

# P3 生活習慣病治療を指向した新規標的分子 および医薬品の探索と作用機序研究

平成 18 年度～平成 22 年度私立大学学術研究高度化推進事業  
「ハイテク」研究成果報告書

平成 23 年 5 月

学校法人名	東京薬科大学
大学名	東京薬科大学
研究組織名	ドラッグラショナル研究開発センター
研究代表者	別府 正敏 (東京薬科大学 薬学部)

**平成 18 年度～平成 22 年度「私立大学学術研究高度化推進事業」  
「ハイテク」研究成果報告書**

1 学校法人名 学校法人 東京薬科大学                      2 大学名 東京薬科大学

3 研究組織名 ドラッグラショナル研究開発センター

4 プロジェクト所在地 東京都八王子市堀之内 1432-1

5 研究プロジェクト名 P3 生活習慣病治療を指向した新規標的分子および医薬品の探索と作用機序研究

6 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
別府正敏	薬学研究科	教授

7 プロジェクト参加研究者数 6 名

8 該当審査区分 理工・情報      生物・医歯      人文・社会

9 研究プロジェクトに参加する主な研究者

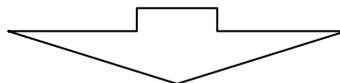
研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
別府正敏	薬学研究科教授	生活習慣病治療の新規細胞表面標的候補分子ヌクレオリンの機能解明と機能制御	研究統括 動脈硬化、がん治療等の分子標的研究
田野中浩一	薬学研究科教授	心不全病態に関わるミトコンドリアタンパク質に関する研究	心疾患治療等の分子標的研究
大野尚仁	薬学研究科教授	動脈硬化の危険因子としての微生物成分と自然免疫系認識分子との関連性の検討	動脈硬化治療等の分子標的研究
伊東晃	薬学研究科教授	マトリックスメタロプロテアーゼ誘導因子 EMMPRIN の新規機能検索とそれを分子標的とする生活習慣病治療薬の開発	がん治療等の分子標的研究
平塚明	薬学研究科教授	がん細胞の抗がん剤耐性化因子としての薬物代謝酵素の役割	がん治療等の分子標的研究
新楨幸彦	薬学研究科教授	生活習慣病治療を指向した標的細胞選択的遺伝子デリバリーシステムに関する研究	がん、動脈硬化、心疾患治療等の薬物送達システムの研究
(共同研究機関等) なし			

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
心不全病態に関わるミトコンドリアタンパク質に関する研究	薬学研究科・教授	竹尾 聡	心疾患治療等の分子標的研究

(変更の時期:平成 19 年 4 月 1 日、定年退職により研究分担者より削除)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
薬学研究科准教授	薬学研究科・教授	田野中 浩一	上記課題の実施

10 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

分子生物学をはじめとする生命科学の精密化と医学薬学諸分野の横断的学際的な研究の進展により、各種の生活習慣病の病態や発症機構が分子レベルで徐々に明らかにされつつある。このような状況下、生活習慣病の発症や進展あるいはその防御や治療のキーとなるタンパク質等の生体内分子を特定し、その機能および機能制御法を明らかにし、これを標的分子として薬物を開発することにより効果的な医薬品開発が期待できる。本研究プロジェクトは、主として循環器疾患およびがんの治療薬開発に向けて、病態あるいは治療のキーとなる標的分子を特定し、その機能および機能制御法を明らかにして、治療薬開発に繋げていくことを目的とした。

本プロジェクトは衛生化学、薬理学、免疫学、生化学、薬物代謝学、薬剤学の、専門分野を異にする6つの研究班で構成されており、各班はそれぞれの専門的視点から、循環器疾患、がんなどの生活習慣病の発症や進展、予防のキーとなる生体内分子、標的候補分子の探索、特定、機能解析、機能制御法の検討を行うサブプロジェクトをそれぞれ立ち上げ、推進するとともに、各研究の進展ステージに応じて必要となる専門分野の班が随時加わり、技術的、物的な支援および助言等を行い研究の更なる展開をはかった。このような連携体制の研究組織を組むことにより、各班の専門性と能力を最大限に生かし、かつその研究テーマを他分野にまで拡大・発展させることを企図した。

サブプロジェクト:

各研究班が中心となって実施推進したサブプロジェクトは以下の通り。

1. 生活習慣病治療の新規細胞表面標的候補分子ヌクレオリンの機能解明と機能制御 [別府班]
2. 心不全病態に関わるミトコンドリアタンパク質に関する研究 [田野中班 (旧 竹尾班)]
3. 動脈硬化の危険因子としての微生物成分と自然免疫系認識分子との関連性の検討 [大野班]
4. マトリックスメタロプロテアーゼ誘導因子 Emmprin の新規機能解明と同分子を標的とする生活習慣病治療薬の開発 [伊東班]
5. がん細胞の抗がん剤耐性化因子としての薬物代謝酵素の役割 [平塚班]
6. 生活習慣病治療を指向した標的細胞選択的遺伝子デリバリーシステムに関する研究 [新槇班]

(2) 研究組織

研究代表者の役割:

研究代表者は各サブプロジェクト担当班の研究実施状況を把握し、サブプロジェクト間の相互協力をコーディネートするとともに、全体プロジェクトの目標達成に向けて、各サブプロジェクトの方向性の修正や調整を全体的見地から行った。また、年度毎に、各サブプロジェクトの研究成果を取りまとめ、かつ、次年度の研究計画作成の調整を行った。

各研究者の役割分担と責任体制:

各研究者(各研究班)はそれぞれが設定、提案したサブプロジェクトの中核となって研究を実施、推進し、責任を負うこととした。また、他班との相互協力についても必要な時期に適切な研究班に依頼し、実施し、容易に相互協力できるように図った。

#### 研究プロジェクトに参加する研究者・大学院生・PDについて:

本研究プロジェクトには、各研究班員が主催する研究室のスタッフ(教員)や大学院生が多数参加しており、本研究プロジェクト推進の主要な研究人員となっている。PD に関しては、本プロジェクト参加研究室にはほとんどいない。

#### 研究チーム(研究室)間の連携:

先述のように本研究プロジェクトは、専門分野を異にする 6 つの研究班(それぞれ、衛生化学、薬理学、免疫学、生化学、薬物代謝学、薬剤学(薬物送達: Drug delivery system (DDS))を専門分野とする 6 研究室)で構成されており、研究室毎に設定した各サブプロジェクト間で、必要な研究ステージにおいて必要な専門分野の研究室(班員)の協力が得られるように図った。

本研究プロジェクトがスタートした初年度(平成 18 年度)は、各サブプロジェクトの立ち上げの年度であったことから、研究チーム(研究室)間の相互協力を実際に必要とする研究ステージには至らなかったが、2 年目(平成 19 年度)は、複数の研究チーム(サブプロジェクト)が他チームの協力を受けて研究計画を実施し、3 年目(平成 20 年度)、4 年目(平成 21 年度)、5 年目(平成 22 年度)は、すべてのチームが他チームの支援や協力を得て発展的研究を実施し、その研究成果を学会にて共同発表したものもある。(下記参照)。

以下に、研究チーム間の連携状況(連携実績等)を列挙した。

#### [別府班への支援・連携]

- 田野中班 1)「アポトーシス誘導に関する助言と試薬提供」
- 大野班 2)「マクロファージ表面レセプターに関する技術的助言と情報交換」(相互協力)  
日本薬学会 第 129 年会(2009 年 3 月)にて共同発表
- 新槇班 3)「核酸アプタマーを用いたヌクレオリン機能のブロック技法」  
日本薬学会 第 130 年会(2010 年 3 月)にて共同発表

#### [田野中班への支援・連携]

- 平塚班 1)「心不全発症における薬物代謝酵素(GST, UGT)の変動」の共同研究  
日本薬学会 第 129 年会(2009 年 3 月)にて共同発表  
日本薬学会 第 130 年会(2010 年 3 月)にて共同発表  
日本薬学会 第 131 年会(2011 年 3 月)にて共同発表
- 別府班 2)「不全心の細胞内情報伝達変化とヌクレオリンの役割」検討への協力

#### [大野班への支援・連携]

- 新槇班 1)「遺伝子導入による受容体発現細胞の作製」の技術指導  
第 20 回微生物シンポジウム(2008 年 8 月)にて共同発表
- 2)「炎症性疾患マウスモデルの作製法」の技術指導
- 3)「マウスアレルギー性皮膚炎モデルの構築」における抗原投与の技術指導  
日本薬学会 第 129 年会(2009 年 3 月)にて共同発表
- 別府班 4)「マクロファージの炎症性サイトカイン産生でのシグナル伝達機構」の情報供与  
日本薬学会 第 129 年会(2009 年 3 月)にて共同発表

#### [伊東班への支援・連携]

- 新槇班 1)「がん転移促進因子 Emmprin の組換え体発現プラスミドの構築・導入法」の共同研究  
日本薬学会 第 129 年会(2009 年 3 月)にて共同発表
- 2)「Emmprin を分子標的とした siRNA の検討」の共同研究
- 3)「Emmprin、シンデカン 1 相互作用とそれによるガン細胞移動活性」の共同研究  
第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会合同学術集会  
(2010 年 8 月)にて共同発表

#### [平塚班への支援・連携]

- 田野中班 1)「心筋梗塞不全心の GST, UGT の発現」の共同研究  
日本薬学会 第 129 年会(2009 年 3 月)にて共同発表

2)「不全心組織における各種薬物代謝酵素群の発現変動」の共同研究

日本薬学会 第 130 年会(2010 年 3 月)にて共同発表

日本薬学会 第 131 年会(2011 年 3 月)にて共同発表

[新楨班への支援・連携]

田野中班 1)「虚血性疾患モデルの作製」の共同研究

2)「ペプチド修飾リボソームの血管新生選択性の評価」の共同研究

第 54 回日本薬学会関東支部会 (2010 年 10 月)にて共同発表

3)「虚血モデルへのレポーター遺伝子導入」の共同研究

日本薬学会第 131 年会(2011 年 3 月)にて共同発表

4)「超音波照射に伴う内在性血管新生関連遺伝子発現への影響」

日本薬学会第 131 年会(2011 年 3 月)にて共同発表

研究支援体制:

本研究プロジェクトの実施にあたっては、本学事務組織の当該部署が関連事務を担当することとし、各種案内や事務作業などを担当していただき、教員、研究室側の事務負担を軽減するように努めていただいた。

共同研究機関等との連携:

目的とする生活習慣病治療のための生体内標的分子が特定され、その機能制御の方向性が明らかとなった段階では、機能制御のための候補薬物の入手、設計や改変、合成などについて、化学系研究者を擁するプロジェクト 2 の学内グループと連携することを構想していたが、そのステージには至らなかった。

一方、研究の進展によって、本プロジェクトに参加していない学外の共同研究機関との連携をも交えて、成果を上げた研究もあった。

1. 伊東班: 岩手大学農学部との共同研究「ウシ子宮内膜における着床機構への EMMPRIN の関与」(原著論文 1、国内学会 2)

2. 別府班: 埼玉県立がんセンターとの共同研究「ヘリコバクターピロリ菌による胃がん発症に於ける細胞表面ヌクレオリンの関与」(原著論文 2、国際学会 3、国内学会 2)

(3) 研究施設・設備等

本プロジェクト実施のための研究施設は、私立学校施設整備費補助金を得て建設されたドラッグラショナル研究開発センター (DRC: 1,000 m<sup>2</sup>) の主として 3 階部分の機器測定室とクリーンルーム、および薬学部の研究棟である研究 1 および 2 号館の研究室である。この研究 1 および 2 号館には本プロジェクトを遂行する研究室および共同機器室等があり、さらに、研究 2 号館には RI 研究施設 (640.44 m<sup>2</sup>) も設置されている。その他、極めて高レベルな実験動物飼育施設 (1,089.9 m<sup>2</sup>) など本研究プロジェクト進捗に必須な研究施設は充実している。上記全施設の合計面積は 4,225 m<sup>2</sup> を占める。

本プロジェクトで使用している主な研究設備は以下のとおりである。

1. 共焦点レーザー顕微鏡 2. DNA シーケンサー 3. プロテインシーケンサー 4. フローサイトメーター 5. ミクローム・クリオスタット 6. 飛行時間型質量分析装置 6. ルミノイメーリアライザー 7. LC/MS/MS 装置

(4) 研究成果の概要

本研究プロジェクトが発足して5カ年が経過し、本プロジェクト終了期を迎えることとなったが、この5カ年間、概ね順調に研究が進展し、6 つの班は、それぞれの掲げた目標を毎年着実に達成し、新たな成果を得てきており、所期の目標を十分達成したといえる。

班ごとに分担してきたサブプロジェクトについて、得られた各班の研究成果を改めて以下に記載する。

[別府班] 生活習慣病治療の新規細胞表面標的候補分子ヌクレオリンの機能解明と機能制御

18 年度は、核や細胞質に存在するタンパク質ヌクレオリンがマクロファージなどの細胞表面にも存在し各種のリガンドを結合して細胞内に運ぶ多機能性シャトルタンパク質であることに着目し、薬物を用いてその機能を制御すれば動脈硬化やがんなどの治療に利用しようと考えた。まず、ヌクレオリン分子内の機能部位を死細胞認識機能、細胞表面との結合能に絞って検討した。その結果、死細胞との結合にはヌクレオリン分子内の特定の配列が必須であること、細胞膜との結合は特定のドメインと細胞膜タンパクとの結合によることを明らかにした。

19 年度は、多機能タンパク質ヌクレオリン(NUC)には陰性荷電に親和性があることに着目し、マクロファージ細胞表面 NUC が、変性 LDL や変性タンパク質などを細胞内に取り込み分解するスカベンジャーレセプター機能を有する可能性をタンパク質、細胞レベルで検討した。その結果、スカベンジャーレセプター機能を有することが判明し、変性 LDL 等の除去やその破綻による動脈硬化巣形成に NUC が関与する可能性を示した。

20 年度は、脳内のマクロファージに相当する貪食細胞として知られるミクログリアに注目し、1)ミクログリア表面にヌクレオリンが存在するかどうか、存在するならば、2)ミクログリア細胞表面ヌクレオリンが脳内においてもアポトーシス細胞を除去するレセプターとして機能しているかどうか、また、3)ヌクレオリンは、アルツハイマー病発症の原因タンパク質と考えられている脳内のアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) を結合し貪食除去する機能を有するかどうか等について検討した。その結果、ミクログリア表面にもヌクレオリンが存在することが確認され、アポトーシスを起こした細胞は、細胞表面のシアリルポリラクタミン型糖鎖のクラスターを介してミクログリア表面ヌクレオリンによって貪食除去されること、また  $A\beta$  もミクログリア表面ヌクレオリンにより除去されることが判明した。

21 年度は、細胞表面ヌクレオリンが細菌感染のレセプターになっている可能性につき検討した結果、各種の細菌由来のリポポリサッカライド(LPS)がヌクレオリンに結合することを見だし、細菌はその表面の LPS を介して単球やマクロファージの表面ヌクレオリンに結合し、TNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインを産生させることを見いだした。また、細菌感染の中でも、胃がんの発生に関与しているといわれるヘリコバクターピロリ菌に注目し、ピロリ菌による胃がん発症におけるヌクレオリンの関与の可能性について検討した。その結果、胃粘膜細胞表面のヌクレオリンはピロリ菌由来の特殊なタンパク質と結合して、胃粘膜細胞のがん化に関わっていることが明らかとなった。

最終年度の 22 年度は、多機能性タンパク質ヌクレオリンの未知のリガンド(結合タンパク質や相互作用するタンパク質)をシステムティックに探索することを目的として、ヌクレオリンと結合するヒトタンパク質を human bone marrow cDNA library 及び human universal cDNA library を用いて yeast two-hybrid 法により網羅的に探索した。その結果、ヌクレオリンに結合する数種の既知タンパク質を見出した。今後、これらのタンパク質とヌクレオリンの複合体の機能を解明することによって、ヌクレオリンの新たな生理的機能、およびこれらの既知タンパク質の新たな生理的役割が明らかになるものと思われる。

