KURE (Kindai University Restaurant) from 18:30 on October 29th.
Grant Funding	Japanese Biochemical Society (JBS) MEXT-supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities Nakatsuji Foresight Foundation

Information for Participants

1. Registration

   Registration desk is located on the 1st floor in NOVEMBER HALL.

☆ Registration Desk Opening Hours:

Date	Hours
October 27th (Thu)	13:00 – 19:00
October 28th (Fri)	8:00 – 19:00
October 29th (Sat)	8:00 – 18:30
October 30th (Sun)	8:00 – **11:00**

2. Cloak

   Our cloak is located on the 2nd floor in NOVEMBER HALL. Valuables and PC cannot be accepted.

☆ Cloak Opening Hours:

Date	Hours
October 27th (Thu)	13:00 – 19:00
October 28th (Fri)	8:00 – 19:00
October 29th (Sat)	8:00 – 18:30
October 30th (Sun)	8:00 – **13:00**

3. Drink and Sweet Treat Service

   Drink and sweet treat service will be available for all participants in the 1 st floor in NOVEMBER HALL.

4. Prohibitions

   Photography, video recording, sound recording, and twittering the presented data are prohibited. Smoking is prohibited except the designated area.

5. Wireless Local Area Network

   NOVEMBER HALL is not equipped with Free Wi-Fi.

Session Chair and Presentation Guidelines

〈**Session Chair Guidelines**〉

1. Arrive Early

   If possible, we kindly ask chairs to arrive at the session room about 5 minutes prior to the start of the session.

2. Start on Time and Stick to the Schedule

   Please start the session on time.

3. Allotted Times

   For “Opening lecture” and “Special seminar” allocation of time for each presentation is left to the discretion of the chairs.

〈**Oral Presentation Guidelines**〉

☆ Language: English

☆ Allotted Time

Symposium: Presentation 15, 20, or 25 mins + Q&A 5 mins

Symposium: Presentation 12 mins + Q&A 3 mins

Young Investigators’ Session: Presentation 7 mins + Q&A 3 mins

Poster Short Talk: 3 mins (No discussion time)

☆ Process and Timing

・Symposium/ Young Investigators’ Session

1 ring: 2 minutes* to the end of presentation

2 rings: End of presentation - Start of discussion

3 rings: End of discussion - Time for next presentation

* Young Investigators’ Session: 1 minutes

・Poster Short Talks

1 ring: 2 minutes from the start of presentation

2 rings: 2.5 minutes from the start of presentation
(End of presentation)

3 rings: 3 minutes from the start of presentation
(Time for next presentation)

☆ Presentation Data

Please prepare your data in Microsoft PowerPoint (Windows PowerPoint 2010/2013/2016 or Mac PowerPoint 2011/2016).

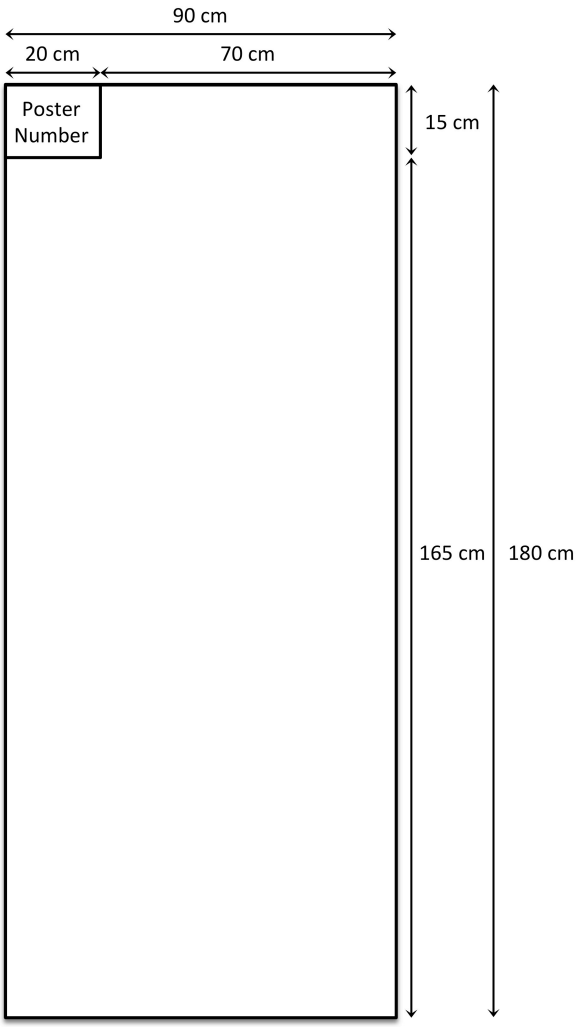
☆ If you use the Secretariat's PC

1. Please bring your data to the "PC Connection Desk" by the main stage.
   - If you will make a presentation in the morning
     Please bring your data **by the previous evening**.
   - If you will make a presentation in the afternoon
     Please bring your data **by the end of lunch time.**
2. Only USB flash drives are accepted.
3. Windows 10 or MacOS 10.12 (Sierra) is the only operating system available for the presentations.
4. Your presentation data file should be named as <Presentation number>_<Name> (eq. O-27_Sugiura).
5. If your presentation contains any movie files, you are also requested to bring your own computer.
6. Audio playback is not possible.
7. If your presentation data is linked to other files (i.e. still or moving images, graphs, etc.), those linked files should also be saved in the same folder, and the links checked beforehand.
8. The Secretariat is responsible for destroying all copies of any data after the session.

☆ If you bring your own PC **("Poster Short Talk"s are not accepted)**

1. You are requested to leave your computer to our skilled technicians in the session room **at least 10 mins before your session starts**.
2. Please bring your AC adapter with you.
3. The Secretariat will prepare a Mini D-sub 15 pin PC cable connector. If your PC is not compatible with this cable connector, please bring an adaptor to connect your PC to the Mini D-sub 15 pin PC cable connector.
4. Please make sure to unlock your password on your computer.
5. Please also bring your presentation data on a media (USB flash drives are accepted) as a backup file.

〈**Poster Presentation Guidelines**〉



1. The panel size is shown in the figure on the right.
   Height: 180 cm
   Width: 90 cm
2. Please print out the title of your presentation as well as the presenter's name(s) and affiliation in English and affix this information at the top of the poster display space.
3. Poster must be prepared in **English**.
4. Poster numbers are already indicated on display panels.
5. Adhesive tapes for putting up posters are provided by secretariat. Please do **not** use tacks or glue.
6. Please attach the ribbon on your chest and stand in front of your poster panel during the poster presentation.
7. Posters remaining after the removal time will be removed by the secretariat.
8. The Organizer and Secretariat will accept no responsibility for any theft, loss or damage of posters.

☆ Poster Set up/Removal time

Set up time：Oct. 27th (Thu) 14:00～Oct. 28th (Fri) 9:00

Removal time：Oct. 30th (Sun) 12:20～13:20

Program

October 27 (Thu)

Opening Remarks **14:50～15:00**

Reiko Sugiura (Organizer, Kindai University, Japan)

Opening Remarks **15:00～15:10**

Hitoshi Shiozaki (President, Kindai University, Japan)

Opening Lecture **15:10～16:00**

Chair: Reiko Sugiura (Kindai University, Japan)

S-01 **Applying tyrosine phosphatase inhibitors in cancer therapeutics**
15:10～16:00 Michel Tremblay (McGill University, Canada)

Coffee Break **16:00～16:20**

Symposium1 – Phosphatase- **16:20～18:00**

Chair: Takashi Matozaki (Kobe University, Japan)
Nicholas Tonks (Cold Spring Harbor Laboratory, USA)

O-01 **Parafibromin, a substrate of SHP2, is a transcriptional platform**
16:20～16:45 **that integrates morphogen signaling pathways**
Masanori Hatakeyama (The University of Tokyo, Japan)

O-02 **Protein phosphatase PP1-NIPP1 limits the DNA-repair capacity**
16:45～17:15 Mathieu Bollen (University of Leuven, Belgium)

O-03 **Ppp6c deficiency predisposes mouse skin tissue**
17:15～17:35 **to carcinogenesis**
Hiroshi Shima (Miyagi Cancer Center Research Institute, Japan)

O-04 **PTPRZ activity is critical for maintaining oligodendrocyte**
17:35～18:00 **precursor cells and glioblastoma stem cells**
Masaharu Noda (National Institute for Basic Biology, Japan)

October 28 (Fri)

Symposium 2 – Immunity/Disease- **9:00～10:40**

Chair: Mathieu Bollen (University of Leuven, Belgium)
Shirish Shenolikar (Duke-NUS Medical School, Singapore)

O-05 **Control of Lymphocytes by Protein Phosphatase-6 and SAPS1**
9:00～9:30 David Brautigan (University of Virginia, USA)

O-06 **A novel mechanism involving SHP-1 for selective suppression of**
9:30～9:50 **B cells reactive to Sm/RNP, a lupus-related self-antigen**
Takeshi Tsubata (Tokyo Medical and Dental University, Japan)

O-07 **Human hemato-lymphoid system development in human**
9:50～10:05 **cytokine knock-in mice engrafted with adult donor-derived CD34+ cells**
Yasuyuki Saito (Kobe University, Japan)

O-08 **The roles of PTPROt in chronic lymphocytic leukemia**
10:05～10:25 Ari Elson (The Weizmann Institute of Science, Israel)

O-09 **PP6 and alpha4 regulate the apoptosis of immature B cells**
10:25～10:40 **induced by BCR crosslinking**
Seiji Inui (Kumamoto University, Japan)

Break **10:40～10:50**

Poster Short Talk (Odd number) Young Investigators **10:50～11:30**

Chair: Yasuyuki Saito (Kobe University, Japan)

PS-01(P-01) **A novel A-kinase anchoring protein, BIG3, coordinates estrogen**
10:50～10:53 **signalling in breast cancer cells**
Tetsuro Yoshimaru (Tokushima University, Japan)

PS-03(P-03) **Protein tyrosine phosphatase Shp2 deficiency in the**
10:53～10:56 **glomerular podocytes attenuates lipopolysaccharide-induced kidney injury**
Shinichiro Koike (University of California Davis, USA)

PS-05(P-05) **Therapeutic application of anti-SIRPα antibody in cancer**
10:56～10:59 **treatment**
Tadahiko Yanagita (Kobe University, Japan)

PS-07(P-07) **ERK-RSK mediated phosphorylation of FilGAP regulates cell**
10:59～11:02 **migration by promoting the conversion from lamellipodia to membrane blebbing downstream of epidermal growth factor signaling**
Koji Tsutsumi (Kitasato University, Japan)

PS-09(P-09) **Role of SIRPα in the homeostasis of fibroblastic reticular cells**
11:02～11:05 **by dendritic cells in the spleen**
Datu Respatika (Kobe University, Japan)

PS-11(P-11) **Mangiferin induced the apoptosis via suppression of NIK/NF-κB**
11:05～11:08 **pathway in human multiple myeloma cells**
Toshiki Kino (Kindai University, Japan)

PS-13(P-13) **Mangiferin, a novel nuclear factor kappa B inducing kinase**
11:08～11:11 **inhibitor, suppresses metastasis in a mouse metastatic melanoma model**
Tomoya Takeda (Kindai University, Japan)

PS-15(P-15) **Functional Analysis of the Puf family RNA-binding protein**
11:11～11:14 **Pumilio in stress responses and the inositol phospholipid signaling pathway**
Masahiro Inari (Kindai University, Japan)

PS-17(P-17) **Cross-species reaction of anti-human LAT1 with LAT1 of**
11:14～11:17 **crab-eating monkey**
Shiho Ueda (Kindai University, Japan)

PS-19(P-19) **Influence of radixin knockdown on drug efflux transporters of**
11:17～11:20 **cancer cells**
Yuta Inoue (Kindai University, Japan)

PS-21(P-21) **A CC3 variant of lymphotactin/XCL1 (XCL1- CC3) is an effective**
11:20～11:23 **CTL-inducing adjuvant for cancer immunotherapy**
Shinya Yamamoto (Kindai University, Japan)

PS-23(P-23) **The BCR crosslinking-induced phosphorylation of Bcl-xL and**
11:23～11:26 **apoptosis are controlled by alpha4 in immature B cell**
Kano Tanabe (Kumamoto Health Science University, Japan)

Poster presentation (Odd number) **11:30～12:30**

Lunch / Poster viewing **12:30～13:30**

Symposium 3 -Cellular Signaling and Stress Responses- **13:30～15:20**

Chair: Masaharu Noda (National Institute for Basic Biology, Japan)
Tzu-Ching Meng (Academia Sinica, Taiwan)

O-10 **Multiple Roles for eIF2alpha Phosphatases in the Unfolded**
13:30～14:00 **Stress Response**
Shirish Shenolikar (Duke University, USA)

O-11 **Characterization of a Gtr/Rag-independent and glutamine-**
14:00～14:20 **responsive TORC1 activation mechanism in yeast**
Tatsuya Maeda (The University of Tokyo, Japan)

O-12 **Mitochondrial stress sensing and cellular response**
14:20～14:40 Kohsuke Takeda (Nagasaki University, Japan)

O-13 **Neural specific RNA-binding proteins grasp the translation**
14:40～15:00 **regulatory networks**
Tohsinobu Fujiwara (Kindai University, Japan)

O-14 **Two bistable switches of cell division generated by**
15:00～15:20 **kinase/phosphatase antagonism**
Satoru Mochida (Kumamoto University, Japan)

Coffee Break **15:20～16:00**

Young Investigators' Session 1 -Cancer Therapeutics- **16:00～17:00**

Chair: Zhenghe Wang (Case Western Reserve University, USA)
Tatsuya Maeda (The University of Tokyo, Japan)

O-15 **Molecular mechanisms for the upregulation of Cav3.2 T-type**
16:00～16:10 **calcium channels involved in neuropathic pain**
Shiori Tomita (Kindai University, Japan)

O-16 **Targeting HMGB1 and its downstream molecules for treatment**
16:10～16:20 **of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy**
Maho Tsubota (Kindai University, Japan)

O-17 **Sulfonic acid formation of the active-site cysteine directs**
16:20～16:30 **ubiquitin proteasome system-mediated degradation of myocardial protein tyrosine phosphatases**
Chun-Yi Yang (National Taiwan University, Taiwan)

O-18 **Overexpression of HIF-1alpha is involved with melphalan-**
16:30～16:40 **resistance in multiple myeloma cells**
Masanobu Tsubaki (Kindai University, Japan)

O-19 **FGFR gene alterations in lung squamous cell carcinoma are**
16:40～16:50 **potential targets for the multikinase inhibitor nintedanib**
Kazuko Sakai (Kindai University, Japan)

O-20 **Antiepileptic drug use is associated with a decreased risk of**
16:50～17:00 **cancer: Data mining of spontaneous reporting and claims**
Mai Fujimoto (Kindai University, Japan)

Coffee Break **17:00～17:20**

Symposium 4 -Phosphatase- **17:20～18:20**

Chair: Satoru Mochida (Kumamoto University, Japan)
David Brautigan (University of Birginia, USA)

O-21 **Roles of protein phosphatases in cell polarity control**
17:20～17:50 Takashi Toda (Hiroshima University, Japan)

O-22 **Identifying the human calcineurin signaling network**
17:50～18:20 Martha Cyert (Stanford University, USA)

October 29 (Sat)

Symposium 5 -Molecular Basis of Cancer- **9:00～10:40**

Chair: Fawaz Haj (University of Califolnia Davis, USA)
Takeshi Tsubata (Tokyo Medical and Dental University, Japan)

O-23 **PTPRT is a tumor suppressor that regulates intestinal stem cell proliferation**
9:00～9:25 Zhenghe Wang (Case Western Reserve University, USA)

O-24 **Epigenetic Regulation by Notch Signaling in Glioma**
9:25 ～9:50 Yutaka Kondo (Nagoya City University, Japan)

O-25 **Modest attenuation of DNA damage repair delays therapy-related cancer in mouse model**
9:50～10:10 Hitoshi Okada (Kindai University, Japan)

O-26 **A Surprising Role for PTP1B in Breast Cancer**
10:10～10:40 Benjamin Neel (Perlmutter Cancer Center, USA)

Break **10:40～10:50**

Poster Short Talk (Even number) Young Investigators **10:50～11:30**

Chair: Takeshi Ijuin (Kobe University, Japan)

PS-02 (P-02) **Phyllotaxis Patterns**
10:50～10:53 Risa Yamada (Nara Woman's University Secondary School, Japan)

PS-04 (P-04) **Inhibition of NF-kappaB by mangiferin increased the sensitivity of human multiple myeloma cells to anticancer drugs**
10:53～10:56 Yoshika Tomonari (Kindai University, Japan)

PS-06 (P-06) **Mutation and Inhibition of Hsp90 affect stress granule assembly and MAPK signaling ~Implications of anti-cancer mechanisms of Geldanamycin~**
10:56～10:59 Takumi Ikehata (Kindai University, Japan)

PS-08 (P-08) 10:59～11:02
Skb5, an SH3 domain adaptor protein, plays a regulatory role in the PKC/MAPK signaling pathway by controlling the intracellular localization of the MAPKKK Mkh1
Chisato Ikeda (Kindai University, Japan)

PS-10 (P-10) 11:02～11:05
Global gene expression profiling reveals unexpected spectrum of effects of a novel immune modulator FTY720 ~Possible involvement of iron homeostasis as an antitumor property of FTY720~
Kanako Hagihara (Kindai University, Japan)

PS-12 (P-12) 11:05～11:08
Anti-cancer drug discovery using fission yeast genetics identified a novel analog of 1'-Acetoxychavicol Acetate (ACA) with a potent anti-tumor activity against human melanoma cells
Kazuki Matsuura (Kindai University, Japan)

PS-14 (P-14) 11:08～11:11
SET/I2PP2A Is a Prognostic Marker and a Potential Therapeutic Target for Gastric Cancer
Shuhei Enjoji (Yamaguchi University, Japan)

PS-16 (P-16) 11:11～11:14
Modification of PP2A Methylation Status Assay and Implication for Protein Phosphatase Methylesterase-1 (PME-1) as a Therapeutic Target for a Subset of Melanoma
Ryotaro Yabe (Yamaguchi University, Japan)

PS-18 (P-18) 11:14～11:17
Identification of specific inhibitors for oncogenic protein phosphatase PPM1D from G-quadruplex DNA aptamer library
Atsushi Kaneko (Niigata University, Japan)

PS-20 (P-20) 11:17～11:20
Inhibition of p53-inducible Ser/Thr phosphatase PPM1D induces differentiation of human testicular embryonal carcinoma cell line
Rui Kamada (Hokkaido University, Japan)

PS-22 (P-22) 11:20～11:23
Effect of inhibition of p53-inducible Ser/Thr phosphatase PPM1D on neutrophil differentiation
Fuki Kudoh (Hokkaido University, Japan)

PS-24 (P-24) **Identification of aldolase A as a novel diagnosis biomarker for**
11:23～11:26 **colorectal cancer based on proteomic analysis using formalin-fixed paraffin-embedded tissue**
Kanta Sato (Kindai University, Japan)

Poster presentation (Even number) **11:30～12:30**

Lunch / Poster viewing **12:30～13:30**

Symposium 6 - Therapeutic Strategies for Cancer- **13:30～15:30**

Chair: Michel Tremblay (McGil University, Canada)
Benjamin Neel (Perlmutter Cancer Center, NY, USA)

O-27 **Applying Kinase-Phosphatase Interplay in Ca^{2+} signaling for**
13:30～13:55 **Cancer Therapeutics: A pas de deux**
Reiko Sugiura (kindai University, Japan)

O-28 **Structual basis for PTPN3-p38gamma complex involved in colon**
13:55～14:20 **cancer progression**
Tzu-Ching Meng (Academia Sinica, Taiwan)

O-29 **Illuminating Cellular Phosphorylation Signaling by Kinase-**
14:20～14:45 **Centric Phosphoproteomics**
Yasushi Ishihama (Kyoto University, Japan)

O-30 **Identification of binding molecules for Ser/Thr phosphatases**
14:45～15:00 **using structurally rigid libraries**
Yoshiro Chuman (Niigata University, Japan)

O-31 **Drugging the undruggable:exploiting PTP1B as a therapeutic**
15:00～15:30 **target**
Nicholas K. Tonks (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, USA)

Coffee Break / Group Photo **15:30～16:00**

Young Investigators' Session 2 -Cancer Signaling - **16:00～17:00**

Chair: Takashi Toda (Hiroshima University, Japan)
Tzu-Ching Meng (Academia Sinica, Taiwan)

O-32 **Skb5, an SH3 adaptor protein, regulates PKC/MAPK signaling via spatial regulation of MAPKKK**
16:00～16:10 Yuki Kanda (Kindai University, Japan)

O-33 **CCR4 is involved in Th17 cell expansion and Th17-mediated induction of antitumor CTLs in mice bearing intradermal B16 melanoma**
16:10～16:20 Kazuhiko Matsuo (Kindai University, Japan)

O-34 **Anticancer-drug screening utilizing fission yeast genetics identified Acremomannolipin A, a Calcium signalling modulator with anti-tumor activity**
16:20～16:30 Ryosuke Satoh (Kindai University, Japan)

O-35 **The coupling mechanism between translation and mRNA degradation mediated by RNA-binding protein HuD**
16:30～16:40 Akira Fukao (Kindai University, Japan)

O-36 **Potential role of glycosylation in regulating biological function of PTPRA**
16:40～16:50 Deepa Murali (Academia Sinica, Taiwan)

O-37 **Role of Src family kinases in regulation of intestinal epithelial homeostasis**
16:50～17:00 Shinya Imada (Kobe University Graduate School of Medicine, Japan)

Coffee Break **17:00～17:20**

Special Seminar **17:20～18:10**

Chair: Masanori Hatakeyama (The University of Tokyo, Japan)

S-02 **Cancer heterogeneity and plasticity based on cancer stem cell biology**
17:20～18:10 Hideyuki Saya (Keio University, Japan)

Saturday Night Party at KURE **18:30～20:30**

October 30 (Sun)

Symposium 7 –Metabolism/Diseases- **9:00～10:45**

Chair: Hiroshi Shima (Miyagi Cancer Center Research Institute, Japan)
Ari Elson (The Weizmann Institute of Science, Israel)

O-38 9:00～9:20
Protein tyrosine phosphatase 1B deficiency in podocytes protects against hyperglycemia-induced renal injury
Fawaz G. Haj (University of California Davis, USA)

O-39 9:20～9:40
Lacking of dopamine D2L receptor causes vulnerability against chronic stress in mice
Kohji Fukunaga (Tohoku University, Japan)

O-40 9:40～10:00
Regulation of adipocyte differentiation and lipid droplet formation by PPM1D phosphatase
Kazuyasu Sakaguchi (Hokkaido University, Japan)

O-41 10:00～10:15
The R3 receptor-like protein tyrosine phosphatase subfamily negatively regulates insulin signaling by dephosphorylating the insulin receptor at specific sites
Takafumi Shintani (National Institute for Basic Biology, Japan)

O-42 10:15～10:30
Skeletal muscle enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP) links ER stress to insulin resistance
Takeshi Ijuin (Kobe University, Japan)

O-43 10:30～10:45
Loss of NDRG2/PP2A complex induces global abnormalities in protein phosphorylation in cancer development and progression
Tomonaga Ichikawa (University of Miyazaki, Japan)

Coffee Break **10:45～11:00**

Young Investigators' Session 3 -Phosphorylation and Dephosphorylation-

11:00～11:40

Chair: Kohsuke Takeda (Nagasaki University, Japan)
Kazuyasu Sakaguchi (Hokkaido University, Japan)

O-44 11:00～11:10
The protein phosphatase 6 catalytic subunit (Ppp6c) is indispensable for proper postimplantation embryogenesis
Honami Ogoh (Nara Women's University, Japan)

O-45 11:10～11:20
In vivo regulation of GSK3β activity, as revealed by quantitative measurements of its phosphoisotypes
Ambika Krishnankutty (Tokyo Metropolitan University, Japan)

O-46 11:20～11:30
Protein kinase N (PKN) family-dependent regulation of hepatic cytochrome P450 2C and metabolic profile analysis in PKN mutant mice through targeted metabolomics by LC-MS/MS
Atsushi Kawase (Kindai University, Japan)

O-47 11:30～11:40
Down-regulation of ErbB2/ErbB3 heterodimer via ERK-mediated phosphorylation of ErbB2 Thr-677 in the juxtamembrane domain
Yuki Kawasaki (University of Toyama, Japan)

Break **11:40～11:50**

Award Lecture **11:50～12:10**

Chair: Toshio Watanebe (Nara Women's University, Japan)

O-48 11:50～12:10
Shp2 in Forebrain Neurons Regulates Synaptic Plasticity Locomotion, and Memory Formation in Mice
Shinya Kusakari (Tokyo Medical University, Japan)

Closing Remarks **12:10～12:20**

Toshio Watanabe (Nara Women's University, Japan)
Reiko Sugiura (Kindai University, Japan)

<Poster> October 28 (Fri)

Poster (Odd number) **11:30～13:30**

P-01 (PS-01) **A novel A-kinase anchoring protein, BIG3, coordinates estrogen signalling in breast cancer cells**
Tetsuro Yoshimaru (Tokushima University, Japan)

P-03 (PS-03) **Protein tyrosine phosphatase Shp2 deficiency in the glomerular podocytes attenuates lipopolysaccharide-induced kidney injury**
Shinichiro Koike (University of California Davis, USA)

P-05 (PS-05) **Therapeutic application of anti-SIRPα antibody in cancer treatment**
Tadahiko Yanagita (Kobe University Graduate School of Medicine, Japan)

P-07 (PS-07) **ERK-RSK mediated phosphorylation of FilGAP regulates cell migration by promoting the conversion from lamellipodia to membrane blebbing downstream of epidermal growth factor signaling**
Koji Tsutsumi (Kitasato University, Japan)

P-09 (PS-09) **Role of SIRPα in the homeostasis of fibroblastic reticular cells by dendritic cells in the spleen**
Datu Respatika (Kobe University, Japan)

P-11 (PS-11) **Mangiferin induced the apoptosis via suppression of NIK/NF-κB pathway in human multiple myeloma cells**
Toshiki Kino (Kindai University, Japan)

P-13 (PS-13) **Mangiferin, a novel nuclear factor kappa B-inducing kinase inhibitor, suppresses metastasis in a mouse metastatic melanoma model**
Tomoya Takeda (Kindai University, Japan)

P-15 (PS-15) **Functional Analysis of the Puf family RNA-binding protein Pumilio in stress responses and the inositol phospholipid signaling pathway**
Masahiro Inari (Kindai University, Japan)

P-17 (PS-17) **Cross-species reaction of anti-human LAT1 with LAT1 of crab-eating monkey**
Shiho Ueda (Kindai University, Japan)

P-19 (PS-19) **Influence of radixin knockdown on drug efflux transporters of cancer cells**
Yuta Inoue (Kindai University, Japan)

P-21 (PS-21) **A CC3 variant of lymphotactin/XCL1 (XCL1- CC3) is an effective CTL-inducing adjuvant for cancer immunotherapy**
Shinya Yamamoto (Kindai University, Japan)

P-23 (PS-23) **The BCR crosslinking-induced phosphorylation of Bcl-xL and apoptosis are controlled by alpha4 in immature B cell**
Kano Tanabe (Kumamoto Health Science University, Japan)

P-25 **Cav3.2 T-type calcium channels as therapeutic targets for the oxaliplatin-induced peripheral neuropathy**
Takaya Miyazaki (Kindai University, Japan)

P-27 **Interleukin-6-induced neuroendocrine-like differentiation of human prostate cancer cells: cell signaling and upregulation of Cav3.2 T-type calcium channels**
Kazuki Fukami (Kindai University, Japan)

P-29 **A role of macrophage-derived HMGB1 in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice**
Risa Domoto (Kindai University, Japan)

P-31 **Evaluation of the measurement method of intracellular calcium ion concentration in fission yeast**
Fumihiko Ogata (Kindai University, Japan)

P-33 **Extra-mitochondrial function of cleaved PGAM5**
Ayane Yamaguchi (Nagasaki University, Japan)

P-35 **Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase phosphatase (CaMKP/PPM1F) interacts with neurofilament L and inhibits its filament association**
Hana Ozaki (Hiroshima University, Japan)

P-37 **Evidence that Warburg effect functions as anti-cancer barrier**
Nobuhiro Tanuma (Miyagi Cancer Center Research Institute, Japan)

P-39 **Interaction of SHP2 with ALK regulates oncogenicity of neuroblastoma cells**
Ryuichi Sakai (Kitasato University School of Medicine, Japan)

P-41 **Down-regulation of ErbB2/ErbB3 heterodimer via ERK-mediated phosphorylation of ErbB2 Thr-677 in the juxtamembrane domain**
Yuki Kawasaki (University of Toyama, Japan)

P-43 **Analyses of the molecular function of PABP interacting protein 1 (PAIP-1) in translational regulation**
Tomohiko Aoyama (Nagoya City University, Japan)

P-45 **Elucidation of elementary processes in which RNA-binding protein HuD stimulates the cap- poly(A) dependent translation**
Hiroshi Ohtsuka (Nagoya City University, Japan)

P-47 **High affinity RNA for capping enzyme of *Saccharomyces cerevisiae***
Yuka Yamada (Kindai University, Japan)

P-49 **Butyrate response factor 1 induces translation repression independently of ARE-mediated mRNA decay**
Miwa Takechi (Kyoto University,Japan)

P-51 **Analyses of cell type specific translation from IRES mRNA derived from two different poliovirus strains**
Akitoshi Sadahiro (Kyoto University, Japan)

P-53 **Effect of interaction between RNA binding protein HuD and SMN protein on protein synthesis**
Daisuke Ikeda (Nagoya City University, Japan)

P-55 **Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from the Bark of Shorea roxburghii on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for Novel Topical Anticancer Candidates**
Takashi Morita (Kindai University, Japan)

P-57 **Mysterious eukaryotic translation initiation factor eIF4H**
Takumi Tomohiro (Nagoya City, Japan)

P-59 **Novel target molecules for treatment of cancer of unknown primary**
Yoshihiko Fujita (Kindai University, Japan)

P-61 **Evaluation of binding structures predicted by SDO-VS method**
Yusuke Namba (Kindai University, Japan)

P-63 **Potential role of glycosylation in regulating biological function of PTPRA**
Deepa Murali (Academia Sinica, Taiwan)

<Poster> October 29 (Sat)

Poster Session(Even number) **11:30～12:30**

P-02 (PS-02) **Phyllotaxis Patterns**
Risa Yamada (Nara Woman's University Secondary School, Japan)

P-04 (PS-04) **Inhibition of NF-kappaB by mangiferin increased the sensitivity of human multiple myeloma cells to anticancer drugs**
Yoshika Tomonari (Kindai University, Japan)

P-06 (PS-06) **Mutation and Inhibition of Hsp90 affect stress granule assembly and MAPK signaling ~Implications of anti-cancer mechanisms of Geldanamycin~**
Takumi Ikehata (Kindai University, Japan)

P-08 (PS-08) **Skb5, an SH3 domain adaptor protein, plays a regulatory role in the PKC/MAPK signaling pathway by controlling the intracellular localization of the MAPKKK Mkh1**
Chisato Ikeda (Kindai University, Japan)

P-10 (PS-10) **Global gene expression profiling reveals unexpected spectrum of effects of a novel immune modulator FTY720 ~Possible involvement of iron homeostasis as an antitumor property of FTY720~**
Kanako Hagihara (Kindai University, Japan)

P-12 (PS-12) **Anti-cancer drug discovery using fission yeast genetics identified a novel analog of 1'-Acetoxychavicol Acetate (ACA) with a potent anti-tumor activity against human melanoma cells**
Kazuki Matsuura (Kindai University, Japan)

P-14 (PS-14) **SET/I2PP2A Is a Prognostic Marker and a Potential Therapeutic Target for Gastric Cancer**
Shuhei Enjoji (Yamaguchi University, Japan)

P-16 (PS-16) **Modification of PP2A Methylation Status Assay and Implication for Protein Phosphatase Methylesterase-1 (PME-1) as a Therapeutic Target for a Subset of Melanoma**
Ryotaro Yabe (Yamaguchi University, Japan)

P-18 (PS-18) **Identification of specific inhibitors for oncogenic protein phosphatase PPM1D from G-quadruplex DNA aptamer library**
Atsushi Kaneko (Niigata University, Japan)

P-20 (PS-20) **Inhibition of p53-inducible Ser/Thr phosphatase PPM1D induces differentiation of human testicular embryonal carcinoma cell line**
Rui Kamada (Hokkaido University, Japan)

P-22 (PS-22) **Effect of inhibition of p53-inducible Ser/Thr phosphatase PPM1D on neutrophil differentiation**
Fuki Kudoh (Hokkaido University, Japan)

P-24 (PS-24) **Identification of aldolase A as a novel diagnosis biomarker for colorectal cancer based on proteomic analysis using formalin-fixed paraffin-embedded tissue**
Kanta Sato (Kindai University, Japan)

P-26 **Regulation of Beclin 1 Phosphorylation and Autophagy by PP2A and DAPK3**
Nobuyuki Fujiwara (Yamaguchi University, Japan)

P-28 **Analysis of a direct cell-cell communication signal that regulates glial activation in the brain**
Tomomi Nozu (Gunma University, Japan)

P-30 **Small-molecule inhibition of PTPRZ reduces tumor growth in a rat model of glioblastoma**
Akihiro Fujikawa (National Institute for Basic Biology, Japan)

P-32 **A simple method for preparing nonphosphorylated protein kinases using E. coli strain BL21 (DE3, pλPP) which constitutively expresses λPPase**
Kazutoshi Akizuki (Kagawa University, Japan)

P-34 **Role of Chondroitin Sulfate (CS) Modification in the Regulation of Proteintyrosine Phosphatase Receptor Type Z (PTPRZ) Activity: PLEIOTROPHIN-PTPRZ-A SIGNALING IS INVOLVED IN OLIGODENDROCYTE DIFFERENTIATION**

Kazuya Kuboyama (National Institute for Basic Biology, Japan)

P-36 **Disease-associated EED Ile363Met mutation increases susceptibility to hematologic malignancies**

Takeshi Ueda (Kindai University, Japan)

P-38 **Elucidation of adipogenesis by the H3K27 histone demethylase Utx**

Kazushige Ota (Kindai University, Japan)

P-40 **IL-18 amplifies macrophage M2 polarization, leading to enhancement of angiogenesis via up-regulation of osteopontin**

Takuro Kobori (Kindai University, Japan)

P-42 **The role of histone demethylase KDM4b in breast cancer stem cell**

Akiyoshi Komuro (Kindai University, Japan)

P-44 **A Genome-wide Screen Reveals Genes Involved in Calcium Signaling and Glycosylation for Tolerance to SKB (Sugiura Kagobutsu B), a Novel Glycolipid with Potent Anti-tumor Activity**

Ayako Kita (Kindai University, Japan)

P-46 **Lung epithelial cell apoptosis induced by increased ectodomain shedding of cell adhesion molecule 1 in the lungs of emphysema and idiopathic interstitial pneumonia**

Azusa Yoneshige (Kindai University, Japan)

P-48 **Expression of amino-acid transporters, adhesion molecules and oncogene products in human cancers revealed by novel mAb**

Takuya Imaida (Kindai University, Japan)

P-50 **The diagnosis of an innovation cancer by the antibody secretion hybridoma transplantation and establishment of the treatment system**
Kazuma Terashima (Kindai University, Japan)

P-52 **Aiming at establishment of discrimination method of a male and female of pistachio**
Erina Komeda (Nara Women's University Secondary School, Japan)

P-54 **Hepatoprotective triterpene saponin constituents from roots of Bupleurum falcatum**
Takuya Konno (Kindai University, Japan)

P-56 **Limonoids from Brazilian folk medicine, Andiroba, with fat metabolizing activity in hepatocytes**
Kiyofumi Ninomiya (Kindai University, Japan)

P-58 **Diterpenoids from the Aerial Part of Isodon trichocapus with Melanogenesis Inhibitory Activity**
Yoshiaki Manse (Kaminomoto Co., Ltd., Japan)

P-60 **In situ photopolymerization of polyacryrlamide gel for specific entrapment and analysis of a phosphate compounds using microchip electrophoresis**
Sachio Yamamoto (Kindai University, Japan)

P-62 **The role of cyclophilin A as a novel therapeutic target for colorectal cancer**
Tetsushi Yamamoto (Kindai University, Japan)

P-64 **Sulfonic acid formation of the active-site cysteine directs ubiquitin proteasome system-mediated degradation of myocardial protein tyrosine phosphatases**
Chun-Yi Yang (National Taiwan University, Taiwan)

Time Table

	<Day1> Oct. 27th (Thu)	<Day 2> Oct. 28th (Fri)	<Day 3> Oct. 29th (Sat)	<Day 4> Oct. 30th (Sun)
9:00		Symposium 2 -Immunity/Disease- 9:00～10:40	Symposium 5 -Molecular Basis of Cancer- 9:00～10:40	Symposium 7 -Metabolism/Diseases- 9:00～10:45
10:00				
		Break 10:40～10:50	Break 10:40～10:50	Coffee Break 10:45～11:00
11:00		Poster Short Talk (Odd number) 10:50～11:30	Poster Short Talk (Even number) 10:50～11:30	Young Investigators' Session 3 -Phosphorylation and Dephosphorylation- 11:00～11:40
		Poster Presentation (Odd number) 11:30～12:30	Poster Presentation (Even number) 11:30～12:30	Break 11:40～11:50
12:00				Award Lecture Closing Remarks 11:50～12:20
		Lunch (and Poster Viewing) 12:30～13:30	Lunch (and Poster Viewing) 12:30～13:30	
13:00	Reception Starts 13:00～	Symposium 3 -Cellular Signaling and Stress Responses- 13:30～15:20	Symposium 6 -Therapeutic Strategies for Cancer- 13:30～15:30	
14:00				
15:00	Opening Remarks 14:50～15:10 Opening Lecture 15:10～16:00	Coffee Break 15:20～16:00	Coffee Break & Group Photo 15:30～16:00	
16:00	Cofee Break 16:00～16:20	Young Investigators' Session 1 -Cancer Therapeutics- 16:00～17:00	Young Investigators' Session 2 -Cancer Signaling- 16:00～17:00	
	Symposium 1 -Phosphatase- 16:20～18:00			
17:00		Cofee Break 17:00～17:20	Cofee Break 17:00～17:20	
		Symposium 4 -Phosphatase- 17:20～18:20	Special Seminar 17:20～18:10	
18:00				
19:00			Saturday Night Party at KURE 18:30～20:30	
20:00				

Opening Lecture

S-01

Applying protein tyrosine phosphatase inhibitors in cancer therapeutics

Author(s)

Michel L. Tremblay

Author's affiliation(s)

Goodman Cancer Research Centre and Dept. of Biochemistry, McGill University, Montreal, Canada

Abstract

The protein tyrosine phosphatase (PTP) gene family encodes for 107 genes in the human genome. This remarkable diversity is reflected in the function of these enzymes in important regulatory axes ranging from growth factor and cytokine signaling, to cell-cell interaction, cytoskeletal regulation and cell specification. Not surprisingly, the past 30 years of PTP studies have led to the identification of broad numbers of disease contexts where members of this family were found to be either mutated or inappropriately expressed, including cancer, metabolic, neurological and immune diseases.

Their diverse functions have also provided exciting opportunities to employ modulators of these enzymes to treat several diseases. Unfortunately, they remain largely impervious to targeting in clinical applications due to similarity of the catalytic domain, presence of charged residues, poor inhibitor uptake and other issues.

In this presentation, I will review several approaches that we have undertaken to target specific PTP enzymes in disease. Among those that I will discuss are our efforts to comprehend the roles and additive effects of two small intracellular PTPs, PTP1B and TC-PTP, and the therapeutic relevance of targeting these in prostate and

pancreatic cancers, particularly through our new immunotherapy platform.

A second major interest of the laboratory has been to examine the oncogenic mechanisms of the trio of PTP4A enzymes, with a focus on our recent finding of their modulatory activity on the CNNM magnesium sensors. This represents a novel paradigm in cellular metabolism that places the PTP4A/CNNM protein complexes at the center of oncometabolism, infectious disease, and normal mammalian physiology.

Our overarching conclusion on PTP function is that protein tyrosine phosphatases act as finely tuned sensors of signaling output. Their stoichiometry is key to maintaining homeostasis. Therefore, their study and targeting must reflect this dosage effect since such functions are often poorly exposed in gene knock-out disease models, yet they are likely to open novel approaches in translational applications.

Special Seminar

S-02

Cancer heterogeneity and plasticity based on cancer stem cell biology

Author(s)

Hideyuki Saya

Author's affiliation(s)

Division of Gene Regulation, Institute for Advanced Medical Research, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract

For several types of cancer, it is considered that a select subpopulation with stem-cell like properties gives rise to all other cells in the tumor mass. Cancer stem cells (CSCs) are therefore, by definition, a major contributor to tumor heterogeneity. However, CSCs themselves can display both intra- and intertumoral diversity and undergo phenotypic reprogramming in response to environmental cues.

The present study explores the metabolic characteristics of brain tumor stem cells, with a specific focus on their adaptation to nutrient and oxygen availability. We present our findings from an induced cancer stem cell model of glioma, based on orthotopic implantation of murine *Ink4a/Arf* -/- neural stem cells overexpressing HRasV12 into the brains of syngeneic mice. Our results show that brain tumors can contain stem cells with different metabolic characteristics and that this diversity can help survival in conditions of nutrient limitation. Moreover, in a subgroup of tumor stem cells, hypoxia can induce a reversible change of the main metabolic pathway.

In addition, we have recently found that differentiation property is a critical factor for tumorigenic activity of cancer stem cells. Based on our findings, we attempted to establish the transdifferentiation approach for treatment of cancer stem cells by using mouse osteosarcoma stem cell model.

Symposium / Young Investigators' Session

O-01

Parafibromin, a substrate of SHP2, is a transcriptional platform that integrates morphogen signaling pathways

Author(s)

Masanori Hatakeyama, Ippei Kikuchi, Atsushi Takahashi

Author's affiliation(s)

The University of Tokyo, Japan

Abstract

The Wnt, Hedgehog (Hh), and Notch morphogen pathways play essential roles in the development, homeostasis, and pathogenesis of multicellular organisms. During signal transmission in tissues and organs, these pathways often functionally interplay one another for cell fate specification of individual cells. Nevertheless, molecular mechanisms that intracellularly coordinate these signal inputs remain poorly understood. Here, we found that parafibromin, a component of the RNA polymerase II-associated factor (PAF) complex, serves as a nuclear platform/scaffold that intracellularly coordinates signal outputs of the Wnt, Hh, and Notch signaling pathways. We revealed that parafibromin competitively interacts with the Wnt-signal effector β-catenin and the Hh-signal effector Gli1, thereby regulating transactivation of Wnt- and Hh-target genes in a mutually exclusive manner. On the other hand, parafibromin can simultaneously bind to the Notch-signal effector Notch intracellular domain (NICD) and β-catenin, enabling cooperative activation of Notch- and Wnt-target genes in the cell. Furthermore, the transcriptional platform function is strictly regulated by tyrosine phosphorylation status of parafibromin, which is reciprocally regulated by SHP2 tyrosine phosphatase and PTK6 tyrosine kinase. Thus, parafibromin integrates and converts signals conveyed by these morphogen pathways into appropriate transcriptional outputs in a tyrosine phosphorylation/dephosphorylation-regulated manner.

O-02 Invited

Protein phosphatase PP1-NIPP1 limits the DNA-repair capacity

Author(s)

Mathieu Bollen

Author's affiliation(s)

Laboratory of Biosignaling & Therapeutics, University of Leuven, Leuven, Belgium

Abstract

PP1 is a member of the PPP superfamily of protein Ser/Thr phosphatases. It is a ubiquitously expressed enzyme that catalyzes over half of all protein dephosphorylation events in eukaryotic cells. In mammals PP1 interacts with over 200 PP1-interacting proteins (PIPs) that determine when and where the phosphatase acts. One of these PIPs is NIPP1, for nuclear inhibitor of PP1. To study the *in vivo* function of NIPP1 we have generated NIPP1 knockout models. A total NIPP1 knockout in mice is early embryonic lethal. However, the conditional knockout of NIPP1 in liver epithelial cells or skin keratinocytes has no major spontaneous phenotype, except for a moderate expansion of the stem-cell compartment. Strikingly, such NIPP1-deprived cells display a strongly enhanced DNA-repair capacity and a nearly complete resistance to mutagen-induced carcinogenesis. Conversely, the expression of a PP1-NIPP1 fusion in HeLa cells causes replication stress, as illustrated by the appearance of slow and stalled replication forks, and the accumulation of double-strand DNA breaks. Importantly, replication stress was not observed after the expression of PP1-NIPP1 fusions with mutated substrate-binding or PP1-anchoring domains of NIPP1. This strongly suggests that replication stress induced by PP1-NIPP1 stems from the dephosphorylation of FHA ligands by associated PP1. We are currently identifying the relevant substrates. Thus, our data indicate that PP1-NIPP1 limits the DNA-repair capacity.

O-03

Ppp6c deficiency predisposes mouse skin tissue to carcinogenesis

Author(s)

Hiroshi Shima[1,2], Yuki Momoi[1], Honami Ogoh[3], Koreyuki Kurosawa[1,2], Yui Inoue[1], Nobuhiro Tanuma[1,2], Toshio Watanabe[3]

Author's affiliation(s)

[1]Miyagi Cancer Center Research Institute, Japan

[2]Tohoku University School of Medicine, Japan

[3]Nara Women's University, Japan

Abstract

We generated skin keratinocyte-specific Ppp6c conditional knockout mice and performed 2-stage skin carcinogenesis analysis. Ppp6c deficiency induced papilloma formation with DMBA only, and development of those papillomas was significantly accelerated compared to that seen following DMBA/TPA treatment of wild-type mice. NFκB activation either by TNFα or IL-1β was enhanced in Ppp6c-deficient keratinocytes. Overall, we conclude that that Ppp6c deficiency predisposes mice to skin carcinogenesis initiated by DMBA. This is the first report showing that such deficiency promotes tumor formation in mice. Then we asked whether Ppp6c loss acts as a tumor promoter in UVB-induced squamous cell carcinogenesis. Following UVB irradiation, mice with Ppp6c-deficient keratinocytes showed a higher incidence of skin squamous cell carcinoma than did control mice. Time course experiments showed that following UVB irradiation, Ppp6c-deficient keratinocytes upregulated expression of p53, PUMA, BAX, and cleaved caspase-3 proteins. UVB-induced tumors in Ppp6c-deficient keratinocytes exhibited a high frequency of both p53- and γH2AX-positive cells, suggestive of DNA damage. Our analysis suggests that PP6 deficiency underlies molecular events that drive outgrowth of initiated keratinocytes harboring UVB-induced mutated p53. Understanding PP6 function in preventing carcinogen and UV-induced tumorigenesis could suggest strategies to prevent and treat these conditions.

O-04

PTPRZ activity is critical for maintaining oligodendrocyte precursor cells and glioblastoma stem cells

Author(s)

Masaharu Noda[1,2]

Author's affiliation(s)

[1]**National Institute for Basic Biology, Japan**

[2]**The Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI), Japan**

Abstract

Protein tyrosine phosphatase receptor type Z (PTPRZ; human orthologue, PTPRZ1), dephosphorylates p190 RhoGAP, thereby acting as a counterpart of FYN in differentiation of oligodendrocyte precursor cells (OPCs) to oligodendrocytes. PTPRZ isoforms expressed in the CNS are modified with chondroitin sulfate (CS) chains. We found that the expression of pleiotrophin (PTN), an inhibitory ligand of PTPRZ, peaked at P10, corresponding to the onset of myelination during mouse brain development. Advanced or delayed myelination was observed in Ptprz-deficient or Ptn-deficient mice, respectively.

We established NG2 proteoglycan-positive OPC-like cell line, OL1. Upon PTN application, PTPRZ receptor isoforms (PTPRZ-A/B) turned to punctate localization in the plasma membrane, causing inactivation of PTPRZ and oligodendrocyte differentiation. The same effect was observed by the removal of CS chains with chondroitinase ABC, indicating that the CS moiety prevents PTPRZ from spontaneously clustering, and that the positively-charged PTN induces PTPRZ clustering, potentially by neutralizing electrostatic repulsion between negatively-charged CS chains.

A recent single-cell sequencing study of primary human glioblastomas suggested a close association between high expression of PTPRZ1 and cancer stemness. PTPRZ knockdown decreased sphere-forming ability of glioblastoma cells, along with a decrease in the expression of a stem cell marker, SOX2. We recently found a cell-permeable small molecule, NAZ2329, that specifically inhibits both PTPRZ and PTPRG. This compound expectedly induced differentiation of OL1 cells and delayed tumor growth in a xenograft mouse model of C6 glioblastoma cells.

O-05 Invited

Control of Lymphocytes by Protein Phosphatase-6 and SAPS1

Author(s)

David L. Brautigan

Author's affiliation(s)

Center for Cell Signaling, Department of Microbiology, Immunology & Cancer Biology. University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

Abstract

Protein phosphatase-6 (PP6) is one member of the PPP protein Ser/Thr phosphatase family, conserved as an essential gene among eukaryotes starting with Sit4 in yeast. PP6 is distinct from its closest PPP relatives PP2A and PP4, because of specific association with conserved regulatory subunits called SAPS (*Sit4-Associated Proteins*). SAPS1 and PP6 participate in signaling that links TNFα to NF-κB and enhance the stability of Iκ-Bε. We discovered by proteomics that SAPS1 associates with one of three ANKRD (Ankyrin-repeat domain) subunits to form trimeric PP6 holoenzymes. SAPS1 also co-immunoprecipitates with DNA-PK (DNA-dependent protein kinase) and is required for DNA-PK activation in response to irradiation. We have produced SAPS1 deficient mice that display accelerated lethality in response to whole body irradiation.

We examined lymphocyte development in these *SAPS1*$^{-/-}$ mice. There were no differences in T or B cells in the primary lymphoid organs or in the mature B or T cells in the spleen or blood of SAPS1 deficient mice compared to control mice, however there was an increase in eosinophils. Eosinophilia is often associated with type 2 immune responses and we discovered a huge increase in serum IgE in SAPS1 deficient mice, as well as an increase in CD4 T cells producing IL-4. Our hypothesis is that SAPS1/PP6 constrains CD4 T-helper 2 (Th2) cells from inappropriate Th2 differentiation. More recent results examined SAPS1/PP6-dependent changes in intracellular signaling of CD4+ T cells from SAPS1 deficient mice, based on changes in gene expression and proteomics.

