

日本レチノイド研究会
第 35 回学術集会講演要旨集

会期：令和 6 年 10 月 12 日（土）～13 日（日）

会場：お茶の水女子大学共通講義棟 2 号館 102

〒112-8610 東京都文京区大塚 2-1-1

ご挨拶

この度、日本レチノイド研究会第 35 回学術集会を 2024 年 10 月 12 日（土）・13 日（日）の両日、お茶の水女子大学（東京都文京区）にて開催させていただくこととなりました。

今回の学術集会では、「ビタミンの新機能と創薬」をテーマとしました。日本レチノイド研究会は 1989 年の「レチノイドとがん」シンポジウムを起点とし、1994 年の発足以後、レチノイド、カロテノイドおよび核内受容体に関する基礎、応用研究に関する研究者の交流を図ってきました。これまでも創薬をテーマとした学術集会が度々開催されてきました。昨今、レチノイドの新たな生理機能が報告され、それをもとにした医薬化学研究が進められています。同様の研究動向が他の脂溶性ビタミンでもみられることから、今回、上記のテーマでレチノイドに加えて、ビタミン D、K の最新の医療展開についてシンポジウムを企画いたしました。海外からは Li-Na Wei 教授をお招きし、レチノイドの non-genomic 作用に関してご講演いただきます。

また、上記 1989 年のシンポジウムの主催者のお一人で、日本レチノイド研究会初代会長であられました武藤泰敏先生が 2023 年ご逝去されました。武藤先生はビタミン A の基礎研究から医療応用まで幅広くレチノイド研究を牽引されてきました。本学術集会では、「武藤泰敏先生追悼講演会」を企画し、武藤先生の功績を振り返るとともに、武藤先生ゆかりの先生方にその将来展望についてご講演いただくことといたしました。上記シンポジウムとあわせて、今後のレチノイド研究ならびに本研究会のすむべき方向性について議論する機会としていただければと願っております。

最後になりましたが、本研究会の会員ならびに賛助会員の皆様、また本学術集会の開催にあたってご支援をいただきました協賛企業、関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

令和 6 年 10 月吉日

日本レチノイド研究会第 35 回学術集会会頭

お茶の水女子大学 棚谷 綾

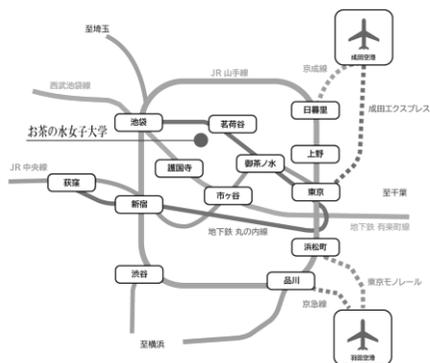
会場のご案内

お茶の水女子大学 共通講義棟 2号館 102

〒112-8610 東京都文京区大塚 2-1-1

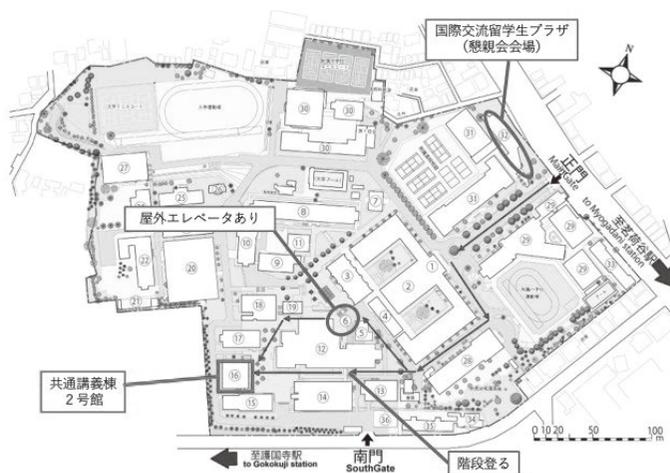
アクセス 大学 : <https://www.ocha.ac.jp/access/index.html>

会場 : <https://www.ocha.ac.jp/access/ochacampusmap.html>



東京メトロ丸ノ内線「茗荷谷」駅より徒歩7分
東京メトロ有楽町線「護国寺」駅より徒歩8分
都営バス「大塚2丁目」停留所下車徒歩分

- JR池袋駅から
東京メトロ丸ノ内線「新宿、荻窪方面行」茗荷谷駅下車
東京メトロ有楽町線「新木場方面行」護国寺駅下車
都営バス都02乙「東京ドームシティ行」大塚2丁目下車
- JR東京駅 又は JR御茶ノ水駅から
東京メトロ丸ノ内線「池袋方面行」茗荷谷駅下車
- JR大塚駅から
都営バス都02「JR錦糸町駅行」大塚2丁目下車



