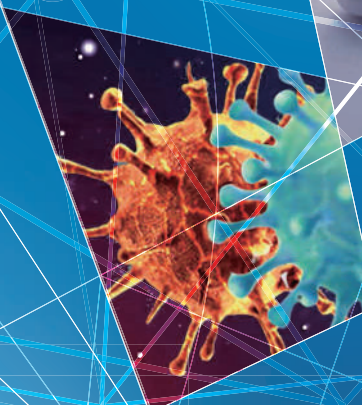
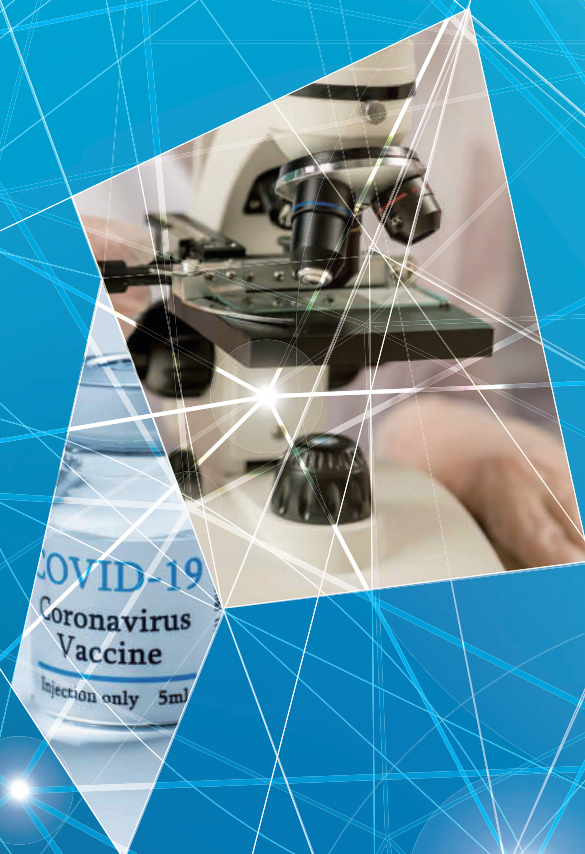


Pharmaceutical Sciences

Kyushu University 2021



九州大学大学院薬学府
九州大学薬学部

薬学は生体の科学と物質の科学の融合深化を図り、医薬の創製とその適正な使用および環境と健康の問題を含めて、疾病および健康を広範囲に亘って探究する学問です。そして、その成果を技術や技能として具体的に確立し、社会に還元することにより人類の健康と福祉・医療の増進に貢献していく学問分野です。

近年、生命科学のあるゆる領域で画期的な発見、発明が起こっています。医薬品の開発研究はそれらの発明・発見を積極的に取り込むことで著しく進展してきました。今や、人類のゲノムは塩基配列が解読され、これから膨大な遺伝子の機能や遺伝子から作り出されるあらゆるタンパク質の機能を解明する段階です。既知の遺伝子とその変異が起こす病気に関しては、遺伝子工学的な手法による遺伝子治療もいくつかの疾患で既に臨床応用されており、また近年は幹細胞の活用などに基づく細胞治療・組織再生など再生医療の研究も盛んです。薬物治療に関しては、一人一人の遺伝子の違いを認識することによって、その人に合ったテーラーメイドの薬を処方することも将来は夢ではあません。創薬においても、バイオインフォマティクスやコンピュータサイエンスの進歩により、酵素・受容体の活性と機能に密接に関係した医薬品を実際に分子設計することも可能になってきています。さらに、化学の進歩により、医薬品の合成化学も革命的に進歩しています。今までは治療薬がなかった疾病に対しても新たな薬が生まれる可能性もが高まっています。このように、薬学には人類の健康と福祉に貢献する大きな夢が託されていると言っても過言ではありません。

薬学部および 薬学府の教育目的・目標

学部教育は、社会におけるリーダーとして相応しい使命感と倫理感を涵養し、薬の専門家としての知的および技術的基盤形成に必要な学理を教授するものです。さらに、豊かな想像力と研究能力を培う基礎教育課程として位置付けています。これらの課程を通じて、生命の仕組みと謎、健康と環境の関わり、先端的創薬技術の開拓とその必要性、並びに医薬品適正使用のサイエンスの解説を提供します。本学部では、単なる知識の集積ではなく、人類や社会との関わりにおいて、創薬の重要性並びに医療の中の薬の意味を考え、どのように生かしていくのかという視点から見つめる自発的態度の育成を目指しています。

薬学研究院においては、薬の専門家、あるいは研究者としての知識や技術を生かしていく上で、倫理、教育、医療人としての見識など、豊かな人間性やコミュニケーション能力の育成もめざし、国際的に活躍できる人材の養成を志しています。専門分野の研究のみならず、社会科学的・人文科学的な面も含めて薬に関わる諸問題に多角的に取り組み、かつ総合的に判断する力を養います。

Pharmaceutical sciences contribute to human health What should be done by pharmaceutical scientists?

Pharmaceutical sciences affect both life sciences and physical sciences, and focus on the study of human health and diseases. Pharmaceutical sciences aim to develop new medicines to improve health and encourage the correct use of drugs. Pharmaceutical sciences also contribute to the creation of new knowledge and technology that contribute to the improvement in human health and welfare. In recent years, novel findings and discoveries have been reported in many areas of the life sciences. The pharmaceutical sciences have contributed to such advances. For example, the success of human genome project has prompted us to investigate the function of each gene and its products. Regarding human diseases, gene therapy has been applied to a number of disorders, and tissue engineering, including stem cell technology, is expected to be of major benefit in the treatment of many complex disorders. Tailor-made treatments are no longer simply a dream. Analyses of the DNA polymorphisms of each person will make such therapy possible in the future. Advances in chemistry as well as bioinformatics and computer science have allowed us to design and synthesize drugs which interact with important bioactive molecules such as enzymes and receptors. These new advances are expected to lead to the development of new treatments for a number of presently incurable diseases. Thus, the pharmaceutical sciences are very important and essential for the future of human health and welfare.

Pharmaceutical Sciences in Kyushu University: subject and goal

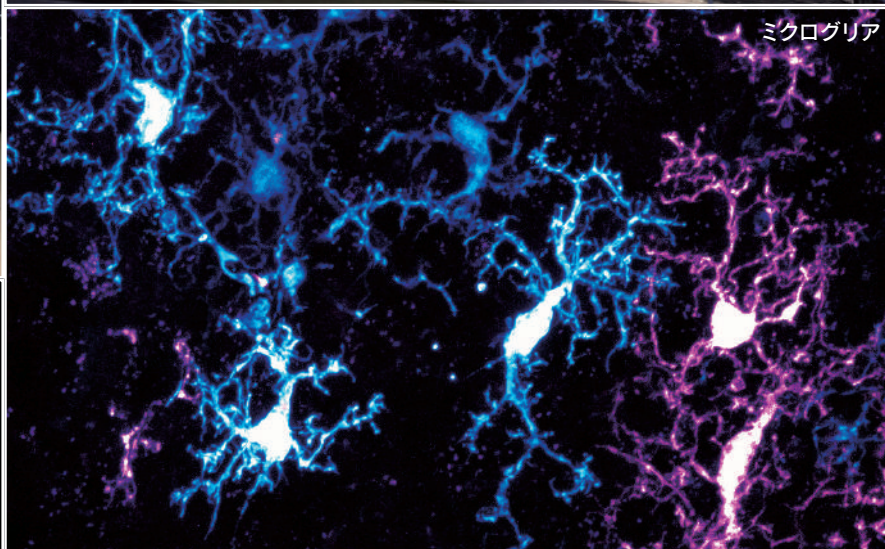
Students in the undergraduate school are supposed to study pharmaceutical sciences so that they become highly educated scholars in these fields related to medicine and patient care. They are also expected to become responsible members of society with a highly developed morality. Students are encouraged to learn to develop a creative approach to the pharmaceutical sciences. They are also encouraged to study a wider range of scientific disciplines since the pharmaceutical sciences address many issues including the mechanisms governing life itself, environmental factors affecting health, advanced technology associated with the production of new medicines, and strategies for the safe usage of medicines. What is medicine? What is life? How to use medical drugs? To answer these questions, students are supposed to learn the importance of pharmaceuticals and the role of drugs in treatment by studying general sciences. This approach encourages the students to consider various important issues such as the risk posed by drugs to human life. The graduate school of pharmaceutical sciences educates students so that they become experts or researchers in this field. The school also expects that the students should become scholars with a social responsibility at an international level. Therefore, the students are supposed to be trained not only in the pharmaceutical sciences but also in general science.



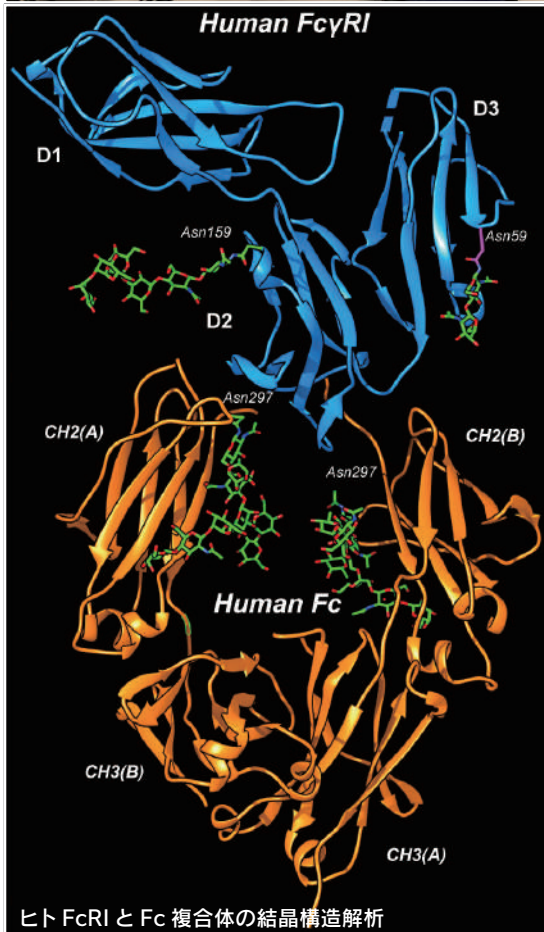
有機化合物の構造決定に用いられる核磁気共鳴装置



グリーンファルマ研究棟



ミクログリア



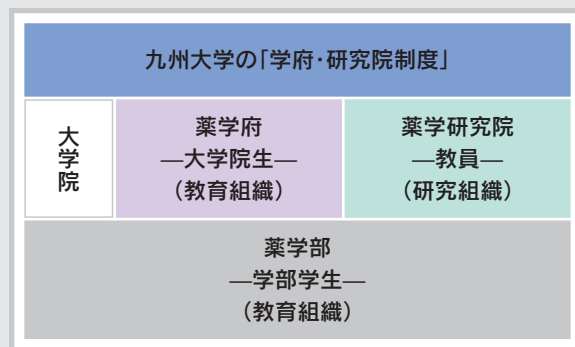
ヒト FcγRI と Fc 複合体の結晶構造解析



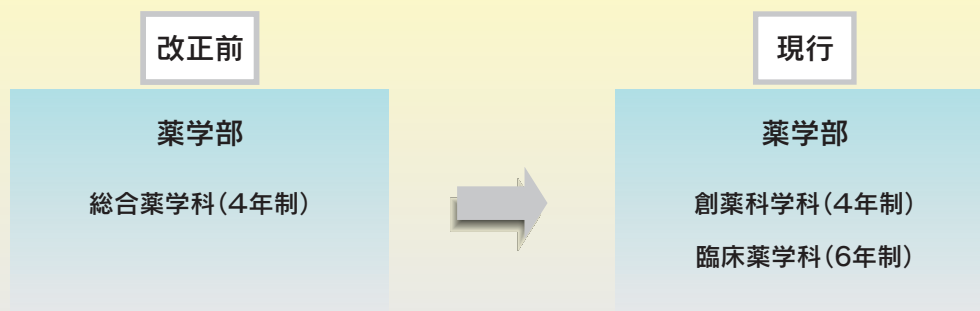
キラルアミノ酸一斉分析装置

九州大学薬学部は、昭和 25 年に九州大学医学部薬学科として発足し、昭和 39 年に薬学部として独立しました。その後現在に至るまで様々な変遷を続け、大学院重点化(大学院に、より重点をおいて、教育研究組織を構成すること)に伴い、平成 12 年度からは、薬学部・薬学部・薬学研究院の3つの組織からなる体制に改められました。これは、九州大学が全国で初めて導入した「学府・大学院制度」、すなわち、大学院の教育研究組織である「研究科」を、大学院の研究組織としての「学府」(Graduate School)と、教員の所属する研究組織である「研究院」(Faculty)とに分離し、相互の柔軟な連携を図るための制度です。この制度改革により、薬学部の大学院生を薬学研究院のみならず他の研究院(例えば医学研究院や理学研究院)の教員が共同して指導する

ことができ、従来の学問分野を超えた次世代の先端的・学際的研究者を育成し輩出することを目指しています。



「創薬科学科」と「臨床薬学科」の2学科制



学校教育法および薬剤師法の一部改正に伴い、平成 18 年度から薬剤師養成教育が従来の 4 年制から 6 年制へと変わりました。九州大学薬学部は、総合薬学科 1 学科制で、学部教育を行っていましたが、この制度的改正を受けて、創薬に関わる研究者を養成する

教育年限 4 年の「**創薬科学科**」と、実務能力の高い薬剤師を養成する教育年限 6 年の「**臨床薬学科**」の 2 学科制に学部教育課程を改組しました。薬剤師国家試験の受験資格は、6 年制の「臨床薬学科」の卒業生に与えられます。

両学科の定員等

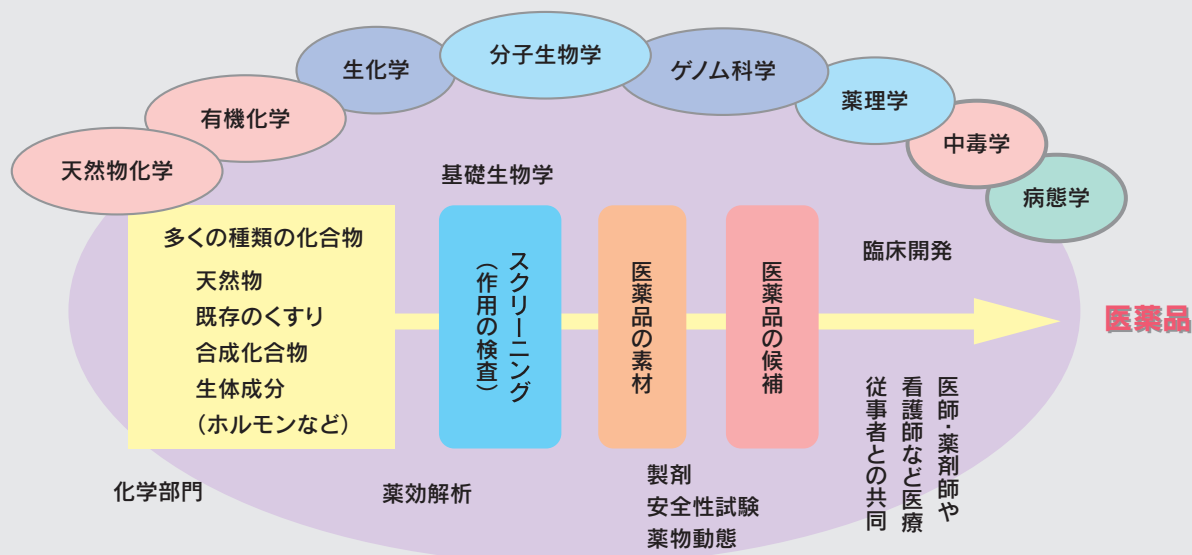
薬 学 部		教育年限	定 員	学位(学士)	薬剤師国家試験受験資格
学 科	創 薬 科 学 科	4年	49名	創薬科学	な し
	臨 床 薬 学 科	6年	30名	薬 学	卒業により得られる

研究者養成の「創薬科学科」

21世紀の人々の健康を維持するためには、治療薬や予防薬などの新しい医薬品の創製が必要になっています。医薬品の創製には、生命のメカニズムの解明や障害因子の特定、並びにそれらの情報を基に副作用の少ない理想的な医薬品の発見や設計ならびに化学合成が必要です。そのため、これからの創薬研究者には、これ

らの幅広い学問分野に精通しつつ得意な専門分野を極められる総合的な能力が期待されています。

「創薬科学科」は、創薬研究に関連する教育を強化し、社会で活躍できる職業研究者、ならびに最先端の創薬研究において国際的に活躍できる指導的研究者の養成を目指しています。

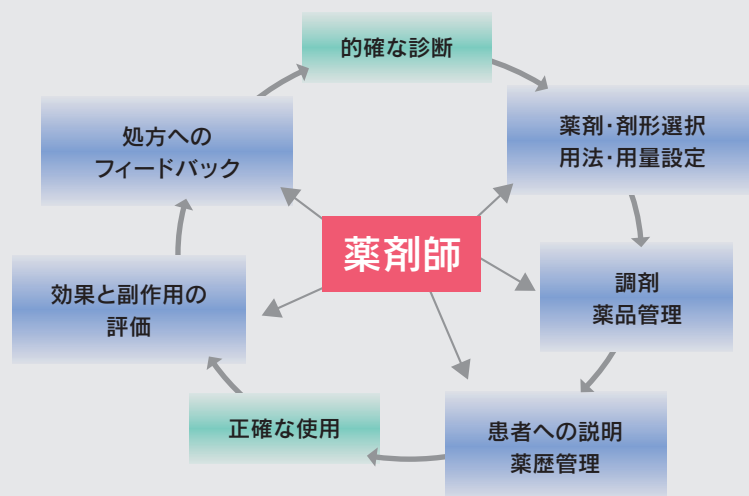


薬剤師養成の「臨床薬学科」

近年の医療の高度化、複雑化、高齢化社会の到来、医薬分業の急速な進展等の状況の中、薬剤師には、医薬品の適正使用を推進するため、服薬指導・薬歴管理・リスクマネジメント・安全な薬物療法の提供・医薬品情報の伝達や治療の推進等の業務が社会的に強く求められています。そのため、これからの薬剤師には、薬局

における一層のサービス向上、病院における医療チームの一員としての積極的な役割が期待されています。

「臨床薬学科」では、広い視野と豊かな人間性を有し、かつ医療人としての質の高い薬剤師を育成するとともに、医療薬学の将来を担う指導者、教育者、研究者へと発展可能な人材を育成することを目指しています。



教育・研究組織

学部教育



九州大学における学部教育の授業科目は大きく全学共通教育科目と学部専攻教育科目に分けられています。薬学部では入学後、教育水準向上を目的とした教育や高年次の専門教育に適応するための基礎的な科目を中心とした科目の履修が課せられます。学部専攻教育では、基礎薬学としての化学系薬学、物理系薬学、生物系薬学および臨床系薬学などの科目を履修し、薬剤師および創薬研究者としての基礎を修得します。

「創薬科学科」では、学部教育課程4年の3年間で創薬研究に必要な化学系薬学、物理系薬学、生物系薬学、環境系薬学および臨床系薬学を学びます。また、これら幅広い専門教育科目を実際に学びながら将来の進むべき専門を決定することが出来ます。4年次の1年間は、研究室に所属して、薬学研究院の教員による指導の下で、最先端研究（卒業研究）に取り組み専門性の高い創薬研究者としての第一歩を踏み出し

ます。優れた医薬品の創製は、多彩な専門分野の技術・知識の集約の結果生み出されます。

創薬科学科

薬学は様々な科学分野を創薬科学という医薬品創製に関わる学問を通して体系的に学ぶことが出来る領域であり、生命科学に関する幅広い知識が創薬科学研究者に求められています。

「臨床薬学科」では、学部教育課程6年の前期（3年）において基礎薬学系科目群を中心に学習したのち、後期3年からは医療薬学系の科目を中心とした薬剤師の職能教育に必要な実践薬学系科目群を履修します。4年次の後期に行われる予定の共用試験に合格した学生を対象に、5年次に5ヶ月にわたる病院・薬局での業務参加形式の実務実習を行い、医療現場で通用する薬剤師としての職能的実践能力を修得し

ます。そのため、4年次から共用試験・実務実習に備えた学内事前学習（講義と2ヶ月程度の実習）を行います。また、5年から6年次には、卒業実習・卒業研究に取り組み、医療薬学の将来を担う科学的思考能力を備えた薬剤師としての素養を身につけます。

臨床薬学科

学府（大学院）教育

九州大学は、教育・研究に関する拠点大学・大学院大学として位置づけられています。そのため、重点化大学院としての九州大学の使命は、先端的研究とそれに従事できる人材養成を通して社会に貢献することです。大学院薬学府は、現在、修士課程2年間と博士後期課程3年間からなる「創薬科学専攻」と博士課程4年間からなる「臨床薬学専攻」に分かれています。大学院は高度な専門知識と技術を獲得した人材、すなわち博士号を取得した研究者や高度専門職業人を養成することを目的としています。

薬学府や薬学研究院は、2つの部門（臨床薬学部門、創薬科学部門）、合計28の研究分野（専攻分野）に分かれて研究と教育活動を行っています。それぞれの専攻分野には担当教員が常在して研究並びに学部学生と大学院生の教育を担当しています。研究の内容については後述の分野紹介の欄をご覧ください（p.10-36）。令和2年6月現在、薬学府には教授23名、准教授18名、講師4名、助教21名が所属して活動しています。

創薬科学科国際コース

平成 30 年度入学者から創薬科学科国際コースを新設しました。本コースは、創薬科学科の2年進級時に成績上位者より希望者を募り5名程度を選抜します。本コース生は、英語で実施される様々な創薬科学科国際コース

の科目を必修で履修します。2年次と4年次には学部のサポートの下で短期留学し、国際性を育むと共に英語力やプレゼンテーション能力などを磨きます。創薬科学科に入学された方は、是非、チャレンジしてみてください。

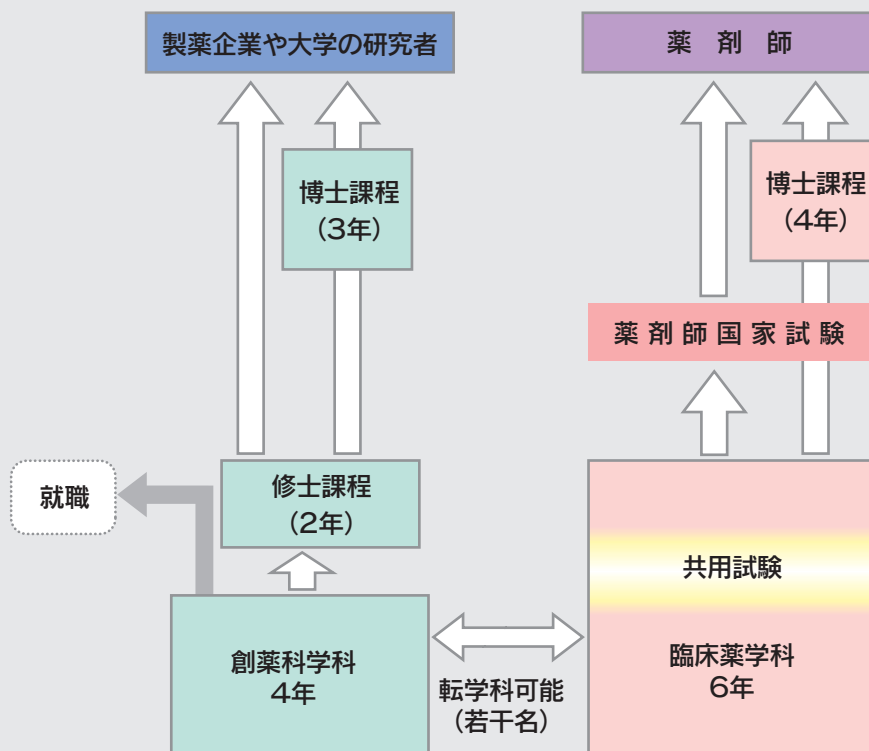
薬剤師国家試験の受験資格

薬剤師国家試験の受験資格は、6年制の「臨床薬学科」の卒業生に与えられます。

編入学システム、転学科

臨床薬学科にあつては3年次終了後、創薬科学科へ、一方、創薬科学科にあつても3年次終了時、臨床薬学

科へ、双方向から転学科を選考の上それぞれ若干名許可する予定です。



令和2年3月時点まで、薬学部の卒業者数は4,706名であり、修士課程の修了者は2,542名に達しています。また、博士取得者は1,239名に登っています。西暦2020年に創設70周年を迎える九州大学薬学部では、多くの人材を輩出してきました。学部の卒業生や大学院の修士あるいは博士課程を修了した学生は、製薬企業の研究者、開発担当者、官公庁の技官、大学の教員あるいは病院薬剤部の薬剤師など広い分野で活躍しています。

九州大学大学院薬学研究院・薬学府及び薬学部では、新しいくすりをつくるための化学、有効で安全なくすりをつくるための生体のしくみの科学、くすりを適正に使うための科学について教育と研究に励んでいます。

創薬科学科

社会進出

大学院進学

● 薬学特別実習

4年生

- 薬物動態学ⅠA・ⅠB
- 薬学基礎実習Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ
- ▲物理薬学Ⅳ
- ▲臨床検査学ⅡA・ⅡB
- ▲病原微生物学
- ▲分子腫瘍学A・B
- ▲臨床検査学Ⅰ
- ▲創薬化学

- 薬学少人数ゼミナール
- 生物有機化学
- ▲医薬品合成化学A・B
- ▲有機化学演習
- ▲物理化学演習
- ▲薬物動態学ⅡA・ⅡB
- ▲生命薬学ⅠB
- ▲薬物治療学Ⅰ・Ⅱ

- 医薬化学
- ▲衛生化学Ⅰ・Ⅱ
- ▲システム分子生物学A・B
- ▲構造化学演習
- ▲有機反応化学B
- ▲生命薬学Ⅳ
- 薬学特別実習

3年生

(理系ディシプリン科目)

●分子生物学

- 有機薬化学Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ
- 生命薬学ⅡA・ⅡB
- 基礎化学
- 構造解析学
- ▲免疫学A

●機器分析学

- 薬剤学Ⅰ・Ⅱ
- 生命薬学ⅢA・ⅢB
- 安全教育
- ▲生薬学A・B
- ▲分子遺伝学A・B

- 物理薬学Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ
- 薬理学Ⅰ・Ⅱ
- 応用機器分析学
- ▲錯体化学
- ▲和漢医薬学

2年生

- 生命薬学ⅠA
- 免疫学B
- 放射化学
- ▲天然物化学
- ▲有機反応化学A

●創薬科学総論Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ

1年生

基幹教育セミナー

- 基幹教育セミナー

課題協学科目

- 課題協学科目

サイバーセキュリティ科目

- サイバーセキュリティ基礎論

健康・スポーツ科目

- 健康・スポーツ科学演習

言語文化科目

- 第1外国語(学術英語)
- 第2外国語(ドイツ語、フランス語、中国語、ロシア語、韓国語、スペイン語から1科目)

文系ディシプリン科目

- 哲学・思想入門
- 先史学入門
- 歴史学入門
- 文学・言語学入門
- 芸術学入門
- 文化人類学入門
- 地理学入門
- 社会学入門
- 心理学入門
- 現代教育学入門
- 教育基礎学入門
- 法学入門
- 政治学入門
- 経済学入門
- 経済史入門
- The Law and Politics of International Society

理系ディシプリン科目

- 入門微積分学Ⅰ・Ⅱ
- 入門線形代数Ⅰ・Ⅱ
- 数理統計学
- 無機物質化学Ⅰ・Ⅱ
- 基礎化学結合論Ⅰ・Ⅱ
- 細胞生物学
- 自然科学総合実験
- 有機物質化学Ⅰ・Ⅱ
- 情報科学、プログラミング演習から1科目
- 力学基礎
- 電磁気学基礎
- 熱力学基礎
- (高校時の物理既履修者対象)
- 力学概論
- 電磁気学概論
- 熱力学概論
- (高校時の物理未履修者対象)

その他、左記以外の言語文化科目、ディシプリン科目、健康・スポーツ科目や他学部・他学科が開講する科目も履修することができます。

基幹教育科目 ●必修 ○選択

専攻教育科目 ●必修 ▲選択

学部1年生～4年生でのカリキュラム
ワイドなサイエンスを学ぶ

高年次基幹教育科目

臨床薬学科

社会進出
(薬剤師)

大学院進学

●病院実務実習
●薬局実務実習

●アドバンスト実務実習
●卒業発表

●卒業研究中間演習
●卒業研究

5・6年生

共用試験

●疾病病態学Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ・Ⅴ
●臨床薬学ⅠA・ⅠB
●実務実習プレ演習

●社会薬学
●臨床薬学ⅡA・ⅡB
●実務実習プレ実習

●実務実習プレ講義
●卒業研究

4年生

●病原微生物学
●薬物動態学ⅠA・ⅠB
●薬学少人数ゼミナール
▲臨床検査学ⅡA・ⅡB
▲システム分子生物学A・B
▲有機反応化学B
▲医薬化学

●薬物治療学Ⅰ・Ⅱ
●薬物動態学ⅡA・ⅡB
●生物有機化学
▲分子腫瘍学A・B
▲物理化学演習
▲生命薬学ⅠB
●卒業研究

●衛生化学Ⅰ・Ⅱ
●薬学基礎実習Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ
●臨床検査学Ⅰ
▲医薬品合成化学A・B
▲構造化学演習
▲生命薬学Ⅳ