O-06

A novel mechanism involving SHP-1 for selective suppression of B cells reactive to Sm/RNP, a lupus-related self-antigen

Author(s)

Chizuru Akatsu[1], Kenro Shinagawa[2], Nobutaka Numoto[2], Zhihong Liu[1], Mohammad Aslam[1], Nobutoshi Ito[2], Takeshi Tsubata[1]

Author's affiliation(s)

[1]Department of Immunology and [2]Department of Structural Biology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Abstract

B cell specific SHP-1 knock-out causes lupus-like disease. CD72, a B cell inhibitory receptor, contains a C-type lectin-like domain (CTLD) in the extracellular part, and an SHP-1-recruiting ITIM in the cytoplasmic region. CD72 polymorphism is associated with lupus in both human and mice, and CD72-deficinet mice spontaneously develop lupus-like disease. Thus, SHP-1 appears to suppress development of lupus by mediating signal suppression induced by CD72. However, little is known about how CD72 regulates development of lupus. Here we showed that CD72 CTLD specifically recognizes Sm/RNP, a nuclear self-antigen corresponding to anti-Sm/RNP antibody crucial in lupus. The lupus-susceptible allelic form CD72c bound to Sm/RNP with lower affinity than lupus-resistant CD72a probably due to presence of negatively charged patch at the putative ligand binding region in CD72c revealed by crystallography and homology modeling. We further showed that CD72 negatively regulates BCR signaling and B cell activation induced by Sm/RNP but not other antigens. Finally, immunization of Sm/RNP induced production of anti-Sm/RNP antibody in CD72-difficient but not sufficient mice. These results clearly demonstrate that CD72 inhibits B cell response to Sm/RNP thereby suppressing production of pathogenic autoantibody to Sm/RNP. Thus, CD72 prevents development of lupus by bridging SHP-1 with the lupus self-antigen Sm/RNP.

O-07

Human hemato-lymphoid system development in human cytokine knock-in mice engrafted with adult donor-derived CD34+ cells

Author(s)

Yasuyuki Saito[1,2], Takashi Matozaki[1], Richard A. Flavell[3], Markus G. Manz[2]

Author's affiliation(s)

[1]Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

[2]University Hospital and University of Zurich, Switzerland

[3]Yale University, USA

Abstract

Transplantation of human CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells into immunodeficient mice constitutes a human hemato-lymphoid system. This model is called as a humanized mouse model and holds great promise for studying human health and diseases in vivo. In the model, interaction of human CD47 with signal regulatory protein α (SIRPα) on mouse macrophages is thought to be critical for elimination of human cells through activation of protein tyrosine phosphatase SHP-1. We previously demonstrated that expression of human SIRPA transgene in immunodeficient mice substantially improved human cell engraftment. However, the development of human innate immune cells, including myeloid cells and NK cells, particularly from adult donor-derived CD34+ cells, has not been supported in the models. Here we generated the novel Rag2-/-Il2rg-/- (RG) immune-deficient strain, named MISTRG or MSTRG, in which human homologues of M-CSF, TPO, with or without IL-3/GM-CSF were inserted in addition to the expression of human SIRPA transgene. We transplanted adult donor-derived CD34+ cells into sublethally irradiated MISTRG and MITRG mice. These mice supported higher engraftment of human CD45+ hematopoietic cells in both lymphoid and non-lymphoid organs compared with control NOD/Scid Il2rg-/- or RG SIRPA transgenic mice 10-16 weeks after transplantation. Moreover, these mice displayed the development of human myeloid cells and NK cells in various organs in vivo. Furthermore, the development of mature lymphoid cells was also supported in the model. Thus, this novel humanized mouse model might enable us to study (patho-) physiology of the human hematopoietic and immune systems that are derived from individual patients in vivo.

O-08

The roles of PTPROt in chronic lymphocytic leukemia

Author(s)

Ari Elson[1], Jean Wakim[1], Esther Arman[1], Shirly Becker-Herman[2], Matthias P. Kramer[2], Idit Shachar[2]

Author's affiliation(s)

[1]Departments of Molecular Genetics and [2]Immunology, The Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel

Abstract

The hematopoietic tyrosine phosphatase PTPROt is a putative tumor suppressor in B cell chronic lymphocytic leukemia (CLL), where its expression is reduced. In order to examine the role of PTPROt in CLL we abrogated expression of PTPROt in mice and followed progression of CLL in them. Unexpectedly, complete loss of PTPROt delayed disease detection and progression and lengthened survival, indicating that PTPROt fulfills a novel tumor-promoting role in CLL. PTPROt-deficient tumor cells exhibited reduced B-cell receptor (BCR) signaling and increased apoptosis and autophagy. Inhibition of BCR/Src family kinases (SFK) in CLL cells induced apoptosis in a dose-dependent manner, indicating these events are linked causally. Complete loss of PTPROt thus reduces SFK activity, leading to reduced BCR signaling and reduced tumor cell survival, in agreement with the weakened CLL phenotype of PTPROt-deficient mice. These findings uncover non-redundant, cell-autonomous roles for PTPROt in support of BCR signaling and survival of CLL cells. In contrast, loss of only one Ptpro allele induced the opposite phenotype - earlier detection and progression of CLL and reduced mouse survival, consistent with the putative tumor suppressing role of PTPROt. Tumor cells from mice lacking one Ptprot allele exhibited normal BCR signaling and cell death, suggesting that their more aggressive disease is associated with its earlier initiation or dissemination. PTPROt thus functions in CLL as an obligate haploinsufficient tumor suppressor, a class of gene products whose expression levels determine their functions as tumor promoters or tumor suppressors. Partial loss of PTPROt generates the strongest disease phenotype, suggesting that its intermediate expression levels in CLL in humans are selected for.

O-09

PP6 and alpha4 regulate the apoptosis of immature B cells induced by BCR crosslinking

Author(s)

Seiji Inui[1], Kano Tanabe[2]

Author's affiliation(s)

[1]Kumamoto University, Japan

[2]Kumamoto Health Science University, Japan

Abstract

BCR crosslinking induces apoptosis in immature B cells. The mechanism of apoptosis-induction was investigated with an immature B cell line WEHI-231. An apoptosis inhibiting molecule Bcl-xL was phosphorylated at Ser62 and decreased by ubiquitination upon BCR crosslinking. This reduction of Bcl-xL was enhanced by a phosphatase inhibitor oadaic acid. JNK phosphorylated the Ser62 of Bcl-xL and PP6 inhibited this phosphorylation. JNK phosphorylated Bcl-xL when co-transfected to 293T cells. A phosphatase regulator, alpha4 associates with PP2Ac and PP6c and regulates the function of phosphatases. Alpha4 associated with both JNK and PP6 and enhanced the phosphorylation of Bcl-xL induced by JNK in 293T cells. Dominant negative form of alpha4 was prepared and transfected into WEHI231 cells. WEHI-231 cells expressing dominant negative form of alpha4 showed stronger resistance to apoptosis induced by BCR crosslinking. These results suggest that PP6 and alpha4 regulate the apoptosis of immature B cells induced by BCR crosslinking.

O-10 Invited

Multiple Roles for eIF2alpha Phosphatases in the Unfolded Stress Response

Author(s)

Shirish Shenolikar

Author's affiliation(s)

Duke-NUS Medical School, Singapore and Duke University, USA

Abstract

Transient repression of mRNA translation is a universal response of all eukaryotic cells to perturbations in their metabolic or growth environment. This "integrated stress response" temporarily slows general protein synthesis and allows cells to redirect their efforts towards translating mRNAs encoding stress response proteins that are required to overcome the "stress". Failure to execute this complex translational and transcriptional response triggers cell death and likely contributes to a wide variety of chronic human diseases. The repression of global mRNA translation is mediated via the phosphorylation of a single serine-51 on the eukaryotic initiation factor, eIF2α. Subsequently, the transcriptional and translational upregulation of GADD34 (Growth Arrest- and DNA Damage-induced transcript 34), a regulator of protein phosphatase-1 (PP1), assembles an eIF2α phosphatase that restores general protein synthesis. Cells also express another eIF2α phosphatase, containing the regulatory subunit, CReP (constitutive repressor of eIF2α phosphorylation). This presentation will review our current understanding of the distinct roles of GADD34- and CReP-containing eIF2α phosphatases in the control of transcritome and translatome in unstressed cells and in stressed cells experiencing the unfolded protein response. The data highlight some of the challenges and opportunities in therapeutic targeting of eIF2α phosphatases with small molecules to treat diabetes, cancer and neurodegenerative disorders.

O-11

Characterization of a Gtr/Rag-independent and glutamine-responsive TORC1 activation mechanism in yeast

Author(s)

Mirai Tanigawa, Tatsuya Maeda

Author's affiliation(s)

Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo, Japan

Abstract

Evolutionary-conserved TOR complex 1 (TORC1) responds to nutrients, especially amino acids, to activate cell growth. In yeast Saccharomyces cerevisiae, various nitrogen sources activate TORC1 with different efficiencies although the mechanism remains elusive. It was reported that leucine activates TORC1 via the heterodimer of the small GTPases Gtr1 and Gtr2, the orthologs of the mammalian Rag GTPases. More recently, an alternative Gtr-independent mechanism that may respond to glutamine was reported to activate TORC1. The molecular detail of the alternative mechanism is unknown although PI(3)P-binding FYVE domain-containing Pib2 is suggested to participate. In studying the nutrient-responsive TORC1 activation mechanism, the lack of an in vitro assay hinders associating particular nutrient compounds with the TORC1 activation status, as nutrients are continuously metabolized and the metabolites are interconverted in vivo. We developed a TORC1 kinase assay that reproduces, to our knowledge for the first time, the nutrient-responsive TORC1 activation in vitro. Among the amino acids tested, only glutamine, and perhaps cysteine, showed ability to activate TORC1 in this assay. The glutamine-responsiveness in the assay system was independent of the Gtr-mediated mechanism, and dependent on the Vps34 PI3 kinase and PI(3)P-binding FYVE domain-containing Pib2. These results suggest that our in vitro TORC1 kinase assay recapitulates the Gtr-independent and glutamine-responsive TORC1 activation mechanism that involves Pib2 recruited onto the vacuolar membrane via PI(3)P produced by Vps34.

O-12

Mitochondrial stress sensing and cellular response

Author(s)

Kohsuke Takeda

Author's affiliation(s)

Nagasaki University, Japan

Abstract

To respond properly to cellular stress, it is crucial that all organelles within a cell cooperatively function. Among them, mitochondria have been regarded as central organelles in cellular stress response because they, not only act as ATP-generating powerhouses to support cell survival, but also are involved in apoptosis execution. More recently, importance of mitochondria as central regulators of metabolism, such as carbohydrate, lipid and amino acid metabolism, has been re-recognized. Thus, mitochondria appear to play important roles in cellular stress response through the "fine-tuning" of various cellular functions beyond their roles in the alternative decision between death and survival. We have been focusing on phosphoglycerate mutase family member 5 (PGAM5), which we believe senses mitochondrial dysfunction and mediates appropriate signals to other organelles and molecules to regulate cellular response to mitochondrial stress. PGAM5 is a new type of protein phosphatase that exists in the inner mitochondrial membrane through its N-terminal transmembrane (TM) domain and is cleaved within the TM domain in response to the loss of mitochondrial membrane potential. We recently found the conditions under which cleaved PGAM5 was released from mitochondria and showed that the released PGAM5 distributed in the cytosol and nucleus. Interestingly, cytosolic PGAM5 regulated stabilization of microtubules, and nuclear PGAM5 interacted with and regulated SRm160/SRRM1, a nuclear protein that regulates processing and transport of mRNA. These results suggest the role of PGAM5 as a signaling intermediate between mitochondrial stress and cellular response to it.

O-13

Neural specific RNA-binding proteins grasp the translation regulatory networks

Author(s)

Tohsinobu Fujiwara

Author's affiliation(s)

Laboratory of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Japan

Abstract

Vital roles of RNA-binding proteins (RBPs) have emerged for posttranscriptional gene regulation in neurons. The neuronal Hu protein family represents such RBPs and targets several mRNAs containing adenine/uridine-rich elements. Nevertheless, little is known about the mode of involvement of Hu proteins in neuronal differentiation. HuD is one member of the neuronal Hu family of proteins and promotes neuronal differentiation.

We have previously shown that HuD enhances cap-dependent translation in a eIF4A- and poly(A)-dependent manner1. We have also shown that the stimulatory effect of HuD on neurite outgrowth in PC12 cells depends on the interaction of HuD with eIF4A- and poly(A)[1]. Recently, we show that miRISC promotes the release of both eIF4AI and eIF4AII from the target mRNA before dissociation of eIF4E and eIF4G and demonstrate that this is independent of deadenylation. Strikingly, both, the miRISC-induced release of eIF4A I and II from target mRNA and the miRISC-induced inhibition of cap-dependent translation can be counteracted by the RNA binding protein HuD via a direct interaction of HuD with eIF4A[2]. We further explored the underlying molecular interactions and found that RNA-bound HuD directly and specifically interacts with phosphorylated Akt1, and this interaction is required for HuD-induced neurite outgrowth in PC12 cells[3]. Here we show that phosphorylated Akt1 is recruited in a HuD- dependent manner into the cap-binding complex. We also observe that this leads to increased levels of phosphorylated eIF4B within the cap-binding complex suggesting that eIF4B phosphorylation is key for the control of translation via HuD. To address this hypothesis, we are currently performing in vitro translation assays using HeLa cell extracts that are depleted of eIF4B. The status of these experiments will be discussed.

[1]Fujiwara et al., Mol Cell 36, 1007-1017 (2009)

[2]Fujiwara et al., Mol Cell 56, 79-89 (2014)

[3]Fujiwara et al., Nucleic Acids Res. 40, 1944-1953 (2011)

O-14

Two bistable switches of cell division generated by kinase/phosphatase antagonism

Author(s)

Satoru Mochida[1], Scott Rata[2], Hirotsugu Hino[1], Takeharu Nagai[3], Bela Novak[2]

Author's affiliation(s)

[1]Kumamoto University, Japan

[2]Oxford University, U.K.

[3]Osaka University, Japan,

Abstract

The abrupt and irreversible transition from interphase to M phase is essential to separate DNA replication from chromosome segregation. This transition requires the switch-like phosphorylation of hundreds of proteins by cyclin-dependent kinase 1 (Cdk1):cyclin B (CycB) complex. Previous studies have ascribed these switch-like phosphorylations to the auto-activation of Cdk1:CycB through the removal of inhibitory phosphorylations on Cdk1-Tyr15. Here, we surprisingly find that Cdk1 auto-activation is dispensable for irreversible, switch-like mitotic entry due to a second mechanism, whereby Cdk1:CycB inhibits its counteracting phosphatase PP2A:B55. We show that the PP2A:B55-inhibiting Greatwall(Gwl)-Endosulfine(ENSA) pathway is both necessary and sufficient for full, switch-like phosphorylations of mitotic substrates. Using purified components of the Gwl-ENSA pathway in a reconstituted system, we find a sharp Cdk1 threshold for phosphorylation of a luminescent mitotic substrate. The Cdk1 threshold to induce mitotic phosphorylation is distinctly higher than the Cdk1 threshold required to maintain these phosphorylations - evidence for bistability. A combination of mathematical modeling and synthetic biological approaches show that the bistable behavior of the Gwl-ENSA pathway emerges from its mutual antagonism with PP2A:B55. Our results demonstrate that two complementary, functionally-redundant bistable mechanisms provide a robust solution for irreversible and switch-like mitotic entry.

O-15

Molecular mechanisms for the upregulation of Cav3.2 T-type calcium channels involved in neuropathic pain

Author(s)

Shiori Tomita, Fumiko Sekiguchi, Maho Tsubota, Atsufumi Kawabata

Author's affiliation(s)

Laboratory Pharmacology and Pathophysiology, Faculity Pharmacy, Kindai Univercity, Japan

Abstract

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy is one of the most common neurologic complications experienced by cancer patients receiving anti-cancer drugs. We have reported that Cav3.2 contributes to neuropathic pain caused by repetitive administration of paclitaxcel, an anti-cancer drug, and L5 spinal nerve cutting (L5SNC) in rats. In the present study, we analyzed the molecular mechanisms by which Cav3.2 participates in the neuropathic pain after L5SNC in rats. The mechanical nociceptive threshold significantly decreased on days 6-9 (early phase) and reached a bottom level on days 14-15 (persistent phase) after L5SNC. In both early and persistent phases, protein levels of Cav3.2 and early growth response 1 (Egr-1), known to transcriptionally promote Cav3.2 expression, were upregulated in the dorsal root ganglion (DRG) at an L4 level. On the other hand, ubiquitin specific protease 5 (USP5), known to suppress ubiquitination and proteasomal degradation of Cav3.2, was upregulated in the persistent, but not early, phases. Knockdown of Egr-1, but not USP5, in DRG suppressed the hyperalgesia and Cav3.2 upregulation in the early phase. On the other hand, knockdown of either Egr-1 or USP5 suppressed the hyperalgesia and Cav3.2 upregulation in the persistent phase. These results suggest that L5SNC-indued neuropathy involves the Egr-1-dependent transcriptional upregulation and/or USP5-mediated protection from proteasomal degradation of Cav3.2 in the sensory neurons at an L4 level. Thus, Cav3.2 plays a critical role in the neuropathic pain, and is considered a promising therapeutic target for neuropathic pain, possibly including chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

O-16

Targeting HMGB1 and its downstream molecules for treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy

Author(s)

Maho Tsubota[1], Ryotaro Fukuda[1], Takaya Miyazaki[1], Risa Domoto[1], Natsuki Kamitani[1], Takeshi Nishida[1,2], Fumiko Sekiguchi[1], Hiroyasu Ishikura[2], Masahiro Nishibori[3], Atsufumi Kawabata[1]

Author's affiliation(s)

[1]Laboratory of Pharmacology and Pathophysiology, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Japan; [2]Division of Emergency and Critical Care Medicine, Fukuoka University, Japan; [3]Department of Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine, Japan

Abstract

High mobility group box 1 (HMGB1), a nuclear protein, is passively released from necrotic cells or actively secreted by macrophages, and promotes inflammation or pain signaling by targeting multiple molecules including RAGE, TLR4 and CXCR4. We have demonstrated the involvement of macrophage-derived HMGB1 in the neuropathic pain induced by paclitaxel and vincristine, anti-cancer drugs. Here we asked if HMGB1 and its downstream molecules participate in the oxaliplatin-induced neuropathy. Oxaliplatin treatment decreased the mechanical nociceptive threshold, as assessed by von Frey test, an effect prevented by pretreatment with an anti-HMGB1 neutralizing antibody or recombinant human soluble thrombomodulin capable of inactivating HMGB1. Antagonists of RAGE, TLR4 or CXCR4 also suppressed the oxaliplatin-induced allodynia. On the other hand, liposomal clodronate that depletes macrophages, minocycline, an inhibitor of macrophage/microglia, or ethyl pyruvate, known to inhibit the release of HMGB1 from macrophages, did not affect the oxaliplatin-induced allodynia. Immunostaining showed no increase in the number of macrophages in the sciatic nerve after oxaliplatin treatment. In macrophage-like RAW264.7 cells, paclitaxel or vincristine, but not oxaliplatin, caused the release of HMGB. These data strongly suggest that HMGB1 derived from cells other than macrophages contributes to the oxaliplatin-induced neuropathic pain through the activation of RAGE, TLR4 or CXCR4. Apart from some distinct mechanisms with different anti-cancer drugs, we propose that HMGB1 and its downstream molecules could be therapeutic targets for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

O-17

Sulfonic acid formation of the active-site cysteine directs ubiquitin proteasome system-mediated degradation of myocardial protein tyrosine phosphatases

Author(s)

Chun-Yi Yang[1,2], **Tzu-Ching Meng**[1,2]

Author's affiliation(s)

[1]**Institute of Biochemical Sciences, National Taiwan University, Taipei, Taiwan**
[2]**Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica, Taipei, Taiwan**

Abstract

Protein oxidation is a natural consequence of aerobic metabolism in cells. However, oxidative modification of amino acids may lead to loss of protein function. Such unwanted protein should be removed through intrinsic machinery, presumably mediated by degradation pathways which act to maintain the quality control of cellular proteins. One such removable protein might be induced by oxidation on cysteine (Cys) residues with a low pKa characteristic. However, to date it remains unclear whether irreversible Cys oxidation, if happens under pathophysiological conditions, can drive degradation of the targeted protein. In the present study, we have demonstrated that protein tyrosine phosphatases (PTPs) including PTP1B are constitutively oxidized to the sulfonic acid state (Cys-SO3H) in normal cardiomyocytes. We examined whether such highly oxidized PTPs are undergoing ubiquitin proteasome system (UPS)-mediated degradation. Interestingly, in the presence of proteasome inhibitors, we showed that proteolysis of PTP1B was inhibited. Irreversible oxidation of the active-site Cys215 was essential for degradation of PTP1B through the UPS pathway in cardiomyocytes. We further demonstrated the underlying mechanism of stepwise Cys215 oxidation followed by ubiquitination of PTP1B using an in vitro assay. Our findings thus provide new insights into a process through which Cys oxidation directs myocardial protein turnover via UPS-mediated degradation. Identification of a specific E3 ligase that targets sulfonic acid-modified PTP1B for ubiquitination is now under study.

O-18

Overexpression of HIF-1alpha is involved with melphalan-resistance in multiple myeloma cells

Author(s)

Masanobu Tsubaki, Tomoya Takeda, Toshiki Kino, Yoshika Tomonari, Shinichiro Fujimoto, Shozo Nishida

Author's affiliation(s)

Kindai University, Japan

Abstract

<Purpose> The acquisition of anti-cancer drug resistance is a major limitation of chemotherapy for multiple myeloma (MM) and it is thus important to identify the mechanisms by which MM cells develop such drug resistance. Our previous study showed that melphalan-resistance involves the overexpression of MDR1 and Survivin, and decreasing Bim expression in melphalan-resistant RPMI8226/L-PAM cells. However, the underlying mechanism of melphalan-resistance remains unclear. In this study, we investigated the mechanism of melphalan-resistance in RPMI8226/L-PAM cells.

<Methods> Cell viability was assessed by the trypan blue dye method. Signal molecules were determined by western blots.

<Results> We found that RPMI8226/L-PAM cells exhibit increased levels of HIF-1alpha expression between RPMI8226/L-PAM cells and their melphalan-susceptible counterparts. In addition, the inhibition of HIF-1alpha by inhibitors reversed the drug-resistance of RPMI8226/L-PAM cells via the suppressed the MDR1 and Survivin expression, and enhanced expression of Bim.

<Discussion> These results indicate that enhanced the expression of MDR1 and Survivin, and decreasing Bim expression via the HIF-1alpha plays a critical role in melphalan resistance in RPMI8226/L-PAM cells. Our findings suggest that HIF-1alpha inhibitors are potentially useful as anti-MDR agents for the treatment of melphalan-resistant MM.

O-19

FGFR gene alterations in lung squamous cell carcinoma are potential targets for the multikinase inhibitor nintedanib

Author(s)

Kazuko Sakai[1], Masaaki Hibi[1], Hiroyasu Kaneda[1], Junko Tanizaki[1], Yosuke Togashi[1], Masato Terashima[1], Marco Antonio De Velasco[1], Yoshihiko Fujita[1], Eri Banno[1], Yu Nakamura[1], Masayuki Takeda[1], Akihiko Ito[1], Tetsuya Mitsudomi[1], Kazuhiko Nakagawa[1], Isamu Okamoto[2], Kazuto Nishio[1]

Author's affiliation(s)

[1]Kindai University Faculty of Medicine, Japan

[2]Kyushu University Hospital, Japan

Abstract

Fibroblast growth factor receptor (FGFR) gene alterations are relatively frequent in lung squamous cell carcinoma (LSCC) and are a potential targets for therapy with FGFR inhibitors. However, little is known regarding the clinicopathologic features associated with FGFR alterations. The angiokinase inhibitor nintedanib has shown promising activity in clinical trials for non–small cell lung cancer. We have now applied next-generation sequencing (NGS) to characterize FGFR alterations in LSCC patients as well as examined the antitumor activity of nintedanib in LSCC cell lines positive for FGFR1 copy number gain (CNG). The effects of nintedanib on the proliferation of and FGFR signaling in LSCC cell lines were examined in vitro, and its effects on tumor formation were examined in vivo. A total of 75 clinical LSCC specimens were screened for FGFR alterations by NGS. Nintedanib inhibited the proliferation of FGFR1 CNG positive LSCC cell lines in association with attenuation of the FGFR1-ERK signaling pathway in vitro and in vivo. FGFR1 CNG (10.7%), FGFR1 mutation (2.7%), FGFR2 mutation (2.7%), FGFR4 mutation (5.3%), and FGFR3 fusion (1.3%) were detected in LSCC specimens by NGS. Clinicopathologic features did not differ between LSCC patients positive or negative for FGFR alterations. However, among the 36 patients with disease recurrence after surgery, prognosis was significantly worse for those harboring FGFR alterations. Screening for FGFR alterations by NGS warrants further study as a means to identify patients with LSCC recurrence after surgery who might benefit from nintedanib therapy.

O-20

Antiepileptic drug use is associated with a decreased risk of cancer: Data mining of spontaneous reporting and claims

Author(s)

Mai Fujimoto, Haruka Motomura, Kouichi Hosomi, Mitsutaka Takada

Author's affiliation(s)

Kindai University, Japan

Abstract

<Background> Voltage-gated sodium channels (VGSCs) are drug targets for the treatment of epilepsy. Recently, a decreased risk of cancer associated with VGSC-inhibiting drugs has become a research focus of much interest. The purpose of this study was to test the hypothesis that the use of sodium channel-blocking AEDs are inversely associated with cancer, using different methodologies, algorithms, and databases.

<Material and methods> A total of 65,146,507 drug-reaction pairs were downloaded from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. The reporting odds ratio (ROR) and information component (IC) were used to detect an inverse association between AEDs and cancer. Upper limits of the 95% confidence interval (CI) of < 1 and < 0 for the ROR and IC, respectively, signified inverse associations. Furthermore, using a claims database, which contains 1.2 million insured persons, an event sequence symmetry analysis was performed to identify an inverse association between AEDs and cancer. The upper limit of the 95% CI of adjusted sequence ratio < 1 signified an inverse association.

<Results and Conclusions> Significant inverse associations were found between AEDs and various cancers, including colorectal cancer, lung cancer, gastric cancer, and hematological malignancies. Positive associations between AEDs and cancer were not found. The present study used multiple approaches involving different methodologies, algorithms, and databases to clearly demonstrate an inverse association between sodium channel-blocking AED use and the risk of cancer. These findings suggest that sodium channel-blocking AEDs are potential anticancer drug candidates.

O-21 Invited

Roles of protein phosphatases in cell polarity control

Author(s)

Takashi Toda

Author's affiliation(s)

Hiroshima Research Center for Healthy Aging (HiHA), Department of Molecular Biotechnology, Graduate School of Advanced Sciences of Matter, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Abstract

A molecular understanding of how cells define their own morphology in a spatiotemporal manner is one of the fundamental issues in biology and medical science. Rod shaped fission yeast *Schizosaccharomyces pombe* cells are highly polarised; cells grow only from cell tips with constant width. Interestingly, during G2 phase of the cell cycle, cells undergo a drastic polarity transition from monopolar to bipolar growth. This regulatory point is referred to as NETO, New-End-Take-Off.

We have identified Calcineurin (PP2B), and Casein kinase 1γ (Cki3) as critical determinants of NETO timing. Upon activation of the DNA replication checkpoint, a condition to delay NETO, *cki3*- or calcineurin mutant cells commit NETO prematurely. Intriguingly, *cki3* cells exhibit premature NETO even under unperturbed conditions. By contrast, PP1 is required for the execution of NETO. Subsequent analyses indicate that the kelch-repeat containing polarity factor Tea1 and the microtubule-associated protein Tip1 (CLIP170) are downstream factors, whose phosphorylation and dephosphorylation play a decisive role in NETO timing. In this talk, I will present our recent results in growth polarity control in fission yeast and discuss the general significance of these findings.

Kume K, Koyano T, Kanai M, Toda T, Hirata D (2011) Calcineurin ensures a link between the DNA replication checkpoint and microtubule-dependent polarized growth. Nat Cell Biol 13: 234-242.

Koyano T, Konishi M, Martin SG, Ohya Y, Hirata D, Toda T, Kume K (2015) Casein kinase 1γ ensures monopolar growth polarity under incomplete DNA replication downstream of Cds1 and calcineurin in fission yeast. Mol Cell Biol 35: 1533-1542.

Koyano T, Barnouin K, Snijders AP, Kume K, Hirata D, Toda T (2015) Casein kinase 1γ acts as a molecular switch for cell polarization through phosphorylation of the polarity factor Tea1 in fission yeast. Genes Cells 20: 1046–1058.

O-22 Invited

Identifying the human calcineurin signaling network

Author(s)

Martha S Cyert[1], Callie Wigington[1], Jagoree Roy[1], Nikhil Damle[1], Huy Ngyuen[2], Kurt Thorn[2], Polly Fordyce[3], Ylva Ivarsson[4], and Norman Davey[5]

Author's affiliation(s)

[1]Department of Biology, Stanford University, Stanford, CA, USA [2]Department of Biochemistry and Biophysics, UCSF, San Francisco, CA, USA [3]Departments of Bioengineering and Genetics, Stanford University, Stanford, CA, USA [4]Department of Chemistry - BMC, Uppsala University, Sweden [5]Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Sciences, University College Dublin, Ireland

Abstract

Systems-level analyses of phosphorylation-based signaling networks has transformed our understanding of kinase function, but knowledge of phosphatase signaling has lagged behind, primarily because global approaches to identify phosphatase substrates are lacking. Calcineurin, the conserved Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein phosphatase and target of immunosuppressants, FK506 and Cyclosporin A, is ubiquitously expressed, and critically regulates Ca^{2+}-dependent processes in the immune system, heart, and brain. However, in the literature only ~30 human substrates are currently attributed to calcineurin.

We are using novel experimental and computational approaches to identify human proteins that contain "PxIxIT" and "LxVP" sequences. Calcineurin specifically recognizes its targets by binding to these short linear motifs (SLiMs), which occur preferentially in intrinsically disordered domains, and are challenging to identify due to sequence degeneracy and low affinity for calcineurin. Proteome peptide Phage Display (ProP-PD) was used to identify calcineurin-binding sequences of the PxIxIT and LxVP types experimentally from predicted disordered regions of the human proteome. These sequences directly identify novel and known calcineurin targets, and provide a large set of calcineurin-binding peptides for robust computational prediction of novel PxIxIT and LxVP-containing proteins in the human proteome. We also characterized the amino acid preference at each position of the PxIxIT and LxVP motifs using a novel technology that employs microfluidically-produced, spectraly-encoded beads, on which peptides are synthesized. Beads containing 96 distinct peptides, each with a unique spectral code, were incubated with calcineurin in a single volume and imaged to determine the amount of calcineurin that binds to each peptide.

Novel calcineurin-binding sequences that are identified either experimentally or computationally are validated using a high throughput calcineurin-binding assay, and their parent proteins tested for interaction with calcineurin in HEK-293 cells. These studies are identifying many new candidate substrates for calcineurin that include ion channels, kinases, transcription factors and receptors, and reveal new points of cross-talk between calcineurin and other signaling pathways in human cells. Furthermore, these approaches can be broadly applied to systematic characterization of any SLiM-based signaling network.

O-23 Invited

PTPRT is a tumor suppressor that regulates intestinal stem cell proliferation

Author(s)

Zhenghe Wang

Author's affiliation(s)

Department of Genetics and Case Comprehensive Cancer Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH 44122, USA

Abstract

Protein tyrosine phosphatase receptor-type T (PTPRT) is frequently mutated in a variety of human cancers including colon cancer. We demonstrated that PRPRT normally functions as a tumor suppressor using three different colon tumor models: (1) PTPRT knockout mice are highly susceptible to carcinogen azoxymethane-induced colon tumor; (2) PTPRT knockout increase incidence of AOM-DSS-induced colon tumors; and (3) PTPRT knockout increase the size of colon tumors in the Apc^{min} mouse genetic background. Recently, intestinal stem cells marked by Lgr5 are shown to be potential cell original of colon cancers. Interestingly, we found that Lgr5+ intestinal stem cells in PTPRT knockout mice are more proliferative than in the wild-type (WT) mice. Using a phospho-proteomics approach, we identified and validated STAT3 as a direct substrate of PTPRT. Moreover, phospho-STAT3 is up-regulated in the intestinal crypts of PTPRT knockout mice compare to WT mice. These studies suggest that PTPRT-regulated STAT3 signaling pathway that plays important roles in intestinal homeostasis and colorectal tumorigenesis.

O-24 Invited

Epigenetic Regulation by Notch Signaling in Glioma

Author(s)

Yutaka Kondo

Author's affiliation(s)

Dept. of Epigenomics, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

Abstract

In the neural stem cell, the Notch signaling pathway plays a dominant role in inhibiting differentiation through the activities of its downstream effectors, such as Hairy and enhancer of split 1/5 (Hes1/5), which repress the implementation of neurogenic programs. In the context of glioma tumorigenesis, Notch signaling has been shown to promote glioma stem cell (GSC) self-renewal and to suppress GSC differentiation. However, the mechanism by which Notch signaling and its downstream effectors maintains the stemness properties of GSCs through the function of a certain set of genes, such as SOX2, MYC and Nestin, remains unresolved. Here, we found that a specific Notch-regulated long non-coding RNA, TUG1, the expression of which is regulated by the Notch signaling pathway, was highly expressed in GSCs. TUG1 coordinately promotes self-renewal by sponging miR-145 in the cytoplasm and recruiting polycomb to repress differentiation genes by locus-specific methylation of histone H3K27 via YY1 binding activity in the nucleus. Furthermore, we developed new antisense oligonucleotides targeting TUG1 coupled with a potent drug delivery system, which can be used intravenously to provide efficient and selective delivery to glioma cells at sufficient concentrations to acquire anti-tumor effects. Our observations indicate that Notch-directed TUG1 is an effective epigenetic modulator that regulates the cancer stem cell population.

O-25

Modest attenuation of DNA damage repair delays therapy-related cancer in mouse model

Author(s)

Kit I Tong[1], Kazushige Ota[2], Akiyoshi Komuro[2], Takeshi Ueda[2], Akihiko Ito[3], Anne C. Koch[1,4], Hitoshi Okada[2]

Author's affiliation(s)

[1]The Campbell Family Institute for Breast Cancer Research, Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Canada

[2]Dept of Biochemistry, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

[3]Dept of Pathology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

[4]Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Canada

Abstract

Therapy-related myeloid neoplasms (t-MNs) including therapy-related myelodysplastic syndrome (t-MDS) and acute myeloid leukemia (t-AML) are serious complications for patients who received the treatment with ionizing radiation (IR) or DNA damaging agents. At present there is no active medical intervention available to reduce the risk of t-MNs. In addition, mouse models showing delay of t-MNs have not been described. We found that inactivation of the APLF-mediated non-homologous enjoining (NHEJ) pathway in mice moderately attenuated DNA damage repair and, unexpectedly, hampered t-MNs after exposure to IR. Systemic treatment of mice with IR showed increased p53-dependent cell death, fewer chromosomal translocations, and a delay in malignancy-induced mortality. Simultaneous inactivation of p53 abrogated IR-induced cell death and the benefit of impaired DNA repair on mortality. We therefore conclude that the classical NHEJ pathway plays a crucial role in producing genomic abnormalities when a number of DSBs are induced by IR. Manipulation of the efficiency in DNA damage repair may have potential in intervening the development of t-MNs.

O-26 Invited

A Surprising Role for PTP1B in Breast Cancer

Author(s)

Benjamin G. Neel

Author's affiliation(s)

Perlmutter Cancer Center, NYU-Langone Medical Center, NY, NY.

Abstract

Deletion of *Ptpn1*, which encodes Protein-Tyrosine Phosphatase-1B (PTP1B), delays the onset of *Her2/Neu*-driven breast cancers in mice, but the underlying mechanism(s) has been controversial. The role of PTP1B in *HER2*+ human breast cancer also is unresolved. We found that, unexpectedly, PTP1B protects *HER2*+ breast cancer (BC) cell lines and tumors from hypoxia-induced death. Although there was no consistent effect of *PTPN1* depletion or PTP1B inhibition on growth factor signaling or proliferation of *HER2*+ BC cells *in vitro*, PTP1B-deficient *HER2*+ xenografts showed increased hypoxia, necrosis and impaired growth. *PTPN1*-knockdown (1B-KD) also sensitized *HER2*+ BC lines to hypoxia-induced death *in vitro*. Remarkably, all known hypoxia response pathways appear normal or increased in PTP1B-deficient cells. Instead, biochemical and genetic analysis reveal a novel pathway for regulating tumor cell response to hypoxia, and a new function for PTP1B, acting via the Moyamoya disease gene *RNF213*, in the control of α-KG-dependent dioxygenases in *HER2*+ BC cells. Control of α-KG-dependent dioxygenase activity by this novel PTP1B/RNF213 hypoxia-regulatory pathway appears to be critical for the survival of breast cancer and possibly other malignant cells in the tumor microenvironment.

O-27

Applying Kinase-Phosphatase Interplay in Ca^{2+} signaling for Cancer Therapeutics: A pas de deux.

Author(s)

Reiko Sugiura

Author's affiliation(s)

Laboratory of Molecular Pharmacogenomics, Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Osaka, Japan

Abstract

Cancer is caused by defects in the mechanisms underlying cell proliferation and cell death. Calcium signaling is central to both phenomena, serving as a major determinant for cell fate. Especially, calcineurin and Protein kinase C (PKC) are highly conserved key enzymes in calcium signaling mediating both cell proliferation and cell death. Calcineurin is a Ca^{2+}- and calmodulin-dependent protein phosphatase that regulates various physiological events such as cell growth, motility, secretion, and gene expression.

We have exploited the synthetic lethal genetic interactions utilizing the calcineurin inhibitor FK506, which lead to the identification of more than 100 genes that require calcineurin for growth and thus revealed physiological involvement of calcineurin in membrane trafficking, cell cycle and lipid signaling. Furthermore, the clear antagonism between calcineurin and PKC/MAPK signaling for growth has been demonstrated and thus utilized to identify numerous factors that regulate PKC-mediated MAPK signaling or substrates phosphorylated by MAPK, including Rho GTPases, SH3 adaptor protein, Hsp90, Ca^{2+} channels transcription factors and mRNA-binding proteins.

We have also applied the kinase-phosphatase antagonism to search for compounds that target calcium signaling and successfully identified several compounds as "Calcium signaling modulator". Notably, some of the compounds named "Sugiura Kagobutsu", including "Acremomannolipin A" and ACA derivatives displayed potent anti-tumorigenic properties with distinct mechanisms action that target calcium signaling. Notably, PKC-related enzyme or PKN is highly similar to Pcks in fission yeast both in structure and Rho-dependence. Here, we demonstrated the *in vivo* first evidence that PKN3 is involved in angiogenesis and metastasis in mice. Thus, the intimate kinase-phosphatase interplay is a strong indication that calcineurin and PKC/MAPK signaling share physiological functions in calcium signaling and that a delicate imbalance in this signaling regulation leads to aberrant cell proliferation and cancer.

O-28 Invited

Structural basis for PTPN3-p38gamma complex involved in colon cancer progression

Author(s)

Kai-En Chen, Shu-Fang Hsu, Shu-Yu Lin, Meng-Ru Ho, Chia-Cheng Chou, Andrew H.-J. Wang and Tzu-Ching Meng

Author's affiliation(s)

Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica and Institute of Biochemical Sciences, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Abstract

The Ras signaling cascade acts as a key driver in human colon cancer progression. Among the modules in this pathway, p38gamma (MAPK12) and its specific phosphatase PTPN3 (PTPH1) are critical regulators responsible for Ras oncogenic activity. However, the molecular basis for their interaction is completely unknown. Here we report the unique architecture of the PTPN3-p38gamma complex by employing an advanced hybrid method integrating X-ray crystallography, small-angle X-ray scattering (SAXS) and chemical cross-linking/mass spectrometry (CX-MS). Our crystal structure of PTPN3 in complex with the p38gamma phosphopeptide presented a unique feature of the E-loop that defines the substrate specificity of PTPN3 towards fully activated p38gamma. The low-resolution structure demonstrated the formation of an active-state or a resting-state complex of PTPN3-p38gamma. We showed a regulatory function of PTPN3's PDZ domain, which stabilizes the active-state complex through interaction with the PDZ-binding motif of p38gamma. Using SAXS and CX-MS approaches, we found that binding of the PDZ domain to the PDZ-binding motif lifts the atypical auto-inhibitory constraint of PTPN3, enabling efficient tyrosine dephosphorylation of p38gamma to occur. Our findings emphasize the potential of structural approach for PTPN3-p38gamma complex that may deliver new therapeutic strategies against Ras-mediated oncogenesis in colon cancer.

O-29 Invited

Illuminating Cellular Phosphorylation Signaling by Kinase-Centric Phosphoproteomics

Author(s)

Yasushi Ishihama

Author's affiliation(s)

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan

Abstract

Rapid progress has been made in mass spectrometry-based phosphoproteomics with specific enrichment methods of phosphopeptides, and the current technology allows to identify thousands of phosphopeptides from complex biological samples. Further improvement will be achieved by increasing the resolution both in m/z and retention time in LCMS separation. We have employed meter-long monolithic silica C18 columns to improve LC separation, identifying more than 10,000 unique phosphopeptides from 0.1 mg of HeLa lysates. Together with 10-plex tandem mass tags, this approach allows high throughput quantitative phosphoproteome analysis of human samples for routine use. For most of the phosphosites, however, their biological functions have not been well characterized. So, kinase-centric approaches rather than phosphoproteomics approaches would be preferable to link the MS results to cellular signaling network. Here I would like to present a novel approach for phosphorylation network analysis by MS-based phosphoproteomics through kinome profiling.

In order to predict the sequence preference of phosphorylation by kinase, we experimentally obtained the kinase-substrate relationship by MS-based phosphoproteomics. Using position weight matrix and fold increase, we generated a new measure to predict the kinase substrate, named phosphorylation sequence preference (PSP) score. The PSP score allows us to convert the phosphoproteome profiles to pathway enrichment information through kinome profiles.

Our kinase-centric approaches based on phosphoproteomics have been successfully applied to quantitative studies in cellular phosphorylation networks controlled by kinases and phosphatases.

O-30

Identification of binding molecules for Ser/Thr phosphatases using structurally rigid libraries

Author(s)

Kodai Otsubo, Atsushi Kaneko, Takashi Yoneda, Kazuhiro Furukawa, Yoshiro Chuman

Author's affiliation(s)

Department of Chemistry, Faculty of Science, Niigata University, Japan

Abstract

Protein phosphorylation is the most widespread type of post-translational modification and disordered regulation of protein phosphorylation often causes serious diseases such as cancer. It is also known that the distribution of phosphorylated Ser/Thr and phosphorylated Tyr are around 96% and 4% respectively. These facts support the importance of identification of specific substrates and inhibitors for individual Ser/Thr phosphatases. These binding molecules give us insight for development of drugs and novel signal transduction by the Ser/Thr phosphatases. Here in order to identify potent and specific binding molecules for Ser/Thr phosphatases, we designed and prepared the structurally rigid libraries derived from cyclic peptide displayed phage and G-quadruplex aptamer. Cyclic peptide phage library was used for identification of substrate motif for FCP/SCP type phosphatase. After panning of the library with phosphate mimic molecules demonstrated that unique sequences were identified as FCP/SCP substrate motif and several clones contained similar sequence with the known substrate CTD of RNA polymerase II. We also identified specific inhibitors for PPM type phosphatase PPM1D from G-quadruplex DNA aptamer library. The most potent aptamer showed inhibitory activity not only in vitro but also in the cells. These data suggested that our designed structurally rigid libraries are useful for identification of substrates and inhibitors for Ser/Thr phosphatases.

O-31 Invited

Drugging the undruggable: exploiting PTP1B as a therapeutic target

Author(s)

Nicholas K. Tonks

Author's affiliation(s)

Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, USA

Abstract

The protein tyrosine phosphatases (PTPs) are important regulators of signal transduction. These cysteine-dependent phosphatases hydrolyze phosphoester bonds in proteins and non-protein substrates. Overall, the objective of the lab is to characterize the structure, regulation and function of PTPs, to define their role in critical tyrosine phosphorylation-dependent signaling events under normal and pathophysiological conditions, and to identify novel therapeutic targets and strategies based upon the PTPs themselves, or from components of the signaling pathways they regulate.

PTP1B plays a well-established role in down-regulating insulin and leptin signaling and is a validated therapeutic target for diabetes and obesity. Furthermore, PTP1B is a positive regulator of signaling by the HER2 oncoprotein tyrosine kinase, such that inhibition of the phosphatase also abrogates breast tumorigenesis and metastasis. Several potent, specific, reversible small molecule inhibitors of PTP1B have been developed, but they target the conserved, highly charged active site and exhibit poor oral bioavailability, which limits their drug development potential. This led industry to dismiss the members of the PTP family as "undruggable".

In contrast, I will illustrate how a detailed understanding of the structure, regulation and function of PTP1B, which has been generated in an academic setting, has revealed new approaches to the development of small molecule drug candidates that target this enzyme. For example, we are exploiting a physiological mechanism of regulation of PTP function by reversible oxidation and inactivation that is induced following stimulation of cells, such as with insulin or leptin. Our data illustrate that stabilization of the oxidized, inactive form of PTP1B with appropriate therapeutic molecules may offer a novel paradigm for phosphatase drug development. Furthermore, we have identified small molecule inhibitors that target a unique allosteric site in the regulatory, C-terminal segment of PTP1B. In addition to stimulating insulin signaling, we have demonstrated that such allosteric PTP1B inhibitors antagonize HER2 function, including abrogation of tumor metastasis in the NDL2 transgenic mouse model of HER2-positive breast cancer. This new approach to cancer therapy is currently the subject of a clinical trial. Finally, the application of such inhibitors is revealing new functions of PTP1B and suggesting new indications in which inhibition of PTP1B may be of therapeutic benefit, such as for treatment of the autism spectrum disorder Rett syndrome.

O-32

Skb5, an SH3 adaptor protein, regulates PKC/MAPK signaling via spatial regulation of MAPKKK

Author(s)

Yuki Kanda, Ryosuke Satoh, Saki Matsumoto, Chisato Ikeda, Natsumi Inutsuka, Kanako Hagihara, Sho Tsujimoto, Ayako Kita, Reiko Sugiura

Author's affiliation(s)

Kindai University, Japan

Abstract

The MAPK cascade is a highly conserved signaling module composed of MAPK/MAPKK/MAPKKK. MAPKKK Mkh1 is an initiating kinase in Pmk1 MAPK signaling, which regulates cell integrity in fission yeast. Our genetic screen for regulators of Pmk1 signaling identified Skb5 (Shk1 kinase binding protein 5), an SH3 domain-containing adaptor protein. Here, we showed that Skb5 serves as an inhibitor of Pmk1 MAPK signaling activation by downregulating Mkh1 localization to cell tips via its interaction with the SH3 domain. Consistently, the Skb5YF2A mutant protein, with impaired Mkh1 binding, did not effect on Mkh1 localization, even when Skb5YF2A was overproduced. Intriguingly, Skb5 needs Mkh1 to localize to the cell tips as Mkh1 deletion and disruption of Mkh1 binding impairs Skb5 localization. Deletion of Pck2, an upstream activator of Mkh1, impaired the cell tip localization of Mkh1 and Skb5 as well as Mkh1/Skb5 interaction. Interestingly, both Pck2 and Mkh1 localized to the cell tips at the G1/S phase, which coincided with Pmk1 MAPK activation. Altogether, Mkh1 localization to cell tips is important for transmitting upstream signaling to Pmk1 and Skb5 spatially regulates this process.

O-33

CCR4 is involved in Th17 cell expansion and Th17-mediated induction of antitumor CTLs in mice bearing intradermal B16 melanoma

Author(s)

Kazuhiko Matsuo[1], Osamu Yoshie[2], Takashi Nakayama[1]

Author's affiliation(s)

[1]Kindai University Faculty of Pharmacy, Japan

[2]Kindai University Faculty of Medicine, Japan

Abstract

CCR4 is a major chemokine receptor expressed by Treg cells and Th17 cells. While Treg cells are known to suppress antitumor immunity, Th17 cells have recently been shown to enhance antitumor immunity through the induction of CD8+ cytotoxic T lymphocytes (CTLs). Here we examined the effect of CCR4 in antitumor immunity against murine melanoma. CCR4-deficient mice displayed enhanced tumor growth upon intradermal inoculation of B16-F10 melanoma cells. In CCR4-deficient mice, CTLs were decreased in tumor sites, while CTLs and Th17 cells were decreased in regional lymph nodes. In wild-type mice, CD4+IL-17A+ cells, which were identified as CCR4+CD44+ memory Th17 cells, were found to be clustered around dendritic cells expressing MDC/CCL22, a ligand for CCR4, in regional lymph nodes. Furthermore, these DC-Th17 cell interactions were reduced in CCR4-deficient mice. Compound 22, a CCR4 antagonist, also enhanced tumor growth and decreased Th17 cells in regional lymph nodes in tumor-bearing mice treated with Dacarbazine. In contrast, CCR6 deficiency did not affect the tumor growth and the numbers of Th17 cells in regional lymph nodes. These findings indicate that CCR4 is critically involved in regional lymph node DC-Th17 cell interactions that are necessary for Th17 expansion and induction of Th17 cell-mediated CTLs in mice bearing B16 melanoma. Thus, the infusion of CCR4 antagonists aiming at inhibition of Treg cell recruitment via CCR4 may not always enhance antitumor immunity but may rather promote tumor growth.

O-34

Anticancer-drug screening utilizing fission yeast genetics identified Acremomannolipin A, a Calcium signalling modulator with anti-tumor activity

Author(s)

Ryosuke Satoh, Kazuki Matsuura, Kanako Hagihara, Nozomu Tsuchimoto, Yoshimasa Hyodo, Ayako Kita, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe, Reiko Sugiura

Author's affiliation(s)

Faculty of Pharmacy, Kindai University, Japan

Abstract

Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling and PI3K/AKT signaling pathways are highly conserved signaling pathways that regulate cell proliferation and cancer growth. Aberrant regulation of the MAPK and AKT signaling pathways contributes to cancer development and therefore, development of new therapeutics preventing tumor growth by targeting the ERK/AKT signaling is urgently needed. We have identified regulators of the Pmk1 MAPK signaling pathway by using the fission yeast model system based on our previous findings that Pmk1 MAPK signaling and calcineurin antagonistically regulate Cl^- homesotasis. These include farnesyltransferase (FTase), protein kinase C (PKC), MAPK kinase and MAPK phosphatase (Mol. Cell. Biol. 1996; EMBO J. 1998; Nature 1999; Mol. Biol. Cell 2006). Based on these results, we have further established genetic screening system to identify compounds that target Pmk1 MAPK signaling. As a consequence, we have successfully identified a number of compounds that have the potential to suppress MAPK signaling. Today, we focus on one of the compounds, Acremomannolipin A, a natural compound with glycolipid structure. Acremomannolipin A turned out to possess in vitro anti-tumor activities across several tumour types. Notably, the in vitro kinase assays unveiled that Acremomannolipin A inhibited activities of several isoforms of Ca^{2+}/Calmodulin-dependent protein kinases (CaMKs). Our findings demonstrated the first evidence of a role for Acremomannolipin A, a glycolipid in regulating cancer cell proliferation.