- ◆ 研究会開催中、12日13時以降と13日は南門が閉鎖されているため、正門よりお入りください。護国寺駅からは遠くなります。

問い合わせ (レチノイド研究会事務局)

TEL: 03-3455-4439

FAX: 03-3798-1372

E-mail: retinoid-society@umin.ac.jp

タイムテーブル

10月12日(土)

		演者(所属) ○は賞選考対象		座長
10:00		開会の挨拶(棚谷 綾)		
10:10	セッションⅠ	○	眞下篤(岡山大学)	今井正彦
10:25		○	廣川直希(芝浦工業大学)	加来田博貴
10:40		○	Narasinghe Mudiyansele Hansaka Nirupama Thilakarathne (Institute of Science Tokyo)	
10:55		○	池田彩乃(お茶の水女子大学)	
11:10		○	難波奈央(東京科学大学)	
11:25 - 13:00		昼食休憩(幹事会)		
13:00	セッションⅡ	○	米澤亮(東京科学大学)	長澤和夫
13:15			高田伊知郎(東京大学/日本大学)	
13:30			横山敦(東北大学)	
13:45-14:00		休憩		
14:00	セッションⅢ (シンポジウム)		須原義智(芝浦工業大学)	藤井晋也
14:40			長澤和夫(東京農工大学)	須原義智
15:20			橘高敦史(帝京大学)	
16:00 - 16:20		休憩		
16:20	セッションⅣ (シンポジウム)		加来田博貴(岡山大学)	須原義智
17:00			Li-Na Wei(ミネソタ大学)	影近弘之
18:30		懇親会		

10月13日（日）

		演者（所属） ○は賞選考対象		座長
10:00	セッションV	○	澤田崇広（医療創生大学／公益財団法人ときわ会先端医学研究所）	高田伊知郎 目崎喜弘
10:15		○	梅屋航平（東京農業大学）	
10:30		○	小倉千春（お茶の水女子大学）	
10:45		○	野澤颯太（東京理科大学）	
11:00			目崎喜弘（東京慈恵会医科大学）	
11:15			境浩康（岐阜大学）	
11:30 - 12:00		総会		
12:00 - 13:30		昼食休憩（幹事会）		
13:30	セッションVI （特別企画）		森脇久隆 （岐阜大学前学長／名誉教授）	松浦友和 影近弘之
14:00			清水雅仁（岐阜大学）	
14:30			白上洋平（岐阜大学）	
15:00			大森正英（中部学院大学）	
15:30 - 16:00		表彰式・閉会の挨拶（影近弘之）		

プログラム

10月12日(土)

10:00

開会の挨拶

10:10～11:25

セッション I (一般演題)

座長 加来田博貴 (岡山大学)

今井正彦 (星薬科大学)

I-1 ホウ素中性子捕捉療法を志向したレチノイド X 受容体結合性ホウ素送達薬の創出研究

眞下篤¹、高村祐太¹、大谷瑠也²、瀧奥真歩²、野崎瑠威²、藤原美智子¹、田中優希奈¹、加藤いずみ¹、川崎真由³、中野祥吾⁴、井川和代⁵、近藤夏子⁶、櫻井良憲⁶、加来田博貴¹

¹岡山大学 大学院 医歯薬学総合研究科、²岡山大学 薬学部、³静岡県立大学 薬食生命科学総合学府、⁴静岡県立大学 食品栄養科学部、⁵岡山大学 中性子医療研究センター、⁶京都大学 複合原子力科学研究所

I-2 非環式レチノイドの肝細胞がんに対する増殖抑制作用を向上させた誘導体の創製

廣川直希、田中圭紀、矢嶋伊知朗、須原義智
芝浦工業大学

I-3 Structural development and binding mode analysis of VDR ligands based on a diphenylsilane scaffold.

Narasinghe Mudiyansele Hansaka Nirupama Thilakarathne^{1,2}、Misawa Takashi³、Demizu Yoosuke³、Hanazono Yuya²、Ito Nobutoshi²、Kagechika Hiroyuki¹、Fujii Shinya¹
¹Institute of Biomaterial and Bioengineering, Institute of Science Tokyo、²Medical Research Institute, Institute of Science Tokyo、³National Institute of Health Sciences

I-4 芳香族スルホンアミドを有する PR アンタゴニストの創製

池田彩乃¹、石田良典²、川幡正俊³、片桐幸輔⁴、影近弘之²、棚谷綾¹
¹お茶の水女子大学、²東京科学大学、³昭和薬科大学、⁴甲南大学

I-5 ビニルシランのヒドロホウ素化を利用した疎水性ビルディングブロックの創製と生物活性化合物への応用

難波奈央、影近弘之、藤井晋也
東京科学大 生体材料工学研究所

11:25～13:00

昼食休憩／幹事会

13:00～13:45

セッション II (一般演題)