#### **【田野中班(旧 竹尾班)] 心不全病態に関わるミトコンドリアタンパク質に関する研究**

18 年度は、心不全治療のための薬の新たな作用点(標的分子)を検索する目的で、心筋保護作用を有する  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger (NCX)阻害薬の作用機序を検討し、その結果、NCX 阻害薬 KBR は虚血心筋のミトコンドリアの NCX を阻害することにより、心筋細胞内へ流入した  $Na^+$  がミトコンドリア内へ流入することを阻止し、ミトコンドリアのエネルギー産生能を保持することによって虚血心筋の再灌流時の心機能回復を促進させるという新たな虚血心筋保護の機序を見出した。

19年度は、心不全発症の仕組みを心筋ミトコンドリアの機能変化の観点から追求した。その結果、不全心ではミトコンドリア膜に酸化的な傷害が起きており、Hsp60の発現が増大していること、心不全治療薬は心筋ミトコンドリアのHsp60増加を抑制し、ミトコンドリア機能を回復させることなどを見出し、心不全発症とミトコンドリアのエネルギー産生低下およびHsp60の発現に密接な関連があることを明らかにした。

20 年度は、心筋梗塞後の不全心でのミトコンドリア機能障害について検討し、ミトコンドリア電子伝達系の複合体 I 及び IV の活性低下が心不全に密接に関連していることを見いだした。また、心筋梗塞後の心筋ミトコンドリアでは、薬物代謝酵素として知られるグルタチオン S-トランスフェラーゼ(GST)が減少していることを見だし、ミトコンドリアの GST が心機能低下による心不全発症と相関することを示した。

21 年度は、不全心では GST 発現量が変化しているとの昨年度の知見を踏まえてその機序の解析を進めた。その結果、肥大心ではミトコンドリアの酸素消費能が増大するものの、それがエネルギー産生能の上昇に直結しないこと、酸素消費能の増大は電子伝達系複合体 I の活性上昇による可能性があること示した。そして、複合体 I の活性上昇が ROS 産生を増大させ、心肥大促進を招くのではないかと推論した。

22 年度は、心筋梗塞発生から心不全発症に至る段階で、心筋 GST 分子種の中の GSTA4 が心筋梗塞直後から減少していることを見出した。GSTA4 は、オルガネラ膜を傷害する因子の 4-hydroxynonenal (4NHE)を基質とすることが知られている。そこで、心筋組織およびミトコンドリア膜の 4NHE 含量は、GSTA4 発現量の低下に対応して増加した。この GSTA4 減少による 4NHE の持続的な増加、すなわちミトコンドリアからの電子漏出による酸化ストレスへの心筋細胞の暴露により心筋障害が誘発されることを示した。

### 【大野班】 動脈硬化の危険因子としての微生物成分と自然免疫系認識分子との関連性の検討

18 年度は、真菌の多糖類が動脈硬化の危険因子となりうることに注目し、それらの物性解析、マウス病態モデルの作成、マクロファージ表面の真菌多糖類レセプターDectin-1 に対する結合性の解析、などを行い、Dectin-1 などの真菌多糖類レセプターが標的分子になりうる可能性を示した。

19 年度は、真菌の多糖類が血管炎誘発因子となって動脈硬化形成に関わる可能性に注目し、真菌の培養条件によって、産生される多糖の構造や活性が異なること、マクロファージの  $\beta$  グルカン受容体 dectin-1 の  $\beta$  グルカン結合活性は植物や藻類由来  $\beta$  グルカンより真菌由来が最も強いこと、dectin-1 を介したマクロファージ細胞内への情報伝達経路は Toll-like receptor(TLR)を介した経路と異なること、などを明らかにした。

20 年度は、血管炎発症に関わる *Candida*由来の多糖成分の構造と血管炎誘導能との関連性を明確にする目的で、精製度の高いマンナンを *C. albicans* の培養菌体より抽出し、マンナン構造中の  $\beta$ -1, 2-マンナン含量低下と炎症惹起反応とに関連があることを明らかにした。また、ラット dectin-1 の遺伝子クローニングを行い、マウスに加え、ラットでの炎症応答における dectin-1 の役割の解析を可能とした。

21 年度は、マウスモデルで血管炎を発症する *Candida* 可溶性多糖画分を、NMR により物理化学的に解析し、また、 $\beta$  グルカン受容体 dectin-1 のリコンビナント体を用いて活性解析した。その結果、大麦  $\beta$  グルカン BBG は酵母  $\beta$  グルカンとは異なり 1, 3- $\beta$ -D-グルカンであることを明らかにした。また、dectin-2 を用いて *Candida* 細胞上の糖鎖構造を解析した。さらに、dectin-1、-2 の siRNA 導入細胞を用いて結果を確認した。

22 年度は、血管炎発症に関わる多糖成分の検出、細胞の活性制御を通じて発症機序を解析することを目的に、血管炎誘導活性を有する *Candida* 多糖複合体 CAWS の受容体検索とそのリコンビナント受容体タンパク結合性から反応性多糖成分の検討を行い、白血球表面の dectin-2 が CAWS 受容体として機能することが、dectin-2KO マウスにより明らかとなった。また、可溶性 dectin-2 タンパクとの結合において CAWS の  $\alpha$  マンナンが重要であることが明らかとなった。さらに dectin 受容体発現制御に影響を及ぼすサイトカインの検討を行い、GM-CSF が受容体発現及び細胞活性化に重要であることが明らかとなった。また、IL-10 発現プラスミド投与マウスは CAWS 誘発性の血管炎が軽減される傾向を示し、真菌多糖誘導性の冠状動脈炎治療の可能性がマウスモデルによって示すことができた。

### 【伊東班】 マトリックスメタロプロテアーゼ誘導因子 Emmprin の新規機能解明と同分子を標的とする生活習慣病治療薬の開発

18 年度は、がん細胞表面に発現し、正常細胞に働いてがん細胞の浸潤を促進するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)誘導因子(EMMPRIN)ががんの浸潤や転移を抑制するための分子標的になりうることを考え、EMMPRIN 分子の機能解析を行った。その結果、EMMPRIN は MMP-1 のがん浸潤活性を亢進する機能も有することを見出した。また、EMMPRIN への MMP-1 の結合には MMP-1 ヒンジドメインが寄与すること、MMP-1 ヒンジドメインペプチドががん細胞膜上への活性型 MMP-1 の結合を阻害し、MMP-1 の浸潤活性を抑制することを明らかにした。

19年度は、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)誘導因子(EMMPRIN)の機能の一つであるproMMP産生誘導にはEMMPRINのループドメイン内EM1配列が関わることを明らかにした。また、EMMPRINの新たな機能としてがん細胞の移動活性促進作用を見出し、これに関わる配列としてループIIドメイン内EM9を同定し、これら各種ペプチドががん転移阻害薬となりうる可能性を示した。

20年度は、がん細胞表面に高発現し、その浸潤や転移に関わるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)誘導因子(EMMPRIN)が関節リウマチ(RA)患者の滑膜にも高発現していることに着目し、ヒト滑膜細胞におけるEMMPRINの機能を検討した。その結果、EMMPRINはヒト滑膜細胞において炎症性サイトカインのproMMPs-1および-3産生促進作用を特異的に増強する因子として働き、関節破壊を惹起することを見いだした。

21 年度は、がん細胞表面に高発現し、その浸潤や転移に関わる EMMPRIN と同一細胞内に存在するタンパク質 cyclophilin B、およびそれらの活性を促進するプロテオグリカン syndecan-1 との相互作用を検討し、EMMPRIN と syndecan-1 は細胞膜で複合体を形成していること、その結合部位は EMMPRIN の EM9 配列であること、cyclophilin B は細胞質に存在することを明らかとした。

22 年度は、EMMPRIN およびシンデカン-1 の siRNA 導入によりがん細胞膜上において両分子をダブルノックダウンする方法を確立し(新榎班との共同研究成果)、その結果両者による複合体形成ががん細胞移動活性を抑制的に調節していることを発見した。さらに、その分子機構として EMMPRIN/シンデカン-1 複合体はインテグリン $\alpha$ 3 $\beta$ 1 依存的な細胞内シグナルを抑制することを見出した。さらに、EMMPRIN はがん細胞転移のみならずウシ子宮内膜における着床機構にも寄与することを見出し(岩手大学農学部との新規共同研究)、EMMPRIN を分子標的とした受胎率向上の可能性を示した。

### 【平塚班】 がん細胞の抗がん剤耐性化因子としての薬物代謝酵素の役割

18年度は、がん細胞の抗がん剤に対する耐性獲得の機序の一つとして、がん細胞が抗がん剤の代謝にはたらく薬物代謝酵素を高レベルに発現している可能性を考え、乳がん治療薬タモキシフェン(TAM)に対する乳がん細胞の耐性獲得機構をモデルとして検討した。TAMの代謝に特異的に関与する薬物代謝酵素UGT1A4を高発現する培養乳がん細胞株を樹立し、TAMに対する感受性を調べたところ、感受性が著しく低下していることが明らかとなり、がん細胞中の薬物代謝酵素ががん治療の分子標的となる可能性が示唆された。

19年度は、がん細胞における薬物代謝酵素の過剰発現が、抗がん剤耐性獲得を引き起こし得ることに着目し作成したタモキシフェン(TAM)特異的薬物代謝酵素 UGT1A4 高発現培養乳がん細胞株を用いて、TAM 及び trans-4-HO-TAM の代謝様式を検討した。その結果、TAM が N-グルクロン酸抱合を受けて極性化され、細胞外への排泄が促進されることにより細胞内濃度が低下することが耐性化の一要因になり得ることを示した。

20年度は、乳がん治療薬である抗エストロゲン薬タモキシフェン (TAM) の代謝とそれに伴う活性変動をTAM服用患者の血漿と尿を用いて解析した。その結果、ヒト体内では幾何異性体の生じる代謝物は全てtrans体優位であることが明らかとなり、また、がん再発患者の血漿4-OH-TAMおよび4-OH-NDMそれぞれのtrans-/cis-比が高いことより、TAMの幾何異性体の存在量比の違いが、がん再発と関連している可能性が示唆された。

21年度は、乳がん治療薬である抗エストロゲン薬タモキシフェン(TAM)に対する乳がん細胞の耐性機構の一つとして、がん細胞の多剤耐性と密接な関係にあり、種々のグルクロン酸抱合体を細胞外に排出する細胞膜の薬物トランスポーターによる可能性を検討した。その結果、細胞内 TAM 代謝物の細胞外への排出に ABC トランスポーターや MDR1、MRP1、などのトランスポーターが関与していることが示唆された。

最終年度の 22 年度は、ヒトの乳癌患者から外科的に切除された乳癌組織およびその周辺の正常組織を用いて組織中の UGT 分子種の発現について検討を行った。その結果、ヒト乳癌組織において TAM をグルクロン酸抱合する UGT 分子種が確認され、またその活性には大きな個体差が存在することが明らかになった。これらのことから、TAM の薬効と UGT 活性との相関について、より例数を増やして検討することにより、TAM の薬効予測において UGT がターゲット分子となる可能性が示唆された。

### 【新橋班】 生活習慣病治療を指向した標的細胞選択的遺伝子デリバリーシステムに関する研究

18年度は、がんや循環器疾患治療を指向した遺伝子医薬の開発を目的として、薬物送達システム(Drug delivery system:DDS)の立場から、がん細胞や血管内皮細胞を標的としたDDSについて検討した。その結果、がん細胞や血管内皮細胞などの細胞表面分子Syndecanに選択的に結合するラミニン由来のペプチドAG73を付与したリポソームが、プラスミドDNAやsiRNAなどの遺伝子医薬を標的細胞に運びうることを示した。

19年度は、がん細胞や血管内皮細胞などの細胞表面分子Syndecanに選択的に結合するラミニン由来のペプチドAG73を付与したリポソームに対してプラスミドDNAを内封し、これを用いてSyndecan高発現がん細胞に対する遺伝子導入に成功した。また、他のがん細胞株や血管内皮細胞に対しても同様に遺伝子導入が可能であることを示した。さらに、血中安定性の高い、遺伝子内封型AG73修飾リポソームの作製にも成功した。

20年度は、がん細胞や血管内皮細胞などの細胞表面分子Syndecanに選択的に結合するラミニン由来のペプチドAG73を付与したリポソームに対してプラスミドDNAを内封し、これを用いてSyndecan高発現がん細胞に対する遺伝子導入法に加えて、超音波造影ガス封入リポソームと超音波照射を併用することによって遺伝子導入効果を増強することに成功し、DDSへの実用に向けて前進した。

21年度は、がん細胞や血管内皮細胞などに特徴的な細胞表面分子syndecanに選択的に結合するリガンドとしてラミニン由来ペプチドを付与し、標的細胞選択的リポソームに遺伝子(プラスミドDNA)やsiRNAなどの核酸を内封し、各種疾患治療のための遺伝子医薬の開発に向けた取り組みを継続し、siRNA内封ペプチド修飾リポソームの調製及び細胞内導入、AG73修飾PEGリポソームの標的指向性の解析等を実施した。

最終年度の22年度は、がんや循環器疾患治療を指向した効率的な標的細胞選択的核酸導入システムの構築とその有用性を評価するために、担がんモデルや下肢虚血マウスを作製し、ラミニン由来ペプチド修飾リポソームによる標的組織選択的核酸(プラスミドDNA)導入システムを構築した。さらに下肢虚血マウスにおいては、治療効果を増強するために超音波エネルギーの併用により、治療用遺伝子(bFGF)の組織内導入を試みることで、本リポソームの有用性を明らかにすることができた。また、担がんモデルマウスを利用した実験においては、AG73修飾PEGリポソームの腫瘍新生血管への選択的性が明らかとなり、新規DDSとしての有用性が明らかとなった。

### <優れた成果があがった点>

サブプロジェクト毎に、優れた成果は、(別府班)ヌクレオリンの広範な機能の解明(スカベンジャーレセプター機能、Aβ結合機能、LPS結合機能、ピロリ菌による胃がん発生での関与、多様な細胞内タンパク質への結合性発見、(田野中班)心不全治療の新たな道筋の開拓、解明、(大野班)真菌多糖類レセプターdektin-1の情報伝達経路の解明、(伊東班)がん細胞浸潤促進因子EMMPRINのがん細胞移動活性促進作用の発見、(平塚班)がん細胞の抗がん剤耐性機構のひとつとしての薬物代謝酵素高発現の発見、(新槇班)がん細胞への新たな効果的DDS手法の開発。

### <問題点>

より多くの研究成果を得るために、研究組織をがんまたは循環器疾患を対象とする5つの班、およびDDSを担当する第6班で構成し、専門教室単独では不可能な研究の展開を図るべく各班の相互協力を進め、多くの成果を上げている。反面、単一の目標を掲げたプロジェクトのように全体のエネルギーを一つに集中させることができないことが問題点と思われた。

### <評価体制>

(研究プロジェクトの目標等に照らした自己評価の実施や、その結果を研究費等の資源の配分へ反映させるためのルール of 適切な設定、また、本プロジェクトに係る費用対効果(かけた費用に見合う効果が見られるか)について、どのように分析しているか。また、それらについて、外部(第三者)による評価を受ける体制ができているか等について記述してください。)

自己評価の実施は、本学「共同研究取扱規程」で規定されており、本プロジェクトは毎年「研究成果報告書」を作成することで自己評価を行っている。この自己評価に対して、学長を委員長とする「共同研究審査委員会」が組織されている。また、第三者による自己評価も実施している。

本研究の費用対効果については、成果発表を見ても、費用に見合う成果を上げたと考える。

### <研究期間終了後の展望>

(本プロジェクト終了後における研究の継続の有無、有の場合は今後の研究方針、無の場合は当該研究施設・装置・設備の活用方針を記述してください。)

いずれのサブプロジェクトも研究をさらに発展させられる見通しがあることから、基本的には研究を継続する。これまでの5ヶ年での研究の進展は著しく、特に実用化、応用を意識したアプローチが多くなり、そのレベルでの成果を期待したい。サブプロジェクト間の相互協力も定着してきたので、協力体制を保持し、さらには一層強化したい。