3年生

▲物理薬学Ⅳ
▲有機化学演習
▲創薬化学

(理系ディシプリン科目)

●分子生物学

●機器分析学

●有機化学Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ
●生命薬学ⅠA
●薬理学Ⅰ・Ⅱ
●早期体験学習
▲分子遺伝学A・B
▲構造解析学

●薬剤学Ⅰ・Ⅱ
●生命薬学ⅡA・ⅡB
●免疫学B
●放射化学
▲和漢医薬学
▲有機反応化学A

●物理薬学Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ
●生命薬学ⅢA・ⅢB
●基礎化学
▲天然物化学
▲錯体化学

2年生

●生薬学A・B
●安全教育
▲免疫学A
▲応用機器分析学

●創薬科学総論Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ

1年生

基幹教育セミナー

●基幹教育セミナー

課題協学科目

●課題協学科目

サイバーセキュリティ科目

●サイバーセキュリティ基礎論

健康・スポーツ科目

●健康・スポーツ科学演習

言語文化科目

●第1外国語(学術英語)

●第2外国語(ドイツ語、フランス語、中国語、ロシア語、韓国語、スペイン語から1科目)

文系ディシプリン科目

○哲学・思想入門 ○先史学入門 ○歴史学入門 ○文学・言語学入門
○芸術学入門 ○文化人類学入門 ○地理学入門 ○社会学入門
○心理学入門 ○現代教育学入門 ○教育基礎学入門 ○法学入門
○政治学入門 ○経済学入門 ○経済史入門
○The Law and Politics of International Society

理系ディシプリン科目

●数理統計学 ●入門微積分学Ⅰ・Ⅱ ●入門線形代数Ⅰ・Ⅱ ●無機物質化学Ⅰ・Ⅱ
●基礎化学結合論Ⅰ・Ⅱ ●細胞生物学 ●自然科学総合実験 ○有機物質化学Ⅰ・Ⅱ
○情報科学、プログラミング演習から1科目
○力学基礎 ○電磁気学基礎 ○熱力学基礎(高校時の物理既履修者対象)
○力学概論 ○電磁気学概論 ○熱力学概論(高校時の物理未履修者対象)

その他、左記以外の言語文化科目、ディシプリン科目、健康・スポーツ科目や他学部・他学科が開講する科目も履修することができます。

基幹教育科目 ●必修 ○選択

専攻教育科目 ●必修 ▲選択

薬学部・薬学府の学生は、講義、実習、研究活動と共に、四季折々の行事の中で、友達や先輩・後輩さらには教員との楽しい触れ合いを通じて充実したキャンパスライフを謳歌しています。学部3年生では研修としてくすり博物館などの見学を、4年生では病院・薬局実習を行い、薬の作り手（製薬企業）・使い手（薬剤師）との交流を通じて薬学の重要性を学びます。また、ソフトボール大会、テニス大会などを通じ、教員と学生が懇親を深めています。

薬学部・薬学府の一年

4 April	・入学式(学部生、大学院生) ・新入生オリエンテーション(1年生) ・前期授業開始(学部生、大学院生) ・前期実習開始(3年生) ・研究室配属(4年生)
5 May	・新入生歓迎ソフトボール大会 ・テニス大会 ・病院・薬局実習(臨床5年生) (第Ⅰ期:5月中旬～7月下旬)
6 June	
7 July	・大学院特別選抜入学試験(創薬4年生)
8 August	・前期授業・実習終了 ・前期定期試験(学部生) ・夏期休業 ・大学院入学試験:修士、博士(後期)課程
9 September	・製薬企業等見学(3年生) ・病院・薬局実習(臨床5年生) (第Ⅱ期:9月上旬～11月中旬) ・秋季学位記授与式
10 October	・後期授業・実習開始(学部生、大学院生) ・秋季大学院入学式 ・九大祭
11 November	・ソフトボール大会 ・卒業論文発表会(臨床6年生)
12 December	・冬期休業 ・共用試験:OSCE(臨床4年生)
1 January	・卒業論文発表会(創薬4年生) ・後期実習終了 ・共用試験:CBT(臨床4年生) ・大学院入学試験:博士(後期)課程 ・病院・薬局実習(臨床5年生) (第Ⅲ期:1月上旬～3月下旬)
2 February	・後期授業終了 ・後期定期試験(1～3年生)
3 March	・修士論文発表会(修士課程) ・学位記授与式 (学部4年生・6年生、大学院生) ・薬剤師国家試験



テニス大会



学生実習



国際交流



学位記授与式

臨床育薬学分野

Clinical pharmacy and Pharmaceutical care

准教授 島添 隆雄

Associate Professor

講師 小林 大介

Lecturer

助教 川尻 雄大

Assistant Professor

隆雄[薬学博士]

Takao Shimazoe, Ph. D.

大介[博士(薬学)]

Daisuke Kobayashi, Ph. D.

雄大[博士(薬学)]

Takehiro Kawashiri, Ph. D.

准教授 島添 隆雄
Associate Prof. Shimazoe講師 小林 大介
Lecturer Kobayashi助教 川尻 雄大
Assistant Prof. Kawashiri

6年制の薬学教育が導入されて以降、薬剤師の業務内容も大きく広がってきており、今後の薬剤師の担う責務はきわめて大きい。当分野では、1) 研究マインドを持ち、将来薬剤師をリードし、チーム医療の一員として、新たな薬剤師業務を構築できる人材、2) 薬学教育者として優秀な人材、を育成すべく、臨床現場に密着した下記のテーマに重点を置いて教育・研究を進めている。

1. 地域の保険薬局と連携した「節薬バッグ運動」の展開とその効果に関する研究

節薬バッグ運動は医療費抑制・患者負担の軽減、薬剤適正使用者の推進を目的とし、残薬の確認とその有効再活用（処方調整）を運動の内容としている。そして、その最終目標は、患者の薬物療法に対する意識と服薬アドヒアランスを高め、残薬・破棄薬の発生を防ぎ、無駄の少ない最適な薬物療法を実現する。また、処方調整（削減）の実態から、アドヒアランス不良と推察される患者の特性、処方・薬剤の特性などを探る。

2. 新規抗てんかん薬の TDM における血中薬物濃度の同時測定法および投与設計法の確立に関する研究

抗てんかん薬は Therapeutic Drug Monitoring (TDM) による厳密な血中濃度管理とそれに基づいた投与設計を行うことが「抗てんかん薬 TDM 標準化ガイドライン」にて推奨されている。しかし、ベランパネル、ラコサミドなどの新規抗てんかん薬は、医療施設での測定法が十分に確立されておらず、血中濃度をコントロールするための基準や各薬剤の相互作用等に関しても情報が不足している状況である。本研究では、高速液体クロマトグラフ・質量分析を用いた新規抗てんかん薬の一斉測定法を確立し、実際の患者の血中濃度と効果・有害事象・併用薬の情報などを解析することで新規抗てんかん薬の TDM 実施の有用性に関するエビデンスを構築する。

3. がん化学療法に伴う有害事象の対応策確立に関する研究（末梢神経障害、手足症候群など）

支持療法の発展によりがん化学療法による多くの有害事象がマネジメント可能となる中、プラチナ系・タキサン系などの抗がん剤による末梢神経障害（手足のしびれ・感覚異常など）やカペシタビンによる手足症候群（掌、足裏の腫脹、発赤、ひび割れ、落屑など）はいまだに有効な対応策が確立されていない。これらの有害事象は患者の苦痛になるだけでなく、用量規制因子にあたるため減量や投与中止など治療の継続が困難となる症例も少なくない。それぞれの発現メカニズムの解明とそれに基づいた対応策の確立を、基礎研究と臨床研究の両方から行い、有害事象の少ない安全な抗がん剤治療の実現を目指す。

4. 精神科領域における病院薬剤師の介入効果に関する臨床研究

リエゾンチームや精神科領域への積極的な薬剤師の介入が求められつつある。本研究では、入院患者に対する処方提案などの薬物療法支援の有用性、せん妄・転倒リスクが高いベンゾジアゼピン系薬剤の減薬への取り組みの効果、外来患者を対象とした薬剤師外来における診察前面談や処方提案の有用性についてそれぞれ解析し、精神科領域における病院薬剤師の介入効果や意義に関するエビデンス構築を目指す。

5. 薬学教育における教育システムならびに評価法の確立 など



[Education and Research]

- Study on leftover drugs for reduction of medical expenses and improvement of adherence. (SETSUYAKU-BAG Campaign)
- Study on development of simultaneous determination of clinically used drugs for therapeutic drug monitoring.
- Studies on mechanisms and prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and hand-foot syndrome.
- Study on intervention effects by hospital pharmacists in psychiatry.
- Establishment of pharmaceutical education system.

[代表著書・論文]

1. Hiromoto S, Kawashiri T, Yamanaka N, Kobayashi D, Mine K, Inoue M, Uchida M, Shimazoe T.
Use of omeprazole, the proton pump inhibitor, as a potential therapy for the capecitabine-induced hand-foot syndrome
Sci. Rep., 11(1), 8964. (2021)
2. Kawashiri T, Mine K, Kobayashi D, Inoue M, Ushio S, Uchida M, Egashira N, Shimazoe T.
Therapeutic agents for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy; experimental and clinical evidence
Int. J. Mol. Sci., 22(3), 1393. (2021)
3. Nakamura H, Kawashiri T, Kobayashi D, Uchida M, Egashira N, Shimazoe T.
Analgesic effects of Sokeikakketsuto on chemotherapy-Induced mechanical allodynia and cold hyperalgesia in rats
Biol. Pharm. Bull., 44(2), 271-274. (2021)
4. Kawashiri T, Kobayashi D, Egashira N, Tsuchiya T, Shimazoe T.
Oral administration of Cystine and Theanine ameliorates oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in rodents
Sci. Rep., 10(1), 12665. (2020)
5. Shigematsu N, Kawashiri T, Kobayashi D, Shimizu S, Mine K, Hiromoto S, Uchida M, Egashira N, Shimazoe T.
Neuroprotective effect of alogliptin on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in vivo and in vitro
Sci. Rep., 10(1), 6734. (2020)
6. Suetsugu K, Yamamoto N, Shigematsu T, Kobayashi D, Tsuchiya Y, Nakayama Y, Tsuji T, Watanabe H, Kanaya A, Masuda S, Egashira N.
Significant changes associated with the transition from outsourcing to in-hospital therapeutic drug monitoring of novel antiepileptics
Yakugaku Zasshi, 140(8), 1035-1040. (2020)
7. Shin K, Kobayashi D, Kawashiri T, Ushijima Y, Moritaka K, Yanai H, Ichiki Y, Murakami A, Kanazawa Y, Kamimura H, Shimazoe T.
Need for prescription suggestions for long-term inpatients in the psychiatric ward
Yakugaku Zasshi, 140(8), 1025-1033. (2020)
8. Ishida S, Masuguchi K, Kawashiri T, Tsuji T, Watanabe H, Akiyoshi S, Kubo M, Masuda S, Egashira N.
Effects of diluent volume and administration time on the incidence of anaphylaxis following docetaxel therapy in breast cancer
Biol. Pharm. Bull., 43(4), 663-668. (2020)
9. Kawashiri T, Tokunaga A, Kobayashi D, Shimazoe T.
Anti-tumor activities of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors and bisphosphonates in pancreatic cell lines which show poor responses to gemcitabine.
Biol. Pharm. Bull., 43(1), 49-52. (2020)
10. 川尻 雄大, 小林 大介, 家入 一郎
医療薬学研究の最先端 薬系大学における医療薬学系研究者の育成とその展望
月刊薬事, 62(1), 135-140. (2020)

分野連絡先

島添 隆雄 (Takao Shimazoe)

TEL/FAX : 092-642-6949

E-mail : shimazoe@phar.kyushu-u.ac.jp

URL : <http://ikuyaku.phar.kyushu-u.ac.jp/>

薬剤学分野

Pharmaceutics

教授 大戸 茂弘 [医学博士]

Professor Shigehiro Ohdo, Ph. D.

特任助教 吉田 優哉 [博士(臨床薬学)]

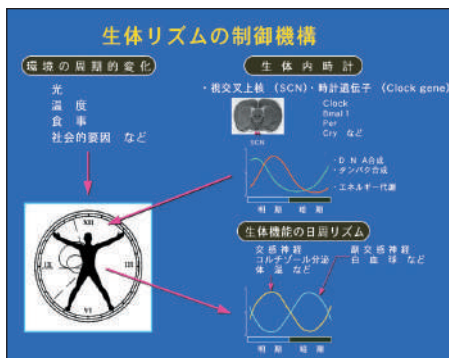
Research Assistant Professor Yuya Yoshida, Ph. D.

教授 大戸 茂弘
Prof. Ohdo特任助教 吉田 優哉
Research Assistant Prof. Yoshida

薬剤学分野では、臨床薬学講座の一分野として「薬を創って、うまく育てて、正しく使うための研究（創薬と育薬・医薬品適正使用）」というテーマを挙げ、以下の三つの項目を中心に研究を行っています。

1. 生体リズムを基盤にした薬物送達方法の開発

21世紀を迎え、社会の少子化および高齢化が進む中で、集団の医療から個の医療へとその重点が移りつつあります。こうした状況の中で、投薬時刻により薬効が大きく異なることがわかってきました。つまり、「時間治療学」の視点に立ったテーラーメイド医療の必要性が提唱されています。時間生物学の研究成果として、哺乳動物の体内時計中枢が視床下部視交叉上核（SCN）に存在し、その機能が時計遺伝子により制御されていることが明らかにされています（図）。一方で、その臨床応用への試みはまだ始まったばかりです。当研究室では、体内時計の分子機構を基盤にした時間薬物送達方法の構築および体内時計に作用する薬の探索と創薬を通して、時間生物学の実践的臨床応用への道を切り開くことを目的とし、以下の研究を実施しています。



- 体内時計の分子機構に基づく抗がん剤の時間薬物送達方法の開発
- 薬効（標的酵素・受容体）および薬物動態（CYP 活性・トランスポーター）の日周リズム成因解明と時間薬物送達システムの開発
- 薬剤性生体リズム障害の原因究明と、それを克服するための時間薬物送達方法の開発
- 生体リズムの遺伝子診断法の開発
- 臨床データを用いた薬物動態影響因子の数理的解析と合理的投与設計の開発

これらの研究をととして、遺伝子レベル、細胞レベル、そして個体行動レベルを網羅した時間治療学研究プロジェクトを構築することにより、生体リズムマーカーのモニタリング、薬物誘発リズム障害の防止および生体リズムの操作を基盤にした新規時間薬物送達方法の構築が効率よく行われることが期待されます。また生命体がうまく機能していくうえで最重要と考えられている「生体のホメオスタシス機構の維持」に大きく貢献できるものと考えます。

2. 創薬から医薬品適正使用に至るシステムの構築

生体リズムに関する研究を基盤に創薬から医薬品適正使用に至るシステムを構築することを目的とし、以下の研究を実施しています。

- 創薬研究：製薬企業との共同研究で時間治療のための薬の開発
 - 非臨床研究：体内時計の分子機構を基盤として細胞培養系および動物実験系での非臨床薬効評価システムの構築とその系を用いた新薬の探索研究
 - 臨床試験：臨床試験受託機関と協力して時計遺伝子を指標とした生体リズム診断法の開発
 - 治療：病院との協力で生体リズム障害の診断法および治療法の開発
- これらの研究をととして時間生物学的所見を創薬および医薬品適正使用に応用するシステムの構築を目指しています。

3. 薬効評価学的研究

科学的側面および倫理的側面より基礎および臨床薬効評価における定量的評価、定性的評価、薬効評価基準などの妥当性に関する研究を行っています。また製剤試験、生物学的同等性試験および官能試験などの評価系に関する研究を行っています。これまでにいくつかの薬剤の開発、製品化に貢献しました。

以上の研究を通して、従来より行われている1日2回あるいは3回均等分割する投薬設計を、生体リズムを考慮して治療効果が望まれる時間帯に高用量、不必要な時間帯には投与量を減量するといった試みだけでも医薬品適正使用の向上につながる事が期待されます。薬物療法の最終ゴールが治療の個別化であるとすれば、個々の生体リズムにマッチした至適投薬設計および薬物送達システムを構築することが必要不可欠といえるでしょう。

[Research]

The study on the individualization of pharmacotherapy has been carried out aiming at further improvement of pharmacotherapy. However, intraindividual variability as well as interindividual variability should be considered to aim at further improvement of rational pharmacotherapy. Because many drugs vary in potency and/or toxicity associated with the rhythmicity of biochemical, physiological and behavioral processes. One approach to increasing the efficiency of pharmacotherapy is the administration of drugs at times at which they are most effective and/or best tolerated. The application of biological rhythm to pharmacotherapy may be accomplished by the appropriate timing of conventionally formulated tablets and capsules, and the special drug delivery system to synchronize drug concentrations to rhythms in disease activity. In all living organisms, circadian pace-maker resides in the paired suprachiasmatic nuclei (SCN). Clock genes are the genes that control the circadian rhythms in physiology and behavior. The knowledge of clock genes may be important for the clinical practice. Therefore, we aim at the development of new chronotherapy based on the following strategy: to monitor a rhythmic marker for selecting dosing time, to overcome the alteration of the clock function, a new concept of adverse effects, by devising a dosing schedule and to produce new rhythmicity by manipulating the conditions of living organs by using rhythmic administration of altered feeding schedules or several drugs.

【代表論文】

1. Ohdo S, Koyanagi S, Suyama H, Higuchi S, Aramaki H. Changing the dosing schedule minimizes the disruptive effects of interferon on clock function. *Nature Med.*, 7, 356-360, 2001.
2. Matsunaga N, Ikeda E, Kakimoto K, Watanabe M, Shindo N, Tsuruta A, Ikeyama H, Hamamura K, Higashi K, Yamashita T, Kondo H, Yoshida Y, Matsuda M, Ogino T, Tokushige K, Itcho K, Furuichi Y, Nakao T, Yasuda K, Doi A, Amamoto T, Aramaki H, Tsuda M, Inoue K, Ojida A, Koyanagi S, Ohdo S. Inhibition of G0/G1 switch 2 ameliorates renal inflammation in chronic kidney disease. *EBioMedicine*, 13, 262-273, 2016.
3. Koyanagi S, Kusunose N, Taniguchi M, Akamine T, Kanado Y, Ozono Y, Masuda T, Kohro Y, Matsunaga N, Tsuda M, Salter MW, Inoue K, Ohdo S. Glucocorticoid regulation of ATP release from spinal astrocytes underlies diurnal exacerbation of neuropathic mechanical allodynia. *Nature Commun.*, 7, 13102, 2016.
4. Matsunaga N, Ogino T, Hara Y, Tanaka T, Koyanagi S, Ohdo S. Optimized dosing schedule based on circadian dynamics of mouse breast cancer stem cells improves the anti-tumor effects of aldehyde dehydrogenase. *Cancer Res.*, 2018 [Epub ahead of print].
5. Yoshida Y, Matsunaga N, Nakao T, Hamamura K, Kondo H, Ide T, Tsutsui H, Tsuruta A, Kurogi M, Nakaya M, Kurose H, Koyanagi S, Ohdo S. Alteration of circadian machinery in monocytes underlies chronic kidney disease-associated cardiac inflammation and fibrosis. *Nature Commun.*, 12, 2783, 2021.

分野連絡先

大戸 茂弘 (Shigehiro Ohdo)

TEL : 092-642-6610

FAX : 092-642-6614

E-mail : ohdo@phar.kyushu-u.ac.jp

URL : <http://yakuzai.phar.kyushu-u.ac.jp/>

グローバルヘルスケア分野

Global Healthcare

教授 小柳 悟[博士(薬学)]
Professor Satoru Koyanagi, Ph. D.
助教 鶴田 朗人[博士(薬学)]
Research Associate Akito Tsuruta, Ph.D.



教授 小柳 悟
Prof. Koyanagi



助教 鶴田 朗人
Research Associate Tsuruta

グローバルヘルスケア分野では、がんや臓器の機能不全時などに認められる「疼痛・炎症」の概日変動のメカニズム解明を通じて、新しい治療標的分子の探索と製剤技術の開発を行っています。

1. 体内時計の分子機構に基づいた疼痛・炎症の病態解析と治療標的分子の探索

疾患の症状や発症には概日性（24 時間周期性）の変動を示すものがあることが知られています。例えば高血圧、狭心症、喘息などの疾患は、それらの症状が一日の中の特定の時間帯に悪化します。このような病態に認められる概日リズムは、体内時計を構成する「時計遺伝子」の働きによって引き起こされることが明らかになりつつあり、臨床応用が期待されています。

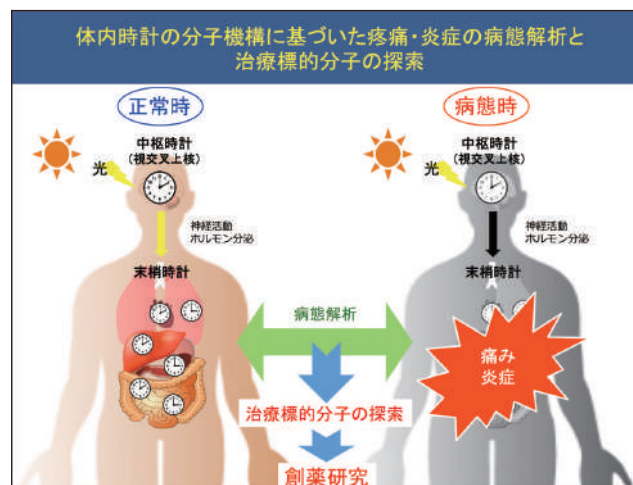
ヘルペスウイルス感染、糖尿病による末梢神経障害、がん細胞の神経への浸潤などによって引き起こされる「痛み」や「炎症」も一日の中の特定の時間帯に悪化することが知られていますが、そのメカニズムは明らかになっていません。当研究室では、体内時計によって「痛み」や「炎症」に概日変動が生じる仕組みを明らかにするアプローチから新しい治療標的分子の探索を行っています。また、「疼痛・炎症」を特定の時間帯に悪化させる分子をターゲットにした医薬品開発に向け、化合物ライブラリーなどを活用した創薬研究も実施しています。

2. 薬物動態および薬効制御因子の概日リズム制御機構のアニマルスケールアップ

一般に、薬の効果は作用部位における「薬物に対する感受性」と、その部位における「薬物の濃度」によって規定されます。さらに、病巣部位への薬の移行は吸収・分布・代謝・排泄の各過程によって変動します。薬物の体内での挙動（薬物動態）は服用する時刻によっても変化し、病巣部位への薬の移行量にも影響を及ぼします。当研究室では、薬物動態の制御に関わる代謝酵素やトランスポーターの概日リズム機構を解析し、夜行性の実験動物と昼行性のヒトとの差異について研究を行っています。また、得られた結果と数理モデルによる解析から、夜行性の実験動物のデータを基に、ヒトにおける至適投薬タイミングを設定する方法論の構築を目指しています。

3. 疾患・病態の概日性変動を考慮した製剤技術の開発

がんによる「痛み」や臓器不全による「炎症」は慢性的に持続するため、作用時間の短い薬では長期間に及ぶ繰返し投与が必要になります。そのため、1回の投与で薬効が持続でき、副作用も少ない安全な医薬品の開発が求められています。当研究室では、この問題点を解決するため、薬物の物性に適した素材（ポリマーなど）を選択し、体内での薬物の濃度を長期にわたって持続できるような製剤開発を行っています。また、体内時計の分子機構に基づいて、特定の時刻に病巣へ薬物を送達できる技術開発を目指しています。



[Research]

A variety of pathological conditions exhibit profound day-night changes in the symptom intensity with a large portion exacerbating and occurrence of grave events. Recent developments in our understanding of circadian biology and the availability of tools to characterize the molecular clock indicate that the choosing appropriate dosing time have consequences for the efficacy and safety of new and existing therapeutic drugs. Progression of this research field also suggests that many pathological conditions are under the control of the circadian clock. These notions reveal opportunities for new therapeutic strategies. Now novel therapeutic approaches are facilitated by development of chemical probes and synthetic ligands targeted to an increasing number of the key proteins that causing circadian exacerbation of pathological events.

【代表論文】

1. Omata Y, Yamauchi T, Tsuruta A, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S; RNA editing enzyme ADAR1 governs the circadian expression of P-glycoprotein in human renal cells by regulating alternative splicing of the ABCB1 gene. *J Biol Chem* 296:100601, 2021.
2. Yasukochi S, Kusunose N, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S; Sulfasalazine alleviates neuropathic pain hyper-sensitivity in mice through inhibition of SGK-1 in the spinal cord. *Biochem Pharmacol* 185:114411, 2021.
3. Kato M, Tsurudome Y, Kanemitsu T, Yasukochi S, Kanado Y, Ogino T, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S; Diurnal expression of MRP4 in bone marrow cells underlies the dosing-time dependent changes in the oxaliplatin-induced myelotoxicity in mice. *Sci Rep* 10:13484, 2020.
4. Katamune C, Koyanagi S, Hashikawa KI, Kusunose N, Akamine T, Matsunaga N, Ohdo S; Mutation of the gene encoding the circadian clock component PERIOD2 in oncogenic cells confers chemoresistance by up-regulating the Aldh3a1 gene. *J Biol Chem* 294:547-558, 2019.
5. Koyanagi S, Kusunose N, Taniguchi M, Akamine T, Kanado Y, Ozono Y, Masuda T, Kohro Y, Matsunaga N, Tsuda M, Salter MW, Inoue K, Ohdo S; Glucocorticoid regulation of ATP release from spinal astrocytes underlies diurnal exacerbation of neuropathic mechanical allodynia. *Nature Commun* 7:13102, 2016.

分野連絡先

小柳 悟 (Satoru Koyanagi)
TEL : 092-642-6611
FAX : 092-642-6613
E-mail : koyanagi@phar.kyushu-u.ac.jp

薬理学分野

Molecular and System Pharmacology

教授 津田 誠【博士(薬学)】
Professor Makoto Tsuda, Ph.D.
准教授 増田 隆博【博士(薬学)】
Associate Professor Takahiro Masuda, Ph.D.
助教 白鳥 美穂【博士(薬学)】
Assistant Professor Miho Shiratori-Hayashi, Ph.D.



教授 津田 誠
Prof. Tsuda



准教授 増田 隆博
Associate Prof. Masuda

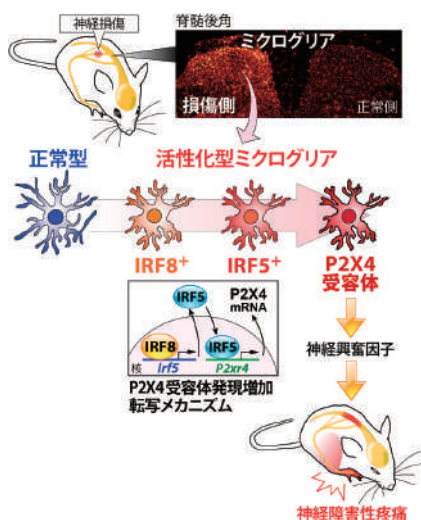


助教 白鳥 美穂
Assistant Prof. Shiratori-Hayashi

薬理学分野では、生体の感覚制御（特に、痛みと痒み）の仕組みとその破綻による慢性感覚異常メカニズムを、遺伝子工学、細胞イメージング、電気生理学、光遺伝学、行動薬理学的実験技術を組み合わせた分子～細胞～個体レベルの包括的な研究から明らかにしていきます。そして、現在の治療コンセプトを変えるような新しい疾患メカニズムの発見とその成果に基づく新薬開発を目指した産学官連携共同研究の実現にチャレンジします。

1. 痛みの研究

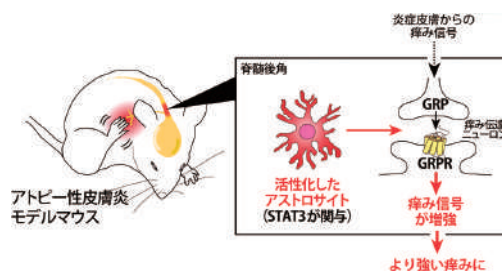
皮膚からの感覚情報は、ニューロンによって脊髄と脳へ伝えられますが、実はニューロン以外にも様々な細胞が関わっています。私たちは、脊髄のミクログリアというグリア細胞の過活動がモルヒネも効かない慢性疼痛「神経障害性疼痛」の原因であることを、活動性を生み出す受容体や転写因子などを特定することで明らかにしてきました（代表論文）。神経障害性疼痛では軽い触刺激で痛みが出てしまうという感覚異常が特徴的ですが、どのように触刺激が痛み情報に誤変換されるのか、その仕組みには依然として不明な点が多く残されています。そこで、グリア細胞が作り出す新しいニューロン機能異常を突き止め、慢性疼痛のメカニズムを明らかにしていきます。加えて、活動性に違いがあるグリア細胞のサブグループの存在や特徴についても研究を進め、神経障害性疼痛や他の神経疾患における役割を明らかにしていきます。



2. 痒みの研究

アトピー性皮膚炎に代表される慢性的な痒みもまた効果的な治療薬に乏しい疾患です。皮膚疾患や一部の内臓疾患などの痒みは強く慢性的で、過剰な引掻き行動が起こり、その結果皮膚炎が発症、さらに周囲の皮膚にも炎症が広がり、さらに強い痒みが出てしまいます（痒みと掻破の悪循環）。しかし、この慢性的な痒みの神経化学的メカニズムは全く分かっていません。最近私たちは、皮膚を激しく引掻くアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて研究を行い、そのマウスの脊髄後角で「アストロサイト」というグリア細胞が長期にわたって活性化し、痒み信号を強め、痒みの慢性化に関与していることを世界で初めて明らかにしました。この研究成果は、アトピー性皮膚炎に伴う慢性的な痒みの新しいメカニズムとして注目されています。今後、脳や脊髄のニューロン、そして

グリア細胞を組み合わせた研究により、従来の視点や研究アプローチからは見出せない、慢性掻痒の全く新しいメカニズムを明らかにし、その成果をベースに新しい視点を持った痒み治療薬の開発を目指します。



そして、以上の研究を通じて、痛みと痒み、グリア細胞の生物学的役割や存在意義についても探究し、その本質に迫りたいと思います。

[Research]

Work in my laboratory is primarily directed to elucidating glia-neuron interactions in the spinal cord and brain and to understanding the cellular and molecular mechanisms of pain and itch signaling (in particular pathological chronic pain and itch) with the goal of counteracting these mechanisms in order to devise strategies for new types of pain and itch relieving medications.