O-35

The coupling mechanism between translation and mRNA degradation mediated by RNA-binding protein HuD

Author(s)

Akira Fukao, Toshinobu Fujiwara

Author's affiliation(s)

Faculty of pharmacy, Kindai University, Japan

Abstract

In mammal, posttranscriptional gene expression is spatiotemporally fine-tuned by the cis-regulatory elements in mRNA sequences and trans-acting factors (e.g. RNA binding proteins). AU-rich element (ARE) is one of the well analyzed cis-regulatory elements and induces mRNA destabilization. Tristetraprolin (TTP) and Butyrate response factor 1 (BRF1) are ARE-binding proteins (ARE-BPs) and destabilize their target mRNAs through the recruitment of CCR4/NOT deadenylation complex. However, the coupling mechanism between translation and mRNA degradation is not well understood.

Hu proteins are also ARE-BPs and stabilize target mRNAs unlike TTP or BRF1. We have shown that the neuronal Hu protein HuD can stimulate cap dependent translation in a eIF4A- and poly(A)- dependent manner[1], and attenuate microRNA-mediated translation repression via eIF4A-binding[2]. Moreover, HuD directly binds to the active form of Akt1[3] that regulates mRNA stability through the phosphorylation of BRF1. We hypothesize that HuD-Akt1 complex on the target mRNA coordinates mRNA stability and translation activity via local signaling pathway from Akt1. Here we construct in vitro translation system derived from mammalian cell lines and can monitor both the translation activity and mRNA stability with deadenylation by ARE-BPs.

[1]Fukao *et al*., 2009, [2]Fukao *et al*., 2014, [3]Fujiwara and Fukao *et al*., 2011

O-36

Potential role of glycosylation in regulating biological function of PTPRA

Author(s)

Deepa Murali, Chu-Wei Kuo, Yi-Yun Chen, Kay-Hooi Khoo, Tzu-Ching Meng

Author's affiliation(s)

Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica and Institute of Biochemical Sciences, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Abstract

Receptor-like protein tyrosine phosphatase-RA (PTPRA) is heavily glycosylated in its extracellular domain. However, the exact glycan pattern has never been explored. It also remains elusive how glycosylation may affect ligand binding, dimer formation or enzymatic activity of PTPRA. To tackle such challenging questions, we studied whether glycosylation plays a key role in regulation of PTPRA-mediated intracellular signaling. We detected two major variants of PTPRA expressed in HEK293 cells or fibroblast-like synoviocytes to be 110 kDa and 150 kDa, but not the 90 kDa species at the theoretic position in SDS-gel. Mass spectrometry-based analysis identified glycans appearing in PTPRA to be high mannose type N-glycosylation and HexNAc O-glycosylation in both 110 kDa and 150 kDa variants. The content of high mannose was then confirmed by diagnostic analysis using EndoH enzyme to react with immunoprecipitated PTPRA. To examine the potential role of N-glycosylation, we constructed the NQ mutant forms of PTPRA via site-directed mutagenesis. Our data suggested that all 7 predicted N-glycosylation sites within the extracellular domain of PTPRA were indeed modified. Moreover, we observed that PTPRA-promoted Src signaling is N-glycosylation-dependent. The interplay between glycosylation and phophotyrosine signaling for exerting biological function of PTPRA is under investigation.

O-37

Role of Src family kinases in regulation of intestinal epithelial homeostasis

Author(s)

Shinya Imada[1,2], Yoji Murata[1], Takenori Kotani[1], Masaki Hatano[1], Chunxiao Sun[1], Tasuku Konno[1], Yasuyuki Saito[1], Hideki Ohdan[2], Takashi Matozaki[1]

Author's affiliation(s)

[1]Division of Molecular and Cellular Signaling, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan; [2]Department of Gastroenterological and Transplant Surgery, Applied Life Sciences, Institute of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Abstract

Proper regulation of epithelial cell turnover is important for the structural integrity and homeostasis of various tissues including the intestine. Here we show that ablation of Csk, a negative regulator of Src family kinases (SFKs), specifically in intestinal epithelial cells (IECs) resulted in the development of hyperplasia throughout the intestinal epithelium of mice. Such conditional ablation of Csk also increased the proliferative activity and turnover of IECs, disturbed the differentiation of Paneth and goblet cells, reduced the number of intestinal stem cells, and attenuated the expression of Wnt target genes in the intestine. Moreover, the tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase (FAK) as well as the activity of both Rac and Yes-associated protein (YAP) were increased in intestinal crypts or organoids of the mutant mice, whereas inhibition of Rac or YAP activity rescued the mutant phenotypes. Our results thus suggest that SFKs promote the proliferation of IECs in intestinal crypts through activation of Rac or YAP, and that they thereby contribute to the proper regulation of IEC turnover and intestinal homeostasis.

O-38

Protein tyrosine phosphatase 1B deficiency in podocytes protects against hyperglycemia-induced renal injury

Author(s)

Yoshihiro Ito, Ahmed Bettaieb, MingFo Hsu, Shinichiro Koike, Aline Mello, Fawaz G. Haj

Author's affiliation(s)

University of California Davis, USA

Abstract

Diabetic nephropathy is one of the most devastating complications of diabetes, and growing evidence implicates podocyte dysfunction in disease pathogenesis. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B; encoded by PTPN1) is an established metabolic regulator in vivo but its metabolic functions in podocytes remains unexplored. To that end, we generated podocyte-specific PTP1B knockout (pod-PTP1B KO) mice and determined alterations under normoglycemia and streptozotocin (STZ)- and high fat diet (HFD)-induced hyperglycemia. pod-PTP1B KO mice displayed significant improvement in renal function and glucose homeostasis under STZ- and HFD-induced hyperglycemia. Consistent with these findings, podocyte PTP1B deficiency was associated with increased renal insulin signaling and enhanced autophagy with corresponding decrease in inflammation and fibrosis. These effects were recapitulated in E11 murine kidney podocytes with lentiviral-mediated PTP1B knockdown, consistent with being cell-autonomous. Moreover, reconstitution of PTP1B in knockdown cells reversed the improved insulin signaling and autophagy demonstrating that they were likely a consequence of PTP1B deficiency. Together, these findings identify PTP1B in podocytes as a significant contributor to signaling events following hyperglycemia-induced damage, and suggest that PTP1B inhibition in podocytes may be of value in combating podocytopathies.

O-39

Lacking of dopamine D2L receptor causes vulnerability against chronic stress in mice

Author(s)

Kohji Fukunaga, Wataru Sugimoto, Norifumi Shioda

Author's affiliation(s)

Tohoku University, Grad Sch Pharm Sci, Japan

Abstract

Genetic studies show the association of dopamine D2 receptor (D2R), DRD2 polymorphisms with several mental disorders, including anxiety and schizophrenia. D2R exists as two alternatively spliced isoforms, D2R long isoform (D2LR) and D2R short isoform (D2SR), which are with or without a 29-amino acid insert in the third cytoplasmic loop, respectively. Recent evidence from human and animal studies indicates the functional diversity between the two isoforms. Although the emergence of neurological and psychiatric diseases is implicated in both genetic and environmental factors, the critical function of D2LR in mental illness is largely unknown. Here, we show that lack of D2LR causes the stress vulnerability through activation of serotonergic neurons in mouse brain. The exposure to forced swim (FS) stress increased anxiety-like behaviors in both D2R knockout (KO) and D2LR-KO mice compared to wild-type mice. DNA microarray analyses revealed that serotonin-related genes were up-regulated in brain stem of D2R-KO and D2LR-KO mice after FS stress exposure. Consistent with the results, FS-induced serotonin release assessed by microdialysis was significantly increased in the medial prefrontal cortex of D2LR-KO mice. The administration of 8-OH-DPAT, a serotonin 5-HT1A receptor (5-HT1AR) agonist ameliorated the FS-induced anxiety-like behaviors in wild-type mice, but not in D2LR-KO mice. Taken together, D2LR-KO mice showed vulnerability against FS stress through the increase in serotonin release, in which D2LR may regulate 5-HT1A autoreceptor functions in dorsal raphe nucleus.

O-40

Regulation of adipocyte differentiation and lipid droplet formation by PPM1D phosphatase

Author(s)

Kazuyasu Sakaguchi

Author's affiliation(s)

Hokkaido University, Japan

Abstract

Adipocyte plays an important role in energy homeostasis. Triacylglycerols, a major energy reserve, are stored in lipid droplet of adipose tissue. Recently, one of third of adults in the world are considered to obesity, and this is a worldwide problem. The cause of obesity is hypertrophy of white adipocyte, and increase and enlargement of lipid droplets. PPM1D, also known as Wip1, is a member of PPM1 phosphatase family, and is originally identified as a protein induced by p53 in response to DNA damage. It is reported that PPM1D is involved in negative feedback regulation of p53 pathway. Protein overexpression and gene amplification of PPM1D are observed in many cancer cells. Also, it is shown that PPM1D controls in glucose homeostasis. Here, we report the effects of PPM1D on adipocyte differentiation and lipid droplet formation. PPM1D gene expression was upregulated during the adipose differentiation of 3T3-L1cells. Knock-down of PPM1D suppressed the expression of adipogenic genes including PPARγ and C/EBPα. These results suggested that PPM1D is involved in regulation of adipocyte differentiation. The treatment of a potent PPM1D inhibitor SL-176 dramatically reduced the formation of lipid droplets. Also, the inhibitor reduced gene expression related adipocyte differentiation and lipid droplet formation. Our study showed that PPM1D controls formation of lipid droplet through the regulation of PPARγ and C/EBPα.

O-41

The R3 receptor-like protein tyrosine phosphatase subfamily negatively regulates insulin signaling by dephosphorylating the insulin receptor at specific sites

Author(s)

Takafumi Shintani[1,2], Satoru Higashi[2], Yasushi Takeuchi[1], Masaharu Noda[1,2]

Author's affiliation(s)

[1]National Institute for Basic Biology, Japan

[2]SOKENDAI, Japan

Abstract

The R3 subfamily (PTPRB, PTPRH, PTPRJ and PTPRO) of receptor-like protein tyrosine phosphatases (RPTPs) is characterized by an extracellular region with 6-17 fibronectin type III-like repeats and a cytoplasmic region with a single phosphatase domain. We previously demonstrated that the R3 RPTPs dephosphorylate several receptor protein tyrosine kinases (RPTKs) as substrates. Subsequently, we identified the insulin receptor (IR) as a substrate for R3 RPTPs by using the substrate-trapping mutants of R3 RPTPs. The autophosphorylation of specific tyrosine residues occurs in the cytoplasmic region of the IR upon insulin binding, and this in turn initiates signal transduction. The co-expression of R3 RPTPs with the IR in HEK293T cells suppressed insulin-induced tyrosine phosphorylation of the IR. In vitro assays using synthetic phosphopeptides revealed that R3 RPTPs preferentially dephosphorylated particular phosphorylation sites of the IR: Y960 in the juxtamembrane region and Y1146 in the activation loop. Among the four R3 members, only PTPRJ was co-expressed with the IR in major insulin target tissues, such as the skeletal muscle, live,r and adipose tissue. Importantly, activation of the IR and Akt by insulin was enhanced, and glucose and insulin tolerance was improved in Ptprj-deficient mice. These results demonstrate PTPRJ as a physiological enzyme that attenuates insulin signaling in vivo, and indicate that an inhibitor of PTPRJ may be an insulin-sensitizing agent.

O-42

Skeletal muscle enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP) links ER stress to insulin resistance

Author(s)

Takeshi Ijuin, Tadaomi Takenawa

Author's affiliation(s)

Kobe University, Japan

Abstract

Skeletal muscle enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP) is a ER-localizing phosphoinositide 5-phosphatase that hydrolyzes 5-phosphate from PIP3 and PI(4,5)P2 to generate PI(3,4)P2 and PI(4)P, respectively. SKIP is a negative regulator of insulin-stimulated PI 3-kinase signaling in skeletal muscle and heterozygous knockout mice of SKIP show increased insulin sensitivity and are resistant to dietary-induced insulin resistance. Our recent results show that SKIP is a molecular link between ER stress and Type 2 diabetes. Expression of SKIP is induced by ER stress including treatment with thapsigargin and excess amount of non-esterified fatty acid. This induction is dependent on transcriptional factor XBP1, one of the sensor of ER stress. Mechanistically, SKIP binds to molecular chaperone GRP78 at the endoplasmic reticulum. This binding is necessary for insulin-dependent membrane localization of SKIP and for de-phosphorylation of phosphoinositides at the plasma membrane. SKIP may be a novel sensor of ER stress whose localization and activation are under control of GRP78. Furthermore, treatment of human myoblast cell with chemical or pharmaceutical chaperones, TUDCA and 4-PBA, decreased expression of SKIP and in turn resulted in increased insulin signaling. Therefore, SKIP is a novel promising pharmaceutical target for the intervention from insulin resistance in peripheral tissues.

O-43

Loss of NDRG2/PP2A complex induces global abnormalities in protein phosphorylation in cancer development and progression

Author(s)

Kazuhiro Morishita, Shingo Nakahata, Tomonaga Ichikawa

Author's affiliation(s)

University of Miyazaki, Japan

Abstract

Protein phosphatase 2A (PP2A) is a major protein serine/threonine phosphatase that regulates critical cellular processes by dephosphorylating many important cellular molecules and acts as a 'tumor suppressor'. N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) is a stress-responsive gene and its expression is induced by various stress conditions, which negatively regulates the activation of important signaling pathways including PI3K/AKT or NF-κB through interaction with PP2A. To clarify the global regulation by NDRG2/PP2A complex under stress conditions, we analyzed the phosphorylation status of NDRG2-binding proteins in various types of cancer cells by mass spectrometry. We found that phosphorylation of many signaling molecules such as 14-3-3, vimentin, STAT5 and others is affected by interaction with NDRG2. In particular, we identified that NDRG2 interacts with stress-responsive proteins, which results in the suppression of signaling pathways involved in cell growth and antiapoptosis in cancer cells. Therefore, the NDRG2/PP2A complex may play important roles in a wide range of vital regulatory processes, including mitogenic signal transduction, apoptotic cell death, and cell cycle control, and that loss of NDRG2 expression in cancer cells may enhance phosphorylation of stress-responsive proteins, rendering cells resistant to cellular stresses. Thus, we identified a novel target of cancer therapy and are now working on the establishment of novel concept for drug treatment and how to apply the novel drug candidates in cancers.

O-44

The protein phosphatase 6 catalytic subunit (Ppp6c) is indispensable for proper postimplantation embryogenesis

Author(s)

Honami Ogoh[1], Nobuhiro Tanuma[2], Yasuhisa Matsui[3], Natsuki Hayakawa[1], Ayaka Inagaki[1], Mami Sumiyoshi[1], Yuki Momoi[2], Ayako Kishimoto[1], Mai Suzuki[1], Nozomi Sasaki[2], Tsukasa Ohuchi[2], Miyuki Nomura[2], Yuriko Teruya[1], Keiko Yasuda[1], Hiroshi Shima[2], Toshio Watanabe[1]

Author's affiliation(s)

[1]Department of Biological Science, Graduate School of Humanities and Sciences, Nara Women's University, Nara, Japan; [2]Division of Cancer Chemotherapy, Miyagi Cancer Center Research Institute, Japan; [3]Cell Resource Center for Biomedical Research, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

Abstract

Ppp6c, which encodes the catalytic subunit of phosphatase 6（PP6）,is conserved among eukaryotes from yeast to humans. In mammalian cells, PP6 are reported to be involved in apoptosis, autophagy and DNA repair. Ppp6c depleted Hela cells do not form bipolar spindle with normal kinetics. This strongly suggests that PP6 activity is required for normal mitosis. Recently, Ppp6c mutations were identified as candidate drivers of melanoma and skin cancer. Nonetheless, little is known about the physiological roles of Ppp6c.

To investigate this function in vivo, we established mice lacking the Ppp6c phosphatase domain by crossing heterozygous mutants. No viable homozygous pups were born, indicative of a lethal mutation. Ppp6c homozygous mutant embryos were identified among blastocysts, which exhibited a normal appearance, but embryos degenerated by E7.5 and showed clear developmental defects at E8.5, suggesting that mutant embryos die after implantation. Accordingly, homozygous blastocysts showed significant growth failure on the inner cell mass （ICM）in in vitro blastocyst culture, and primary Ppp6c exon4-deficient MEFs showed greatly reduced proliferation. These results established for the first time that the Ppp6c phosphatase domain is in dispensable for mouse embryogenesis after implantation.

O-45

In vivo regulation of GSK3β activity, as revealed by quantitative measurements of its phosphoisotypes.

Author(s)

Ambika Krishnankutty[1], Taeko Kimura[1], Taro Saito[1], Kyota Aoyagi[2], Akiko Asada[1], Kanae Ando[1], Mica Ohara-Imaizumi[2], Koichi Ishiguro[3], Shin-ichi Hisanaga[1].

Author's affiliation(s)

[1]Tokyo Metropolitan University, Japan; [2]Kyorin University School of Medicine, Japan; [3]Juntendo University, Japan.

Abstract

Glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) is a multifunctional protein kinase involved in cell proliferation, survival, development and differentiation. GSK3β is also associated with diseases, such as diabetes and Alzheimer's disease. Therefore, it is important to understand the mechanisms that regulate its in vivo activity. GSK3β is thought to be constitutively activated by autophosphorylation of Tyr216 and inactivated by phosphorylation at Ser9. The kinase activity of GSK3β has been evaluated by inhibitory phosphorylation at Ser9, but it does not necessarily measure the kinase activity itself. Here, we applied the Phos-tag SDS-PAGE technique, which separates proteins according to phosphorylation states, to the analysis of GSK3β phosphoisotypes in cells and brains. There were three phosphoisotypes of GSK3β; double phosphorylation at Ser9 and Tyr216, single phosphorylation at Tyr216 and the nonphosphorylated isotype. Active GSK3β with phosphorylation at Tyr216 was the most abundant isotype and represented half or more of the total GSK3β. Although an increase in the phospho-Ser9 levels was observed in insulin-treated cells by immunoblotting with an anti-phospho-Ser9 antibody, Ser9 phosphorylation occurred only in a minor fraction of GSK3β and most GSK3β remained as an active phosphoisotype. In adult mouse brains, GSK3β was principally in the active form with little Ser9 phosphorylation, and the phosphoisotypes of GSK3β changed depending on the regions of the brain, age, sex and disease conditions. These results indicate that the Phos-tag SDS-PAGE method provides a simple and appropriate measurement of active GSK3β in vivo, and the activity is regulated by the mechanism other than phosphorylation on Ser9.

O-46

Protein kinase N (PKN) family-dependent regulation of hepatic cytochrome P450 2C and metabolic profile analysis in PKN mutant mice through targeted metabolomics by LC-MS/MS

Author(s)

Atsushi Kawase[1], Nobuyuki Nimura[1], Marina Yamashita[1], Yuki Ono[2], Koji Kubouchi[2], Nanae Sawada[2], Hiroaki Shimada[1], Ryosuke Satoh[2], Ayako Kita[2], Hideyuki Mukai[3], Masahiro Iwaki[1], Reiko Sugiura[2]

Author's affiliation(s)

[1]Department of Pharmacy, [2]Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Kindai University, [3]Biosignal Research Center, Kobe University

Abstract

Protein kinase N (PKN) is a serine/threonine protein kinase, which has a catalytic domain highly homologous to protein kinase C. There are three isoforms (PKN1, PKN2, and PKN3) in mammalian PKN. Although previous reports have suggested multiple layers of regulatory mechanisms of cytochrome P450 (Cyp) by several kinases, such as transcriptional regulation and protein degradation, whether PKN is involved in the regulation of Cyp activity at the transcriptional level remains unknown.

To clarify the role of PKN in Cyp regulation, we examined the mRNA and protein expression levels and the metabolic activities of several Cyps in liver of PKN1 and PKN3-mutated mice. Furthermore, in order to reveal the role of PKN in regulation of metabolic profile such as glycolysis and amino acids metabolism, we performed targeted metabolomics by LC-MS/MS, by using the LC system and a TSQ Endura Triple Quadrupole Mass Spectrometer with electrospray ionization.

PKN1, PKN3, and the double (D) mutant mice didn't exhibit altered expression levels of Cyp mRNA/protein as compared with the WT mice. However, Cyp2c activities in D mice were significantly decreased, suggesting the involvement of PKN1/PKN3 in the post-translational Cyp2c regulation. Neither PKN1 mutation nor PKN3 deletion alone affected Cyp2c activities. To clarify whether the enzymatic characteristics of Cyp2c were altered, the enzyme kinetics studies were conducted. The value of K_m but not V_{max} in D mice was larger than that in WT. These results suggest that both PKN1 and PKN3 collaboratively modulate the conformation of binding sites of Cyp2c for substrates. For targeted metabolomics, the measurement condition for determination of metabolic profile was established.

O-47

Down-regulation of ErbB2/ErbB3 heterodimer via ERK-mediated phosphorylation of ErbB2 Thr-677 in the juxtamembrane domain

Author(s)

Yuki Kawasaki, Hiroaki Sakurai

Author's affiliation(s)

University of Toyama, Japan

Abstract

We have previously reported ERK-mediated feedback regulation of EGFR homodimer in lung cancer cells, in which phosphorylation of EGFR at the juxtamembrane domain Thr-669 down-regulates its constitutive tyrosine phosphorylation (Cancer Sci, 2013). In breast cancer cells, ErbB2 and ErbB3 are highly expressed and ErbB2/ErbB3 heterodimer activates downstream growth and survival signals. To unveil the regulatory mechanisms of the ErbB family is critical for the molecular targeted therapy. In this study, we further analyzed feedback regulation of ErbB2/ErbB3 heterodimer. Constitutive tyrosine phosphorylation of both ErbB2 and ErbB3 were decreased in TPA-treated breast cancer cells and ErbB2/ErbB3 stably expressed HEK293 cells. However, Phos-tag western blot analysis showed the shift-upped bands, suggesting Ser/Thr phosphorylation. Pretreatment with vanadate, a non-selective tyrosine phosphatase inhibitor, suppressed the ErbB2/ErbB3 down-regulation, indicating the involvements of tyrosine phosphatases in this regulation. Amino acids sequence around the EGFR Thr-669 is highly conserved with ErbB2 and ErbB2 Thr-677 is thought to correspond to EGFR Thr-669. We generated a phospho ErbB2 Thr-677-specific rabbit monoclonal antibody and demonstrated phosphorylation of endogenous ErbB2 at Thr-677 in breast cancer cells. Furthermore, the substitution of ErbB2 Thr-677 to Ala diminished the down-regulation of tyrosine phosphorylation of ErbB2/ErbB3. These results revealed ERK-mediated phosphorylation of ErbB2 at Thr-677 is responsible for feedback regulation of ErbB2/ErbB3 heterodimer and suggested the conserved feedback regulatory mechanism among the ErbB family.

Award Lecture

O-48

Shp2 in Forebrain Neurons Regulates Synaptic Plasticity, Locomotion, and Memory Formation in Mice

Author(s)

Shinya Kusakari[1,2], Fumihito Saitow[3], Yukio Ago[4], Koji Shibasaki[5], Miho Sato-Hashimoto[6], Yasunori Matsuzaki[7], Takenori Kotani[8], Yoji Murata[8], Hirokazu Hirai[7], Toshio Matsuda[4], Hidenori Suzuki[3], Takashi Matozaki[2,8], Hiroshi Ohnishi[6]

Author's affiliation(s)

[1]Dept Pharmacol, Tokyo Med Univ, Japan; [2]Lab Biosig Sci, IMCR, Gunma Univ, Japan; [3]Dept Pharmacol, Nippon Med Schl, Japan; [4]Lab Med Pharmacol, Grad Schl Pharm Sci, Osaka Univ, Japan; [5]Dept Mol Cell Neurobiol, Gunma Univ Grad Schl Med, Japan; [6]Dept Lab Sci, Gunma Univ Grad Schl Health Sci, Japan; [7]Dept of Neurophysiol, Gunma Univ Grad Schl Med, Japan; [8]Div Mol Cell Signal, Dept Biochem Mol Biol, Kobe Univ Grad Schl Med, Japan

Abstract

A protein tyrosine phosphatase Shp2 is expressed ubiquitously, and regulates cell proliferation and differentiation downstream of growth factors or cytokines. Mutations of the human Shp2 gene (PTPN11) that result in constitutive activation or inactivation of the encoded protein cause Noonan syndrome (NS) and LEOPARD syndrome (LS), both of which are congenital malformation syndromes with similar pathologies characterized by facial dysmorphia and other developmental abnormalities, including learning difficulties and mental retardation. Shp2 is highly expressed in mature neurons, and it appears that its dysfunction in the adult brain contribute to insufficiency of higher brain function in NS and LS. To test our hypothesis, we generated conditional-knockout (cKO) mice lacking Shp2 specifically in postmitotic forebrain neurons, Shp2 cKO mice manifested abnormal behavior, including hyperactivity. Novelty-induced expression of immediate-early genes and activation of extracellular-signal-regulated kinase (Erk) were attenuated in the cerebral cortex and hippocampus of Shp2 cKO mice, suggestive of reduced neuronal activity. In contrast, ablation of Shp2 enhanced high-K^+-induced Erk activation in both cultured cortical neurons and synaptosomes, whereas it inhibited that induced by brain-derived growth factor in cultured neurons. Posttetanic potentiation and paired-pulse facilitation were attenuated and enhanced, respectively, in hippocampal slices from Shp2 cKO mice. The mutant mice also manifested transient impairment of memory formation in the Morris water maze. Our data suggest that Shp2 contributes to regulation of Erk activation and synaptic plasticity in postmitotic forebrain neurons and thereby controls locomotor activity and memory formation.

Poster Short Talk

Poster

PS-01 (P-01)

A novel A-kinase anchoring protein, BIG3, coordinates estrogen signalling in breast cancer cells

Author(s)

Tetsuro Yoshimaru[1], Masaya Ono[2], Kenji Mizuguchi[3], Yasuo Miyoshi[4], Mitsunori Sasa[5], Toyomasa Katagiri[1]

Author's affiliation(s)

[1]Tokushima University, Japan

[2]National Cancer Center Research Institute, Japan

[3]National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Japan

[4]Hyogo College of Medicine, Japan

[5]Tokushima Breast Care Clinic, Japan

Abstract

Approximately 70% of breast cancer cells express estrogen receptor alpha (ERalpha), and depend on estrogen (E2) for growth and survival. Recent experimental findings support that the Brefeldin A-inhibited guanine nucleotide-exchange protein 3–prohibitin 2 (BIG3-PHB2) complex plays a crucial role in the activation of E2/ERalpha signaling in these cells. However, it remains unclear how BIG3 regulates the inactivation of PHB2 suppressive activity. Here we demonstrate that BIG3 functions as an A-kinase anchoring protein that binds protein kinase A (PKA) and protein phosphatase 1alpha (PP1alpha) to enhance the PP1alpha activity in the presence of E2, thereby dephosphorylating and inactivating PHB2. The E2-induced PKA-mediated phosphorylation of BIG3-S305 and -S1208 enhances PP1alpha activity, resulting in the constitutive activation of E2/ERalpha signaling activation via PHB2 inactivation through S39 dephosphorylation. Furthermore, an analysis of independent cohorts of patients with ERalpha-positive breast cancers revealed that both BIG3 overexpression and PHB2-S39 dephosphorylation are strongly associated with poor prognosis. This is the first demonstration of the mechanism of E2/ERalpha signaling activation on the basis of "loss-of-function" of PHB2 via the BIG3-PKA-PP1alpha tri-complex in breast cancer cells. A better understanding of the precise pathophysiological roles of BIG3 in ERalpha-positive breast cancer may provide new approaches for therapeutic or diagnostic interventions in future preclinical and clinical studies.

PS-02 (P-02)

Phyllotaxis Patterns

Author(s)

Risa Yamada, Aki Sakurai

Author's affiliation(s)

Nara Woman's University Secondary School, Japan

Abstract

There are some plants which have beautiful geometric patterns. To solve the mystery of this beauty, especially in the arrangement of leaves (phyllotaxis), I investigated from where the patterns originated and what the advantages are for plants. I devised a mathematical model of phyllotaxis patterns by analyzing the generation of leaves in shoots and the distribution of plant hormones and simulated phyllotaxis of general plants. As a result, it was observed that the phyllotaxis of plants is determined by the ratio between growth velocity and radius of shoot apical meristem.

PS-03 (P-03)

Protein tyrosine phosphatase Shp2 deficiency in the glomerular podocytes attenuates lipopolysaccharide-induced kidney injury

Author(s)

Shinichiro Koike[1], Ming-Fo Hsu[1], Ahmed Bettaieb[1], Yoshihiro Ito[1], James Graham[1], Peter J. Havel[1,2], Fawaz G. Haj[1,3,4]

Author's affiliation(s)

[1]Department of Nutrition, University of California Davis, USA
[2]Department of Molecular Biosciences, School of Veterinary Medicine, University of California Davis, USA
[3]Comprehensive Cancer Center, University of California Davis, USA
[4]Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of California Davis, USA

Abstract

Effective glomerular filtration barrier is composed structurally of endothelium, glomerular basement membrane and podocytes, and is critical for normal renal function. Podocytes are specialized epithelial cells that play a significant role in filtration barrier integrity and in preventing urinary protein leakage. In this study we investigated the contribution of protein tyrosine phosphatase Shp2 to lipopolysaccharide (LPS)-induced renal injury. We report increased Shp2 protein expression in murine kidneys and cultured podocytes upon LPS challenge. To investigate the role of podocyte Shp2 in vivo we generated podocyte-specific Shp2 knockout (pod-Shp2 KO) mice by crossing Shp2 floxed mice to podocin-Cre transgenic mice. Following LPS treatment, pod-Shp2 KO mice exhibited lower proteinuria and blood nitrogen urea than controls indicative of preserved filter integrity and renal function. In addition, renal mRNA and serum concentrations of the inflammatory cytokines IL-1β, TNFα, INFγ and IL-12 p70 were dramatically decreased in LPS-treated pod-Shp2 KO mice compared with controls. The protective effects of podocyte Shp2 deficiency were associated with decreased LPS-induced NF-κB, MAPKs activation and endoplasmic reticulum stress. These effects were recapitulated in differentiated E11 murine podocytes with lentiviral-mediated Shp2 knockdown, consistent with this being cell autonomous. Moreover, reconstitution of Shp2 in knockdown podocytes reversed the effects demonstrating that they are likely a direct consequence of Shp2 deficiency. Further, Shp2 knockdown podocytes displayed reduced LPS-induced migration in a wound healing assay. Together, these findings identify Shp2 in podocytes as a significant contributor to the signaling events following LPS challenge, and suggest that Shp2 inhibition may be of potential value in combating podocytopathies.

PS-04 (P-04)

Inhibition of NF-kappaB by mangiferin increased the sensitivity of human multiple myeloma cells to anticancer drugs

Author(s)

Yoshika Tomonari[1], Masanobu Tsubaki[1], Tomoya Takeda[1], Toshiki Kino[1], Daichiro Fujiwara[1,2], Katsuhiko Sakaguchi[2], Shozo Nishida[1]

Author's affiliation(s)

[1]Kindai University, Japan

[2]Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center, Japan

Abstract

<Purpose> Multiple myeloma (MM) is still an incurable hematological malignancy. The nuclear factor kappa B (NF-κB) pathway plays a crucial role in the pathogenesis of MM. Thus, inhibition of the NF-κB pathway is a potential target for the treatment of MM. In a previous study, we showed that mangiferin suppressed the nuclear translocation of NF-κB. However, the treatment of MM involves a combination of two or three drugs. In this study, we examined the effect of the combination of mangiferin and conventional anticancer drugs in an MM cell line.

<Methods>Cell viability was assessed by the trypan blue dye method. Signal molecules were determined by western blots.

<Results>We showed that the combination of mangiferin and an anticancer drug decreased the viability of MM cell lines in comparison with each of these drugs used separately. The decrease in the combination of mangiferin and an anticancer drug induced cell viability was attributed to increase the expression of p53 and Noxa and decreases the expression of XIAP, survivin, and Bcl-xL proteins via inhibition of NF-κB pathway.

<Discussion> Our findings suggest that the combination of mangiferin and an anticancer drug could be used as a new regime for the treatment of MM.

PS-05 (P-05)

Therapeutic application of anti-SIRPα antibody in cancer treatment

Author(s)

Tadahiko Yanagita[1,2], Yoji Murata[1], Daisuke Tanaka[1], Yasuyuki Saito[1], Takenori Kotani[1], Takahide Komori[2], Takashi Matozaki[1]

Author's affiliation(s)

[1]Division of Molecular and Cellular Signaling, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan
[2]Division of Oral & Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

Abstract

Tumor cells are thought to evade immune surveillance through interaction with immune cells. Much recent attention has focused on modification of immune responses as a basis for new cancer treatments. Signal regulatory protein α (SIRPα) is a transmembrane protein that binds to the protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2 through its cytoplasmic region and especially abundant in myeloid cells such as macrophages and dendritic cells. SIRPα is known to inhibit phagocytosis in macrophages on interaction with its ligand CD47 expressed on the surface of target cells. Here we show that an anti-SIRP antibody (Ab), which blocks the binding of CD47 to SIRP, markedly enhances anti-tumor antigen Ab-mediated suppression of tumor growth in immunodeficient mice injected by human tumor cells. Consistently, such a blocking antibody to SIRPα promoted phagocytosis of anti-tumor antigen Ab-opsonized tumor cells by macrophages in vitro. In addition, we showed that SIRPα was highly expressed in tumor tissues from patients with melanoma and other carcinomas. The blocking anti-SIRP Ab alone markedly suppressed the in vivo tumor formation, as well as the antibody-dependent cellular phagocytosis by macrophages, of SIRP-expressing mouse tumor cells. These results thus suggest that SIRP is a promising target for cancer immunotherapy.

PS-06 (P-06)

Mutation and Inhibition of Hsp90 affects stress granule assembly and MAPK signaling ~Implications of anti-cancer mechanisms of Geldanamycin~

Author(s)

Takumi Ikehata, Ryosuke Satoh, Ayako Kita, Reiko Sugiura

Author's affiliation(s)

Laboratory of Molecular Pharmacogenomics, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Japan

Abstract

Heat shock protein 90 (Hsp90) is a highly conserved molecular chaperone, which is overproduced when exposed to various stresses, including heat shock, thereby regulating proteolytic turnover of many key regulators of cell growth, differentiation, and survival. Furthermore, Hsp90 plays key roles in oncogenesis and thus serves as a critical therapeutic target for human cancers.

Stress granule (SG) is a macromolecular RNA-protein complex, containing RNA, ribosome and mRNA-binding proteins, that regulates cell fate and stress responses by controlling gene expression and various signaling pathways. We have demonstrated that an RRM-type RNA binding protein Nrd1 is a key regulator of SG assembly and that Nrd1 localization to SG is dependent on its phosphorylation mediated by Pmk1 MAPK.

Here, we showed that Hsp90 is a component of the fission yeast Pmk1 MAPK signaling pathway and a potential regulator of SG assembly. Our genetic studies identified the hsp90 mutant swo1 as a vic mutant, which represents MAPK signaling inhibition. In addition, our chemical genetic screen aiming to isolate MAPK signaling inhibitor also identified Geldanamycin (GA), which is known to possess potent anti-cancer activity through the inhibition of HSP90-chaperone function.

Notably, the Hsp90 mutant swo1-26 and Geldanamycin (GA) treatment similarly impaired Nrd1 translocation to SG as well as its phosphorylation, suggesting that inhibition of Hsp90 function affects MAPK signaling thereby perturbing SG assembly. We will discuss the mechanisms underlying the functional connection between Hsp90 and MAPK phosphorylation mediated SG assembly, as well as its implication for anti-cancer property exerted by Hsp90 inhibitor.

PS-07 (P-07)

ERK-RSK mediated phosphorylation of FilGAP regulates cell migration by promoting the conversion from lamellipodia to membrane blebbing downstream of epidermal growth factor signaling

Author(s)

Koji Tsutsumi, Yasutaka Ohta

Author's affiliation(s)

Kitasato University, Japan

Abstract

Cell migration is a fundamental process involved in embryonic development, immune defense, and cancer cell metastasis. On flat 2D surface, cells migrate using lamellipodia, flat membrane protrusions generated by actin polymerization. In 3D environment, e.g. in extracellular matrices like collagen, some type of cancer cells migrate using membrane blebbing, spherical membrane protrusions generated by contractions of cortical actomyosin. Rac, a member of Rho family small GTPases, generates lamellipodia in front of the migrating cells. Activation pathway of Rac downstream of growth factor signaling has been extensively studied, but its negative regulatory pathway is not well understood. We identified FilGAP, a Rac-specific GAP, as a lamellae suppressor. In this study, we revealed that FilGAP is phosphorylated downstream of EGF signaling. FilGAP was sequentially phosphorylated at Ser625 through ERK-RSK pathway and then phosphorylated at Ser621 by GSK3. Phosphorylation of serine 621 and 625 was required for the suppression of lamellae mediated by FilGAP. Interestingly, EGF treatment increased membrane blebbing in FilGAP expressing cells, but not in nonphosphorylatable FilGAP expressing cells. FilGAP expressing cells showed slower motility in two-dimensional surface but faster motility on thick collagen gel than unphosphorylatable FilGAP expressing cells, suggesting that phosphorylation of FilGAP is required for effective cell migration on collagen gel. These data suggest that FilGAP was phosphorylated through the ERK-RSK pathway and this phosphorylation regulates cell migration by promoting the conversion from lamellipodia to membrane blebbing in response to EGF.

PS-08 (P-08)

Skb5, an SH3 domain adaptor protein, plays a regulatory role in the PKC/MAPK signaling pathway by controlling the intracellular localization of the MAPKKK Mkh1

Author(s)

Chisato Ikeda, Yuki Kanda, Ryosuke Satoh, Saki Matsumoto, Natsumi Inutsuka, Kanako Hagihara, Sho Tsujimoto, Ayako Kita, Reiko Sugiura

Author's affiliation(s)

Laboratory of Molecular Pharmacogenomics, School of Pharmaceutical Sciences, Kindai University, Japan

Abstract

The pathway from Ras through Raf and MEK to ERK/MAPK regulates many fundamental cellular processes. MAPKKK Mkh1 is an initiating kinase in Pmk1 MAPK signaling, which regulates cell integrity in fission yeast. Our genetic screen for regulators of Pmk1 signaling identified phosphatases that inactivate MAPK signaling, including the Pmp1 dual specificity phosphatase, and the PP2C serine/threonine protein phosphatase. Here, we identified Skb5 (Shk1 kinase binding protein 5), an SH3 domain-containing adaptor protein as a novel regulator of PKC/MAPK signaling. We showed that Skb5 overproduction negatively regulates the Pck2/Pmk1 MAPK signaling activity by binding to Mkh1 thereby affecting Mkh1 localization at the growing ends. Consistently, the Mkh13PA mutant protein, with impaired Skb5 binding, remained in the growing ends, even when Skb5 was overproduced. Intriguingly, Skb5 needs Mkh1 to localize to the growing ends as Mkh1 deletion and disruption of Mkh1 binding impairs Skb5 localization. Pck2 influences Mkh1/Skb5 localization to the growing ends and their interaction. Deletion of Pck2 impaired the growing ends localization of Mkh1 and Skb5. Altogether, Skb5 spatially regulates PKC/Mkh1/MAPK signaling by controlling the Mkh1 localization to growing ends, which is critical for transmitting upstream signaling to Pmk1 MAPK.

PS-09 (P-09)

Role of SIRPα in the homeostasis of fibroblastic reticular cells by dendritic cells in the spleen

Author(s)

Datu Respatika, Yasuyuki Saito, Ken Washio, Satomi Komori, Takenori Kotani, Yoji Murata, Takashi Matozaki.

Author's affiliation(s)

Kobe University, Japan

Abstract

Signal regulatory protein α (SIRPα) is a transmembrane protein that binds the protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2 through its cytoplasmic region. SIRPα is predominantly expressed in dendritic cells (DCs) that play important roles in innate and adaptive immune responses. We previously demonstrated that SIRPα is important for homeostasis of CD4+ DCs, a major subset of DCs, as well as organization of T cell zone in the steady-state of the spleen. Here we showed that the mice, in which SIRPα is specifically ablated in DCs (SirpaΔDC), manifest a significant reduction of CD4+ DCs and T cells compared with control SIRPα flox (Sirpaf/f) mice in the spleen. SirpaΔDC mice showed a marked reduction of fibroblastic reticular cells (FRCs) associated with lower production of homeostatic chemokines and cytokine for T cells, such as CCL19, CCL21 and IL-7, in the spleen. In addition, lack of SIRPα in DCs induced apoptosis and increased the turnover rate of FRCs in the spleen, suggesting that SIRPα in DCs is essential for the homeostasis of FRCs. Co-culture of splenic FRCs with wild-type DCs, but not SirpaΔDC, promoted proliferation and survival of FRCs. In addition, neutralization of soluble tumor necrosis factor receptor (TNFR) ligands, such as TNFα and lymphotoxin $\alpha 3$, inhibits such proliferation of FRCs by DCs in vitro. Furthermore, we demonstrated that in vivo neutralization of TNFR ligands results in a significant reduction of FRCs in the spleen, suggesting that the homeostasis of splenic FRCs is dependent on TNFR ligands in the spleen. Our data thus suggest that SIRPα is essential for the steady-state homeostasis of FRCs through regulation of TNFR ligand production from DCs in the spleen.

PS-10 (P-10)

Global gene expression profiling reveals unexpected spectrum of effects of a novel immune modulator FTY720 ~Possible involvement of iron homeostasis as an antitumor property of FTY720~

Author(s)

Kanako Hagihara, Kouki Ishida, Kanako Kinoshita, Ryosuke Satoh, Ayako Kita, Reiko Sugiura

Author's affiliation(s)

Kindai University, Japan

Abstract

Our laboratory has exploited combined chemical genetic approaches to delineate the complex signalling networks and drug target pathways relevant to human diseases. These include MAPK and calcineurin signalling pathways, of which aberrant control has been implicated in the development of immune diseases, inflammatory diseases, Alzheimer's disease (AD) and cancers. We have studied the signaling pathways mediated by Fingolimod (FTY720), an immune modulator approved to treat multiple sclerosis. Although FTY720 is known as sphingosine1-phosphate (S1P) receptor modulator, how FTY720 exerts its potent anti-tumor activity remains unknown. We have previously demonstrated that FTY720 activates calcineurin (CN)/Prz1 signaling by stimulating Ca^{2+} influx (Hagihara *et al*., 2013), and that FTY720 treatment stimulated the accumulation of ROS and subsequent activation of the stress-activated MAPK/Atf1 signaling pathway (Hagihara *et al*., 2014). To obtain a comprehensive view of the mechanism of actions of FTY720, we performed global gene expression profiling by DNA microarray and drug sensitivity assays. The transcriptional profiles revealed that the expression of more than 70 genes was up-regulated upon FTY720 treatment. Notably, in addition to stimulation of Calcineurin and SAPK signaling, upregulation of Pap1 and Rst2, transcription factors involved in oxidative stress and sexual development, respectively was observed. Furthermore, addition of FTY720 affected gene expression involved in iron metabolism. Consistently, cells treated with FTY720 displayed altered iron homeostasis. We will discuss the involvement of iron homeostasis as possible mechanisms of action of FTY720 in terms of its anti-tumor property.

PS-11 (P-11)

Mangiferin induced the apoptosis via suppression of NIK/NF-κB pathway in human multiple myeloma cells

Author(s)

Toshiki Kino[1], Masanobu Tsubaki[1], Tomoya Takeda[1], Yoshika Tomonari[1], Keiji Mashimo[1,2], Katsuhiko Sakaguchi[2], Shozo Nishida[1]

Author's affiliation(s)

[1]Kindai University, Japan

[2]Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center, Japan

Abstract

<Purpose> NF-κB-inducing kinase (NIK) plays a key role in the nuclear factor kappa B (NF-κB) pathway. Dysregulation of NIK has emerged as one of the major ways in which NF-κB is subverted in multiple myeloma (MM). Thus, inhibition of NIK may be an effective therapeutic target for MM. Our previous study, we found that mangiferin inhibited NIK. In this study, we examined the effect of mangiferin in MM cell lines.

<Methods> The cell viability was used the trypan blue exclusion assay. Western blotting was used to evaluate protein expression.

<Results> We found that mangiferin decreased the viability of MM cell lines. We observed that mangiferin inhibited nuclear translocation of NF-κB by suppressing NIK activation. Moreover, mangiferin decreased the expression of XIAP, survivin, and Bcl-xL proteins.

<Discussion> Our results suggest that mangiferin induces apoptosis through the inhibition of nuclear translocation of NF-κB by suppressing NIK activation in MM cell lines. Importantly, since the number of reported NIK inhibitors is limited, mangiferin, which targets NIK, may be a potential anticancer agent for the treatment of MM.

PS-12 (P-12)

Anti-cancer drug discovery using fission yeast genetics identified a novel analog of 1'-Acetoxychavicol Acetate (ACA) with a potent anti-tumor activity against human melanoma cells

Author(s)

Kazuki Matsuura[1], Ryosuke Satoh[1], Kanako Hagihara[1], Nozomu Tsuchimoto[1], Yoshimasa Hyodo[1], Ayako Kita[1], Genzoh Tanabe[2], Osamu Muraoka[2], and Reiko Sugiura[1]

Author's affiliation(s)

[1]Laboratory of Molecular Pharmacogenomics, Department of Pharmaceutical Sciences, [2]Laboratory of Pharmaceutical Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Osaka, Japan

Abstract

Malignant Melanoma (MM) remains incurable despite the use of conventional chemotherapy. However, novel agents targeting the MAPK pathway have generated striking clinical response in melanoma therapy because the Ras-Raf-MEK-ERK signaling pathway is one of the most commonly altered oncogenic pathway in MM. Unfortunately, acquired drug resistance is triggered by administration of MAPK signaling inhibitors in clinical settings. Therefore, development of new therapeutics is urgently needed to overcome acquired tolerance and improve clinical outcomes in MM.

Model organisms provide simplified but biologically intact systems in which to test specific hypotheses, and the insights gained using yeasts, worms and flies can be extrapolated to mammalian systems. We have established a chemical genetic screening to identify compounds that target MAPK signaling, based on our previous data that calcineurin and MAPK play antagonistic roles in Ca^{2+} signaling.

As a consequence, we have successfully identified a novel analog of 1'-Acetoxychavicol Acetate (ACA), ACA-#28. ACA-#28 inhibited cell proliferation and induced cell death in several human melanoma cell lines in a dose-dependent manner. In addition, *in vitro* transformation was assessed by growth in soft agar, and ACA-#28 inhibited anchorage-dependent cell growth. We will discuss the possible signaling pathways targeted by ACA-#28. Further studies investigating clinical applications are necessary.

PS-13 (P-13)

Mangiferin, a novel nuclear factor kappa B-inducing kinase inhibitor, suppresses metastasis in a mouse metastatic melanoma model

Author(s)

Tomoya Takeda, Masanobu Tsubaki, Toshiki Kino, Yoshika Tomonari, Shinichiro Fujimoto, Shozo Nishida

Author's affiliation(s)

Kindai University, Japan

Abstract

<Purpose> Advanced metastatic melanoma, one of the most aggressive malignancies, is currently without reliable therapy. Therefore, new therapies are urgently needed. Mangiferin is a naturally occurring glucosylxanthone and exerts many beneficial biological activities. However, the effect of mangiferin on metastasis of metastatic melanoma remains unclear. In this study, we evaluated the effect of mangiferin on metastasis in a mouse metastatic melanoma model.

<Methods> B16BL6 cells were subcutaneously injected in C57BL/6 mice. For spontaneous metastasis, primary tumors were removed and animals were monitored for another 3 weeks. Effects of mangiferin on signal molecules were determined by western blots.

<Results> We found that mangiferin inhibited spontaneous metastasis. Furthermore, mangiferin suppressed the NIK/IKK/NF-κB pathway in vivo. In addition, we found that mangiferin inhibited the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and very late antigens (VLAs) in vivo.

<Discussion> These results indicate that mangiferin selectivity suppresses the NF-κB pathway via inhibition of NIK activation, thereby inhibiting metastasis and tumor growth. Importantly, the number of reported NIK selective inhibitors is limited. Taken together, our data suggest that mangiferin may be a potential therapeutic agent with a new mechanism of targeting NIK for the treatment of metastatic melanoma.

SET/I2PP2A Is a Prognostic Marker and a Potential Therapeutic Target for Gastric Cancer

Author(s)

Shuhei Enjoji[1], Ryotaro Yabe[1], Kazuhiro Yoshimura[1], Hideyoshi Kawasaki[1], Masashi Sakurai[2], Yusuke Sakai[2], Hiroko Takenouchi[3], Shigefumi Yoshino[4], Shoichi Hazama[3], Hiroaki Nagano[3], Hiroko Ohshima[5], Masanobu Ohshima[5], Michael P. Vitek[6,7], Tetsuya Matsuura[8], Yoshitaka Hippo[9], Tatsuya Usui[10], Takashi Ohama[1], Koichi Sato[1]

Author's affiliation(s)

[1]Laboratory of Veterinary Pharmacology, [2]Laboratory of Veterinary Pathology, Yamaguchi University, Yamaguchi, Japan, [3]Department of Gastroenterological, Breast and Endocrine Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi, Japan, [4]Oncology Center, Yamaguchi University Hospital, Japan, [5]Division of Genetics, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa, Japan, [6]Department of Neurology, Duke University Medical Center, Durham, NC, U.S.A., [7]Oncotide Pharmaceuticals, Inc., Research Triangle Park, NC, U.S.A., [8]Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan, [9]Chiba Cancer Center, Chiba, Japan, [10]Laboratory of Veterinary Toxicology, Joint Faculty of Veterinary Medicine

Abstract

Increased kinase and decreased phosphatase activity are hallmarks of oncogenic signaling. Protein phosphatase 2A (PP2A) is a conserved serine/threonine phosphatase that functions as a tumor suppressor. SET/I2PP2A, the endogenous PP2A inhibitor, binds PP2A and suppresses its activity. Elevated SET levels are correlated with poor prognosis of several human cancers; however, the role of SET in gastric cancer remains unknown. This study investigated the role of SET in the tumorigenic potential of gastric cancer and to access the effects of SET-targeting drugs. METHODS: Gan mice (transgenic model of gastric cancer) and patient-derived gastric cancer tissues were analyzed by immunohistochemistry to measure SET levels. SET was knocked-down by expression of small hairpin RNAs or inhibited by SET-targeting drug OP449 in human gastric cancer cell lines. Cells were analyzed by proliferation assay, colony formation assay, and a xenograft model. The effects of SET knockdown on cell signaling were analyzed by immunoblotting, DNA microarray, and quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction.

SET expression was higher in tumor tissues from Gan mice than in paired non-tumor tissues. Kaplan-Meier analysis of patients with survival data revealed that higher SET expression was correlated with poor survival. SET knockdown decreased E2F1 levels and suppressed the tumorigenic potential of gastric cancer cells. SET specifically associated with the PP2A-B56 complex, and B56α bound to E2F1. Treatment of gastric cancer cells with OP449 increased PP2A activity, decreased E2F1 levels, and exerted anti-cancer effects.

SET/I2PP2A plays important roles in the tumorigenic potential of gastric cancer, and the SET/PP2A/E2F1 axis is a potential target for gastric cancer therapy.