### <研究成果の副次的効果>

(研究成果の活用状況又は今後の活用計画(実用化・企業化の見通しや、特許の申請があればその申請状況・取得状況等)について、記述してください。)

本研究のいずれのサブプロジェクトも、がんや循環器疾患など重要な疾患を対象とし、その治療薬開発を意識した取り組みであり、実用化に向けた具体的方向性が近いうちに見えてくる可能性があると思われる。

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

(1) 生活習慣病 (2) がん (3) 動脈硬化

(4) 分子標的 (5) 薬物治療 (6) DDS

(7) 脳疾患 (8) 心疾患

## 12 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

平成 18 年度 (全て査読有り)

### <雑誌論文>

- (1) Harada, T., Kawaminami, H., Miura, N.N., Adachi, Y., Nakajima, M., Yadomae, T., Ohno, N.  
Cell to cell contact through ICAM-1-LFA-1 and TNF-alpha synergistically contributes to GM-CSF and subsequent cytokine synthesis in DBA/2 mice induced by 1,3-beta-D-Glucan SCG.  
J Interferon Cytokine Res., 26, 235-247 (2006).
- (2) Hida, S., Nagi-Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N.  
F1 Hybrid Mice (BALB/cxDBA/1) Are Resistant to Collagen-Induced Arthritis with beta-Glucan as an Adjuvant.  
Biol Pharm Bull., 29, 1300-1303 (2006).
- (3) Hida, S., Nagi-Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N.  
Beta-glucan derived from zymosan acts as an adjuvant for collagen-induced arthritis.  
Microbiol Immunol., 50, 453-461 (2006).
- (4) Kato Y, Adachi Y, Ohno N.  
Contribution of N-linked oligosaccharides to the expression and functions of beta-glucan receptor, Dectin-1.  
Biol Pharm Bull., 29, 1580-1586 (2006).
- (5) Shinohara H, Nagi-Miura N, Ishibashi K, Adachi Y, Ishida-Okawara A, Oharaseki T, Takahashi K, Naoe S, Suzuki K, Ohno N.  
Beta-mannosyl linkages negatively regulate anaphylaxis and vasculitis in mice, induced by CAWS, fungal PAMPS composed of mannoprotein-beta-glucan complex secreted by *Candida albicans*.  
Biol Pharm Bull., 29, 1854-1861 (2006).
- (6) Harada, T., Kawaminami, H., Miura, NN., Adachi, Y., Nakajima, M., Yadomae, T., Ohno, N.  
Mechanism of enhanced hematopoietic response by soluble beta-glucan SCG in cyclophosphamide-treated mice.  
Microbiol Immunol., 50, 687-700 (2006).
- (7) Saijo, S., Fujikado, N., Furuta, T., Chung, SH., Kotaki, H., Seki, K., Sudo, K., Akira, S., Adachi, Y., Ohno, N., Kinjo, T., Nakamura, K., Kawakami, K., Iwakura, Y.  
Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*.  
Nat Immunol., 8, 39-46 (2007)
- (8) Lin, N., Liu, C., Xiao, C., Jia, H., Imada, K., Wu, H., and Ito, A. Triptolide, a diterpenoid triepoxide, suppresses inflammation and cartilage destruction in collagen-induced arthritis mice.  
Biochem Pharmacol., 73, 136-146 (2007)
- (9) Ogura K., Ishikawa Y., Kaku T., Nishiyama T., Ohnuma T., Muro K., Hiratsuka A. Quaternary ammonium-linked glucuronidation of *trans*-4-hydroxytamoxifen, an active metabolite of tamoxifen, by human liver microsomes and UDP-glucuronosyltransferase 1A4.  
Biochem. Pharmacol., 71, 1358-1369 (2006).

### <図書>

#### 総説・著書等

- (1) Ohno, N.  
Models of Kawasaki Disease  
Drug Discovery Today: Disease Models, 3, 83-89 (2006).
- (2) 安達禎之、大野尚仁  
真菌多糖の免疫系による認識とその活性化作用  
日本医真菌学会雑誌, 47, 185-194 (2006).

## <学会発表>

### 国際学会

- (1) Beppu, M., and Nakadai, Y.  
Induction and enhancement of apoptosis by phenolic antioxidants.  
13th Biennial Congress of the International Society for Free Radical Research  
2006/8, Davos, Switzerland
- (2) Ohno, N., Shinohara, H., Miura, N. N., Ishibashi, K., Adachi, Y.  
Beta-mannosyl linkages negatively regulate immunotoxicity of CAWS, fungal PAMPs composed of mannoprotein-beta-glucan complex secreted by *Candida albicans*.  
The 16th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology,  
2006/6, Paris, France
- (3) Ishibashi, K., Motoi, M., Yoshida, M., Miura, N. N., Adachi, Y., Ohno, N.  
Interaction of anti- $\beta$ -glucan antibody and fungal cell wall  $\beta$ -glucan.  
The 16th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology.  
2006/6, Paris, France
- (4) Adachi, Y., Kato, Y., Ohno, N.  
Contribution of N-linked glycosylation of dectin-1 isoforms to the cell surface expression and functions of  $\beta$ -glucan receptor.  
International Endotoxin and Innate Immunity Society  
2006/11, SanAntonio, USA
- (5) Miura, N. N., Shinohara, H., Komai, M., Adachi, Y., Oharaseki, T., Takahashi, K., Okawara, A. I. Suzuki, K., Ohno, N.  
Analysis of coronary arteritis induced by *C. albicans* extracellular mannoprotein in various strains of mice.  
1st International Fungal/Plant Cell Wall Meeting,  
2007/3, Anglet, France
- (6) Harada, T., Kawaminami, H., Miura, N. N., Adachi, Y., Nakajima, M., Yadomae, T., Ohno, N.  
Contribution of dectin-1 on immunomodulating effect of soluble  $\beta$ -glucan SCG in mice.  
1st International Fungal/Plant Cell Wall Meeting  
2007/3, Anglet, France
- (7) Iijima, H., Negishi, Y., Nomizu, M., Aramaki, Y.,  
Peptide-labeled liposomes as a cell-type specific delivery device.  
Membrane-permeable Peptides: Chemistry, Biology, and Therapeutic Applications,  
2006/11, Kyoto.

### 国内学会

- (1) 平野和也, 三木雄一, 柴田裕子, 別府正敏  
マクロファージ表面受容体 nucleolin のアポトーシス初期細胞結合領域の解析  
第7回 Pharmaco-Hematology シンポジウム, 2006年6月, 東京
- (2) 三木雄一, 田沢朋己, 松島秀樹, 熊本翔子, 別府正敏  
酸化ストレスを受けた赤血球におけるアポトーシス様変化の誘導とマクロファージによる貪食除去  
フォーラム 2006: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2006年10月, 東京
- (3) 熊本翔子, 廣山昭太郎, 中台佳江, 別府正敏  
フェノール性環境化学物質によるアポトーシス誘導・促進のメカニズム  
フォーラム 2006: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2006年10月, 東京
- (4) 廣山昭太郎, 熊本翔子, 中台佳江, 別府正敏

- フェノール性抗酸化物質によるアポトーシスの誘導・促進とそのメカニズム  
フォーラム 2006: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2006 年 10 月, 東京
- (5) 吉田靖隆, 原 ゆかり, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏  
マクロファージ細胞表面ヌクレオリンの存在様式の検討  
第 50 回日本薬学会関東支部大会, 2006 年 10 月, 新潟
- (6) 吉田靖隆, 原 ゆかり, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏  
アポトーシス細胞認識除去に関わるマクロファージ細胞表面ヌクレオリン分子の解析  
ファーマ・バイオフォーラム 2006, 2006 年 12 月, 東京
- (7) 吉田靖隆, 原 ゆかり, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏  
ヌクレオリンのマクロファージ細胞表面における結合様式の検討  
日本薬学会第 127 年会, 2007 年 3 月, 富山
- (8) 田野中浩一, 茂木奏尊, 竹永悠司, 竹尾 聡  
Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger inhibitor の虚血心筋保護効果  
第 16 回 日本循環薬理学会, 2006 年 12 月, 東京
- (9) 越尾 修, 丹生 茂, 祖母井庸之, 渡邊威之, 松本かおる, 伊藤 匡, 池田達夫, 大野尚仁, 斧 康雄  
*Candida albicans* 由来の水溶性および不溶性 β-glucan 画分によるヒト好中球の生理作用への影響  
第 80 回日本感染症学会総会, 2006 年 4 月, 東京
- (10) 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
病原性真菌 *Candida albicans* 培養上清由来多糖画分 CAWS の急性致死活性と血管炎誘発導活性  
第 27 回関東医真菌懇話会, 2006 年 5 月, 東京
- (11) 加藤雄也, 安達禎之, 大野尚仁  
ラット肺胞マクロファージ細胞株 NR8383 細胞の真菌細胞壁成分による活性酸素種産生における β-glucan 依存性の検討  
第 27 回関東医真菌懇話会, 2006 年 5 月, 東京
- (12) 石橋健一, 吉田雅治, 中林 巖, 元井益郎, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
真菌症に伴う抗 β-glucan 抗体価の変動と測定の意義  
第 27 回関東医真菌懇話会, 2006 年 5 月, 東京
- (13) 越尾 修, 丹生 茂, 祖母井庸之, 池田達夫, 大野尚仁, 斧 康雄  
*Candida albicans* 由来の水溶性 mannoprotein-β-glucan 画分 (CAWS) 及び水溶性・不溶性 β-glucan 画分によるヒト好中球の MAPK シグナル伝達系への影響  
第 27 回関東医真菌懇話会, 2006 年 5 月, 東京
- (14) 加藤雄也, 安達禎之, 大野尚仁  
真菌成分に対するラット肺胞マクロファージの β-glucan 依存的な生体防御応答の解析  
第 17 回日本生体防御学会学術集会, 2006 年 7 月, 札幌
- (15) 佐草啓介, 安達禎之, 島貫あき子, 田村弘志, 大野尚仁  
好塩基球からの脱顆粒反応におけるカンジダ可溶性 β-glucan (CSBG) の促進作用  
第 26 回 日本糖質学会年会, 2006 年 8 月, 仙台
- (16) 多田 壘, 原田敏江, 三浦典子, 安達禎之, 中島三博, 宿前利郎, 大野尚仁  
溶液 NMR を用いた *Sparassis crispa* 由来 β-D-glucan SCG の構造解析  
第 26 回 日本糖質学会年会, 2006 年 8 月, 仙台
- (17) 原田敏江, 中島三博, 宿前利郎, 安達禎之, 大野尚仁  
可溶性 β-glucan; SCG の造血機能促進効果における GM-CSF 及び dectin-1 の役割  
第 65 回 日本癌学会学術総会, 2006 年 9 月, 横浜
- (18) 多田 壘, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
An unambiguous assignment and structural analysis using solution NMR experiments of O-antigen from *Escherichia coli* ATCC23505 (serotype O9)  
第 45 回 NMR 討論会, 2006 年 11 月, 京都
- (19) 多田 壘, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁

- 病原性真菌 *Candida albicans* 細胞壁多糖の血管炎形成と急性致死活性の検討  
第 5 回 ファーマ・バイオフィオーラム 2006, 2006 年 12 月, 東京
- (20) 齋藤真紀, 滑田祥子, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
C3H/HeJ マウスを用いた NSAIDs 誘発内因性敗血症モデルの解析  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (21) 川南裕美, 原田敏江, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
DBA/2 マウスの可溶性  $\beta$ -glucan 応答性の解析  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月大阪
- (22) 百瀬文康, 安達禎之, 川南裕美, 原田敏江, 大野尚仁  
抗体医薬 Rituximab の腫瘍細胞傷害活性の免疫調節物質による増強作用の検討  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (23) 三浦典子, 安達禎之, 大原関利章, 高橋 啓, 大川原明子, 鈴木和男, 大野尚仁  
CAWS 血管炎の発症と重篤化に関わる遺伝的素因の各種マウス系統を用いた解析  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (24) 原田敏江, 三浦典子, 安達禎之, K. Ozato, 鈴木和男, 大野尚仁  
IRF-8 欠損マウスにおける CAWS 血管炎の解析  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (25) 飛田俊介, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
*Candida albicans* 由  $\beta$ -Glucan 投与による SKG マウスへの関節炎誘導  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (26) Saijo, S., Fujikado, N., Furuta, T., Adachi, Y., Ohno, N., Kinjo, T., Nakamura, K., Kawakami, K., Iwakura, Y.  
Dectin-1 plays an important role in host defense against the pathogenic fungus *Pneumocystis carinii* under immunocompromised conditions.  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (27) Okawara, A., Miura, N., Oharaseki, T., Takahashi, K., Okada, H., Ohno, N., Suzuki, K.  
Neutrophil activation by CAWS in different cultured condition  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (28) 佐草啓介, 安達禎之, 大野尚仁  
好塩基球の活性化におけるカンジダ可溶性  $\beta$ -グルカン (CSBG) による促進作用の検討  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (29) 駒井元彦, 鈴木和男, 大野尚仁, 安達禎之, 三浦典子  
CBA/J, CBA/N マウスにおける CAWS 血管炎誘発活性の検討  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (30) Hoshino, A., Nagao, T., Okawara, A. I., Uno, K., Miura, N., Ohno, N., Saiga, K., Yamamoto, K., Suzuki, K.  
*Candida albicans*-secreted CAWS mannoprotein triggers murine glomerulonephritis and systemic vasculitis via IL-6, IL-17 and IL-23 production in concert with MPO-ANCA  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月, 大阪
- (31) Ohno, N., Takahashi, K.  
Development of model mice in vitro evaluation  
International Symposia on Therapeutic Strategy to the Best Advantage of Collaboration between Basic Research and Clinical Research2007, 2007 年 2 月, 東京
- (32) 安達禎之, 加藤雄也, 原田敏江, 三浦典子, 大野尚仁  
真菌細胞壁多糖に対するマクロファージの応答性  
第 80 回 日本細菌学会総会 2007 年 3 月, 大阪
- (33) 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
遺伝的素因の異なるマウスを用いた CAWS 血管炎の検討  
第 80 回 日本細菌学会総会 2007 年 3 月, 大阪

- (34) 加藤雄也, 安達禎之, 大野尚仁  
肺胞マクロファージの真菌細胞壁成分による NF- $\kappa$ B 活性化並びにサイトカイン産生誘導の検討  
第 80 回 日本細菌学会総会 2007 年 3 月, 大阪
- (35) 駒井元彦, 高野雄介, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
CAWS 血管炎への Bruton's tyrosine kinase の関与に関する検討  
第 80 回 日本細菌学会総会 2007 年 3 月, 大阪
- (36) 滑田祥子, 齋藤真紀, 阿部芳廣, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
内因性敗血症モデルマウスの致死発現における菌体成分の関与と肝機能への影響  
日本薬学会 第 127 年会 2007 年 3 月, 富山
- (37) 原田敏江, 三浦典子, 安達禎之, 中島三博, 宿前利郎, 大野尚仁  
可溶性  $\beta$ -glucan SCG の骨髄由来樹状細胞成熟化作用における Dectin-1 の役割  
日本薬学会 第 127 年会 2007 年 3 月, 富山
- (38) 渡邊真実, 佐藤 隆, 太田智子, 金野正吉, 石田浩之, 伊東 晃  
Regulation of EMMPRIN Secretion and Soluble EMMPRIN-augmented Cell Migration in Human Uterine Cervical Carcinoma SKG-II Cells,  
第 38 回日本結合組織学会学術大会, 2006 年 5 月, 前橋
- (39) 渡邊真実, 佐藤 隆, 太田智子, 伊東 晃  
ガン転移促進因子 EMMPRIN の細胞外分泌機構とそのガン細胞移動活性促進作用  
第 57 回西東京内分泌代謝研究会, 2006 年 6 月, 東京
- (40) 今田啓介, 石田浩之, 佐藤 隆, R. Visse, H. Nagase, 伊東 晃  
EMMPRIN-MMP-1 複合体を標的とした新規ガン浸潤・転移抑制法の開発研究  
第 58 回西東京内分泌代謝研究会, 2006 年 11 月, 東京
- (41) 渡邊真実, 佐藤 隆, 伊東 晃  
膜結合型ガン転移促進因子 EMMPRIN/CD147 の細胞外分泌とその細胞移動促進作用  
第 5 回ファーマ・バイオフィオーラム 2006, 2006 年 12 月, 東京
- (42) 小倉健一郎, 柳橋賢一, 西山貴仁, 大沼友和, 平塚 明  
UDP-グルクロン酸転移酵素発現による乳癌細胞の tamoxifen 耐性化機構  
日本薬学会第 127 年会, 2007 年 3 月, 富山
- (43) 飯島 浩, 根岸洋一, 野水基義, 新槇幸彦  
AG73 修飾リボソームの細胞選択的移行性と遺伝子発現  
日本薬学会 第 127 年会, 2007 年 3 月, 富山
- (44) 飯島 浩, 坂本宜俊, 根岸洋一, 野水基義, 新槇幸彦  
AG73 修飾リボソームの細胞選択的移行性と遺伝子発現  
第 22 回日本DDS学会, 2006 年 7 月, 東京

平成 19 年度 (全て査読有り)

<雑誌論文>

- (1) Miki, Y., Tazawa, T., Hirano, K., Matsushima, H., Kumamoto, S., Hamasaki, N., Yamaguchi, T., Beppu, M.  
Clearance of oxidized erythrocytes by macrophages: involvement of caspases in the generation of clearance signal at band 3 glycoprotein.  
Biochem.Biophys.Res.Comm., 363, 57-62 (2007)
- (2) Motegi, K., Tanonaka, K., Takenaga, Y., Takagi, N., Takeo, S.  
Preservation of mitochondrial function may contribute to cardioprotective effects of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger inhibitors in ischaemic/reperfused rat hearts.  
Br. J. Pharmacol., 151, 963-978(2007)
- (3) Toga W, Tanonaka K, Takeo S.