【代表論文】

〈最近5年間〉

- Shiratori-Hayashi et al., *J Allergy Clin Immunol* 147: 1341-1353 (2021)
Tashima, Koga, Yoshikawa et al., *PNAS* 118: e2021220118 (2021)
Kohro, Matsuda, Yoshihara et al., *Nature Neurosci* 23: 1376-1387 (2020)
Koga K et al.: *J Allergy Clin Immunol* 143: 183-191 (2020)
Shiratori-Hayashi et al., *J Allergy Clin Immunol* 143: 1252-1254 (2019)
Inoue and Tsuda, *Nature Rev Neurosci* 19: 138-152 (2018)
Masuda et al. *Nature Commun* 7: 12529 (2016)

〈～2015年〉

- Shiratori-Hayashi et al., *Nature Med* (2015), Masuda et al., *Nature Commun* (2014), Masuda, Tsuda et al., *Cell Rep* (2012), Biber, Tsuda, Tozaki-Saitoh et al., *EMBO J* (2011), Tsuda et al., *Brain* (2011), Tsuda et al., *PNAS* (2009), Coull et al., *Nature* (2005), Tsuda et al., *Trend Neurosci* (2005), Tsuda et al., *Nature* (2003)

分野連絡先

津田 誠 (Makoto Tsuda)
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
TEL : 092-642-6628
E-mail : tsuda@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <http://life-innov.phar.kyushu-u.ac.jp/index.html>

疾患制御学分野

Department of Disease Control

准教授 仲矢 道雄[博士(医学)]
Associate Professor Michio Nakaya, Ph. D.准教授 仲矢 道雄
Associate Prof. Nakaya

線維化とは、組織にコラーゲン等の細胞外マトリックスが過剰に産生された状態である（図1）。切り傷などの組織損傷時には、損傷部は線維化によって補填され、やがてもとの実質細胞に置き換わる（創傷治癒）。一方で、この創傷治癒過程が破綻したり、慢性的な炎症が起こったりすると、組織においてコラーゲン等が過剰に沈着する。過剰な線維化は、組織を硬くすること等により、各種組織の機能を大きく低下させる。実際、線維化は、先進国の死因の約45%に関与すると報告されている。従って、線維化の制御は、高血圧時の心臓や肺線維症、慢性腎不全、脂肪肝さらには難治性癌等、患者数の多い、実に様々な病気において極めて重要な課題となっている（図2）。しかしながら、未だ決定的な線維化制御法は無く、線維化に対する画期的な治療法、治療薬の確立が望まれている。

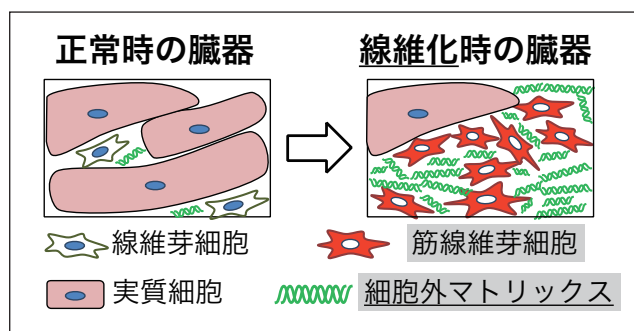


図1

組織の線維化は、コラーゲン等の細胞外マトリックスを産生する『筋線維芽細胞』という細胞群によって実行される。この筋線維芽細胞は組織が正常な時にはほとんど存在せず、炎症等によって、常在性の線維芽細胞など、様々な細胞が分化することにより生じる。しかしながら、筋線維芽細胞による線維化因子の過剰産生や分化に関するメカニズムは未だ多くの点が謎に包まれている。そこで我々は、筋線維芽細胞に着目し、様々な組織の線維化病態モデルを作成すること等により、筋線維芽細胞による線維化因子の過剰産生や分化に関与する新たな分子を探索している。そしてこの探索を通じて、線維化治療薬のための標的分子を同定し、革新的な線維化治療薬創生の分子基盤を構築したいと考えている。

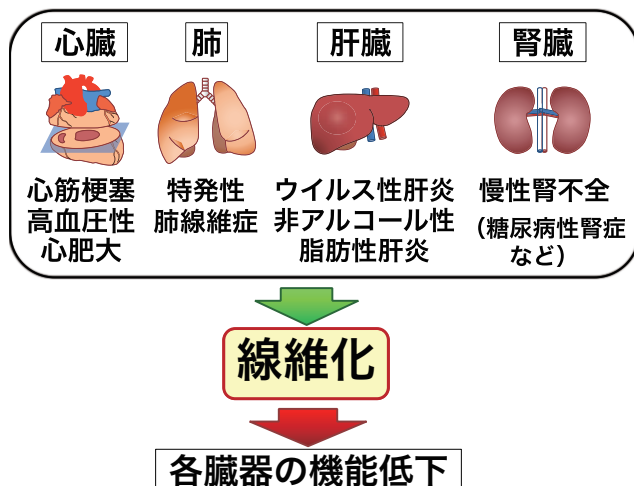


図2

[Research]

Fibrosis is characterized by excessive accumulation of extracellular matrix proteins such as collagen in tissues (Fig. 1). In the tissue injury, such as a cut, the injured area is filled with extracellular matrix proteins and is eventually replaced by the original parenchymal cells (wound healing). On the other hand, when the wound healing process is disrupted or chronic inflammation occurs, extracellular matrix proteins are excessively deposited in the tissues. Excessive fibrosis can severely impair the function of various tissues by hardening the tissues. In fact, fibrosis has been reported to be responsible for approximately 45% of deaths in developed countries. Therefore, the control of fibrosis is an extremely important issue in various diseases with a large number of patients, such as cardiac fibrosis in hypertension, idiopathic pulmonary fibrosis, chronic renal failure, fatty liver, and intractable cancer (Fig. 2). However, there are no definitive methods for fibrosis control so far, and a breakthrough therapy and drug for fibrosis is necessary.

Tissue fibrosis is caused by a group of myofibroblasts that produce extracellular matrix components such as collagen. Myofibroblasts do not exist in normal tissues; however, various cells are known to differentiate into myofibroblasts upon inflammation. However, the mechanisms involved in the overproduction and differentiation of fibrotic factors by myofibroblasts remain largely unknown. Therefore, we are searching for new molecules involved in the overproduction and differentiation of fibrotic factors by myofibroblasts by creating models of fibrosis pathology in various tissues, focusing on myofibroblasts. Through this search, we hope to identify target molecules for anti-fibrosis drugs and build a molecular basis for the creation of innovative anti-fibrosis drugs.

【代表論文】

1. Takanori Hironaka, Tomoyuki Ueno, Kyosuke Mae, Chikashi Yoshimura, Takumi Morinaga, Yuma Horii, Akiomi Nagasaka, Hitoshi Kurose, & Michio Nakaya
Drebrin is induced during myofibroblast differentiation and enhances the production of fibrosis-related genes.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 529(2):224-230 (2020)
2. Yuma Horii#, Michio Nakaya*#, Hiroki Ohara#, Hiroaki Nishihara#, Kenji Watari, Akiomi Nagasaka, Takeo Nakaya, Yuki Sugiura, Toshiaki Okuno, Tomoaki Koga, Akira Tanaka, Takehiko Yokomizo & Hitoshi Kurose
Leukotriene B4 receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction.
FASEB J. 34(6), 8749-8763. (2020) *: corresponding author #: equally contributed
3. Chikashi Yoshimura, Akiomi Nagasaka, Hitoshi Kurose, & Michio Nakaya
Efferocytosis during myocardial infarction.
J. Biochem., 168(1), 1-6. (2020)
4. Michio Nakaya*, Kenji Watari, Mitsuru Tajima, Takeo Nakaya, Shoichi Matsuda, Hiroki Ohara, Hiroaki Nishihara, Hiroshi Yamaguchi, Akiko Hashimoto, Mitsuho Nishida, Akiomi Nagasaka, Yuma Horii, Hiroki Ono, Gentaro Iribe, Ryuji Inoue, Makoto Tsuda, Kazuhide Inoue, Akira Tanaka, Masahiko Kuroda, Shigekazu Nagata, & Hitoshi Kurose
Cardiac myofibroblast engulfment of dead cells facilitates recovery after myocardial infarction.
J. Clin. Invest. 127, 383-401(2017) *: corresponding author
5. Michio Nakaya, Mitsuru Tajima, Hidetaka Kosako, Takeo Nakaya, Akiko Hashimoto, Kenji Watari, Hiroaki Nishihara, Mina Ohba, Shiori Komiya, Naoki Tani, Motohiro Nishida, Hisaaki Taniguchi, Yoji Sato, Mitsuru Matsumoto, Makoto Tsuda, Masahiko Kuroda, Kazuhide Inoue & Hitoshi Kurose
GRK6 deficiency in mice causes autoimmune disease due to impaired apoptotic cell clearance.
Nat. Commun. 4, 1532 (2013)

分野連絡先

仲矢 道雄 (Michio Nakaya)
TEL&FAX: 092-642-6878
E-mail : nakaya@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <https://chudoku.phar.kyushu-u.ac.jp>

生理学分野

Physiology

教授 西田 基宏[博士(薬学)]
Professor Motohiro Nishida, Ph. D.
講師 西山 和宏[博士(獣医学)]
Lecturer Kazuhiro Nishiyama, Ph.D.
助教 加藤 百合[博士(薬科学)]
Assistant Professor Yuri Kato, Ph. D.
助教 長坂 明臣[博士(理学)]
Assistant Professor Akiomi Nagasaka, Ph. D.



教授 西田 基宏
Prof. Nishida



講師 西山 和宏
Lecturer Nishiyama



助教 加藤 百合
Assistant Prof. Kato



助教 長坂 明臣
Assistant Prof. Nagasaka

私たちは健康長寿に資する薬の開発を目指しています。健康長寿を実現させるためには、これまでの「すぐに良く効く」薬の開発法に加えて、長く安全に使用できる（つまり、副作用の少ない）薬の開発戦略が求められます。また、健康維持に良いとされている食事や運動も重要です。私たちの研究室では、筋肉の病気（心不全、筋萎縮性疾患、末梢循環障害など）の原因となるタンパク質が普段私たちの身体の中でどう動くかを理解し、正常時の動きは損なわず病的な動きだけを抑制し、健康状態に戻す創薬戦略の構築を目指しています。具体的には、血液循環ネットワークの恒常性維持を司る筋肉（心筋、血管平滑筋、骨格筋）が様々な外的ストレスに対して適応（再生・修復）する仕組みを、細胞内のタンパク質や小器官（主にミトコンドリア）の品質管理の視点から解明し、筋肉の再生・修復を促進する化合物を小動物に投与することで、その有効性を検証しています。

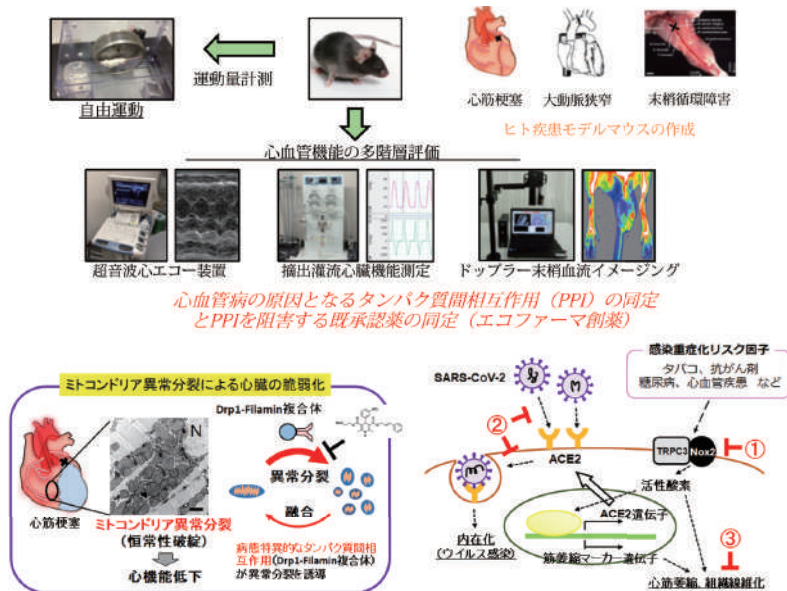
具体的には、以下の3つをテーマに研究しています。

1. 病態特異的タンパク質間相互作用に着目した既承認薬の適応拡大（エコファーマ）

細胞外からの刺激を感知し、細胞内に情報を伝達する膜タンパク質が、病気の原因となるストレスがかかったときに別の蛋白質と複合体を形成し、正常時とは異なる情報（活性酸素の過剰生成）を起こすことで心不全を引き起こすことを明らかにしています。最近、この病態特異的なタンパク質間相互作用が新型コロナウイルスの感染重症化にも関与することを見出し、COVID-19重症化の予防・治療に資するエコファーマ創薬も推進しています。

2. 環境化学物質による疾患発症・予後悪化のリスク制御機構

環境中にはタバコ煙やPM2.5、重金属など、化学反応性（親電子性）の高い化学物質が無数に存在します。こうした環境化学物質の複合曝露が、ミトコンドリアの品質を低下させ、疾患発症後の予後を増悪させることがわかってきました。私たちは、食品や温泉に含まれるイオウ含有成分が疾患発症および予後悪化のリスクを軽減できる可能性を見出しています。



3. 運動を模倣する創薬への挑戦

適度な運動はあらゆる病気の予防や予後改善に有効ですが、運動効果を模倣する薬は未だに存在しません。私たちは、筋細胞が萎縮する原因タンパク質を標的に、運動できない患者の筋肉を柔く保つ薬の開発を目指した研究にも取り組んでいます。

[Research]

Elucidation of biological functions using multi-level techniques to evaluate cardiovascular functions and its clinical application.

Our cardiocirculatory function is mainly regulated by muscular organs composed of striated muscles (heart and skeletal muscles) and smooth muscle (blood vessels). Our group aims to elucidate the molecular mechanisms underlying transition of the muscles from adaptation to maladaptation against environmental stress (mainly hemodynamic load) in vitro and in vivo using multi-level techniques to evaluate cardiovascular functions, and work toward practical application (e.g., drug discovery and fostering). We also investigate the mechanism of muscle repair and regeneration, and aim to develop a novel therapeutic strategy for refractory diseases. In addition, we address the inclusive research to elucidate the mechanism underlying maintenance and transfiguration of cardiocirculatory homeostasis via multiorgan interactions by combining non-invasive measuring methodologies of motor functions and cardiovascular functions.

Our laboratory has three projects:

1. Drug repositioning (Eco-Pharma) focusing on pathology-dependent protein-protein interaction.
2. Regulation mechanism underlying risk for the initiation and promotion of diseases by environmental chemicals (electrophiles).
3. Challenge to the development of exercise-mimetics.

【代表論文】

1. Marutani E et al., *Nature Commun.* 12(1):3108 (2021).
2. Kato Y. et al., *bioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.13.435221> (2021).
3. Nishimura A et al., *Science Signal.* 12(587). pii: eaaw1920 (2019).
4. Nishiyama K et al., *Br. J. Pharmacol.* 176(18):3723-3738 (2019).
5. Nishimura A. et al., *Science Signal.* 11, eaat5185 (2018).
6. Shimauchi T et al. *JCI Insight.* Aug 3;2(15). pii: 93358 (2017).
7. Akaike T et al. *Nature Commun.* 8(1):1177 (2017).

分野連絡先

西田 基宏 (Motohiro Nishida)
TEL : 092-642-6556
FAX : 092-642-6556
E-mail : nishida@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <https://physiology.phar.kyushu-u.ac.jp/>

病態生理学分野

Pathophysiology

准教授 野田 百美[医学博士]
Associate Professor Mami Noda, Ph. D.准教授 野田 百美
Associate Prof. Noda

病態生理学分野では主に神経系の疾病に関する研究を行っています。
主なテーマは以下の通りです。

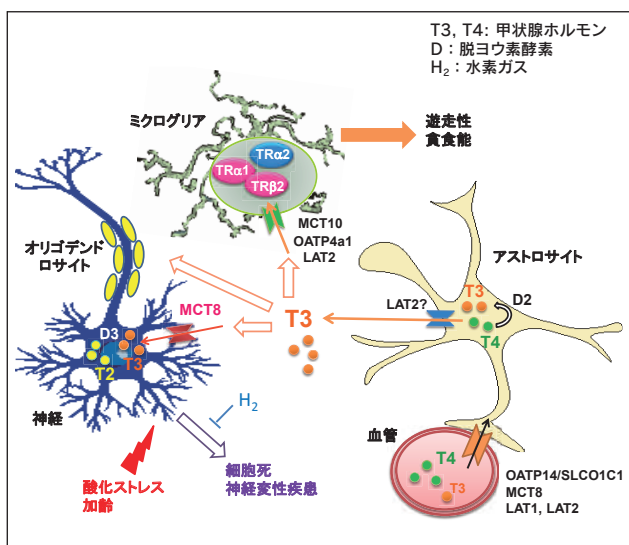
● 神経疾患におけるグリア・ニューロン連関の分子基盤解明

中枢神経系のさまざまな病気にはグリア細胞（アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイト等）の機能異常が関係することが次第にわかってきました。そこで、主にミクログリア、アストロサイトに着目し、以下の項目を解明することによって、グリア細胞と神経細胞（ニューロン）のネットワークの解明を目指しています。

- 1) グリア細胞に発現する受容体・イオンチャネルの解析
- 2) 炎症・傷害・痛み・末梢ガンの脳転移・精神神経疾患におけるグリア細胞の役割
- 3) 内分泌系とグリア細胞の連関
- 4) 精神疾患におけるグリア細胞の役割
- 5) 内分泌系とグリア細胞の連関

● 神経疾患モデルにおける医療ガス水素の酸化ストレス耐性効果

分子状水素（水素ガス）は、クリーンエネルギーとして注目を浴びていますが、新規医療ガスとしても注目されています。さまざまな酸化ストレスによる疾患に有効であることがわかっていますが、そのメカニズムはよくわかっていません。我々は、酸化ストレスに対して耐性を獲得させ、それによって、パーキンソン病や脳卒中等の神経疾患が軽減されることを動物実験で示してきました。そのメカニズムの一つとして、水素を含んだ水（水素水）を1週間程度飲むと、まず胃で消化管ホルモン・グレリンを出すことがわかりました。グレリンは成長ホルモンの分泌を促し、ドパミン神経細胞を守ることが報告されています。水素ガスは腸内細菌によっても作られるのですが、その作用はわかっていません。現在、水素分子の複雑な作用メカニズムをミクロの世界で解明しようとしています。

ニューロン・グリア間のネットワークと、水素ガスによる神経保護
Neuron-glia interaction and H₂-induced neuroprotection

[Research]

In the Pathophysiology laboratory, we are investigating the cellular mechanism of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders.

The main topics of our research are as follows:

● Neuron-glia interaction and the role of glial cells in neurological diseases.

Glial cells (astrocytes, microglial, and oligodendrocytes) play important roles in various neurological diseases. We focus on microglial and astrocytes and try to clarify the followings:

- 1) Receptors and ion channels in glial cells.
- 2) The role of glial cells in inflammation, pain, and trauma.
- 3) The role of glial cells in brain metastases of cancer cells.
- 4) The role of glial cells in neurodegenerative and psychological diseases.
- 5) The interaction of endocrine system and glial cells.

● Oxidative stress-resistance in model animals of neurodegeneration.

Molecular hydrogen (H₂) is attracting attention not only as a new car energy but also as a new medical gas. It is effective for various oxidative stress-related diseases, but the mechanism is still unclear. We observed that H₂ has protective effects on animal model of Parkinson's disease, which is induced by growth hormone-like peptide, ghrelin. H₂ is also produced by intestinal flora, whose effect being also not known. Now we are trying to clarify the molecular basis of H₂ effects.

【代表論文】

1. Niiyama T, Yoshioka Y, Kitahara Y, Kuroiwa M, Shuto T, Ohta K, Nakamura K, Nishi A, Noda M. Sex-dependent alterations of dendritic spine morphology in the hippocampus and animal behaviors in a mouse model of hyperthyroidism. *Front. Cell. Neurosci.* 2020 Sept. 14: article 268. doi: 10.3389/fncel.2020.00268
2. Noda M, Kobayashi A. Nicotine inhibits activation of microglial proton currents via interactions with $\alpha 7$ acetylcholine receptors. *J Physiol Sci.* 2017 Jan;67(1):235-245.
3. Mori Y, Tomonaga D, Kalashnikova A, Furuya F, Akimoto N, Ifuku M, Okuno Y, Beppu K, Fujita K, Katafuchi T, Shimura H, Churilov LP, Noda M. Effects of 3,3',5-triiodothyronine on microglial functions. *GLIA.* 63, 906-920. (2015)
4. Matsumoto A, Yamafuji M, Tachibana T, Nakabeppu Y, Noda M, Nakaya H. Oral 'hydrogen water' induces neuroprotective ghrelin secretion in mice. *Sci Rep.* 2013 Nov 20;3:3273. doi: 10.1038/srep03273. (2013)
5. Akimoto N, Honda K, Uta D, Beppu K, Ushijima Y, Matsuzaki Y, Nakashima S, Kido MA, Imoto K, Takano Y, Noda M. CCL-1 in the spinal cord contributes to neuropathic pain induced by nerve injury. *Cell Death Dis.* 2013 Jun 20;4:e679. doi: 10.1038/cddis.2013.198.
6. Beppu K, Kosai Y, Kido MA, Akimoto N, Mori Y, Kojima Y, Fujita K, Okuno Y, Yamakawa Y, Ifuku M, Shinagawa R, Nabekura J, Sprengel R, Noda M. Role of GluA2 (GluR-B) Subunit of AMPA-type of Glutamate Receptor in Microglia. *GLIA.* 61(6):881-91. (2013)
7. Kettenmann H, Hanisch UW, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol Rev.* 91(2):461-553 (2011)
8. Seike T, Fujita K, Yamakawa Y, Kido MA, Takiguchi S, Teramoto N, Iguchi H, Noda M. Interaction between lung cancer cells and astrocytes via specific inflammatory cytokines in the microenvironment of brain metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 28(1):13-25 (2011)
9. Fujita K, Seike T, Yutsudo N, Ohno M, Yamada H, Yamaguchi H, Sakumi K, Yamakawa Y, Kido MA, Takaki A, Katafuchi T, Tanaka Y, Nakabeppu Y, Noda M. Hydrogen in drinking water reduces dopaminergic neuronal loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One.* 4(9):e7247 (2009)

分野連絡先

野田 百美 (Mami Noda)
TEL/FAX : 092-642-6554
E-mail : noda@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : http://seiri.phar.kyushu-u.ac.jp/

グローバルファーマシー分野

Department of Global Pharmacy



講師 川西 英治[博士(薬学)]
Lecturer Eiichi Kawanishi, Ph. D.

講師 川西 英治
Lecturer Kawanishi

21世紀に入りバイオ医薬品の開発とゲノム創薬が新たなトレンドとして浮上し、疾患特異的な遺伝子解析を用いて疾病の原因に関する探索的研究が行われてきています。実際、抗体や核酸などの多くのバイオ医薬品はすでに臨床診療に使用されており、特に抗体医薬品はバイオ医薬品の中で最も大きな市場を有している。さらに、今後は核酸、細胞治療、遺伝子治療などの第二のバイオの時代が到来しています。

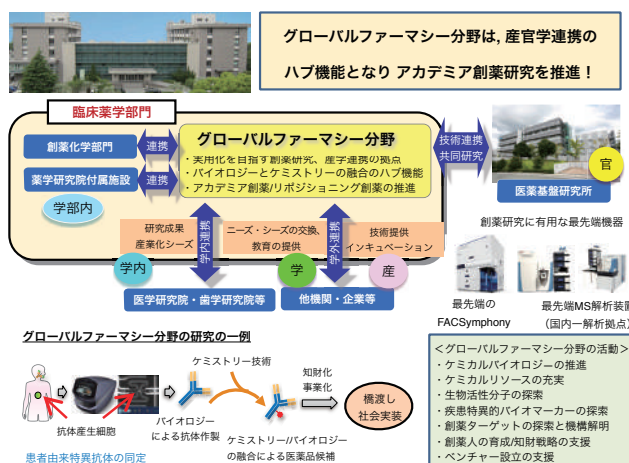
近年の創薬研究は患者臨床サンプルから得られる疾患特異的な分子情報を手掛かりに疾患標的を明確にした上で創薬研究を開始する、いわゆる“ゲノム創薬”が創薬研究の主流になり、アカデミアの活躍の場が広がってきています。

このたび新設のグローバルファーマシー分野では研究者が有する個別研究シーズを俯瞰的に理解し、世界ニーズにマッチした価値を創出し、アカデミア発の医薬品の創出や社会実装の加速化に貢献していきます。

具体的には、以下の2点について主に取組みます。

1. その1つは、非臨床試験と臨床試験の間のギャップを小さくして臨床POC試験の成功確率を上げるために創薬ターゲットの同定と検証のための精度の高い方法論の開発が必要です。そのために標的分子の同定およびその検証に必須の患者サンプルの情報に基づいた創薬研究を加速するため、産官学連携のハブとなり病院機関、基礎研究機関および製薬企業との連携を進めます。
2. 抗体や核酸に代表される新しいモダリティ分子の薬物設計、方法論、および研究開発を進めるためにはアカデミアの萌芽的な研究が必須です。特に、ケミストリーとバイオロジーの融合が成功の鍵となるため、それを推進する重要なハブとなります。

グローバルファーマシー分野では、(1)、(2)の活動を通じてアカデミア創薬を主導できるグローバルな創薬人材の育成や知財戦略の強化に向けた支援にも力を入れていきます。



創薬産学官連携講座

Translational Pharmaceutical Sciences



客員教授(非常勤講師) 近藤 裕郷[博士(薬学)]
Visiting Professor Hirosato Kondo, Ph. D.

客員教授 近藤 裕郷
Visiting Prof. Kondo

[Research]

In the 21st century, biopharmaceutical development and genomic drug discovery have emerged as new trends, and exploratory research into the causes of disease has been performed by using gene analysis. Indeed, many biopharmaceuticals, such as antibodies and nucleic acid, have already been used in clinical practice. Antibody medicines have expanded the biopharmaceutical market, and an era of nucleic acids, cell therapy, and gene therapy is imminent.

Recent drug discovery is started after clarifying the disease target based on the disease specific molecule information from patients, so-called “genome drug discovery” has become the mainstream of drug discovery research.

In the newly established global pharmacy division, we will comprehensively understand the individual research seeds possessed by researchers, create the values matching global needs, and contribute to both the creation of pharmaceuticals originated by academia and acceleration of social implementation.

Especially, we focus on the following two things.

- 1) One thing to improve the success ratio in clinical POC trials involves the development of the promising methodology for the drug target identification and validation to reduce the gap between non-clinical and clinical trials. For this purpose, we will be a central hub for the collaboration with industry-academia-government including hospital institutions, basic research institutes and pharmaceutical companies.
- 2) To promote the methodology and research and development of new modality drug discovery represented by antibodies and nucleic acids, it is essential to have a state of the art of research in academia. In particular, the combination of chemistry and biology is key to success. We will be an important hub for industry-academia-government collaboration to advance these things.

In the global pharmacy division, we focus on developing human resources capable of leading drug discovery research through the activities (1) and (2), as well as support for the strengthen of the intellectual property strategies

分野連絡先

川西英治 (Eiji Kawanishi)
国立大学法人九州大学大学院薬学研究院
TEL : 092-642-6540
E-mail : kawanishi.eiji@phar.kyushu-u.ac.jp

近藤裕郷 (Hirosato Kondo)
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (医薬基盤研究所)
TEL : 072-641-9875
FAX : 072-641-9874
E-mail : h-kondo@nibiohn.go.jp

蛋白質創薬学分野

Protein structure, function and design

教授 植田 正 [薬学博士]
Professor Tadashi Ueda, Ph. D.
助教 高橋 大輔 [博士(農学)]
Assistant Professor Daisuke Takahashi, Ph. D.