PS-15 (P-15)

Functional Analysis of the Puf family RNA-binding protein Pumilio in stress responses and the inositol phospholipid signaling pathway

Author(s)

Masahiro Inari[1], Ryousuke Satoh[1], Yusuke Kimura[1], Kanako Hagihara[1], Yuki Kitai[1], kouki Ishida[1], Haruka Hiroi[1], Ayako Kita[1], Dieter A. Wolf[2], Reiko Sugiura[1]

Author's affiliation(s)

[1]Laboratory of Molecular Pharmacogenomics, Department of Pharmaceutical Sciences, Kindai University, Osaka, Japan

[2]Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, USA

Abstract

Inositol phospholipid (IP) signaling is evolutionarily conserved from yeast to humans. IP species are important signaling molecules that have been implicated in almost all aspects of cellular physiology, including cellular growth, metabolism, proliferation, and survival. Therefore, disruptions in this key signaling pathway have been linked to conditions as diverse as cancer, obesity and diabetes. In particular, phosphatidylinositol-4-phoshate 5-kinase (PI4P5K) phosphorylates PI(4)P to synthesize PI(4,5)P2 and plays key roles in cell proliferation, morphology and intracellular transport. We have identified the essential PI4P5K Its3 and its loss-of mutants in fission yeast and demonstrated that Its3 regulates cytokinesis and membrane trafficking in fission yeast. Its3 mutant cells showed sensitivity to the calcineurin inhibitor FK506 and high temperatures. Here, we identified Puf4, a member of the Pumilio RNA-binding protein family as a gene-dosage suppressor of the temperature-sensitive growth defect of the *its3* mutant cells. Interestingly, Puf4 deletion cells showed sensitivity to H_2O_2 and a phospho-proteomic analysis demonstrated that Puf4 is phosphorylated in response to H_2O_2 stimuli, strongly suggesting that Puf4 function is closely related to oxidative stress responses. We will discuss the possible roles of Puf4 in the inositol phospholipid signaling pathway and oxidative stress response.

PS-16 (P-16)

Modification of PP2A Methylation Status Assay and Implication for Protein Phosphatase Methylesterase-1 (PME-1) as a Therapeutic Target for a Subset of Melanoma

Author(s)

Ryotaro Yabe[1], Tatsuya Usui[2], Takashi Ohama[1], Kochi Sato[1]

Author's affiliation(s)

[1]Laboratory of Veterinary Pharmacology, Joint Faculty of Veterinary Medicine, Yamaguchi University, Japan

[2]Laboratory of Veterinary Toxicology, Joint Faculty of Veterinary Medicine, Yamaguchi University, Japan

Abstract

Introduction

Protein Phosphatase 2A (PP2A) is a conserved Ser/Thr protein phosphatase that regulates multiple cellular processes and functions as a tumor suppressor. Protein Phosphatase Methylesterase-1 (PME-1) catalyzes specifically the demethylation of the C-terminal Leu309 residue of PP2A. Although the expression of PME-1 is correlated with the malignancy of several tumors, the molecular mechanism of PME-1-mediated malignancy has not been fully understood. Here, we investigated the role of PME-1 on tumor growth and the effect of PME-1 inhibition in melanoma.

Result and conclusion

First, we modified the method for measuring PP2A methylation level using anti-demethylated PP2A antibody and strong base. We found that addition of PP2A inhibitor okadaic acid in cell lysate, which is the original protocol, is not enough to stop PP2A demethylation in vitro, and addition of PME-1 inhibitor ABL127 is effective. By using this modified method, we analyzed the methylation level of PP2A in various human melanoma cell lines, and found the difference between melanoma cell lines. We found knockdown of PME-1 expression decreased proliferation of cell lines with low-PP2A methylation level, while PME-1 did not affect on proliferation of cell lines with high-PP2A methylation level. These data suggests that PME-1 can be a potential therapeutic target for a subset of melanoma with low-PP2A methylation level.

PS-17 (P-17)

Cross-species reaction of anti-human LAT1 with LAT1 of crab-eating monkey

Author(s)

Shiho Ueda[1], Kouki Okita[2], Ryota Torii[3], Takashi Masuko[1]

Author's affiliation(s)

[1]Cell Biol Lab, Sch Pharm, Kindai Univ, Japan

[2]Carna Biosciences Inc, Japan

[3]Dept Pharm, Kindai Univ Hosp, Japan

Abstract

L-type amino-acid transporter 1 (LAT1), also referred to solute carrier (SLC) 7A5, is the first identified light chain (lc) of CD98, disulfide-linked to a heavy chain (hc; SLC3A2) of CD98 (CD98hc). In six CD98hc-CD98lc (SLC7A5-8, 7A10 and 7A11) complexes, CD98hc-LAT1 complex (CD98C5) has been recently identified as an oncogenic complex by our targeted disruption of LAT1 gene, and is now considered to be a promising target for human cancer therapy. We have successfully prepared novel rat monoclonal antibodies (mAb), reshaped them to human-rat chimeric mAb, and demonstrated in vitro ADCC and in vivo anti-tumor effect in immunodeficient mice, towards mAb-based cancer therapy. To evaluate possible side effects in clinical trials, we examined the reactivity of mAb with LAT1 of crab-eating monkey tissues and cultured cells. Although reactivity of mAb was negligible in various normal monkey tissues, our anti-LAT1 mAb definitely reacted with MK.P3 kidney-derived cells of crab-eating monkey. This reactivity was significantly decreased in MK.P3 cells treated with siRNA, suggesting that crab-eating monkeys can be used in pre-clinical study with anti-human LAT1 mAb.

PS-18 (P-18)

Identification of specific inhibitors for oncogenic protein phosphatase PPM1D from G-quadruplex DNA aptamer library

Author(s)

Atsushi Kaneko[1], Masatoshi Eguchi[1], Kazuhiro Furukawa[1], Yuhei Kiyota[2], Kazuyasu Sakaguchi[2], Yoshiro Chuman[1]

Author's affiliation(s)

[1]Department of Chemistry, Faculty of Science, Niigata University, Japan

[2]Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University, Japan.

Abstract

PPM1D is a member of the PPM type Ser/Thr phosphatase family and known as negative regulator of p53 pathway and oncogenic protein. In many human tumors, gene amplification and overexpression of PPM1D are observed. Recently, we have reported that PPM1D contains a characteristic basic rich loop (B-loop) in the catalytic domain. Specific inhibitors targeting B-loop suggest to confer selectivity for PPM1D over other phosphatases as anti-cancer agents. DNA aptamers are known to bind to target protein and inhibit protein activity like antibodies. Negatively charged DNA aptamers are suggested to play attractive molecules targeting B-loop of PPM1D. Here we designed stimuli-responsive G-quadruplex DNA aptamer library which change the structure in the response to ionic cations. Screening of DNA aptamers was performed against PPM1D430, an alternative splicing variant and it shows similar structure to other C-terminal truncated PPM1D mutants. After 12 SELEX rounds, we isolated several homologous aptamer clones. In vitro phosphatase assay showed that one of identified aptamers, namely Q5F, inhibited PPM1D activity specifically. ELISA assay also exhibited that the aptamer recognized B-loop. Furthermore, the aptamer inhibited PPM1D activity in breast cancer MCF7 cells. These data suggested that obtained G-quadruplex aptamer may be ion-responsive specific inhibitor for PPM1D.

PS-19 (P-19)

Influence of radixin knockdown on drug efflux transporters of cancer cells

Author(s)

Yuta Inoue, Atsushi Kawase, Sayaka Nakazaki, Erika Koizumi, Hiroaki Shimada, Masahiro Iwaki

Author's affiliation(s)

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Japan

Abstract

ATP-binding cassette (ABC) transporters such as P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance-associated protein (MRP) and breast cancer resistance protein (BCRP) in tumor are involved in anticancer multidrug resistance. The effective strategy to overcome anticancer multidrug resistance is needed. The knockdown of ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins such as scaffold proteins could simultaneously affect the efflux activities of ABC transporters in cancer cells. The aim of this study is to evaluate the effect of radixin knockdown on the activity of ABC transporters in cancer cells. HepG2, A549 and MDA-MB-453 cells were transfected with siRNA for radixin. After 48 hr, the mRNA and protein expression levels of radixin were significantly decreased in all cells. Additionally, the intracellular accumulation of 5 (and 6)-carboxy-2',7'-dichlorofluorescein diacetate (a MRP2 substrate), rhodamine-123 (a P-gp substrate) in HepG2 was increased by radixin siRNA treatment, indicating the decreased activity of MRP2 and P-gp, although the latter decrease was not significant. In MTT assay, the cytotoxicity of methotrexate and cisplatin as substrates of MRP2 in HepG2 treated with radixin siRNA didn't change compared with those in no treatment and negative siRNA treated cells. The reason why the improvements of anticancer effects were not obtained may be due to lower expression levels of ABC transporters in HepG2. Further study is needed using the multi-drug resistance cancer cells. These results showed that the improvement of the cytotoxicity couldn't be obtained. However, the decreased levels of radixin reduced the ABC transporter activities.

PS-20 (P-20)

Inhibition of p53-inducible Ser/Thr phosphatase PPM1D induces differentiation of human testicular embryonal carcinoma cell line

Author(s)

Rui Kamada, Sari Ogasawa, Yoshiro Chuman, Kazuyasu Sakaguchi

Author's affiliation(s)

Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University, Japan

Abstract

Serine/threonine phosphatase PPM1D, a member of PPM1 family, is known as a negative regulator of genotoxic stress response of p53-dependent pathways. PPM1D has two alternative splice variants, PPM1D605 and PPM1D430. PPM1D605 ubiquitously expresses in human tissues, and PPM1D430 specifically expresses in testis and leukocyte. It is reported that PPM1D-deficient mice exhibit defective immune response. In this study, we analyzed the role of PPM1D in neutrophil-differentiation. Here we report that inhibition of PPM1D enhanced differentiation of human testicular embryonal carcinoma cell line (NT2/D1 cells). NT2/D1 cells can be differentiated into neuronal cells by treatment with all-trans retinoic acid. We showed that PPM1D605 and PPM1D430 mRNA and protein levels were increased by ATRA-induced differentiation of NT2/D1 cells. We also showed that treatment of NT2/D1 cells with PPM1D specific inhibitor, SL-176, induced the typical neuronal morphology of the cells. Furthermore, PPM1D knockdown induced differentiation of NT2/D1 cells. These results suggested that PPM1D regulates pluripotency in NT2/D1 cells.

PS-21 (P-21)

A CC3 variant of lymphotactin/XCL1 (XCL1- CC3) is an effective CTL-inducing adjuvant for cancer immunotherapy

Author(s)

Shinya Yamamoto[1], Kazuhiko Matsuo[1], Osamu Yoshie[2], Takashi Nakayama[1]

Author's affiliation(s)

[1]Kindai University Faculty of Pharmacy, Japan

[2]Kindai University Faculty of Medicine, Japan

Abstract

Current vaccines are capable to induce B cell responses and neutralizing antibodies, but incapable to prime antigen-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses which are needed for cancer immunotherapy. Recently, the chemokine receptor XCR1 has shown to be exclusively expressed by murine and human cross-presenting dendritic cells. Therefore, targeting antigens to XCR1 by using antigen fused to lymphotactin/XCL1, an XCR1 ligand, represents an effective induction of CTL responses. In the present study, we generated a murine CC3 variant of XCL1 (XCL1-CC3), a highly active form, and investigated in vivo adjuvant efficacy by the induction of CTL responses. Wild-type XCL1 (XCL1-WT) and XCL1-CC3 derived from human 293-F cells showed higher cell migration activity and calcium mobilization activity than those derived from hamster CHO-F cells. The XCL1s derived from human 293-F cells were highly glycosylated compared with those derived from hamster CHO-F cells, which may explain the different chemokine activity. Intradermal injection with ovalbumin, as a model antigen, and XCL1-WT or XCL1-CC3 induced potent CTL responses, and XCL1-CC3 showed more effective prophylactic and therapeutic antitumor immunity than XCL1-WT. In addition, XCL1-CC3, but not XCL1-WT, significantly enhanced an accumulation of CD103+XCR1+ cross-presenting dendritic cells in the injection sites. The present results indicate that XCL1-CC3 functions a potent CTL-inducing vaccine adjuvant for cancer immunotherapy than XCL1-WT.

PS-22 (P-22)

Effect of inhibition of p53-inducible Ser/Thr phosphatase PPM1D on neutrophil differentiation

Author(s)

Fuki Kudoh, Rui Kamada, Kazuya Iikura, Toshiaki Imagawa, Kazuyasu Sakaguchi

Author's affiliation(s)

Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University, Japan

Abstract

The p53-inducible serine/threonine phosphatase PPM1D, a member of PPM1 family, is known as a negative regulator of genotoxic stress response of p53-dependent pathways. PPM1D has two alternative splice variants, PPM1D605 and PPM1D430. PPM1D605 ubiquitously expresses in human tissues, and PPM1D430 specifically expresses in leukocyte and testis. Gene amplification, and mRNA and protein overexpression of PPM1D have been reported in various human tumors, including leukemia, breast cancer and neuroblastoma. It is reported that PPM1D knockout mice exhibited neutrophilia in blood and showed defective immune response. In this study, we analyzed the role of PPM1D in neutrophil-differentiation.

Here we report that inhibition of PPM1D enhanced neutrophil differentiation of human promyelocytic leukemia (HL-60) cells. HL-60 cells can be differentiated into neutrophil-like cells by treatment with all-trans retinoic acid (ATRA). We showed that treatment of HL-60 cells with PPM1D specific inhibitor, SL-176, induced neutrophil-differentiation of HL-60 cells. Furthermore, co-treatment of PPM1D inhibitor and ATRA significantly enhanced the efficiency of neutrophil-differentiation. Immunocytochemistry of PPM1D revealed that subcellular localization of PPM1D was changed before and after differentiation in HL-60 cells. We also showed that PPM1D mRNA level was increased by neutrophil-differentiation. These results suggested that PPM1D regulates neutrophil-differentiation of HL-60 cells.

PS-23 (P-23)

The BCR crosslinking-induced phosphorylation of Bcl-xL and apoptosis are controlled by alpha4 in immature B cell

Author(s)

Kano Tanabe[1], Seiji Inui[2]

Author's affiliation(s)

[1]Kumamoto Health Science University, Japan

[2]Kumamoto University, Japan

Abstract

Our previous study showed that c-Jun N-terminal kinase (JNK) phosphorylates serine 62 of Bcl-xL to induce the degradation of Bcl-xL and apoptosis in an immature B cell line WEHI-231. To elucidate the regulatory mechanisms underlying the phosphorylation of Bcl-xL, we prepared an assay system in which JNK phosphorylated Bcl-xL in HEK293T cells. We found that a phosphatase regulatory molecule, alpha4, enhanced the phosphorylation of Bcl-xL by JNK. Furthermore, co-expression of C-terminal alpha4 (220-340) diminished the phosphorylation of Bcl-xL induced by JNK. Full-length alpha4 associated with both JNK and Bcl-xL, whereas C-terminal alpha4 (220-340) associated only with Bcl-xL, not JNK. WEHI-231 cells transfected with the cDNA of C-terminal alpha4 (220-340) exhibited decreased phosphorylation of Bcl-xL and increased resistance to apoptosis induced by BCR crosslinking. These results indicate that alpha4 is an important regulatory molecule of apoptosis induced by BCR crosslinking and that C-terminal alpha4 (220-340) functions as a dominant negative form.

PS-24 (P-24)

Identification of aldolase A as a novel diagnosis biomarker for colorectal cancer based on proteomic analysis using formalin-fixed paraffin-embedded tissue

Author(s)

Kanta Sato[1], Tetsushi Yamamoto[1], Hideki Takakura[1], Mitsuhiro Kudo[2], Kuniko Mitamura[1], Zenya Naito[2], Atsushi Taga[1]

Author's affiliation(s)

[1]Pathological and biomolecule analyses laboratory, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Osaka, Japan

[2]Department of Integrated Diagnostic Pathology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide and many patients are already at an advanced stage when they were diagnosed. Carcinoembryonic antigen is widely used as a biomarker for CRC detection; however, its sensitivity is low in early stage cancer. Therefore, novel biomarkers for early detection of CRC are required. In this study, we performed a global shotgun proteomic analysis using formalin-fixed and paraffin-embedded CRC tissue to identify candidate proteins for use as possible early detection biomarkers. Using semi-quantification based on spectral counting, we identified 84 proteins differentially-expressed in the cancer region. We focused on 21 proteins, which were classified in the extracellular region by gene ontology analysis, as potential candidates for biomarker detection in blood. Then, we performed immunohistochemical analysis to validate the result of the proteomic analysis. We found aldolase A expression levels were significantly higher in the cancer regions than the non-cancer regions. Finally, we found aldolase A secretion was clearly blocked in CRC cells as compared to normal colon epithelium. This finding suggested decreased expression of aldolase A in blood might be novel biomarkers for the early detection of CRC.

P-25

Cav3.2 T-type calcium channels as therapeutic targets for the oxaliplatin-induced peripheral neuropathy

Author(s)

Takaya Miyazaki, Ryotaro Fukuda, Maho Tsubota, Atsufumi Kawabata

Author's affiliation(s)

Kindai University, Japan

Abstract

Oxaliplatin is used for the treatment of advanced colorectal cancer, whereas it frequently induces peripheral neuropathy. We have shown that the Cav3.2 isoform of T-type calcium channels (T-channels) participates in the neuropathic pain induced by spinal nerve injury or repeated administration of paclitaxel, an anticancer drug. In the present study, we asked if Cav3.2 T-channels are involved in the oxaliplatin-induced neuropathic pain in mice. The mechanical nociceptive threshold assessed by von Frey test significantly decreased 4 h after a single i.p. administration of oxaliplatin (acute phase), and the evoked allodynia lasted 8 days or more after oxaliplatin challenge (chronic phase). The oxaliplatin-induced acute allodynia was reduced by T-channel blockers, such as NNC55-0396 or Z-944, but not by mibefradil or RQ-00311651. On the other hand, the oxaliplatin-induced neuropathic allodynia in the chronic phase was markedly reversed by the same dose of mibefradil, RQ-00311651, NNC55-0396 or Z-944, and also by TTA-A2, another T-channel blocker. Further, the neuropathic allodynia in the chronic, but not acute phase was also suppressed by i.p. administration of ascorbic acid, known to inhibit Cav3.2, but not other T-channel isoforms. Finally, knockdown of Cav3.2 by intrathecal administration of the antisense oligodeoxynucleotides abolished the oxaliplatin-induced chronic allodynia. These data strongly suggest that Cav3.2 T-channels contribute to the oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in the chronic phase and serve as the therapeutic target, although the role of T-channels in the acute allodynia is still open to question.

P-26

Regulation of Beclin 1 Phosphorylation and Autophagy by PP2A and DAPK3

Author(s)

Nobuyuki Fujiwara[1], Tatsuya Usui[2], Koichi Sato[1], Takashi Ohama[1]

Author's affiliation(s)

[1]Laboratory of Veterinary Pharmacology, Yamaguchi University, Japan

[2]Laboratory of Veterinary toxicology, Yamaguchi University, Japan

Abstract

Autophagy is an evolutionarily conserved intracellular degradation system that is involved in cell survival and is activated in various diseases, including cancer. Beclin 1 is a central scaffold protein that assembles components for promoting or inhibiting autophagy. Association of Beclin 1 with its interacting proteins is regulated by the phosphorylation of Beclin 1 by various Ser/Thr kinases, but the Ser/Thr phosphatases that regulate these phosphorylation events remain unknown. We utilized Phos-tag Biotin HRP to detect enhanced phosphorylation level of Beclin 1 in cells treated with type 2A phosphatase inhibitor okadaic acid (OA), but not with type 1 phosphatase inhibitor tautomycin or type 2B phosphatase inhibitor cyclosporine A. By using non-phosphorylateble mutants, we identified Ser90 as the OA-induced phospho-site. We generated the specific antibody against phospho-Ser90 Beclin 1, and showed Beclin 1 Ser90 is phosphorylated by starvation in mouse skeletal muscle tissues and cultured cells. Furthermore, autophagic activity was diminished in cells expressing Beclin 1 S90A mutant.

We found PP2A B55α associates with Beclin 1 and shRNA targeting PP2A enhances starvation induced Beclin 1 Ser90 phosphorylation. We also found that death-associated protein kinase 3 (DAPK3) directly phosphorylates Beclin 1 Ser90. We propose that physiological regulation of Beclin 1 Ser90 phosphorylation by PP2A and DAPK3 controls autophagy.

P-27

Interleukin-6-induced neuroendocrine-like differentiation of human prostate cancer cells: cell signaling and upregulation of Cav3.2 T-type calcium channels

Author(s)

Kazuki Fukami[1], Mai Ueda[1], Erina Asano[1], Fumiko Sekiguchi[1], Shigeru Yoshida[2], Atsufumi Kawabata[1]

Author's affiliation(s)

[1]Lab. Pharmacol. Pathophysiol., Fac. Pharm. Kindai Univ. Japan

[2]Dep. Life Sci., Fac. Sci. Engineer., Kindai Univ. Japan

Abstract

Neuroendocine (NE)-like differentiation of prostate cancer cells occurs in response to stimulation with interleukin-6 (IL-6), an elevation of intracellular cyclic AMP levels, and androgen deprivation. The NE-like prostate cancer cells secrete proliferative neuropeptides, which promote androgen-independent proliferation of surrounding cancer cells. Cav3.2 T-type Ca^{2+} channels are overexpressed and mediate Ca2+-dependent secretion in NE-like prostate cancer cells. Thus, we examined cell signals for the IL-6-induced NE differentiation and Cav3.2 upregulation in human prostate cancer LNCaP cells. Stimulation with IL-6 caused neurite outgrowth accompanied by overexpression of Cav3.2 channels and T-type Ca2+-dependent enhancement of secretory function, when determined as spontaneous release of prostatic acid phosphatase. Pyridone 6 and rapamycin, inhibitors of JAK and mTOR, respectively, abolished the IL-6-induced neuritogenesis and Cav3.2 upregulation. IL-6 did not alter levels of Cav3.2 mRNA and Egr-1 protein, known to activate the Cav3.2 promoter, but reduced levels of REST protein, known to counteract the action of Egr-1 on the Cav3.2 promoter. LNCaP cells, when co-cultured with human monocyte-like THP-1 cells, exhibited Cav3.2 upregulation. Our data thus suggest that JAK and mTOR are involved in the IL-6-induced neuritogenesis and upregulation of Cav3.2 channels, essential for Ca2+-dependent secretion, in LNCaP cells. Monocytes/macrophages capable of secreting IL-6 might participate in the NE-like differentiation of prostate cancer cells, which is associated with acquisition of androgen-independent pathology.

P-28

Analysis of a direct cell-cell communication signal that regulates glial activation in the brain

Author(s)

Tomomi Nozu[1], Miho Hashimoto[1], Ruwaida Elhanbaly[2], Tatsuya Ishikawa[2], Ayaka Hirose[1], Wakana Shimizu[1], Takashi Matozaki[3], Yugo Fukazawa[2], Hiroshi Ohnishi[1]

Author's affiliation(s)

[1]Department of Laboratory Sciences, Gunma University Graduate School of Health Sciences, Japan

[2]Department of Brain Structure and Function, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Japan

[3]Division of Molecular and Cellular Signaling, Department of Biochemistry andMolecular Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

Abstract

SIRPα (Signal regulatory protein α) is a member of immunoglobulin superfamily membrane proteins. Preceding studies suggest that the interaction of SIRPα on phagocytes, such as macrophages, with its ligand CD47 on phagocytic targets negatively regulates phagocytosis. In the central nervous system, SIRPα and CD47 are dominantly expressed in matured neurons. SIRPα is also expressed in microglia, the tissue macrophages of the brain, which play a crucial role in phagocytic clearance of damaged brain tissue, physiological role of CD47-SIRPα signal in regulation of the brain microglia has not been fully understood, however. Here we analyzed the effect of genetic ablation of SIRPα on activation of microglia in mouse brain. Microglia specific knockout of SIRPα resulted in an increase in the number of a subpopulation of activated microglia as well as of reactive astrocytes in the brain. Our data suggest that CD47-SIRPα signal is important for the proper control of glial activation in the brain.

P-29

A role of macrophage-derived HMGB1 in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice

Author(s)

Risa Domoto[1], Daichi Yamasoba[1], Hiroki Yamanishi[1], Fumiko Sekiguchi[1], Maho Tsubota[1], Masahiro Nishibori[2] Atsufumi Kawabata[1]

Author's affiliation(s)

[1]Laboratory of Pharmacology and Pathophysiology, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Japan

[2]Department of Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine, Japan

Abstract

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy reduces "quality of life" and is a dose limiting factor in cancer patients. Most recently, we have reported that the neuropathic pain induced by paclitaxel (PTX) or vincristine, anti-cancer drugs, involves high mobility group box 1 (HMGB1), a nuclear protein, that is released from necrotic cells or secreted by certain cells including macrophages (Mφ) in rats. Here, we evaluated and characterized the involvement of Mφ-derived HMGB1 in the PTX-induced neuropathic pain in mice. Repeated i.p. administration of PTX caused delayed neuropathic hyperalgesia, which was inhibited by an anti-HMGB1 neutralizing antibody, ethyl pyruvate (EP), known to inhibit HMGB1 release from Mφ, liposomal clodronate that depletes Mφ, or pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC), an NF-κB inhibitor. PTX treatment caused Mφ accumulation in the sciatic nerve. The antagonists of RAGE and CXCR4, but not TLR4, among the three pronociceptive well-known membrane targets for HMGB1, prevented PTX-induced hyperalgesia. In Mφ-like RAW264.7 cells, PTX or lipopolysaccharide (LPS) caused translocation of the nuclear HMGB1 to the cytoplasm followed by its secretion. EP or PDTC inhibited the HMGB1 release induced by PTX or LPS. Pyridone 6, a JAK inhibitor, or STO609, a CaMKK inhibitor, inhibited the HMGB1 release by LPS, but not by PTX. Our data suggest that the PTX-induced peripheral neuropathy involves NF-κB-dependent secretion of HMGB1 by Mφ, followed by the activation of RAGE and CXCR4.

P-30

Small-molecule inhibition of PTPRZ reduces tumor growth in a rat model of glioblastoma

Author(s)

Akihiro Fujikawa[1], Asako Nagahira[2], Hajime Sugawara[2], Kentaro Ishii[3], Seiichi Imajo[2], Masahito Matsumoto[1], Kazuya Kuboyama[1], Ryoko Suzuki[1], Naomi Tanga[1,4], Masanori Noda[5], Susumu Uchiyama[3,5], Toshiyuki Tomoo[2], Atsuto Ogata[2], Makoto Masumura[2], Masaharu Noda[1,4]

Author's affiliation(s)

[1]Division of Molecular Neurobiology, National Institute for Basic Biology (NIBB), Japan

[2]Asubio Pharma Co., Ltd., Japan

[3]Department of Bioorganization Research, Okazaki Institute for Integrative Bioscience, Japan

[4]School of Life Science, The Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI), Japan

[5]Department of Biotechnology, Graduate School of Engineering, Osaka University, Japan

Abstract

Protein tyrosine phosphatase receptor-type Z (PTPRZ) is aberrantly over-expressed in glioblastoma and a causative factor for its malignancy. However, small molecules that selectively inhibit the catalytic activity of PTPRZ have not been discovered. We herein performed an in vitro screening of a chemical library, and identified SCB4380 as the first potent inhibitor for PTPRZ. The stoichiometric binding of SCB4380 to the catalytic pocket was demonstrated by biochemical and mass spectrometric analyses. We determined the crystal structure of the catalytic domain of PTPRZ, and the structural basis of the binding of SCB4380 elucidated by a molecular docking method was validated by site-directed mutagenesis studies. The intracellular delivery of SCB4380 by liposome carriers inhibited PTPRZ activity in C6 glioblastoma cells, and thereby suppressed their migration and proliferation in vitro and tumor growth in a rat allograft model. Therefore, selective inhibition of PTPRZ represents a promising approach for glioma therapy.

P-31

Evaluation of the measurement method of intracellular calcium ion concentration in fission yeast

Author(s)

Fumihiko Ogata[1], Ryosuke Satoh[2], Ayako Kita[2], Reiko Sugiura[2], and Naohito Kawasaki[1]

Author's affiliation(s)

[1]Laboratory of Public Health, Faculty of Pharmacy, Kindai University

[2]Laboratory of Molecular Pharmacogenomics, Department of Pharmaceutical Sciences, Kindai University

Abstract

Elucidating molecular mechanisms that underlie the effects of certain metals or metalloids on human health is very important. Intracellular calcium ions affect protein functions and structures, which is related to the activation of transcription factors and enzymes. Particularly, calcium ions play a major role in intracellular signal transduction cascade by activating various intracellular signaling molecules (*e.g.* protein kinase C). Therefore, we developed the method to quantify intracellular calcium ion in fission yeast. The effects of HNO_3, zymolyase, and westase treatment on cytolysis in fission yeast were investigated. Moreover, we investigated the changes in the intracellular calcium ion concentrations in fission yeast treated with/without micafungin. The lysis of fission yeast was achieved by treatment with 36 % HNO_3. The treatment is very simple and cheaper than other similar treatments. In addition, the intracellular calcium ion concentration in fission yeast treated with 36 % HNO_3 was directly measured by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-AES). This study provides important information required for the measurement of intracellular calcium ion concentration in fission yeast, which is useful for elucidating the physiological or pathological roles and functions of calcium ion in the biological systems.

P-32

A simple method for preparing nonphosphorylated protein kinases using E. coli strain BL21(DE3, pλPP) which constitutively expresses λPPase

Author(s)

Kazutoshi Akizuki[1], Masashi Yamashita[1], Atsuhiko Ishida[2], Isamu Kameshita[1], Noriyuki Sueyoshi[1]

Author's affiliation(s)

[1]Kagawa University, Japan

[2]Hiroshima University, Japan

Abstract

The E. coli expression system is very useful for a large-scale preparation of recombinant proteins. In some cases, however, protein kinases are often (auto)phosphorylated in E. coli cells, and thus prepared as phosphorylated forms, which can be artifacts associated with overexpression in prokaryotic cells. The unfavorable phosphorylation sometimes hampers enzymatic characterization or crystallographic studies of the kinases. To circumvent this problem, here, we established an expression system using E. coli strain BL21(DE3, pλPP), in which λPPase is constitutively expressed, but can be completely removed by an affinity chromatography. First, we examined whether PKL01, a plant Ndr kinase reported to be autophosphorylated in E. coli, could be readily prepared as a dephosphorylated form using this system. Because of autophosphorylation, PKL01 prepared from BL21(DE3, pLysE) was shifted up on SDS-PAGE, and it was also detected by an anti-phosphotyrosine antibody. On the other hand, no shift-up of PKL01 band was observed on SDS-PAGE, and it was not detected by an anti-phosphotyrosine antibody, when it was prepared using BL21(DE3, pλPP). These data indicate that λPPase expressed in E. coli can act on the coexpressed PKL01 to prevent its autophosphorylation. Next, we examined whether BL21(DE3, pλPP) was effective to prepare other protein kinases (CaMKIδ, DYRK1A, CoPK02) as dephosphorylated forms. These kinases were expressed as highly autophosphorylated forms in BL21(DE3) or BL21(DE3, pLysE), whereas they were readily prepared as dephosphorylated forms using BL21(DE3, pλPP). Thus, this simple method using BL21(DE3, pλPP) to prepare nonphosphorylated protein kinases would be valuable for biochemical analysis of various protein kinases.

P-33

Extra-mitochondrial function of cleaved PGAM5

Author(s)

Ayane Yamaguchi, Rie Tokudome, Chinatsu Nima, Masashi Yokozeki, Hayate Ishikawa, Susumu Tanimura, Kohsuke Takeda

Author's affiliation(s)

Nagasaki University, Japan

Abstract

Phosphoglycerate mutase family member 5 (PGAM5) is a new type of protein phosphatase that exists in mitochondria. We have been focusing on its role as a molecule involved in the sensing system of mitochondrial stress and dysfunctions. PGAM5 exists in the inner mitochondrial membrane through its N-terminal transmembrane (TM) domain and is cleaved within the TM domain in response to the loss of mitochondrial membrane potential. It has recently been shown that the cleaved PGAM5 is released from mitochondria depending on the cellular context. However, the motion and function of cleaved PGAM5 have been largely unknown. Thus, we examined them using PGAM5 mutants lacking the TM domain (PGAM5-dTM) as models of cleaved PGAM5 in this study. PGAM5-dTM no longer existed in mitochondria and was co-localized mainly with the microtubules in the cytosol. In accordance with this localization, PGAM5-dTM, but not phosphatase-inactive PGAM5-dTM-H105A, induced stabilization of microtubules. PGAM5-dTM also existed in the nucleus to some extent, and particularly nuclear PGAM5-dTM-H105A exhibited a speckle-like pattern. We accordingly found that PGAM5 was associated with SRm160/SRRM1, a nuclear speckle protein that regulates processing and transport of mRNA. PGAM5 dephosphorylated SRm160, which was basally highly phosphorylated, and inhibited the role of SRm160 in pre-mRNA alternative splicing. These results suggest that cleaved PGAM5, depending on its phosphatase activity, mediates cellular response to mitochondrial stress by modulating the state of cytoskeleton and gene expression.

P-34

Role of Chondroitin Sulfate (CS) Modification in the Regulation of Proteintyrosine Phosphatase Receptor Type Z (PTPRZ) Activity: PLEIOTROPHIN-PTPRZ-A SIGNALING IS INVOLVED IN OLIGODENDROCYTE DIFFERENTIATION

Author(s)

Kazuya Kuboyama[1], Akihiro Fujikawa[1], Ryoko Suzuki[1], Naomi Tanga[1,2], Masaharu Noda[1,2]

Author's affiliation(s)

[1]Division of Molecular Neurobiology, National Institute for Basic Biology (NIBB), Japan; [2]School of Life Science, Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI), Japan

Abstract

Protein-tyrosine phosphatase receptor typeZ (PTPRZ) is predominantly expressed in the developing brain as a chondroitin sulfate (CS) proteoglycan. PTPRZ has long (PTPRZ-A) and short type (PTPRZ-B) receptor forms by alternative splicing. The extracellular CS moiety of PTPRZ is required for high-affinity binding to inhibitory ligands, such as pleiotrophin (PTN), midkine, and interleukin-34; however, its functional significance in regulating PTPRZ activity remains obscure. We herein found that protein expression of CS-modified PTPRZ-A began earlier, peaking at approximately postnatal days 5–10 (P5–P10), and then that of PTN peaked at P10 at the developmental stage corresponding to myelination onset in the mouse brain. Ptn-deficient mice consistently showed a later onset of the expression of myelin basic protein, a major component of the myelin sheath, than wild-type mice. Upon ligand application, PTPRZA/B in cultured oligodendrocyte precursor cells exhibited punctate localization on the cell surface instead of diffuse distribution, causing the inactivation of PTPRZ and oligodendrocyte differentiation. The same effect was observed with the removal of CS chains with chondroitinase ABC but not polyclonal antibodies against the extracellular domain of PTPRZ. These results indicate that the negatively charged CS moiety prevents PTPRZ from spontaneously clustering and that the positively charged ligand PTN induces PTPRZ clustering, potentially by neutralizing electrostatic repulsion betweenCSchains. Taken altogether, these data indicate that PTN-PTPRZ-A signaling controls the timing of oligodendrocyte precursor cell differentiation in vivo, in which the CS moiety of PTPRZ receptors maintains them in a monomeric active state until its ligand binding.

P-35

Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase phosphatase (CaMKP/PPM1F) interacts with neurofilament L and inhibits its filament association

Author(s)

Hana Ozaki[1], Tsuyoshi Katoh[2], Ryoko Nakagawa[1], Yasuhiro Ishihara[1], Noriyuki Sueyoshi[3], Isamu Kameshita[3], Takanobu Taniguchi[2], Tetsuo Hirano[1], Takeshi Yamazaki[1], Atsuhiko Ishida[1]

Author's affiliation(s)

[1]Hiroshima University, Japan

[2]Asahikawa Medical University, Japan

[3]Kagawa University, Japan

Abstract

Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase phosphatase (CaMKP/PPM1F) is a Ser/Thr phosphatase that belongs to the PPM family. Growing evidence suggests that PPM phosphatases including CaMKP act as complexes with other proteins to regulate cellular functions. In this study, using the two-dimensional far-western blotting technique with digoxigenin-labeled CaMKP as a probe, in conjunction with peptide mass fingerprinting analysis, we identified neurofilament L (NFL) as a CaMKP-binding protein in a Triton-insoluble fraction of rat brain. We confirmed binding of fluorescein-labeled CaMKP (F-CaMKP) to NFL in solution by fluorescence polarization. The analysis showed that the dissociation constant of F-CaMKP for NFL is 73 ± 17 nM. Co-immunoprecipitation assay using a cytosolic fraction of NGF-differentiated PC12 cells showed that endogenous CaMKP and NFL form a complex in cells. Furthermore, the effect of CaMKP on self-assembly of NFL was examined. Electron microscopy revealed that CaMKP markedly prevented NFL from forming large filamentous aggregates, suggesting that CaMKP-binding to NFL inhibits its filament association. These findings may provide new insights into a novel mechanism for regulating network formation of neurofilaments during neuronal differentiation.

P-36

Disease-associated EED Ile363Met mutation increases susceptibility to hematologic malignancies

Author(s)

Takeshi Ueda[1], Hiroaki Honda[2]

Author's affiliation(s)

[1]Kindai University, Japan

[2]Hiroshima University, Japan

Abstract

EED is required for the robust activity of polycomb repressive complex 2 (PRC2) through the direct interaction with histone methyltransferase EZH2, and the binding to trimethylated H3K27 (H3K27me3). We previously reported mutated forms of EED in 3.1% with myelodysplastic syndrome and related diseases. Among these mutants, EED Ile363Met (I363M) was found to possess impaired binding ability to H3K27me3. Overexpression of I363M in cultured cells significantly decreased global H3K27me3 levels, indicating that this mutant attenuates the propagation of histone methylation repressive marks by PRC2. To investigate the role of I363M on disease pathogenesis, we generated and analyzed Eed I363M knock-in mice. The homozygotes exhibited embryonic lethality coupled with dramatically reduced global H3K27me3 levels but normal levels of H3K27me1 and K27me2. The heterozygotes increased the clonogenic capacity and bone marrow repopulating activity of hematopoietic stem/progenitor cells, indicating a cell-autonomous growth advantage of the mutant cells. In addition, murine leukemia virus-infected heterozygous mice developed malignancies at a significantly higher frequency compared to the control mice. We thus establish the link between defective EED-H3K27me3 interaction and hematologic malignancies.

P-37

Evidence that Warburg effect functions as anti-cancer barrier

Author(s)

Mami Morita[1], Miyuki Nomura[1], Yoshimi Sakamoto[1], Yui Inoue[1], Toshio Watanabe[2], Tomoyoshi Soga[3], Makoto Mayemondo[1], Hiroshi Shima[1], Nobuhiro Tanuma[1]

Author's affiliation(s)

[1]Miyagi Cancer Center Research Institute, Japan

[2]Nara Women's University, Japan

[3]Keio University, Japan

Abstract

Switching two isoform of pyruvate kinase M (Pkm), Pkm1 and Pkm2, by alternative splicing shapes the framework of cellular glucose metabolism. Pkm1 facilitates glucose oxidation rather than fermentation while Pkm2 does opposite. Cancer cells generally express Pkm2, thereby fails to maximally oxidize glucose. Using novel mouse models, here we show that such a trait of cancer is legacy from their cells of origin wherein Pkm2 is major, and the Pkm2 of normal cells functions as intrinsic barrier against cancer. In normal tissues, Pkm1 expression was licensed only in specific lineages such as neuron and muscle. Ectopic expression of Pkm1, rather than that of Pkm2, benefited tumor cell's growth in vitro, under the metabolic stress, as well as in allograft model, and also promoted tumorigenesis in mice. Small cell lung cancer (SCLC), arising from bronchial neuroendocrine cells expressing Pkm1, were highly Pkm1-positive, further supporting a concept that isoform selection of Pkm in cancer is defined by their origin. Functional analysis revealed that Pkm1, but not Pkm2, can fully support proliferation and chemo-resistance of SCLC cell-lines. These results challenge a previous notion that the Warburg effect is cancer abetting. We propose limitation of oxidative glucose metabolism in proliferative normal cells attenuates their risk for malignant transformation. Pkm1 and its effectors may be novel therapeutic target(s) for certain types of cancer such as SCLC.

P-38

Elucidation of adipogenesis by the H3K27 histone demethylase Utx

Author(s)

Kazushige Ota, Akiyoshi Komuro, Takeshi Ueda, Hitoshi Okada

Author's affiliation(s)

Department of Biochemistry, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

Abstract

Understanding the molecular mechanisms that regulate adipogenesis is important for research of obesity and diabetes. Epigenetic regulations direct the capacity of adipogenesis. In this study, we examined the role of a histone H3 lysine 27 demethylase, Utx, in the differentiation of mouse embryonic stem cells (mESCs) to adipocytes. Using gene trapping, we generated Utx-deficient male mESCs to determine whether loss of Utx would impact the differentiation of mESCs to adipocytes. We discuss the roles of Utx depend on the stages of adipocyte differentiation.

P-39

Interaction of SHP2 with ALK regulates oncogenicity of neuroblastoma cells

Author(s)

Arata Tomiyama[1,2], Takuya Shirakihara[1], Katsushi Nakashima[1], Hideki Yamaguchi[1], Kentaro Mori[2], Ryuichi Sakai[1,3]

Author's affiliation(s)

[1]Division of Refractory and Progressive Tumor, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan

[2]Department of Neurosurgery, National Defense Medical College, Saitama, Japan

[3]Department of Biochemistry, Kitasato University School of Medicine, Japan

Abstract

Recently, oncogenic gene alterations of src homology 2 domain-containing phosphatase 2 (SHP2) as well as anaplastic lymphoma kinase (ALK) were frequently found by genome wide screening of clinical neuroblastoma samples. We have been analyzing the oncogenic signaling mediated by ALK in neuroblastoma through the phosphoproteomic approach. During the screening of phosphotyrosine-containing proteins associated with ALK in neuroblastoma cells, we identified SHP2 as one of the binding partners of ALK. Immunoprecipitation study revealed binding of SHP2 with ALK by ALK activity-dependent manner, and knockdown of ALK or inhibition of kinase activity of ALK by ALK inhibitors suppressed phosphorylation of SHP2 at Tyr540 and Tyr580 in NB-39-nu neuroblastoma cells which have ALK addiction. In addition, knockdown of ALK-binding docking protein ShcC resulted in decrease of ALK-SHP2 interaction. On the other hands, treatment of SHP2 inhibitor PHPS1 or knockdown of SHP2 resulted in down-regulation of ERK1/2 activation, proliferation and migration of NB-39-nu cell. However, phosphorylation of ALK was up-regulated by inhibition or knockdown of SHP2. From these results, very complicated interplay between ALK and SHP2 during the regulation of oncogenesis of the neuroblastoma cells is suggested.

P-40

IL-18 amplifies macrophage M2 polarization, leading to enhancement of angiogenesis via up-regulation of osteopontin

Author(s)

Takuro Kobori, Takashi Nishinaka, Atsuko Niwa, Hideo Takahashi

Author's affiliation(s)

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kindai University, Japan

Abstract

Depending on micro-environmental stimuli, macrophage (Mφ) can generally be classified into M1 and M2 phenotypes. In clinical specimens, increases in the number of M2 Mφ and angiogenesis in tumor tissue are both positively correlated with poor prognosis of cancer patients. Interleukin (IL)-18, predominantly produced by Mφ, promotes angiogenesis and deteriorates a variety of solid cancer in which angiogenesis is a complicating factor. Osteopontin (OPN) is an extracellular matrix glycoprotein secreted by various cell types including Mφ and is overexpressed in various cancer, inducing tumor angiogenesis. However, there are no reports showing a set of relationship between Mφ, IL-18 and OPN in tumor angiogenesis. The aim of this study is to examine the role of IL-18 and OPN in Mφ polarization and its angiogenic capacity. Treatment of mouse monocyte/Mφ cell line, RAW264.7 cells, with IL-10 significantly increased the protein expressions of Mφ M2 marker and OPN, both of which are facilitated by the combination use of IL-18. Furthermore, co-culture of IL-10-induced M2 Mφ with mouse endothelial cell line, b.End5 cells, on the matrigel significantly increased the degree of tube formation, which is also enhanced by simultaneous treatment with IL-18. Interestingly, neutralizing antibody against OPN strongly suppressed increases in the surface expression of Mφ M2 marker and in the angiogenic capacity irrespective of the presence of IL-18.

In conclusion, IL-18 amplified Mφ M2 polarization, leading to the augmentation of angiogenic capacity via up-regulation of OPN.

P-41

Down-regulation of ErbB2/ErbB3 heterodimer via ERK-mediated phosphorylation of ErbB2 Thr-677 in the juxtamembrane domain

Author(s)

Yuki Kawasaki, Hiroaki Sakurai

Author's affiliation(s)

University of Toyama, Japan

Abstract

We have previously reported ERK-mediated feedback regulation of EGFR homodimer in lung cancer cells, in which phosphorylation of EGFR at the juxtamembrane domain Thr-669 down-regulates its constitutive tyrosine phosphorylation (Cancer Sci, 2013). In breast cancer cells, ErbB2 and ErbB3 are highly expressed and ErbB2/ErbB3 heterodimer activates downstream growth and survival signals. To unveil the regulatory mechanisms of the ErbB family is critical for the molecular targeted therapy. In this study, we further analyzed feedback regulation of ErbB2/ErbB3 heterodimer.

Constitutive tyrosine phosphorylation of both ErbB2 and ErbB3 were decreased in TPA-treated breast cancer cells and ErbB2/ErbB3 stably expressed HEK293 cells. However, Phos-tag western blot analysis showed the shift-upped bands, suggesting Ser/Thr phosphorylation. Pretreatment with vanadate, a non-selective tyrosine phosphatase inhibitor, suppressed the ErbB2/ErbB3 down-regulation, indicating the involvements of tyrosine phosphatases in this regulation. Amino acids sequence around the EGFR Thr-669 is highly conserved with ErbB2 and ErbB2 Thr-677 is thought to correspond to EGFR Thr-669. We generated a phospho ErbB2 Thr-677-specific rabbit monoclonal antibody and demonstrated phosphorylation of endogenous ErbB2 at Thr-677 in breast cancer cells. Furthermore, the substitution of ErbB2 Thr-677 to Ala diminished the down-regulation of tyrosine phosphorylation of ErbB2/ErbB3.

These results revealed ERK-mediated phosphorylation of ErbB2 at Thr-677 is responsible for feedback regulation of ErbB2/ErbB3 heterodimer and suggested the conserved feedback regulatory mechanism among the ErbB family.

P-42

The role of histone demethylase KDM4b in breast cancer stem cell

Author(s)

Akiyoshi Komuro, Kazushige Ota, Takeshi Uerda, Hitoshi Okada

Author's affiliation(s)

Kindai University, Japan

Abstract

KDM4B is histone demethylase that targets histone H3 lysine 9 and promotes transcriptional activation. In breast cancer, hypoxia induces transcription of the KDM4b genes and the expression of KDM4b is correlate with prognosis of breast cancer. Furthermore, KDM4b induces the expression of GATA-3 which regulates tumor differentiation. KDM4b may regulate the maintenance of stemness of breast cancer stem cell. MDA-MB-175VII which is luminal type breast cancer cell line, highly expresses the cancer stem cell marker of ALDH1A1. MDA-MB-468 which is Basal type cell line, expresses CD133. siKDM4b reduced the expression of both ALDH1A1 and CD133. siKDM4b also suppresses the sphere formation of both MDA-MB-175VII and MDA-MB-468. The inhibitor of KDM4b strongly suppressed the sphere forming ability of MDA-MB-175VII and MDA-MB-468. Consequently, KDM4b may related the growth and maintenance of stemness of breast cancer stem cell, and siKDM4b or the inhibitor of KDM4b may have the therapeutic effect on breast cancer.

P-43

Analyses of the molecular function of PABP interacting protein 1 (PAIP-1) in translational regulation

Author(s)

Tomohiko Aoyama[1], Akira Fukao[2], Nahum Sonenberg[3], Akiko Yanagiya[3], Toshinobu Fujiwara[2]

Author's affiliation(s)

[1]Nagoya City University, Japan

[2]Kindai University, Japan

[3]McGill University, Canada

Abstract

Translation initiation is a rate-limiting step of translation and a major target for translational control in eukaryotes. Cellular mRNAs have the cap structure at the 5' end and the poly(A) tail at the 3' end. The cap binding protein, eIF4E, the RNA helicase, eIF4A, and the scaffolding protein, eIF4G, form the cap-binding eIF4F complex, which associates with the cap, leading to translation initiation by facilitating recruitment of the 40S ribosomal subunit to mRNAs. Poly(A) binding protein (PABP), an essential factor in translation, interacts with the poly(A) tail and plays a key role in mRNA stability. The interaction between PABP and eIF4G results in circularization of the mRNA to facilitate translation. PABP interacting protein 1 (PAIP1), a binding partner of PABP, is considered a positive regulator of translation by supporting the formation of circularized mRNA.

We have shown that HuD, a member of the neuronal Hu family of protein, accelerates translation of capped and polyadenylated mRNA (Fukao *et al*., 2009). This stimulatory effect of HuD on translation depends on the interaction of HuD with eIF4A and the poly(A) tail. However, the molecular mechanism underlying translational activation caused by HuD is still obscure.

Here, we focus on the molecular mechanism by which PAIP1 activates translation. The interaction between HuD and eIF4A exhibits some similar properties to those of PAIP1, which binds eIF4A and PABP. HuD does not bind to PABP directly, but binds directly to the poly(A) tail. In this study, we attempt to elucidate whether HuD and PAIP-1 stimulate translation via a similar molecular mechanism by using an in vitro translation system.

P-44

A Genome-wide Screen Reveals Genes Involved in Calcium Signaling and Glycosylation for Tolerance to SKB (Sugiura Kagobutsu B), a Novel Glycolipid with Potent Anti-tumor Activity

Author(s)

Ayako Kita, Ai Minamibayashi, Miki Yamazaki, Kanako Hagihara, Ryosuke Satoh, Reiko Sugiura

Author's affiliation(s)

Kindai University, Japan

Abstract

Calcineurin is a Ca^{2+}/calmodulin-dependent serine/threonine phosphatase which regulates Ca^{2+} signaling in eukaryotes. Calcineurin and MAPKs (mitogen-activated protein kinases)are highly conserved enzymes, which play central roles in various biological processes.

We demonstrated that calcineurin and MAPK act antagonistically in the Cl^- homeostasis in fission yeast, and identified various genes involved in MAPK signaling, including *pmp1*$^+$ encoding dual-specificity MAPK phosphatase (Sugiura *et al*., EMBO J. 1998), *rnc1*$^+$ encoding RNA-binding protein (Sugiura *et al*., Nature, 2003), and *rho2*$^+$ encoding Rho family GTPase (Ma, Sugiura *et al*., Mol. Biol. Cell, 2006). We further developed a chemical genetic screen to identify compounds that target MAPK signaling by utilizing a counteractive interaction between calcineurin and MAPK. One of the compounds SK (Sugiura Kagobutsu) B has a characteristic glycolipid structure and a potent anti-tumor activity against several cancer cell lines.