- Changes in Hsp60 level of the failing heart following acute myocardial infarction and the effect of long-term treatment with trandolapril.  
Biol Pharm Bull. 30, 105-110 (2007).
- (4) Harada, T., Ohno, N.  
Contribution of dectin-1 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) to immunomodulating actions of beta-glucan.  
Int Immunopharmacol., 8, 556-866 (2008).
- (5) Tada, R., Adachi, Y., Ishibashi, K., Tsubaki, K., Ohno, N.  
Binding capacity of a barley beta-D-glucan to the beta-glucan recognition molecule dectin-1.  
J Agric Food Chem., 56, 1442-1450, (2008).
- (6) Toyotome, T., Adachi, Y., Watanabe, A., Ochiai, E., Ohno, N., Kamei., K.  
Activator protein 1 is triggered by Aspergillus fumigatus beta-glucans surface-exposed during specific growth stages.  
Microb Pathog., 44, 141-150, (2008).
- (7) Ikeda, Y., Adachi, Y., Ishii, T., Miura, N., Tamura, H., Ohno, N.  
Dissociation of Toll-like receptor 2-mediated innate immune response to Zymosan by organic solvent-treatment without loss of Dectin-1 reactivity.  
Biol Pharm Bull., 31,13-18, (2008).
- (8) Tada, R., Harada, T., Nagi-Miura, N., Adachi, Y., Nakajima, M., Yadomae, T., Ohno, N.  
NMR characterization of the structure of a beta-(1->3)-D-glucan isolate from cultured fruit bodies of Sparassis crispa.  
Carbohydr Res., 342, 2611-2618, (2007).
- (9) Ikeda, Y., Adachi, Y., Ishii, T., Tamura, H., Aketagawa, J., Tanaka, S., Ohno, N.  
Blocking effect of anti-Dectin-1 antibodies on the anti-tumor activity of 1,3-beta-glucan and the binding of Dectin-1 to 1,3-beta-glucan.  
Biol Pharm Bull., 30, 1384-1389, (2007).
- (10) Tada, R., Nagi-Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N.  
An unambiguous assignment and structural analysis using solution NMR experiments of O-antigen from Escherichia coli ATCC23505 (Serotype O9).  
Chem Pharm Bull. (Tokyo), 55, 992-995, (2007).
- (11) Lin, N., Liu, C., Xiao, C., Jia, H., Imada, K., Wu, H. and Ito, A.  
Triptolide, a diterpenoid triepoxide, suppresses inflammation and cartilage destruction in collagen-induced arthritis mice.  
Biochemical Pharmacology 73, 136-146 (2007)
- (12) Miyata, Y., Sato, T., Imada, K., Dobashi, A., Yano, M., and Ito, A.  
A citrus polymethoxyflavonoid, nobiletin, is a novel MEK inhibitor that exhibits antitumor metastasis in human fibrosarcoma HT-1080 cells  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 366, 168-173 (2008)
- (13) Takahito Nishiyama, Miki Fujishima, Yasuhiro Masuda, Tadashi Izawa, Tomokazu Ohnuma, Kenichiro Ogura, Akira Hiratsuka,  
Amino acid positions 69–132 of UGT1A9 are involved in the C-glucuronidation of phenylbutazone.  
Arc. Biochem. Biophys., 478, 75-80 (2008).

## <図書>

### 総説・著書等

- (1) Adachi, Y.  
Role of the 1,3-β-D-glucan receptor Dectin-1 in fungal infection and activation of innate and anti-tumor immunity.  
Trends Glycosci. Glyc., 19, 195-207 (2007).

## <学会発表>

### 国際学会

- (1) Beppu, M., Hiroyama, S.  
Recognition and clearance of early and late apoptotic cells by microglia.  
Gordon Research Conference on Apoptotic Cell Recognition and Clearance 2007/6, Lewiston, USA
- (2) Hirano, K., Yoshida, Y., Hara, Y., Miki, Y., Beppu, M.  
Characterization of macrophage cell-surface nucleolin, a receptor for early apoptotic cells: Its domains attaching to macrophage membrane  
Gordon Research Conference on Apoptotic Cell Recognition and Clearance 2007/6, Lewiston, USA
- (3) Miki, Y., Itoh, T., Eda, S., Hirano, K., Yamanaka, M., Beppu, M.  
Mechanism of oxidized-cell clearance by macrophages: Involvement of macrophage recognition of apoptotic cells through apoptotic cell-surface sugar chains and macrophage-surface nucleolin  
Gordon Research Conference on Apoptotic Cell Recognition and Clearance 2007/6, Lewiston, USA
- (4) Harada, T., Kawaminami, H., Miura, N. N., Adachi, Y., Nakajima, M., Yadomae, T., Ohno, N.  
Immunomodulation by orally administered beta-glucan from *Sparassis crispa*.  
13th International Congress of Mucosal Immunology, 2007/7, Tokyo, Japan
- (5) Adachi, Y., Ikeda, Y., Harada, T., Ishibashi, K., Miura, N. N., Saijo, S., Iwakura, Y., Tamura, H., Ohno, N.  
Innate immune response to fungal 1,3- $\beta$ -glucans via a  $\beta$ -glucan receptor Dectin-1.  
Glyco19 (XIX International Symposium on Glycoconjugates), 2007/7, Cairns, Australia
- (6) Harada, T., Kawaminami, H., Miura, N. N., Adachi, Y., Nakajima, M., Yadomae, T., Ohno, N.  
Contribution of dectin-1 on immunomodulating activity of soluble beta-glucan SCG from *Sparassis crispa* in mice.  
4th International Medicinal Mushroom Conference 2007/9, Ljubljana, Slovenia
- (7) Takata, H., Kakutani, R., Kajiura, H., Furuyashiki, T., Akiyama, T., Adachi, Y., Ohno, N., Kuriki, T.  
A New method for in vitro glycogen synthesis, and immunostimulating activity of glycogen.  
2007 International Symposium on Biocatalysis and Biotechnology, 2007/11, Taichung, Taiwan
- (8) Ishii, M., Sato, T., Watanabe, M., Imada, K., Nomizu, M., and Ito, A.  
Augmentation of tumor cell migration by whole molecule EMMPRIN secreted from cell surface: Loop II domain of EMMPRIN contains an active site for migration.  
7th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium, 2007/10, Cairns, Australia
- (9) Tandai Kyota, Kenichiro Ogura, Tomokazu Ohnuma, Takahito Nishiyama, and Akira Hiratsuka,  
Relation between tamoxifen resistance of MCF-7 cells and overexpression of UDP-glucuronosyltransferase 1A4.  
8th International ISSX Meeting, 2007, Sendai, Japan.

### 国内学会

- (1) 原ゆかり, 鍋村実希, 松本達也, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏  
アポトーシス細胞認識に関わるマクロファージ表面 nucleolin の結合様式の検討  
第 51 回日本薬学会関東支部大会, 2007 年 10 月, 東京
- (2) 小澤大輔, 廣山昭太郎, 三木雄一, 別府正敏  
小胞体ストレスで誘導されたアポトーシス細胞のミクログリアによる認識機構  
第 51 回日本薬学会関東支部大会, 2007 年 10 月, 東京
- (3) 松島秀樹, 鍋村実希, 柴田裕子, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏  
マクロファージ細胞表面の新たなスカベンジャーレセプター候補分子ヌクレオリン  
フォーラム 2007: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2007 年 11 月, 大阪
- (4) 原ゆかり, 松本達也, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏

- アポトーシス細胞認識に関わるマクロファージ細胞表面ヌクレオリンの機能及び存在様式  
日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月, 横浜
- (5) 松島秀樹, 鍋村実希, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏  
マクロファージ細胞表面ヌクレオリンの変性タンパク質結合活性  
日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月, 横浜
- (6) 小澤大輔, 廣山昭太郎, 別府正敏  
小胞体ストレスで誘導されるアポトーシス細胞の膜変化とミクログリアによる認識機構  
日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月, 横浜
- (7) 田野中浩一, 茂木奏尊, 竹永悠司, 高木教夫, 竹尾 聰  
虚血心筋での  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger inhibitor の新たな心筋保護の機序  
第 81 回 日本薬理学会, 2008 年 3 月, 横浜
- (8) 池田 義彦, 安達 禎之, 石井 崇司, 田村 弘志, 大野 尚仁  
Dectin-1 抗体投与による(1→3)- $\beta$ -D-グルカンの抗腫瘍活性抑制作用  
第 27 回日本糖質学会年会, 2007 年 8 月, 福岡
- (9) 多田 壘, 三浦 典子, 安達 禎之, 大野 尚仁  
培養環境変化による病原性真菌 *Candida albicans* 細胞壁多糖の血管炎形成および急性致死活性への影響  
第 27 回日本糖質学会年会, 2007 年 8 月, 福岡
- (10) 安達 禎之, 三浦 典子, 大野 尚仁  
Dectin-1 モノクローナル抗体の反応性と免疫賦活活性の抑制効果  
第 51 回日本医真菌学会総会, 2007 年 11 月, 岐阜
- (11) 西城 忍, 藤門 範行, 安達 禎之, 大野 尚仁, 古田 隆久, 仲村 究, 川上 和義, 岩倉 洋一郎  
Dectin-1 の生体防御機構における役割  
第 51 回日本医真菌学会総会, 2007 年 11 月, 岐阜
- (12) 豊留 孝仁, 安達 禎之, 渡辺 哲, 落合 恵理, 大野 尚仁, 亀井 克彦  
*Aspergillus fumigatus* 処理による宿主転写因子 AP-1  
第 51 回日本医真菌学会総会, 2007 年 11 月, 岐阜
- (13) 三浦 典子, 安達 禎之, 大野 尚仁  
CAWS 血管炎惹起の分子メカニズム  
第 51 回日本医真菌学会総会, 2007 年 11 月, 岐阜
- (14) 池田太, 安達禎之, 大野尚仁  
真菌細胞壁表面物質に対する可溶性 Dectin-1 キメラタンパク結合性の検討  
第 51 回日本医真菌学会総会, 2007 年 11 月, 岐阜
- (15) 立石 亘, 石橋 健一, 三浦 典子, 安達 禎之, 大野 尚仁  
真菌細胞壁  $\beta$ -グルカンに対するモノクローナル抗体の作製と反応性の検討  
第 51 回日本医真菌学会総会, 2007 年 11 月, 岐阜
- (16) 吉川 雅志, 原田 敏江, 三浦 典子, 安達 禎之, 大野 尚仁  
F1マウスを用いた  $\beta$  グルカン応答性の系統間格差の検討  
第 37 回日本免疫学会総会, 2007 年 11 月, 東京
- (17) 三浦 典子, 駒井 元彦, 高野 雄介, 安達 禎之, 鈴木 和男, 大野 尚仁  
CAWS 血管炎惹起の分子メカニズム血管炎発症制御機構の検討  
第 37 回日本免疫学会総会, 2007 年 11 月, 東京
- (18) 角谷 亮, 安達 禎之, 梶浦 英樹, 高田 洋樹, 栗木 隆, 大野 尚仁  
酵素合成グリコーゲンのマクロファージ活性化作用と免疫賦活作用の検討  
第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会 2007 年 12 月 横浜
- (19) 豊留 孝仁, 安達 禎之, 渡辺 哲, 落合 恵理, 大野 尚仁, 亀井 克彦  
*Aspergillus fumigatus* により誘導される宿主 AP-1 活性化と TNF- $\alpha$  産生についての解析  
真菌症フォーラム 第 9 回学術集会 2008 年 2 月 東京
- (20) Hirata, N., Ishibashi, K., Usui, T., Yoshioka, J., Ohta, S., Ohno, N.