教授 植田 正
Prof. Ueda



助教 高橋 大輔
Assistant Prof. Takahashi

複雑な生命現象も多くの素反応の協奏によって成り立っています。基本生命現象を理解するため、素反応を正確に理解することが重要です。

例えば、蛋白質間相互作用、蛋白質と低分子の相互作用の平衡論的または速度論的な理解です。蛋白質と低分子との複合体の原子レベルの解析から新しい薬が作られているので、新規蛋白質や蛋白質複合体の立体構造解析にも力をいれています。

一方、薬学は“役に立つ成果”を求められる研究領域です。最近では抗体医薬品が広く使用されるようになり、卓越した抗体工学のセンスが求められています。本研究室の源流である、蛋白質工学のノウハウを使って、“役に立つ成果”を念頭においた基礎研究も実施しています。

1. 生命現象に関わる蛋白質の構造と機能の解明

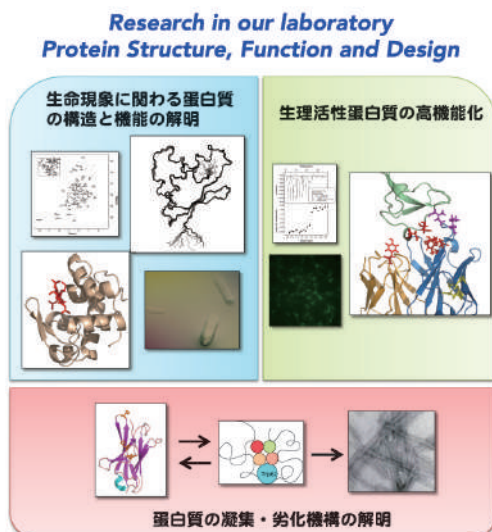
本分野ではX線結晶解析、核磁気共鳴装置を用いて、蛋白質の構造を基盤とした機能解明を行っています。例えば、DNAの複製、修復機構に関わる蛋白質、創薬のターゲット蛋白質（痛み；P2X4分子など）などです。立体構造を基盤として、病気の原因の制御分子（薬）の探索も行っています。

2. 生理活性蛋白質の高機能化

本邦でも21世紀になり、本格的に蛋白質医薬品が難治性疾患の治療に用いられるようになりました。世界中で650以上の抗体医薬品及びその類似品が臨床試験中ですから、暫くは抗体医薬品が市場を席巻する時代が続くことが予想されます。抗体医薬品は病気の治療について一定の効果があることが認知されましたが、一方でリスクに関する報告も散見されます。本分野では、抗体医薬品のリスクを回避するための基礎研究、バイオベクター生理活性蛋白質や有用酵素創製に向けたプロテインエンジニアリングを実施しています。

3. 蛋白質の凝集・劣化機構の解明

生体内で合成された蛋白質は機能を持つ形に折りたたまれます。一方で蛋白質は凝集やアミロイド線維を形成します。これは“コンフォメーション病”（プリオン病など）の原因にもなります。そこで、折りたたみ機構や正しく折り畳まれない原因を蛋白質の構造を基盤として調べることで、病気の発症機構の解明や抑制方法の開発に取り組んでいます。また、蛋白質内に生じるアミノ酸残基の化学変化を検出し、それらの機構や蛋白質の構造や機能へ及ぼす影響を解析しています。



我々の研究室では、蛋白質を“モノ”でなく、個性をもったアミノ酸の集合体として捉えますので、蛋白質の物性をアミノ酸残基の単位（場合によっては原子レベルで）で考えます。生命現象は個々の素反応の集合ですが、個々の反応や相互作用を原子レベルで捉えるべく、基盤となる蛋白質の構造解析や機能解析を行うため、蛋白質をmg単位で調製する手技を学びます。また、各々の学生が取り扱う蛋白質はせいぜい数個ですが、研究発表会を定期的に実施し情報を共有することで、多くの蛋白質の物性について理解することができます。一方、蛋白質に生じる化学変化や構造変化が蛋白質の物性や病気と関係することが報告されていますので、蛋白質に生じるアミノ酸残基の化学変化について解析しています。

本分野名は2008年度に「免疫薬品学（1992年度開設）」から改称しました。1992年度以降「プロテインエンジニアリングに伴う不都合な免疫応答の調整」に関する研究を実施していますので、その知見を踏まえ、薬学領域に求められるプロテインエンジニアリングを積極的に推進しています。

[Research]

Our research group focuses on the basic study of function, structure and physical property of protein from a standpoint of Pharmaceutical Science as follows.

1. Analyses of protein structures and functions.
2. Protein Engineering for pharmaceutical sciences.
3. Analysis of protein folding or misfolding.

【代表論文】

1. Klein-Seetharaman J. *et al.* Long-range interactions within a non-native protein. *Science* 295, 1719-1722 (2002)
2. Mishima T *et al.* Residual structures in the acid-unfolded states of Vlamda6 proteins affect amyloid fibrillation. *J. Mol. Biol.* 392, 1033-1043 (2009)
3. Ohkuri *et al.* A Protein's conformational stability is an immunologically dominant factor: Evidence that free-energy barriers for protein unfolding limit the immunogenicity of foreign proteins. *J Immunol.* 185, 4199-205 (2010)
4. Ueda T. Next-generation optimized biotherapeutics -a review and preclinical study-. *BBA-Proteins and Proteomics* 1844, 2053-2057 (2014)
5. Takahashi, D. *et al.* An initiating protease with modular domains interacts with β -glucan recognition protein to trigger innate immune response in insects. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 112, 13856-13861 (2015).
6. Nakamura H. *et al.* Relationship between the magnitude of IgE production in mice and conformational stability of the house dust mite allergen, Der p 2. *BBA-General Subjects* 1860, 2279-2284 (2016)
7. Shiroishi M *et al.* Structure-function analyses of a stereotypic rheumatoid factor unravel the structural basis for germline-encoded antibody autoreactivity. *J Biol Chem.* 293, 7008-7016 (2018)
8. Takahashi, D. *et al.* Crystal structure and calcium - induced conformational changes of diacylglycerol kinase α EF - hand domains. *Protein Science*, 28, 694-706 (2019)
9. Abe Y. *et al.* Effect of O-glycosylation on amyloid fibril formation of the variable domain in the V λ 6 light chain mutant Wil. Int. *J. Biol. Macromol.* 166, 342-351 (2021)
10. Oyama K. *et al.* Abolition of aggregation of CH2 domain of human IgG1 when combining glycosylation and protein stabilization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 558, 114-119 (2021).

分野連絡先

植田 正 (Tadashi Ueda)
TEL : 092-642-6662
FAX : 092-642-6667
E-mail : ueda@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <http://meneki.phar.kyushu-u.ac.jp/Protein/TOP.html>

分子生物薬学分野

Molecular Biology

教授 片山 勉[理学博士]
Professor Tsutomu Katayama, Ph. D.
准教授 尾崎 省吾[博士(薬学)]
Associate Professor Shogo Ozaki, Ph. D.
助教 加生 和寿[博士(薬学)]
Assistant Professor Kazutoshi Kasho, Ph. D.



教授 片山 勉
Prof. Katayama



准教授 尾崎 省吾
Associate Prof. Ozaki



助教 加生 和寿
Assistant Prof. Kasho

細胞性生物が普遍的に必要とするシステム「染色体 DNA 複製」の制御機構における共通原理解明を目指して

細胞増殖の過程では、ゲノム DNA の複製によって遺伝情報のコピーが作られ、それぞれ娘細胞に伝達される。この際、ゲノム複製は、特定の時期に、ただ1回だけ起こることによって、遺伝情報を正確に2倍化する。このゲノム複製の「1回性」は細胞性生物に共通かつ必須の制御システムであり、もしこれが欠損すると、複製コピーの不足や過剰が生じる。このような分子病態は、染色体異常や細胞増殖阻害などを誘起する。そこで、1回性複製を維持制御する分子機構の解明は生物学的にも基礎医学的にも重要なものとなっている。

本研究室では、主として、①複製開始複合体の構造と分子機構、②1回性複製を維持制御する分子機構、③染色体 DNA 複製と分配、あるいは、細胞分裂との共役機構、および、④細胞周期プロセスにおいて複製開始反応が適時的に起こるよう制御する分子機構等の解明を進めている。これらの研究のため、分子遺伝学、分子生物学、生化学、構造生物学、生物情報科学的解析手法をもちいた多角的かつ総合的アプローチを展開している。

研究内容トピックス

ゲノム複製システムは進化過程で高度に保存されているので、我々はモデル系として大腸菌、高度好熱菌、有柄細菌（カウロバクター）を主な研究対象としている。大腸菌を用いる最大のメリットの1つは試験管内でミニ染色体の複製系を再構成できることにある。

大腸菌の染色体 DNA 複製の開始反応は DnaA と呼ばれるタンパク質によって行われる。DnaA タンパク質は ATP または ADP と安定な複合体を形成する。複製開始複合体は、複製開始領域 DNA と ATP-DnaA が形成する高度な複合体である。この複合体の全体構造の解析はこれまで困難だったが、近年、我々は詳細な解析に成功し、新たな分子機構を解明した。この結果に基づき新たな全体構造のモデルを提案している（図1）。

複製開始反応の最終段階は、DNA 合成酵素を DNA 上に結合させることである。我々は、DNA 合成酵素が DNA に結合すると、DnaA タンパク質を不活性化することを見出した。すなわち、開始反応遂行後の ATP 結合型 DnaA タンパク質が、ATP の加水分解を引き起こし、不活性な ADP 型 DnaA に変換するのである（図2）。

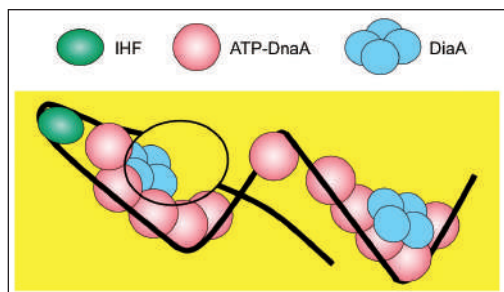


図1 複製開始の分子機構 Fig.1 Complex for replication initiation
11個のATP-DnaA（赤丸）が開始領域DNA（黒線）に結合する。我々が見出したDnaA タンパク質は複合体形成を助ける。IHf タンパク質はDNA を鋭く曲げる。DNA が一部1本鎖化しATP-DnaA に結合する。同時にATP-DnaAはDNA合成酵素等を1本鎖DNAに導く。

これを言い換えると、複製開始因子は DNA 複製によるフィードバック制御を受ける、といえる。これにより1回のみの複製開始反応が保証される。我々の発見から数年遅れて、真核生物でも、同様な制御系が解明されている。このような制御系は生物界の共通原理の1つと思われる。

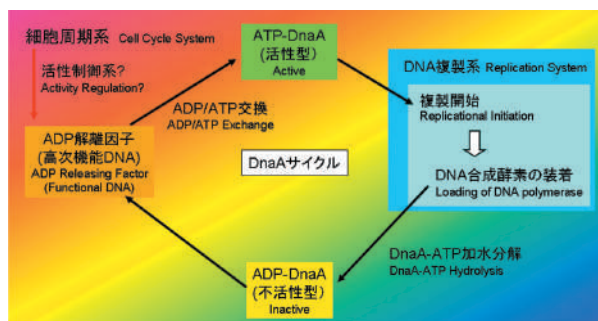


図2 DnaA 機能制御システム Fig.2 Systems for DnaA Regulation

加えて、最近、我々は、ADP-DnaA を再活性化（リサイクル）して ATP-DnaA に変換する新規制御因子を発見した（図2）。これは特殊な機能性 DNA 因子であった。この因子の解析は、細胞増殖の機構解明やその制御薬剤の開発につながる。さらに有柄細菌の DNA 複製と分配の分子機構も解析している。

[Research]

In the cell cycle progression, chromosomal DNA is replicated only once at a specific time by the carefully controlled molecular switch for replicational initiation. If this regulation is interfered with, various cell defects occur, such as abnormal chromosomes, inhibition of cell division, and growth of abnormal cells. Thus, a study on this regulatory mechanism is of significance as a basis for the developments of antibiotics and anticancer drugs. We have shown that a protein (DnaA) initiating *E. coli* chromosomal replication is inactivated by timely and direct interaction with a subunit of chromosomal replicase (DNA polymerase III holoenzyme). This interaction depends on loading the subunit onto DNA. This conformational change occurs for the nucleotide-polymerizing action of the replicase after the initiation reaction by DnaA. Thus, during the cell cycle, the initiation protein is most likely inactivated just after initiation of chromosomal replication in this manner. We have termed this regulatory system RIDA (Regulatory inactivation of DnaA). Reactivation of DnaA will occur before the next round of the replication cycle. We are investigating the molecular mechanisms in this DnaA-activity cycle including timely inactivation and activation.

【代表論文】

- Katayama, T. et al., The initiator function of DnaA protein is negatively regulated by the sliding clamp of the *E. coli* chromosomal replicase, *Cell*, 94, 61-71 (1998)
- Keyamura, K. et al., The interaction of DnaA and DnaG regulates the replication cycle in *E. coli* by directly promoting ATP-DnaA-specific initiation complexes, *Genes Dev.*, 21, 2083-2099(2007)
- Fujimitsu, K., et al., Specific genomic sequences of *E. coli* promote replicational initiation by directly reactivating ADP-DnaA, *Genes Dev.*, 23(10),1221-1233 (2009)
- Katayama, T., et al., Regulation of the replication cycle : conserved and diverse regulatory systems for DnaA and *oriC*, *Nature Rev. Microbiol.*, 8(3): 163-170 (2010)
- Kasho K., and Katayama,T., DnaA-binding locus *datA* promotes DnaA-ATP hydrolysis to enable cell cycle-coordinated replication initiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110, 936-941 (2013)
- Sakiyama, Y., et al., Regulatory dynamics in the ternary DnaA complex for initiation of chromosomal replication in *Escherichia coli*, *Nucleic Acids Res.* 45, 12354-12373 (2017)

分野連絡先

片山 勉 (Tsutomu Katayama)
TEL : 092-642-6641
FAX : 092-642-6646
E-mail : katayama@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <http://bunsei.phar.kyushu-u.ac.jp/>

細胞生物薬学分野 Pharmaceutical Cell Biology

教授 田中 嘉孝[薬学博士]
Professor Yoshitaka Tanaka, Ph. D.
准教授 石井 祐次[薬学博士]
Associate Professor Yuji Ishii, Ph. D.
助教 廣田 有子[博士(薬学)]
Assistant Professor Yuko Hirota, Ph. D.
特任助教 藤本 景子[博士(薬学)]
Research Assistant Professor Keiko Fujimoto, Ph. D.



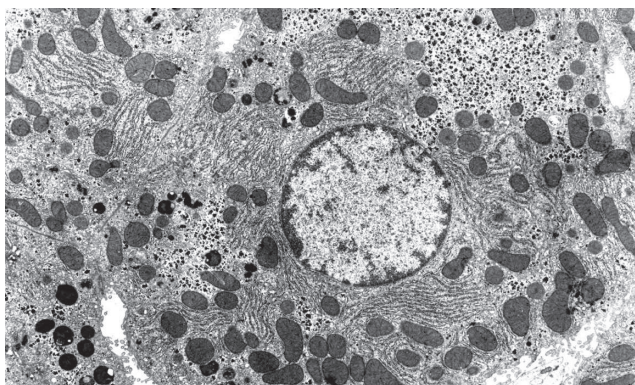
教授 田中 嘉孝 Prof. Tanaka 准教授 石井 祐次 Associate Prof. Ishii 助教 廣田 有子 Assistant Prof. Hirota 特任助教 藤本 景子 Research Assistant Prof. Fujimoto

【生体高分子代謝プロジェクト】

細胞の中には生体膜で囲まれた様々な細胞小器官(オルガネラ)が存在し、それぞれ独自の機能を有している。リソソームはその内部が酸性(～pH4.5)の環境を有するユニークなオルガネラであり、細胞内および外の生体高分子(タンパク質、脂質、損傷したオルガネラ、細菌、ウイルスなど)の分解に働いている。また、生じた分解産物はリソソームの外に運び出された後、新たな生体成分の合成に再利用されるため、リソソームは細胞内の代謝のバランスを厳密に制御することで、細胞の正常な機能発現と生存に大きく貢献している。このようなオルガネラ独自の機能は、そこに存在するタンパク質に依存するため、2つの研究課題を通してリソソーム機能を分子および細胞レベルで解明することを目指している。

- (1) **タンパク質のリソソーム局在化の分子制御機構**：細胞がどのようにして他のオルガネラタンパク質からリソソームタンパク質を見分け、リソソームへと正確に運ぶのかを解明する。
- (2) **新規リソソームタンパク質の同定**：リソソーム膜タンパク質を網羅的に解析し、新規リソソーム膜タンパク質の機能を細胞レベルで明らかにする。

このような研究を通して、リソソーム機能の異常により引き起こされる発がん、感染症、心不全、神経変性疾患およびメタボリックシンドロームなどの原因解明および新薬開発に繋がることを目指している。



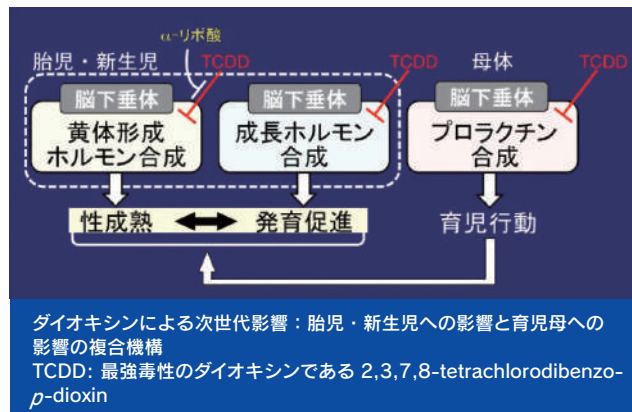
ラット肝細胞の電子顕微鏡写真

【内外環境応答・代謝酵素制御プロジェクト】

生命や健康を維持するためには、必須栄養素の摂取と適切な環境が保全されていなければならない。しかし、食品に健康障害性物質が混入する事例が多く知られており、環境の劣化の進行も危惧されている。私たちは、外来の有害化学物質の有害性の根拠、並びに有害性を消去しようとする生体応答を分子レベルで理解することを目標として研究を進めており、外来性有害因子から生命や健康を衛(まも)る薬学を目指している。

- (1) **ダイオキシン類の次世代への影響とその機構の解析**：環境汚染を介して食品に混入するダイオキシン類は動物に種々の障害を引き起こす。特に、妊娠動物の曝露によって児に生じる障害は、次世代の健全性を脅かし、より少量のダイオキシンによって発生することから問題が深刻である。私たちはこの障害の機構を解明し、その基盤上で問題の解決を目指して研究を進めている。
- (2) **薬物代謝酵素の機能的連携**：環境や食物に含まれる生体異物を含めて、薬物や毒物は体の中で代謝を受けて多くの場合不活性化される。この反応が進行するには薬物代謝酵素とい

う触媒が必要である。薬物代謝酵素には多くの種類があり、これまでは各々が独立して働くと考えられていたが、私たちは別種の酵素が結合して互いの働きを変化させることを発見した。この研究は薬物や毒物の代謝能・解毒能に関する個体差を考える際に極めて重要な知見を提供する可能性がある。



【Research】

Our laboratory focuses on two main themes; metabolism of biological macromolecules and chemical substances including environmental chemicals and drugs. Cells maintain homeostasis through synthesis and degradation of biological macromolecules such as proteins, lipids, oligosaccharides, and so on. Lysosomes are acidic organelles functioning the degradation of biological macromolecules, and dysfunction of lysosomes causes several kinds of diseases like cancer and neurodegeneration. Therefore, we tackle research to identify the protein machinery that regulates protein traffic to lysosomes (Project 2) in gene and protein level and to identify novel lysosomal membrane proteins (Project 1). We are also involved in the following toxicological areas: the molecular mechanism of dioxin toxicity (Project 1); and functional cooperation of phase I and II drug metabolizing enzymes (Project 2) in molecular and individual level. In the Project 1, our main interest is focused on the molecular mechanism underlying dioxin-produced disorders in next generations. In addition, we are trying to establish a new concept in the Project 2.

【代表論文】

1. A small GTPase, human Rab32, is required for the formation of autophagic vacuoles under basal conditions. (2009), *Cell. Mol. Life Sci.*, 66: 2913-2932, Y. Hirota and Y. Tanaka
2. Intracellular dynamics and fate of a humanized anti-Interleukin-6 receptor monoclonal antibody, Tocilizumab (TCZ). (2015), *Mol. Pharmacol.*, 88: 660-675, K. Fujimoto et al.
3. Investigation of the endoplasmic reticulum localization of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 with systematic deletion mutants. (2019), *Mol. Pharmacol.*, 95: 551-562, Y. Miyauchi et al.
4. The aryl hydrocarbon receptor is indispensable for dioxin-induced defects in sexually-dimorphic behaviors due to the reduction in fetal steroidogenesis of the pituitary-gonadal axis in rats. (2018), *Biochem. Pharmacol.*, 154: 213-221, Y. Hattori et al.
5. Elevation of endocannabinoids in the brain by synthetic cannabinoid JWH-018: mechanism and effect on learning and memory. (2019), *Sci. Rep.*, 9:9621, R.S. Li et al.

分野連絡先

田中 嘉孝 (Yoshitaka Tanaka)
TEL: 092-642-6618 FAX: 092-642-6619
E-mail: ytanaka@phar.kyushu-u.ac.jp
URL: <http://saisei.phar.kyushu-u.ac.jp/>
<http://eisei.phar.kyushu-u.ac.jp/>

生薬学分野

Pharmacognosy

教授 森元 聡 [薬学博士]
Professor Satoshi Morimoto, Ph. D.
准教授 坂元 政一 [博士(薬学)]
Associate Professor Seiichi Sakamoto, Ph. D.
助教 進藤 直哉 [博士(薬学)]
Assistant Professor Naoya Shindo, Ph. D.



教授 森元 聡
Prof. Morimoto



准教授 坂元 政一
Associate Prof. Sakamoto



助教 進藤 直哉
Assistant Prof. Shindo

1. 大麻成分の生合成に関する研究：

大麻の基原植物であるアサは、カンナビノイドとよばれるユニークな二次代謝産物を生産しています。当研究室では、各種カンナビノイドの生合成酵素に関する研究を行っており、これまで、THCA, CBDA 及びCBCAの生合成を触媒する酵素の精製やそれらの遺伝子クローニングに成功しています。また、さらに上流の生合成ステップを触媒する酵素群の遺伝子のクローニングも完了しています。現在、カンナビノイド合成酵素のX線結晶解析を試みており、THCA合成酵素に関しては、立体構造の解明に成功しています。このデータをもとに原子レベルでTHCA合成酵素反応のメカニズムを明らかにすることも検討しております。

2. 植物の生体防御システムに関する研究：

ケシ (図1) に含まれるモルヒネは鎮痛剤として末期がん患者の疼痛治療に使われています。モルヒネはアルカロイドとしては最初に単離された植物成分ですが、なぜケシがこのような化合物を生産しているのか、全く判っていませんでした。そこでモルヒネの代謝系を調べたところ、ケシが傷害を受けるとモルヒネが二量化し、そのものがペクチンに結合して細胞壁を強化し、細胞を守ることを解明しました。



図1 ケシ(左)とアヘンの分泌(右)

3. 免疫化学的分析手法を活用した薬効成分の分析法の開発：

低分子量の薬効成分を対象とした高感度分析法として独自に作製したモノクローナル抗体を活用した免疫化学的分析手法を開発しています。これら分析手法は、多検体同時分析可能な特性や簡便性などの特徴を有しており、生薬、薬用植物の薬効成分を指標とした次世代型の分析法と考えています。現在、有用性を高めるために、遺伝子工学的な手法など先端的な技術を取り入れることで手法の改良を進めています。

[Research]

1. Three enzymes (THCA-, CBDA-, CBCA-synthases) which catalyze biosynthesis of marijuana compounds (cannabinoids) were purified from Cannabis leaves, and their enzymatic properties were extensively investigated in our laboratory. We have now attempted molecular cloning, expression and crystallization of these synthases. Among them, we succeed in determination of the crystal structure of THCA synthase, and based on these data, the mechanism of THCA-synthase reaction has been examined.

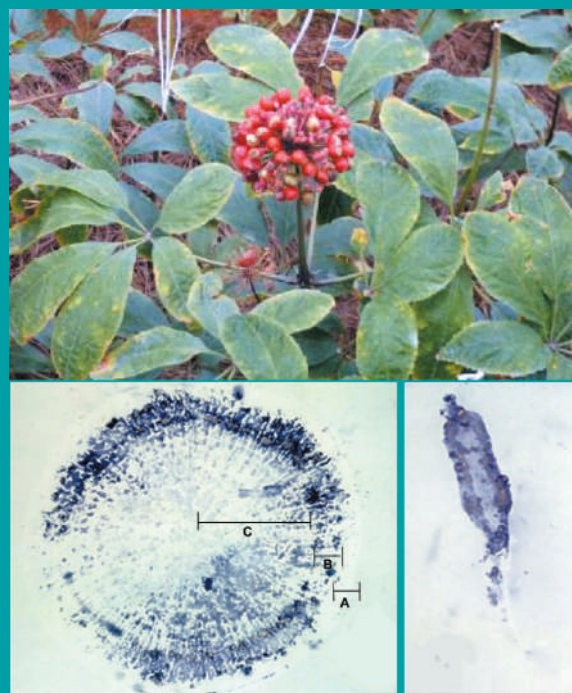


図2 ニンジン中薬効成分の免疫染色

2. We found that morphine is metabolized to bismorphine in response to stress in opium poppy. This bismorphine specifically binds to pectin in the cell wall of opium poppy, resulting in resistance to hydrolysis by pectinase.
3. We have developed immunochemical analyses for quantitative determination of natural products using monoclonal antibody, such as an enzyme-linked immunosorbent assay, immunochromatography and Eastern blotting. These were confirmed as a highly reliable methods with sufficient accuracy to be useful for quality control of crude drugs.

【代表論文】

1. Sakamoto S. et al., Magnetic particles-based enzyme immunoassay for rapid determination of secoiridoid glycoside, amarogentin (2019), *Talanta*, **194**, 731-736.
2. Shindo N. et al., Selective and reversible modification of kinase cysteines with chlorofluoroacetamides (2019), *Nat. Chem. Biol.*, **15**, 250-258.
3. Sakamoto S. et al., Sodium-periodate mediated harringtonine derivatives and their antiproliferative activity against HL-60 acute leukemia cells (2018), *J. Nat. Prod.*, **81**, 34-40.
4. Sakamoto S. et al., Sodium periodate-mediated conjugation of harringtonine enabling the production of a highly specific monoclonal antibody, and the development of a sensitive quantitative analysis method (2017), *Analyst*, **142**, 1140-1148.
5. Shoyama Y. et al., Structure and function of THCA synthase, the enzyme controlling the psychoactivity of Cannabis sativa (2012), *J. Mol. Biol.*, **423**, 96-105.

分野連絡先

森元 聡 (Satoshi Morimoto)
TEL/FAX : 092-642-6580
E-mail : morimoto@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <http://seigyo.phar.kyushu-u.ac.jp/>

医薬細胞生化学分野

Cellular Biochemistry

教授 藤田 雅俊[医学博士]

Professor Masatoshi Fujita, M.D., Ph.D.

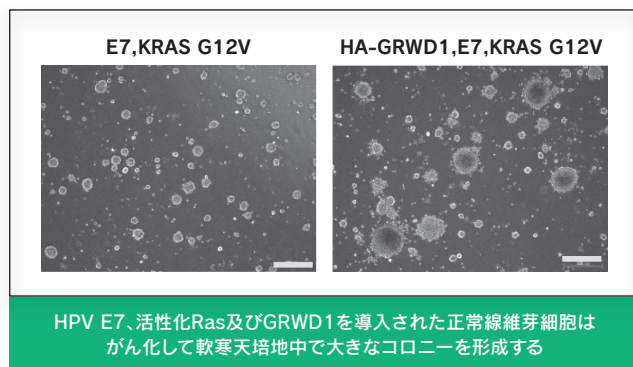
助教 杉本のぞみ[博士(理学)]

Assistant Professor Nozomi Sugimoto, Ph.D.