座長 長澤和夫 (東京農工大学)

II-1 疎水性ファーマコフォアとしてフェニルフェロセンを用いたアンドロゲン受容体アンタゴニストの構造展開

米澤亮、落合幸太郎、影近弘之、藤井晋也
東京科学大学 生体材料工学研究所

II-2 新規微生物脂質抽出法による去勢抵抗性前立腺癌抑制分子の探索

高田伊知郎^{1,2,3}、高橋さゆり¹、舩廣善和⁴、槇島誠²、中川徹³

¹ 東京大学 医科学研究所 泌尿器科、² 日本大学 医学部 生化学分野、³ 帝京大学 医学部 泌尿器科、⁴ 日本大学 生物資源学科学部 応用生物科学科

II-3 タバコ煙抽出液によるアンドロゲン受容体制御メカニズムの解析

横山敦、阿部優香、寒河江向耀、小林研太郎、菅原明
東北大学 大学院 医学系研究科

13:45～14:00

休 憩

14:00～16:00

セッション III (シンポジウム：医薬化学研究から創薬へ)

座長 藤井晋也 (東京科学大)

須原義智 (芝浦工業大学)

III-1 ビタミン K を基盤とした神経分化誘導剤の創製

須原義智
芝浦工業大学 生命科学科

III-2 ビタミン D ラクトンの血中濃度と分子標的

長澤和夫
東京農工大学 大学院 工学研究院

III-3 抗炎症作用の強いビタミン D 誘導體合成研究

橘高敦史
帝京大学 薬学部 医薬化学講座 薬化学研究室

16:00～16:20

休 憩

16:20～18:00

セッションIV (シンポジウム：医薬化学研究から創薬へ)

座長 須原義智 (芝浦工業大学)

影近弘之 (東京科学大学)

IV-1 レチノイド X 受容体を標的とする炎症性腸疾患治療薬候補化合物 NET-3IB

加来田博貴

岡山大学 学術研究院 医歯薬学域

IV-2 Non-canonical Retinoic Acid Activities in Health and Diseases - Cellular retinoic acid binding protein-1 (Crabp1) signalosomes

Li-Na Wei

Department of Pharmacology, The University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA.

18:30～ 懇親会 (お茶の水女子大学国際交流留学生プラザ)

10月13日 (日)

10:00～11:30

セッション V (一般演題)

座長 今井正彦 (星薬科大学)

目崎喜弘 (東京慈恵会医科大学)

V-1 前立腺がん増悪マーカーAR バリエント (AR-V7) の転写制御機能の解析

澤田崇広^{1,2}、金本義明^{1,2}、野尻光希^{1,2}、加藤茂明^{1,2,3}

¹医療創生大学 薬学部、²公益財団法人ときわ会先端医学研究所、³福島県立医科大学 大学院 医学部

V-2 MASH 誘導飼料を与えた自然発症 2 型糖尿病ラットの肝脂肪化および線維化
梅屋航平¹、苅米尚泰¹、河野大和¹、谷岡由梨¹、山内淳¹、古庄律¹

¹東京農業大学 国際食料情報国際食農科学、²東京農業大学 国際食料情報国際食農科学

V-3 高いビタミン D 活性を有する **Dcha-20** の殺鼠剤としての有用性の検証

小倉千春¹、岡村佳奈¹、武田一貴²、長岡慧³、影近弘之⁴、棚谷綾¹

¹お茶の水女子大学、²北里大学、³大丸合成薬品 (株)、⁴東京科学大学

V-4 COPD 根治治療を目指した活性型 Vitamin D₃ 封入機能性脂質ナノ粒子の有用性検討

野澤颯太、根本わか菜、河合雄大、成川聡、八谷梨花、秋田智后、山下親正
東京理科大学 大学院 薬学研究科 (物理薬剤学・製剤学)

V-5 貪食能を利用した肝非実質細胞の標識と肝星細胞の単離同定
目崎喜弘
東京慈恵会医科大学

V-6 肝再生における Retinoid X Receptor- α の役割に関する研究
境浩康、白上洋平、清水雅仁
岐阜大学 大学院 医学系研究科 消化器内科学