The Cardiac function of CAWS-induced aortitis in DBA/2 mouse, as a model of heart failure  
第 72 回日本循環器学会総会・学術集会 2008 年 3 月 福岡

- (21) 塩野智康, 佐藤 隆, 渡邊真実, 今田啓介, 伊東 晃  
低細胞密度のヒト子宮頸部がん細胞 SKG-II からの PKC 依存的な EMMPRIN の細胞外分泌促進  
第 39 回日本結合組織学会学術大会・第 54 回日本マトリックス研究会大会合同学術集会,  
2007 年 5 月, 東京
- (22) 佐藤 隆, 渡邊真実, 太田智子, 今田啓介, 野水基義, 伊東 晃  
分泌型 EMMPRIN によるがん細胞の移動活性促進作用とその活性部位の同定  
第 39 回日本結合組織学会学術大会・第 54 回日本マトリックス研究会大会合同学術集会,  
2007 年 5 月, 東京
- (23) 塩野智康, 佐藤 隆, 渡邊真実, 太田智子, 今田啓介, 伊東 晃, 野水基義  
分泌型 EMMPRIN の新規がん転移促進機構: 分子内ループ II による糖鎖非依存的な細胞移動活性促進  
第 59 回西東京内分泌代謝研究会, 2007 年 6 月, 東京
- (24) 石井美和, 佐藤 隆, 渡邊真実, 今田啓介, 伊東 晃  
膜結合型がん転移促進因子 EMMPRIN はがん細胞より全分子型として分泌される  
第 59 回西東京内分泌代謝研究会, 2007 年 6 月, 東京
- (25) 塩野智康, 佐藤 隆, 渡邊真実, 今田啓介, 野水基義, 伊東 晃  
膜結合型がん転移促進因子 EMMPRIN/CD147 の細胞外分泌とがん細胞移動活性促進作用  
第 51 回日本薬学会関東支部大会, 2007 年 10 月, 東京
- (26) 石井美和, 佐藤 隆, 渡邊真実, 今田啓介, 伊東 晃  
膜結合型がん転移促進因子 EMMPRIN のプロテオリシスを介さない全分子型としての分泌  
第 51 回日本薬学会関東支部大会, 2007 年 10 月, 東京
- (27) 伊東 晃, 佐藤 隆, 今田啓介  
マトリックスメタロプロテアーゼ: 細胞-細胞外マトリックスインターフェイスでのプロテオリシスによる細胞機能調節  
日本エラスチン研究会, 2007 年 12 月, 東京
- (28) 飯島 浩, 根岸 洋一, 野水 基義, 新槇 幸彦  
AG73 修飾リポソームの細胞選択的移行性と遺伝子発現  
日本薬剤学会第 22 年会, 2007 年 5 月, 大宮
- (29) 角田 由佳, 根岸 洋一, 遠藤 葉子, 鈴木 亮, 滝澤 知子, 高木 教夫,  
野水 基義, 丸山 一雄, 新槇 幸彦  
AG73 ペプチド修飾バブルリポソームと超音波併用による遺伝子導入法の開発  
日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月, 横浜

平成 20 年度 (全て査読有り)

#### <雑誌論文>

- (1) Hirata, Y., Masuda, Y., Kakutani, H., Higuchi, T., Takada, K., Ito, A., Nakagawa, Y., and Ishii, H.  
Sp1 is an essential transcription factor for LPS-induced tissue factor expression in THP-1 monocytic cells, and nobiletin represses the expression through inhibition of NF- $\kappa$ B, AP-1, and Sp1 activation.  
*Biochemical Pharmacology* 75, 1504-1514 (2008)
- (2) Imada, K., Lin, N., Liu, C., Lu, A., Chen, W., Yano, M., Sato, T., and Ito, A.  
Nobiletin, a citrus polymethoxy flavonoid, suppresses gene expression and production of aggrecanases-1 and -2 in collagen-induced arthritic mice.  
*Biochemical Biophysical Research Communications* 373, 181-185 (2008)
- (3) Kizaki, K., Ushizawa, K., Takahashi, T., Yamada, O., Todoroki, J., Sato, T., Ito, A., and Hashizume, K. Gelatinase (MMP-2 and -9) expression profiles during gestation in the bovine Endometrium.  
*Reprod. Biol. Endocrinol.* 6, 66 (2008)

- (4) Daiki Omata, Yoichi Negishi, Yoko Endo, Ryo Suzuki, Kentaro Suzuki, Kazuo Maruyama, Motoyoshi Nomizu, and Yukihiro Aramaki.  
AG73-mediated Liposomal Gene Transfection Accelerated by Bubble Liposomes and Ultrasound.  
Peptide Science, in press
- (5) Yoichi Negishi, Yuka Tsunoda, Nobuhito Hamano, Yoko Endo, Norio Takagi, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama, Choijamts Batsuren, Makoto Emoto, Motoyoshi Nomizu, and Yukihiro Aramaki.  
Ultrasound Imaging and Gene Delivery by AG73-modified Bubble Liposomes.  
Peptide Science, in press
- (6) Miki, Y., Itoh, T., Hirano, K., Eda, S., Hayashi, A., Yamanaka, M., and Beppu, M.  
Clearance of oxidatively damaged cells by macrophages: recognition of glycoprotein clusters by macrophage-surface nucleolin as early apoptotic cells.  
Biol. Pharm. Bull., 32,564-572(2009)
- (7) Daicho T, Yagi T, Abe Y, Ohara M, Marunouchi T, Takeo S, Tanonaka K.  
Possible involvement of mitochondrial energy-producing ability in the development of right ventricular failure in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats.  
J. Pharmacol. Sci., 111, 33-43(2009)
- (8) Negishi, Y., Endo, Y., Fukuyama, T., Suzuki, R., Takizawa, T., Omata, D., Maruyama, K., Aramaki, Y.  
Delivery of siRNA into the cytoplasm by liposomal bubbles and ultrasound.  
J. Control. Release., 132, 124-130 (2008)
- (9) Tada, R., Nagi-Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N.  
The influence of culture conditions on vasculitis and anaphylactoid shock induced by fungal pathogen *Candida albicans* cell wall extract in mice  
Microb Pathog., 44, 379-388 (2008)
- (10) Kato, Y., Adachi, Y., Ohno, N.  
Characterization of rat beta-glucan receptor dectin-1  
Microbiol Immunol., 52, 418-428 (2008)
- (11) Tada, R., Adachi, Y., Ishibashi, K., Ohno, N.  
An unambiguous structural elucidation of a 1,3-b-D-glucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa* by solution NMR experiments  
Carbohydr Res., 344, 400-404 (2008)
- (12) K. Hosoda, Y. Furuta, A. Yokokawa, K. Ogura, A. Hiratsuka, Ishii K.  
Plasma profiling of intact isoflavone metabolites by high-performance liquid chromatography and mass spectrometric identification of flavone glycosides daidzin and genistin in human plasma after administration of kinako.  
Drug Metab. Dispos. 36, 1485-1495 (2008).
- (13) Omata, D., Negishi, Y., Endo, Y., Suzuki, R., Suzuki, K., Maruyama, K., Nomizu, M., Aramaki, Y.  
AG73-mediated Liposomal Gene Transfection Accelerated by Bubble Liposomes and Ultrasound.  
Peptide Science 2008, The Japanese Peptide Society, 73-76, (2009)
- (14) Negishi, Y., Tsunoda, Y., Hamano, N., Endo, Y., Takagi, N., Suzuki, R., Maruyama, K., Batsuren, C., Emoto, M., Nomizu, M., Aramaki, Y.  
Ultrasound Imaging and Gene Delivery by AG73-modified Bubble Liposomes.  
Peptide Science 2008, The Japanese Peptide Society, 127-130, (2009)

<図書>

総説・著書等

- (1) 今田啓介, 佐藤 隆, 伊東 晃,  
ノビレチンの関節保護作用  
果樹試験研究推進協議会会報 8, 7-9, (2008)
- (2) 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
CAWS 血管炎惹起の分子メカニズム  
日本医真菌学会誌, 49, 287-292 (2008).

## <学会発表>

### 国際学会

- (1) Adachi, Y., Kato, Y., Ishibashi, K., Nagi-Miura, N., Ohno, N.  
Molecular characterization and cellular function of rat dectin-1.  
10<sup>th</sup> International Endotoxin and Innate Immunity Society meeting, 2008/07, Edinburgh, UK
- (2) Ito, A., Sato, T., Visse, R., Nagase, H. and Imada, K.  
Binding of interstitial procollagenase to EMMPRIN of tumor cell surface is crucial for MMP-1 to promote cellular invasion and metastasis.  
Cancer Degradome Symposium, 2008/10, London, U.K.
- (3) Imada, K., Sato, T., Visse, R., Nagase, H., and Ito, A.  
Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN)/CD147-Mediated Localization of Interstitial Collagenase/MMP-1 on the Tumor Cell Surface is a Crucial Step for Tumor Invasion and Metastasis.  
The 9th International Congress on Cell Biology, 2008/10, Seoul, Korea
- (4) Sawada, S., Imada, K., Sato, T., Yamamoto, K., Ito A.  
Pathophysiological roles of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)/CD147 in rheumatoid arthritis.  
The 9th International Congress on Cell Biology, 2008/10 Seoul, Korea
- (5) Omata, D., Negishi, Y., Endo, Y., Suzuki, R., Suzuki, K., Maruyama, K., Nomizu, M., Aramaki. Y.  
Enhancement of AG73-mediated Liposomal Gene Transfection by Bubble Liposomes and Ultrasound.  
11<sup>th</sup> Liposome Research Days Conference, 2008/7, Yokohama, Japan
- (6) (Negishi, Y., Endo, Y., Suzuki, R., Maruyama, K., Aramaki. Y.  
Delivery of siRNA into the Cytoplasm by Echo-contrast Gas Entrapping Liposomes, “Bubble Liposomes” and Ultrasound in vitro and in vivo  
11<sup>th</sup> Liposome Research Days Conference, 2008/7, Yokohama, Japan
- (7) Matsuo, K., Negishi, Y., Endo, Y., Takagi, N., Suzuki, R., Maruyama, K., Aramaki. Y.  
Gene Transfer of bFGF into Skeletal Muscle of Murine Hindlimb Ischemia Model by Echo-contrast Gas Entrapping Liposomes, “Bubble liposomes” and Ultrasound”  
11<sup>th</sup> Liposome Research Days Conference, 2008/7, Yokohama, Japan
- (8) Negishi, Y., Tsunoda, Y., Hamano, N., Endo, Y., Suzuki, R., Maruyama, K., Nomizu, M., Batsuren, C., Emoto, M., Aramaki, Y  
Development of AG73-modified Bubble liposomes as a targeted ultrasound imaging gas  
The 10th International Symposium on Ultrasound Contrast Imaging, 2008/12, Tokyo, Japan
- (9) Hiroshi Iijima, Yoichi Negishi, Motoyoshi Nomizu, and Yukihiro Aramaki.,  
Peptide-labeled liposomes as a cell-type specific delivery device.,  
Membrane-permeable Peptides: Chemistry, biology, and therapeutic applications, 2006/11, Kyoto, Japan
- (10) Daiki Omata, Yoichi Negishi, Yoko Endo, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama, Motoyoshi Nomizu, Yukihiro Aramaki.,  
Enhancement of AG73-mediated Liposomal Gene Transfection by Bubble Liposomes and Ultrasound  
第 11 回国際リポソーム会議, 2008/7, Yokohama, Japan

- (11) Keiko Matsuo, Yoichi Negishi, Yoko Endo, Norio Takagi, Ryo Suzuki, Kazuo Maruyama, Yukihiro Aramaki  
Gene Transfer of bFGF into Skeletal Muscle of Murine Hindlimb Ischemia Model by Bubble Liposomes and Ultrasound,  
第 11 回国際リポソーム会議, 2008/7, Yokohama, Japan
- (12) T. Daicho, T. Yagi, Y. Abe, M. Ohara, Y. Daisho, T. Marunouchi, S. Takeo, K. Tanonaka  
Changes in mitochondrial energy-producing ability in the right ventricular muscle of monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats.  
The 25th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section  
2008 年 12 月、横浜

## 国内学会

- (1) 鍋村実希, 松島秀樹, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏  
マクロファージ細胞表面の新たなスカベンジャーレセプター分子ヌクレオリン  
第 9 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム, 2008 年 6 月、東京
- (2) 三木雄一, 伊藤隆司, 田澤朋己, 平野和也, 別府正敏  
マクロファージ細胞表面ヌクレオリンによる酸化細胞の糖鎖依存性認識とその機構  
第 9 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム, 2008 年 6 月、東京
- (3) 別府正敏 マクロファージ細胞表面ヌクレオリンによるアポトーシス細胞の認識除去  
第 17 回アポトーシス研究会学術集会, 2008 年 8 月、京都
- (4) 中村卓史, 小澤大輔, 別府正敏  
ミクログリア細胞表面ヌクレオリンのベータアミロイド除去機能  
第 52 回 日本薬学会関東支部大会, 2008 年 10 月、千葉
- (5) 松本達也, 平野和也, 三木雄一, 別府正敏  
ヌクレオリンに結合する生体内タンパク質の網羅的解析  
第 52 回 日本薬学会関東支部大会, 2008 年 10 月、千葉
- (6) 鍋村実希, 松島秀樹, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏  
マクロファージ表面ヌクレオリンのスカベンジャーレセプター機能  
第 52 回 日本薬学会関東支部大会, 2008 年 10 月、千葉
- (7) 鍋村実希, 松島秀樹, 三木雄一, 平野和也, 大野尚人, 別府正敏  
マクロファージ細胞表面ヌクレオリンのスカベンジャーレセプターとしての結合特性  
日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月、京都
- (8) 中村卓史, 小澤大輔, 三木雄一, 平野和也, 別府正敏  
ミクログリア細胞表面ヌクレオリンによるベータアミロイドの結合と除去  
日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月、京都
- (9) 松本達也, 平野和也, 関 貴之, 長澤圭大, 三木雄一, 別府正敏  
Yeast two-hybrid 法による多機能タンパク質ヌクレオリンのリガンドの検索  
日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月、京都
- (10) 佐藤 隆, 今田啓介, 伊東 晃  
ガン細胞の浸潤・転移促進に寄与する EMMPRIN/basigin の機能部位  
第 40 回日本結合組織学会学術大会・第 55 回日本マトリックス研究会大会合同学術集会, 2008/5, 東京
- (11) 今田啓介, 佐藤 隆, 伊東 晃  
コンドロイチン硫酸の関節保護作用機構  
第 40 回日本結合組織学会学術大会・第 55 回日本マトリックス研究会大会合同学術集会, 2008/5, 東京
- (12) 澤田賢志, 今田啓介, 佐藤 隆, 伊東 晃  
関節リウマチにおける滑膜 EMMPRIN の関節破壊への関与

- 第 40 回日本結合組織学会学術大会・第 55 回日本マトリックス研究会大会合同学術集会, 2008/5, 東京
- (13) 塩野智康, 今田啓介, 佐藤 隆, Visse, R., Nagase, H., 伊東 晃  
EMMPRIN を介して細胞表層に局在する間質プロコラゲナーゼ/proMMP-1 の活性化とガン細胞浸潤能の促進  
第 40 回日本結合組織学会学術大会・第 55 回日本マトリックス研究会大会合同学術集会, 2008/5, 東京
- (14) 澤田賢志, 今田啓介, 佐藤 隆, 山本謙吾, 伊東 晃  
ヒアルロン酸の新たな作用メカニズム:EMMPRIN/CD147 発現抑制に基づく抗リウマチ作用  
第 13 回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会, 2008/8, 大阪
- (15) 今田啓介, 佐藤 隆, Visse, R., Nagase, H., 伊東 晃  
間質コラゲナーゼ/MMP-1 ヒンジ領域ペプチドによるガン浸潤転移制御  
第 13 回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会, 2008/8, 大阪
- (16) Birendra, M., 木崎景一郎, 牛澤浩一, 高橋 透, 佐藤 隆, 伊東 晃, 橋爪一善  
Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer and its related extracellular matrix degradation enzymes in the bovine endometrium during estrous cycle  
第 146 回日本獣医学会学術集会, 2008/9, 宮崎
- (17) 石井美和, 佐藤隆, 伊東 晃  
ガン転移促進因子 EMMPRIN のラフト依存的遺伝子発現調節  
第 52 回日本薬学会関東支部大会, 2008/10, 千葉
- (18) 塩野智康, 今田啓介, 佐藤 隆, Visse, R., Nagase, H., 伊東 晃ガン細胞表層における間質プロコラゲナーゼ/proMMP-1 の活性化と浸潤促進  
ファーマ・バイオフィォーラム 2008, 2008/11, 東京
- (19) 澤田賢志, 今田啓介, 佐藤 隆, 山本謙吾, 伊東 晃  
ヒト滑膜細胞における extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)の機能解析  
ファーマ・バイオフィォーラム 2008, 2008/11, 東京
- (20) 石井美和, 佐藤隆, 今田啓介, 伊東 晃  
ガン転移促進因子 EMMPRIN の発現および分泌調節機構  
ファーマ・バイオフィォーラム 2008, 2008/11, 東京
- (21) 今田啓介, 澤田賢志, 佐藤 隆, 新楨幸彦, 小坂泰一, 山本謙吾, 伊東 晃  
関節リウマチにおけるガン転移促進因子 Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN/CD147) の関節破壊に対する役割  
日本薬学会第 129 年会, 2009/3, 京都
- (22) 橋本 圭, 佐藤 隆, 今田啓介, 野水基義, 伊東 晃  
ガン転移促進因子 EMMPRIN/CD147 の新機能:細胞膜上での Syndecan-1 との複合体形成によるガン細胞移動活性の制御  
日本薬学会第 129 年会, 2009/3, 京都
- (23) 澤田賢志, 今田啓介, 佐藤 隆, 伊東 晃  
ガン細胞の浸潤・転移促進に寄与する EMMPRIN/basigin の機能部位  
第 40 回日本結合組織学会学術大会・第 55 回日本マトリックス研究会大会合同学術集会, 2008/5, 東京
- (24) 塩野智康, 今田啓介, 佐藤 隆, Robert Visse, Hideaki Nagase, 伊東 晃  
EMMPRIN を介して細胞表層に局在する間質プロコラゲナーゼ/proMMP-1 の活性化とガン細胞浸潤能の促進  
第 40 回日本結合組織学会学術大会・第 55 回日本マトリックス研究会大会合同学術集会, 2008 年 5 月, 東京
- (25) 今田啓介, 佐藤 隆, 伊東 晃  
コンドロイチン硫酸の関節保護作用機構  
第 40 回日本結合組織学会学術大会・第 55 回日本マトリックス研究会大会合同学術集会, 2008 年 5 月東京