教授 藤田 雅俊
Prof. Fujita助教 杉本のぞみ
Assistant Prof. Sugimoto

当分野では、DNA複製・テロメア・チェックポイント・クロマチンなどの染色体機能制御の分子機構解明、その脱制御の染色体不安定性の誘導と発がんへの関与の研究、さらにはそれら制御機構の正常細胞とがん細胞の差異に着眼した分子標的抗がん剤の開発、という3つの研究テーマを中心に最先端の研究を行っています。

1. 染色体DNA複製開始の細胞周期制御の分子機構解明：遺伝情報の本体である染色体DNAは生命の本質である。DNAを正確に複製するために、極めて精巧なメカニズムを細胞は持っている。その精緻な分子機構の全容解明を、ORC、CDC6、Cdt1、MCM等の分子に焦点を当て行っている。これら精緻なメカニズムの破綻は発がんにつながる。実際に、Cdt1と関連する因子GRWD1が、新たながん遺伝子であることを最近発見した。



2. 複製開始制御分子の染色体末端テロメア恒常性維持への関与の解明：直線状である染色体の末端はDNAが切断された状態になっており、テロメアと呼ばれる特殊な構造で保護されている。このテロメア維持にも複製開始制御蛋白質が関与しており、その分子機構の解明を行っている。

3. ATR及びATMによる染色体ストレス応答分子機構の解明：我々の染色体は常に種々のストレスに曝されており、その解決が適切に行われないと染色体異常が誘発される。染色体ストレス応答において中心的なのがATM及びATRリシン酸化酵素である。しかしその制御メカニズムの詳細は未だ明らかでない。最新の解析から、複製開始制御蛋白質がここにも関与している可能性が浮かび上がって来ている。

4. クロマチン制御と複製／テロメア／染色体ストレス応答制御の連携の解明：DNAはヒストン分子に巻き取られることでコンパクトに収納されている（クロマチンという）。しかし、各種のDNA反応が起きる際には、このクロマチン構造は種々の巧かな制御を受ける。その制御メカニズムの解明を目指している。

5. MCM8-9阻害剤探索による新規抗がん剤開発：我々の研究グループは、DNA修復関連ヘリカーゼMCM8-9の抑制が、がん細胞選択的にプラチナ製剤／PARP阻害剤感受性を上昇させることを発見した。そこで、MCM8-9阻害剤の探索による有効な新規抗がん剤開発に取り組んでいる。

我々の研究室では“若い力”の参画を待っています。あなたも、生命の謎を解く知的興奮とヘルスサイエンスへの寄与を直に感じ取りに来て下さい。研究内容をわかりやすく説明したホームページも参照して下さい。

[Research]

We have been clarifying molecular mechanisms of chromosomal DNA regulations, deregulation of which would lead to chromosomal instability and eventually cancer. Now, we have been especially focusing on:

1. Functions and cell cycle regulations of DNA replication initiation proteins, ORC, CDC6, Cdt1, MCM, and related factors.
2. Involvement of the replication initiation proteins in telomere homeostasis.
3. Molecular mechanisms for ATM- and ATR-mediated cellular responses to chromosomal stress and involvement of the replication initiation proteins in such processes.
4. Relationship between chromatin regulations (by chromatin remodeler and histone chaperone) and replication/telomere/checkpoint regulations.
5. Development of MCM8-9 inhibitors as novel anti-neoplastic agents.

【代表論文】

1. Ishimoto R, Tsuzuki Y, Matsumura T, Kurashige S, Enokitani K, Narimatsu K, Higa M, Sugimoto N, Yoshida K, Fujita M. SLX4-XPF mediates DNA damage responses to replication stress induced by DNA-protein interactions. *J. Cell Biol.* 220: e202003148, 2021. (Featured in "Cancer Cell Biology 2021")
2. Morii I, Iwabuchi Y, Mori S, Suekuni M, Natsume T, Yoshida K, Sugimoto N, Kanemaki MT, Fujita M. Inhibiting the MCM8-9 complex selectively sensitizes cancer cells to cisplatin and olaparib. *Cancer Sci.* 110: 1044-1053, 2019. (Selected for "Issue Highlights" and "Cover Page")
3. Sugimoto N, Maehara K, Yoshida K, Ohkawa Y, Fujita M. Genome-wide analysis of spatiotemporal regulation of firing and dormant replication origins in human cells. *Nucleic Acids Res.* 46: 6683-6696, 2018.
4. Kayama K, Watanabe S, Takafuji T, Tsuji T, Hironaka K, Matsumoto M, Nakayama KI, Enari M, Kohno T, Shiraishi K, Kiyono T, Yoshida K, Sugimoto N, Fujita M. GRWD1 negatively regulates p53 via the RPL11-MDM2 pathway and promotes tumorigenesis. *EMBO Rep.* 18: 123-137, 2017.
5. Sugimoto N, Maehara K, Yoshida K, Yasukouchi S, Osano S, Watanabe S, Aizawa M, Yugawa T, Kiyono T, Kurumizaka H, Ohkawa Y, Fujita M. Cdt1-binding protein GRWD1 is a novel histone-binding protein that facilitates MCM loading through its influence on chromatin architecture. *Nucleic Acids Res.* 43: 5898-5911, 2015.
6. Nishimoto N, Watanabe M, Watanabe S, Sugimoto N, Yugawa T, Ikura T, Koivai O, Kiyono T, Fujita M. Heterocomplex formation by Arp4 and β -actin is involved in the integrity of the Brg1 chromatin remodeling complex. *J. Cell Sci.* 125: 3870-3882, 2012. (Selected for "In This Issue" and "Cover Page")
7. Sugimoto N, Yugawa T, Iizuka M, Kiyono T, Fujita M. Chromatin remodeler Sucrose Non-Fermenting 2 Homolog (SNF2H) is recruited onto DNA replication origins through interaction with Cdc10 protein-dependent transcript 1 (Cdt1) and promotes pre-replication complex formation. *J. Biol. Chem.* 286: 39200-39210, 2011.

分野連絡先

藤田 雅俊 (Masatoshi Fujita)

TEL/FAX : 092-642-6635

E-mail : mfujita@phar.kyushu-u.ac.jp

URL : <http://tansaku.phar.kyushu-u.ac.jp/saito/top.html>

天然物化学分野

Department of Natural Products Chemistry

准教授 宮本 智文[博士(薬学)]
Associate Professor Tomofumi Miyamoto, Ph.D.准教授 宮本 智文
Associate Prof. Miyamoto

自然界には未だ構造の解き明かされていない未知の化合物が無限に埋蔵されている。これら未知の化合物はバイオアッセイという特殊な道具を用い発掘し、各種分光機器を用いることでその素性を明らかにすることができる。ポストゲノムの新時代を迎えた現在でも、医療現場で用いられる医薬品の約6割は天然物由来の化合物であり、様々なバイオアッセイを駆使し、新しい化学構造や新規な生物活性を有する天然医薬シーズ探索は、今後、大学等の研究成果を基盤とする次世代創薬開発のビジネスモデルとして期待されている。天然物化学分野では以下に示す3つの研究テーマを中心に、新規医薬シーズ探索をおこなっている。

1) 血管・リンパ管新生阻害を標的とした新しい天然抗がん剤シーズ探索

がん間質を構築する細胞群は、好中球やマクロファージ、顆粒球、肥満細胞、リンパ球などの免疫に関連する細胞群以外にも繊維芽細胞や筋肉(壁)細胞など多くの種類の細胞ががん細胞と反応し、炎症性サイトカイン、ケモカイン、シクロオキシゲナーゼ2、血管/リンパ管新生関連因子、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)などのプロテアーゼ、転写因子などの発現を亢進し、がん細胞と間質は互いに活性化しながら、間葉細胞系への転換や、血管/リンパ管新生など悪性進展への都合のよい間質と微小環境を構築し、浸潤・転移を繰り返し悪性進展する。我々は生薬・薬用植物、海洋無脊椎動物を対象に、リンパ管新生阻害を標的に医薬シーズ探索を行っている。

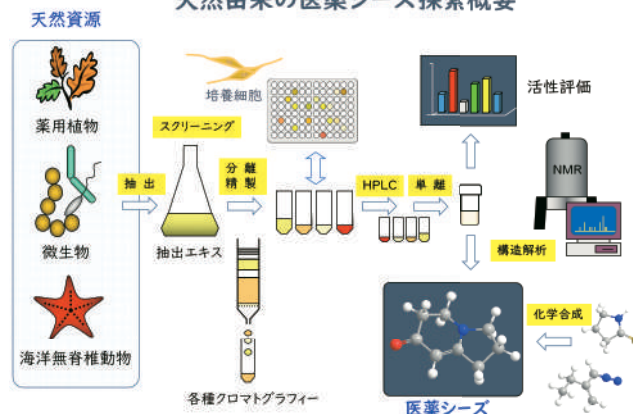
2) 自然免疫受容体を活性化するPAMPs, DAMPsの構造と機能解析

PAMPs (pathogen-associated molecular pattern molecules) はバクテリアや真菌など病原性微生物により放出され、宿主の免疫反応を引き起こす分子であり、DAMPs (damage-associated molecular pattern molecules) は、組織の損傷やアポトーシスなどの細胞死により放出される分子である。PAMPsやDAMPsは、自然免疫系、獲得免疫系を司る細胞膜のPRPs (pattern recognition receptors) を活性化し、宿主に一連の免疫反応、炎症反応を惹起する。自然免疫受容体の1つであるMincle (macrophage inducible C-type lectin) は結核菌特有の糖脂質TDM (trehalose 6,6'-dimycolate) を認識し、結核菌の感染を感知し、宿主の免疫を活性化する。現在、大阪大学微生物病研究所、山崎晶教授をはじめ、外部研究機関と自然免疫受容体を認識する様々なPAMPsやDAMPsの単離・精製と構造解析に関する共同研究を行っている。

3) 天然物化学を基盤とするケミカルエコロジー研究

ケミカルエコロジー(化学生態学)と生物間相互に作用するフェロモンやアレロパシーに関与するケミカルシグナルを探索し、そのメカニズムを解析する研究である。天然物化学分野では、アスバラガスや海洋無脊椎動物のウミウシのアレロケミカルの構造と機能解析を行っている。

天然由来の医薬シーズ探索概要



[Research]

In nature, there are vast amounts of unknown compounds are buried. These unknown compounds can be discovered using a special tool called bioassay, and their structures can be revealed by using various spectroscopic instruments. Even in the new era of post-genome, about 60% of medicines used in medical field are compounds derived from natural products. Discovery of new chemical structures and novel biological activities is expected as a business model for next-generation drug development based on research results of universities. In the field of natural products chemistry, the following three research themes are conducted.

- 1) Search for new medicinal seeds from natural resources using target-based screening.
- 2) Structure and function of PAMPs and DAMPs which activate innate immune systems
- 3) Chemical ecology based on the natural products

【代表論文】

- 1) Van Huy, L., Tanaka, C., Imai, T., Yamasaki, S., Miyamoto, T., 2019, Synthesis of 12-O-mono- and diglycosyl-oxyesterates, a new class of agonists for the C-type lectin receptor Mincle, *ACS Med. Chem. Lett.*, 10, 44-49.
- 2) Shirouzu, T., Watari, K., Ono, M., Koizumi, K., Saiki, I., Tanaka, C., van Soest, R. W. M., Miyamoto, T., 2013, Structure, Synthesis, and Biological Activity of a C-20 Bisacetylenic Alcohol from a Marine Sponge *Callyspongia* sp., *J. Nat. Prod.*, 76, 1337-1342.
- 3) Ishikawa, T., Miyamoto, T., Yamasaki, S. et al., 2013, Identification of Distinct Ligands for the C-type Lectin Receptors Mincle and Dectin-2 in the Pathogenic Fungus *Malassezia*, *Cell Host & Microbe.*, 13, 477-488.

分野連絡先

宮本 智文 (Tomofumi Miyamoto)
TEL : 092-642-6636
E-mail : miyamoto@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <http://npchem.phar.kyushu-u.ac.jp/>

＜連携講座＞ 薬物送達システム学分野 Drug Delivery System

教授 道中 康也[工学博士]
Professor Yasunari Michinaka, Ph.D.
准教授 小島 宏行[博士(薬学)]
Associate Professor Hiroyuki Kojima, Ph.D.
准教授 兵頭 健治[博士(薬学)]
Associate Professor Kenji Hyodo, Ph.D.



教授 道中 康也
Prof. Michinaka



准教授 小島 宏行
Associate Prof. Kojima



准教授 兵頭 健治
Associate Prof. Hyodo

あらゆる薬物は期待する主薬理活性とともに、薬物治療の弊害となる毒性を併せ持ちます。そのような薬物にある種の衣を着せて、「必要な場所」に「必要な量」を「必要な時間」だけ作用させる、すなわち薬物の持つポテンシャルを最大限に発揮させるための理想的な体内動態に制御して、その有効性、安全性、使用性を向上させる技術・システムのことを薬物送達システム(DDS: Drug Delivery System)といいます。DDS技術は、今では創薬のための重要なツールの一つになっており、既に多くのDDS医薬品が創製されて世界の医療に貢献しています。

下図に示すように、DDSには大きく分けて、a) 放出制御型DDS、b) ターゲティング型DDS、c) 吸収改善型(投与経路の変更も含む)DDSがあります。有効性、安全性、使用性の向上という医学的観点ばかりでなく、自社製品のライフサイクルマネジメント(LCM: Life Cycle Management)、他社製品との差別化、Drug Repositioningという企業の観点からも、DDSは重要な技術になっており、患者様にとっても企業にとっても大きな恩恵をもたらします。特に近年、新規化合物の創出が困難になっている状況では、その重要性はますます高まっています。

本連携講座では、経口剤DDS(小島宏行が担当)、注射剤DDS(兵頭健治が担当)、外用剤DDS(道中康也が担当)についてそれぞれ解説し、併せて、DDS医薬品特有のレギュレーションとの関係や製品開発を進める上での課題、大学の研究と企業の研究の違いなどについても触れる予定です。

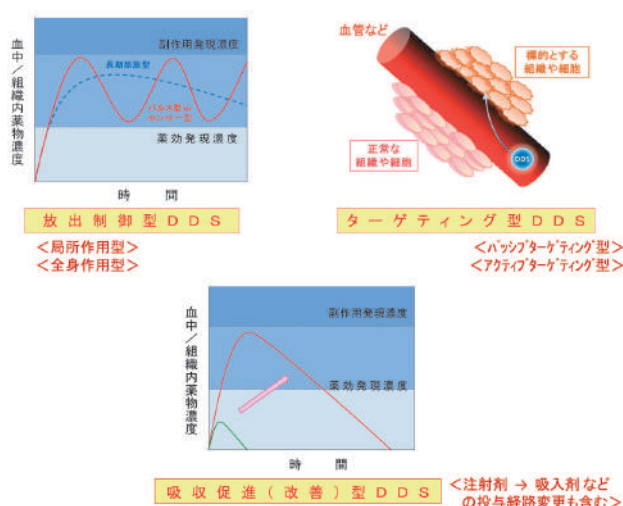


図 DDS (Drug Delivery System) の種類

[Research]

DDS (drug delivery system) is a technology to control the biodistribution of the drug which has therapeutic effect and toxic effect simultaneously, and can increase its therapeutic effect, decrease its side effect and improve its usability. DDS has been recognized as one of the major technologies for drug development, and there are a significant number of DDS drug products commercially available now. DDS can be classified into a) controlled release DDS, b) targeting DDS, and c) absorption improvement DDS. DDS technology has become more and more important not only for the patients but also for the pharmaceutical companies from the viewpoints of therapeutic efficacy, LCM (life cycle management), differentiation of a product, drug repositioning, etc.

*This laboratory is a cooperation program between Kyushu university and pharmaceutical industries, and does not have own research facilities and students. Therefore we are not recruiting any post-docs and graduate students.

【代表論文】

- 高江 誓詞, 小島 宏行, 箱守 正志, 欧米における小児医薬品の開発計画—製剤設計からの視点, Pharm Tech Japan, 34, 169-173 (2018)
- S. Yamaguchi Ikeuchi, A.Kambayashi, H. Kojima, N. Oku and T. Asai, Predictions of oral pharmacokinetics and food effect of gabapentin enacarbil extended-release tablet using biorelevant dissolution tests, Biol. Pharm. Bull., 41, 1708-1715 (2018)
- Hyodo K, et al., Development of Liposomal Anticancer Drugs, Biol. Pharm. Bull., 36(5), 703-707 (2013)
- 兵頭健治, 浅野 誠, 山本 栄一, 菊池 寛, 癌腫モデルマウスの落とし穴, Drug Delivery System, 32(5), 402-410 (2017)
- 大河原 賢一, 浅井 知浩, 兵頭 健治, 菊池 寛, EPR効果に影響を及ぼす因子の体系化に向けて, Drug Delivery System, 33(2), 105-114 (2018)
- Y. Michinaka and S. Mitragotri, Delivery of polymeric particles into skin using needle-free liquid jet injectors, J. Control. Release, 153, 249-254 (2011)
- 道中康也, 寺原孝明, 次世代型製剤の製剤技術: 経皮吸収型過活動膀胱治療剤「ネオキシテープ73.5mg」の開発, Pharm Tech Japan, 30(7), 1217-1220 (2014)
- Y. Michinaka, Dermal Patches, Plasters, and Cataplasms, In: Skin Permeation and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical Compounds, Chapter 10, Springer, pp121-135

分野連絡先

道中康也 (Yasunari Michinaka) [久光製薬株式会社]
E-mail : Yasunari_Michinaka@hisamitsu.co.jp

<協力講座>

臨床薬物治療学分野

Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics

教授 家入 一郎[薬学博士]

Professor Ichiro Ieiri, Ph.D.

准教授 江頭 伸昭[博士(薬学)]

Associate Professor Nobuaki Egashira, Ph. D.

教授 家入 一郎
Prof. Ieiri准教授 江頭 伸昭
Associate Prof. Egashira

当分野は九州大学病院薬剤部の協力講座です。馬出地区の病院薬剤部は100名超の大所帯です。私たちは、医療現場における諸問題の解決や薬物による有害反応のメカニズム解明を通じて、医薬品の適正使用法確立を目指しています。研究成果は、良質な薬物治療の実践に貢献することを念頭に、学会や論文等での公表に留まらず、薬剤師を含む医療スタッフにも積極的にフィードバックされます。

当分野で取り組んでいる研究内容について以下に簡単に紹介します。

1. 薬効・毒性のバイオマーカー探索と臨床応用

腎臓には血液を濾過して、その濾液からの必須物質の再吸収や不要物質の尿中排泄、尿の濃縮など様々な役割を担っています。我々はラットやヒトの腎組織を用いた網羅的な遺伝子発現解析から、新しい薬物性腎障害の分子生物学的指標(バイオマーカー)として期待される分子をいくつか同定しました。現在、診療各科との共同研究により、見出された分子の臨床的有用性の解明を行っています。

2. 薬物毒性の発現機序解明と対策法確立

薬物性腎障害は、診断や治療のために使用される医薬品により生じる急性腎障害(AKI)です。当分野では、発現頻度の高い抗がん薬や抗菌薬等に着目し、培養細胞や実験動物を用いたAKI評価モデルにより、AKI発現機序解明や有効な予防策確立を目指しています。

いくつかの抗がん薬は、副作用として末梢神経障害を引き起こしますが、有効な対策法は未確立です。当分野では、抗がん薬誘発末梢神経障害評価モデルラットを作製し、発現機序解明や対策法確立に関する研究を行っています。これまでに、オキサリプラチンやパクリタキセルによりラットに引き起こされる末梢神経障害に対して、鎮痛薬のノイロトロピンが保護効果を示すことを見出しました。

3. PGxと個別化投与設計法の確立

カルシニューリン阻害薬、mTOR阻害薬、代謝拮抗薬等様々な作用機序を有する薬物が臓器移植後の拒絶反応抑制薬、自己免疫性疾患の治療薬として用いられています。私たちは、一般的な臨床情報だけでなくファーマコゲノミクス(PGx)情報も組み込んだ個別化免疫抑制療法の確立を目指し研究を進めています。

4. 薬物治療における変動要因の解明

諸臓器における生体膜透過過程は、医薬品の体内動態を制御する重要なメカニズムとされています。当分野ではイオン性薬物などを能動的に輸送する膜蛋白(薬物トランスポーター)の生理機能に着目して、薬物間相互作用や副作用発現における薬物トランスポーターの役割を明らかにし、発現調節を含めた対策の確立を目指しています。

5. 母集団薬物動態/薬効動態解析による医薬品適正化使用

臨床や臨床試験で得られる薬物血中濃度、検査値、効果や副作用を評価するバイオマーカーを用い、母集団動態薬物動態/薬効動態解析(NONMEMなど)を行うことで、集団での薬物動態の把握、効果や副作用の予測が可能となります。さらに、モデルを組み込んだMBMA(model based meta analysis)へ展開することで、望ましい併用薬の選定などに時間の要因を取り込んだ解析が可能となります。多くの薬物に応用することで、適正使用の確立を進めています。

[Research]

The theme of the research stems mainly from a number of problems in clinical situations such as adverse reactions of drugs. The following preclinical and clinical studies are now in progress:

1. Urinary biomarkers of drug-induced AKI
2. Drug-induced AKI and peripheral neuropathy
3. Personalized immunosuppressive therapy
4. PK/PD/PGx and drug transporters
5. PPK/PD (e.g., MBMA) studies.

【代表論文】

- 1 Higuchi et al., Population pharmacokinetic analysis of phenytoin after intravenous administration of fosphenytoin in adult and elderly epileptic patients. *Ther Drug Monit*, 41 (5): 674-680 (2019).
- 2 Hirota et al., Clinical pharmacokinetics of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Pharmacokinet*, 58 (4): 403-420 (2019).
- 3 Inoue et al., Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a Model-Based Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 85 (2): 393-402 (2019).
- 4 Fujita et al., Identification of drug transporters contributing to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *J Neurochem*, 148 (3): 373-385 (2019).
- 5 Kashiwara et al., Effects of magnesium oxide on pharmacokinetics of L-dopa/carbidopa and assessment of pharmacodynamic changes by a Model-Based Simulation. *Eur J Clin Pharmacol*, 75 (3): 351-361 (2019).
- 6 Lee et al., Microdosing clinical study to clarify pharmacokinetic and pharmacogenetic characteristics of atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients. *Drug Metab Pharmacokinet*, 34 (6): 387-395 (2019).
- 7 Zhang et al., Donor CYP3A5 gene polymorphism alone cannot predict tacrolimus intrarenal concentration in renal transplant recipients. *Int J Mol Sci*, 21 (8): 2976 (2020).
- 8 Shigematsu et al., Neuroprotective effect of alogliptin on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in vivo and in vitro. *Sci Rep*, 10 (1): 6734 (2020).
- 9 Zhang et al., Recent topics on the mechanisms of immunosuppressive therapy-related neurotoxicities. *Int J Mol Sci*, 20 (13): 3210 (2019).
- 10 Yamamoto et al., New pharmacological effect of fulvestrant to prevent oxaliplatin-induced neurodegeneration and mechanical allodynia in rats. *Int J Cancer*, 145 (8): 2107-2113 (2019).
- 11 Nakamura et al., Influence of POR*28 polymorphisms on CYP3A5*3-associated variations in tacrolimus blood levels at an early stage after liver transplantation. *Int J Mol Sci*, 21 (7): 2287 (2020).
- 12 Kurata et al., Differences in theophylline clearance between patients with chronic hepatitis and those with liver cirrhosis. *Ther Drug Monit*, 42(6):829-834 (2020).
- 13 Ishida et al., Risk factors for gemcitabine-induced vascular pain in patients with pancreatic cancer. *Ann Pharmacother*, 55(6):738-744 (2021).
- 14 Takechi et al., Effect of Genetic Polymorphisms of Human SLC22A3 in the 5'-flanking Region on OCT3 Expression and Sebum Levels in Human Skin. *J Dermatol Sci*, 101(1):4-13 (2021).

分野連絡先

家入 一郎 (Ichiro Ieiri)

TEL: 092-642-5918

FAX: 092-642-5937

E-mail: ieiri@phar.kyushu-u.ac.jp

生命物理化学分野

Physical Chemistry for Life Science

教授 山田 健一[博士(薬学)]
Professor Ken-ichi Yamada, Ph. D.
助教 森本 和志[博士(薬学)]
Assistant Professor Kazushi Morimoto, Ph. D.
助教 松岡 悠太[博士(薬学)]
Assistant Professor Yuta Matsuoka, Ph. D.



教授 山田 健一
Prof. Yamada



助教 森本 和志
Assistant Prof. Morimoto



助教 松岡 悠太
Assistant Prof. Matsuoka

脂質は、エネルギー産生やシグナル伝達など多くの生理機能を有します。一方で、アラキドン酸などの不飽和脂肪酸は活性酸素などにより容易に酸化され酸化脂質を生じます。近年、これら酸化脂質が様々な疾患や炎症反応、細胞死に関与することが報告され始めました。例えば、過酸化脂質が新しい細胞死フェロトーシスに、また酸化代謝産物であるエポキシ化 ω 3脂肪酸がアレルギーに、さらに脂質酸化代謝産物であるアルデヒド体が蛋白質と複合体を形成し血管新生に、などです。また、多くの疾患、例えば、失明の原因である加齢黄斑変性疾患に酸化脂質が関与することも報告されています。このように、酸化脂質が炎症反応や疾患発症・進展に密接に関与することが報告されつつありますが、これまでにないターゲット分子であるために、適切な検出技術、あるいは解析手法などが制限されていました。

そこで、本研究室では、酸化脂質と疾患との関わりを明確にし、創薬研究を目指し、以下、3点を研究項目として、日々実験を進めています。

1) 酸化脂質をターゲットとした創薬基盤研究

我々は、創薬基盤研究のために新たに化合物スクリーニング系を構築し（特許取得済）、既承認薬や薬用植物などから創薬候補化合物の探索に成功しました。現在、様々な疾患モデルに適用しその効果を評価しています。例えば、網膜障害、血管性認知症、肺がん、NASH、などです。

2) 酸化脂質代謝産物の検出・構造解析・可視化

我々は酸化脂質の生成における連鎖反応中間体である脂質ラジカルの検出・構造解析、並びに代謝物である過酸化脂質などの検出・構造解析手法を開発し、数百種類（うち新規物質数百種類含）の化合物の解析に成功しました。またその質量イメージングにも成功しています。現在、上記疾患モデルや臨床サンプルでの検討を開始しました。

3) 酸化脂質が疾患発症にどのように関わっているかメカニズム研究

では、酸化脂質は炎症や細胞死にどのように関わっているのでしょうか？例えば、我々は、新規細胞死フェロトーシスの産生部

位の可視化、そして細胞死メカニズムの解析を進め、あるターゲット分子を新たに見出しています。

私達は、これら酸化脂質をターゲットとし、特に加齢性疾患との関わりを明確にすること、そして創薬基盤研究・バイオマーカー探索という新たな観点からの研究を通して、人々の健康維持に貢献することを目指しています。

[Research]

Lipids and their metabolites are easily oxidized in chain reactions initiated by lipid radicals, forming lipid peroxidation products including the electrophiles 4-hydroxynonenal and malondialdehyde. These products can bind cellular macromolecules, causing inflammation, apoptosis and other damage. Methods to detect and neutralize the initiating radicals/oxidized lipids would provide insights into disease mechanisms and new therapeutic approaches. In our laboratory, several research projects are in progress:

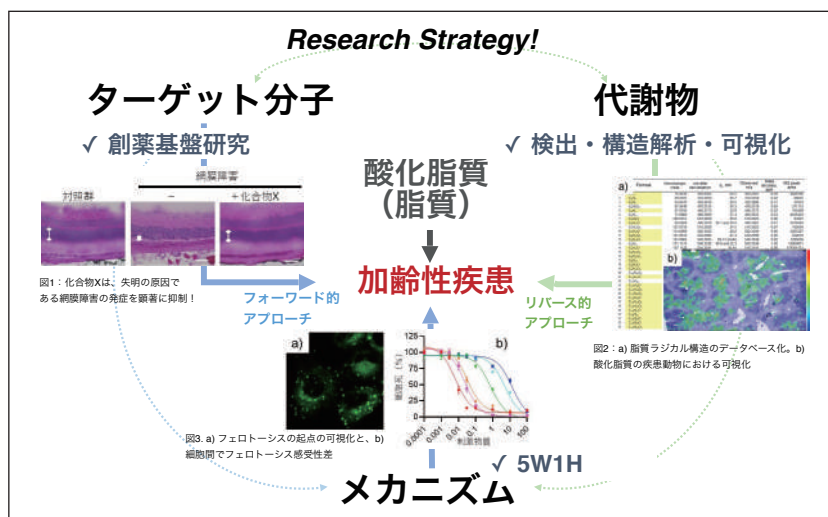
1. Drug discovery research targeting oxidized lipids
2. Detection, structural analysis, and visualization of oxidized lipids
3. Mechanism of how oxidized lipids are involved in disease development

【代表論文】

1. Matsuoka Y, Izumi Y, Takahashi M, Bamba T, Yamada KI, Method for Structural Determination of Lipid-Derived Radicals, *Anal Chem.* 92:6993-7002, 2020.
2. Saito K, Matsuoka Y, Yamada KI, Reaction targets of antioxidants in azo-initiator or lipid hydroperoxide induced lipid peroxidation, *Free Radic Res.* 26:1-23, 2020
3. Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, Deguchi H, Ikeda S, Okabe K, Ishikita A, Matsushima S, Koumura T, Yamada KI, Imai H, Tsutsui H. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. *JCI Insight.* 5(9):e132747, 2020
4. Mishima E, Sato E, Ito J, Yamada KI, Suzuki C, Oikawa Y, Matsuhashi T, Kikuchi K, Toyohara T, Suzuki T, Ito S, Nakagawa K, Abe T. Drugs Repurposed as Antiferroptosis Agents Suppress Organ Damage, Including AKI, by Functioning as Lipid Peroxyl Radical Scavengers. *J Am Soc Nephrol.* 31(2):280-296, 2019.
5. Ishida Y, Okamoto Y, Matsuoka Y, Tada A, Janprasit J, Yamato M, Morales NP, Yamada K. Detection and inhibition of lipid-derived radicals in low-density lipoprotein. *Free Radic Biol Med.* 113:487-493, 2017.
6. Enoki M, Shinto S, Matsuoka Y, Otsuka A, Kaidzu S, Tanito M, Shibata T, Uchida K, Ohira A, Yamato M, Yamada KI. Lipid radicals cause light-induced retinal degeneration. *Chem Commun.* 53:10922-1925, 2017.
7. Yamada K, Mito F, Matsuoka Y, Ide S, Shikimachi K, Fujiki A, Kusakabe D, Ishida Y, Enoki M, Tada A, Ariyoshi M, Yamasaki T, Yamato M. Fluorescence probes to detect lipid-derived radicals. *Nat Chem Biol.* 12:608-613, 2016.