Here, we identified genes that modulate the tolerance to SKB. For this purpose, we screened a collection of haploid deletion mutant cells, of which 6 were sensitive to SKB. The genes mutated in these sensitive clones were involved in a number of cellular roles, such as calcium signaling and glycosylation. These include the *gmh4*$^+$ and *pvg3*$^+$ encoding galactosyltransferase, *pvg1*$^+$ encoding pyruvyltransferase, and *cta5*$^+$ encoding Ca^{2+}/Mn^{2+} transporting p-type ATPase. We will discuss the functional relationship between these genes and mechanisms of action of SKB.

P-45

Elucidation of elementary processes in which RNA-binding protein HuD stimulates the cap- poly(A) dependent translation

Author(s)

Hiroshi Ohtsuka[1], Akira Fukao[2], Toshinobu Fujiwara[2]

Author's affiliation(s)

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences Nagoya City University, Japan

[2]Faculty of Pharmacy, Kindai University, Japan

Abstract

Hu proteins are RNA-binding proteins that bind to adenosine-uridine (AU)-rich elements (AREs). Hu proteins affect almost every posttranscriptional aspect of RNA metabolism, including the control of mRNA translation. HuD is one member of the neuronal Hu family of proteins and promotes neuronal differentiation. We have previously shown that HuD enhances cap-dependent translation through a direct interaction with eIF4A and poly(A). We have also shown that the stimulatory effect of HuD on neurite outgrowth depends on the interaction of HuD with eIF4A- and poly(A). However, the underlying molecular mechanism(s) and interactions are poorly understood. In particular, little is known about the relationship between HuD and PABP on mRNA. The strategy of HuD to interact with eIF4As has some similarity to that of the PAIP-1, which binds eIF4A and stimulates cap-dependent translation. However, HuD contributes to cap dependent translation in a distinct way and not by stabilizing the interaction between eIF4G and PABP because HuD dose not bind to PABP directly.

Here, we depleted PABP from the translation extracts with or without HuD by PAIP-2 mediated affinity chromatography to directly evaluate the role of PABP for HuD-mediated translation stimulation. We observe that this leads to decreased levels of translation from cap – poly(A) mRNA but in the presence of HuD suggesting that HuD stimulates cap dependent translation independently of PABP. To address this hypothesis, we are currently performing in vitro translation and mRNA pull-down assays using HeLa cell extracts that are depleted of PABP. The status of these experiments will be discussed.

P-46

Lung epithelial cell apoptosis induced by increased ectodomain shedding of cell adhesion molecule 1 in the lungs of emphysema and idiopathic interstitial pneumonia

Author(s)

Azusa Yoneshige, Man Hagiyama, Takao Inoue, Akihiko Ito

Author's affiliation(s)

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka, Japan

Abstract

Emphysema and interstitial pneumonia are potential risk factors for lung cancer; however, the underlying mechanism remains unknown. Cell adhesion molecule 1 (CADM1) is lung epithelial adhesion molecule, which belongs to immunoglobulin superfamily. It is enzymatically shed at its juxtamembranous ectodomain to produce three types of membrane-bound C-terminal fragments (alpha, beta, gamma-CTFs). In the present study, we examined CADM1 expression in the lungs of emphysema and idiopathic interstitial pneumonia, and found that CADM1 ectodomain shedding increased in both cases. In emphysematous lung, the expression levels of alpha, beta, gamma-CTFs increased. alpha or gamma-CTFs internalized into lung epithelial cells, accumulated in mitochondria, and led apoptosis. We also demonstrated that accumulated alpha-CTF depolarizes the mitochondrial outer membrane potential to activate mitochondrial apoptotic pathway. Through these events, CADM1 is thought to be involved in the progression of peripheral airspace enlargement, a hallmark of emphysema. In idiopathic interstitial pneumonia lungs, the increase of CADM1 alpha-shedding resulted in the decrease of full length CADM1. Silencing of full length CADM1 led lung epithelial cell apoptosis, which assumed to be an early pathogenic event in the development of this idiopathic disease. Interestingly, in these two diseases, an imbalanced protease activity has been reported. Since CADM1 is a tumour suppressor in lung cancer, our studies suggested that the protease-mediated shedding of CADM1 is an important process for alveolar epithelial cell degeneration and tumorigenesis in emphysema and interstitial pneumonia.

P-47

High affinity RNA for capping enzyme of Saccharomyces cerevisiae

Author(s)

Yuka Yamada[1], Manabu Yamasaki[2], Naoki Takizawa[2], Akira Fukao[1], Toshinobu Fujiwara[1]

Author's affiliation(s)

[1]Kindai University, Japan

[2]Institute of Microbial Chemistry, Japan

Abstract

The m7GpppN 5' cap of eukaryotic messenger RNA (mRNA) is essential for cell viability from yeast to mammals, and is the first cotranscriptional modification of cellular pre-mRNA. The cap structure plays a critical role in mRNA maturation, nuclear export of mRNAs, and efficient translation of the majority of cellular mRNAs. The mRNA cap is formed by a series of three essential enzymatic activities. The first step is the hydrolysis of the γ-phosphate from the 5'-triphosphate end of the nascent transcript by RNA 5'-triphosphatase (RTase). The second step is the transfer of the GMP portion of GTP to the diphosphate end of the RNA by RNA guanylyltransferase (GTase). The third step is the methylation of the N7 position of the guanine base by RNA (guanine-7)-methyltransferase to produce m7GpppN. These three enzymes are encoded by separate genes in fungals whereas the first two steps are catalyzed by a single polypeptide chain in metazoans. In Saccharomyces cerevisiae, the first two steps of mRNA capping are catalyzed by the RNA triphosphatase (Cet1p) and the RNA guanylyltransferase (Ceg1p). Recently, we reported that the interaction of Cet1p and Ceg1p is critical for both nuclear localization and activity of the mRNA capping enzyme complex in budding yeast. This has prompted us to develop new antifungal drugs targeted to the Cet1p-Ceg1p interaction, which plays essential roles in the cell. In this study, to create a novel molecule that inhibits or modulates the activity of Cet1p, we chose to generate RNA aptamers with high affinity for Cet1p by in vitro RNA selection-amplification. Using these RNAs, we investigated the sequence and conformational requirements in both the RNA aptamers and Cet1p for their high affinity interactions, and a possible constraint by the RNA on the RTase of Cet1p.

P-48

Expression of amino-acid transporters, adhesion molecules and oncogene products in human cancers revealed by novel mAb

Author(s)

Takuya Imaida, Shiho Ueda, Takashi Masuko

Author's affiliation(s)

Cell biology Laboratory, Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Japan

Abstract

Overcome of cancer heterogeneity is important in both cancer diagnosis and therapy. We have focused on monoclonal antibody (mAb)-defined cancer cell-surface molecules containing amino-acid transporters (LAT1 and ASCT2), adhesion molecules (EpCAM) and oncogene products (HER1, HER2, HER3 and MET) expressed on various human epithelial cancers. Flow cytometry (FCM) analysis of various cancer cell lines with mAb showed coordinated expression between LAT1 and ASCT2 co-transporters. FCM analysis of mAb with breast cancer cell lines showed reciprocal expression between MET and HER3, but positive correlation of protein expression between HER1 and MET in these breast cancers. Furthermore, breast cancers could be classified into HER3-low, MET-high basal-like subtype and HER3-high, MET-low luminal-like subtype, and this trend could be substantiated by mRNA expression by microarray analyses. EpCAM was detectable in various basal and luminal breast cancer subtypes, but not in claudin-low-type subtype. Taken together, combinations of mAb can break antigenic heterogeneity in a given cancer, in conjunction with existing anti-cancer drugs.

P-49

Butyrate response factor 1 induces translation repression independently of ARE-mediated mRNA decay

Author(s)

Miwa Takechi[1], Akira Fukao[2], Keizo Tomonaga[1], Toshinobu Fujiwara[2]

Author's affiliation(s)

[1]Kyoto University, Japan

[2]Kindai University, Japan

Abstract

In mammal, posttranscriptional gene expression is spatiotemporally fine-tuned by the cis-regulatory elements in mRNA sequences and trans-acting factors (e.g. RNA binding proteins). AU-rich element (ARE) is one of the well analyzed cis-regulatory elements and induces mRNA destabilization. Tristetraprolin (TTP) and Butyrate response factor 1 (BRF1) are ARE-binding proteins (ARE-BPs) and destabilize their target mRNAs through the recruitment of CCR4/NOT deadenylation complex. However, the coupling mechanism between translation and mRNA degradation is not well understood. We have previously developed the cell-free system derived from mammalian cell lines for monitoring translation and mRNA stability simultaneously. Using this system, we have shown that the neuronal Hu protein HuD can stimulate cap dependent translation in a eIF4A- and poly(A)- dependent manner[1], and attenuate microRNA-mediated translation repression via eIF4A-binding[2].

Here, we showed that BRF1 represses translation independently of ARE-mediated mRNA decay induced by CCR4/NOT deadenylation complex. Interestingly, the BRF1 mediated translational repression was canceled by HuD. The molecular mechanism underlying translational repression caused by BRF1 would be discussed.

[1]Fukao *et al*.,2009, [2]Fukao *et al*.,2014,

P-50

The diagnosis of an innovation cancer by the antibody secretion hybridoma transplantation and establishment of the treatment system

Author(s)

Kazuma Terashima, Takuya Imaida, Shiho Ueda, Takashi Masuko

Author's affiliation(s)

Cell Biology Laboratory, Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Japan

Abstract

Heavy chain (hc) of CD98 (CD98hc; SLC3A2) disulfide-links to one of six light chains (CD98lcs; SLC7A5-8, 7A10 and 7A11). L-type amino-acid transporter 1 (LAT1; SLC7A5) is the first identified CD98lc, and CD98hc-LAT1 complex (CD98C5) has been recently identified as an oncogenic complex. CD98hc-xCT complex (CD98C11) has also been identified as a responsible molecule for the survival of cancer stem cells (CSC) expressing variant forms of CD44 (CD44v). They are now considered to be a promising target for cancer treatment, therefore, we analyzed therapeutic and diagnostic potential of anti-mouse CD98hc monoclonal antibodies (mAb) reacting with both CD98C5 and CD98C11. We have recently developed hybridoma-therapy model system enabling rapid evaluation of in vivo anti-tumor effect of mAb by the inoculation of relevant hybridoma cells to immunodeficient mice. In connection with this strategy, we have immunohistochemically evaluated in vivo targeting of mAb in mice grafted with tumors followed by hybridoma inoculation. Our study will contribute to rapid analyses of anti-tumor effect, side effect and localization to normal and tumor tissues by anti-tumor mAb.

P-51

Analyses of cell type specific translation from IRES mRNA derived from two different poliovirus strains

Author(s)

Akitoshi Sadahiro[1], Akira Fukao[2], Naoki Takizawa[3], Osamu Takeuchi[1], Toshinobu Fujiwara[2]

Author's affiliation(s)

[1]Kyoto University, Japan

[2]Kindai University, Japan

[3]Institute of Microbial Chemistry, Japan

Abstract

Protein synthesis of Poliovirus (PV) is governed by the internal ribosome entry site (IRES) locating in 5' untranslated region (5' UTR) of its RNA genome. During the PV infection, viral proteases cleave eIF4G, followed by inhibition of host protein synthesis. PV IRES binds to a complex composed of eIF4A and eIF4G and recruits 40S ribosome subunit. Mahoney strain can propagate in the gut epithelial cells but also in neuronal cells, followed by degeneration and lysis of cells leading to paralytic poliomyelitis. In contrast, Sabin strain also propagates in gut but not in neuronal cells. It is conceivable that the mutations with IRES of Sabin strain reduce its propagation in neuronal cells. This means that translation from Sabin IRES mRNA is attenuated in neural cell. Therefore, we aimed to test the hypothesis of whether mutations in Sabin IRES suppress translation in neuronal cells by disturbing translation initiation complex conformation. To test this possibility, we first constructed in vitro translation system utilizing HeLa and SK-N-SH cell extracts. Secondly, we monitored the translation of both PV IRES mRNAs utilizing their extracts. Moreover, to check the presence of accelerator or inhibitor in SK-N-SH cell extract, we monitored the translation of both PV IRES mRNAs in mixture of HeLa and SK-N-SH cell extracts. The status of these experiments will be discussed.

P-52

Aiming at establishment of discrimination method of a male and female of pistachio

Author(s)

Erina Komeda, Aki Sakurai

Author's affiliation(s)

Nara Women's University Secondary School, Japan

Abstract

When pistachio and asparagus don't grow, a distinction of the male and female doesn't stick. So a DNA was picked out from a plant and distinction of a male and female was tried from a DNA. DNA abstraction from a plant could be done now in stable way. And it was possible to amplify DNA fragment for distinction of a male and female of asparagus by PCR method. The applicability to the pistachio is being tried.

P-53

Effect of interaction between RNA binding protein HuD and SMN protein on protein synthesis

Author(s)

Daisuke Ikeda[1], Akira Fukao[2], Toshinobu Fujiwara[2]

Author's affiliation(s)

[1]Nagoya City University, Japan

[2]Kindai University, Japan

Abstract

The RNA binding protein HuD plays essential roles in neuronal development and plasticity. We have previously shown that HuD stimulates cap- poly(A) mRNA translation. Moreover, we recently showed that HuD impairs miRNA-mediated translational silencing. However, how HuD regulates spatiotemporal translation is little known. It has recently been shown that HuD binds to SMN protein to form mRNP complex with mRNAs of neural specific proteins that play crucial role in neuronal development, followed by contribution to their local translation in axonal processes. Here, to address the role of SMN protein in HuD-containing mRNP complexes, we assessed the effect of HuD on cap dependent translation in the presence or absence of SMN protein. The molecular mechanism underlying local translation regulated by RNA binding proteins in mRNP would be discussed.

P-54

Hepatoprotective triterpene saponin constituents from roots of Bupleurum falcatum

Author(s)

Takuya Konno[1], Kiyofumi Ninomiya[1], Masayuki Yoshikawa[2], Hisashi Matsuda[2], Toshio Morikawa[1]

Author's affiliation(s)

[1]Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai University, Japan
[2]Kyoto Pharmaceutical University, Japan

Abstract

An Umbelliferae plant, Bupleurum falcatum L., is cultivated in Asia, and its root part, Bupleuri Radix ("Saiko" in Japanese), is one of the most important natural medicines in Japan. In the Japanese Pharmacopoeia XVII, the root has been used for antiinflammatory, anti-pyretic, and anti-hepatotoxic effects in the treatments of common cold, fever, and hepatitis. We have found that MeOH extract of the roots of B. falcatum showed inhibitory activity in D-galactisamine (D-GalN)-induced cell damage in hepatocytes. Through bioassay-guided separation, several triterpene saponins were identified as the bioactive constituents. Furthermore, hepatoprotective effects of major active saponins against D-GalN/lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury in mice were also examined.

From the MeOH extract of the roots of B. falcatum cultivated in Sichuan province, China, a new and 20 known saponins were isolated. The structure of a new saponin was determined on the basis of spectroscopic properties and chemical evidence. Among the isolates, saikosaponins b3 and b4, and bupleuroside IX significantly inhibited at 1.0-3.0 μg/mL in D-GalN-induced cytotoxicity. In addition, major saikosaponins, such as saikosaponins a, c, and d, were found to significantly inhibit the liver injury.

The data demonstrated that saponin constituents from B. falcatum roots could protect against D-GalN and D-GalN/LPS-induced liver injury.

P-55

Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from the Bark of Shorea roxburghii on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for Novel Topical Anticancer Candidates

Author(s)

Takashi Morita, Mariko Moriyama, Kiyofumi Ninomiya, Toshio Morikawa, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama

Author's affiliation(s)

Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai University, Japan

Abstract

Human malignant melanomas remain associated with dismal prognosis due to their resistance to apoptosis and chemotherapy. There is growing interest in plant oligostilbenoids owing to their pleiotropic biological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer effects. Recent studies have demonstrated that resveratrol, a well-known stilbenoid from red wine, exhibits cell cycle-disrupting and apoptosis-inducing activities on melanoma cells. The objective of our study was to evaluate the anti-melanoma effect of oligostilbenoids isolated from the bark of Shorea roxburghii.

Among the isolates, four resveratrol oligomers, i.e., (–)-hopeaphenol, vaticanol B, hemsleyanol D, and (+)-α-viniferin, possessed more potent antiproliferative action than did resveratrol against SK-MEL-28 melanoma cells. Cell cycle analysis revealed that (–)-hopeaphenol, hemsleyanol D, and (+)-α-viniferin arrested cell division cycle at the G1 phase, whereas vaticanol B had little effect on the cell cycle. In addition, cell proliferation assay also revealed that (+)-α-viniferin induced apoptosis in SK-MEL-28 cells, which was confirmed by an increased expression of cleaved caspase-3. The compounds vaticanol B, hemsleyanol D, and resveratrol significantly increased the expression of p21, suggesting that they are able to block cell cycle progression. Moreover, these oligostilbenoids downmodulated cylin D1 expression and extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation. Furthermore, hemsleyanol D, (+)-α-viniferin, and resveratrol significantly decreased the expression of cyclin B1, which could also suppress cell cycle progression.

The present study thus suggests that these plant oligostilbenoids are effective as therapeutic or chemopreventive agents against melanoma.

P-56

Limonoids from Brazilian folk medicine, Andiroba, with fat metabolizing activity in hepatocytes

Author(s)

Kiyofumi Ninomiya[1], Kumi Ninomiya[1], Chie Sakai[1], Osamu Muraoka[1], Takashi Kikuchi[2], Takeshi Yamada[2], Reiko Tanaka[2], Toshio Morikawa[1]

Author's affiliation(s)

[1]Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai University, Japan
[2]Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Japan

Abstract

Limonoids, a series of structurally diverse and highly oxygenated tetranortriterpenes, are mainly found in the Meliaceae family and have attracted attention from biogenetic and synthetic perspectives. Carapa guianensis Aublet (Meliaceae), known locally as andiroba, is distributed in the tropical rainforests of countries such as Brazil and Colombia. Extracts of the bark, flowers, and seeds have been used for centuries by the Amazonian people and exhibit various effects: anti-bacterial, anti-cancerous, anti-tumor, anti-malarial, anti-inflammatory, and so on. In the course of our studies on the chemical constituents from C. guianensis, we have isolated several limonoids from flower oil and seed oil.

Fatty liver is recognized as a significant risk factor for serious liver disease. There is a strong causal linkage between fatty liver disease and hyperinsulinemic insulin resistance. Thus, fatty liver is considered to be highly associated with obesity and type 2 diabetes. We further evaluated the principal gedunin-type limonoids from the oil of C. guianensis. In results, gedunin and 7-deacetoxy-7-hydroxygedunin showed to reduce triglyceride content markedly. Furthermore, structure-activity relationships on the reduction of triglyceride content in high glucose-pretreated HepG2 were revealed partly. The relationships indicated that functional groups of 6 and 7 position of the limonoids affect in the activity.

P-57

Mysterious eukaryotic translation initiation factor eIF4H

Author(s)

Takumi Tomohiro[1], Akira Fukao[2], Toshinobu Fujiwara[2]

Author's affiliation(s)

[1]Nagoya City University, Japan

[2]Kindai University, Japan

Abstract

The assembling of eIF4F complex is the rate limiting step of translation initiation in eukaryotes. eIF4F complex is composed of the cap-binding protein eIF4E, the scaffold protein eIF4G and the RNA helicase eIF4A. Once eIF4F complex has been recruited to mRNA, eIF4A unwinds mRNA secondary structures within the 5'UTR. Then, 43S PIC recruits to mRNA efficiently. ATPase-dependent helicase activity of eIF4A is low by itself. In order to obtain sufficient helicase activity, eIF4A needs interactions with either eIF4H or eIF4B. eIF4H and eIF4B are expressed ubiquitously, and their expression level varies dependent of tissue. eIF4H has two splicing variants, eIF4H1 (27kDa) and eIF4H2 (25kDa). eIF4H2 lacks 20 residues compared with eIF4H1. eIF4Hs and eIF4B have highly conserved amino acid sequence, for example RNA recognition motif (RRM) within the N-terminal region. Although eIF4B is stimulated by phosphorylation via Akt/mTOR pathway, eIF4Hs do not require phosphorylation for their activity. Little is known how eIF4Hs stimulate unwinding activity of eIF4A differently by eIF4B. We performed in vitro cap-dependent translation assays and analyzed the functional difference between eIF4Hs and eIF4B. The status of these experiments will be discussed.

P-58

Diterpenoids from the Aerial Part of Isodon trichocapus with Melanogenesis Inhibitory Activity

Author(s)

Yoshiaki Manse[1,2], Kiyofumi Ninomiya[1], Akane Okazaki[1], Eriko Okada[1,2], Takahito Imagawa[1], Kinji Kaname[2], Sho Nakamura[2], Toshio Morikawa[1]

Author's affiliation(s)

[1]Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai University, Japan
[2]Kaminomoto Co., Ltd., Japan

Abstract

Melanin is one of the most widely distributed pigments and is observed in bacteria, fungi, plants, and animals. It is a heterogeneous, polyphenol-like biopolymer with a complex structure and color varying from yellow to black. Mammalian skin and hair color is determined by several factors. The degree and distribution of melanin pigmentation are recognized most important matter for the color. The role of melanin is to protect the skin from ultraviolet (UV) damage by absorbing UV light and removing reactive oxygen species. On the other hand, excessive production of melanin due to a prolonged exposure to sunlight causes dermatological disorders such as melisma, freckles, post-inflammatory melanoderma, and solar lentigines. Melanin is secreted by melanocytes distributed in the basal layer of the dermis. Melanocytes are known to be stimulated by a variety of factors including UV radiation, -melanocyte-stimulating hormone (-MSH), and a phosphodiesterase inhibitor, theophylline. In our extensive screening for agents of inhibitor of melanin production in plant materials, the methanol extract from the aerial part of Isodon trichocapus showed inhibitory activity in theophylline-induced melanogenesis in B16 4A5 mouse melanoma cells. By bioassay-guided separation, 10 diterpenoids were isolated from the extract. Among the isolates, enmein, nodosin, isodocarpin and oridonin were identified as the active constituents.

P-59

Novel target molecules for treatment of cancer of unknown primary

Author(s)

Yoshihiko Fujita, Kazuko Sakai, Takayasu Kurata, Masato Terashima, Hidetoshi Hayashi. Kazuhiko Nakagawa, Kazuto Nishio

Author's affiliation(s)

Kindai Univesity, Japan

Abstract

Patients with cancer of unknown primary (CUP) present with metastatic disease for which the primary site cannot be found. The prognosis of patients with CUP is usually poor for those receiving empiric treatments. However, the survival of patients can be improved if the primary site is identified and a site-specific therapy is applied. Clinically, CUPs exhibit common characteristics, such as rapid progression and a silent primary tumor, with signs and symptoms related to the metastatic site(s). Existence of such common properties prompts us to hypothesize that there may be potential biological markers that elucidate CUP as a whole.

We were previously involved in a multicenter clinical study to predict the primary site of CUP for a site-specific therapy. Based on the microarray analysis of gene expression pattern, we not only predicted the primary site for each CUP patient but also extracted 44 up-regulated genes common to each CUP showing 2.5-fold change compared to normal tissue (lymph node). To identify genes related to CUP development among these candidate genes, we performed cell-based siRNA screening.and estimated how far A549 cells change the ability of migration, and found 4 genes, GRN, MIF, PRKDC, PSMB4. Konckdown of each of these genes suppressed metastasis of implanted cells from a footpad to a popliteal lymph node in vivo.

As there is no standard treatment for CUP, drugs targeting programmed cell death-1 (PD-1) may reveal promising antitumor activity for CUP. Recent studies suggest that expression levels of PD-1's ligand, PD-L1, may be a biomarker of patient response to anti-PD-1 therapy. We also analyzed the expression of PD-L1 for the CUP tissues and found several patients with high PD-L1 expression who may be most likely respond to this novel immunotherapy.

P-60

In situ photopolymerization of polyacryrlamide gel for specific entrapment and analysis of a phosphate compounds using microchip electrophoresis

Author(s)

Sachio Yamamoto, Miyuki Himeno, Masaya Kobayashi, Mitsuhiro Kinoshita, Shigeo Suzuki

Author's affiliation(s)

Kindai University, Japan

Abstract

A method for the simultaneous concentration and separation of phosphate compounds using an Phos-tag polyacrylamide gel, fabricated in the microfluidic channel of a commercial poly(methyl methacrylate)-made microchip, is reported. This approach is based on simple photochemical copolymerization for the fabrication of a Phos-tag preconcentrator. The intersection of the poly(methyl methacrylate)-made microchip was filled with a gel solution comprising acrylamide, N,N-methylene-bis-acrylamide, and Phos-tag acrylamide, with 2,2-azobis(2-methyl-N-(2-hydroxyethyl) propionamide) as a photocatalytic initiator. In situ polymerization, near the cross of the sample outlet channel, was performed by irradiation with an LED laser beam. The Phos-tag was used to trap up to a few tens of femtomoles of phosphate compounds labeled with FITC, and the amount trapped corresponded to the amount of Phos-tag in the gel. The trapped phosphate compounds were released from the gel by high concentration of phosphate and EDTA in background electrolyte. The stacked sample components were then separated and fluorometrically detected at the end of the separation channel. Under the optimized conditions, resolution of the phosphate compounds was good, and was similar to that obtained by pinched injection. The method was applied to preconcentration and analysis of phosphorylated autacoid and peptides.

P-61

Evaluation of binding structures predicted by SDO-VS method

Author(s)

Isao Nakanishi[1], Yusuke Namba[1], Shinya Nakamura[1], Takayoshi Kinoshita[2]

Author's affiliation(s)

[1]Faculty of pharmacy, Kindai University, JAPAN

[2]Graduate school of science, Osaka Prefecture University, JAPAN

Abstract

Protein kinase CK2 (CK2), a serine/threonine protein kinase, is a drug target for potentially treating a wide variety of tumors. Novel CK2 inhibitors with diverse chemical scaffolds have been identified using the solvent dipole ordering virtual screening methodand their binding structures are also predicted. For hit to seed/lead modification studybystructure-based drug design, accuracy of the predicted binding structures are very important and should be validated. Generally, to estimate the true protein-ligand complex structure computationally, lots of candidate binding structures are generatedand evaluated by a docking study. Generated poses are ranked by various kinds of scoring functions for ligand affinity estimation, and some plausible binding structures are subject to further rigorous evaluation to deduce the true binding structure. However, more convenient method are required since it is very time consuming process. Formation of protein-ligand complex is a state of equilibrium of two processes, association and dissociation. Ligands with faster association and slower dissociation velocities have higher affinity to the protein. On the other hand, the true binding structure of a ligand should show higher affinity than false binding structures. Therefore, it can be said that the true binding structure could be find among false structures by simulating association and dissociation process. In this study, we have evaluated the stabilities of binding structures by molecular dynamics simulation monitoring positional root mean squares deviation from an initial structure. Stability of binding structure obtained by the SDO-VS method are compared with those arbitrary generated by docking study.

P-62

The role of cyclophilin A as a novel therapeutic target for colorectal cancer

Author(s)

Tetsushi Yamamoto[1], Hideki Takakura[1], Mitsuhiro Kudo[2], Kuniko Mitamura[1], Zenya Naito[2], Atsushi Taga[1]

Author's affiliation(s)

[1]Pathological and biomolecule analyses laboratory, Faculty of Pharmacy, Kindai University, Osaka, Japan

[2]Department of Integrated Diagnostic Pathology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide and many patients are already at an advanced stage when they were diagnosed. Therefore, effective novel therapeutic target for colorectal cancer treatment are required. In this study, we performed a global shotgun proteomic analysis using formalin–fixed and paraffin embedded (FFPE) colorectal cancer tissue to identify candidate proteins as therapeutic targets, and we identified 84 proteins differentially-expressed in the cancer region using semi-quantification based on spectral counting. We found cyclophilin A expression levels in the cancer regions were significantly higher than that in the non-cancer regions. Then, we examined cell proliferation, migration and invasion assays using cyclophilin A down-regulated CRC cell line to clarify the role of cyclophilin A in CRC cells. As a result of these assays, down-regulation of cyclophilin A significantly inhibited CRC cell proliferation, migration and inversion. These findings suggested that cyclophilin A might play an important role in not only cell proliferation but cell metastasis, and might be a novel therapeutic target for CRC patients.

P-63

Potential role of glycosylation in regulating biological function of PTPRA

Author(s)

Deepa Murali, Chu-Wei Kuo, Yi-Yun Chen, Kay-Hooi Khoo, Tzu-Ching Meng

Author's affiliation(s)

Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica and Institute of Biochemical Sciences, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Abstract

Receptor-like protein tyrosine phosphatase-RA (PTPRA) is heavily glycosylated in its extracellular domain. However, the exact glycan pattern has never been explored. It also remains elusive how glycosylation may affect ligand binding, dimer formation or enzymatic activity of PTPRA. To tackle such challenging questions, we studied whether glycosylation plays a key role in regulation of PTPRA-mediated intracellular signaling. We detected two major variants of PTPRA expressed in HEK293 cells or fibroblast-like synoviocytes to be 110 kDa and 150 kDa, but not the 90 kDa species at the theoretic position in SDS-gel. Mass spectrometry-based analysis identified glycans appearing in PTPRA to be high mannose type N-glycosylation and HexNAc O-glycosylation in both 110 kDa and 150 kDa variants. The content of high mannose was then confirmed by diagnostic analysis using EndoH enzyme to react with immunoprecipitated PTPRA. To examine the potential role of N-glycosylation, we constructed the NQ mutant forms of PTPRA via site-directed mutagenesis. Our data suggested that all 7 predicted N-glycosylation sites within the extracellular domain of PTPRA were indeed modified. Moreover, we observed that PTPRA-promoted Src signaling is N-glycosylation-dependent. The interplay between glycosylation and phophotyrosine signaling for exerting biological function of PTPRA is under investigation.

P-64

Sulfonic acid formation of the active-site cysteine directs ubiquitin proteasome system-mediated degradation of myocardial protein tyrosine phosphatases

Author(s)

Chun-Yi Yang[1,2], Tzu-Ching Meng[1,2]

Author's affiliation(s)

[1]Institute of Biochemical Sciences, National Taiwan University, Taipei, Taiwan
[2]Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica, Taipei, Taiwan

Abstract

Protein oxidation is a natural consequence of aerobic metabolism in cells. However, oxidative modification of amino acids may lead to loss of protein function. Such unwanted protein should be removed through intrinsic machinery, presumably mediated by degradation pathways which act to maintain the quality control of cellular proteins. One such removable protein might be induced by oxidation on cysteine (Cys) residues with a low pKa characteristic. However, to date it remains unclear whether irreversible Cys oxidation, if happens under pathophysiological conditions, can drive degradation of the targeted protein. In the present study, we have demonstrated that protein tyrosine phosphatases (PTPs) including PTP1B are constitutively oxidized to the sulfonic acid state (Cys-SO3H) in normal cardiomyocytes. We examined whether such highly oxidized PTPs are undergoing ubiquitin proteasome system (UPS)-mediated degradation. Interestingly, in the presence of proteasome inhibitors, we showed that proteolysis of PTP1B was inhibited. Irreversible oxidation of the active-site Cys215 was essential for degradation of PTP1B through the UPS pathway in cardiomyocytes. We further demonstrated the underlying mechanism of stepwise Cys215 oxidation followed by ubiquitination of PTP1B using an in vitro assay. Our findings thus provide new insights into a process through which Cys oxidation directs myocardial protein turnover via UPS-mediated degradation. Identification of a specific E3 ligase that targets sulfonic acid-modified PTP1B for ubiquitination is now under study.

Author List (alphabetical order) -page 1-

Name	Affiliation	Number
AKIZUKI, Kazutoshi	Kagawa University, Japan	P-32
AOYAMA, Tomohiko	Nagoya City University, Japan	P-43
BOLLEN, Mathieu	University of Leuven, Belgium	O-02
BRAUTIGAN, David	University of Virginia, USA	O-05
CHUMAN, Yoshiro	Niigata University, Japan	O-30
CYERT, Martha	Stanford University, USA	O-22
RESPATIKA, Datu	Kobe University, Japan	PS-09 (P-09)
DOMOTO, Risa	Kindai University, Japan	P-29
ELSON, Ari	The Weizmann Institute of Science, Israel	O-08
ENJOJI, Shuhei	Yamaguchi University, Japan	PS-14 (P-14)
FUJIKAWA, Akihiro	National Institute for Basic Biology, Japan	P-30
FUJIMOTO, Mai	Kindai University, Japan	O-20
FUJITA, Yoshihiko	Kindai University, Japan	P-59
FUJIWARA, Nobuyuki	Yamaguchi University, Japan	P-26
FUJIWARA, Toshinobu	Kindai University, Japan	O-13
FUKAMI, Kazuki	Kindai University, Japan	P-27
FUKAO, Akira	Kindai University, Japan	O-35
FUKUNAGA, Kohji	Tohoku University, Japan	O-39
HAGIHARA, Kanako	Kindai University, Japan	PS-10 (P-10)
HAJ, Fawaz	University of California Davis, USA	O-38
HATAKEYAMA, Masanori	The University of Tokyo, Japan	O-01
IJUIN, Takeshi	Kobe University, Japan	O-42
IKEDA, Chisato	Kindai University, Japan	PS-08 (P-08)
IKEDA, Daisuke	Nagoya City University, Japan	P-53
IKEHATA, Takumi	Kindai University, Japan	PS-06 (P-06)
IMADA, Shinya	Kobe University, Japan	O-37
IMAIDA, Takuya	Kindai University, Japan	P-48
INARI, Masahiro	Kindai University, Japan	PS-15 (P-15)
INOUE, Yuta	Kindai University, Japan	PS-19 (P-19)
INUI, Seiji	Kumamoto University, Japan	O-09
ISHIHAMA, Yasushi	Kyoto University, Japan	O-29

Author List (alphabetical order) -page 2-

Name	Affiliation	Number
KAMADA, Rui	Hokkaido University, Japan	PS-20 (P-20)
KANDA, Yuki	Kindai University, Japan	O-32
KANEKO, Atsushi	Niigata University, Japan	PS-18 (P-18)
KAWASAKI, Yuki	Toyama University, Japan	O-47 (P-41)
KAWASE, Atsushi	Kindai University, Japan	O-46
KINO, Toshiki	Kindai University, Japan	PS-11 (P-11)
KITA, Ayako	Kindai University, Japan	P-44
KOBORI, Takuro	Kindai University, Japan	P-40
KOIKE, Shinichiro	University of California Davis, USA	PS-03 (P-03)
KOMEDA, Erina	Nara Women's University Secondary School, Japan	P-52
KOMURO, Akiyoshi	Kindai University, Japan	P-42
KONDO, Yutaka	Nagoya City University, Japan	O-24
KONNO, Takuya	Kindai University, Japan	P-54
KRISHNANKUTTY, Ambika	Tokyo Metropolitan University, Japan	O-45
KUBOYAMA, Kazuya	National Institute for Basic Biology, Japan	P-34
KUDOH, Fuki	Hokkaido University, Japan	PS-22 (P-22)
KUSAKARI, Shinya	Tokyo Medical University, Japan	O-48
MAEDA, Tatsuya	The University of Tokyo, Japan	O-11
MANSE, Yoshiaki	Kaminomoto Co., Ltd., Japan	P-58
MATSUO, Kazuhiko	Kindai University, Japan	O-33
MATSUURA, Kazuki	Kindai University, Japan	PS-12(P-12)
MENG, Tzu-Ching	Academia Sinica, Taiwan	O-28
MIYAZAKI, Takaya	Kindai University, Japan	P-25
MOCHIDA, Satoru	Kumamoto University, Japan	O-14
MORITA, Takashi	Kindai University, Japan	P-55
MURALI, Deepa	Academia Sinica, Taiwan	O-36 (P-63)
NAMBA, Yusuke	Kindai University, Japan	P-61
NEEL, Benjamin	Perlmutter Cancer Center, USA	O-26
NINOMIYA, Kiyofumi	Kindai University, Japan	P-56
NODA, Masaharu	National Institute for Basic Biology, Japan	O-04
NOZU, Tomomi	Gunma University, Japan	P-28

Author List (alphabetical order) -page 3-

Name	Affiliation	Number
OGATA, Fumihiko	Kindai University, Japan	P-31
OGOH, Honami	Nara Women's University, Japan	O-44
OKADA, Hitoshi	Kindai University, Japan	O-25
OTA, Kazushige	Kindai University, Japan	P-38
OTSUKA, Hiroshi	Nagoya City University, Japan	P-45
OZAKI, Hana	Hiroshima University, Japan	P-35
SADAHIRO, Akitoshi	Kyoto University, Japan	P-51
SAITO, Yasuyuki	Kobe University, Japan	O-07
SAKAGUCHI, Kazuyasu	Hokkaido University, Japan	O-40
SAKAI, Kazuko	Kindai University, Japan	O-19
SAKAI, Ryuichi	Kitasato University, Japan	P-39
SATO, Kanta	Kindai University, Japan	PS-24 (P-24)
SATOH, Ryosuke	Kindai University, Japan	O-34
SAYA, Hideyuki	Keio University, Japan	S-02
SHENOLIKAR, Shirish	Duke University, USA	O-10
SHIMA, Hiroshi	Miyagi Cancer Center Research Institute, Japan	O-03
SHINTANI, Takafumi	National Institute for Basic Biology, Japan	O-41
SUGIURA, Reiko	Kindai University, Japan	O-27
TAKECHI, Miwa	Kyoto University, Japan	P-49
TAKEDA, Kohsuke	Nagasaki University, Japan	O-12
TAKEDA, Tomoya	Kindai University, Japan	PS-13 (P-13)
TANABE, Kano	Kumamoto Health Science University, Japan	PS-23 (P-23)
TANUMA, Nobuhiro	Miyagi Cancer Center Research Institute, Japan	P-37
TERASHIMA, Kazuma	Kindai University, Japan	P-50
TODA, Takashi	Hiroshima University, Japan	O-21
TOMITA, Shiori	Kindai University, Japan	O-15
TOMOHIRO, Takumi	Nagoya City University, Japan	P-57
ICHIKAWA, Tomonaga	University of Miyazaki, Japan	O-43
TOMONARI, Yoshika	Kindai University, Japan	PS-04 (P-04)
TONKS, Nicholas	Cold Spring Harbor Laboratory, USA	O-31
TREMBLAY, Michel	McGill University, Canada	S-01

Author List (alphabetical order) -page 4-

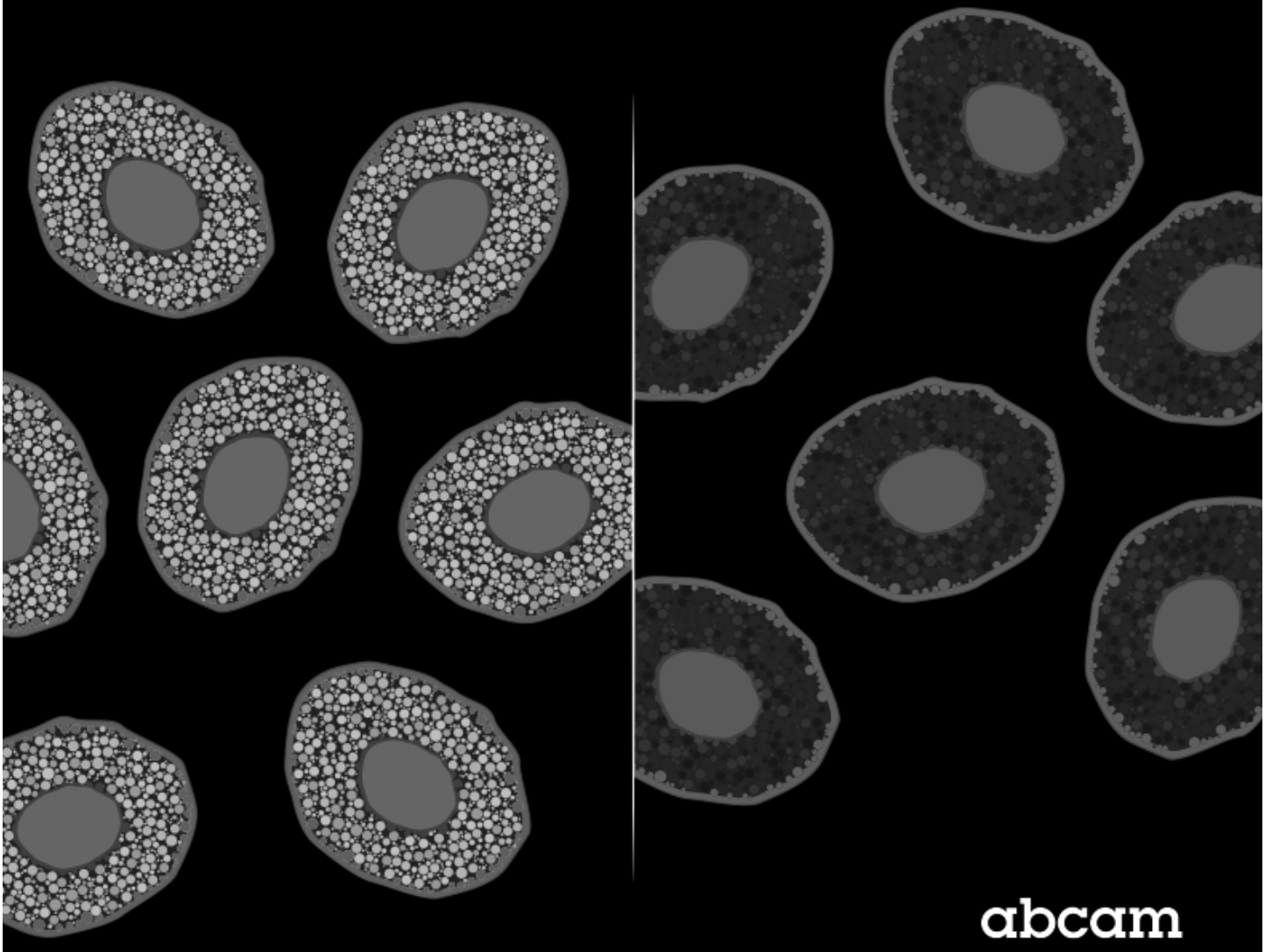
Name	Affiliation	Number
TSUBAKI, Masanobu	Kindai University, Japan	O-18
TSUBATA, Takeshi	Tokyo Medical and Dental University, Japan	O-06
TSUBOTA, Maho	Kindai University, Japan	O-16
TSUTSUMI, Koji	Kitasato University, Japan	PS-07 (P-07)
UEDA, Shiho	Kindai University, Japan	PS-17 (P-17)
UEDA, Takeshi	Kindai University, Japan	P-36
WANG, Zhenghe	Case Western Reserve University, USA	O-23
YABE, Ryotaro	Yamaguchi University, Japan	PS-16 (P-16)
YAMADA, Risa	Nara Women's University Secondary School, Japan	PS-02 (P-02)
YAMADA, Yuka	Kindai University, Japan	P-47
YAMAGUCHI, Ayane	Nagasaki University, Japan	P-33
YAMAMOTO, Sachio	Kindai University, Japan	P-60
YAMAMOTO, Shinya	Kindai University, Japan	PS-21 (P-21)
YAMAMOTO, Tetsushi	Kindai University, Japan	P-62
YANAGITA, Tadahiko	Kobe University, Japan	PS-05 (P-05)
YANG, Chun-Yi	National Taiwan University, Taiwan	O-17 (P-64)
YONESHIGE, Azusa	Kindai University, Japan	P-46
YOSHIMARU, Tetsuro	Tokushima University, Japan	PS-01 (P-01)

KO VALIDATED™

Publish with confidence

Antibodies validated in human knockout cell lines to guarantee protein specificity.

New at abcam.com/validation



abcam

「あったらいいね」を
「あるって（ALTe）いいね」に

Akita Lipid Technologies (ALTe)は「高度なリピドミクス技術で健康社会に貢献する」を基本理念とし、脂質の異常が引き起こす病態解明のための技術支援を行っています。

最大の特徴として、病態と関連する機能性脂質である「イノシトールリン脂質」を分析することができる世界唯一の受託解析会社です。

受託解析ラインナップ


イノシトールリン脂質


酸性リン脂質


グリセロリン脂質


スフィンゴリン脂質


酸化リン脂質


エイコサノイド/ドコサノイド


網羅的解析

＊内容詳細・価格などは下記までお問い合わせ下さい。

Akita Lipid Technologies

〒010-0825　秋田県秋田市柳田字糠塚１-２秋田大学医学部内
TEL: 018-801-7001　FAX: 018-884-6235
e-mail: info@alte.jp
http://alte.jp/



HOS

Your life with our HOSPITALITY

Smile & Fitness for Many People with the Spirit of HOSPITALITY

With an intention to incorporate the meaning of HOSPITALITY (oromotenashi in Japanese), we named our center HOS. Staff at HOS is continually reminding themselves to offer a pleasant experience to our users while operating our fitness & culture center. We take pride in the spirit of omotenashi offered by HOS staff to our users and we have no doubt that it's this omotenashi that brings users of all ages from toddlers to the elderly to our center. We are committed to continue as a company who provides the best HOSPITALITY under the theme of "Health & Comfort".

HIGASHI OSAKA STADIUM., Ltd. TEL.06-6722-8009 https://www.h-stadium.com
Shimokosaka 2 Chome 9-17, Higashiosaka-shi, Osaka, 577-0803

Blindingly fast

Bullet Series

Nacalai Tesque's Bullet Series enables blindingly fast polyacrylamide gel electrophoresis and western blotting.

1

Electrophoresis in 10 min!

Bullet PAGE One Precast Gel

Bullet PAGE One gel can produce an excellent separation image with very fast electrophoresis. It is compatible with Laemmli buffers.

2

Fast CBB Staining in 15 min!

Bullet CBB Stain One

Bullet CBB Stain One is our simplest and fastest product for protein electrophoresis gel staining using Coomassie Brilliant Blue (CBB).

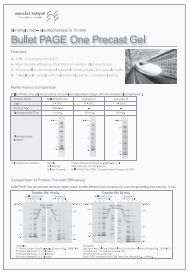
3

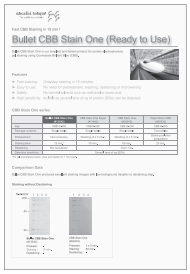
Blocking in 5 min!

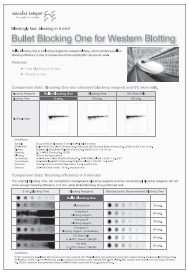
Bullet Blocking One

Bullet Blocking One is a blocking reagent for western blotting, which exhibits excellent blocking efficiency in only 5 minutes due to the amphiphilic compound used.

For more information on these products, please download the brochures from our website.
http://www.nacalai.com



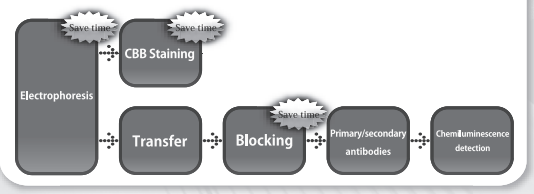




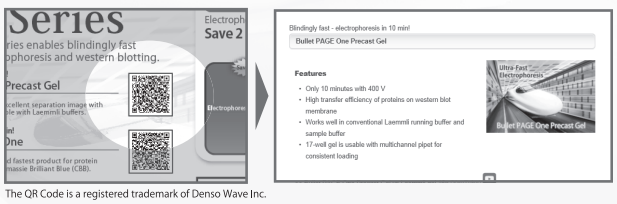
Compared to conventional products • • • •

Electrophoresis - CBB Staining
Save 2 hours and 30 min.

Electrophoresis - Detection
Save 1 hour and 50 min.



Scan the QR code for more information.



The QR Code is a registered trademark of Denso Wave Inc.

nacalai tesque
The quality for certainty.
NACALAI TESQUE, INC.
Nijo Karasuma, Nakagyo-ku Kyoto 604-0855 Japan
TEL : 075-251-1730 E-mail : info.intl@nacalai.com
Website
Nacalai Tesque Search
Or http://www.nacalai.com

SHIONOGI & CO., LTD.

There is a SONG within SHIONOGI



Songs can have the emotional power to heal.
Like songs, medicines can have healing power and
bring encouragement, relief, and recovery.

In this spirit, our mission is to discover, develop, and
support the proper use of medicines and
bring their healing power to patients around the world,
contributing to their health and well-being.
Our therapeutic areas of focus include Infectious Diseases,
Pain, and Metabolic Syndrome.

We work tirelessly in the hope that
we can improve the quality of life for everyone.
This is our SONG for you!

Shionogi & Co., Ltd.

S-O-N-G
h i o i
for you!