- (26) 澤田賢志, 今田啓介, 佐藤 隆, 山本謙吾, 伊東 晃  
ヒアルロン酸の新たな作用メカニズム:EMMPRIN/CD147 発現抑制に基づく抗リウマチ作用  
第 13 回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会, 2008 年 8 月, 大阪
- (27) 今田啓介, 佐藤 隆, Robert Visse, Hideaki Nagase, 伊東 晃  
間質コラゲナーゼ/MMP-1 ヒンジ領域ペプチドによるガン浸潤転移制御  
第 13 回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会, 2008 年 8 月, 大阪
- (28) 多田 壘, 安達禎之, 石橋健一, 久下高生, 椿和文, 大野尚仁  
大麦由来 beta-glucan の beta-glucan 受容体 dectin-1 への結合性の検討  
第 28 回日本糖質学会年会, 2008 年 8 月, 茨城
- (29) 高野雄介, 多田 壘, 新井美紀, 三浦典子, 安達禎之, 鈴木和男, 大野尚仁  
*Candida metapsilosis* 由来菌体外多糖の生体防御機能に与える影響  
第 28 回日本糖質学会年会, 2008 年 8 月, 茨城
- (30) 加藤雄也, 安達禎之, 石橋健一, 三浦典子, 大野尚仁  
ラット dectin-1 の性状と $\beta$ -グルカン受容体機能の解析  
第 28 回日本糖質学会年会, 2008 年 8 月, 茨城
- (31) 安達禎之, 池田義彦, 加藤雄也, 池田 太, 石井崇司, 多田 壘, 石橋健一, 三浦典子, 新禎幸彦,  
大野尚仁  
 $\beta$ -グルカン受容体 dectin-1 の真菌認識と免疫活性化機構の解析  
第 20 回微生物シンポジウム, 2008 年 8 月, 岐阜
- (32) Sakuraba, D., Kato, Y., Adachi, Y., Ishibashi, K., Nagi-Miura, N., Ohno, N.  
Comparative study of receptor functions of dectin-1 in rodents and human.  
第8回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2008 年 9 月, 兵庫
- (33) Adachi, Y., Ikeda, F., Ikeda, Y., Harada, T., Ishibashi, K., Nagi-Miura, N., Saijo, S., Iwakura, Y., Ohno, N  
Specificity of dectin-1 on binding and innate immune response to fungal beta-glucans and *Candida albicans*  
第8回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2008 年 9 月, 兵庫
- (34) 池田 太, 安達 禎之, 大野 尚仁  
*Candida albicans* 細胞壁組成と dectin-1 介在性免疫応答の関連性に関する研  
第 52 回日本医真菌学会総会, 2008 年 9 月, 長崎
- (35) 安達禎之, 石橋健一, 三浦典子, 大野尚仁  
ラット dectin-1 の cDNA 配列と $\beta$ -グルカン受容体機能の解析  
第 52 回日本医真菌学会総会, 2008 年 9 月, 長崎
- (36) 吉川雅志, 飛田敏江, 石橋健一, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
Soluble b グルカンと particle b グルカンの生物活性の比較  
第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 2008 年 12 月, 京都
- (37) 青木厚介, 安達禎之, 山口敦子, 石橋健一, 三浦典子, 新禎幸彦, 大野尚仁  
病原性真菌多糖による皮膚炎増悪作用の解析  
日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月, 京都
- (38) 山本歩, 三浦維子, 三浦典子, 石橋健一, 安達禎之, 長尾朋和, 別府正敏, 鈴木和男, 大野尚仁  
固相化免疫グロブリン製剤による PBMC からのサイトカイン産生の解析  
日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月, 京都
- (39) 大長卓也, 大聖頼子, 小島 秀, 高野幸織, 手島悠吾, 丸ノ内徹郎, 高木教夫, 竹尾 聡, 田野中浩一  
Monocrotaline 誘発肺高血圧症ラットの右心室 dystrophin-related glycoprotein 複合体の含量変化  
第 18 回日本循環薬理学会 2008 年 11 月, 千葉
- (40) 田野中浩一, 丸ノ内 徹郎, 椿原裕太郎, 高木教夫, 西山貴仁, 小倉健一郎, 平塚 明  
心筋梗塞不全心でのグルタチオン S-トランスフェラーゼの変化  
日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月, 京都

- (41) 高木教夫, 室富和俊, 大野恵美, 高柳 元, 別生伸太郎, 竹尾 聡, 田野中浩一  
一過性局所脳虚血後の梗塞巣に及ぼす代謝調節型グルタミン酸受容体アンタゴニストの効果とその機序  
日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月, 京都
- (42) 小倉健一郎, 高橋健中, 大沼友和, 西山貴仁, 井本 滋, 平塚 明  
乳癌治療薬 tamoxifen 服用患者からの新規代謝物の同定  
日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月, 京都
- (43) 松尾慶子, 根岸洋一, 遠藤葉子, 高木教夫, 鈴木 亮, 丸山一雄, 新槇幸彦  
バブルリポソームと超音波照射を併用した bFGF 遺伝子導入による血管新生療法の試み  
第 23 回日本薬剤学会, 2008 年 5 月, 札幌
- (44) 松尾慶子, 根岸洋一, 遠藤葉子, 高木教夫, 鈴木 亮, 丸山一雄, 新槇幸彦  
バブルリポソームと超音波照射併用による下肢虚血モデルへの bFGF 遺伝子導入  
第 29 回日本炎症・再生学会, 2008 年 7 月, 東京
- (45) 小俣大樹, 根岸洋一, 遠藤葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, 野水基義, 新槇幸彦  
バブルリポソームと超音波併用が及ぼす AG73 修飾リポソームの遺伝子導入効率への影響について  
第 30 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2008 年 8 月, 札幌
- (46) 小俣大樹, 根岸洋一, 遠藤葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, 野水基義, 新槇幸彦  
AG73 修飾リポソームの遺伝子導入におけるバブルリポソームと超音波の影響  
第 45 回ペプチド討論会, 2008 年 10 月, 東京
- (47) 根岸洋一, 角田由佳, 濱野信人, 遠藤葉子, 高木教夫, 鈴木 亮, 丸山一雄, Choijamts Batsuren, 江本 精,  
野水基義, 新槇幸彦  
AG73 ペプチド修飾バブルリポソームと超音波併用による遺伝子導入法の開発  
第 45 回ペプチド討論会, 2008 年 10 月, 東京
- (48) 小俣大樹, 根岸洋一, 遠藤葉子, 鈴木 亮, 丸山一雄, 野水基義, 新槇幸彦  
AG73 ペプチドを用いた遺伝子導入に及ぼすバブルリポソームと超音波の影響  
ファーマ・バイオフィォーラム 2008, 2008 年 11 月, 東京
- (49) 松尾慶子, 根岸洋一, 遠藤葉子, 高木教夫, 鈴木 亮, 丸山一雄, 新槇幸彦  
超音波併用バブルリポソームによる下肢虚血筋組織への bFGF 遺伝子導入効果の解析  
ファーマ・バイオフィォーラム 2008, 2008 年 11 月, 東京
- (50) 根岸洋一, 角田由佳, 濱野信人, 遠藤葉子, 鈴木亮, 野水基義, 丸山一雄, 新槇幸彦  
AG73 ペプチド修飾バブルリポソームの調製とその応用  
第 7 回日本超音波治療研究会, 2008 年 11 月, 東京
- (51) 小俣大樹, 根岸洋一, 遠藤葉子, 鈴木 亮, 高木教夫, 丸山一雄, 野水基義, 新槇幸彦  
AG73 修飾リポソームの遺伝子導入効率に与えるバブルリポソームと超音波併用の影響  
日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月, 京都
- (52) 松尾慶子, 根岸洋一, 遠藤葉子, 高木教夫, 鈴木 亮, 丸山一雄, 新槇幸彦  
下肢虚血筋組織への超音波併用遺伝子導入による血管新生効果の解析  
日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月, 京都

平成 21 年度 (全て査読有り)

<雑誌論文>

- (1) Daicho T, Daisho Y, Kojima S, Takano S, Tejima Y, Marunouchi T, Takagi N, Takeo S, Tanonaka K.  
Alterations in dystrophin-related glycoproteins in development of right ventricular failure in rats  
J Pharmacol Sci. 2009,111:405-415.
- (2) Daicho T, Yagi T, Takano S, Marunouchi T, Abe Y, Ohara M, Takeo S, Tanonaka K.  
Alterations in pharmacological action of the right ventricle of monocrotaline- induced pulmonary  
hypertensive rats  
Biol Pharm Bull. 2009,32:1378-1384

- (3) Tada, R., Ikeda, F., Aoki, K., Yoshikawa, M., Kato, Y., Adachi, Y., Tanioka, A., Ishibashi, K., Tsubaki, K., Ohno, N.  
Barley-derived beta-D-glucan induces immunostimulation via a dectin-1-mediated pathway  
Immunol. Lett., 123, 144-148 (2009).
- (4) Sato, T., Ota, T., Watanabe, M., Imada, K., Nomizu, M., and Ito, A.  
Identification of an active site of EMMPRIN for the augmentation of matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in a co-culture of human uterine cervical carcinoma cells and fibroblasts  
Gynecol. Oncol., 114, 337-342 (2009)
- (5) Ohnuma, T., Matsumoto, T., Komatsu, T., Nishiyama, T., Ogura, K., Iwata H., Hiratsuka, A.  
Role of phase 2 drug-metabolizing enzymes modulated by extracts from 78 herbal medicines in detoxification of electrophiles and lung cancer chemotherapy.  
J. Trad. Med., in press.
- (6) Negishi, Y., Omata, D., Iijima, H., Takabayashi, Y., Suzuki, K., Endo, Y., Suzuki, R., Maruyama, K., Nomizu, M., Aramaki, Y.  
Enhanced laminin-derived peptide AG73-mediated liposomal gene transfer by bubble liposomes and ultrasound.  
Mol Pharm., 7, 217-226 (2010)
- (7) Watanabe, T., Hirano, K., Takahashi, A., Yamaguchi, K., Beppu, M., Fujiki, H., and Suganuma, M.  
Nucleolin on the cell surface as a new molecular target for gastric cancer treatment  
Biol. Pharm. Bull., **33**, 796-803 (2010)
- (8) Watanabe, T., Tsuge, H., Imagawa, T., Kise, D., Hirano, K., Beppu, M., Takahashi, A., Yamaguchi, K., Fujiki, H., and Suganuma, M.  
Nucleolin as cell surface receptor for tumor necrosis factor- $\alpha$  inducing protein: a carcinogenic factor of *Helicobacter pylori*  
J. Cancer Res. Clin. Oncol., 136, 911-921 (2010)

## <図書>

### 総説・著書等

- (1) Negishi, Y., Sekine, S., Endo, Y., Nishijima, N., Suzuki, R., Maruyama, K., and Aramaki, Y.  
Intravenous Delivery of pDNA and siRNA into Muscle with Bubble Liposomes and Ultrasound.  
*9<sup>th</sup>ISTU*, American Institute of Physics, 1215, 299-302 (2009)

## <学会発表>

### 国際学会

- (1) Hashimoto, K., Sato, T., Imada, K., Nomizu, M., and Ito, A.  
Suppression of EMMPRIN-mediated tumor cell migration by syndecan-1  
8th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium/41st Annual Meeting of the Japanese Society of Connective Tissue Research/56th Annual Meeting of the Japan Matrix Club, 2009/6, Yokosuka, Japan
- (2) Sato, T., Ishii, M., Imada, K., and Ito, A.  
Involvement of lipid raft-associated signaling in EMMPRIN gene expression and secretion  
8th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium/41st Annual Meeting of the Japanese Society of Connective Tissue Research/56th Annual Meeting of the Japan Matrix Club, 2009/6, Yokosuka, Japan

- (3) Umeda, Y., Imada, K., Sato, T., Visse, R., Nagase, H., and Ito, A.  
Pathophysiological roles of interstitial procollagenase/proMMP-1 localized on the cell surface in the tumor cell invasion and metastasis  
Sixth General Meeting of the International Proteolysis Society, 2009/10, Gold Coast, Australia
- (4) Y., Imada, K., Sato, T., Shiono, T., Nagase, H., and Ito, A.  
Involvement of sugar chains of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)/CD147 in the interaction with interstitial procollagenase/proMMP-1  
Sixth General Meeting of the International Proteolysis Society, 2009/10, Gold Coast, Australia
- (5) Hashimoto, K., Sato, T., Imada, K., Nomizu, M., and Ito, A  
Negative regulation of tumor cell migration by EMMPRIN-syndecan-1 interaction on tumor cell surface  
Sixth General Meeting of the International Proteolysis Society, 2009/10, Gold Coast, Australia
- (6) Sato, T., Hashimoto, K., Imada, K., Nomizu, M., and Ito, A.  
Heparan sulfate-dependent interaction of Syndecan-1 with EMMPRIN on the cell surface suppresses tumor cell migration: Identification of the binding site of EMMPRIN to Syndecan-1 heparan sulfate  
The 49th American Society for Cell Biology Annual Meeting, 2009/12, San Diego, USA
- (7) Miura, N. N., Komai, M., Adachi, Y., Kameoka, Y., Suzuki, K., Ohno N.  
Interleukin-10 is a negative regulatory factor of CAWS-vasculitis in CBA/J mice.  
The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology: ISHAM2009, 2009/05, Tokyo, Japan
- (8) Takano, Y., Arai, M., Miura, N. N., Adachi, Y., Suzuki, K., Ohno, N.  
Studies on immunotoxicity of water soluble polysaccharide complex fraction from culture supernatant of *Candida* spp.  
The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology: ISHAM2009, 2009/05, Tokyo, Japan
- (9) Takano, Y., Kouchi, M., Miura, N. N., Adachi, Y., Hanzawa, H., Aizawa, Y., Suzuki, K., Ohno, N.  
Interleukin-10 gene transfer inhibits the induction of CAWS vasculitis in mouse.  
The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology: ISHAM2009, 2009/05, Tokyo, Japan
- (10) Hirata, N. Ishibashi, K., Hata, S., Usui, T., Yoshioka, J., Adachi, Y., Miura, N. N., Suzuki, K., Ohta, S., Nakazawa, K., Ohno, N.  
The model of aortitis-induced heart failure in DBA/2 mice developed by fugal PAMPs, CAWS, water-soluble polymer complex obtained from *Candida albicans*. The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology: ISHAM2009, 2009/05, Tokyo, Japan
- (11) Ikeda, F., Adachi, Y., Ishibashi, K., Miura, N. N., Saijo, S., Iwakura, Y., Ohno, N.  
Dectin-1-mediated innate immune response to *Candida albicans* cultured in various conditions.  
The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology: ISHAM2009, 2009/05, Tokyo, Japan
- (12) Aoki, K., Adachi, Y., Hirabayashi, J., Yamaguchi, A., Ishibashi, K., Miura, N. N., Saijo, S., Iwakura, Y., Ohno, N.  
Complement receptors modulate macrophage activation in response to particulate *Candida*  $\beta$ -glucan.  
The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology: ISHAM2009, 2009/05, Tokyo, Japan
- (13) Sakuraba, D., Kato, Y., Adachi, Y., Ishibashi, K., Miura, N. N., Ohno, N.

Comparative study of receptor functions of dectin-1 in rat, mouse and human.