分野連絡先

山田 健一 (Ken-ichi Yamada)
Tel : 092-642-6624
FAX : 092-642-6626
E-mail : kenyamada@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <http://bukka.phar.kyushu-u.ac.jp>



システム創薬学分野

Medicinal Science

助教 田畑 香織 [博士(薬学)]
Assistant Professor Kaori Tabata, Ph. D.



助教 田畑 香織
Assistant Prof. Tabata

システム創薬学分野は2010年に設置された研究室です。本分野では、学内外の研究室と共同研究を進めながら、植物の発達のメカニズムに関する研究、植物由来のタンパク質の構造機能解析、創薬を目指したトランスレーショナルリサーチを行っています。具体的には下記の研究テーマを進めています。

1. 植物ホルモン間のクロストーク機構に関する研究

植物の体内では、植物ホルモンという低分子化合物が合成されており、植物の成長や花を咲かせるのに重要な役割を担っています。最近では植物ホルモン間で互いにその生理機能の調節を行っていることが明らかとなっており、その相互作用のメカニズムに注目が集まっています。

当研究室では、その中でも特に重要な働きを持つサイトカイニンとオーキシンのクロストークに関して研究を進めています。サイトカイニン応答因子がオーキシンの輸送に関わるPINのプロモーター領域に結合することが明らかとなっていますが、それがどのように植物の発達に影響を及ぼすのかについて調べています。

2. トロパン骨格の生合成に関与する酵素の構造機能研究

ナス科植物であるダツラやハシリドコロにはトロパン骨格を持つ薬理学的に重要な化合物が含まれています。中でもアトロピンやスコポラミンは抗コリン作用を示し、散瞳や鎮痛薬として用いられています。これらの化合物はオルニチンより合成されることが分かっていますが、トロピノンを合成するステップに関与する酵素はまだ同定されていません。

そこで、当研究室ではこの反応に関与すると考えられるポリケタイド合成酵素に着目して、構造や機能について研究を行っています。この酵素の変異体を調製することで天然にはない新規な薬理作用をもつ化合物が得られるのではないかと期待しています。

[Research]

1. In planta, small molecule compounds called the plant hormone are synthesized and have important roles for plant growth and flowering. It is revealed that plant hormones regulate the physiological function each other, and many studies on mechanism of the plant hormones interaction are conducted recently.

In our laboratory, we study about crosstalk between cytokinin and auxin that have particularly important role in planta. It is revealed that cytokinin response factors bind to the promoter region of PIN which regulates auxin transportation, so we study how it influences on the development of the plant.

2. Various important pharmacological compounds such as atropine and scopolamine are synthesized in *Scopolia japonica* and *Datura metel*. These compounds are synthesized using ornithine as a starting material, however, it is unclear which enzyme catalyzes the tropinone synthesis reaction. Hence, in the present study we aimed to identify function and structure of novel polyketide synthase from *S. japonica* and *D. metel*.

We expect that non-natural compounds with novel pharmacologic effects may be provided by mutant enzyme.

[代表論文]

- [1] Salaneka Y, Verstraeten I, Löffke C, Tabata K, Naramoto S, Glanc M and Friml J.
Gibberellin DELLA signaling targets the retromer complex to redirect protein trafficking to the plasma membrane. Proc Natl Acad Sci USA. (2018) 115(14), 3716-21
- [2] Ono K, Suzuki H, Higa M, Tabata K, Sawada M.
Glutamate release from astrocyte cell-line GL261 via alterations in the intracellular ion environment. J Neural Transm. (2014) 121(3), 245-57
- [3] Limsuwanchote S, Wungsintaweekul J, Yusakul G, Han JY, Sasaki-Tabata K, et al.
Preparation of a Monoclonal Antibody against Notoginsenoside R1, a Distinctive Saponin from Panax notoginseng, and Its Application to Indirect Competitive ELISA. Planta Med. (2014) 80(4), 337-42
- [4] Paudel MK, Shirota O, Sasaki-Tabata K, Tanaka H, Sekita S, Morimoto S.
Development of an enzyme immunoassay using a monoclonal antibody against the psychoactive diterpenoid salvinorin A. J. Nat. Prod. (2013) 76(9), 1654-60
- [5] Chao Z, Tan M, Paudel MK, Sakamoto S, Ma L, Sasaki-Tabata K, et al.
Development of an indirect competitive enzyme-linked immunosorbent assay (icELISA) using highly specific monoclonal antibody against paclitaxel. J. Nat. Med. (2013) 67(3), 512-8

分野連絡先

田畑 香織 (Kaori Tabata)
Tel & Fax: 092-642-6563
E-mail: tabata@phar.kyushu-u.ac.jp

創薬育薬産学官連携分野 Drug Discovery and Evolution

教授 濱瀬 健司[博士(薬学)]
Professor Kenji Hamase, Ph. D.
助教 秋田 健行[博士(理学)]
Assistant Professor Takeyuki Akita, Ph. D.
助教 中国 学[博士(薬学)]
Assistant Professor Manabu Nakazono, Ph.D.
助教 石井 千晴[博士(創薬科学)]
Assistant Professor Chiharu Ishii, Ph. D.

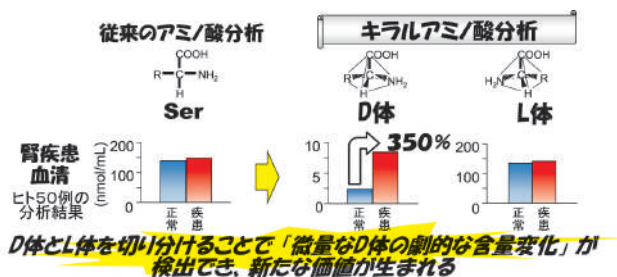


教授 濱瀬 健司 Prof. Hamase 助教 秋田 健行 Assistant Prof. Akita 助教 中国 学 Assistant Prof. Nakazono 助教 石井 千晴 Assistant Prof. Ishii

創薬育薬産学官連携分野では、世界で私達のみが実現できる微量分析法の開発を通して新しい研究領域を開拓し、キラルアミノ酸等を切り口とする創薬・育薬の展開や早期診断法の開発を行っています。また、これらの分析法を利用する産学官連携研究により、機能性食品や飲料、化粧品を開発するなど幅広い研究を行っています。

1. キラルアミノ酸メタボロミクスによる新しい創薬と早期診断

アミノ酸にはD体とL体の鏡像異性体が存在しますが、我々の体内にはL体しか存在しないと長い間考えられていました。しかし、近年、分析技術の進歩とともに様々なD-アミノ酸が発見され、新しい創薬のリード化合物や病気のマーカーになると期待されています。我々は世界で唯一、D体とL体を切り分けて全てのアミノ酸を解析できる技術を有しており(キラルアミノ酸メタボロミクス)、この技術を利用して新しい機能性D-アミノ酸の発見から創薬研究へと展開しています。また、腎疾患などを中心に、様々な疾病の早期診断技術も開発しています。



キラルアミノ酸メタボロミクスによる新たな疾患マーカーの発見

2. タンパク質の異性化に着目した老化関連疾患・アンチエイジング研究

タンパク質は、老化や疾病に伴って様々な構造変化・異性化を生じます。我々はこれまで困難とされていたタンパク質中における微量D-アミノ酸残基の生成をモニターできる分析法を開発しました。これを用いて老化・劣化に伴うタンパク質の異常を検出するとともに、様々な老化関連疾患との関連を解析し、アンチエイジング研究を展開しています。



加齢タンパク質中のD-アミノ酸分析

3. 新規高性能分析試薬・分離基材・分析機器の開発

高性能な分析法の開発と実用化は、全ての研究の質を向上させます。私達は、複雑な生体マトリクス中の微量キラルアミノ酸および関連化合物を高感度かつ正確に分析するため、新たな高感度分析試薬の開発を行っています。様々なキラル化合物を分離する高性能固定相やマイクロHPLC装置の開発なども行っています。

4. 新規機能性食品・飲料・化粧品などの開発

機能性D-アミノ酸の発見に伴い、新たな機能性食品や飲料、化粧品などの開発が可能となります。私達は産学官連携研究により、様々なプロダクトを世の中に送り出しています。



産学連携プロダクト

多次元HPLCシステム

[Research]

- 1) Drug discovery and diagnosis using chiral amino acid metabolomics**
Several D-amino acids are found in mammals including humans. We have established highly sensitive analytical methods for the chiral amino acid metabolomics studies and novel physiologically active D-amino acids and early diagnostic markers are screened.
- 2) Anti-aging research focusing on isomerization of proteins**
Analysis of D-amino acid residues in proteins is normally difficult due to the racemization during hydrolysis. We have established a novel method for the screening of D-amino acids in proteins, and anti-aging researches are carried out focusing on the isomerization of amino acids in proteins.
- 3) Development of analytical reagents, materials and instruments**
Development of high-performance analytical methods is the key to improve all researches. For the sensitive analysis of chiral amino acids and related compounds in complicated biological matrices, we design various analytical reagents, materials and instruments.
- 4) Development of novel functional foods, beverages and cosmetics including D-amino acids**
By the discovery of functional D-amino acids, novel functional foods, beverages and cosmetics could be designed. We have developed various products by the industrial - academic - government cooperation researches.

【代表論文】

1. Jumpei SASABE, Yurika MIYOSHI, Seth Rakoff-NAHOUM, Ting ZHANG, Masashi MITA, Brigid M. DAVIS, Kenji HAMASE, Matthew K. WALDOR, Interplay between microbial D-amino acids and host D-amino acid oxidase modifies murine mucosal defence and gut microbiota, *Nature Microbiology*, 1, 16125, (2016).
2. Tomonori KIMURA, Kenji HAMASE, Yurika MIYOSHI, Ryohei YAMAMOTO, Keiko YASUDA, Masashi MITA, Hiromi RAKUGI, Terumasa HAYASHI, Yoshitaka ISAKA, Chiral amino acid metabolomics for novel biomarker screening in the prognosis of chronic kidney disease, *Scientific Reports*, 6, 26137 (2016).
3. Chiharu ISHII, Takeyuki AKITA, Masashi MITA, Tomomi IDE, Kenji HAMASE, Development of an online two-dimensional high-performance liquid chromatographic system in combination with tandem mass spectrometric detection for enantiomeric analysis of free amino acids in human physiological fluid, *Journal of Chromatography A*, 1570, 91-98 (2018).
4. Aogu FURUSHO, Reiko KOGA, Takeyuki AKITA, Masashi MITA, Tomonori KIMURA, Kenji HAMASE, Three-dimensional high-performance liquid chromatographic determination of Asn, Ser, Ala, and Pro enantiomers in the plasma of patients with chronic kidney disease, *Analytical Chemistry*, 91, 11569-11575 (2019).
5. Chiharu ISHII, Aogu FURUSHO, Chin-Ling HSIEH, Kenji HAMASE, Multi-dimensional high-performance liquid chromatographic determination of chiral amino acids and related compounds in real world samples, *Chromatography*, 41, 1-17, (2020).

分野連絡先

濱瀬 健司 (Kenji Hamase)
TEL/FAX : 092-642-6598
E-mail : hamase@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <http://soyaku.phar.kyushu-u.ac.jp/>

創薬ケミカルバイオロジー分野

Medicinal Chemistry & Chemical Biology

教授 王子田彰夫[博士(薬学)]
Professor Akio Ojida, Ph. D.
助教 内之宮祥平[博士(工学)]
Assistant Professor Shohei Uchinomiya, Ph. D.



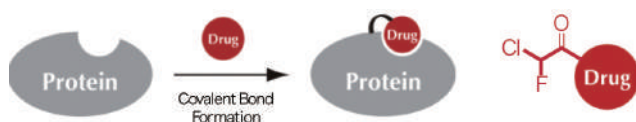
教授 王子田彰夫
Prof. Ojida



助教 内之宮祥平
Assistant Prof. Uchinomiya

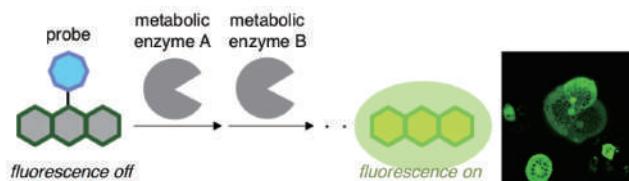
私たちの研究室では、タンパク質などの様々な生体分子の機能を解析あるいは制御するための新しい分子を自らデザインし、有機化学をはじめとするケミストリーの力を利用して“分子の機能”をクリエイトすることで生命現象を解明するケミカルバイオロジー研究および創薬化学研究を行っています。私たちは、1) コバレントドラッグ創薬研究、2) 代謝可視化用蛍光プローブ開発の2つプロジェクトを柱として、新しい生命現象の発見を通じて薬学の発展に貢献できるチャレンジングな研究を進めています。

1. コバレントドラッグ創薬



通常の薬剤は、標的となるタンパク質などの生体分子に対して可逆的な相互作用により結合し薬効を発揮しますが、私たちは、タンパク質の機能を共有結合形成により不可逆的に阻害するコバレントドラッグの開発を行っています。コバレントドラッグは強く持続する薬理活性を発揮する反面、他のタンパク質との非特異反応により副作用が生じる問題があるため、これまで開発が遅れてきました。私たちは有機化学の知識を活かして、コバレントドラッグに適した新しいタンパク質の有機化学を開拓しており、これまでにガン細胞で標的タンパク質と特異的に反応可能な新しいコバレントドラッグを報告してきました^{1), 2)}。今後もコバレントドラッグ開発のための創薬有機化学を発展させることで、ガンや感染症を標的とした安全性の高い新しいコバレントドラッグの創製を目指しています。

2. 代謝可視化蛍光プローブの開発



細胞内の様々な生体分子の機能を解析するためには、標的となる生体分子を感度よく検知し、その存在を光シグナルとして可視化する機能性蛍光プローブの開発が重要です。私たちの研究室では、これまで新しいセンシングメカニズムに基づく様々な蛍光プローブを作成し硫化水素やヒスタミンなどを生細胞で検出することに成功してきました³⁾。さらに我々は、細胞代謝を生きた細胞内で検出可能な蛍光プローブを新しく開発しています。⁴⁾ 細胞内には様々な代謝経路が存在し、生命活動の維持だけでなく疾病にも深く関与しています。しかし、これまで生細胞で代謝経路の活性化をイメージング可能な蛍光プローブは開発されていません。我々は代謝活性を可視化できる新しい蛍光プローブを開発することで、疾病メカニズムの解明や代謝を標的とした新しい薬剤探索に挑戦しています。⁴⁾

[Research]

1) Development of Covalent Drugs

Covalent drug can be found its advantage in strong and activity and prolonged duration of action. However, development of covalent drugs with sufficient reactivity for target protein while minimizing off-target reaction is not an easy task. We are trying to develop the target-specific covalent drugs, based on the exploiting of organic reactions that can effectively work in biological systems.^{1), 2)} Our research projects would be able to contribute to establish new field of "medicinal organic chemistry", which should be useful to create ideal targeted covalent inhibitors (TCI) with low toxicity for the treatment of various diseases, including cancer and infectious diseases.

2) Development of Fluorescent Probes

Development of fluorescent probes capable of sensitive and selective detection of biological molecules is a challenging issue in biological analyses. We have reported small molecular-type fluorescent probes for various biological molecules and events, such as H₂S (hydrogen sulfide) and histamine.³⁾ Recently, we are focusing on the development of novel fluorescent probe that can detect metabolic activity in living cells.⁴⁾ Development of such kind of probes has not been achieved so far, and thus remains as a challenging task in the field of fluorescence imaging. We envision that our metabolism probes would be useful for understanding of disease mechanism and drug discovery.

【代表論文】

1. Selective and Reversible Modification of Kinase Cysteines with Chlorofluoroacetamides, Naoya Shindo, Hirokazu Fuchida, Mami Sato, Akio Ojida, *et al.*, *Nature Chemical Biology*, 5, 250–258 (2019).
2. Selective Covalent Targeting of Mutated EGFR(T790M) with Chlorofluoroacetamide-Pyrimidines, Mami Sato, Hirokazu Fuchida, Naoya Shindo, Keiko Kuwata, Keisuke Tokunaga, Guo Xiao-Lin, Ryo Inamori, Keitaro Hosokawa, Kosuke Watari, Tomohiro Shibata, Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo, Mayumi Ono, Akio Ojida, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11, 1137–1144 (2020).
3. Reversible Ratiometric Detection of Highly Reactive Hydropersulfides Using a FRET-Based Dual Emission Fluorescent Probe, R. Kawagoe, I. Takashima, S. Uchinomiya, A. Ojida, *Chemical Science*, 8, 1134–1140 (2017).
4. Fluorescence Detection of Mitochondrial Fatty Acid Beta Oxidation Activity in Living Cells S. Uchinomiya, N. Matsunaga, K. Kamoda, R. Kawagoe, S. Ohdo, A. Ojida, *Chemical Communications*, 56, 3023–3026 (2020).

分野連絡先

王子田 彰夫 (Ojida Akio)
TEL : 092-642-6596
FAX : 092-642-6601
E-mail : ojida@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <http://bunseki.phar.kyushu-u.ac.jp/>

国際化学物理薬学分野

International Chemical and Physical Pharmacy

准教授 麻生真理子[博士(薬学)]
Associate Professor Mariko Aso, Ph.D.



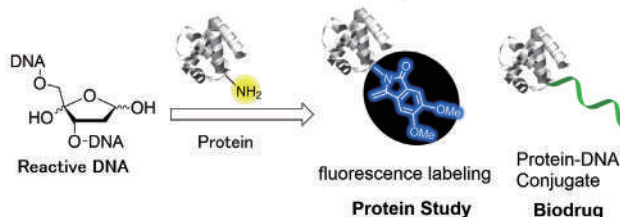
准教授 麻生真理子
Associate Prof. Aso

私たちは、遺伝情報を担う核酸、生理活性や様々な役割を持つペプチドやたんぱく質など、重要な生体分子に新たな機能を導入した有用な生体分子を創り出すことを目指しています。機能を担う有機低分子の設計・合成および生体分子への導入を行い、得られる機能導入生体分子を用いて生体分子の動きを調べたり、病気の治療や病態の検出へと応用することを目指しています。

1. 機能性核酸分子の設計と合成

遺伝情報を保持する生体分子である核酸は、たんぱく質や核酸を特異的に認識し、結合する能力を持っています。この核酸に化学反応性を付け加えた反応性核酸を設計・合成し、標的とするたんぱく質の化学修飾を特異的にを行います。例としては蛍光修飾および官能基導入したたんぱく質を得て、標的たんぱく質の構造、機能の理解、制御につなげる研究を行っています。

Protein modification at specific lysine residue using reactive nucleic acids



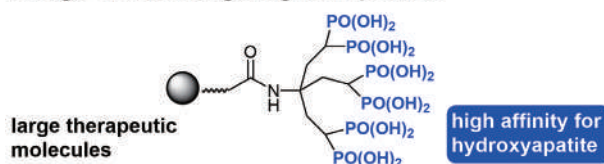
2. Biodrug 創出を目指した生理活性たんぱく質の部位特異的化学修飾

安定化、標的化、活性の増強等をもたらすためのたんぱく質の化学修飾は生理活性たんぱく質の医薬化学的应用に有効な方法です。修飾されたたんぱく質が均一な活性を示すには位置やアミノ酸残基特異的化学修飾が重要となります。アミノ酸残基の中でもリシン残基はたんぱく質表面に多く存在しており、良い修飾部位となります。そこで、たんぱく質を特異的に認識する核酸分子にリシン残基を修飾する反応性を組み込み、たんぱく質の部位特異的化学修飾—機能導入を行う研究を行っています。

3. 骨病変治療のための医薬分子の創製

骨は体を支えるだけでなく、体の中で重要な様々な役割を担っています。骨に高い親和性を持つビスホスホネート誘導体を合成し、これを骨病変の治療に有効なたんぱく質や、診断に有効な高分子と結合させることで、骨粗鬆症をはじめとする骨病変に特異的に作用する医薬分子を創り出す研究を行っています。

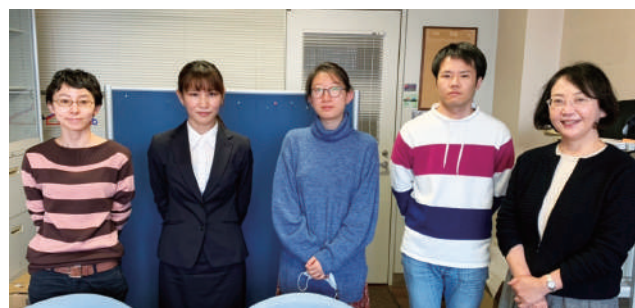
Design of bone-targeting therapeutics



今できること、必要なことは何かを考えながら、勉強や研究に取り組み、将来創薬、化学、臨床の分野で活躍できる「実力」を

身に付けてほしいと思います。また新しいことを学び、創り出す楽しさを見つけてください。

あなたの力で薬学研究に挑戦して下さい。



[Research]

Introduction of useful functions and artificial functions into biomolecules, such as nucleic acids, peptides, and proteins, provides new biomolecules, which find a wide range of applications; studying biomolecules, biomaterials, and therapeutics. In our group, several research projects on development of chemically modified biomolecules with useful functions are in progress:

- (1) Design of nucleic acids with useful functions,
- (2) Site-specific protein modification for development of Biodrugs; We design and prepare artificial nucleic acids which modify proteins at specific lysine residue to introduce useful functions such as fluorescence, and to yield protein-conjugate. Obtained modified proteins can be useful for protein-studies and as biodrugs.
- (3) Development of bone-targeting therapeutic molecules; Bones provide structure for bodies and other important functions. We work on development of molecules with high bone affinity and its conjugation with therapeutic proteins for treatment of bone diseases.

【代表論文】

1. C. Gatanaga, B. Yang, Y. Inadomi, K. Usui, C. Ohta, K. Katayama, H. Suemune, M. Aso, Site-specific turn-on fluorescent labeling of DNA-interacting protein using oligodeoxynucleotides that modify lysine to produce 5,6-dimethoxy-3-methylene-isoinidol-1-one, *ACS Chem. Biol.* **8**, 2216-2221 (2016).
2. B. Yang, A. Jinnouchi, K. Usui, T. Katayama, M. Fujii, H. Suemune, M. Aso, Bioconjugation of oligodeoxynucleotides carrying 1,4-dicarbonyl groups via reductive amination with lysine residues, *Bioconjugate Chem.* **26**, 1830-1838 (2015).
3. K. Shimoda, T. Mitsuoka, K. Ueda, H. Suemune, G. Hirai, M. Aso, Synthesis of dendritic bisphosphonates as bone targeting ligands, *Tetrahedron Lett.* **59**, 4528-4531 (2018).
4. M. Kurita, Y. Higuchi, JW Mirc, S. Matsumoto, K. Usui, H. Suemune, M. Aso, Synthesis and electron paramagnetic resonance studies of oligodeoxynucleotides containing 2-N-tert-butylaminoxyl-2'-deoxyadenosines, *ChemBioChem.*, **80**, 6502-6508 (2015).
5. Y. S. Abe, S. Sasaki, The adduct formation between the thioguanine-polyamine ligands and DNA with the AP site under UVA irradiated and non-irradiated conditions, *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 910-914 (2019).

分野連絡先

麻生 真理子 (Mariko Aso)
TEL : 092-642-6877
E-mail : aso@phar.kyushu-u.ac.jp

薬物分子設計学分野

Pharmaceutical Synthetic Chemistry

教授 平井 剛 [博士(理学)]
Professor Go Hirai, Ph.D.
助教 寄立 麻琴 [博士(理学)]
Assistant Professor Makoto Yoritake, Ph.D.



教授 平井 剛
Prof. Hirai

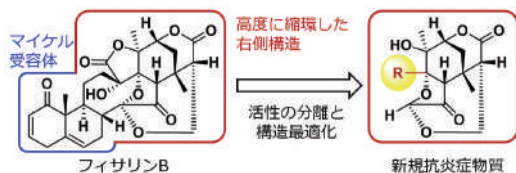


助教 寄立 麻琴
Assistant Prof. Yoritake

薬物分子設計学分野は、“新しい分子”を創り出すことで、薬学・生命化学研究に貢献することを目的としています。様々な化学・生物の知見を取り入れて“新しい分子を設計”し、それを“有機化学”を駆使して自分の手で創り、機能評価によって設計分子の機能を評価する研究を展開しています。以下、取り組んできたテーマの一部を紹介します。

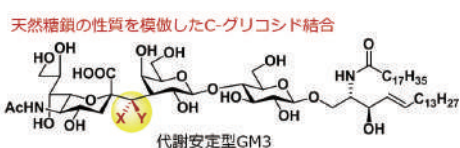
1. 新たな機能を有する擬天然物の創出

天然物や生体分子（タンパク質・糖質・脂質など）は、独特の構造を持ち、しばしばユニークな生物活性を示します。しかし、合成が難しいことや、毒性・物性の問題などで、天然物そのものを研究・臨床応用できるケースは少ないです。私たちは、天然物の構造を化学反応により変換し、天然物の欠点を克服した擬天然物を設計・合成し、その機能を検証する研究を展開してきました。例えば、ホオズキ由来の酸化ステロイドであるフィサリン類の構造を簡略化した新しい抗炎症物質を開発しました。最近、天然物に見られない新たな炭素骨格を基盤として、天然物の構造および機能を模倣する新たな試みにも取り組んでいます。



2. 複合糖質の機能解明を志向した新しい機能性複合糖質分子の創製

糖質がタンパク質や脂質などに結合した複合糖質は、免疫応答や細菌・ウイルスの感染、細胞の増殖・分化など、生命活動に重要な機能を果たしていると考えられています。しかし、複合糖質は体内に存在する酵素によって、容易に分解されてしまうことから、創薬（研究）利用が困難です。私たちは、酵素に分解されず、元の複合糖質の機能を維持できる、複合糖質アナログの分子設計・合成・機能解明に取り組んでいます。糖鎖が持つO-グリコシド結合は酵素により分解されますが、酸素原子を炭素原子に置き換えたC-グリコシドは酵素による分解を受けず、O-グリコシドの構造を模倣できます。C-グリコシド結合の合成法は未発達であるため、その合成法の開発および機能解析に精力的に取り組んでいます。また、複合糖質-タンパク質相互作用解析に役立つ新規光反応性官能基の開発や、複合糖質を分解する酵素の役割解明に貢献できる分子の設計・開発にも挑戦しています。



現在のメンバーは、4年生・大学院生・教員合わせて、計23名です（令和3年度4月）。当分野では、学生の“自主性”と、メンバー内の“コミュニケーションや対話”を重視し、明るく・前向

きに研究活動を邁進することに心がけています。学生の皆さんには、既存の枠に留まることなく、未知の世界に挑戦するメンタリティーを養っていただき、創薬・化学分野、もしくは薬剤師として、将来活躍できる人材になって欲しいと思っています。



[Research]

Our group is focusing on several research projects based on synthetic organic chemistry. (1) Design, synthesis, and biological (biochemical) evaluation of new bioactive molecules based on natural products and biomolecules, (2) Design and development of new molecular tools for studies on functions of glyco-conjugates.

【代表論文】

1. D. Takeda, M. Yoritake, G. Hirai* *et al.*
 β -Glycosyl Trifluoroborates as Precursors for Direct α -C-Glycosylation: Synthesis of 2-Deoxy- α -C-glycosides
Org. Lett. **23**, 1940-1944 (2021).
2. G. Hirai*, M. Kato, M. Sodeoka* *et al.*
Ganglioside GM3 Analogues Containing Monofluoromethylene-Linked Sialoside: Synthesis, Stereochemical Effects, Conformational Behavior, and Biological Activities
JACS Au **1**, 137-146 (2021).
3. M. Yoritake, Y. Morita, M. Sodeoka*, G. Hirai* *et al.*
Synthesis of DFGH-ring derivatives of physalins via one-pot construction of GH-ring and evaluation of their NF- κ B inhibitory activity
Org. Lett. **22**, 8877-8881 (2020).
4. Y. Hidaka, M. Yoritake, G. Hirai* *et al.*
Synthesis of CH_2 -linked α -galactosylceramide and its glucose analogues through glycosyl radical-mediated direct C-glycosylation
Chem. Commun. **56**, 4712-4715 (2020).
5. N. Kiya, Y. Hidaka, K. Usui*, G. Hirai*
Synthesis of CH_2 -Linked α -(1,6)-Disaccharide Analogues by α -Selective Radical Coupling C-Glycosylation
Org. Lett. **21**, 1588-1592 (2019).

分野連絡先

平井 剛 (Go Hirai)
TEL/ FAX : 092-462-6603
E-mail : gohirai@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <http://sekkei.phar.kyushu-u.ac.jp/>

環境調和創薬化学分野

Green Pharmaceutical Chemistry

教授 大嶋 孝志[博士(薬学)]
Professor Takashi Ohshima, Ph. D.
講師 森本 浩之[博士(薬学)]
Lecturer Hiroyuki Morimoto, Ph. D.
助教 矢崎 亮[博士(薬学)]
Assistant Professor Ryo Yazaki, Ph. D.