MONITORING SERVICE

個人線量測定サービス
ガラスバッジモニタリングサービス

お客様の安全と安心に貢献します



1 環境に優しいリサイクル体系
2 バラツキが少なく高い測定精度
3 耐候性が高く優れたフェーディング特性
4 一体発送・一体返送方式により交換の手間を軽減
5 中性子広範囲用のケースとX線用、広範囲用のケース形状が同一サイズ
6 シュリンク包装で清潔・安心
7 フィット感がアップした薄型ケース

7つの特長


ガラスバッジ


ガラスリング

株式会社千代田テクノル
http://www.c-technol.co.jp　ctc-master@c-technol.co.jp

ガラスバッジ　検索

YASHIMA

PURE CHEMICALS CO.,LTD.

http://www.yashimachem.co.jp


iPAD用カバンで
今日も営業中の八洲



脳波で集中とリラックスを
数値化したいなら八洲





研究用試薬・消耗品
機器の事なら八洲

本　　社	〒567-0085 茨木市彩都あさぎ7-7-18　彩都バイオヒルズセンター	TEL 072-640-1260	
	Email: h-order@yashimachem.co.jp	FAX 072-640-1271	
堺 営 業 所	〒592-8333 堺市西区浜寺石津町西1-4-20	TEL 072-244-1368	
	Email: s-order@yashimachem.co.jp	FAX 072-244-4055	
京阪奈営業所	〒574-0057 大東市新田西町3-10	TEL 072-870-2711	
	Email: k-order@yashimachem.co.jp	FAX 072-870-2710	
和歌山営業所	〒640-8303 和歌山市鳴神746-3	TEL 073-473-5951	
	Email: w-order@yashimachem.co.jp	FAX 073-474-0453	
神 戸 営 業 所	〒650-0047 神戸市中央区港島南町1-5-2	TEL 078-306-1739	
	Email: kb-order@yashimachem.co.jp	FAX 078-306-1751	
京 都 営 業 所	〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町134番地　KRP2号館5F	TEL 075-325-1122	
	Email: kt-order@yashimachem.co.jp	FAX 075-323-2008	

試験研究用試薬・機器・消耗品
臨床診断薬・機器　化成品他
八洲薬品株式会社

第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス
& 革新がんゲノム国際シンポジウム プログラム・抄録集
発行日　：2016 年 10 月 27 日（木）
編集人　：佐藤　亮介
発行人　：杉浦　麗子
発行所　：第 12 回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス
& 革新がんゲノム国際シンポジウム　事務局
577-8502　大阪府東大阪市小若江 3-4-1
近畿大学 薬学部創薬科学科 分子医療・ゲノム創薬学研究室
HP　：http://www.phar.kindai.ac.jp/genome/ICPP12/home.html

未来創薬医療イノベーションシンポジウム

“Beyond the Genome”
～New Horizons for Health and Diseases～

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした
統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成（革新がんゲノム）



2019年3月20日（水）
9:00～18:00

近畿大学東大阪キャンパス
39号館2階201/202講義室

〈基調講演〉
11:30～12:20
「Hidden cures within us - tapping our microbiome for solutions to infection and illhealth」
Prof. Paul Ross
（University College Cork ）

〈一般シンポジウム〉
9:20～10:35
西尾　和人　（近畿大学医学部）
川畑　篤史　（近畿大学薬学部）
杉浦　麗子　（近畿大学薬学部）

〈特別講演〉
10:40～11:20
朝長　毅　（医薬基盤・健康・栄養研究所）

〈革新がんゲノム成果報告会〉
ポスター発表：13:30～15:00
口頭発表：15:15～17:55

お問い合わせ
近畿大学大学院薬学研究科 杉浦麗子
tel: 06-4307-3642　mail: sugiurar@phar.kindai.ac.jp

未来創薬医療イノベーションシンポジウム
“Beyond the Genome”
～New Horizons for Health and Diseases～

2019 年 3 月 20 日（水）
近畿大学 東大阪キャンパス（大阪府東大阪市）

後援：私立大学戦略的基盤形成支援事業
「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした
統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成」

未来創薬医療イノベーションシンポジウム
“Beyond the Genome”～New Horizons for Health and Diseases～
開催概要

【会　　期】平成 31 年 3 月 20 日（水）

【会　　場】近畿大学 東大阪キャンパス 39 号館 2 階 201/202 講義室

【参 加 費】無料

【基調講演】Paul Ross（University College Cork, Professor）

【特別講演】朝長 毅（医薬基盤・健康・栄養研究所、上級研究員）

【後　　援】私立大学戦略的基盤形成支援事業
「増殖シグナルを標的とした革新的がん治療法開発をめざした統合的ゲノム研究に関する医薬連携基盤形成」

【主　　催】近畿大学 薬学部創薬科学科 分子医療・ゲノム創薬学研究室

【連 絡 先】577-8502　大阪府東大阪市小若江 3-4-1
近畿大学 薬学部創薬科学科 分子医療・ゲノム創薬学研究室
杉浦 麗子
TEL：06-6721-2332（内線 3850）
Mail：sugiurar@phar.kindai.ac.jp

発表者へのご案内

【一般シンポジウム】

発表スライド、発表、討論は全て英語でお願いいたします。

発表時間：発表 20 分 + 質疑応答 5 分（合計 25 分）

発表言語：英語

ベル 1 回：発表終了 2 分前

ベル 2 回：発表終了時

ベル 3 回：質疑応答終了時

【教員口頭発表】

発表スライド、発表、討論は日本語、英語どちらでも結構です。

発表時間：発表 15 分 + 質疑応答 5 分（合計 20 分）

発表言語：日本語または英語

ベル 1 回：発表終了 2 分前

ベル 2 回：発表終了時

ベル 3 回：質疑応答終了時

【若手教員口頭発表】

発表スライド、発表、討論は日本語、英語どちらでも結構です。

発表時間：発表 12 分 + 質疑応答 3 分（合計 15 分）

発表言語：日本語または英語

ベル 1 回：発表終了 2 分前

ベル 2 回：発表終了時

ベル 3 回：質疑応答終了時

【大学院生口頭発表】

発表スライド、発表、討論は日本語、英語どちらでも結構です。

発表時間：発表 9 分 + 質疑応答 3 分（合計 12 分）

発表言語：日本語または英語

ベル 1 回：発表終了 1 分前

ベル 2 回：発表終了時

ベル 3 回：質疑応答終了時

【シンポジウム、口頭発表データの受付】

会場にはPCをご用意しておりません。ご自身で発表用のPCをご持参下さい。発表当日の8:00～8:50、13:30～15:00に201会場にて映写確認をお願いいたします。

【ポスター発表】

発表者は、ご自身のポスター番号の掲示箇所（39号館2階）にポスターを貼付して下さい。ポスターは、縦160 cm、横90 cm以下のサイズで作成して下さい。演題番号・貼付用のテープ・マグネット等は会場に準備しております。演題名、所属、氏名の表示は、発表者ご自身でご用意ください。ポスター発表では学生対象の優秀ポスター賞の審査を行います。審査員に対しては各演者　発表4分、討論2分を行って下さい。発表時間を厳守して下さい。ポスターの作成、発表、討論は日本語、英語どちらでも結構です。掲示、発表および撤去は次のとおり行ってください。

掲示：8:00～8:50
発表：奇数番号13:30～14:15、偶数番号14:15～15:00
撤去：15:00～16:05

撤去時間を過ぎても放置してあるポスターは、事務局にて撤去・廃棄いたしますのでご了承ください。

プログラム

8:00　**受付開始**（近畿大学 東大阪キャンパス 39 号館 2 階）

9:00～9:10　**開会の辞**　学長　細井 美彦（近畿大）

9:10～9:20　**本プロジェクトの総括**
プロジェクトリーダー　杉浦 麗子（近畿大・薬）

9:20～10:35　**一般シンポジウム**
座長　岡田 斉（近畿大・医）

9:20～9:45　演題番号 S-1
Biology and clinical application of liquid biopsy
西尾 和人（近畿大・医）

9:45～10:10　演題番号 S-2
Targeting HMGB1 for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a novel avenue for improvement of QOL in cancer patients
川畑 篤史（近畿大・薬）

10:10～10:35　演題番号 S-3
TARGETING Cancer's Achilles' Heel
~A Novel Cancer Therapy to Stimulate Oncogenic ERK Signaling~
杉浦 麗子（近畿大・薬）

10:35～10:40　休憩

10:40～11:20　**特別講演**
座長　鈴木 茂生（近畿大・薬）

10:40～11:20　Discovery of novel drug targets using state-of-the-art proteomics technology and its application to personalized medicine
朝長 毅（医薬基盤・健康・栄養研究所）

11:20～11:30　休憩

11:30～12:20　**基調講演**
座長　　杉浦 麗子（近畿大・薬）

11:30～12:20　Hidden cures within us – tapping our microbiome for solutions to infection and illhealth
Paul Ross（University College Cork）

12:20～13:30　昼食休憩

13:30～15:00　**ポスター発表**
掲示：8:00～8:50
発表：奇数番号 13:30～14:15、偶数番号 14:15～15:00
撤去：15:00～16:05

15:15～15:55　**教員口頭発表**
座長　　鎌田 春彦（医薬基盤・健康・栄養研究所）

15:15～15:35　演題番号 O-1
ケモカイン系を標的とした新規がん免疫療法の開発
中山 隆志（近畿大・薬）

15:35～15:55　演題番号 O-2
肥満、脂肪細胞分化におけるヒストン脱メチル化酵素の働き
岡田 斉（近畿大・医）

15:55～16:05　休憩

16:05～17:20　**若手教員口頭発表**
座長（O-3, O-4）朝長 毅（医薬基盤・健康・栄養研究所）
座長（O-5~O-7）今井 由美子（医薬基盤・健康・栄養研究所）

16:05～16:20　演題番号 O-3
グライコプロテオミクス手法を用いたがん診断・治療法の開発
木下充弘（近畿大・薬）

16:20～16:35　演題番号 O-4
Phos-tag 結合型光硬化性アクリルアミドによるリン酸化化合物のオンライン特異的濃縮とマイクロチップ電気泳動分離
山本 佐知雄（近畿大・薬）

16:35～16:50　演題番号 O-5
RNA 結合タンパク質 Rnc1 のストレス顆粒局在機構
佐藤 亮介（近畿大・薬）

16:50～17:05　演題番号 O-6
翻訳制御を標的とした抗がん剤探索
深尾 亜喜良（近畿大・薬）

17:05～17:20　演題番号 O-7
急性骨髄性白血病におけるエピゲノム調節因子の役割
上田 健（近畿大・医）

17:20～17:31　休憩

17:31～17:55　**大学院生口頭発表**
座長　　岡 正啓（医薬基盤・健康・栄養研究所）

17:31～17:43　演題番号 O-8
MAPK シグナルを空間的に制御するプラットフォームとしての RNA 顆粒の役割
神田 勇輝（近畿大・薬）

17:43～17:55　演題番号 O-9
肝障害はオキサリプラチン誘発性末梢神経障害の増悪因子である：HMGB1 が関与する可能性について
堂本莉紗（近畿大・薬）

17:55～18:00　**閉会の辞**　　薬学研究科長　川畑 篤史（近畿大・薬）

18:15～19:45　**情報交換会**　　KURE
優秀ポスター賞授与式
講評　　大学院部長　松本 和也（近畿大・生物理工）

ポスター発表者リスト

P-01　稲荷　正大（近畿大・薬）
P-02　嶋田　絵理香（近畿大・薬）
P-03　田原　彩花（近畿大・薬）
P-04　當内　健太（近畿大・薬）
P-05　原　伸樹（近畿大・薬）
P-06　川崎　有記（近畿大・薬）
P-07　濵田　直弥（近畿大・薬）
P-08　水野　綾美（近畿大・薬）
P-09　大場　憲一（近畿大・薬）
P-10　立石　駿介（近畿大・薬）
P-11　廣底　美保（近畿大・薬）
P-12　清水　佑里子（近畿大・薬）
P-13　加藤　菜月（近畿大・薬）
P-14　田畑　光希（近畿大・薬）
P-15　地主　みなみ（近畿大・薬）
P-16　平本　志於里（近畿大・薬）
P-17　有馬　優香（近畿大・薬）
P-18　小掠　博（近畿大・薬）
P-19　亀井　萌百（近畿大・薬）
P-20　今井　一貴（近畿大・薬）
P-21　藤原　加奈（近畿大・薬）
P-22　林　菜津美（近畿大・薬）
P-23　三宅　陸斗（近畿大・薬）
P-24　吉本　蒼司（近畿大・薬）
P-25　桐山　大輝（近畿大・薬）
　　大野　友豊（近畿大・薬）
P-26　木村　竜一朗（近畿大・医）
P-27　矢野　祥子（近畿大・薬）
P-28　坂井　和子（近畿大・医）
P-29　藤田　至彦（近畿大・医）
P-30　天野　恭志（近畿大・医）
P-31　岡　尚宏（近畿大・医）
P-32　古室　暁義（近畿大・医）
P-33　羅　鳳琳（近畿大・薬）
P-34　河津　有貴（近畿大・薬）
P-35　小寺　優吾（近畿大・薬）
P-36　小林　悠平（近畿大・薬）
P-37　永橋　瑛梨（近畿大・薬）
P-38　Pan Yingni（近畿大・薬）
P-39　山本　紗也（近畿大・薬）
P-40　吉岡　賢司（近畿大・薬）
P-41　シュレスタ　サリタ（近畿大・薬）
P-42　Zhang Wei（近畿大・薬）
P-43　池上　裕一朗（近畿大・薬）
P-44　西尾　政輝（近畿大・薬）

基調講演要旨

Hidden cures within us –

tapping our microbiome for solutions to infection and illhealth

○Paul Ross[1]

（[1] University College Cork）

Our human gut microbiota is composed of a complex population of trillions of microorganisms including bacteria, viruses, and fungi that reside in the human intestine, and is an area of research that has been transformed in recent times, with studies demonstrating the important and central which is played in host health and disease status. Early life is a crucial time and the human microbiome is established from birth where it undoubtedly has a major impact on early infant health and indeed probably on later life. Indeed, we believe that the microbiome has a memory and retains signatures of early life events up to 4 years later. Consequently, there is an increasing need to focus on approaches whereby the microbiome can be influenced in a positive manner from a compositional perspective. At APC Microbiome Ireland, we are adopting a number of strategies to influence the microbiome towards improved health outcomes. These strategies take advantage of mechanisms within the microbiome itself which govern microbial persistence and functionality. Such approaches include the use of specific dietary interventions ranging from dairy ingredients to complex carbohydrates to novel antimicrobial strategies utilizing bacteriocins and bacterial viruses (bacteriophages). We believe that such strategies will allow the sculpting of the microbiome composition in a precise way to deliver functionality for improved health outcomes.

特別講演要旨

最先端プロテオミクス技術を用いた新規創薬標的探索と個別化医療への応用

○朝長　毅[1,2]

([1]医薬健栄研・プロテオームリサーチ、[2]創薬標的プロテオミクス)

Discovery of novel drug targets using state-of-the-art proteomics technology and its application to personalized medicine

○Takeshi Tomonaga[1,2]

([1] Lab. Proteome Res., Natl. Inst. Biomed. Innov., Health and Nutr., [2] Lab. Proteomics for Drug Discovery, Natl. Inst. Biomed. Innov., Health and Nutr.)

Thanks to the progress of molecular target drugs such as kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors, prognosis of cancer patients significantly improved. However, cancer is very heterogeneous and it has become clear that molecular profiling of cancer varies depending on individuals even for the same cancer types. As a result, cancer treatments are not uniformly clinically effective and sorting the patients that will benefit from the treatments is critical. Moreover, acquired resistance for the drugs is also a critical problem. Thus, it is urgent to find new treatments to overcome those problems.

Recent advances in genomic technology made substantial progress in clinical research and this technology have been applied to stratify patients to receive optimal treatment called precision medicine. However, the effort has not been linked to the treatment and only a few patients get a benefit from it so far.

Proteomic technology has also progressed dramatically in recent years. Major breakthroughs in proteomic technology are the development of quantitative proteomics and posttranslational modified proteomics technology. In particular, a dramatic advance in phosphorylated proteomics technology enabled prediction of the activity of kinase, an intracellular phosphorylation signal molecule. In this lecture, I would like to introduce how state-of-the-art proteomics technology is useful for discovery of new drug targets and can contribute to personalized medicine.

一般シンポジウム要旨

演題番号 S-1

Clinical sequencing for targeted therapy and immuno-oncology

○Kazuto Nishio[1], Kazuko Sakai[1]
([1] Dept Genome Biology, Kindai University Faculty of Medicine)

Keywords: NGS, TMB, precision medicine

The social medical healthcare system is currently being developed to advance personalized medicine through the implementation of cancer genomic medicine, known as “cancer clinical sequencing,” which takes advantage of next-generation sequencing (NGS). Cancer gene testing could detect pathogenic and actionable variants in FFPE tissue samples, which are informative to select the targeted agents. Tumor mutation burden (TMB) determined by NGS is also a promising biomarker as well as PD-L1 IHC for precise immune-oncology. This technology is progressing into a non-invasive approach using liquid biopsy as blood TMB. Our study is on-going to investigate whether blood TMB will be a surrogate for tissue TMB. However, there are several challenges to be addressed before this technology can be introduced into routine clinical practice. These issues are primarily technical and interpretational and include cost-effectiveness, turn-around time, patient acceptability, and ethical dilemmas. An in-house gene panel testing program (KINDAI clinical sequencing) could overcome many of these challenges. Herein, we will also discuss how to implement a standardized in-house laboratory.

演題番号 S-2

HMGB1 を標的とする化学療法誘発性末梢神経障害の克服：がん患者における QOL 向上のための新戦略

○川畑 篤史[1]

([1]近畿大・薬・医療薬・病態薬理学)

Targeting HMGB1 for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a novel avenue for improvement of QOL in cancer patients

○Atsufumi Kawabata[1]

([1] Pharmacol. & Pathophysiol., Dept. Pharm., Fac. Pharm., Kindai Univ.)

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), one of the most serious side effects of anti-cancer agents, impairs the quality of life (QOL) in cancer patients, and is a common cause for dose reduction or cessation of chemotherapy. We have demonstrated that high mobility group box 1 (HMGB1), a damage-associated molecular pattern (DAMP) protein, plays a role in CIPN following treatment with chemotherapeutics including paclitaxel, vincristine, oxaliplatin and bortezomib in rodents. Endothelial thrombomodulin (TM) exhibits anticoagulant activity, and TM alfa (TMa), a recombinant human soluble TM, is clinically available for treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) in Japan. Given that TMa causes thrombin-dependent degradation of HMGB1, we have shown that TMa inhibits HMGB1-induced hyperalgesia/allodynia and prevents CIPN caused by distinct chemotherapeutics in rodents. Recent Phase II clinical trials on the basis of our findings have provided promising evidence for clinical effectiveness of TMa for prevention of CIPN. We have also revealed that the preventive effect of TMa against CIPN is dependent on endogenous thrombin, and attenuated by many of oral anticoagulants used for treatment of thrombosis in rodents, which is important in terms of clinical application of TMa. Interestingly, repeated treatment with the anticoagulants that inhibit catalytic activity or generation of thrombin aggravates CIPN in mice. In conclusion, our study suggests that the endogenous TM/thrombin system modulates the development of CIPN, and that TMa is available for prevention of CIPN, which requires special attention on co-administration of anticoagulants. We thus emphasize that targeting HMGB1 will open a novel avenue for improvement of QOL in cancer patients.

演題番号 S-3

がんのアキレス腱 ERK シグナルを活性化する新たながん治療戦略

○杉浦 麗子[1]

([1]近畿大・薬・創薬科・分子医療・ゲノム創薬学)

TARGETING Cancer's Achilles' Heel
~A Novel Cancer Therapy to Stimulate Oncogenic ERK Signaling~

○Reiko Sugiura[1]

([1] Mol. Phar. Genomics, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

Keywords: ERK MAPK, melanoma, ERK-dependent apoptosis

The Ras/Raf/MEK/ERK pathway plays a key role in regulating cell proliferation, differentiation, and growth by transducing extracellular signals. Hyperactivation of the RAS/RAF/MEK/ERK MAPK pathway has been reported in human cancer as a result of the gain-of-function mutations mainly in the RAS or RAF genes, thereby placing ERK kinase to be the Achilles' Heel of the MAPK pathway. Targeting ERK kinase provides potential therapeutic opportunities for a broad spectrum of cancers bearing RAS, RAF and MEK mutations. In fact, activation of ERK leads to cells acquiring many of the hallmarks of cancer, including uncontrolled proliferation and resistance to apoptosis, thus targeting and inhibiting the ERK signaling pathway has been seen as an attractive option to overcome the malignant phenotype.

Recently, we have established a cell-based chemical genetic screen for identifying compounds that target hyperactive ERK MAPK signaling and successfully identified 1'-Acetoxychavicol Acetate-(ACA)-28, which preferentially kills melanoma cells. Herein, we elucidate the potential of a new benzohydrol-type compound ACA-28 and its potent derivative ACAGT-007, to selectively stimulate ERK signaling to induce apoptosis in human melanoma cell lines, as well as in NIH/3T3 cells oncogenically transformed with HER2/ErbB2, both of which contain hyperactive ERK signaling. Thus, ERK hyperactivation is a pre-requisite for ACA-28-mediated cancer cell killing. These properties represent a conceptual breakthrough of "ERK-dependent apoptosis" in drug discovery, which contrasts to the current strategy to develop ERK signaling inhibitors for cancer therapy. The possible involvement of the DUSPs in the mechanism of the ACA-28-mediated ERK hyperactivation and ERK-dependent apoptosis will be discussed. Our data propose a novel cancer strategy to stimulate oncogenic ERK signaling against ERK-dependent cancers.

口頭発表要旨

（教員・若手教員・大学院生）

演題番号 O-1

ケモカイン系を標的とした新規がん免疫療法の開発

○中山 隆志[1]

([1] 近畿大・薬・医療薬・化学療法学)

Development of novel cancer immunotherapy targeting the chemokine system

○Takashi Nakayama[1]

([1] Chemotherapy, Dept. of Pharm., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

ケモカインは白血球やリンパ球等の免疫担当細胞遊走を誘導するサイトカインの一群であり、炎症反応や免疫応答をはじめとする多くの生命現象において重要な役割を担っている。本プロジェクトにおいて、我々の研究グループでは、ケモカイン系のがん病態発症における役割とその特性解析を行い、それらの研究成果を基に免疫細胞の局在を制御する新規がんワクチンアジュバントの開発を試みた。

近年、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導に特化した樹状細胞サブセットが同定され、ケモカイン受容体 XCR1 が選択的に発現することが明らかにされた。そこで我々は XCR1 のリガンドである XCL1 をワクチンアジュバントとして用いることで、CTL 誘導に特化した樹状細胞を選択的に集積させ、効率よく CTL を誘導して腫瘍免疫を増強できることを明らかにした。また、制御性 T 細胞 (Treg) は最も代表的な免疫抑制細胞であり、過剰な免疫応答を抑制する一方で、ワクチンによる免疫誘導も抑制することが知られている。そこで我々は Treg がケモカイン受容体 CCR4 を選択的に発現することに着目し、CCR4 阻害剤をアジュバントとして用いることで、Treg 遊走を阻害して腫瘍免疫を増強できることを明らかにした。

本発表では、これら２つのトピックスを中心に本プロジェクトで得られた研究成果について概説する。

演題番号 O-2

肥満、脂肪細胞分化におけるヒストン脱メチル化酵素の働き

岡 尚宏[1,2]、天野 恭志[1]、古室 暁義[1]、太田 一成[1]、上田 健[1]、○岡田 斉[1]
([1]近畿大・医・生化学、[2]整形外科)

Role of Histone demethylaseses in Obesity and Adipogenesis

Naohiro Oka[1,2], Hisayuki Amano[1], Akiyoshi Komuro[1], Kazushige Ota[1], Takeshi Ueda[1], ○ Hitoshi Okada[1]
([1] Dept. of Biochemistry, [2] Dept. of Orthopedics, Fac. of Med., Kindai Univ.)

Keywords: obesity, epigenetics, histone demethylase

Obesity is an established risk factor for numerous human diseases including cancer, cardiovascular disease, and neurodegenerative disease. However, the role of epigenetics in the onset and progression of obesity are still not completely understood.

KDM4B (also called JMJD2B) belongs to a subfamily of histone demethylases that catalyze the removal of methyl moieties from H3K9me2/3. We have recently reported that KDM4B constitutes a key component of the estrogen signaling pathway in vitro and in vivo (Kawazu M., PLOS ONE (2011)). KDM4B expression levels correlate with ER positivity in breast cancer. As a consequence, higher KDM4B expression levels predict better prognosis in all breast cancer subtypes. In addition, knockout of Kdm4b in mammary epithelial cells delayed mammary gland development in female mice. Further investigation identified that $Kdm4b^{-/-}$ mice led to severe obesity with glucose intolerance, hyperglycemia and diffused fatty liver. According to body weight measurement, weight gain was observed in both female and male but the onset of the gain seems to start earlier in female.

To further gain molecular mechanisms and responsible organs underlying the obesity phenotype in $Kdm4b^{-/-}$ mice, we have generated a series of tissue-specific knockout mice in which Kdm4b is deleted in muscle, adipose tissues (K4bKO), and liver. Inactivation of Kdm4b in adipocytes induced profound obesity in mice on a high fat diet (HFD). The HFD-fed K4bKO mice exhibited an increased volume of fat mass and higher expression levels of adipogenesis-related genes. In contrast, the genes involved in energy expenditure and mitochondrial functions were down regulated. Supporting these findings, the energy expenditure of Kdm4b-deficient cells was markedly decreased. In addition, progression of glucose intolerance and hepatic steatosis with hepatocellular damages was observed in K4bKO mice. These data indicate that Kdm4b is a critical regulator of systemic metabolism via enhancing energy expenditure in adipocytes.

演題番号 O-3

グライコプロテオミクス手法を用いたがん診断・治療法の開発

○木下 充弘[1]、山本 佐知雄[1]、鈴木 茂生[1]

([1]近畿大・薬・創薬科・薬品分析学)

Development of integrated platform for glycoproteomics-based on reverse-phase protein array and microchip lectin affinity electrophoresis.

○Mitsuhiro Kinoshita[1], Sachio Yamamoto[1], Shigeo Suzuki[1]

([1] Analytical Chemistry for Phar. Sci, Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

糖タンパク質糖鎖は、細胞のがん化や老化に伴い変動しやすいことから、バイオマーカー探索の標的とされてきた。糖タンパク質性腫瘍マーカー分子の探索では、培養がん細胞株を抗原として作製された糖鎖を認識エピトープとするモノクローナル抗体を用いる方法が一般的であり、早期がんでの微細な糖鎖変化やがん細胞に反応した非がん細胞から産生される糖タンパク質を見落とす場合も多い。糖鎖を標的としてバイオマーカーを探索する場合、タンパク質上の糖鎖の微細な変化を簡便かつ高感度に検出できる手法とその変化を詳細かつ定量的に解析できる手法を併せ持つことが理想である。我々は、これらの課題を解決する手段として、糖タンパク質をスライドガラス上に固定化し、種々のレクチンを用いて糖鎖修飾を検出する Reverse-phase protein array（RPPA）法を開発するとともに、RPPA 法により予測される糖鎖修飾変化を定量的に解析するための Microchip lectin affinity electrophoresis（MLAE）法の開発を行ってきた。RPPA 法については 1～200 ng のタンパク質上の糖鎖を検出可能であり、固定化試料に対し種々のグリコシダーゼ処理を行うことで、*N*-結合型/*O*-結合型糖鎖の識別も可能となった。MLAE 法については、糖タンパク質より遊離させた糖鎖を 120 秒/試料で分析できる分離系を確立するとともに、糖鎖の分離とレクチンとの親和性を解析する方法を開発した。なお、RPPA 法は血漿として 100 nL、MLAE 法では 500 nL を用いて糖鎖解析が可能であった。本発表では、RPPA 法と MLAE 法の開発経緯と性能評価を中心に紹介するとともに、医学部バイオバンクから供与を受けた種々のヒト血漿試料の糖鎖解析へと応用した結果について報告する。

演題番号 O-4

Phos-tag 結合型光硬化性アクリルアミドによるリン酸化化合物のオンライン特異的濃縮とマイクロチップ電気泳動分離

○山本 佐知雄[1], 矢野 祥子[1], 木下 充弘[1], 鈴木 茂生[1]
([1]近畿大・薬・創薬科・薬品分析学)

Microchip electrophoresis utilizing an *in situ* photopolymerized Phos-tag binding polyacrylamide gel for specific entrapment and analysis of phosphorylated compounds

○Sachio Yamamoto[1], Shoko Yano[1], Mitsuhiro Kinoshita[1], Shigeo Suzuki[1]
([1] Anal. Chem, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

【緒言】

生体内のタンパク質リン酸化反応の全体像を解明しようとするリン酸化プロテオミクスでは質量分析を基盤とした種々の技術が発展している．しかしながら，極めて動的で複雑なタンパク質リン酸化／脱リン酸化反応を理解するには，様々な角度から得られた多くの知見をもとにしたリン酸化の発現メカニズムの解析が必要となる．本研究ではリン酸基を特異的に捕捉することが可能な Phos-tag をマイクロチップ流路交差部に作製したアクリルアミドゲル中の官能基として用いることで，リン酸化分子の選択的な捕捉とそれに続く分離・検出技術の開発を行った．

【実験】

マイクロチップは日立製の SV1100 用十字型チップを用い，正立型蛍光顕微鏡のステージ上に固定した．ゲルの重合と蛍光検出の光源にはアルゴンレーザーを用いた．光重合性アクリルアミド溶液にはアクリルアミドとビスアクリルアミドを基に，Phos-tag アクリルアミドを数%混合し，重合開始剤としてリボフラビンを，重合促進剤として TEMED を加えたものを用いた．

【結果・考察】

試料に FITC 標識化リン酸化アンギオテンシンⅡを用い，マイクロチップ流路交差部に設けたゲル層と試料の泳動挙動を観察した．その結果，電圧印加 30 秒ほどからゲル層中の蛍光強度の増大が認められ, 濃縮が起こっていることが確認できた．発表ではトリプシン消化により得られたペプチドからリン酸化ペプチドのみを特異的に濃縮した例やより汎用性の高い poly(dimethylsiloxane)製マイクロチップに応用した例についても紹介する．

演題番号 O-5

RNA 結合タンパク質 Rnc1 のストレス顆粒局在機構

○佐藤 亮介[1]、原 伸樹[1]、川崎 有記[1]、高崎 輝恒[1]、杉浦 麗子[1]

([1]近畿大・薬・創薬科・分子医療・ゲノム創薬学)

Stress granule localization mechanisms of the RNA-binding protein Rnc1

○Ryosuke Satoh[1], Nobuki Hara[1], Aki Kawasaki[1], Teruaki Takasaki[1], Reiko Sugiura[1]

([1] Mol. Phar. Genomics, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

Keywords: MAPK, Stress granule, RNA-binding activity

KH 型 RNA 結合タンパク質 Rnc1 は MAPK シグナルの負のフィードバック制御に関わる（Sugiura *et al*., **Nature** 2003）。さらに、Rnc1 の nuclear export signal（NES）様配列は細胞質局在の決定因子として機能し、Rnc1 は標的 mRNA と複合体を形成することで、Rae1 依存的 mRNA 核外輸送経路を介して核外輸送され、MAPK シグナルを制御していることを報告してきた（Satoh *et al*., **Mol. Microbiol.** 2017）。

今回我々は、Rnc1 の各種ストレスに応答した局在制御機構を解析した結果、Rnc1 が熱や酸化ストレスといった環境ストレス下において Poly(A)結合タンパク質 (Pabp)よりも早期にストレス顆粒（Stress granule: SG）に局在することを見出した。SG は細胞がストレスに暴露されたときに形成される膜を有さない構造体であり、RNA やタンパク質から構成される。SG は mRNA のトリアージとして機能することが報告されているが、近年、SG の形成異常や SG 構成因子の異常凝集が神経変性疾患や抗がん剤抵抗性と深く関連することが注目されている。新規 SG 構成因子である Rnc1 の欠損細胞において、SG 形成が阻害された。興味深いことに、非ストレス条件であるにも関わらず、Rnc1 の過剰発現は eIF2α のリン酸化を誘導し、Pabp など SG 構成因子を凝集させることが明らかとなった。すなわち Rnc1 は SG の構成因子として SG 形成の核となる役割を担うことが明らかとなった。

一方、RNA 結合能を失った Rnc1 KH 変異体（$Rnc1^{KH1,2,3GD}$）は熱ストレスに応答して、RNA 結合能を有する Rnc1 よりも早期に、かつ持続的に SG に局在する。ところが $Rnc1^{KH1,2,3GD}$ は正常 Rnc1 過剰発現に伴う凝集体形成、eIF2α のリン酸化、Pabp のリクルート能力を失っていた。すなわち、熱ストレス依存的な Rnc1 の SG 局在は、Rnc1 の RNA 結合能を必要としないが、Rnc1 過剰発現に伴う凝集体形成には Rnc1 の RNA 結合能が必須である。このように、Rnc1 を介する凝集体形成には RNA 結合能に依存した機構と依存しない機構が存在することが示唆された。

演題番号 O-6

翻訳制御を標的とした抗がん剤探索

○深尾 亜喜良[1]、渡辺 顕人[1]、船上 仁範[1]、藤原 俊伸[1]

([1]近畿大・薬・医療薬・生化学研究室)

Screening of anti-cancer agents with *in vitro* translation system

○Akira Fukao[1], Kento Watanabe[1], Yoshinori Funakami[1], Toshinobu Fujiwara[1]

([1]Biochemistry, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

真核生物の翻訳反応は通常、mRNA の 5’末端に存在するキャップ構造上に翻訳開始複合体が形成されることから始まる。翻訳開始複合体はキャップ構造を認識し結合する eIF4E（eukaryotic translation initiation factor 4E）を中心に形成され、mRNA 上にリボソームを効率よく動員するために必要である。eIF4E のキャップ構造への結合は翻訳反応の律速段階であり、細胞内における eIF4E の活性は PI3K/Akt/mTOR 経路および Ras/MAPK/Mnk 経路によるリン酸化を介して厳密に制御されている。一方、多くのがん細胞において、eIF4E および他の翻訳開始因子の発現量やリン酸化による活性制御に異常がみられるということが明らかになりつつある。そして近年、キャップ構造依存的な翻訳機構を標的とした新規抗がん剤開発が注目されている。しかしながら、一般的なスクリーニング法においては「キャップ構造依存的な翻訳機構」について厳密に評価可能な生化学実験系は少なく、効率的ではない。そこで本研究では、当研究室のもつキャップ構造およびポリ(A)配列依存的翻訳活性を厳密に制御可能なヒト培養細胞由来無細胞 *in vitro* 翻訳システムおよび杉浦化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行う。

演題番号 O-7

急性骨髄性白血病におけるエピゲノム調節因子の役割

○上田 健[1]、太田 一成[1]、古室 暁義[1]、天野 恭志[1]、岡田 斉[1]
([1]近畿大・医・生化学)

Role of epigenetic regulation in acute myeloid leukemia

○Takeshi Ueda[1], Kazushige Ota[1], Akiyoshi Komuro[1], Hisayuki Amano[1], Hitoshi Okada[1]
([1] Dept. of Biochemistry, Faculty of Medicine, Kindai Univ.)

近年、遺伝子の転写調節に関わるエピゲノム制御の異常と、がんの病態との関連が明らかにされつつある。Lysine Demethylase 4B (KDM4B)は、ヒストン脱メチル化酵素活性を有する JmjC ドメイン、メチル化ヒストンと相互作用する PHD ドメイン、Tudor ドメインを有するタンパク質であり、エピゲノム調節因子として機能することが知られている。乳癌、肺癌など固形腫瘍で高発現が見られ、当研究室では以前に、KDM4B が乳癌細胞でエストロゲン依存的に発現誘導されることを見出し、KDM4B 欠損マウスが乳腺発育異常を呈することを報告している。今回私達は、成人急性骨髄性白血病(AML)の 5-10%を占める 8; 21 染色体転座 AML と KDM4B の高発現との間に強い相関があることに着目した。マウス造血前駆細胞に 8; 21 染色体転座 AML の疾患責任融合遺伝子 AML1-ETO を遺伝子導入し、コロニーリプレーティングアッセイを行った結果、KDM4B 欠損マウス由来の細胞では、対照群と比べて有意に造血コロニー形成能の低下を認めることがわかった。一方で、8;21 転座を有するヒト AML 細胞株において KDM4B を安定的に発現抑制すると、細胞死を伴い増殖の著明な低下が観察された。KDM4B によるエピゲノム制御は 8;21 転座白血病の病態に促進的に機能し、白血病の治療標的となる可能性が考えられる。次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現解析およびクロマチン構造解析を進めており、これまでに明らかとなった KDM4B の白血病における役割を報告する。

演題番号 O-8

MAPK シグナルを空間的に制御するプラットフォームとしての RNA 顆粒の役割

○神田 勇輝[1]、杉浦 麗子[1]

([1]近畿大・薬・創薬科・分子医療・ゲノム創薬学)

The role of RNA granules as a platform to spatially regulate MAPK signaling

○Yuki Kanda[1], Reiko Sugiura[1]

([1] Mol. Phar. Genomics, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

RNA 顆粒は RNA や RNA-binding protein (RBP)などから構成された膜を持たない細胞内構造体であり、mRNA の triage や翻訳抑制に伴う異常タンパク質蓄積を抑制する働きに加え、mTOR (mammalian target of Rapamycin)や PKC (Protein Kinase C)など重要なシグナル分子が集合する場（シグナル拠点）としても注目を集めている。PKC は、細胞増殖や細胞死など細胞の運命決定に重要な役割を果たすリン酸化酵素であり、その制御の破綻は癌や神経変性疾患の原因となりうる。現在までに我々は、高等生物の優れたモデルである分裂酵母を用いて、PKC オルソログである Pck2 の細胞膜局在が MAPK シグナルの活性化に重要であること、Pck2 が熱ストレスに応答して細胞膜から RNA 顆粒へ移行することを明らかにしてきた。

今回我々は、PKC が自らのキナーゼ活性依存的に RNA 顆粒に移行することで、MAPK を介する細胞増殖シグナルを精緻に調節していることを見出した。Pck2 の恒常的活性化変異を導入した $Pck2^{R389A}$ は WT Pck2 よりも効率的に RNA 顆粒に移行し、kinase dead 変異を導入した $Pck2^{K712W}$ は RNA 顆粒への局在が劇的に減少した。生化学的解析の結果、熱ストレスは MAPK を活性化するが、Pck2 が RNA 顆粒へ移行する条件では、移行しない条件と比べて、MAPK のリン酸化レベルが有意に低下していた。興味深いことに、MAPK をノックアウトすると、正常細胞で認められた熱ストレス依存的な Pck2 の RNA 顆粒への移行が顕著に減少し、Pck2 は細胞膜へと再びリクルートされることが明らかになった。すなわち PKC/MAPK シグナルはストレスに応答した Pck2 の RNA 顆粒移行をポジティブに制御することにより、過度な増殖シグナルを抑制するメカニズムを内包していると推測される。MAPK の標的 RBP である Nrd1 は MAPK によるリン酸化依存的に RNA 顆粒形成に関わることからも、RNA 顆粒は PKC/MAPK シグナル活性を空間的に制御するシグナルハブとして機能することが考えられる。

演題番号 O-9

肝障害はオキサリプラチン誘発性末梢神経障害の増悪因子である：HMGB1 が関与する可能性について

○堂本 莉紗[1]、宮本 朋佳[2]、西村 莉香[1]、福田 亮太郎[1]、関口 富美子[1]、坪田 真帆[1]、小泉 祐一[2]、西堀 正洋[3]、川畑 篤史[1]
([1]近畿大・薬・病態薬理、[2]生長会府中病院・薬剤部、[3]岡山大院・医・薬理)

Hepatic disorder is a risk factor for aggravation of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in mice: Possible involvement of HMGB1

○Risa Domoto[1], Tomoyoshi Miyamoto[2], Rika Nishimura[1], Ryotaro Fukuda[1], Fumiko Sekiguchi[1], Maho Tsubota[1], Yuichi Koizui[2], Masahiro Nishibori[3], Atsufumi Kawabata[1]
([1] Lab. Pharmacol. Pathophysiol., Fac. Pharm., Kindai Univ. [2] Dept. Pharm., Seichokai Fuchu Hospital. [3] Dept. Pharmacol., Okayama Univ. Grad. Sch. Med.)

我々は核内タンパク high mobility group box 1（HMGB1）が化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）の発症に重要な役割を果たすことを明らかにしている。一方、飲酒やウイルス感染などに伴って肝細胞から細胞外へ放出される HMGB1 が、肝機能障害の進行に関与する可能性が示唆されている。CIPN を高頻度で誘発する抗がん剤 oxaliplatin（OHP）は、腎排泄型であるため肝障害患者にも投与されるが、まれに線維性肝変性（類洞閉塞症候群）を誘起する。興味あることに、最近、我々は臨床データの統計解析により、OHP 投与後に肝障害マーカーである ALT が 37 U/L 以上に上昇した患者では、その後、CIPN の重症度が有意に高くなるとの知見を得ている。そこで本研究では、マウスに肝障害を発症させた場合の OHP 誘起アロディニアに及ぼす影響を調べて内因性 HMGB1 の関与を検討した。マウスにおいて、OHP 1, 3 あるいは 5 mg/kg を単回腹腔内投与したところ、3-5 mg/kg で持続的アロディニアが検出されたが、1 mg/kg では有意な閾値変化は見られなかった。そこで、肝障害誘発薬 CCl_4 50 mg/kg を腹腔内投与した翌日に、単独ではアロディニアを誘起しない 1 mg/kg の OHP を投与し、さらにその 1 日後と 3 日後に CCl_4 を投与したところ、明らかなアロディニアが持続的に誘起された。また、25%エタノール 20 ml/kg を朝夕 1 日 2 回宛 5 日間反復経口投与するアルコール性肝障害モデルマウスにおいて、3 回目のエタノール投与 3 時間後に OHP 1 mg/kg を投与したところ、明らかなアロディニアが持続的に観察された。次に、CCl_4 反復投与による肝障害マウスにおいて、抗 HMGB1 中和抗体あるいは HMGB1 不活性化作用を有する遺伝子組換えヒト可溶性トロンボモジュリンを、OHP 投与 1 時間前と、1 日後および 3 日後の CCl_4 投与 1 時間前の計 3 回腹腔内投与したところ、アロディニアの発症が完全に阻止された。本研究結果は、我々の臨床知見を裏付けるものであり、肝障害は OHP 投与に伴う CIPN の増悪因子であること、それには内因性 HMGB1 が関与することが示唆された。

ポスター発表要旨

演題番号 P-01

酸化ストレス応答における Pumilio ファミリータンパク質 Puf4 のリン酸化修飾とその生理的役割

○稲荷 正大[1]、田中 千晶[1]、甲斐 千夏[1]、田中 妙美[1]、佐藤 亮介[1]、高崎 輝恒[1]、Dieter A. Wolf[2]、杉浦 麗子[1]

([1]近畿大学・薬・創薬科・分子医療・ゲノム創薬学、[2] Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute)

Role of phosphorylation of the Pumilio family protein Puf4 in oxidative stress response

○Masahiro Inari[1], Chiaki Tanaka[1], Chinatsu Kai[1], Taemi Tanaka[1], Ryosuke Satoh[1], Teruaki Takasaki[1], Dieter A. Wolf[2], Reiko Sugiura[1]

([1] Mol. Phar. Genomics, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ, [2] Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute)

RNA 結合タンパク質、酸化ストレス、SAPK 経路

Pumilio タンパク質は、真核生物に高度に保存された RNA 結合タンパク質であり、高等生物においては標的 mRNA の安定性や翻訳制御を介して、胚発生や樹状突起形成、自然免疫応答など多岐にわたる生命現象への関与が報告されている。一方、分裂酵母には 9 種の Pumilio タンパク質が存在するが、それらの生理機能は不明である。そこで私たちは、分裂酵母の Pumilio タンパク質のひとつである Puf4 に焦点をあて、細胞機能の解析を行った。

興味深いことに、ホスホプロテオミクス解析により H_2O_2 添加による酸化ストレス条件下でリン酸化修飾を受けるタンパク質の 1 つに Puf4 が含まれていた。しかも Puf4 KO 細胞は、H_2O_2 を始めとする各種酸化ストレスに対して耐性を示すことを見出した。そこで私は、酸化ストレス応答における Puf4 のリン酸化修飾の生理的意義を明らかにするため、同定した Puf4 のリン酸化サイトに擬似リン酸化変異、非リン酸化変異を導入したものを Puf4 KO 細胞に発現させたところ、酸化ストレス応答において非リン酸化状態の Puf4 が重要な役割を果たす可能性が示唆された。また Puf4 は、酸化ストレス応答経路である SAPK 経路の活性上昇に関わることを見出した。今回は、これらの解析結果をもとに、Puf4 によるリン酸化修飾依存的な酸化ストレス応答経路に対する制御機構の可能性について報告する。

演題番号 P-02

オートファジー関連因子による富栄養時および窒素源飢餓時の Ca^{2+}ホメオスタシス調節機構

○嶋田 絵理香[1]、杉山 大誠[1]、高崎 輝恒[1]、杉浦 麗子[1]

([1]近畿大・薬学専攻・薬科学研究科・分子医療・ゲノム創薬学)

The role of autophagy-related factors in the mechanisms of Ca^{2+} homeostasis in nitrogen-rich and starved condition

○Erika Shimada[1], Taisei Sugiyama[1], Teruaki Takasaki[1], Reiko Sugiura[1]

([1] Mol. Phar. Genomics, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

分裂酵母にはヒト ERK MAPK 経路と相同な Pmk1 MAPK 経路が存在しており、MAPK 経路とカルシニューリン（CN）は細胞内 Ca^{2+}濃度を拮抗的に調節する。当研究室では Pmk1 経路の制御因子を遺伝学的手法により多数同定してきた。今回新規 MAPK 経路調節因子として、オートファジーに必須な Atg1 を同定した。オートファジー制御機構と MAPK および CN シグナルの関わりを明らかにする目的で、Atg1 ノックアウト(KO)細胞を用いて解析を行った。Atg1 KO 細胞では細胞増殖期において Pmk1 のリン酸化レベルが低下するとともに、正常細胞と比べて細胞内 Ca^{2+}濃度が低下していた。興味深いことに、オートファジーが誘導される窒素源飢餓条件において富栄養時と比べ細胞内の Ca^{2+}濃度が上昇し、その上昇はオートファジー関連因子 KO 細胞では認められなかった。以上の結果は、オートファジー関連因子が細胞増殖期においても栄養飢餓条件においても Ca^{2+}ホメオスタシスの調節に関わることを示唆する。次に、窒素源飢餓で上昇する Ca^{2+}源を特定するために、培地中の Ca^{2+}を EGTA でキレートしたところ窒素源飢餓に伴う Ca^{2+}濃度の上昇が顕著に抑制された。このことから、窒素源飢餓により誘導される細胞内 Ca^{2+}濃度の上昇は、主として細胞外からの Ca^{2+}流入に由来すると推測される。一方、CN は 細胞内 Ca^{2+}濃度を抑制的に調節するが、CN KO 細胞では正常細胞と比べ、増殖期、窒素源飢餓条件いずれにおいても細胞内の Ca^{2+}濃度が上昇していた。ところが、CN KO 細胞では EGTA を加えても窒素源飢餓に伴う Ca^{2+}濃度の上昇が抑制されず、細胞内 Ca^{2+}濃度が持続的に上昇していた。以上の結果は、窒素源飢餓における過度な細胞内 Ca^{2+}濃度の上昇を抑制するメカニズムに CN シグナルが関与している可能性を示唆する。本発表では、オートファジー関連因子と CN が富栄養時および窒素源飢餓時において、Ca^{2+}ホメオスタシスの調節に関わる分子メカニズムについて考察を行う。

演題番号 P-03

酸化ストレス条件下における α-Endosulfine ホモログ Igo1 のリン酸化制御

○田原 彩花[1]、當内 健太[2]、鳥居 礼奈[2]、萩原 加奈子[2,3]、佐藤 亮介[2]、高崎 輝恒[2]、Dieter Wolf[4]、杉浦 麗子[2]

([1]近畿大・院薬・分子医療・ゲノム創薬学、[2]近畿大・薬・分子医療・ゲノム創薬学、[3]兵庫医療大・薬・衛生科学、[4]Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute)

Phospho-regulation of α-Endosulfine homolog Igo1 in oxidative stress

○Ayaka Tahara[1], Kenta Touchi[2], Reina Torii[2], Kanako Hagihara[2,3], Ryosuke Satoh[2], Teruaki Satoh[2], Dieter Wolf[4], Reiko Sugiura[2]

([1]Lab. of Mol. Pharmacogenom., Grad. Sch. of Pharm., Kindai Univ., [2] Lab. of Mol. Pharmacogenom., Fac. of Pharm., Kindai Univ., [3] Dept. Pharm, Hyogo Univ. Health Sci., [3]Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute)

キーワード: 酸化ストレス, ROS, ENSA,

活性酸素種（Reactive Oxygen Species, ROS）は重要なセカンドメッセンジャーの一つであり、増殖や遺伝子発現制御を司る。一方、過度の ROS は DNA やタンパク質など重要な生体成分を酸化させ、炎症やがん、老化、糖尿病などの病態に深く関わる。我々は、リン酸化プロテオミクスの手法を用いることにより、ROS の一種である H_2O_2 シグナル依存的にリン酸化修飾を受けるタンパク質群を 20 種以上同定した。さらに、同定した H_2O_2 依存的にリン酸化修飾を受ける各種タンパク質をコードする遺伝子を KO した細胞の中から、正常細胞と比べて顕著な H_2O_2 感受性を示す遺伝子群を絞りこんだ。これらの遺伝子群は酸化ストレスに重要な役割を果たすとともに、酸化ストレス依存的なリン酸化シグナルに応答して機能制御を受けることが推測される。我々は、これら遺伝子群の一つである Igo1 に着目した。Igo1 はヒト α-Endosulfine（ENSA）の分裂酵母ホモログであり、RNA 代謝や細胞周期制御に関わることが報告されている（Voets *et al.,* 2012, Chica *et al.,* 2016）。α-Endosulfine はヒトにおいては糖尿病などの疾患との関わりが注目されているが、現在までに α-Endosulifine が酸化ストレス依存的なリン酸化調節を受けるという報告はなく、α-Endosulifine ホモログの酸化ストレスにおける役割は不明であった。今回我々は、*igo1* KO 細胞が H_2O_2 感受性を示すこと、また、Igo1 を過剰発現することにより H_2O_2 耐性を示すことを明らかにした。そこで、Igo1 の機能がリン酸化依存的に調節される可能性を検証する目的で、各種リン酸化変異 Igo1 構築を作製し、H_2O_2 依存的な Igo1 のリン酸化修飾が酸化ストレス応答にどのような役割を果たすのかを調べた。さらに今回、Igo1 が ROS 産生に与える影響を検証した結果、Igo1 が ROS 産生量を抑制する可能性を示唆する結果を得たので報告する。

演題番号 P-04

α-Endosulfine ホモログ Igo1 は酸化ストレス依存的なストレス応答 MAPK 経路の活性化に関与する

○當内 健太 [1]、田原 彩花 [2]、鳥居 礼奈 [1]、萩原 加奈子 [1, 3]、佐藤 亮介 [1]、高崎 輝恒 [1]、Dieter Wolf[4]、杉浦 麗子 [1]

([1] 近畿大・薬・分子医療・ゲノム創薬学、[2] 近畿大・院薬・分子医療・ゲノム創薬学、[3] 兵庫医療大・薬・衛生科学、[4]Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute)

α-Endosulfine homolog Igo1 is involved in activation of the oxidative stress-dependent stress response MAPK pathway

○Kenta Touchi[1], Ayaka Tahara[2], Reina Torii[1], Kanako Hagihara[1, 3], Ryosuke Satoh[1], Teruaki Satoh[1], Dieter Wolf[4], Reiko Sugiura[1]

([1] Lab. of Mol. Pharmacogenom., Fac. of Pharm., Kindai Univ., [2] Lab. of Mol. Pharmacogenom., Grad. Sch. of Pharm., Kindai Univ., [3] Dept. Pharm, Hyogo Univ. Health Sci., [4] Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute)