The 17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology: ISHAM2009, 2009/05, Tokyo, Japan

- (14) Adachi, Y., Ikeda, F., Ishibashi, K., Miura, N. N., Saijo, S., Iwakura, Y., Ohno, N.  
Recognition of *Candida* cell wall polysaccharides by C-type lectins on macrophages.  
15th European Carbohydrate Symposium, 2009/07, Vienna, Austria
- (15) Ohno, N., Miura, N. N., Ishibashi, K., Adachi, Y., Hirata, N.  
A Murine Model of Coronary Arteritis Induced by Fungal PAMPs, CAWS, for Drug Development.  
EDDP2010 Int. Conference on Early Disease Detection and Prevention, 2010/02, Munich, Germany
- (16) Negishi, Y., Sekine, S., Endo, Y., Nishijima, N., Suzuki, R., Maruyama, K., Aramaki, Y.  
Intravenous Delivery of pDNA and siRNA into Muscle with Bubble Liposomes and Ultrasound.  
9<sup>th</sup> International Symposium of Therapeutic Ultrasound, 2009/9, Aix-en-Provence, France
- (17) Suganuma, M., Watanabe, T., Kise, D., Tsuge, H., Yamaguchi, K., Takahashi, A., Beppu, M., Hirano, K., Fujiki, H.  
Nucleolin as a new specific binding protein of Tipa carcinogenic factor released from *H. pylori*.  
100st Annual Meeting of American Association of Cancer Research 2009/4, Denver, USA

## 国内学会

- (1) 三浦典子, 高野雄介, 安達禎之, 埜 晴雄, 相澤義房, 鈴木和男, 大野尚仁  
CAWS血管炎に対するIL-10遺伝子治療の効果  
第74回日本インターフェロンサイトカイン学会・学術集会, 2009年6月, 京都
- (2) Sakuraba, D. Adachi, Y., Ishibashi, K., Miura, N. N., Ohno, N.  
Binding activity of human Dectin-2 to *Candida albicans* is dependent on the *Candida*-culture temperature.  
第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009年12月, 大阪
- (3) Adachi, Y., Ishibashi, K., Miura, N. N., Saijo, S., Iwakura, Y., Ohno, N.  
Specificity of C-type lectins on macrophages for recognition of *Candida* cell wall polysaccharides.  
第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009年12月, 大阪
- (4) 安達禎之, 石橋健一, 三浦典子, 安達禎之, 大野尚仁  
Recognition of *Candida* cell wall polysaccharides by C-type lectins and the role for immune response.  
第83回日本細菌学会総会, 2010年3月, 横浜
- (5) 三浦典子, 高野雄介, 安達禎之, 大野尚仁  
CAWS血管炎マウスへのIL-10遺伝子導入の影響  
日本薬学会130年会, 2010年3月, 岡山
- (6) 石井雅樹, 安達禎之, 石橋健一, 三浦典子, 大野尚仁  
鱗翅目(1→3)- $\beta$ -D-グルカン結合タンパクの分子クローニングと $\beta$ グルカン結合性の解析  
日本薬学会130年会, 2010年3月, 岡山
- (7) 阿部洋平, 丸ノ内徹郎, 高木教夫, 平塚 明, 田野中浩一  
肥大心筋でのミトコンドリア機能の変化  
日本薬学会第130年会 2010年3月, 岡山
- (8) Nishimura, K., Ogura, K., Nishiyama, T., Ohnuma, T., and Hiratsuka, A., Transport of tamoxifen  $N^{\beta}$ -glucuronide, a metabolite potentially responsible for acquired TAM resistance, in human breast

cancer cells.

日本薬物動態学会第 24 回年会、2009 年 11 月、京都

- (9) 小倉健一郎、西村香里、大沼友和、西山貴仁、平塚 明  
乳癌治療薬 Tamoxifen の乳癌細胞におけるグルクロン酸抱合と抱合体排泄機構  
日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月、岡山
- (10) 阿部陽平、丸ノ内徹郎、高木教夫、平塚 明、田野中浩一  
肥大心筋でのミトコンドリア機能の変化  
日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月、岡山
- (11) 今田啓介、澤田賢志、佐藤 隆、澤地恭昇、小坂泰一、山本謙吾、伊東 晃  
滑膜細胞表層に発現するガン転移促進因子 extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)/CD147 の関節リウマチにおける機能  
第 63 回西東京内分泌代謝研究会、2009/7、東京
- (12) 佐藤 隆、今田啓介、伊東 晃  
癌のマトリックスターンオーバーと EMMPRIN  
第 14 回日本病態プロテアーゼ学会、2009/8、大阪
- (13) 今田啓介、澤田賢志、佐藤 隆、澤地恭昇、小坂泰一、山本謙吾、伊東 晃  
ガン転移促進因子 extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN)/CD147 は関節リウマチ特異的な MMP 産生増強因子である  
第 14 回日本病態プロテアーゼ学会、2009/8、大阪
- (14) 橋本 圭、佐藤 隆、今田啓介、野水基義、伊東 晃  
ガン細胞膜上での EMMPRIN と Syndecan-1 の相互作用は細胞移動活性を抑制的に調節する  
第 53 回日本薬学会関東支部大会、2009/11、埼玉
- (15) 三木雄一、小山大雅、菅原 翔、平野和也、別府正敏  
細胞表面 nucleolin の lipopolysaccharide に対する結合性及び炎症性サイトカイン産生への関与  
第 10 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム、2009 年 6 月、東京
- (16) 小池正哲、中村卓史、別府正敏  
ミクログリア細胞表面ヌクレオリンのベータアミロイド除去機能  
第 53 回日本薬学会関東支部大会、2009 年 10 月、埼玉
- (17) 関 貴之、松本達也、平野和也、三木雄一、別府正敏  
ヌクレオリンと結合性を示す生体内タンパク質の探索  
第 53 回日本薬学会関東支部大会、2009 年 10 月、埼玉
- (18) T. Watanabe, H. Tsuge, K. Hirano, M. Beppu, H. Sumimoto, A. Takahashi, H. Fujiki, and M. Suganuma  
Tip $\alpha$ , *H. pylori*-carcinogenic factor, enters gastric cancer cells via a new membrane trafficking mechanism with cell surface nucleolin  
第 32 回日本分子生物学会年会、2009 年 12 月、横浜
- (19) 関 貴之、松本達也、平野和也、三木雄一、別府正敏  
多機能性タンパク質ヌクレオリンの新規リガンドの探索及び解析  
日本薬学会 第 130 年会、2010 年 3 月、岡山
- (20) 小池正哲、中村卓史、平野和也、根岸洋一、新槇幸彦、別府正敏  
ミクログリア表面ヌクレオリンによるベータアミロイドの除去  
日本薬学会 第 130 年会、2010 年 3 月、岡山
- (21) 根岸洋一、松尾慶子、遠藤葉子、鈴木健太郎、高木教夫、鈴木亮、丸山一雄、新槇幸彦  
超音波技術を利用した下肢虚血モデルへの bFGF/SDF-1 遺伝子導入効果の解析

日本薬学会第 24 年会, 2009 年 5 月, 静岡

- (22) 小俣大樹、根岸洋一、遠藤葉子、鈴木亮、丸山一雄、野水基義、新槇幸彦  
超音波技術を利用した AG73 修飾リポソームによる遺伝子導入効果の解析  
第 25 回日本 DDS 学会, 2009 年 7 月, 東京
- (23) 西島信明、根岸洋一、関根祥子、遠藤葉子、鈴木亮、丸山一雄、新槇幸彦  
バブルリポソームを利用した筋組織への経静脈的超音波遺伝子導入システムの構築  
第 25 回日本 DDS 学会, 2009 年 7 月, 東京
- (24) 小俣大樹、根岸洋一、村上孝、野水基義、新槇幸彦  
ラミニン由来 AG73 ペプチド修飾リポソームによる siRNA 導入効率の評価  
日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月, 岡山
- (25) 濱野展人、根岸洋一、遠藤葉子、鈴木亮、丸山一雄、野水基義、Chojiamts Batsuren、江本精、新槇幸彦  
AG73 ペプチド修飾バブルリポソームを用いた新生血管を標的化する新規超音波造影剤の開発  
日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月, 岡山
- (26) 根岸洋一  
バブルリポソームと超音波技術を融合した筋組織への遺伝子導入システムの開発  
日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月, 岡山
- (27) 根岸洋一  
筋組織への超音波遺伝子デリバリーシステムによる疾患治療への応用  
第3回超音波分子診断治療研究会, 2010年3月, 福岡

平成 22 年度 (全て査読有り)

<雑誌論文>

- (1) Ishibashi K, Kurone Y, Motoi M, Miura NN, Adachi Y, Shirasu Y, Ohno N,  
The influence of beta-glucan on the growth and cell wall architecture of *Aspergillus* spp.  
*Microbiol Immunol* 54, 666-672 (2010).
- (2) Tada R, Yoshikawa M, Kuge T, Tanioka A, Ishibashi KI, Adachi Y, Tsubaki K, Ohno N,  
Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is required for cytokine induction by a highly  
6-branched 1,3-beta-D-glucan from *Aureobasidium pullulans* in mouse-derived splenocytes.  
*Immunopharmacol Immunotoxicol*. doi:10.3109/08923973.2010.503707 (2010).
- (3) Saijo S, Ikeda S, Yamabe K, Kakuta S, Ishigame H, Akitsu A, Fujikado N, Kusaka T, Kubo S, Chung  
SH, Komatsu R, Miura N, Adachi Y, Ohno N, Shibuya K, Yamamoto N, Kawakami K, Yamasaki S,  
Saito T, Akira S, Iwakura Y,  
Dectin-2 recognition of alpha-mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host  
defense against *Candida albicans*.  
*Immunity* 32,681-691(2010).
- (4) Ishibashi K, Dogasaki C, Motoi M, Miura N, Adachi Y, Ohno N,  
Anti-fungal cell wall beta-glucan antibody in animal sera.  
*Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 51, 99-107 (2010).
- (5) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Miura NN, Ohno N, Okawara AI, Murata H, Naoe S, Suzuki K,  
Administration of human immunoglobulin suppresses development of murine systemic vasculitis  
induced with *Candida albicans* water-soluble fraction: an animal model of Kawasaki disease.  
*Mod Rheumatol* 20,160-167 (2010).
- (6) Tada R, Yoshikawa M, Ikeda F, Adachi Y, Kato Y, Kuge T, Tanioka A, Ishibashi K, Tsubaki K, Ohno N,  
Induction of IFN-gamma by a highly branched 1,3-beta-D-glucan from *Aureobasidium pullulans* in

mouse-derived splenocytes via dectin-1-independent pathways.

Biochem Biophys Res Commun 404, 1105-1110 (2011).

- (7) Mishra, B., Kizaki, K., Koshi, K., Ushizawa, K., Takahashi, T., Hosoe, M., Sato, T., Ito, A., and Hashizume, K.  
Expression of Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) and Its Related Extracellular Matrix Degrading Enzymes in the Endometrium During Estrous Cycle and Early Gestation in Cattle  
Reprod. Biol. Endocrinol. 8, 60 (2010)
- (8) Nishiyama, T., Izawa, T., Usami, M., Ohnuma, T., Ogura, K., and Hiratsuka, A.  
Cooperation of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 and UDP-glucuronosyltransferases reduces menadione cytotoxicity in HEK293 cells  
Biochem. Biophys. Res. Commun., 394, 459-463 (2010)
- (9) Negishi Y, Omata D, Iijima H, Hamano N, Endo-Takahashi Y, Nomizu M, Aramaki Y.  
Preparation and characterization of laminin-derived peptide AG73-coated liposomes as a selective gene delivery tool.  
Biol. Pharm. Bull., 33, 1766-1769 (2010)
- (10) Iijima H, Negishi Y, Omata D, Nomizu M, Aramaki Y.  
Cancer cell specific gene delivery by laminin-derived peptide AG73-labeled liposomes.  
Bioorg. Med. Chem. Lett., 20, 4712-4714 (2010)
- (11) Negishi, Y., Matsuo, K., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, K., Matsuki, Y., Takagi, N., Suzuki, R., Maruyama, K., Aramaki, Y.  
Delivery of an Angiogenic Gene into Ischemic Muscle by Novel Bubble Liposomes Followed by Ultrasound Exposure.  
Pharm. Res., 28, 712-719 (2011)

#### <図書>

##### 総説・著書等

- (1) 大野尚仁  
*β* グルカンの構造と免疫賦活機構の解析  
*β* グルカンの基礎と応用—感染, 抗がん, ならびに機能性食品への *β* グルカンの関与—  
シーエムシー出版, (2010)
- (2) 安達禎之  
*β* グルカン結合タンパク質  
*β* グルカンの基礎と応用—感染, 抗がん, ならびに機能性食品への *β* グルカンの関与—  
シーエムシー出版, (2010)
- (3) 飛田敏江  
*β* グルカンの免疫賦活活性  
*β* グルカンの基礎と応用—感染, 抗がん, ならびに機能性食品への *β* グルカンの関与—  
シーエムシー出版, (2010)
- (4) 石橋健一  
抗 *β* グルカン抗体について  
*β* グルカンの基礎と応用—感染, 抗がん, ならびに機能性食品への *β* グルカンの関与—  
シーエムシー出版, (2010)
- (5) 安達禎之  
カンジダ *β*-グルカンに対する dectin による反応とマクロファージの活性化,  
臨床免疫・アレルギー科  
科学評論社, (2011)
- (6) Negishi, Y., Matsuo, K., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, K., Matsuki, Y., Takagi, N., Suzuki, R., Maruyama, K., Aramaki, Y.

Intramuscular Injection of Angiogenic Gene with Bubble Liposomes Followed by Ultrasound Exposure to Improve Angiogenesis.

10<sup>th</sup>ISTU, American Institute of Physics, *in press*

- (7) Omata, D., Negishi, Y., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, R., Maruyama, K., Nomizu, M., Aramaki, Y. Ultrasound-targeted Bubble Liposomes Destruction Enhances AG73-mediated Gene Transfer by Improvement of Intracellular Trafficking.

10<sup>th</sup>ISTU, American Institute of Physics, *in press*

## <学会発表>

### 国際学会

- (1) Adachi, Y., Ishibashi, K., Miura, N., Ohno, N.  
Recognition of *Candida* cell wall polysaccharides by dectin molecules on macrophages and the role for immune response  
IMC9: The Biology of Fungi, 2010/08, Edinburgh, UK
- (2) Miura, N. N., Adachi, Y., Ishibashi, K., Hanawa, H., Aizawa, Y., Suzuki, K., Ohno, N.  
Interleukin-10 is a negative regulatory factor of vasculitis induced by fungal PAMPs, CAWS  
14th International Congress of Immunology, 2010/08, Kobe, Japan
- (3) Murakami, H., Miura, N. N., Adachi, Y., Ishibashi, K., Hanawa, H., Aizawa, Y., Suzuki, K., Ohno, N.  
GM-CSF is a key molecule for the regulation of cytokine synthesis in splenocytes culture in vitro in response to fungal PAMPs, CAWS  
14th International Congress of Immunology, 2010/08, Kobe, Japan
- (4) Saito, T., Sakuraba, D., Adachi, Y., Ishibashi, K., Miura, N., Tamura, H., Ohno, N.  
The role of human dectin-2 in innate response to *Candida albicans*  
14th International Congress of Immunology, 2010/08, Kobe, Japan
- (5) Ueno, S., Ishibashi, K., Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N.  
Anti- $\beta$ -glucan antibodies bind to pathogenic fungal cell wall  $\beta$ -glucan and modulate biological activity of it  
14th International Congress of Immunology, 2010/08, Kobe, Japan
- (6) Masami Suganuma, Tatsuro Watanabe, Hideaki Tsuge, Kazuya Hirano, Masatoshi Beppu, Yamaguchi Kensei, Atsushi Takahashi, Hirota Fujiki  
Cell surface nucleolin acts as a specific receptor of Tip  $\alpha$ , a carcinogenic factor of *H. pylori*  
101th Annual Meeting of American Association of Cancer Research  
2010/4, USA
- (7) Tatsuro Watanabe, Kazuya Hirano, Masatoshi Beppu, Kensei Yamaguchi, Atsushi Takahashi, Hirota Fujiki, Masami Suganuma  
Molecular mechanism of abnormal localization of nucleolin on cell-surface of gastric cancer cells, with regard to Ras signaling pathway  
101th Annual Meeting of American Association of Cancer Research  
2010/4, USA
- (8) Sato, T and Ito, A.  
Identification and characterization of active sites of EMMPRIN that regulate tumor cell invasion and migration.  
The 3rd Pan Pacific Symposium on Stem Cells Research, 2010/4, Taichung, Taiwan.
- (9) Ito, A., Ishida, H., Sato, T., Visse, R., Nagase, H., and Imada, K.  
Cell surface localization of interstitial procollagenase-1 via EMMPRIN is crucial for tumor cell invasion and metastasis.