教授 大嶋 孝志
Prof. Ohshima



講師 森本 浩之
Lecturer Morimoto



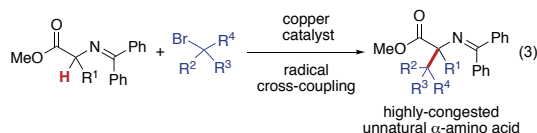
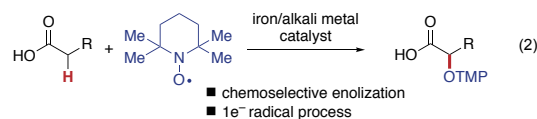
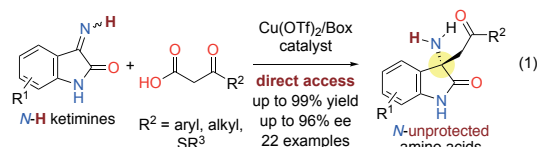
助教 矢崎 亮
Assistant Prof. Yazaki

私たちの研究分野では、人類にとって必要な医薬品などの機能性分子を、地球環境に負荷をかけることなく実用レベルで供給する「環境調和型触媒反応」を開発し、実際に様々な生物活性化合物などの合成を行い、化学・薬学の分野に貢献することを目的に研究を行っています。これらの目的を達成するためには、様々な分野の知識と経験が必要ですが、特に「有機化合物の合成力」と「金属錯体の合成力」を両輪に研究・教育を行っています。

以下に代表的な研究項目を示します。

1. 触媒による低活性官能基の選択的活性化と化学選択性の制御

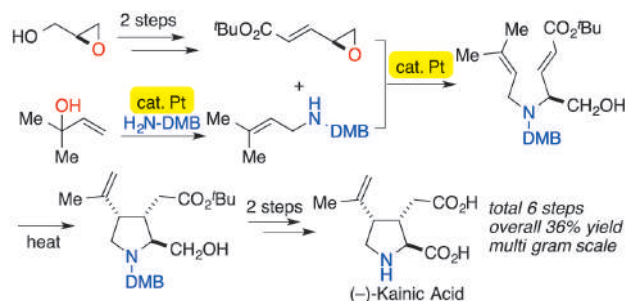
反応性の低い官能基を反応に利用するためには、これまで等モル量以上の試薬を用いて活性化基へと変更することが必要でしたが、これらの官能基を触媒によって直接、選択的に活性化することができれば、活性化の工程や、反応性の高い官能基の保護・脱保護の工程を省くことができ、原子効率に優れた「環境に優しい」反応を開発することが可能となります。私たちはこれまでに、亜鉛クラスター触媒、白金-DPEphos触媒、ロジウム-Phebox触媒、銅触媒、そして鉄触媒などを用いた、新規環境調和型触媒反応を実現しています。例えば、ケチミンへの求核付加反応は、従来活性化基によってケチミンを活性化(C=N-“活性化基”)が必要でしたが、我々は複数の機能を有する「協奏機能触媒」を用いることで、これまで基質として用いられなかったNH-イミン(C=N-H)への触媒的不斉求核付加反応を達成しました(式1)。また、カルボン酸の触媒的α位酸化反応の開発(式2)、立体的に混み合った非天然α-アミノ酸誘導体合成法の開発(式3)などにも成功しています。



今後さらに優れた触媒を開発し、様々な「環境調和型触媒反応」を創製することを目指して研究を行っています。

2. 天然物の環境調和型合成プロセスの開発

上記で開発した環境調和型触媒反応を駆使することで、必要とされる重要生物活性化合物を、環境に優しい方法で、しかも実用的に合成することが可能となります。これまでも種々の天然物の効率的合成法を開発することに成功してきました。例えば、脳神経科学の研究で必要なカイニン酸の不斉全合成プロセスの世界最短工程での全合成に成功しました。現在は、フロー合成などの先端技術を駆使して、このような高付加価値化合物を、限られたスペースの中でも実用的に供給するための方法の開発に取り組んでいます。



3. グリーンファルマ創薬研究

アカデミック発の創薬シーズ開発を目的として、抗がん剤や鎮痛薬等の創薬研究を共同研究として行っています。今後、グリーンケミストリーと創薬化学の融合を目指したグリーンファルマ研究をさらに推し進めていきたいと思っています。

上記のようなテーマについて、学部生、学府生と教員合わせて26名(内留学生2名)で研究を進めています。研究とは「無」から「有」を生み出すものであり、これまでの常識のとらわれない自由な発想で研究に取り組んでもらいたいと思っています。

[Research]

The following topics are currently under investigation in our laboratories:

1. Development of Environmentally Benign Processes Based on the Catalytic Activation of Unreactive Functional Groups
2. Synthesis of Biologically Active Natural Products Using One-Pot Multistep Catalysis
3. Drug Discovery Research with the “GreenPharma” Concept

【代表論文】

1. “Amino Acid Schiff Base Bearing Benzophenone Imine As a Platform for Highly Congested Unnatural α-Amino Acid Synthesis” Y. Matsumoto, J. Sawamura, Y. Murata, T. Nishikata, R. Yazaki, T. Ohshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 8498 (2020).
2. “Chemoselective Catalytic α-Oxidation of Carboxylic Acids: Iron/Alkali Metal Cooperative Redox Active Catalysis” T. Tanaka, R. Yazaki, T. Ohshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 4517 (2020).
3. “Scandium(III) Triflate Catalyzed Direct Synthesis of N-Unprotected Ketimines” Y. Kondo, T. Kadota, Y. Hirazawa, K. Morisaki, H. Morimoto, T. Ohshima, *Org. Lett.*, **22**, 120 (2020).
4. “Catalytic Enantioselective Decarboxylative Mannich-Type Reaction of N-Unprotected Isatin-Derived Ketimines” M. Sawa, S. Miyazaki, R. Yonesaki, H. Morimoto, T. Ohshima, *Org. Lett.*, **20**, 5393 (2018).
5. “Chemoselective Catalytic Dehydrogenative Cross-Coupling of 2-Acylimidazoles: Mechanistic Investigations and Synthetic Scope” T. Tanaka, K. Hashiguchi, T. Tanaka, R. Yazaki, T. Ohshima, *ACS Catal.*, **8**, 8430 (2018).
6. “Direct Catalytic Alcoholysis of Unactivated 8-Aminoquinoline Amides” T. Deguchi, H.-L. Xin, H. Morimoto, and T. Ohshima, *ACS Catal.*, **7**, 3157 (2017).

分野連絡先

大嶋 孝志 (Takashi Ohshima)
TEL : 092-642-6650
E-mail : ohshima@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <https://green.phar.kyushu-u.ac.jp/>

先端的核酸創成化学分野

Frontier in Biofunction of Nucleic Acid and Organic Chemistry

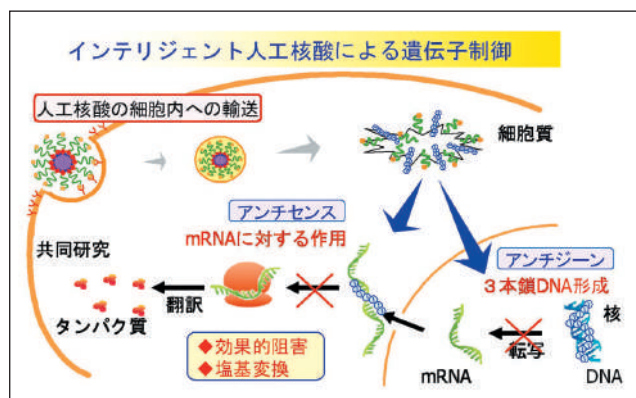
准教授 谷口 陽祐[博士(薬学)]
Associate Professor Yosuke Taniguchi, Ph. D.



准教授 谷口 陽祐
Associate Prof. Taniguchi

私たちは、核酸有機合成化学を基本に生物有機化学の先端的な研究を行い、医療に貢献する機能性核酸分子の創造を目指しています。病気に関係する遺伝子情報をもとに、ガンなどの難治性の病気の画期的な治療法（核酸医薬品など）が誕生すると期待されています。

遺伝子の情報はメッセンジャー RNAに転写され、その情報をもとにたんぱく質が合成されます。遺伝子の「傷」は最終的にはたんぱく質の「傷」となって病気の原因になる可能性があります。1個の核酸塩基の異常のように小さな異常がガンなどの病気の原因になることが明らかになっています。私たちは、遺伝子に入った「傷」そのものに特異的に結合する分子つまり遺伝情報を正確に「読みとれる」分子を創成し、細胞内で機能させる新しい治療法の確立することを目的に、つぎのような具体的なテーマで研究を行っています。



1. 遺伝子（2本鎖DNA）に作用する分子

この研究テーマでは、2本鎖DNA配列を正確に認識して、3本鎖DNAを形成可能な分子を設計して化学合成しています。3本鎖DNAを形成させることにより、遺伝子発現の人工的コントロールが可能になります。

2. 核酸医薬を指向した修飾オリゴ核酸の創成

核酸医薬品の開発には欠かせない化学修飾オリゴヌクレオチドの合成と機能評価を行っています。

3. 損傷核酸認識分子の創成

細胞内で発生する損傷核酸を認識可能な分子を設計して化学合成しています。特に酸化損傷塩基は、ガンや遺伝子変性疾患への関与が疑われ、バイオマーカーの新たな検出技術、診断技術への展開を期待しています。

4. 天然擬態核酸の創成

天然核酸の構造を模倣（ミミック）した分子は、想定外な機能の発現が期待されるため、有機合成技術を駆使して天然擬態分子を創りあげています。

5. RNAに特異的に反応し、機能を改造する分子の創造

異常な機能を有するRNAを正常に戻す可能性を追求しています。



研究室には学部3年生、4年生、大学院生、博士研究員や留学生が在籍していて日夜活発に実験をしています。スポーツやハイキングなどを通してお互いの親睦も深め、研究室一丸となって、世界に二つとない核酸分子を基本とした機能性分子を作り、薬学の発展に貢献したいと頑張っています。

[Research]

The research activities of the laboratory of "Frontier in Biofunction of Nucleic Acid and Organic Chemistry" have focused on the following topics: (1) new artificial nucleosides for the formation of the triplex, (2) modification of oligonucleotides, (3) the new detecting method for the damaged nucleosides, (4) development of nucleic acids mimicry, (5) reactive oligonucleotides for selective modification of RNA.

【代表論文】

1. Wang L., Okamura H., Sasaki S. and Taniguchi Y.*, *ChemComm.*, 56, 9731-9734 (2020)
2. Taniguchi Y.*, Magata Y., Osuki T., Notomi R., Wang L., Okamiura H. and Sasaki S., *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 2845-2851 (2020)
3. Taniguchi Y.*, Wang L., Okamura H. and Sasaki S., *Current Protocols in Nucleic Acids Chemistry*, **77**, e80 (2019)
4. Wang L., Taniguchi Y.*, Okamura H. and Sasaki S., *Nucleic Acids Res.*, **46**, 8679-8688 (2018)
5. Okamura H., Taniguchi Y.*, Sasaki S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 12445-12449 (2016)
6. Taniguchi Y.*, Kikukawa Y. and Sasaki S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**, 5147-5151 (2015)

【ニュース】

平成29年度（2017年度）日本核酸医薬学会奨励賞 谷口陽祐「アンチジーン核酸創薬を志向した非天然型3本鎖DNA形成可能な核酸誘導体の開発」

分野連絡先

谷口 陽祐 (Yosuke Taniguchi)
TEL : 092-642-6569, FAX : 092-642-6876
E-mail : taniguch@phar.kyushu-u.ac.jp
URL : <https://bioorg.phar.kyushu-u.ac.jp/>

<連携講座>

化学療法分子制御学分野

Molecular Recognition of Chemotherapy

教授 瀧口 総一[博士(薬学)]
Professor Soichi Takiguchi, Ph. D.教授 瀧口 総一
Prof. Takiguchi

本分野は、平成11年4月に福岡市南区にある国立病院九州がんセンター・臨床研究部を研究の拠点として発足しました。以来九大より大学院生・研究生を受け入れ、教育と研究を行っています。瀧口は腫瘍分子生物学研究室において、がんの基礎研究を行っています。主な研究テーマは以下の通りです。

1. クロマチン高次構造制御のがんと老化における意義

DNAメチル化やヒストン修飾によるクロマチン高次構造制御は、遺伝子発現調節やゲノムの安定性と密接に関連しています。これらエピジェネティクスと、がんと老化との関連に着目して研究を進めています。当研究室では、ヒストン修飾活性をもつがん転移関連蛋白質を欠損して、老化に似た表現型を示すマウスを作成し、このテーマに取り組んでいます。

2. 悪性腫瘍骨転移の分子機序とその制御

癌治療法の進歩により腫瘍原発巣の制御はある程度まで可能になったが、転移の制御はいまだ満足できる状況ではありません。骨転移は肝、肺転移と同じ血行性転移で、高率に認められるにもかかわらず、その研究が立ち遅れています。当研究室では、骨転移のモデルマウスなどの手法を用いて、転移の成立過程を明らかにし、分子標的治療薬の開発を行うことを目標としています。

[Research]

We are studying the physiological function of a cancer metastasis-associated protein and the mechanism of bone metastasis, and more using latest established technique.

[代表論文]

1. Takiguchi S et al. Crizotinib, a MET inhibitor, prevents peritoneal dissemination in pancreatic cancer. *Int J Oncol*, 51: 184-192 (2017)
2. Takiguchi S et al. Involvement of CXCL14 in osteolytic bone metastasis from lung cancer. *Int J Oncol*, 44: 1326-1324 (2014)
3. Seike T et al. Interaction between lung cancer cells and astrocytes via specific inflammatory cytokines in the microenvironment of brain metastasis. *Clin & Exp Metastas*, 28: 13-25 (2011)
4. Maruta S et al. A role for leukemia inhibitory factor in melanoma-induced bone metastasis. *Clin & Exp Metastas*, 26: 133-141 (2009).
5. Matsusue K et al. Hepatic steatosis in leptin-deficient mice is promoted by the PPAR γ target gene Fsp27. *Cell Metab*, 7: 302-311 (2008)
6. Yaguchi M et al. Identification and characterization of the variants of metastasis-associated protein 1 generated following alternative splicing. *Biochim Biophys Acta*, 1732: 8-14 (2005)

分野連絡先

瀧口 総一 (Soichi Takiguchi) [国立病院機構九州がんセンター]
TEL : 092-541-3231 FAX : 092-551-4585
E-mail : takiguchi.soichi.hc@mail.hosp.go.jp
URL : https://www.phar.kyushu-u.ac.jp/lab/gaiyou_23.php

<連携講座>

創薬産学官連携講座1

Translational Pharmaceutical Sciences

教授 上原 孝[博士(薬学)]
Professor Takashi Uehara, Ph. D.教授 上原 孝
Prof. Uehara

酸化ストレスの中、とくに一酸化窒素 (NO) が介在するニトロソ化ストレスによる病態生理機構を中心に研究しています。これまでに多くのNO標的タンパク質の同定に成功し、その酸化修飾が及ぼす影響や生理的/病態生理的役割について証明してきました。最近では、NO修飾を特異的に阻害する化合物の開発に成功し、薬理学的手法からその有用性を検証しています。また、NOと同様あるいは類似の性質を有する外来性化学物質の作用に関しても調べており、環境物質が及ぼす人体への影響についても解析しています。自分たちの実験から得た成果を応用して、「新規診断法」の開発や「シーズ化合物」の探索を手がけています。

[Research]

The Uehara laboratory focuses on the elucidation of the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's/Alzheimer's diseases and brain ischemia. We are specifically interested in the regulatory system of signaling pathways that play a central role in the responses triggered by oxidative/nitrosative stress. Among the laboratory's accomplishments and ongoing activities are (1) the isolation and characterization of S-nitrosylated or oxidized proteins by several screening techniques; (2) investigation of the intracellular signaling in response to oxidative/nitrosative stress; (3) elucidation of the molecular mechanisms of endoplasmic reticulum (ER) stress (Unfolded Protein Response) in neuronal cells/ brain; (4) discovery of substrate proteins to E3 ligases involved in ER-associated degradation (ERAD); and

(5) drug discovery based on original results published. These studies are expected to lead to the emergence of new strategies for the development of neuroprotective drugs with pharmacological techniques.

[代表論文]

1. Nakahara K et al. (2021) Covalent N-arylation by the pollutant 1,2-naphthoquinone activates the EGF receptor. *J. Biol. Chem.* 296:100524. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100524
2. Hiraoka H et al. (2021) Spatiotemporal analysis of the UPR transition induced by methylmercury in the mouse brain. *Arch. Toxicol.* 95(4):1241-1250.
3. Nakato R et al. (2015) Regulation of the unfolded protein response via S-nitrosylation of sensors of endoplasmic reticulum stress. *Sci. Rep.* 5, 14812.
4. Numajiri N et al. (2011) On-off system for PI3-kinase-Akt signaling through S-nitrosylation of PTEN. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 10349-10354.
5. Uehara T et al. (2006) S-nitrosylated protein-disulfide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration. *Nature* 441, 513-517.

分野連絡先

上原 孝 (Takashi Uehara)
[岡山大学学術研究院医歯薬学域薬効解析学分野]
TEL&FAX : (薬) 086-2511-7939
E-mail : uehara-t@okayama-u.ac.jp
URL : http://owl.pharm.okayama-u.ac.jp/lab/yakuri/Uehara_Lab/Welcom.html

<連携講座>

創薬産学官連携講座2

Adaptive response and protection against electrophilic stress

教授 熊谷 嘉人[博士(薬学)]
Professor Yoshito Kumagai, Ph. D.教授 熊谷 嘉人
Prof. Kumagai

我々は、生活環境、ライフスタイル、食生活を通じて、日常的に多種多様な親電子物質に晒されています。環境中親電子物質は、タンパク質チオール基に共有結合して付加物を形成します。我々は、環境中親電子物質の曝露による細胞増殖、細胞生存、細胞タンパク質の品質管理および酸化ストレス応答にかかわる細胞内レドックスシグナル系の活性化（低用量）と破綻（高用量）を研究しています。一方、生体内には反応性の高い超硫黄分子種（システインパースルフィド、グルタチオンパースルフィド、硫化水素およびそれらのポリスルフィドなど）は、細胞のレドックスホメオスタシスにおいて重要な役割を担っています。これまでの研究により、超硫黄分子種は環境中親電子物質を捕獲・不活性化してイオウ付加体を形成することを明らかにしてきました。すなわち、超硫黄分子種は環境中親電子物質のリスク軽減因子です。我々は最近、細胞内で産生されたシステインパースルフィドが細胞外に排泄されることを見出し、細胞外における環境中親電子物質の不活化制御機構（フェーズゼロ反応）を研究しています。

[Research]

Humans are exposed to numerous xenobiotic electrophiles on a daily basis through living environment, lifestyle, and dietary habits. Such reactive substances are reported to covalently modify protein thiols, resulting in formation of protein adducts. We investigate modulation of redox signaling pathways involved in cell proliferation, cell survival, quality control of cellular proteins and detoxification of electrophiles during exposure of mice or cultured cells to xenobiotic

electrophiles. While reactive sulfur species (e.g., cysteine persulfide, glutathione persulfide, hydrogen sulfide) play a role in cellular redox homeostasis, these species are able to capture xenobiotic electrophiles, leading to formation of their sulfur adducts, thereby inactivating these electrophiles. In other words, reactive sulfur species are negative molecules to repress reactivity of xenobiotic electrophiles. Since we found that reactive sulfur species intracellularly produced are released to extracellular space, we are examining the regulation mechanism of inactivation of xenobiotic electrophiles in outside of cells.

【代表論文】

1. Unoki T et al. Methylmercury, an environmental electrophile capable of activation and disruption of the Akt/CREB/Bcl-2 signal transduction pathway in SH-SY5Y cells. *Sci Rep* 6: 28944, 2016.
2. Kumagai Y, Abiko Y. Environmental electrophiles: protein adducts, modulation of redox signaling and interaction with persulfides/polysulfides. *Chem Res Toxicol* 30: 203-219, 2017.
3. Akiyama M et al. Environmental electrophile-mediated toxicity in mice lacking Nrf2, CSE, or both. *Environ Health Perspect* 127: 67002, 2019.

分野連絡先

熊谷嘉人 (Yoshito Kumagai)

TEL: 029-853-3133 FAX: 029-853-3259

E-mail: yk-em-tu@md.tsukuba.ac.jp

URL: http://www.md.tsukuba.ac.jp/environmental_medicine/index.html
http://www.md.tsukuba.ac.jp/environmental_medicine/kibanS2/index.html



塩野義製薬株式会社
上席執行役員
医薬研究本部長

木山 竜一

(1987年卒、
1989年修士修了、
1996年博士学位取得)

月日が経つのは本当に早いもので、九大薬学部に入學してから40年もの時間が経過しました。在学中にやっていた研究、クラブ活動、アルバイト、友人との大切な時間、全ての思い出が今でも私の宝物です。先日も同期の友人や後輩たちとWeb飲み会を開き、懐かしい話で大いに盛り上がりました。大学生活の楽しい思い出を書き始めると止まりませんが、それはもっと若い人達に譲り、私からは卒業後の人生について紹介したいと思います。

私も多くの方々と同様に、大学院の修士課程から教授推薦で製薬会社に入り、研究所に配属されました。若い皆さんから見れば大昔の平成元年の話です。入社当初は高血圧の研究に取り組み、残念ながら薬として世に出ることはなかったものの、その研究業績で九大薬学部から博士号を授与されました。その後、大学院時代の指導教官の推薦で、米国カリフォルニア州のThe Scripps Research Instituteに留学する機会に恵まれました。San Diegoの環境は素晴らしく、高校時代からの憧れだった海外生活を堪能しました。帰国後の10年間は創薬研究に従事し、抗エイズ薬の開発に成功して多くの命を救うことができたのですが、この研究過程でも母校の先輩方に多くのアドバイスをいただきました。振り返ってみれば、在学中も卒業後も九大薬学部を支えられればなしの研究者人生でした。

ところが、入社20年目に大きな転機が訪れました。研究しか知らなかった私に本社異動の辞令が下り、経営企画部長として全社の経営戦略を立案せよとの命令でした。七転八倒しながら何とか中期経営計画を纏め上げたのですが、ここで会社経営の面白さを知ってしまい、その後は事業開発部長や診断薬事業部長や米国子会社の社長なども経験することになりました。2019年に医薬研究本部長として現場復帰して現在に至りますが、生涯一研究者として定年を迎えるつもりだったことを考えると、高校時代や大学時代の私には全く想像もできない波乱の人生だったと思います。

人は生きていく中で多くの選択を行い、その度に様々な“縁”と巡り会います。私は九大薬学部を受験するという選択の結果、本当に素晴らしい方々との“縁”に恵まれました。今は新型コロナ禍で人との出逢いに苦労している学生さんが多いと伺っていますが、当時に比べSNSが発達している時代ですから、私の頃とは異なる“縁”で人と繋がるのではないのでしょうか。是非とも大いに学び、大いに遊び、一生の財産である友人を沢山作ってください。これから受験にチャレンジする高校生の皆さんには、さらに多くの素敵な出逢いが待っているはずです。九大というのは、それができる場所だと思います。お世話になった先輩方に少しでもご恩返しができればと思い筆を執りました。私も皆さんの将来の一助となれることを願って止みません。



山梨大学医学部薬理学講座 教授、
同大学院総合研究部医学域
基礎医学系長

小泉 修一

(1987年卒、
1992年修士修了、
1992年博士学位取得)

アカデミアでの研究

私は卒業研究で「薬理学」という研究室に配属になり、そこで脳・神経系研究の面白さに触れたことが切っ掛けで脳の研究者になりました。大学院修了後、博士研究員(日・英)、国立医薬品食品衛生研究所(九州大井上和秀教授・前理事の研究室)を経て、現在は山梨大学医学部薬理学講座で研究と教育を行っています。大学等アカデミアの最大の特徴は自由な発想です。現在は医学部に所属していますが治療に直結する研究に力点が置かれがちですが、実は病気は勿論、身体の仕組み自体もまだよく分かっていません。アカデミアでは、これらを明らかにするために新しい視点・自由な発想で基礎研究が行われています。

さて薬理学は、「薬」の「理屈」と書くように、薬がどのようなメカニズム(理屈)で効くのかを明らかにする学問ですが、同時に薬を操ることで身体の仕組みや疾患の病因を解明する重要な役割を有しています。例えば脳の機能、覚える、楽しい、痛い等々は、脳内の化学物質でコントロールされているので、これらを薬(化学物質も遺伝子も含む)でコントロールすることで脳の仕組み・異常を知ることが出来ます。薬を操るプロ集団が薬学部ですので、これらの研究に薬学出身者が果たす役割の重要性は容易に想像がつくと思います。翻って今回の新型コロナ騒動で、医師、看護師等の存在感は大きくクローズアップされましたが、同じ医療人としての薬学出身者はあまり目立っていないと思いませんか？マスコミに取り上げられていないだけで、実はワクチン開発、治療薬開発等々、薬を操ることで薬学部出身者が新型コロナ終息の鍵を握っているのです。これは他の疾患でも同様です。フィクサーみたいでかっこよくないですか？このように真にライフサイエンスと対峙し、それを治療に直接結びつける役割を担っているのが薬学部なのです。

最後に、九州大学薬学部出身の先輩方は、日本中・世界中で活躍しており、どこにいても強力なサポートを受けることが出来ます。私自身もそうでした。このような九州大学薬学部ファミリーに入り、皆さんの大きな夢を実現して頂ければと思います。



国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部長

斎藤 嘉朗

(1987年卒、
1989年修士修了)

現在、厚生労働省の国立医薬品食品衛生研究所で、医薬品の重篤な副作用に関する研究をしています。副作用の中には、湿疹など軽いものから間質性肺炎などの命にかかわるようなものまでありますが、その発症をなるべく早期に、さらには飲む前からわかるような指標となる遺伝子やタンパク質を探索する研究を行っています。これは厚生労働省で推進している、事後対応型から予測・予防型の副作用対策への政策転換の一環です。また、国立研究機関所属という性質上、医薬品の開発時に利用する試験法の国際調和を世界の行政関係者や行ったり、OECDで行っている化学物質の毒性評価書作成に専門家として参加したりしています。研究だけでなく、行政的な仕事もできるのが、現在の職場の特徴と言えます。

九州大学薬学部で学んでいた三十数年前には、漠然と医薬品関係の研究者になりたいと考えていましたが、医療現場に近い研究を行うには、薬の物理化学的性質に関する知識、病気に関する知識、薬の生体への作用に関する知識など、多くを総合して進めていく必要があります。その基盤となったのは、九州大学薬学部で、色々なことに興味を持ち、継続して学ぶこと、そして考えることの大切さを教えていただいたことだと思います。その時その時で最高の環境、機会と仲間を得ることができ、将来の方向性を見つけました。

皆さんも6年間又は4年間で大学で過ごす中で、薬に関する知識はもちろんのこと、先生や友達から刺激を受け、自分なりの方向性を見つけることができていると思います。進学先選びで迷うことが多いかと思いますが、九州大学薬学部は皆さんの好奇心を満たし、成長する機会を与えてくれるでしょう。



大阪市立大学大学院
生活科学研究科
教授

中台(鹿毛) 枝里子

(1999年卒、
2001年修士修了)

私は子どもの頃から鳥や虫が大好きで、飽きもせず観察に明け暮れていました。将来は生物研究者になりたいと漠然と考えており、絶対に薬学部！ではなかったのですが、そんな不埒な私にとっても、九州大学薬学部はかけがえのない存在、まさに恩師そのものです。

薬学は薬のことを学ぶ学問ですが、なんというか、そこには一般的なイメージよりも遥かに深遠な世界が広がっていると思うのです。私自身は、講義で聴いたセントラルドグマ（遺伝情報はDNAからmRNAに転写され、タンパク質に翻訳される）に感銘を受け、その道の研究者になろうと決めました。皆さんは線虫 *C. elegans* という生物を知っていますか？体長は成虫でも約1mm、体細胞数は959個しかありませんが、遺伝子数は約20,000個とヒトと比べても遜色がありません。でも一体薬学と何の関係が？実は線虫（研究者）は3回ノーベル賞を受賞しているのですが、2002年生理学・医学賞は、細胞の「アポトーシス」という仕組みを突き止めた研究に贈られました。アポトーシスは、遺伝子にあらかじめプログラムされた細胞を自発的に死なせる現象であり、「がん」などの疾患と密接に関わりますが、その仕組みは線虫でもヒトでも驚くほど良く似ていたのです。私は、大学で出会った分子遺伝学や線虫に助けられつつ、製薬会社ではがん領域の分子標的薬開発研究に携わり、今は大学教員として老化や生体防御に関する研究・教育を行っています。

COVID-19に対するワクチンや薬剤開発からもわかるように、薬学はその存在感を改めて示しており、これから健康長寿社会や持続可能社会を実現していくためにも不可欠なものです。皆さんが薬学という翼を得て、未来に羽ばたかれることを願っています。



大塚製薬株式会社
新薬開発本部
バイオメトリクス部 臨床薬理室

山崎 有美子

(2006年卒、
2008年修士修了)

高校生の頃、進路に迷っていた時に化学の先生がくれた1冊の本をきっかけに私は薬学部に進むことを決めました。製薬企業やアカデミアで研究者として創薬に長年携わってきた方が書かれたその本には、薬ができるまでの長く険しい道のりや創薬研究と真摯に向き合う研究者としての心構えなどが綴られていました。薬学部＝薬剤師になるというイメージしかなかった当時の私にとっては、非常に興味深く、製薬企業で薬を創る人になりたいと思うようになりました。

九州大学の薬学部では創薬・育薬に必要な幅広い学問を学び、大学院ではサイエンティフィックに考える力を、そして自ら考え、実行することの重要性を学ぶことが出来ました。また、学びの場としてのみならず、一生の友人と恩師に出会うことができ、かけがえのない日々を送ることができました。

私は現在、大塚製薬(株)で新薬の研究開発に従事しています。自社研究所等から創出された化合物(薬の種)について、臨床試験を通してヒトの体内でどのような挙動を示すか、有効性はあるか、十分な安全性はあるかといったデータを収集し、新薬を世に出すお仕事です。大学院で専攻した薬物動態の知識を生かして、臨床薬理の側面から薬の特徴を把握しながら、最適な用法用量の検討や、効率的に医薬品の承認申請を行うための開発プランの提案も行っています。

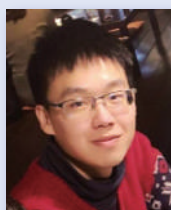
医薬品の研究開発は従来の低分子のみならず、バイオ医薬品や核酸医薬、遺伝子治療など目まぐるしく発展しています。このような変化の中でも、サイエンティフィックかつロジカルに考える思考力は必ず役に立ちます。九州大学薬学部で幅広い知識と思考力を身につけながら、あなただけの将来の道を見つけてみませんか？



創薬育薬学官連携分野
博士3年

Chin-Ling, Hsieh
(台湾)

Hello, I am Chin-Ling, Hsieh from Taiwan. Now, I am studying in doctor degree at the Faculty of Pharmaceutical Sciences under the supervision of professor Kenji Hamase. I am investigating the chiral separation of lactic acid and 3-hydroxybutyric acid with the aim of finding new biomarkers for various diseases. It is a great experience for me to study in Kyushu University. I learn not only knowledge of pharmaceutical science but also the experimental skills for doing research. My laboratory members and classmates are very nice to me. Furthermore, in Kyushu University, there are many foreign students from different background. You can expand your friendships with talented people and upgrade your language proficiency both English and Japanese. I really cherish the memories I get here, and I hope more people can experience such an amazing life in Kyushu University.