Keywords: oxidative stress, ROS, ENSA, SAPK

活性酸素種（Reactive Oxygen Species; ROS）は、セカンドメッセンジャーとして、多様なシグナル因子の調節を介して細胞応答に関与する。ストレス応答 MAPK（SAPK）経路は ROS により活性化される代表的なシグナル伝達機構であり、高度に保存されているが、その制御機構の詳細には未解明な部分が残されている。リン酸化プロテオミクスを用いた解析より、代表的な酸化ストレスである H_2O_2 依存的にリン酸化修飾を受ける因子の一つとして、Igo1 が同定された。Igo1 はヒト α-Endosulfine（ENSA）ファミリーの分裂酵母ホモログであり、細胞周期制御や RNA 代謝に関わること、Greatwall キナーゼホモログによりリン酸化を受けることが報告されている。Igo1 が酸化ストレス依存的にリン酸化修飾を受けることから、Igo1 の表現型解析を行った。その結果、*igo1* 遺伝子ノックアウト（KO）細胞は酸化ストレスに対して感受性を示し、Igo1 過剰発現細胞は酸化ストレス耐性を示すことから、Igo1 の新たな生理機能として酸化ストレス調節に関わることが示唆された。そこで Igo1 が酸化ストレス調節に関わるメカニズムを明らかにする目的で、分裂酵母の SAPK 経路である Sty1 MAPK 経路に着目し、遺伝学的解析を行った。その結果、Igo1 が Sty1 SAPK より下流で作用することが示唆された。次に、*igo1* KO 細胞が、Sty1 の下流で作用する転写因子 Atf1 の mRNA 量に与える影響を検証した結果、Igo1 が酸化ストレス依存的に Atf1 遺伝子の mRNA 量の維持に関わる可能性を見出した。さらに、Igo1 が ROS 産生に与える影響を解析した結果、*igo1* KO 細胞では ROS が蓄積し、Igo1 過剰発現では ROS 産生が抑制された。以上の結果を総合して、酸化ストレス依存的な SAPK シグナル伝達経路の活性化における Igo1 の役割について考察する。

演題番号 P-05

RNA 結合タンパク質 Rnc1 のストレス顆粒への移行率は自身のリン酸化レベルと相関する

○原 伸樹[1]、佐藤 亮介[1]、川崎 有記[1]、高崎 輝恒[1]、杉浦 麗子[1]
（[1]近畿大・薬・分子医療・ゲノム創薬学）

The translocation of RNA binding protein Rnc1 to the stress granule correlates with its phosphorylation level

○Nobuki Hara[1], Ryosuke Satoh[1], Aki Kawasaki[1], Teruaki Takasaki[1], Reiko Sugiura[1]
([1] Mol. Phar. Genomics, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

キーワード：RNA 結合タンパク質、MAPK、ストレス顆粒

ストレス顆粒（Stress granule: SG）は RNA や RNA 結合タンパク質（RNA-binding protein: RBP）などから構成された、膜を持たない構造体であり、細胞が様々な環境ストレスに暴露されることにより一過性に形成される。SG は、mRNA の triage や翻訳抑制に伴う異常タンパク質蓄積の抑制などの役割に加え、ストレス防御機構、さらにはシグナル伝達制御の場として機能すること、さらに異常な SG 形成が神経変性疾患の病態に関わることなどが報告され、注目を集めている。しかしながら、SG 形成の詳細なメカニズムや、その生理学的意義については未だ不明な点が多い。

今回、私は KH 型 RBP の一つである Rnc1 が、熱や亜ヒ酸(Arsenite)、$CdCl_2$ など MAPK シグナルが活性化する様々な環境ストレスに応答して SG に移行することを見出した。熱ストレスに応答した SG 移行に伴い Rnc1 のリン酸化レベルが亢進した。さらに、RNA 結合能を欠失した Rnc1 変異体（Rnc1 KHmt）は、正常 Rnc1 と比べて効率よく SG に局在し、リン酸化レベルの上昇も顕著であった。さらに、Arsenite 及び $CdCl_2$ による酸化ストレス条件において、Rnc1 KHmt は熱ストレス条件と同様に、正常な Rnc1 と比べて効率よく SG に局在し、より高いリン酸化状態を示した。一方、H_2O_2 による酸化ストレス、及び KCl による高浸透圧ストレスは Rnc1 KHmt の SG 局在を誘導せず、リン酸化レベルの上昇も認められなかった。以上の結果は、Rnc1 の SG 移行率とリン酸化レベルの上昇に相関があることを示唆する。

また、Rnc1 をノックアウトすることにより、熱ストレスによる SG 形成が遅延することを発見した。Rnc1 は MAPK シグナルの調節因子としての役割に加え、SG の構成因子として SG 形成の中心的役割を担っていると考えられる。以上の結果から、SG 形成において Rnc1 がどのように機能しているのかについて考察する。

演題番号 P-06

RNA 結合タンパク質 Rnc1 の RNA 結合能依存的な凝集機構

○川崎 有記[1]、佐藤 亮介[1]、原 伸樹[1]、高崎 輝恒[1]、杉浦 麗子[1]
（[1]近畿大・薬・分子医療・ゲノム創薬学）

Mechanism of Rnc1 aggregation mediated by its RNA-binding activity

○Aki Kawasaki[1], Ryosuke Satoh[1], Nobuki Hara[1], Teruaki Takasaki[1], Reiko Sugiura[1]
([1] Mol. Phar. Genomics, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

キーワード：RNA 結合タンパク質、MAPK、リン酸化、ストレス顆粒

KH 型 RNA 結合タンパク質 Rnc1 は、Pmk1 MAPK にリン酸化されることで効率的に MAPK phosphatase である Pmp1 の mRNA と結合し、Pmk1 MAPK シグナルを抑制することで MAPK シグナルの負のフィードバック制御に関わることを明らにしてきた(Sugiura *et al*. 2003)。Rnc1 は MAPK シグナルが活性化するようなストレスに応答して、ストレス顆粒(SG)と呼ばれる RNP 複合体に局在する。一方 Rnc1 欠損細胞では、正常細胞と比較して SG 形成が抑制される。興味深いことに、Rnc1 を過剰発現すると、非ストレス条件であるにも関わらず Pabp などの SG 構成因子を巻き込んだ凝集体が形成される。以上の結果から、Rnc1 は SG の構成因子として核となる役割を担っていることが明らかとなった(Satoh *et al*. 2018)。

今回、RNA 結合領域(KH domain)に変異を導入することにより RNA 結合能を欠失した変異 $Rnc1^{KH1,2,3GD}$ を作成し、局在観察を行った。その結果、$Rnc1^{KH1,2,3GD}$ は熱ストレスおよび亜ヒ酸ストレスに応答し、正常 Rnc1 よりも早期に SG を形成した。一方、$Rnc1^{KH1,2,3GD}$ 過剰発現は、正常 Rnc1 過剰発現が誘導する「凝集体形成」、「eIF2α のリン酸化」、「Pabp の SG へのリクルート」が起こらなかった。つまり、Rnc1 を介する SG 形成機構には、RNA 結合能依存的/非依存的な経路が存在することを示唆している。

RNA 結合能依存的な凝集体は Rnc1 の 3 つの KH domain のうち KH3 を変異させると生じない。さらに、KH1、KH2 のうちのいずれか片方のみを変異させた場合は凝集体を形成するが、両方を変異させた場合は凝集体を形成しない。したがって、KH1、KH2 は共通の RNA を認識するような協調的な役割を担っているのに対して、KH3 は KH1、2 とは独立した RNA と結合すると推測される。すなわち、Rnc1 依存的な凝集体を誘導するためには、少なくとも 2 つ以上の RNA と結合する必要があると示唆された。

演題番号 P-07

ERK シグナル調節薬 ACA-28 とその高活性アナログのがん細胞に対するアポトーシス誘導活性

○濵田 直弥[1]、佐藤 亮介[1]、高崎 輝恒[1]、田邉 元三[2]、石川 文洋[2]、杉浦 麗子[1]
([1]近畿大・薬・分子医療・ゲノム創薬学、[2]有機薬化学)

ACA-28 and its potent analog induce the ERK-dependent apoptosis against various cancers

○Naoya Hamada[1], Satoh Ryosuke[1], Teruaki Takasaki[1], Genzoh Tanabe[2], Fumihiro Ishikawa[2], Reiko Sugiura[1]
([1] Laboratory of Molecular Pharmacogenomics and [2] Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Kindai University)

keywords: cancer, ERK, apoptosis

ERK/MAPK シグナル伝達経路は、細胞増殖や分化、老化など、多彩な生命機能において重要な役割を果たすことが知られている。さらに、多くの臨床がんにおいて ERK MAPK シグナル伝達経路の恒常的な活性化が報告されていることから、ERK シグナル経路の活性を阻害する医薬品の研究開発が精力的に行われてきた。

ACA-28 はショウガ科の植物である *Alpina Galanga* から抽出された ACA（Acetoxy chavicol Acetate）の誘導体の一種であり、当研究室で確立した酵母を用いた独自の創薬探索手法により MAPK シグナル調節活性を指標に単離された。ACA-28 は ERK MAPK の高いリン酸化レベルが確認されている三種類のメラノーマ細胞において ERK 依存的細胞死を誘導することから、ERK の過剰な活性化を標的としたがん細胞選択的細胞死誘導剤として有望なシード化合物である。

我々は ACA-28 の高活性アナログの同定を目的とした構造活性相関研究を行うことにより、ERK 活性化メラノーマ細胞（SK-MEL-28）に対して ACA-28 よりも強い細胞増殖抑制効果を有する化合物の取得に成功した。この ACA-28 高活性アナログは、ACA-28 同様にメラノーマ細胞の ERK 活性をさらに上昇させ、細胞増殖抑制と細胞死を誘導することを明らかにしている。そこで、ACA-28 およびその高活性アナログによる細胞死誘導にがん細胞が有する固有の ERK 活性が関与すると考えたため、乳がん細胞をはじめとした ERK の活性状態が高いと予測されるがん種を用いて実験を行った。その結果、ERK の活性状態が高い細胞は ACA 誘導体によって細胞死が誘導されやすく、ACA 誘導体による細胞死誘導には一定の ERK 活性が必要であることが明らかとなった。

演題番号 P-08

新規抗がん剤候補化合物 ACA-28 依存的なアポトーシス誘導機構における MAP キナーゼホスファターゼ DUSP6 の役割

○水野 綾美[1]、宮本 理穂[1]、神田 勇輝[1]、髙崎 輝恒[1]、佐藤 亮介[1]、杉浦 麗子[1]
([1]近畿大・薬・創薬科・分子医療・ゲノム創薬学)

MAPK Phosphatase DUSP6 plays an important role in the mechanisms of apoptosis induced by a novel anti-cancer compound ACA-28

○Ayami Mizuno[1], Riho Miyamoto[1], Yuki Kanda[1], Teruaki Takasaki[1], Ryosuke Satoh[1], Reiko Sugiura[1]
([1] Mol. Phar. Genomics, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

ERK MAPK シグナル伝達経路の異常な活性化は、細胞のがん化に密接に関わることから、ERK 経路の活性を阻害する薬物は抗がん剤治療戦略において重要である。DUSP（Dual-specificity Phosphatase）は MAPK の脱リン酸化酵素であり、そのサブタイプの一つである DUSP6 は一部のがん種で高発現していることが知られている。

当研究室では、分裂酵母を用いた独自の遺伝学的スクリーニングにより新規抗がん剤候補化合物 ACA-28 を単離した。ACA-28 は ERK 活性化因子である BRAF の恒常的活性化変異細胞、あるいは HER2 過剰発現細胞特異的に細胞増殖抑制と細胞死を誘導する。興味深いことに ACA-28 は ERK の活性依存的に細胞死を誘導するが、そのメカニズムは不明である。

私は、ERK 特異的脱リン酸化酵素である DUSP6 が ACA-28 依存的に誘導される ERK のリン酸化レベルの亢進と細胞死に関わるのではないか、と考え検証を行った。正常細胞（NIH-3T3 細胞）と HER2 過剰発現細胞（A4-15 細胞）を用いて DUSP6 のタンパク質量に与える ACA-28 の影響を解析した。興味深いことに、HER2 過剰発現細胞においては正常細胞と比較して DUSP6 の発現量が顕著に増加していたが、ACA-28 添加により DUSP6 のタンパク質量が減少した。今回の発表では、ACA-28 が DUSP6 のタンパク質量を低下させるメカニズム、そして DUSP6 の低下が ACA-28 による細胞死に関与するのかについての検証を行ったので報告する。

演題番号 P-09

カルバマゼピン誘発性肝障害における ProstaglandinE$_2$ 動態調節機構

○大場 憲一[1]、島田 紘明[2]、橋本 凌汰[1]、川瀬 篤史[2]、岩城 正宏[2,3,4]

([1] 近畿大・大学院薬学研究科・生物薬剤学、[2] 近畿大・薬・医療薬・生物薬剤学、[3] 近畿大・薬学総合研究所、[4] 近畿大・アンチエイジングセンター)

The regulatory mechanism of hepatic PGE_2 disposition in Carbamazepine-induced liver injury

○Kenichi Oba[1], Hiroaki Shimada[2], Ryota Hashimoto[1], Atsushi Kawase[2], Msahiro Iwaki[2,3,4]

([1] Drug Metab. and Pharmacokinet., Grad. Sch. of Pharmaceut. Sci., Kindai Univ., [2]Drug Metab. and Pharmacokinet., Dept. of Pharm., Fac. of Pharm., Kindai Univ., [3]Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai Univ., [4] Antiaging Center, Kindai Univ.)

【背景・目的】Carbamazepine (CBZ)は抗てんかん薬として汎用されるが，副作用として肝障害を惹起する場合がある。これまでに CBZ 誘発性肝障害モデルマウスでは prostaglandin (PG) E_1 処置により肝障害が減弱することが明らかにされているが、内因生の PGE_2 の肝組織中量や動態がどのように調節されているかは不明である。そこで本研究では、CBZ 誘発性肝障害時の肝 PGE_2 の動態調節機構の解明を目的に，肝障害に伴う肝 PGE_2 量の変動および産生酵素、代謝酵素、輸送体の発現変動を検討した。【方法】CBZ を 5 日間連続経口投与し (400 mg/kg : 1～4 日目、800 mg/kg : 5 日目)、最終投与後 24 hr における血漿中 ALT、AST レベルの測定により肝障害の惹起を確認した。肝組織中の PGE_2 量は ELISA 法により、PGE_2 産生酵素、代謝酵素、輸送体の発現量は qPCR およびウエスタンブロット法により測定した。【結果・考察】CBZ 投与後 24 hr で約 20%の個体で血漿中 ALT、AST レベルが顕著に上昇したが (Responder: R 群)、残りの約 80%は変化しなかった (Non-Responder : NR 群)。肝組織中 PGE_2 量は、対象群と比較して NR 群では変化せず、R 群で有意に増加していた。肝組織中の PGE_2 産生酵素 COX-2 の発現量は R 群においても変化しなかった。COX-1 および mPGES-2 発現は NR 群で有意に減少し、R 群では変化しなかった。mPGES-1 発現は検出できなかった。一方，PGE_2 不活化酵素 15-PGDH の発現量は NR 群では変化しなかったが，R 群で有意に減少した。PGE_2 輸送体 OATP2A1 発現は NR，R 群共に有意に減少した。以上より，CBZ 誘発性肝障害時の肝組織中 PGE_2 量は PGE_2 産生酵素の発現誘導ではなく，15-PGDH の発現減少により増加することが示唆された。肝臓における PGE_2 動態調節における OATP2A1 の役割については不明であるため，現在その局在を検討している。今後，肝障害に伴う PGE_2 産生・代謝活性の変化や OATP2A1 の PGE_2 動態調節における役割についてより詳細に検討する。

演題番号 P-10

肝臓でのシトクロム P450 誘導過程におけるプロテインキナーゼ N の関与

○立石 駿介[1]、川瀬 篤史[1]、向井 秀幸[2]、黒田 真太郎[1]、佐藤 亮介[3]、島田 紘明[1]、岩城 正宏[1,4,5]、杉浦 麗子[3]

([1]近畿大・薬・医療薬・生物薬剤学、[2]神戸大・バイオシグナル総合研究センター、[3]近畿大・薬・創薬科・分子医療・ゲノム創薬学、[4]近畿大・薬学総合研究所、[5]近畿大・アンチエイジングセンター)

Involvement of Protein Kinase N Family in Induction of Cytochrome P450 in Liver

○Shunsuke Tateishi[1], Atsushi Kawase[1], Hideyuki Mukai[2], Shintaro Kuroda[1], Ryosuke Satoh[3], Hiroaki Shimada[1], Masahiro Iwaki[1,4,5], Reiko Sugiura[3]

([1] Drug Metab. and Pharmacokinet., Dept. of Pharm., Fac. of Pharm., Kindai Univ., [2] Biosignal Research Center, Kobe Univ., [3] Mol. Phar. Genomics, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.[4] Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai Univ., [5] Antiaging Center, Kindai Univ.)

【目的】薬物代謝酵素シトクロム P450 (Cyp)は，種々のタンパク質リン酸化酵素による機能調節を受ける。当研究室では，タンパク質リン酸化酵素の一種であるプロテインキナーゼ N (PKN)による Cyp 機能調節に関する検討を行い，PKN 機能欠損時に Cyp2c 発現量は変化しないものの，活性が低下することを明らかにしてきた。また，Cyp 発現の誘導は薬物間相互作用の原因のひとつであり，その制御機構を明らかにすることは臨床上重要と考えられる。Cyp の転写調節には核内受容体の関与が知られているが, PKN の Cyp 誘導過程における役割は不明である。そこで, 核内受容体である aryl hydrocarbon receptor (AhR), constitutive androstane receptor (CAR)および pregnane X receptor (PXR)に着目し，それぞれのリガンドを用い Cyp 誘導過程における PKN の関与について検討した。【方法】AhR リガンドである β-naphthoflavone (BNF), CAR の間接的リガンドである phenobarbital (PB), CAR の直接的リガンドである 1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)] benzene (TCPOBOP)および PXR リガンドである dexamethasone (DEX)を用いた。野生型マウス(WT)および PKN1 および PKN3 遺伝子改変マウス(D)に各リガンドを 4 日間腹腔内投与し，最終投与から 24 時間後に肝臓を摘出した。肝臓より調製した RNA またはミクロソームを用いて，mRNA 発現，タンパク質発現および Cyp 活性の検討を行った。【結果および考察】各リガンド投与後の Cyp mRNA 発現量を測定したところ，BNF 投与により，D において WT と比べ顕著な Cyp1a1 mRNA 誘導がみられた。PB 投与では, Cyp2b10, 2c29, および 2c37 mRNA が D において WT に比べ誘導された。一方，TCPOBOP 投与では, いずれの Cyp mRNA においても WT と D 間で誘導に大きな違いはみられず, PB 特有の CAR シグナル伝達経路に PKN が関与する可能性が考えられた。さらに, DEX 投与でも同様の検討を行ったところ，Cyp3a11 が D でより誘導された。以上のことより，多くの核内受容体を介した Cyp 誘導に PKN1 および PKN3 が抑制的に作用する可能性が示唆された。

演題番号 P-11

抗がん薬デリバリー効率の改善を目指して ～トランスポーター裏打ちタンパク質の調節を利用したトランスポーター発現低下への試み～

○廣底 美保 [1]、川瀬 篤史 [1]、井上 裕太 [1]、杉原 由華 [1]、小山 勇之介 [1]、島田 紘明 [1]、岩城 正宏 [1,2,3]

([1] 近畿大・薬・医療薬・生物薬剤学、[2] 近畿大・薬学総合研究所、[3] 近畿大・アンチエイジングセンター)

Modulation of Transporter Activities in Cancer Cells by Knockdown of Transporter-associated Proteins

○Miho Hirosoko[1], Atsushi Kawase[1], Yuta Inoue[1], Yuka Sugihara[1], Yunosuke Koyama[1], Hiroaki Shimada[1], Masahiro Iwaki[1,2,3]

([1] Drug Metab. and Pharmacokinet., Dept. of Pharm., Fac. of Pharm., Kindai Univ., [2] Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai Univ., [3] Antiaging Center, Kindai Univ.)

【目的】抗がん薬多剤耐性の一因として，がん細胞における排出トランスポーター発現の亢進が挙げられる。本研究では，トランスポーター裏打ちタンパク質の抑制によりトランスポーター機能がどのように変動するかを明らかにすることで，トランスポーター裏打ちタンパク質が抗がん薬のデリバリー効率改善へのターゲット分子となり得るかについて検討した。ターゲット分子として，トランスポーターの膜上への局在化を促す $PI(4,5)P_2$ 産生酵素のひとつである phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinases (PIP5Ks)およびトランスポーターに対するアンカー機能を有する ezrin/radixin/moesin（ERM タンパク質）を取り上げ検討した。

【方法】がん細胞の細胞株(HepG2 および PANC1)またはマウス肝細胞を用い，ターゲット分子の siRNA によるノックダウン時またはタンパク間相互作用のペプチドによる競合阻害時の細胞画分を用いた標的プロテオミクスおよびトランスポーター蛍光基質の細胞内蓄積量により，裏打ちタンパク質のトランスポーター膜局在および機能発現に対する影響を評価した。また，multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)基質である抗がん薬 methotrexate (MTX)の細胞内蓄積についても検討した。さらに，担癌マウスを作成し，radixin ノックダウン時の MTX の細胞内蓄積および抗がん効果についても検討を行った。

【結果および考察】PIP5K1A または 1C のノックダウンにより細胞の MRP2 活性が低下した。ERM タンパク質のうち，radixin ノックダウンで P-glycoprotein および breast cancer resistance protein 活性に変化はみられないものの，膜画分における MRP2 の発現および活性の低下がみられた。ターゲット分子のうち MRP2 活性の顕著な低下が確認された radixin ノックダウン時における MTX のがん細胞へのデリバリー効率および抗がん効果の検討では, MTX の細胞内蓄積量の上昇および効果発現の向上がみられた。これらの結果より，本ターゲット分子によるトランスポーター裏打ちタンパク質の抑制がトランスポーター機能に影響することが明らかとなった。現在，裏打ちタンパク質とトランスポーターの結合に対して競合的に作用するペプチド (TAT-PDZ)を用い同様の検討を行っている。

演題番号 P-12

ジクロフェナクのグルクロン酸抱合に与える Ca^{2+}およびMg^{2+}の影響

○清水 佑里子[1], 島田 紘明[2], 濱口 健斗[2], 川瀬 篤史[2], 岩城 正宏[2.3.4]
([1] 近畿大・薬・創薬科・生物薬剤学　[2] 近畿大・薬・医療薬・生物薬剤学、
[3]近畿大・薬学総合研究所、[4]近畿大・アンチエイジングセンター)

Effects of Ca^{2+} and Mg^{2+} on acyl glucuronide conjugate formation of diclofenac

○Yuriko shimizu, Hiroaki shimada, Kento Hamaguchi, Atsushi Kawase, Masahiro Iwaki
([1]Drug Metab. and Pharmacokinet., Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ., [2]Drug Metab. and Pharmacokinet., Dept. of Pharm, Fac. of Pharm, Kindai Univ.[3] Pharmacetical Research and Techonology Institute, Kindai Univ.,[4] Antiaging Center. Kindai Unv.)

【目的】非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)の一種であるジクロフェナク(DIC)は稀に肝障害を惹起するが、その原因の一つとしてアシルグルクロン酸抱合体 (DIC-AG)が挙げられる。DIC 誘発性の肝細胞障害が Ca^{2+}依存的に起こることが報告されている。DIC 以外の一部の基質のグルクロン酸抱合活性は Ca^{2+}や Mg^{2+}により促進されるが，Ca^{2+}や Mg^{2+}が DIC-AG 生成に与える影響は不明である。本研究は DIC-AG 生成に対する Ca^{2+}，Mg^{2+}の影響を明らかにすることを目的とした。【方法】ラット肝ミクロソームを用いて $CaCl_2$, $MgCl_2$ 含有条件下における DIC-AG 生成量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC)で定量した。ミクロソーム内の内因性 Ca^{2+}および Ca^{2+}, Mg^{2+}除去を目的に EGTA と EDTA をそれぞれ用いた。 AG 生成活性に対する K_m，V_{max} の算出には非線形最小二乗法 (MULTI)を用いた。【結果・考察】DIC-AG 生成は，10 mM $CaCl_2$ もしくは $MgCl_2$ 添加条件下で，10 mM EGTA 存在時と比較し有意に促進された。DIC-AG の生成は $CaCl_2$，$MgCl_2$ 添加濃度依存的に増加し，EDTA 添加濃度依存的に抑制された。したがって，DIC-AG 生成は外因的な Ca^{2+}や Mg^{2+}添加によって促進されることが明らかになった。DIC-AG の生成活性は $CaCl_2$ もしくは $MgCl_2$ 共存の有無に関わらず，速度論的に二相性であり，$CaCl_2$ もしくは $MgCl_2$ は DIC-AG 生成の low-affinity component の V_{max} のみを増加させた。DIC のグルクロン酸抱合には 2 種類の UGT 分子種が関与している可能性が示され，どちらかの UGT 分子種が Ca^{2+} Mg^{2+}依存的に活性が促進されることが示唆された。今後，Ca^{2+}依存的な DIC 誘発性肝細胞障害と DIC-AG 生成量の関係性について検討する。

演題番号 P-13

PKC 阻害剤による抗がん剤誘導末梢神経障害抑制効果

○加藤 菜月[1]、椿 正寛[1]、武田 朋也[1]、西田 升三[1]

([1]近畿大・薬・医療薬学科・薬物治療学)

PKC inhibitor suppressed the anticancer drug-induced neuropathy

○Natsuki Kato[1], Masanobu Tsubaki[1], Tomoya Takeda[1], Shozo Nishida[1]

([1] Pharmacotherapy, Dept. of Pharm., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

＜目的＞抗がん剤の副作用である末梢神経障害は、筋肉痛や焼けるような痛み等の疼痛、手足のしびれ、冷刺激に対する知覚過敏、感覚消失・感覚麻痺や違和感等の感覚異常を起こす。しかし現在、末梢神経障害に対する有効な治療法は存在せず、抗がん剤による治療効果が持続していても投与中止を余儀なくされ、臨床上大きな問題となっている。そこで、末梢神経障害を抑制できれば治療の継続及び患者の QOL 向上に期待できる。本検討で PKC により、抗がん剤誘発末梢神経障害を抑制することを明らかにしたので報告する。＜方法＞末梢神経障害の評価は Cold plate test 及び von Frey filament により行った。また、各種タンパクの活性は western blotting にて検出した。＜結果＞パクリタキセル、ビンクリスチン及びボルテゾミブによる末梢神経障害は PKC 阻害剤により完全に抑制されることを明らかにし、その機序は脊髄における PKC/ERK 経路の抑制であることを見出した。また、パクリタキセル及び PKC 阻害剤併用時においてパクリタキセルの抗腫瘍効果を増強することを見出した。＜考察＞これらの結果から、抗がん剤誘発末梢神経障害には脊髄における PKC/ERK 経路の活性化が関与し、これらを抑制する分子標的薬が有用である可能性が示唆された。さらに PKC 阻害剤はパクリタキセルの抗腫瘍効果を増強したことから、治療における併用薬としても有用であることが示唆された。

演題番号 P-14

多発性骨髄腫での HGF による骨髄間質細胞および骨芽細胞における RANKL 発現促進効果を介した骨破壊機序の解明

○田畑 光希[1]、椿 正寛[1]、武田 朋也[1]、西田 升三[1]

([1]近畿大・薬・医療薬学科・薬物治療学)

HGF accelerate the bone destruction by increased RANKL expression in bone marrow stromal cells and osteoblasts

○Mitsuki Tabata[1], Masanobu Tsubaki[1], Tomoya Takeda[1], Shozo Nishida[1]

([1] Pharmacotherapy, Dept. of Pharm., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

＜目的＞多発性骨髄腫は難治性の形質細胞性悪性腫瘍であり、骨髄内で増殖、進展を示し、広範な骨破壊性病変を呈することで、激しい骨痛や骨折を伴う。このため患者の QOL は非常に悪く、また、生存率も低い腫瘍性疾患である。近年、多発性骨髄腫から分泌される HGF が病態の進行とともに増加することが示されているが、その詳細な役割は不明である。そこで、HGF による骨髄間質細胞および骨芽細胞での RANKL 発現促進効果およびその機序について検討を試みた。＜方法＞RANKL 発現は RT-PCR および western blotting により検討した。＜結果＞HGF 添加により骨髄間質細胞および骨芽細胞において RANKL の発現増加を確認した。また、HGF 添加により NF-κB の活性化を認め、これらの阻害剤により RANKL の発現が抑制されることを確認した。＜考察＞HGF は MET/NF-κB 経路を活性化することで RANKL の発現を増加させることが示唆された。これらのことは多発性骨髄腫における骨破壊抑制剤の開発に役立つことが期待され、患者の QOL の向上に貢献できると考えられる。

演題番号 P-15

多発性骨髄腫での RANK/RANKL を介した CAM-DR は Src 経路阻害により克服できる

○地主 みなみ[1]、椿 正寛[1]、武田 朋也[1]、西田 升三[1]

([1]近畿大・薬・医療薬学科・薬物治療学)

RANK/RANKL-mediated CAM-DR is involved with Src activation and its inhibition overcome drug resistance in multiple myeloma

○Minami Jinushi[1], Masanobu Tsubaki[1], Tomoya Takeda[1], Shozo Nishida[1]

([1] Pharmacotherapy, Dept. of Pharm., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

＜目的＞多発性骨髄腫の臨床における大きな問題点として、長期間の抗がん剤投与により耐性を示すことが挙げられ、我々は以前に RANK/RANKL を介した cell adhesion-mediated drug resistance が抗がん剤耐性獲得に関与することを明らかにしている。しかし、その詳細な機構は明らかとなっていないことから、今回、RANK/RANKL による抗がん剤耐性獲得の詳細な機構を明らかにするとともに、耐性克服機構についても検討を試みた。＜方法＞細胞生存率はトリパンブルーにて検出した。また、各種タンパクの活性は western blotting にて検出した。＜結果＞RANK 発現が見られた多発性骨髄腫細胞株に RANKL 添加時において、耐性獲得に関与する因子を検討した結果、transporter である MDR1、BCRP、LRP1 の発現増加が認められ、アポトーシス促進因子である Bim の発現低下も明らかにした。また、シグナル伝達因子の解析では Src の活性化により種々のシグナル因子が活性化することを認め、Src の阻害により耐性が克服されることを見出した。＜考察＞多発性骨髄腫での RANK/RANKL による耐性獲得は Src 活性化による MDR1、BCRP、LRP1 の発現増加及び Bim の発現低下に起因する可能性が考えられた。以上より、RANK 発現多発性骨髄腫における RANKL による抗がん剤耐性克服には、Src 阻害が有用であることが示唆された。

演題番号 P-16

マウスにおいて膀胱炎に伴う疼痛シグナル発生に関与する HMGB1/RAGE 系と CSE/H_2S/$Ca_v3.2$ 系のクロストーク：ATP によるマクロファージ活性化の役割

○平本 志於里[1]、鳥山 祐希[1]、榮木 彩[1]、山口 薫[1]、坪田 真帆[1]、田中 潤一[1,2]、関口 富美子[1]、石倉 宏恭[2]、西堀 正洋[3]、川畑 篤史[1]

（[1]近畿大・薬・病態薬理、[2]福岡大・医・救命救急、[3]岡山大院・医・薬理）

A crosstalk between HMGB1/RAGE and CSE/H_2S/$Ca_v3.2$ pathways essential for cystitis-related bladder pain in mice: Impact of ATP-induced macrophage activation

○Shiori Hiramoto[1]、Yuki Toriyama[1]、Aya Sakaegi[1]、Kaoru Yamaguchi[1]、Maho Tsubota[1]、Junichi Tanaka[1,2]、Fumiko Sekiguchi[1]、Hiroyasu Ishikura[2]、Masahiro Nishibori[3]、Atsufumi Kawabata[1]

([1] Lab. Pharmacol. Pathophysiol., Fac. Pharm., Kindai Univ., [2] Div. Emergency and Critical Care Medicine, Fukuoka Univ., Hospital, [3] Department of Pharmacol., Okayama Univ. Graduate School of Medicine)

Bladder pain accompanying cyclophosphamide (CPA)-induced cystitis involves two pathways: 1) upregulation of cystathionine-γ-lyase (CSE) that generates H_2S, which enhances $Ca_v3.2$ T-type Ca^{2+} channel activity (Br J Pharmacol 2012;167:917), and 2) RAGE activation by HMGB1, a DAMP protein (Neuropharmacology 2014;79:112). We thus analyzed molecular mechanisms underlying a possible crosstalk of those signaling cascades. The CPA-induced bladder pain and CSE upregulation in mice were suppressed by an anti-HMGB1-neutralizing antibody, RAGE antagonist or macrophage (Mφ) depletor. Mφ accumulation was detected in the bladder following CPA treatment. Acrolein, a hepatic metabolite of CPA, evoked prompt ATP release from cultured human urothelial T24 cells. ATP induced HMGB1 release from mouse Mφ-like RAW264.7 cells, an effect blocked by A438079, a $P2X_7$ antagonist, and by inhibitors of NF-κB or p38MAPK and an antioxidant. A438079 also attenuated CPA-induced bladder pain in mice. These data suggest that urothelium-derived ATP evokes ROS-dependent HMGB1 release from Mφ via $P2X_7$, which in turn causes RAGE-dependent CSE upregulation and then H_2S/$Ca_v3.2$ signaling essential for bladder pain.

演題番号 P-17

ケモカイン受容体 CCR4 と CCR6 を介した Th17 細胞遊走の乾癬における役割

○有馬 優香[1]、松尾 一彦[1]、北畑 孝祐[1]、中山 隆志[1]

([1]近畿大・薬・医療薬科・化学療法学)

A role of CCR4- and CCR6-mediated Th17-cell migration in psoriasis

○Yuka Arima[1], Kazuhiko Matsuo[1], Kosuke Kitahata[1], Takashi Nakayama[1]

([1] Chemotherapy, Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

乾癬は古典的には Th1 細胞の寄与する疾患と考えられてきたが、Th17 細胞が新たなヘルパーT 細胞サブセットとして同定され、乾癬の発症においては Th1 細胞よりも重要な役割を果たすことが明らかにされた。Th17 細胞は CCR4 および CCR6 を発現することが知られているが、それらの乾癬の発症における役割についてはほとんど解明されていない。そこで本研究では、乾癬における CCR4 および CCR6 の役割を明らかにするために、CCR4、CCR6、CCR4/6 ダブル欠損マウスに対してイミキモド誘発性乾癬モデルを適用し、乾癬病態ならびに Th17 細胞の遊走に対する CCR4 欠損および CCR6 欠損の影響について解析した。また、ヒトおよびマウスに特異的な CCR4 阻害剤による治療効果について検討した。

現在、汎用されるイミキモド誘発性乾癬モデルマウスは、TLR7 のアゴニストであるイミキモドを 6 日間塗布することで誘発する。しかし、Th17 細胞は誘導 7 日以降に増幅することから、従来の 6 日間で誘導する乾癬モデルマウスでは、十分に Th17 細胞の寄与を解析することは困難であると考えられる。そこで、まず、イミキモドを 14 日間塗布することで Th17 の寄与する乾癬モデルマウスを確立した。CCR6 欠損マウスではγδT 細胞の関与する乾癬発症初期に、CCR4 欠損マウスでは Th17 の誘導される乾癬発症後期から乾癬症状の改善が認められ、CCR4，CCR6 のダブル欠損マウスではさらに乾癬症状の改善が認められた。また、CCR6 欠損マウスでの病態改善はγδT 細胞の皮膚組織への浸潤が抑制されたために起こっていること、CCR4 欠損マウスでの改善は所属リンパ節での Th17 の増殖が抑制されたために起こっていることを見出し、CCR4 が乾癬発症に重要な役割を果たすことを明らかにした。さらに、CCR4 阻害剤である Compound22 の腹腔内投与は乾癬病態できることを見出した。

演題番号 P-18

SLC7A1 (CAT1)を標的とした抗癌抗体療法

○小掠 博[1]、原 雄大[1]、益子 高[1]
([1]近畿大・薬・細胞生物学)

Anti-cancer antibody therapy targeting SLC7A1/CAT1

○Hiroshi Okura[1], Yuta Hara[1], Takashi Masuko[1]
([1] Cell Biology, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

SLC7A1/ CAT1 (cationic amino acid transporter 1) is 14-pass transmembrane protein, which transports arginine, lysine and ornithine. Arginine is an important substance which is metabolized by various enzymes and involved in the biosynthesis of carbon monoxide, urea and glutamic acid. Deficiency of arginine-related metabolites is known to enhance the expression of SLC7A1, and cellular uptake of arginine promotes cell growth. In this context, SLC7A1 is upregulated in multiple types of human cancers. Monoclonal antibodies (mAb) recognizing SLC7A1 on living cancer cells were not reported, because of scarce extracellular region of SLC7A1. In this study, we reports successful production of anti-SLC7A1 mAb and extensive analysis towards diagnosis and therapy of human cancers. To develop mAb against SLC7A1, rats were immunized with RH7777 rat hepatoma expressing SLC7A1 fused to green fluorescent protein (GFP), and antibodies secreted from hybridomas were screened for the binding to transfectants expressing SLC7A1-fused to GFP, in a GFP expression-dependent manner in flow cytometry. Anti-SLC7A1 mAb reacted with human cancers from colon, breast, lung and pancreas. Anti-SLC7A1 mAb strongly immune-stained human colon cancer tissues, as compared with normal colon tissues. Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) was detected using anti-SLC7A1 mAb with human peripheral mononuclear cells (PBMC) against HT29 human colon cancer cells. Anti-SLC7A1 mAb were evaluated for the anti-tumor effects against HT29 cells in an established tumor model, and tumor growth in anti-SLC7A1 mAb-treated mice was significantly inhibited. Based on these results, SLC7A1/ CAT1 may be a promising target molecule, especially for antibody-therapy against human colon cancers.

演題番号 P-19

高活性型ケモカイン XCL1 を用いたがん免疫療法の開発

○亀井 萌百[1]、松尾 一彦[1]、北畑 孝祐[1]、中山 隆志[1]

([1]近畿大・薬・医療薬科・化学療法学)

Development of a novel cancer immunotherapy using a highly active form of XCL1

○Momo Kamei[1], Kazuhiko Matsuo[1], Kosuke Kitahata[1], Takashi Nakayama[1]

([1] Chemotherapy, Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が腫瘍細胞に発現する腫瘍関連抗原を特異的に認識することが明らかとなり、腫瘍関連抗原特異的 CTL を人為的に増強することでがんを排除しようとするがん免疫療法が注目されている。近年、免疫系の司令塔として機能する樹状細胞 (DC) の中に、CTL 誘導に特化したサブセット (CD103+DC) が存在することが報告された。我々は、その DC にケモカイン受容体 XCR1 が選択的に発現することに着目し、そのリガンドである XCL1 をワクチンアジュバントとして用いることで、CD103+DC を抗原投与部位に積極的に集積させ、効率よく CTL を誘導できると考えた。しかしながら、XCL1 は全てのケモカインに保存された 2 つのジスルフィド結合のうち 1 つを欠いているため、構造的に不安定で弱いアゴニスト活性を示す。そこで本研究では、XCL1 の安定かつ高活性体である XCL1-V21C/A59C を用いた CTL 誘導アジュバントの開発を目的に、CTL 誘導能および抗腫瘍効果、ならびにそのメカニズム解析を行った。

XCL1-V21C/A59C は CD103+DC の投与局所への集積ならびにリンパ節への遊走を促進した。一方、Toll 様受容体アゴニストである poly(I:C) は樹状細胞の活性化は強く誘導したが、XCL1-V21C/A59C に比べて CD103+DC の集積および所属リンパ節への遊走は有意に低かった。最終免疫 1 週間後では、XCL1-V21C/A59C 併用群は poly(I:C)併用群に匹敵する OVA 特異的 CTL が検出され、強い抗腫瘍効果が認められた。また、免疫記憶が形成される最終免疫 4 週間後においては、XCL1-V21C/A59C 併用投与群で OVA 特異的 CTL の割合が高かった。また、メモリーフェーズにおける抗腫瘍効果の検討においては、XCL1-V21C/A59C 併用投与群においてのみ有意に腫瘍増殖抑制効果が認められた。

以上の結果から、XCL1-V21C/A59C は XCR1 発現 CD103+DC の集積および所属リンパ節への遊走を促進することで、抗原特異的エフェクターCTL のみならずメモリーCTL をも効率よく誘導できることを明らかにした。

演題番号 P-20

テトラスパニン遺伝子破壊による Exosome 分泌の機構解析

○今井 一貴[1]、上田 詩歩[1]、益子 高[1]

([1]近畿大・薬・細胞生物学)

Analysis of exosomesecretion with tetraspanin-knocked out cells

○Kazuki Imai[1], Shiho Ueda[1], Takashi Masuko[1]

([1] Cell Biology, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

Exosome は小胞体やエンドソームなどを出発点とする分泌経路由来の直径 30-100 nm の小胞で、正常細胞や癌細胞を含む全ての細胞種から細胞外へ放出される。放出された Exosome は T リンパ球や樹状細胞などの免疫担当細胞へ運搬され、細胞間コミュニケーションのツールとして働くことで、様々な生理機能を果たす。その中でも、癌細胞由来の Exosome が血管新生や前転移ニッチの形成、免疫抑制などにより、癌細胞が住みやすい環境を整え、更には癌増殖や転移へ有利に働く事が報告されている。Exosome のマーカーとして知られる Tetraspanin は膜 4 回貫通型タンパク質で、他のタンパク質と結合して複合体を形成することで、細胞運動や活性化に関わっていることが知られている。しかし Exosome における Tetraspanin はマーカーとしての役割しか知られておらず、機能的関連は不明である。そこで CRISPR/Cas9 を用いてヒト胎児腎細胞株 HEK293F にて Tetraspanin 遺伝子破壊細胞を樹立した。これらの KO 細胞を FCM 及び NanoSight にて定量的な解析を行い Exosome における Tetraspanin の機能解明を行った。FCM 解析の結果からは遺伝子破壊(KO：Knock out)された場合、他の Tetraspanin が相互補完している可能性が示唆され、NanoSight の結果からはシングル KO 細胞由来 Exosome においては Exosome の分泌量に大きな差が見られなかったが、CD9/63 ダブル KO 細胞由来 Exosome において粒子径の増大、粒子数の減少が確認され、トリプル KO 細胞由来 Exosome において粒子径の縮小、粒子数の増加が確認された。

演題番号 P-21

気管支喘息におけるケモカイン CCL28 の機能解析

○藤原 加奈[1]、松尾 一彦[1]、中山 隆志[1]

([1]近畿大・薬・医療薬科・化学療法学)

A role of chemokine CCL28 in the development of asthma

○Kana Fujiwara[1], Kazuhiko Matsuo[1], Takashi Nakayama[1]

([1] Chemotherapy, Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

ケモカイン CCL28 はケモカイン受容体 CCR10 および CCR3 のリガンドであり、恒常的に粘膜組織の上皮細胞から分泌されている。気管支喘息患者において気道粘膜および肺組織において CCL28 の発現が上昇することが知られているが、その役割については明らかにされていない。そこで、本研究では、CCL28 欠損マウスを用いて、気管支喘息における CCL28 の機能について解析した。

まず、水酸化アルミニウムゲル/モデル抗原 OVA で感作したマウスに OVA 抗原を点鼻投与することで抗原誘発性気管支炎モデルを作製した。このマウスから、肺組織を回収し、ELISA にて CCL28 の発現を解析した結果、気管支喘息誘発マウスにおいて有意に CCL28 の発現が上昇することを明らかにした。そこで、CCL28 欠損マウスおよび野生型マウスに対して気管支喘息を誘発し、その病態を解析した。HE 染色像から、CCL28 欠損マウスでは野生型マウスに比べて、浸潤細胞数の減少が認められ、また PAS 染色の結果から、アレルギー反応に伴って増加する粘液分泌量が CCL28 欠損マウスでは抑制されることが判明した。さらに、CCL28 欠損マウスにおいて、気管支肺胞洗浄中の CCR3 陽性好酸球が有意に減少すること、また CCR10 陽性リンパ球に有意な差は見られないことを明らかにした。

以上の結果から、CCL28 は CCR3 陽性好酸球の肺組織への浸潤に寄与し、気管支喘息様症状の誘導に関与することを明らかにした。

演題番号 P-22

モノクローナル抗体認識エピトープの性状解析

○林 菜津美[1]、上田 詩歩[1]、益子 高[1]
([1]近畿大・薬・創薬科・細胞生物学)

Analysis of epitopes defined with monoclonal antibodies

○Natsumi Hayashi[1], Shiho Ueda[1], Takashi Masuko[1]
([1] Cell Biology, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

研究室では、ヒト癌で高発現する分子に着目、GFP 融合標的タンパク質発現トランスフェクタント（TF）をラットに免疫し、多数のモノクローナル抗体（mAb）を開発してきた。多くの mAb は TF と同様に、種々の癌細胞に結合したが、CD98 とジスルフィド結合する膜 12 回貫通 LAT1 アミノ酸トランスポーターLAT1 と、膜 7 回貫通アデノシン受容体 A2AR を認識する mAb では、癌細胞との結合性が期待ほどではなかった。これは、mAb 認識エピトープに対する理解が不十分であるためと考え、本研究では、1）固定処理と反応温度が mAb の認識に及ぼす影響、2）ジスルフィド結合に必要な Cys をそのまま、あるいは Ser に変換した CD98/LAT1 発現 TF と mAb の反応性、3）ヒト/マウスキメラ LAT1 発現 TF を用い、mAb 認識エピトープが LAT1 の 6 つの細胞外領域（E1～E6）のどこに存在するかを解析した。1）生きた THP-1 ヒト白血病細胞と反応する抗 LAT1、抗 A2AR mAb は少なかったが、固定処理または 37℃条件の反応において、多くの mAb が反応陽性となった。通常の反応条件で隠蔽されていたエピトープが固定または 37℃で露出したと考えられる。2）NIH3T3-TF の解析より、抗 LAT1 mAb は野生型 LAT1 と比較し、変異型 LAT1 と強く反応した。抗 LAT1 mAb の反応性が CD98 との会合により阻害されている可能性が示された。3）HEK293-TF の解析より、抗ヒト LAT1 mAb と反応しないマウス LAT1 の E3-E4 をヒト LAT1 の E3-E4 で置換すると、反応陽性となった。更に、第一世代の抗 LAT1 mAb は E3、第二世代の抗 LAT1 mAb は E4 エピトープを認識していた。抗体医薬品化に加え、E3・E4 ペプチドワクチンによる抗 LAT1 抗体の産生は、医療経済面からも、バイオ医薬の普及への貢献が期待される。

演題番号 P-23

HER3/MET ノックアウト（KO）大腸癌細胞の性状解析

○三宅 陸[1]、山崎 晶高[1]、益子 高[1]
([1]近畿大・薬・創薬科・細胞生物学)

Characterization of HER3/MET-KO human colon cancer cells

○Rikuto Miyake[1], Akitaka Yamasaki[1], Takashi Masuko[1]
([1] Cell Biology, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

当研究室では、新規開発した種々の抗体を用い、癌細胞表面タンパク質を網羅的解析し、ヒト大腸癌の HER3 と MET の発現に正の相関があること、HER3/MET の同時阻害がヌードマウス移植大腸癌の *in vivo* 腫瘍増殖を阻害することを見出した。本研究では、HER3/MET の大腸癌増殖における生理的意義を調べるために、CRISPR/Cas9 法にて SW1116 大腸癌の HER3 と MET をノックアウト(KO)した。HER3-KO、MET-KO、HER3/MET-WKO の細胞内シグナル伝達への影響を Western blot、細胞増殖への影響を WST-8 法にて調べた。HER3-KO または MET-KO では ERK のリン酸化、アポトーシスに関係する Caspase9、細胞周期に関わる cdc-2、CD98hc の発現低下はなかったが、HER3/MET-WKO では ERK のリン酸化、Caspase9、cdc-2、CD98hc の発現低下がみられた。細胞増殖能の比較では、HER3-KO では野生型と殆ど変わらず、MET-KO で細胞増殖が亢進したが HER3/MET-WKO で細胞増殖が抑制された。ヌードマウス移植 SW1116 大腸癌細胞株を用いた *in vivo* 解析においても、HER3-KO では殆ど腫瘍増殖に変化はなく、MET-KO では腫瘍増殖亢進、HER3/MET-WKO では腫瘍増殖阻害となり、*in vitro* 解析の結果に一致した。また、MET-KO の *in vitro* 及び *in vivo* の癌細胞増殖亢進に関連して、MET-KO にて Akt のリン酸化の上昇がみられた。MET 阻害剤 PHA665752 の処理にて Akt のリン酸化が上昇したので、PHA665752 と抗 HER3 抗体にて SW1116 で大腸癌を併用処理した結果、Akt リン酸化の上昇を抑制できた。以上より、MET の単独阻害は癌細胞増殖を亢進するが、HER3/MET の同時阻害は Akt リン酸化阻害を介して大腸癌細胞の増殖を阻害することで、ヒト大腸癌治療に有効である可能性が示された。

演題番号 P-24

ASCT2 トランスポーターを標的とした抗癌抗体療法

○吉本 蒼司[1]、原 雄大[1]、益子 高[1]
([1]近畿大・薬・創薬科・細胞生物学)

Anti-cancer antibody therapy targeting an ASCT2 transporter

○Soshi Yoshimoto[1], Yuta Hara[1], Takashi Masuko[1]
([1] Cell Biology, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

膵癌は、早期診断と治療が困難であり、術後の 5 年及び 10 年生存率が最も低い超難治性癌である。しかしながら、膵癌に対しては、有効な分子標的薬や免疫療法が確立されていない。癌細胞は、その急速な増殖を支えるため、種々のトランスポーターの発現を増加させ、アミノ酸やグルコースなどの取り込みを増加させている。グルタミンは必須の栄養素であるが、最近、当研究室では、癌細胞における主要なグルタミントランスポーターである ASCT2 に対するモノクローナル抗体(mAb)が、KRAS 遺伝子が変異したヒト大腸癌細胞のグルタミン取込みを阻害し、更に、ヌードマウス移植した大腸癌の腫瘍増殖を抑制することを見出している。KRAS は、癌で最も変異が観察される遺伝子の 1 つであり、膵癌では 95%以上で KRAS が変異している。加えて、KRAS 変異癌では抗 EGFR 抗体医薬品の奏功率が悪い。これは、KRAS の上流に EGFR が、下流に C-Raf や PI3 キナーゼが位置し、KRAS 変異が EGFR 活性化をバイパスして、シグナル経路の活性化に繋がるためと思われる。そこで、本研究では、当研究室で作製した抗 ASCT2 mAb による膵癌に対する治療効果を検討している。まず、膵癌における ASCT2 タンパク質の発現をフローサイトメトリーにて解析した。検討した 9 種類のヒト癌細胞株のいずれにおいても、ASCT2 タンパク質が高発現していた。したがって、ASCT2 が、膵癌の治療標的として有用である可能性があるため、現在、抗 ASCT2 mAb により、膵癌細胞株におけるグルタミン取込みや、癌の増殖に関わるような細胞内シグナル分子の活性化の影響を検討している。今後、ヌードマウス膵癌移植モデルを用い、抗 ASCT2 mAb の投与によるヒト膵癌細胞の腫瘍性増殖阻害実験を検討予定である。

演題番号 P-25

Inhibitory effects of polyphenols from bark of Shorea roxburghii on malignant melanoma cell growth:
~ Implications for a candidate of novel topical anticancer agents ~

○ Hiroki Kiriyama[1], ○ Yuto Ohno[1], Takashi Morita[1], Mariko Moriyama[1], Kiyofumi Ninomiya[2], Toshio Morikawa[2], Takao Hayakawa[1], Hiroyuki Moriyama[1]

([1] Laboratory of Advanced Biomedicinal Products, Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai University, [2] Laboratory of Pharmaceutical food science, Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai University)

[Background and aim]:

Human malignant melanomas remain associated with dismal prognosis because of their resistance to apoptosis and chemotherapy. There is growing interest in plant polyphenols, which exhibit pleiotropic biological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer effects. Recent studies have demonstrated that resveratrol, a substance that exists in red wine and some natural plant compound, possesses the cell cycle-disrupting and apoptosis-inducing activities on melanoma cells. The objective of our study was to evaluate the anti-melanoma effect of plant polyphenols isolated from bark of Shorea roxburghii.