International Symposium of Korean Society for Matrix Biology, 2010/5, Daegu, Korea.

- (10) Ito, A., Ishida, H., Sato, T., Visse, R., Nagase, H., and Imada, K.  
Extracellular metalloproteinase inducer (EMMPRIN) bi-functionally participates in cell migration and extracellular matrix (ECM) remodeling.  
World Congress of Reproductive Biology Japan Symposium 2010, 2010/9, Aomori, Japan.
- (11) Negishi, Y., Matsuo, K., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, K., Matsuki, Y., Takagi, N., Suzuki, R., Maruyama, K., Aramaki, Y.  
Intramuscular Injection of Angiogenic Gene with Bubble Liposomes Followed by Ultrasound Exposure to Improve Angiogenesis.  
10<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2010/06, Tokyo, Japan
- (12) Omata, D., Negishi, Y., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, R., Maruyama, K., Nomizu, M., Aramaki, Y.  
Ultrasound-targeted Bubble Liposomes Destruction Enhances AG73-mediated Gene Transfer by Improvement of Intracellular Trafficking.  
10<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2010/06, Tokyo, Japan
- (13) Negishi, Y., Endo-Takahashi, Y., Takagi, N., Suzuki, R., Maruyama, K., Aramaki, Y.  
bFGF Gene Transfer into Skeletal Muscle of Hindlimb Ischemia Model by Bubble Liposome and Ultrasound.  
International Liposome Research Days and Lipids, Liposomes, & Membrane Biophysics, 2010/08, Vancouver, Canada
- (14) Omata, D., Negishi, Y., Suzuki, K., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, R., Maruyama, K., Nomizu, M., Aramaki, Y.  
Enhanced Gene Delivery of AG73-modified Liposomes with Bubble Liposomes and Ultrasound Exposure by Improving Intracellular Trafficking.  
International Liposome Research Days and Lipids, Liposomes, & Membrane Biophysics, 2010/08, Vancouver, Canada
- (15) Negishi, Y., Hamano, N., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, R., Maruyama, K., Nomizu, M., Emoto, M., Aramaki, Y.  
Development of AG73-modified Bubble liposomes as a vascular targeting ultrasound contrast agents.  
The 2010 World Molecular Imaging Congress (WMIC 2010), 2010/09, Kyoto, Japan
- (16) Negishi, Y., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, R., Maruyama, K., Aramaki, Y.  
In vivo gene delivery system by Bubble liposomes and Ultrasound.  
12<sup>th</sup> International Symposium on Ultrasound Contrast Imaging, 2010/12, Tokyo, Japan
- (17) Hamano, N., Negishi, Y., Endo-Takahashi, Y., Suzuki, R., Maruyama, K., Nomizu, M., Batsuren, C., Emoto, M., Aramaki, Y.  
Ultrasound imaging of tumor model by AG73 peptide modified Bubble liposomes  
12<sup>th</sup> International Symposium on Ultrasound Contrast Imaging, 2010/12, Tokyo, Japan

## 国内学会

- (1) 椿原裕太郎、阿部陽平、猪俣聡美、丸ノ内徹郎、高木教夫、西山貴仁、小倉健一郎、平塚 明、田野中浩一  
心筋梗塞後の心筋グルタチオン S-トランスフェラーゼの変化  
日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月、静岡
- (2) 飛田敏江、柴田亜咲美、石橋健一、三浦典子、安達禎之、大野尚仁  
6 分岐 1,3- $\beta$ -グルカンによる DBA/2 マウス脾細胞からのサイトカイン産生誘導に関する研究”

- 第 21 回生体防御学会学術総会、2010 年 7 月 仙台
- (3) 安達禎之  
真菌細胞壁多糖の生体防御因子結合性と自然免疫活性化作用の解析  
第 21 回生体防御学会学術総会、2010 年 7 月、仙台
- (4) 斎藤哲生、安達禎之、桜庭大樹、石橋健一、三浦典子、大野尚仁  
Candida マンナの認識におけるヒト dectin-2 の役割に関する検討  
第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月、東京
- (5) 安達禎之、池田 太、多田 壘、石橋健一、三浦典子、大野尚仁  
Candida albicans 菌体に対する dectin-1-/-マクロファージの免疫応答  
第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月、東京
- (6) 三浦典子、太原舞衣、石橋健一、安達禎之、大野尚仁  
白血球減少症マウスにおける Candida 由来 PAMPs に対する応答性の検討  
第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月、東京
- (7) 村上央、三浦典子、安達禎之、石橋健一、埴晴雄、相澤義房、鈴木和男、大野尚仁  
CAWS に対する GM-CSF 遺伝子導入マウスの応答性  
第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月、東京
- (8) 大野 尚仁、三浦 典子、石橋 健一、安達 禎之、平田 尚人  
真菌由来の血管炎惹起物質 CAWS 糖鎖のプロファイリング  
第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月、東京
- (9) 安達禎之、三浦典子、石橋健一、大野尚仁  
免疫疾患に関わる真菌多糖と自然免疫受容体  
第 54 回日本医真菌学会総会、2010 年 10 月、東京
- (10) Ihii, M., Adachi, Y., Ishibashi, K., Miura, N., Miyanoshita, A., Imamura, T., Tamura, H., Ohno, N.  
Innate immune receptors from invertebrate distinguish fine structural difference of beta-glucans  
第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、2010 年 12 月 神戸
- (11) Nagaura, H., Inoue, E., Yabuki, C., Adachi, Y., Ishibashi, K., Miura, N., Ohno, N.  
Deteriorating effect of Candida beta-glucan on the IgE-mediated dermal allergic reaction  
第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、2010 年 12 月 神戸
- (12) Adachi, Y., Ishibashi, K., Miura, N., Ohno, N.  
Dectin-1 and dectin-2 cooperate to recognize yeast form of Candida albicans in human monocytes  
第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、2010 年 12 月 神戸
- (13) 村上央、三浦典子、安達禎之、石橋健一、埴晴雄、相澤義房、鈴木和男、大野尚仁  
GM-CSF 遺伝子導入マウスの CAWS 急性致死毒性  
MPO 研究会、2011 年 1 月、仙台
- (14) 越智千代、小倉健一郎、大沼友和、西山貴仁、井本滋、平塚明  
TAMOXIFEN 代謝物、4-HO-TAM 硫酸抱合体のヒト生体試料からの同定  
日本薬物動態学会第 25 年会、2010 年 11 月、さいたま
- (15) 小倉健一郎、越智千代、大沼友和、西山貴仁、井本滋、平塚明  
Tamoxifen の活性代謝物 4-hydroxytamoxifen の尿中硫酸抱合体の同定  
日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月、静岡
- (16) 椿原裕太郎、阿部洋平、猪俣聡美、丸之内徹郎、高木教夫、西山貴仁、小倉健一郎、平塚明、田野中浩一  
心筋梗塞後の心筋グルタチオン S-トランスフェラーゼの変化  
日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月、静岡
- (17) 小池正哲、中村卓史、平野和也、別府正敏  
ミクログリアによるベータアミロイド除去における細胞表面ヌクレオリンの関与  
第 11 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム、2010 年 6 月、東京
- (18) 関 貴之、松本達也、平野和也、別府正敏  
マクロファージ細胞表面ヌクレオリンと結合性を示す新規リガンドの探索  
第 11 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム、2010 年 6 月、東京
- (19) 小西美緒、六本木智、吉原一博、三木雄一、別府正敏  
Toxic AGE で修飾されたタンパク質の性質  
フォーラム 2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー、2010 年 9 月、東京

- (20) 小池正哲, 中村卓史, 平野和也, 別府正敏  
 ミクログリア細胞表面ヌクレオリンによるベータアミロイドの除去  
 第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月, 東京
- (21) 関 貴之, 松本達也, 平野和也, 別府正敏  
 多機能タンパク質ヌクレオリンの新規リガンドの探索  
 第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月, 東京
- (22) 小西美緒, 六本木智, 吉原一博, 三木雄一, 別府正敏  
 アルデヒド修飾タンパク質の単球細胞表面ヌクレオリンを介した取り込み  
 第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月, 東京
- (23) 三木雄一, 中村真由美, 望月幸恵, 平野和也, 別府正敏  
 Lipopolysaccharide の炎症誘導における nucleolin の関与  
 第 54 回日本薬学会関東支部大会、2010 年 10 月, 東京
- (24) Tatsuro Watanabe, Kazuya Hirano, Masatoshi Beppu, Hidetoshi Sumimoto, Atsushi Takahashi, Hirota Fujiki, and Masami Sukanuma  
 ピロリ菌の発がん因子 Tip  $\alpha$  のレセプターとしてのヌクレオリンと細胞表面への局在異常の解析  
 第 33 回日本分子生物学会年会/第 83 回日本生化学会大会合同大会, 2010 年 12 月, 神戸
- (25) 小池正哲, 中村卓史, 平野和也, 別府正敏  
 ミクログリア細胞表面ヌクレオリンのベータアミロイド除去機能  
 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月, 静岡
- (26) 関 貴之, 松本達也, 平野和也, 別府正敏  
 ヌクレオリンと結合性を示す生体内タンパク質の探索及び解析  
 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月, 静岡
- (27) 小西美緒, 三木雄一, 吉原一博, 平野和也, 別府正敏  
 メイラード反応による変性タンパク質の単球表面ヌクレオリンを介した除去  
 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月, 静岡
- (28) 三木雄一, 望月幸恵, 中村真由美, 平野和也, 別府正敏  
 Lipopolysaccharide と nucleolin の結合性と炎症誘導への関与  
 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月, 静岡
- (29) 佐藤 隆, 橋本 圭, 今田 啓介, 野水 基義, 新槇 幸彦, 伊東 晃  
 ガン細胞膜上での EMMPRIN/syndecan-1 複合体形成による FAK 依存的なガン細胞移動活性の抑制調節  
 第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会合同学術集会, 2010 年 8 月, 秋田
- (30) Mishrai, B., Kizaki, K., Ushizawa, K., Takahashi, T., Hosoe, M., Sato, T., Ito, A., and Hashizume, K.  
 Expression of ADAMTS-1 in the cyclic and pregnant bovine endometrium.  
 第 103 回日本繁殖生物学会大会, 2010 年 9 月, 青森  
 佐藤 隆, 橋本 圭, 今田 啓介, 野水 基義, 新槇 幸彦, 伊東 晃  
 ガン細胞膜上での EMMPRIN/syndecan-1 複合体形成による FAK 依存的なガン細胞移動活性の抑制調節  
 第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会合同学術集会, 2010 年 8 月, 秋田
- (31) Mishrai, B., Kizaki, K., Ushizawa, K., Takahashi, T., Hosoe, M., Sato, T., Ito, A., and Hashizume, K.  
 Expression of ADAMTS-1 in the cyclic and pregnant bovine endometrium.  
 第 103 回日本繁殖生物学会大会, 2010 年 9 月, 青森
- (32) 根岸洋一, 西島信明, 小島卓雄, 高橋葉子, 鈴木亮, 丸山一雄, 新槇幸彦  
 バブルリポソームと超音波併用による骨格筋への経静脈的遺伝子デリバリーシステムの確立と癌遺伝子治療への応用  
 第 26 回日本 DDS 学会 2010 年 6 月, 大阪
- (33) 濱野展人, 根岸洋一, 遠藤葉子, 鈴木亮, 丸山一雄, 野水基義, Chojiamts Batsuren, 江本精, 新槇幸彦

新生血管を標的化する AG73 ペプチド修飾バブルリポソームの作製と超音波造影効果の解析  
遺伝子・デリバリー研究会 第 10 回夏期セミナー 2010 年 9 月, 滋賀

- (34) 濱野展人, 根岸洋一, 高橋葉子, 高木教夫, 鈴木 亮, 丸山一雄, 野水基義, Choijamts Batsuren, 江本 精, 新槇幸彦

新生血管を標的化する AG73 ペプチド修飾バブルリポソームの超音波造影能とその組織内分布の解析  
第 54 回日本薬学会関東支部会 2010 年 10 月, 東京

- (35) 小俣大樹, 根岸洋一, 高橋葉子, 鈴木亮, 丸山一雄, 野水基義, 新槇幸彦

超音波技術を併用した AG73 修飾リポソームによる遺伝子導入法の開発

第54回日本薬学会関東支部会 2010年 10月, 東京

- (36) 根岸洋一, 高橋葉子, 高木教夫, 鈴木 亮, 丸山 一雄, 新槇 幸彦

バブルリポソーム併用超音波遺伝子デリバリーシステムの疾患治療への応用

第3回超音波とマイクロバブルの相互作用に関するシンポジウム 2011年 1月, 横浜

- (37) 松木勇樹, 根岸洋一, 高橋葉子, 加藤妥治, 高山華奈, 高木教夫, 鈴木 亮, 丸山一雄, 新槇幸彦

DOTAP含有バブルリポソームによる全身循環を介した下肢虚血部位への超音波遺伝子導入法の検討

日本薬学会第131年会2011年 3月, 静岡

#### <研究成果の公開状況>(上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

<既に実施しているもの>

研究成果はすべて速やかに、関連の学会での発表、論文発表などにより公開している。それらは膨大な量にのぼる。(p9 から p36 までの「研究発表の状況」参照)

また、毎年、前年度の研究成果を本学のインターネット HP にて公開している。

#### 13 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果があれば具体的に記入してください。

すべての研究成果は、可及的速やかに学会発表や論文にて公表しているので、ここに特別に記載するものはない。

## 14 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項とそれへの対応

### <「選定時」に付された留意事項>

留意事項が付されていない場合は「該当なし」と記載してください。

組織的連携が見られないので、プロジェクトを構成する6名の研究グループが組織的に連携を行うべき。なお、3年目の中間評価において、上記留意事項を含め、進捗が見られない場合は、補助の打ち切り又は研究費を減額することがあるので留意されたい。

### <「選定時」に付された留意事項への対応>

付された留意事項に対し、どのような対応策を講じ、また、それにより、どのような成果があがったか等について、詳細に記載してください。

本「研究成果報告書概要」の第3ページに記載したように、6名の各研究チームがそれぞれの専門的能力を発揮し、組織的連携を組みやすい環境を作るため、6名全員が部分的なことを請け負うのではなく、それぞれ研究の進展に応じて専門性の異なる他チームのサブプロジェクトの応援(共同研究、共同実験)を受け、研究全体が幅と広がりを持てるように努めた。このような連携により、閉ざされた個別の研究ではなしえない、総合的かつ発展的な研究を推進することができた。

### <「中間評価時」に付された留意事項>

留意事項が付されていない場合は「該当なし」と記載してください。

審査員1: 該当なし。

審査員2: 関連各分子の解析が進んで初めて本プロジェクトが進められる。一人だけでなく、各分子に関わる研究者の全体的な成果発表のレベルアップが望まれる。

### <「中間評価時」に付された留意事項への対応>

付された留意事項に対し、どのような対応策を講じ、また、それにより、どのような成果があがったか等について、詳細に記載してください。

中間評価の審査員2の意見の趣旨は、本研究プロジェクトの6名のうち、1人は成果発表(論文発表)が活発だが、他の5名も活発に成果発表するようにとの意見である。

中間評価後のこの2カ年(2008、2009年)は、いずれの研究班でも具体的な研究成果が現れて、それぞれ、活発に論文等の成果発表をしている。最終年度の2010年度終了時には、さらに論文発表を伴う、多くの成果が期待できると思われる。