分子生物薬学分野
博士1年

Lu Chuyuan
(中国)

Hello everyone, my name is Chuyuan Lu. I come from the province of Guangxi, in the southwest of China. I arrived in Japan nearly three years ago and following my application and posterior acceptance at the Graduate School of Pharmaceutical Sciences I began my life as an International Student. Life as an International Student can be challenging cause there are many common concerns about different cultures and lifestyles that one has to overcome. However, for Kyushu's Graduate School of Pharmacy International Students, this is not the case. I had the privilege to join Professor Katayama Tsutomu Laboratory of Molecular Biology. The kindness concern of my professors towards me, and the many friends I meat quickly helped me adapt to my new life in Japan. The academic guidance and professional orientation from my teachers encouraged me to foray in the Elucidation of the Initiation Principles of Bacterial Replication as my research study. Being a student at Kyushu's Graduate School of Pharmacy I am pursuing the most fantastic treasure that a researcher can acquire and that is Scientific Thinking and Patience, you will find this within the sharing among your colleagues and study groups and daily research activities. If your dream is to become an outstanding Global Researcher and chasing for the academic enlightenment, Kyushu's Graduate School of Pharmacy is your place to be.



環境調和創薬化学分野
修士2年

Bo Pang
(中国)

I am Bo Pang from Qingdao, a beautiful coastal city in China just like Fukuoka. Now, I am studying as a master's student in Prof. Takashi Ohshima's lab. As a foreigner, there are so many things I need to learn and adapt to. And Kyushu university gave me a chance to be a research student for one year to learn Japanese and enjoy life in Japan. The teachers and students in our lab are very friendly and give me a lot of help. The research topic I am focusing on is about the development of practical and meaningful organic chemistry reactions. And I hope I can achieve a Ph.D. degree in this lab. Japan is one of the most advanced countries, where so many young scientific researchers are eager to study. And I also like Japanese animates like One Piece, that's why I chose Japan to continue my studies. Additionally, it's important for us as a foreign student to make a balance between research and life during our stay in Japan. Please try to enjoy science as well as daily life. I actively attend every single party or activity held by our group. The past almost two years are really enjoyable and fruitful. I will keep working hard and treasure every moment, and I'm looking forward to spending the rest time with all of the members in our lab.



創薬育薬学官連携分野
博士3年

古庄 仰

九州大学薬学部には2つの学科があり、僕は4年制の創薬科学科を卒業して、現在大学院の博士課程で学んでいます。薬学部の3年生までは、主に薬学に関する基礎的な知識・技術を学びます。有機化学、生物、物理といった理科系科目に加えて、薬物の作用機序について学んだり、実験手法を習得したりします。その後、4年生からは研究室に所属し、それぞれが研究を行っていくことになります。薬学部、といってもやっていることは薬のことだけではなく、例えば僕はアミノ酸の分析を切り口として、病気の早期診断の研究をしています。薬学の範囲は広く、きっと皆さんの興味のある分野が見つかると思います。

「研究」というのは高校生の皆さんにはイメージしにくいかもしれませんが。僕自身もまだまだ研究に関しては素人です。しかし、この3年間で分かったこと、学んだことは数えきれないほどあります。失敗を繰り返し、頭を悩ませ、それでも先輩や先生の助言を受けつつ、試行錯誤してうまくいった時の喜びはひとしおです。

自分のやっていることでいつか誰かの命を救うことが出来るかもしれない、というのはすごいことだと思いませんか。ぜひ、九州大学薬学部で自分の可能性に挑戦してみませんか？



医薬細胞生化学分野
修士2年

成松 康貴

私は高校生の時理科が得意で、得意分野で将来人の役に立てることをしたいという思いから創薬科学科に進学しました。

九州大学薬学部では3年次までに基礎的な知識や実験技術を学びます。そして3年生の1月から研究室に配属されて研究を行っていきます。私はまだ研究を始めたばかりで分からないことも多いのですが、実験手技の獲得や専攻分野の勉強を日々頑張っています。

薬学部の魅力として薬のことだけでなく化学、生物などの広い分野のことを学べることがあると思います。私は高校生の時生物は履修していなかったのですが、大学の講義で生物分野のことを学んで興味を持ち、今では生物系の研究室に所属しています。薬学部に入って新しく興味のあることややりたいことが見つかるかもしれませんよ。

さらに薬学部は1学年の人数が少ないため横のつながりが強くなります。またバレーやテニス等の薬学部の人が多数在籍しているサークルもあるため先輩、後輩と交流する機会がたくさんあります。

このように薬学部には将来創薬研究者になるために成長できる環境があると思います。ぜひ九州大学薬学部へお越しください。



環境調和創薬化学分野
臨床薬学科6年

堀内 有徳

私は薬を通じて身近なところで人々の役に立ちたいという思いで、薬剤師免許の取れる臨床薬学科に進学しました。

九州大学では1～3年の間に薬学の基本を学んだ後、臨床薬学科も創薬科学科同様に研究室配属が行われます。生物系や物理系、化学系など多くの選択肢がある中で、私は実験実習で興味を持った有機化学の研究室を選び、心筋症に関わる化合物の研究を行っています。今どういう道に進みたいか具体的に決まっていなくても3年間のうちに自分のやりたいことがきっと見つかると思います。

また、研究と並行して薬剤師免許を取れることが臨床薬学科の大きなメリットだと思います。私たちは5年次の病院、薬局実習、6年次の国家試験、未来の医療従事者として、患者さんに対するシミュレーションや、薬に関する法律も学んでいるところです。このように薬剤師としてのスキルが磨けるだけでなく、薬学全体の幅広い知識と研究の経験によって、多くの視点を持った研究者として企業で活躍されている方も少なくありません。

薬剤師と研究者という2本の柱を通して私自身もまだまだ学ぶことだらけです。もし、将来の夢を考えていて薬に携わりたくて少しでも思っているのならぜひ九州大学薬学部にお越しください。



薬理学分野
修士1年

内山 瑛和子

「研究者になりたい」という漠然とした夢を実現するため、私は研究者を養成する創薬科学科に進学しました。

薬学部の魅力は、化学・物理・生物・医療系と幅広く生命科学に関わり、その中から自分の興味に応じた研究ができることだと思います。私は高校で生物を履修していませんでしたが、大学で生物の面白さに気づくことができました。皆さんも入学してから新しく自分のやりたいことが見つかるかもしれません。また、創薬研究が目の前の人だけでなく世界中の多くの人を救う可能性を秘めているのも薬学部の魅力の一つでしょう。

私は創薬科学科を卒業し、現在は大学院修士課程で薬理学を学んでいます。薬理学とは疾患のメカニズムを解明し、新たな創薬標的を発見する薬学の基盤となる学問です。私の所属する津田研究室では、痛みや痒みのメカニズムについて神経細胞や、その周りに存在するグリア細胞に着目した研究をしています。最前線でご活躍されている先生方にご指導して頂きながら、充実した日々を過ごしています。

同じ志を持つ仲間と切磋琢磨し合いながら、最先端の研究ができる環境がここにはあります。皆さんも私たちと一緒に九州大学薬学部で学びませんか？



生理学分野
学部4年

古本 裕香

私は現在、薬学部創薬科学科国際コースに所属しています。薬学部には臨床薬学科と創薬科学科があります。薬学の研究者を育成するコースが創薬科学科で、国際コースに入るには2年進級時に選抜を受ける必要があります。

国際コースは創薬科学科特有のものであり、ここでは2年次に2週間、4年次に2か月間の海外研修がカリキュラムに組み込まれています。学部生の早いうちから、海外で研究生生活を体験し、同世代の現地学生と触れ合うことができます。現地の最先端研究に触れることで、自分の将来のキャリアについて考えることができ、ハイレベルな同志との友好関係も築くことができます。

また、国際コースでは海外の大学の教授や講師の方を招いた英語での講義もあり、英語力も鍛えることができます。私自身、英語でのコミュニケーションに対し、入学時は抵抗を感じていました。ですが、国際コースで約3年間たくさんの英語に触れ、多くの人とコミュニケーションを取ってきた今では、その抵抗は全く無くなりました。そのおかげで、人間関係の幅も広げることができ、いろいろな価値観に触れ、人としても成長できたと感じております。

このような素晴らしい国際コースのある九州大学薬学部で、皆さんとともに成長していけることを心待ちにしております。

1. 医薬品産業

薬が生まれるまでには生命科学全般にわたる幅広い基礎研究、安全性の研究、それらを統合して実用的な薬を創製する開発研究など、幅広い研究活動と情報が必要です。現在、薬学者は、医薬品産業において医師、獣医師、農学者、工学者、看護師、栄養士、法律家など全ての医療関係者と協力して、薬の創製・生産に中心的な役割を果たしています。現在、企業の研究職では、研究者に対して医薬品開発における幅広い知識及び経験に基づく即戦力が要求されており、大学院への進学は不可欠と言えます。

2. 薬剤師

薬剤師の役割は、いわゆる狭義の「調剤」にとどまらず、(1)薬の専門家として医療現場において、医師や看護師に薬

に関する情報を提供すること、並びに(2)患者が最良の薬物療法を受けられるように、服薬指導等を通じて医療の現場で医療チームの一員として、患者に指導助言を与えること等が挙げられます。近年、薬剤師の果たす役割は増加の一途をたどり常に新たな医療情報及び技能が要求されています。このような薬剤師の職務にこたえるための必要な専門知識・技能を身につけるために大学院へ進学する人が年々増えています。

3. 国立・公立研究所の研究職、大学の教員

薬の創製や適用に関する基礎的研究のみならず、臨床医療を志向した生命科学の諸分野で活躍する研究者への道を歩む先輩が大勢います。学部を卒業したのち、大学院へと進学します。

4. 国・地方公共団体

厚生労働省、環境省や地方公共団体の薬務、保健衛生、公害関係の職務、特許庁審査官、麻薬取締官などの行政職・技術職として重要な役割を果たしている先輩が大勢います。

5. その他

薬学府の教育・研究内容は大変幅広く学際的なもののため、薬学府修了者の進路は薬学固有の領域に留まりません。コンピュータ・ソフトウェア、ジャーナリズム、電気産業、商社、特許事務所など様々な業界で活躍している先輩もいます。

就職指導及び就職状況

本学部の卒業生は、大学や国公立研究機関、製薬企業、医療機関、行政機関等、極めて幅広い分野で薬に関するエキスパートとして活躍中です。大学院進学や就職等、学生の進路に関しましては、個々の学生の適性等に基づき、一人ひとりの個性を重視した指導を行っています。また、本学部・府は就職情報コーナーを設け常に数多くの就職に関する情報を提供しており学生は自由に閲覧できます。

学部学生の主な就職先

※4名以上を掲載

山之内製薬(9)、塩野義製薬(9)、大正製薬(9)、武田薬品工業(10)、中外製薬(9)、エーザイ(7)、第一三共(11)、萬有製薬(6)、持田製薬(5)、三菱ウェルファーマ(5)、藤沢薬品工業(5)、総合メディカル(29)、旭化成(4)、協和発酵(5)、田辺製薬(5)、日本グラクソ(4)、日本メジフィジックス(4)、パナファームラボラトリーズ(4)、九州大病院(18)、アインファーマシーズ(10)、アインホールディングス(5)、日本調剤(4)

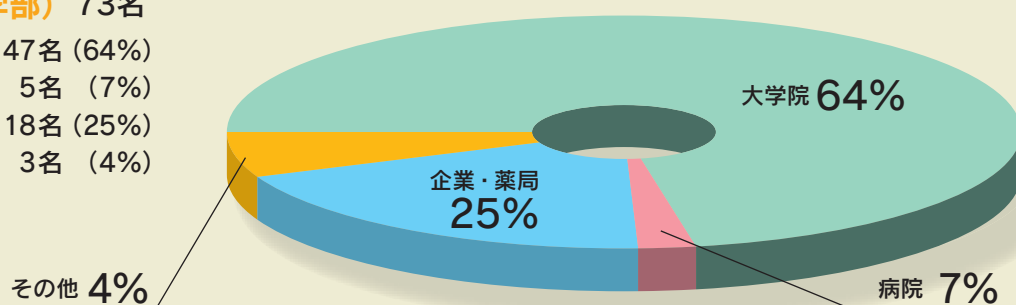
大学院生の主な就職先

大塚製薬(43)、協和発酵キリン(25)、小野薬品工業(26)、三菱化学(14)、アステラス製薬(35)、武田薬品工業(33)、日本たばこ(15)、塩野義製薬(43)、萬有製薬(11)、日本イーライリリー(14)、エーザイ(16)、三菱化成(7)、持田製薬(18)、鐘紡(5)、日本シェーリング(5)、ファイザー製薬(10)、中外製薬(27)、科研製薬(5)、東洋新薬(7)、九州大学病院(13)、日本調剤(7)、第一三共(10) [第一製薬(10)、三共(12) 合併]、田辺三菱製薬(29)、大日本住友製薬(20)、医薬品医療機器総合機構(9)、総合メディカル(7)、化学及血清療法研究所(5)、大鵬薬品工業(11)、マルホ株式会社(4)、バイエル製薬(4)

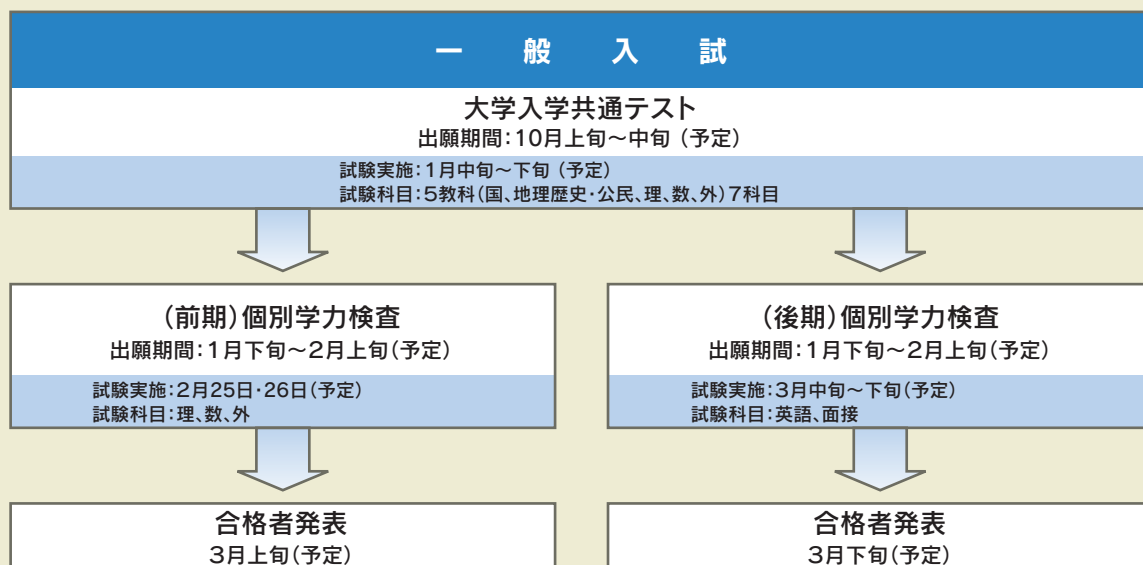
2020年度学部卒業生(創薬科学科・臨床薬学科)

卒業者(学部) 73名

大学院進学 47名 (64%)
病院 5名 (7%)
企業・薬局 18名 (25%)
その他 3名 (4%)



薬学部(創薬科学科・臨床薬学科)



※入試日程は変更となることがあります。

アドミッション・ポリシー(入学志願者選抜の考え方)

九州大学薬学部の選抜方式は、高校までに身につけた学力と探究心や発想力などの資質の評価の比重を変えて、多様な人材獲得を行おうとするものであり、それぞれの選抜方法は、入学者の将来の進路を決めるものではありません。また、2つの選抜方法は、志願者への複数回の受験機会を与えるものでもあります。

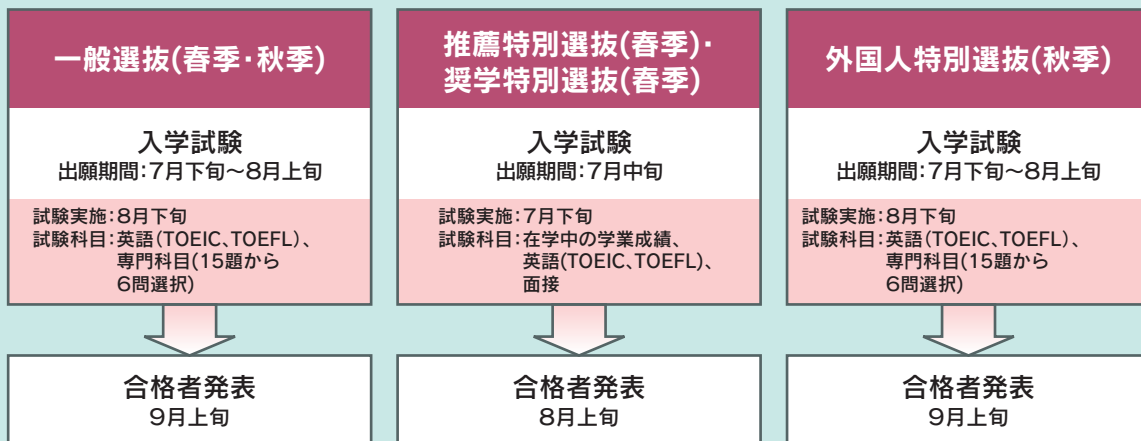
前期日程、後期日程ともに大学入試共通テストと個別学力検査を課します。前期日程の個別学力検査は自然科学を中心とした基礎学力により選抜し、後期日程の個別学力検査は英語および面接により選抜します。

薬学部入試に関する
お問い合わせと資料の請求先

〒819-0395 福岡市西区元岡744番地
九州大学学務部入試課

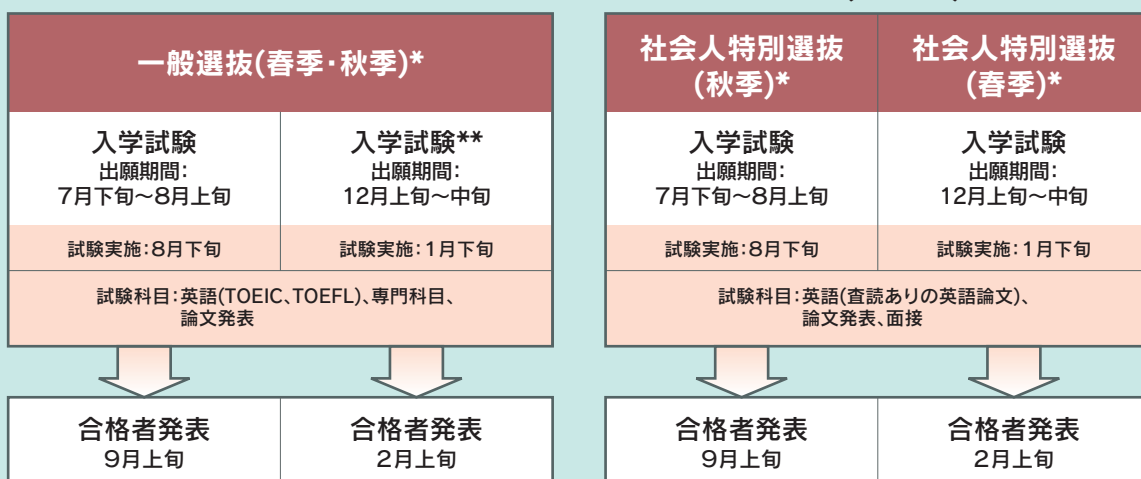
TEL 092-802-2004

大学院薬学府 創薬科学専攻 修士課程 (2年制)



(秋季選抜の合格者は10月入学、春季選抜の合格者は翌年度の4月入学)

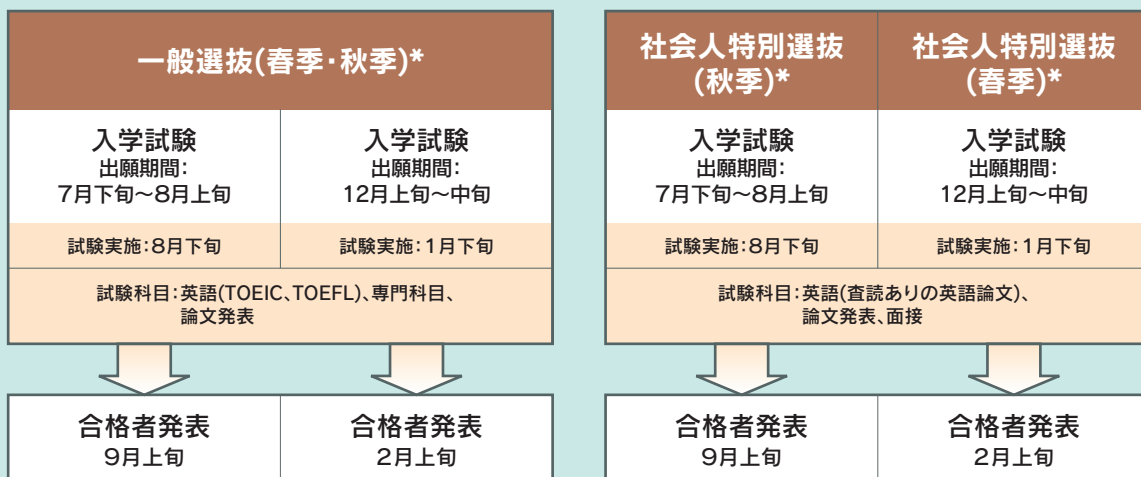
大学院薬学府 創薬科学専攻 博士後期課程 (3年制)



* 秋季選抜の合格者は10月入学、春季選抜の合格者は翌年度の4月入学

** 本学府修士課程からの進学希望者については、修士論文の成績のみで筆記試験を課さない。

大学院薬学府 臨床薬学専攻 博士課程 (4年制)

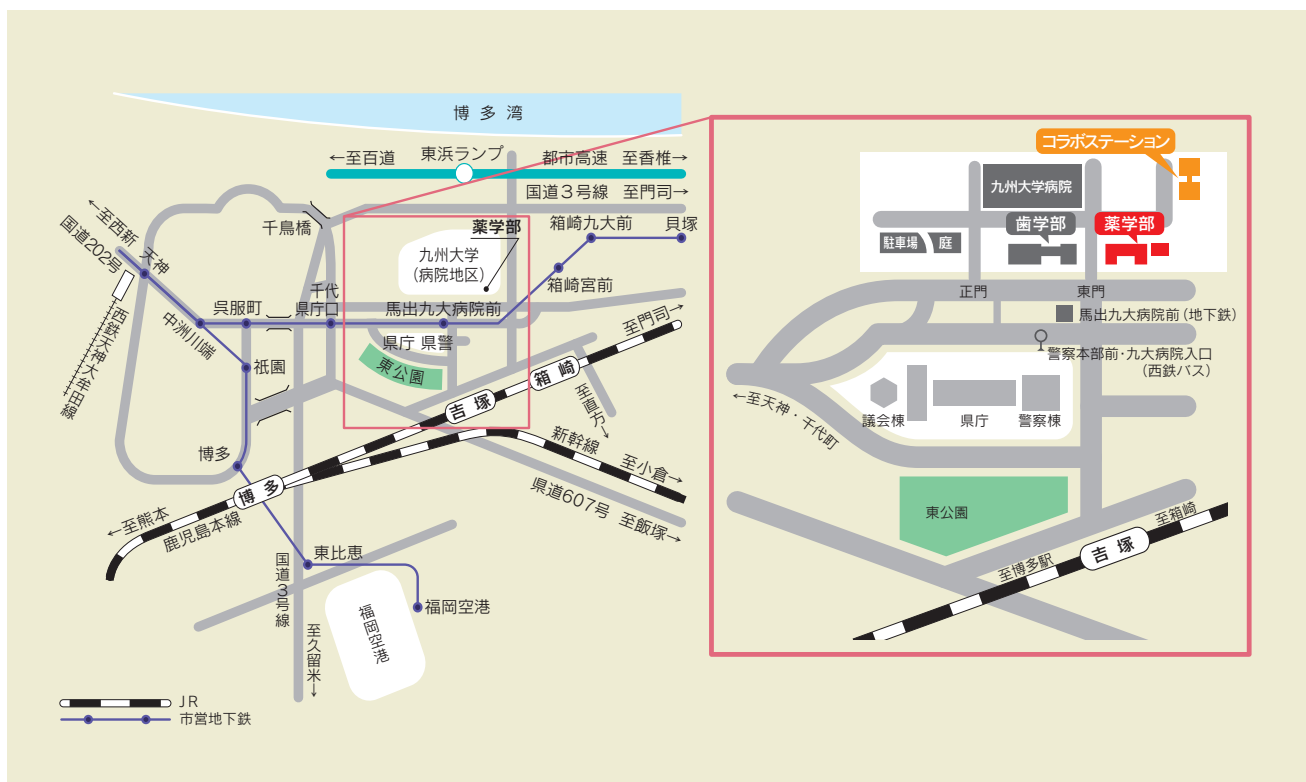


* 秋季選抜の合格者は10月入学、春季選抜の合格者は翌年度の4月入学

大学院薬学府入試に関する
お問い合わせと資料の請求先

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学医学部等学務課薬学学生係

TEL 092-642-6541



交通案内 (アクセス)

- 福岡空港から …………… 地下鉄約20分 (中洲川端駅で貝塚行に乗り換え馬出九大病院前下車) / タクシーで約20分
- JR博多駅から …………… 地下鉄約15分 (中洲川端駅で貝塚行に乗り換え馬出九大病院前下車)
- JR吉塚駅から …………… 徒歩約8分
- 西鉄福岡 (天神) から …………… 地下鉄約6分 (貝塚行で馬出九大病院前下車; 福岡空港行では中洲川端駅で乗り換え馬出九大病院前下車)

終わりに

この冊子を御覧いただき、九大薬学部・府の教育・研究内容がいか幅広く、卒業生がいか多彩な領域で活躍しているかお分かりいただけたかと思います。薬学部・府生は、自分自身の個性や人生観に応じた職種と就職先を幅広く選択することが可能です。是非一度、九大薬学部・府のホームページ (<http://www.phar.kyushu-u.ac.jp>) を御覧ください。九大薬学部・府についてもっと知りたい情報や御質問がございましたら、電話、郵便及びメールで御連絡ください。
毎年、夏季 (8月上旬) にオープンキャンパスを開催いたしておりますので御参加ください。

連絡先 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学医系学部等学務課薬学学生係
TEL 092-642-6541・6542・6544
FAX 092-642-6543
E-mail ijgyakugaku@jimu.kyushu-u.ac.jp

九州大学薬学部・府 概要 2021年度

編 集 発 行 令和3年8月
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学薬学部・府 概要作成委員会
西田 基宏、森本 浩之

制 作 城島印刷株式会社
〒810-0012 福岡市中央区白金2丁目9-6
TEL 092-531-7102 FAX 092-524-4411
<http://www.kijima-p.co.jp/>

※この薬学部概要は2021年8月1日現在の情報を掲載しております。
人事異動等での情報の変更もございますので、最新の情報は
ホームページをご覧ください、直接薬学学生係へお問い合わせください。