[Methods]:

Human SK-Mel-28 melanoma cells were incubated with each polyphenols (0 – 100 μM) for 48 hours. Cell viability was examined using WST-8 assay. Cell cycle analysis was performed using the EdU incorporation assay. Apoptosis was determined by detecting cleaved caspase-3. A cyclin-dependent kinase inhibitor, p21, was detected by western blotting.

[Results]:

Among 24 polyphenols, (-)-hopeaphenol, vaticanol B, (+)-hemsleyanol D, and (+)-α-viniferin exerted anti-proliferative activities on SK-Mel-28. Intriguingly, these polyphenols are resveratrol oligomers. EdU proliferation assay revealed that (-)-hopeaphenol and (+)-α-viniferin arrested the cell division cycle at S/G2 phase transition, whereas vaticanol B and (+)-hemsleyanol D had little effects on cell cycle. In addition, proliferation assay also revealed that (+)-α-viniferin induced apoptosis in SK-Mel-28 cells, which was further confirmed by the increased expression level of cleaved caspase 3. Vaticanol B and (+)-hemsleyanol D significantly increased the expression of p21, suggesting that these compounds blocked cell cycle progression at G1 phase.

[Conclusion]:

The present studies suggest that these plant polyphenols are effective as either a therapeutic or chemopreventive agent against melanoma.

演題番号 P-26

酸分泌胃粘膜腺上皮における細胞接着分子 CADM1 の発現と胃印環細胞癌の腹膜播種への関与

○木村 竜一朗[1]、米重 あづさ[1]、萩山 満[1]、伊藤 彰彦[1]
([1]近畿大・医・病理)

Expression of cell adhesion molecule 1 in gastric neck and base glandular cells: Possible involvement in peritoneal dissemination of signet ring cells.

○Ryuichiro Kimura[1], Azusa Yoneshige[1], Man Hagiyama[1], Akihiko Ito[1]
([1] Dept. Pathol., Fac. Med., Kindai Univ.)

本研究では IgCAM 型細胞間接着分子 cell adhesion molecule 1（CADM1）の胃底腺粘膜における生理的発現、および胃印環細胞癌の CADM1 を介した腹膜播種機構を解析することを目的とした。はじめに正常胃体部、胃印環細胞癌の原発巣と腹膜播種巣の手術検体を用いて免疫組織化学染色を行った。その結果、MUC5AC や MUC6 との二重染色により胃底腺粘膜では一部の腺頸粘液細胞と全ての主細胞において CADM1 陽性であることが分かった。同時に、胃印環細胞癌の早期原発巣と進行原発巣はほぼ全例（25/26）が CADM1 陰性だったのに対し、腹膜播種巣では約半数（5/11）が CADM1 陽性だった（$P < 0.01$）。次に、蛍光ラベルしたヒト胃印環細胞癌細胞株 KATO-III（CADM1 陰性）と HSC-43（CADM1 陽性）を用いてヒト正常中皮細胞株 Met-5A 上における接着・増殖能を解析した。その結果、CADM1 を強制発現させた KATO-III 細胞は Met-5A 上での接着・増殖が上昇した。同様に HSC-43 細胞の接着・増殖能は CADM1 中和抗体で阻害されることが分かった。以上の結果から、CADM1 は主細胞と一部の腺頸粘液細胞に発現していること、胃印環細胞癌の原発巣では CADM1 が消失するが、一方で腹膜播種には CADM1 発現が有利に働く可能性があることが示唆された。

演題番号 P-27

PDMS-ガラス製ハイブリッドマイクロチップと光重合性アクリルアミドゲルによるリン酸化化合物のオンライン濃縮マイクロチップ電気泳動法の開発

○矢野 祥子[1], 山本 佐知雄[1], 木下 充弘[1], 鈴木 茂生[1]

([1]近畿大・薬・創薬科・薬品分析学)

Microchip electrophoresis utilizing an *in situ* photopolymerized acrylamide in gel poly(dimethylsiloxane)-glass hybrid microfluidic channel for on-line preconcentration of phosphorylated compoumds

○Shoko Yano[1], Sachio Yamamoto[1], Mitsuhiro Kinoshita[1], Shigeo Suzuki[1]

([1] Anal. Chem, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

【緒言】

生体内のタンパク質リン酸化反応の全体像を解明しようとするリン酸化プロテオミクスでは質量分析装置を基盤とした解析だけでなく、速度論的な解析をリアルタイムで実施できる分析法が必要になると考えられる。本研究では汎用性の高いポリマーである poly(dimethylsiloxane)(PDMS)とガラスの多分岐流路を有するマイクロチップを作製するとともに、流路交差部にリン酸基を選択的に捕捉することが可能な Phos-tag を含有したアクリルアミドゲルを作製することにより、リン酸化化合物の選択的な濃縮とそれに続く分離技術の開発を行った。

【実験】

マイクロチップはポリジメチルシロキサンプレートと基盤としてスライドガラスをプラズマ処理によって貼り合わせたものを用いた。ゲルの重合には LED レーザー（365 nm）を、蛍光検出の光源にはアルゴンレーザーを用いた。光重合性アクリルアミド溶液にはアクリルアミドとビスアクリルアミドを基に、Phos-tag アクリルアミドを数%混合し、重合開始剤としてアゾビス系化合物を、重合促進剤として TEMED を加えたものを用いた。

【結果・考察】

試料には FITC 標識化β-カゼインを用い、マイクロチップ流路交差部に作製した Phos-tag アクリルアミドゲル層と試料の泳動挙動を観察した。その結果、電圧印加 30 秒からゲル層中の蛍光強度の増大が認められ、試料の濃縮が起こっていることが確認できた。発表では、リン酸化化合物の濃縮に続くオンライン標識を検討した結果についても紹介する。

演題番号 P-28

分子バーコード法による ctDNA 中の変異プロフィリングと耐性機序の探索

○坂井 和子[1]、北園 聡[2]、柳谷 典子[2]、堀池 篤[2]、西尾 誠人[2]、西尾 和人[1]
([1]近畿大・医・ゲノム生物学, [2] がん研有明病院・呼吸器内科)

Molecular barcoding DNA sequencing potentially detects the multifactorial mechanisms of resistant to EGFR-TKI in circulating tumor DNA of lung cancer patients

○ Kazuko Sakai[1], Satoru Kitazono[2], Noriko Yanagitani[2], Atsushi Horiike[2], Makoto Nishio[2], Kazuto Nishio[1]

([1] Dept. of Genome Biol, Kindai Univ. Faculty of Med., [2] Dept. of Thoracic Med. Oncol, The Cancer Inst. Hosp., Japanese Foundation for Cancer Research)

Keywords: circulating tumor DNA; epidermal growth factor receptor (EGFR), non–small cell lung cancer, resistance

Most of the patients with EGFR (epidermal growth factor receptor) mutation positive non-small cell lung cancer (NSCLC) will inevitably develop acquired resistance following treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). Mechanisms of resistance to EGFR-TKI are multifactorial such as EGFR Thr790Met secondary mutation. Detection of resistant mechanisms is critical for the further treatment options of the patients who have progressed after EGFR-TKI therapy. We evaluated the feasibility of a molecular barcoding method of next generation sequencing to detect the multifactorial mechanisms of resistant in circulating tumor DNA and compared with other technologies.

Plasma samples from 25 EGFR mutation positive NSCLC patients were collected after the development of EGFR-TKI resistance were assessed for somatic mutation profile by droplet digital PCR and two methods of next-generation targeted sequencing.

EGFR sensitizing mutation rate was shown to be 18/25 (72.0%) in droplet digital PCR, 17/25 (68.0%) in amplicon targeted sequencing, and 18/25 (72.0%) in molecular barcoding targeted sequencing. EGFR resistance T790M mutation rate in the patients with EGFR sensitizing mutation was shown to be 7/18 (38.9%) in droplet digital PCR, 6/17 (35.3%) in amplicon targeted sequencing, and 8/18 (44.4%) in molecular barcoding targeted sequencing. Copy number gain of MET gene was only detected in three cases using droplet digital PCR. PIK3CA and TP53 mutations were detected by amplicon targeted sequencing. Molecular barcoding targeted sequencing detected PIK3CA, TP53, KRAS, and MAP2K1 mutations.

Results of three assays are comparable, however, the molecular barcoding sequencing captured multifactorial resistant mutations compared with the other sequencing assay.

演題番号 P-29

大腸がんの治療法選択のためのバイオマーカーの探索的研究

○藤田 至彦[1]、坂井 和子[1]、西尾 和人[1]

([1]近畿大・医・ゲノム生物学)

Biomarker Exploration to Choose Chemotherapy in colorectal cancer patients

○Yoshihiko Fujita[1], Kazuko Sakai[1], Kazuto Nishio[1]

([1] Dept. of Genome Biol., Fac. of Medicine, Kindai Univ.)

大腸がん(CRC)に対する標準治療の 1 つとして位置づけられている bevacizumab (BEV) 併用療法は、血管新生阻害剤である BEV に oxaliplatin(ox)または irinotecan (iri) をベースとした化学療法を組み合わせた２種類が知られている。いずれのレジメンも広く推奨されているが、CRC の治療法として個々の患者に対してどちらの併用療法を選択するかという明確な基準はない。以前、ランダム化比較第 III 相試験の付随研究として、154 名の CRC の組織検体から抽出した DNA より、比較ゲノムハイブリダイゼーションアレイ法をもちいて、各患者の腫瘍部位の全ゲノムにおけるコピー数のプロファイルを得、上記併用療法のうちのどちらを選択するか決め手となる染色体領域の特定を試みた。カプランマイヤー解析を行ったところ、1.2 倍以上のコピー数増加 (copy number gain: CNG)がみられる領域のうち、８番長腕 24.1-24.2 (8q24.1-q24.2)が候補領域として挙がった。すなわち、ox 併用群(n=75)ではこの領域に CNG のある患者(n=32)のほうが CNG のない患者(n=43)よりも有意に全生存期間(OS)が短く(p=0.026)、反対に iri 併用群(n=79)ではこの領域に CNG のある患者(n=30)が CNG のない患者(n=49)よりも有意に OS が長かった(P=0.037)。したがってこの領域に CNG のある患者(n=62、全体の約 40%)で比較すると、iri 併用群が FOLFOX 併用群よりもきわめて良好な予後を示した(OS:中央値 48 カ月 vs 27 カ月、p=0.004, 無増悪生存期間(PFS):14.5 カ月 vs 10.4 カ月、p=0.037)。このことは、8q24.1-q24.2 領域に含まれる遺伝子 *TRIB1*, *FAM84B*, *POU5F1B*, *MYC*, *PVT1* のいずれかが ox に対する抵抗性を高める因子ならびに/または iri に対する感受性を高める因子となることを示唆する。その因子を特定するために、大腸がん細胞株を用いて、これらの遺伝子それぞれについて siRNA によるノックダウンおよび発現用レトロウィルスベクターによる強制発現を行い、ox や iri に対する感受性の変化を解析している。

本ポスター講演では現在までの進捗について発表する。

演題番号 P-30

テロメア損傷は、Sirtuin 遺伝子群の発現を抑制し、肝線維化を促進する

○天野 恭志[1]、上田 健[1]、太田 和成[1]、古室 暁義[1]、岡 尚宏[1,2]、岡田 斉[1]
([1]近畿大・医・生化学、[2]近畿大・医・整形外科学)

Telomere Dysfunction Induces Sirtuin Repression that Drives Liver Fibrosis

○Hisayuki Amano[1], Takeshi Ueda[1], Kazunari Ota,[1], Akiyoshi Komuro[1], Naohiro Oka[1,2], Hitoshi Okada[1]
([1] Department of Biochemistry, Kindai University Faculty of Medicine, [2] Department of Orthopaedic Surgery, Kindai University Faculty of Medicine)

キーワード: テロメア、ミトコンドリア、線維化、Sirtuin、NAD^+

テロメアの短縮化や機能障害は、老化に伴う組織の線維化や幹細胞の機能低下、および早老症などの遺伝性疾患と深く関わっている。また、ミトコンドリアの機能不全も老化に関与しており、肝臓を含む様々な臓器や組織における老化に関連する疾患の誘導に関与している。これまでの研究によって、テロメアが損傷を受けると、エネルギー産生や抗酸化作用などのミトコンドリア機能が低下することが明らかになっている。

本研究では、テロメア損傷がミトコンドリア機能低下を誘導する分子機序を明らかにすることを目的として実験を行った。その結果、テロメラーゼ欠損 (TKO) マウスにおけるテロメアの機能障害が、7 つの遺伝子から成り、ミトコンドリア機能を制御する Sirtuin 遺伝子群の発現を抑制することを見出した。TKO マウスの肝臓における全ての Sirtuin の発現は、p53 依存的に、転写や 3'UTR を介した翻訳制御、および翻訳後修飾の段階で抑制されており、TKO マウスで p53 を欠損させると、Sirtuin 遺伝子群の発現と活性が回復した。さらに、四塩化炭素によって肝障害を誘導したマウスに対し、Sirtuin 活性促進物質であるニコチンアミドモノヌクレオチドを投与すると肝線維化が抑制された。以上のことから、Sirtuin の遺伝子発現はテロメアの下流標的因子として制御されており、Sirtuin を活性化させるとミトコンドリア機能が回復し、テロメア依存的な肝障害を含む慢性疾患を予防する可能性が考えられた。

演題番号 P-31

骨肉腫におけるシスプラチンと抗酸化物質による ROS 産生を介した抗腫瘍効果の検討

○岡 尚宏[1,2]、天野 恭志[2], 古室 暁義[2], 太田 一成[2], 上田 健[2], 岡田 斉[2]

([1]近畿大・医・整形外科, [2]近畿大・医・生化学)

Antitumor activity of Cisplatin and antioxidant Via Reactive Oxygen Species in osteosarcoma

○Naohiro Oka[1,2]、Hisayuki Amano[2], Akiyoshi Komuro[2], Kazushige Ota[2], Takeshi Ueda[2], Hitoshi Okada[2]

([1] Department of Orthopaedic Surgery, Kindai Univ. [2] Department of Biochemistry, Kindai Univ.)

【目的】

小児骨肉腫は，かつては致死性の悪性疾患であったが，その後の多剤併用療法の導入により 5 年生存率は大幅に改善している．しかし依然として完全寛解に至る例は少なく、更なる抗がん剤治療の発展は必須である．従来より，ある種の抗酸化物質が腫瘍選択的に毒性を示すことが，いくつかの癌腫において示唆されている．そして，その作用機序の一つに Reactive oxygen species (ROS) が関与していることが近年明らかになってきたが，その詳細な作用メカニズムに関しては依然不明な部分が多い．また骨肉腫に関する報告も少ない．本研究では，骨肉腫の化学療法において重要な抗がん剤であるシスプラチン(CDDP)と，抗酸化物質を用いて，骨肉腫に対する ROS を中心とした抗腫瘍効果について細胞の代謝に着目して検証した．

【方法】

ヒト骨肉腫細胞株(U2OS)を用いた．骨肉腫細胞を 96well プレート上に培養し，CDDP と抗酸化物質を加えて WST assay を評価した．また CDDP と抗酸化物質をそれぞれ単独あるいは組み合わせて使用し，細胞内 ROS を FACS で評価した．また代謝機能の変化を細胞外 Flux Analyzer を用いて検証した．

【結果】

WST assay の結果より，抗酸化物質の濃度依存的に U2OS の代謝活性が低下することが確認された．また CDDP と併用した場合も相乗的に U2OS の代謝活性が低下した.ROS の解析でも同様に抗酸化物質と CDDP で相乗効果を認めた．

【考察】

骨肉腫細胞において抗酸化物質はその細胞代謝に影響を与える．その作用に関しては ROS の産生が関係していると事が強く示唆された．骨肉腫の周術期化学療法において従来の抗腫瘍薬に加えて抗酸化物質を併用することが有効な治療法となりうる可能性がある．

演題番号 P-32

ヒストン脱メチル化酵素 KDM6A の阻害による乳がん悪性化への影響

○古室 暁義[1], 太田 一成[1], 岡 尚宏[1,2], 天野 恭志[1], 上田 健[1], 岡田 斉[1]

([1]近畿大学・医・生化学、[2]近畿大学・医・整形外科)

Effect of inhibition of histone demethylase KDM6A on breast cancer progression

○Akiyoshi Komuro[1], Kazushige Ota[1], Naohiro Oka[1], Hisayuki Amano[1], Takeshi Ueda[1], Hitoshi Okada[1]

([1] Dept.of Biochem., Fac. of Med., Kindai Univ. [2] Dept.of Orthopaedic Surgery, Fac. of Med., Kindai Univ.)

KDM6A(Lysine Demethylase 6A)はヒストン H3 の 27 番目のリジン(H3K27)のメチル基を取り除き、転写制御に機能する脱メチル化酵素である。乳がんとの関連では、ホルモン感受性の乳がんにおいて、高発現している KDM6A が、がんの増殖に促進的に働くという報告がある。しかし、他方では、KDM6A の発現の欠如が上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition: EMT)を誘導し転移を促進するという報告もあり、依然として KDM6A と乳がんの関連性は不明な部分がある。近年、H3K27 のメチル化はがん幹細胞の未分化性維持に寄与していることが分かってきた。当研究室においても、KDM6A のノックアウトマウスの検討から、ES 細胞の分化の制御に KDM6A が深く関わることを明らかにした (Ota et. al. Plos One, 2017)。KDM6A のノックアウトマウスでは H3K27 のメチル化が維持され、がん幹細胞の生存が強まり、悪性化が促進する可能性がある。

これまでに乳がん発症マウスにおいて、KDM6A の欠損がどのような影響を与えるかを個体レベルで検証した報告はない。本シンポジウムにおいて、KDM6A のノックアウトマウスを用いた機能解析とともに、乳がんの悪性化における KDM6A の分子機構の解析結果を報告したい。

演題番号 P-33

タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部のプレニルクマリン成分のアロマターゼ阻害活性

二宮 清文[1]、○羅 鳳琳[1]、柴谷 華苗[1]、Chaipech Saowanee[1,2]、Pongpiriyadacha Yutana[2]、村岡 修[1]、森川 敏生[1]

([1]近畿大・薬総研・食品薬学, [2]ラジャマンガラ工科大)

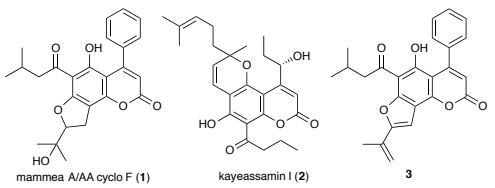
Prenylated Coumarins Isolated from Flowers of *Mammea siamensis* with Aromatase Inhibitory Activity

Ninomiya Kiyofumi[1], ○Luo Fenglin[1], Shibatani Kanae[1], Chaipech Saowanee[1, 2], Pongpiriyadacha Yutana[2], Muraoka Osamu[1], Morikawa Toshio[1]

([1] Pharmaceutical Food Sciences, Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai Univ., [2] Rajamangala University of Technology)

【目的】近年乳癌の罹患者数は増加傾向にあり，特に閉経後女性のホルモン感受性乳癌の場合には，制癌を目的に女性ホルモンの生合成に関わるアロマターゼの阻害薬が使用される．我々はタイ産 *Mammea siamensis* 花部の MeOH 抽出エキスにアロマターゼ阻害活性を見いだしたことから，活性寄与成分の解明を目的に本研究を実施した．テリハボク科 (Calophyllaceae) 植物 *M. siamensis* は，タイなどの東南アジア地域に分布する常緑樹である．今回，我々は，*M. siamensis* 花部から新たに単離した化合物のアロマターゼ阻害活性を検討したので報告する．

【方法・結果】基質として dibenzylfluorescein を使用し，補酵素として NADPH を用いてアロマターゼ阻害活性試験を実施した. 37℃ で 30 分間反応させた後，NaOH 水溶液を加え加温した後，生成した蛍光物質の蛍光強度 (Ex 485 nm, Em 535 nm) を測定した．花部の MeOH 抽出エキスから調製した脂溶性分画および配糖体分画にアロマターゼ阻害活性が集約したことから，これらの分画から得られた成分のアロマターゼ阻害活性を検討した．その結果，mammea A/AA cyclo F (**1**)，kayeassamin I (**2**) および新規化合物 **3** をアロマターゼ阻害活性成分として明らかにした. これらの化合物について，基質としてテストステロンを用い，ラインウェーバーバークプロットにより阻害様式の検討を行った．また，アロマターゼ阻害作用の特異性を確認する目的で，アロマターゼと同じくテストステロンを基質とする酵素である 5α-リダクターゼ阻害活性を検討したので報告する.



演題番号 P-34

プリン骨格を有する CK2 阻害剤の構造活性相関研究
―プリン骨格の互変異性の検討―

○河津 有貴[1]、吉岡 賢司[1]、中川 愛理[1]、露口 正人[2]、中村 真也[1]、西脇 敬二[1]、木下 誉富[2]、仲西 功[1]

([1]近畿大・薬・創薬科・創薬分子設計学、[2]府大院・理・生物科学・構造生物学)

Structure-Activity Relationship Studies of CK2 inhibitors with a Purine Scaffold; Tautomerism of the Purine Scaffold

○ Yuki Kawazu[1], Kenji Yoshioka[1], Eri Nakagawa[1], Masato Tsuyuguchi[2], Shinya Nakamura[1], Keiji Nishiwaki[1], Takayoshi Kinoshita[2], Isao Nakanishi[1]

([1] Computational Drug Design & Discovery, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm., Kindai Univ., [2] Structural Biology, Graduate School of Science, Osaka Prefec. Univ.)

Protein kinase CK2（セリン／スレオニンキナーゼ）は、がんや腎炎時に過剰に発現することが知られており、高活性な CK2 阻害剤であるシルミタセルチブが、進行性の胆管癌を対象疾患として治験が実施されている。私の所属する研究グループでは、新規 CK2 阻害剤の探索研究を実施し、プリン骨格を有する阻害化合物を見出し、構造活性相関研究を行ってきた。

図 1 に示す EN75（ラクタム型を想定）は、0.73 μM の IC_{50} 値を示し、これまでに合成した誘導体の中では比較的活性の強い化合物であるが、CK2 との複合体の X 線結晶構造解析を実施したところ、8 位カルボニル酸素と Glu114 の主鎖カルボニル酸素間に静電的反発が予想され、7, 8 位のアミド結合は互変異性を起こしてラクチム型になって水素結合している可能性が考えられた。

そこで、本結晶構造を基づき 8 位カルボニル酸素を水素原子に変換したデオキシ体化合物をデザインし、ラクタム型かラクチム型かを検討することにした。すなわち、ラクタム型であれば静電的反発が解消され活性が向上するのに対し、ラクチム型であれば水素結合が失われ活性が減弱するはず、と考えた。合成・活性評価の結果、いくつかの化合物においてデオキシ体の方が強い活性を示し、ラクタム型で結合していると推定された。

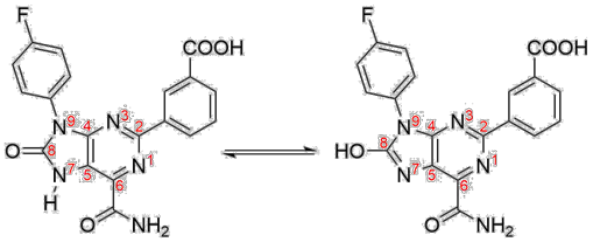


図 1.　EN75 の構造とナンバリング（左）ラクタム型、（右）ラクチム型

演題番号 P-35

Phenylalkylalcohol の PMB 保護体の脱保護反応における 4-phenylbutanol のみの特異的な反応の加速について

○小寺 優吾[1]、松村 美沙[1]、川﨑 尋子[1]、山上 典彦[1]、中村 光[1]、前川 智弘[1]
([1]近畿大・薬・創薬科・医薬品化学)

Specific Acceleration Effect in the Deprotection of PMB Group of PMB-protected 4-Phenylbutanol

○ Yugo Kotera[1], Misa Matsumura[1], Hiroko Kawasaki[1], Norihiko Yamagami[1], Akira Nakamura[1], Tomohiro Maegawa[1]
([1] Lab. of Med. Chem., Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

【目的】*p*-Methoxybenzyl(以下 PMB)基はアルコールなどの保護基として知られており、従来 PMB の脱保護には、加熱や強酸性条件を必要としたが当研究室では、フッ素系溶媒である CF_3CH_2OH を用い温和な条件下での PMB 基の脱保護に成功している。一連の検討の中でベンゼン環をもつ種々の炭素鎖長の直鎖脂肪族アルコールの PMB 保護体の脱保護反応を行ったところ、炭素鎖 4 の基質である 4-Phenylbutanol の保護体のみが他の炭素鎖長の基質に比べ反応時間が非常に短いという結果が得られた。このことに興味を持ちその原因解明にむけて種々の検討を行った。

【方法・結果】4-Phenylbutanol の保護体が他の炭素鎖長の基質に比べ反応時間が非常に短い理由として、炭素鎖 4 の長さのみ特異的に芳香環の影響を受けていると考え、基質の芳香環に様々な置換基を有する基質を用いて検討を行った。その結果、置換基の種類により反応時間に差が見られることが分かり、反応の加速には芳香環が関与していることが示唆された。そこで、芳香環がどのように加速に関与しているかを検証するため、コンピュータを用いた分子動力学シミュレーションによるアプローチを行ったところ、カチオン中間体と芳香環が π-カチオン相互作用を起こしていることが示された。

演題番号 P-36

発がん誘発重金属の除去を指向した水質浄化剤の開発

○小林 悠平[1]、緒方 文彦[1]、中村 武浩[1]、川﨑 直人[1]

([1]近畿大・薬・医療薬・公衆衛生学)

Development of Adsorbates for Removal of Carcinogenic Heavy Metal Ions in Water

○Yuhei Kobayashi[1], Fumihiko Ogata[1], Takehiro Nakamura[1], Naohito Kawasaki[1]

([1] Public Health, Dept. of Pharm., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

【目的】鉛およびその化合物は，国際がん研究機関（IARC）による発がん性の分類において，それぞれ group 2B および 2A に分類されており，ヒトへの発がん性を示す可能性がある。鉛作業に携わった男性労働者を対象にした疫学調査で，肺がんや胃がん，腎がんの発症率の上昇などが報告されている。一方，石炭火力発電の際に発生するフライアッシュ（FA）から創製した zeolite は，有害重金属に対する吸着能を有することから水質浄化剤として幅広く研究されている。以上のことから，発がん誘発重金属である鉛の除去を指向した水質浄化剤の開発を行った。

【方法】吸着質には $Pb(NO_3)_2$ の水溶液を，吸着剤には四国電力より排出された FA を 24 時間アルカリ水熱処理したもの（Na-Z）を使用した。Na-Z の物理化学的性質は，電子顕微鏡写真（SEM）の撮影および X 線回折分析（XRD）などにより評価した。また，Pb^{2+}の吸着能は，吸着等温線および X 線光電子分析（ESCA)などにより評価した。

【結果および考察】SEM 画像の結果より, FA はきれいな球状であったが, Na-Z では起伏のある表面が観察された。また，XRD の結果より，FA は主に石英や酸化アルミニウムの結晶構造を有していたが，Na-Z では hydrosodalite や P 型 zeolite の結晶構造に変化した。zeolite による有害重金属の吸着機構には，zeolite 内に保有されている陽イオンとのイオン交換が関与することが報告されている。そこで，Pb^{2+}の吸着量と Na^{+}の溶出量の相関性を評価した結果，高い相関係数が認められたことから，イオン交換が関与していることが明らかとなった。また，吸着前後における Na-Z 表面と Pb^{2+}との結合エネルギーを測定した結果，吸着後に新たな結合エネルギーのシグナルが検出されたことから，吸着剤表面へも吸着していることが明らかとなった。以上のことから，Na-Z は Pb^{2+}の吸着能を有しており，発がん性の防止に寄与できる水質浄化剤になり得ると考えられる。

演題番号 P-37

低電気伝導率の高純度な水供給のためのイオン交換体の開発

○永橋 瑛梨[1]、緒方 文彦[1]、中村 武浩[1]、川﨑 直人[1]
（[1]近畿大・薬・医療薬・公衆衛生学）

Development of ion exchanger for supply of low conductivity water

○Eri Nagahashi[1], Fumihiko Ogata[1], Takehiro Nakamura[1], Naohito Kawasaki[1]
（[1] Public health, Fac. of Pharm. Kindai Univ.）

【目的】医薬品業界で使用される水は，器具の洗浄のほか，ドリンク剤や注射剤，輸血剤として体内に摂取されるため，その品質管理は厳しいものとなっている。高純度な水の基準は電気伝導率によって評価されており，医薬品業界のほか，半導体産業，原子力発電，金属放電加工業等幅広い分野においても使用されている。特に金属放電加工業では，加工時に電気伝導率の値にも直接影響を与える金属イオンが溶出する。そのため高純度な水の製造には，これら金属イオンの除去が必要であり，そのためには，金属イオンの水中形態や用いる吸着剤の物理化学的性質や金属イオンとの相互作用などを理解しておくことが重要である。本研究では，粘土鉱物との各種金属イオンとの相互作用及び電気伝導率の変動について検討した。

【方法】吸着剤には，活性白土（AC）を用いた。吸着質は，金属放電加工で用いられている循環水を使用した。循環水の元素は誘導結合型プラズマで，陰イオンはイオンクロマトグラフにより求めた。また，循環水 100mL に AC を添加し，経時的に採水し，各種イオン及び電気伝導率の変動を評価した。さらに，実用化を指向し，カラムを用いた流通法により，各種イオン濃度及び電気伝導率を評価した。

【結果・考察】循環水の組成は Na: 0.11, K: 0.25, Mg: 4.71, Ca: 1.95, Zn: 8.11, Cu: 2.59, Mn: 0.10, Al: 0.02, Si: 0.23, F^-: 1.52, Cl^-: 1.91, NO_3^-: 0.18, SO_4^{2-}: 0.79mg/L であり，電気伝導率は 72.7 μS/cm であった。亜鉛を高濃度で含有していたことから，はじめに塩化亜鉛を用いて AC の亜鉛に対する吸着特性を評価した。その結果，AC は温度及び pH がともに高いほど高値を示した。また，低温度を除き Langmuir 式で高い相関を得たことから均一表面への単分子層吸着である可能性が示唆された。吸着機構は，層間に含有されている陽イオンとの交換反応及び表面水酸基との相互作用が考えられた。低い pH 下では多量のプロトンに阻害されることにより吸着能が低下したと考えられる。また，数分で吸着平衡に達することが分かった。実循環水を用いた場合，亜鉛，銅，マグネシウム，カルシウムが吸着できた。一部硫酸イオンを溶出したが，AC をあらかじめ洗浄することで抑制できた。電気伝導率は 24 時間後で 36.0 μS/cm まで低減できた。さらに，カラムを用いた流通法においても，バッチ法と同様の結果であった。

以上の結果から，AC は低電気伝導率の高純度な水供給のためのイオン交換体として有益であることが明らかとなった。

演題番号 P-38

Metabolites of Acteoside: Profiles, Isolation, Identification, and Hepatoprotective Capacities

○ Pan Yingni[1,2], Cui Qingling[1], Liu Xiaoqiu[1], Zhang Wei[1,2], Wang Dongmei[1,2], Morikawa Toshio[2]

([1] Shenyang Pharmaceutical University, [2] Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai University.)

【Object】Acteoside (ACT), the main active component of dietary supplements and functional drinks containing herba cistanche, can potentially protect against diabetes, liver injuries, and obesity. ACT contains three chemical groups: caffeic acid(CA), glycosyl, and hydroxytyrosol (HT). Therapeutic effects of ACT were still present even when the oral bioavailability of the prototype was only 0.12%. ACT was considered a prodrug with active metabolites. The previous studies showed that ACT was metabolized in the gastrointestinal tract and that hydrolysis was one of the most important metabolic pathways. ACT was biotransformed to HT, CA and 3-hydroxyphenylpropionic acid (3-HPP) by intestinal microflora prior to being absorbed into the blood; then, it was converted into conjugated derivatives of HT CA and 3-HPP. Therefore, it is speculated that the metabolites of ACT might have been responsible for the pharmacological activities when the oral bioavailability of the prototype was extremely low. So it is essential that the structures and activities of ACT's metabolites are determined.

【Method and Result】The metabolic profiles of ACT in rat urine and plasma were first evaluated using UPLC-Q-TOF-MS/MS and a total of 28 potentially active metabolites of ACT, including HT derivatives, CA derivatives, the parent derivatives, and structural isomers were detected. Urine was collected from 48 rats after they were given ACT. Eleven metabolites were obtained and identified by NMR. Hydroxytyrosol (M1), homovanillic acid (M2) were the hydroxytyrosol derivatives; dihydrocaffeic acid (M3), 3-hydroxyphenylpropionic acid (M4), feralic acid (M5), isoferalic acid (M6) and caffeic acid (M7) were caffeic acid derivatives; and 4,4‴-dimethoxy-isoacteoside (M8), 3,4‴-dimethoxy-isoacteoside (M9), epimeridinoside A (M10), and isomartynoside (M11) were methylation of ACT. M8 was one new compound. Compared with native ACT, ACT metabolites such as HT, 3-HPP and CA exhibited higher hepatoprotective activities by regulating serum ALT, AST, HMGB1, TNF-α, IL-6 levels and hepatic SOD, GSH, MDA, MPO levels in a GalN/LPS-induced-acute-hepatic-injury mouse model. The results indicated that ACT metabolites could be responsible for the potent hepatoprotective activity as well as the other therapeutic effects.

演題番号 P-39

センキュウ含有成分の肝細胞内中性脂肪低減作用

二宮 清文[1]、○山本 紗也[1]、塩谷 美幸[1]、森川 敏生[1]

([1]近畿大・薬総研・食品薬学)

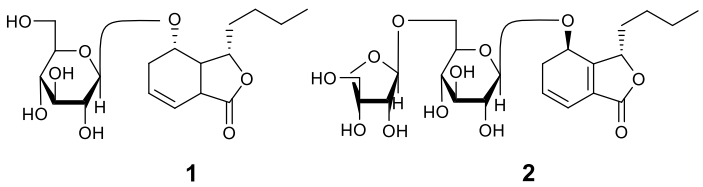
Effects of Constituents on Lipid Metabolizing Activity in HepG2 from Rhizomes of *Cnidium officinale*

Ninomiya Kiyofumi[1], ○Yamamoto Saya[1], Shiotani Miyuki[1], Morikawa Toshio[1]

([1] Pharmaceutical Food Sciences, Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai Univ.)

【目的】センキュウ (*Cnidium officinale*) は，中国原産のセリ科 (Umbelliferae) の多年草で，その根茎を通例，湯通したものは生薬 「川芎」として第十七改正日本薬局方に収載されている．センキュウは主に北海道，奈良県および岩手県などで栽培され，婦人病，冷え性，皮膚疾患の改善や消炎排膿を目的とする漢方方剤に配剤される．また，近年脂質異常症，肥満症などの生活習慣病の改善を目的として利用される防風通聖散の構成生薬として利用が増えている．今回，含有成分の精査をさらに進めた結果，4 種の新規化合物を単離・構造決定したので報告する．

【方法･結果】北海道産川芎を MeOH にて還流抽出し，得られた MeOH 抽出エキスを EtOAc および水にて溶媒分配し，脂溶性分画である EtOAc 移行部および水移行部を得た．その水移行部を Diaion HP-20 カラムに付し，水溶出部および配糖体を多く含有する分画である MeOH 溶出部を得た．得られた EtOAc 移行部および MeOH 溶出部を，順相，逆相カラムクロマトグラフィーおよび HPLC にて繰り返し精製したところ，天然物由来の配糖体成分としては報告例の少ないフタリド配糖体 2 種 (**1**, **2**) を新規化合物として，1 種の新規フェニルプロパノイドおよび 1 種の新規フェニルエタノイドを単離・構造決定するとともに，14 種のフタリドおよび 4 種のフェニルプロパノイドなど計 29 種の既知化合物を単離・同定した．新規化合物の構造は，NMR や MS などの各種スペクトルデータの解析により構造決定した．また，川芎含有成分の肝細胞内中性脂肪低減作用について検討したので併せて報告する．



1 **2**

演題番号 P-40

プリン骨格を有する新規 CK2 阻害剤の設計、合成と構造活性相関研究

○吉岡 賢司[1]、中川 愛理[1]、谷口 誠哉[1]、露口 正人[2]、中村 真也[1]、西脇 敬二[1]、木下 誉富[2]、仲西 功[1]

([1]近畿大・薬・創薬科・創薬分子設計学、[2]府大院・理・生物科学・構造生物学)

Design, Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Novel CK2 inhibitors with a Purine Scaffold

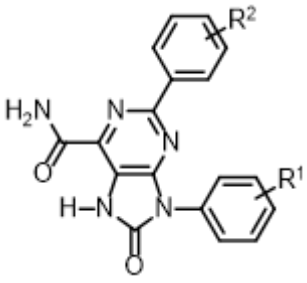
○ Kenji Yoshioka[1], Eri Nakagawa[1], Seiya Taniguchi[1], Masato Tsuyuguchi[2], Shinya Nakamura[1], Keiji Nishiwaki[1], Takayoshi Kinoshita[2], Isao Nakanishi[1]

([1] Computational Drug Design & Discovery, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm., Kindai Univ., [2] Structural Biology, Graduate School of Science, Osaka Prefec. Univ.)

Protein Kinase CK2 (CK2)は細胞増殖に関与する、Ser/Thr Kinase の一つであり、抗がん薬等の標的タンパク質であると考えられている。これまでに種々の CK2 阻害剤が報告されているが、臨床試験が実施されているのはシルミタセルチブのみである。我々は、バーチャルスクリーニングでプリン骨格を持つ CK2 阻害化合物 **1** を見出し、その結合構造をドッキング研究により予測していた。本研究では、その予測結合構造から新規誘導体をデザインし、その合成ならびに阻害活性を測定することにより構造活性相関研究を実施した。

その結果、R^2 = 4-COOH のとき、R^1 は電子供与性が強い置換基ほど阻害活性が強くなるという置換基効果が明らかとなった。また、合成化合物 **2** と CK2 複合体の X 線結晶構造解析により、**2** のカルボキシ基が通常結合ポケット奥に位置する結晶水を排除して結合していることが分かった。

水分子の排除には、阻害剤の結合に不利なエネルギーを必要とすると考えられるため、この水分子を排除しないように R^2 = 3-COOH とするシリーズの化合物をデザインしたところ、活性が 10 倍以上に向上するものが得られた。しかし、このシリーズの化合物に関しては、明瞭な R^1 の置換基効果が観測されなかった。このことは、本シリーズの化合物の結合様式は、以前のものと異なることを示唆するものである。



化合物**1**: R^1 = 3-MeO, R^2 = 4-NO_2

化合物**2**: R^1 = 4-MeO, R^2 = 4-COOH

演題番号 P-41

チャボトケイソウ地上部の時計遺伝子発現亢進作用成分

二宮 清文[1]、○シュレスタ サリタ[1]、森川 敏生[1]

([1]近畿大・薬総研・食品薬学)

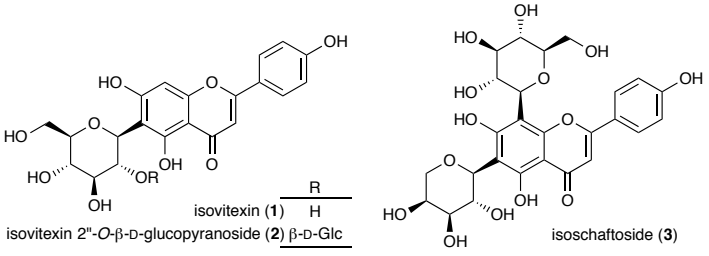
Research for Bioactive Constituents in Aerial Parts of *Passiflora incarnate* with upregulation of Clock Genes

Ninomiya Kiyofumi[1], ○Shrestha Sarita[1], Morikawa Toshio[1]

([1] Pharmaceutical Food Sciences, Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai Univ.)

【目的】チャボトケイソウ（*Passiflora incarnata*）は，520 種以上ある *Passiflora* 属植物の一種で北・中南米の熱帯および亜熱帯地方を原産とする多年生のつる性植物である．また，観賞用に世界中で広く栽培されるとともに，ハーブとして古くから原産地やヨーロッパで緊張や不眠に対する鎮静剤としても利用されている．これまでにチャボトケイソウに関する研究として，不安や不眠に対する作用については多数報告されているが，詳細な作用機序については未詳である．近年，チャボトケイソウの抽出エキスに時計遺伝子の発現亢進作用が見いだされたことから，著者は *P. incarnata* 地上部の時計遺伝子発現亢進作用成分の解明研究の一環として，含有成分の探索研究を実施した．

【方法・結果】 *P. incarnata* 地上部を MeOH にて還流抽出し，得られた MeOH 抽出エキスを EtOAc および H_2O にて溶媒分配し，EtOAc 移行部および H_2O 移行部を得た．その H_2O 移行部を Diaion HP-20 カラムクロマトグラフィーに付し，H_2O および MeOH で分画して，H_2O 溶出部および配糖体を多く含有する分画である MeOH 溶出部を得た．得られた MeOH 溶出部を，順相および逆相カラムクロマトグラフィー，次いで HPLC にて繰り返し分離・精製した．その結果，これまでに isovitexin (**1**), isovitexin 2''-*O*-β-D-glucopyranoside (**2**), isoschaftoside (**3**), schaftoside, vicenin-2, vicenin-1, isoorientin および L-tryptophan の計 8 種の化合物を単離・同定した．得られた成分の時計遺伝子発現亢進作用をマウス由来 NIH3T3 細胞を用いて検討した結果，isoschaftoside (**3**) に Per 2 の発現亢進作用を認めた．



演題番号 P-42

Defatted Walnut Powder Extract Reduces Cholesterol Gallstones Formation in C57BL/6 Mice by Downregulating the Levels of ABCG5/8 in the Liver and NPC1L1 in the Intestine

Liu Xiaoqiu[1], ○ Zhang Wei[1,2], Ren Shumeng[1], Yan Xiaowei[1], Pan Yingni[1,2], Wang Dongmei[1,2], Morikawa Toshio[2]

([1] Shenyang Pharmaceutical Univ., [2] Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai Univ.)

【Object】Cholesterol gallstones (CGS), a common gastrointestinal disease, is caused by formation of stones in the gallbladder. It is common with a morbidity ranging from 5.9% to 21.9% in the Western world and from 3.1% to 10.7% in Asia and appears likely to become more and more widespread in the future. CGS could induce some complications including pancreatitis, biliary colic, and acute cholangitis. In clinic, lithotripsy, cholecystectomy or a limited number of drugs, such as ursodeoxycholate, are applied to treat CGS but with common stone reoccurrence. Walnut kernel (WK) is a popular functional food because of rich nutrients. WK is often used to treat cholesterol gallstones (CGS) in Chinese patients. The effects on anti-CGS of Defatted walnut powder (DWPE) and walnut oil (WO) isolated from WK were investigated.

【Method and Result】Five main compounds gallic acid, methyl gallate, ethyl gallate, ellagic acid and glansreginin A were determined in DWPE by UPLC. C57BL/6 mice were divided into 9 groups. Besides control group given a basal diet, other 8 groups were given lithogenic diets for 8 weeks. In the subsequent 4 weeks, control group were given saline with a basal diet. 4 groups animals were given saline, Ursodeoxycholic acid (UDCA, the positive drug group), DWPE and WO by gavage with a lithogenic diet. Other 4 groups were given saline, UDCA, DWPE and WO with a basal diet. And the inhibitory effects of DWPE and WO on CGS were compared in C57BL/6 mice fed with a high-cholesterol lithogenic diet. The underlying mechanism was explored by western blot to detect the expression of proteins involved in the liver or the intestine, which were related to cholesterol absorption. Results showed that DWPE inhibited CGS with protective effect on liver damage. It markedly regulated lipid levels in the liver and the bile as well as downregulated the expression of proteins involved in cholesterol absorption, including ABCG5/8 and NPC1L1. Interestingly, DWPE had more inhibitory action on CGS than WO. Therefore, DWPE could reduce CGS effectively by downregulating the levels of ABCG5/8 and NPC1L1. So, phenolics in DWPE rather than WO might be the active compounds contributing to anti-lithogenic activity.

演題番号 P-43

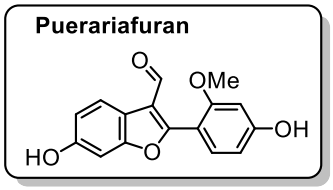
カルコンの転位反応を利用したベンゾフラン類の合成：天然物 Puerariafuran の合成への応用

○池上 裕一朗[1]、饒 非[1]、今宮 彰良[1]、中村 光[1]、前川 智弘[1]
([1]近畿大・薬・創薬科・医薬品化学)

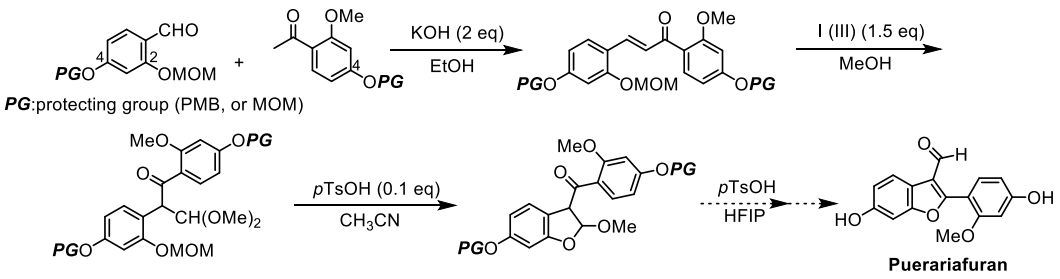
Synthesis of Benzofuran Derivatives Utilizing Rearrangement of Chalcone: Application to the Synthesis of Puerariafuran

○Yuichiro Ikegami[1], Fei Rao[1], Akira Imamiya[1], Akira Nakamura[1], Tomohiro Maegawa[1]
([1] Lab. of Med. Chem., Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm, Kindai Univ.)

【目的】含酸素複素環骨格であるベンゾフランは、医薬品や農薬など様々な生理活性を示す化合物中に見られるため、関連化合物の研究が盛んに行われている。当研究室では、最近酸素官能基を持つカルコンを利用することで、共通の中間体から 2 種類のベンゾフランを選択的に合成することに成功している。今回、本手法の応用研究として、天然物 Puerariafuran の合成を検討した。



【方法・結果】まず出発物質として 2 位をメトキシメチル（MOM）基で保護した 2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒドと 4-ヒドロキシ 2-メトキシアセトフェノンからカルコンを合成し検討を行った。今回、各々の 4 位に保護基（*PG*）として *p*-メトキシベンジル（PMB）基、または MOM 基を利用し合成を試みた。4 位を PMB 基で保護したカルコンは、メタノール溶媒への溶解性が低く転位反応は低収率に留まった。一方、MOM 保護体では溶解性の問題は解消され、転位反応を良好に行うことができた。また転位体から *p*TsOH を用いたジヒドロベンゾフランへの変換も、問題なく進行した。本発表では、全合成に向け検討した詳細について発表する。



演題番号 P-44

Pyrazole 骨格を有する CK2 阻害剤の窒素スキャンによる構造活性・物性相関研究

○西尾 政輝[1]、中西 伸介[1]、中村 真也[1]、西脇 敬二[1]、仲西 功[1]

([1]近畿大・薬・創薬科・創薬分子設計学)

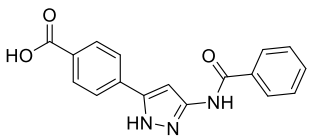
Structure-Activity and Solubility Relationship Studies of CK2 inhibitors with a Pyrazole Scaffold by Nitrogen Scanning

○ Masateru Nishio[1], Shinsuke Nakanishi[1], Shinya Nakamura[1], Keiji Nishiwaki[1], Isao Nakanishi[1]

([1] Computational Drug Design & Discovery, Dept. of Pharmaceut. Sci., Fac. of Pharm., Kindai Univ.)

Protein Kinase CK2 (CK2)は細胞増殖に関与する Ser/Thr Kinase の一つであり、抗がん剤や腎炎治療薬の標的タンパク質であると考えられている。種々の CK2 阻害剤が報告されているが、臨床試験段階にあるのは進行性胆管癌のオーファンドラッグとして開発中のシルミタセルチブのみである。

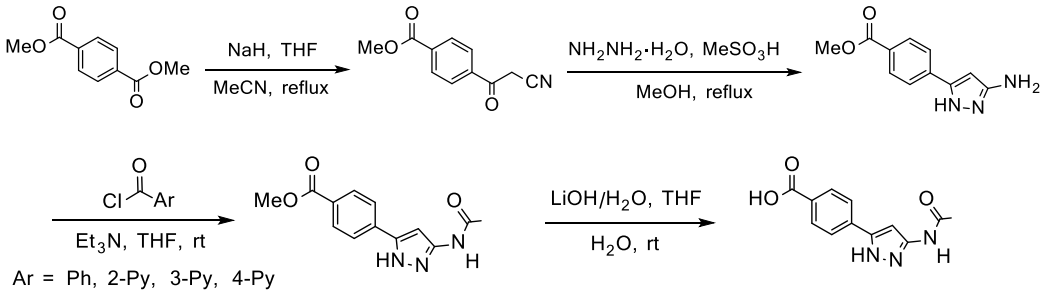
仲西らの新規 CK2 阻害剤の探索研究において、シルミタセルチブよりやや活性の弱いピラゾール骨格を有する化合物 **1**（下図 IC_{50} = 0.04 μM）が得られている。しかし、この化合物は水溶解度も低いため、本研究では溶解度の向上とシルミタセルチブを上回る活性を目指して、窒素スキャンによる構造活性・物性相関研究を行うことにした。



1

窒素スキャンとは芳香環上に存在する炭素原子を逐一窒素原子に置換する手法のことである。

アリールアミド基の芳香環として 2-ピリジル、3-ピリジルおよび 4-ピリジル基を導入した化合物を以下のスキームで合成した。その結果、**1** に比べて 3-ピリジル体は約 5 倍、4-ピリジル体は約 2 倍活性が増強され、シルミタセルチブと同等以上の活性を示した。また、溶解度もそれぞれ約 8 倍、3 倍向上した。2-ピリジル体は現在合成中である。



要旨集「未来創薬医療イノベーションシンポジウム
“Beyond the Genome”～New Horizons for Health and Diseases～」
発行日：2019 年 3 月 20 日（水）
編集人：佐藤　亮介
発行人：佐藤　亮介
発行所：577-8502　大阪府東大阪市小若江 3-4-1
近畿大学 薬学部創薬科学科 分子医療・ゲノム創薬学研究室
HP　：http://www.phar.kindai.ac.jp/genome/