11:30～12:00 総 会

12:00～13:30 昼食休憩／幹事会

13:30～15:30

セッションVI（武藤泰敏先生追悼講演会）

座長 松浦友和（湘南健診センター）
影近弘之（東京医科歯科大学）

VI-1 武藤泰敏先生を偲んで
森脇久隆

岐阜大学 前学長／名誉教授（岐阜大学 大学院 医学系研究科 消化器病態学）

VI-2 武藤泰敏先生を偲んで～研究業績のご紹介～
清水雅仁

岐阜大学 大学院 医学系研究科 消化器内科学

VI-3 バイオマーカーMYCN に着目した非環式レチノイドによる肝細胞がん再発抑制
白上洋平

岐阜大学 大学院 医学系研究科 消化器内科学

VI-4 GGA 少量、少数回投与法による抗腫瘍効果に関する研究 — 内因性活性物質
としての意義

大森正英

中部学院大学 看護リハビリテーション学部 理学療法学科

15:30～ 授賞式・閉会の挨拶

**武藤泰敏先生追悼講演会
(セッションⅥ)**



VI-1

武藤泰敏先生を偲んで
In Memory of late Professor Yasutoshi Muto

森脇久隆
Hisataka Moriwaki, MD, PhD

岐阜大学 前学長／名誉教授
(岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学)
Former President/Professor Emeritus of Gifu University
(Department of Gastroenterology/Internal Medicine, Gifu University Graduate School of
Medicine)

日本レチノイド研究会は1994年の発足ですが、先行するシンポジウムまで含めると創設は1989年まで遡り、立ち上げは首藤紘一、藤木博太、そして武藤泰敏の3先生によって行われました。その武藤泰敏先生は2023年(令和5年)2月18日、享年90歳で逝去されました。心より哀悼の意を表します。本発言は武藤先生のご略歴紹介を目的とし、口演ではそれぞれの項目とご業績との関係、思い出、お人柄に触れたいと思います。

【故 武藤泰敏先生のご略歴】

- 1958年 東京大学医学部卒業・東京大学第三内科入局
- 1965年 医学博士
- 1965年 大阪大学蛋白質研究所
- 1967年 インディアナ州立大学医学部生化学
- 1969年 コロンビア大学医学部内科学(ドワイト・S・グッドマン教授)
- 1972年 東京大学医学部助教授(細谷憲政教授)
- 1978年 岐阜大学第一内科助教授(高橋善弥太教授)
- 1982年 岐阜大学医学部教授(第一内科)
- 1997年 退官
- 1997年 椋山女学園大学教授・理事・学長(2001-2004年)

【受賞】

- 1986年 日本ビタミン学会賞
- 1992年 日本栄養・食糧学会賞
- 〃 高松宮妃癌研究基金助成金
- 1998年 織田賞(日本肝臓学会賞)
- 2006年 日本栄養・食糧学会功労賞

【学会】

日本内科学会理事、日本消化器病学会理事、日本肝臓学会理事、日本栄養・食糧学会理事、日本ビタミン学会理事、他

1993年 日本ビタミン学会大会委員長

1994（初代）、1996年 日本レチノイド研究会会長

1995年 第49回日本栄養・食糧学会大会会頭

【委員】

岐阜大学評議員、文部省学術審議会専門委員、厚生省公衆衛生審議会委員、国民栄養所要量策定委員会委員など

【主要な研究テーマ】

(1) 肝発癌機序の解析と発癌予防に向けた合成ビタミン A 誘導体（レチノイド）の開発

(2) 肝硬変における蛋白栄養不良の意義と新規アミノ酸栄養治療の開発

(3) 重症肝炎の病態と疫学

【主要研究テーマを通底した理念】

武藤先生は生前「医食同源」という言葉を大事にされていました。人間には老化あるいは何らかの病態形成の過程で栄養素の不足・欠乏が発生する、それを補充することによって疾患を予防／制御することが出来るというコンセプトで、上記(1)においてはレチノイドが、(2)においては分岐鎖アミノ酸がその栄養素に該当します。武藤先生ご自身は『現代考「医食同源」』と題されましたが私ども先生の教えに繋がる者は武藤版「医食同源」と思い、現在まで研究の流れに息づいています。こういう観点から先生のご略歴とレチノイド研究のつながりをご紹介しますが、特に(1)と(2)のテーマが交じり合いながら進行しました。

武藤泰敏先生は1965-66年大阪大学蛋白質研究所で研究に従事されましたが、ここから後の徳島大酵素研（現 徳島大学先端酵素学研究所）勝沼信彦先生、さらに市原明先生ほかのお付き合い、分岐鎖アミノ酸研究へと発展します。1969-71年コロンビア大学医学部（内科学、ドウィット・S・グッドマン教授）では後の信州大学・金井正光先生からレチノール結合タンパクの研究を引き継ぎ、レチノイド研究の永いトラックが始まります。ご帰国後、1972年東京大学医学部助教授（細谷憲政教授）に就任、ここから臨床栄養学分野での広範なご活躍となります。以後、臨床栄養学という基盤の上にレチノイド研究と分岐差アミノ酸研究が開花しました。なおレチノール結合タンパクは半減期2-3日のrapid turnover proteinであり、タンパク低栄養に対する治療介入の栄養パラメータとしても重要です。レチノイド研究とアミノ酸研究がここ

でも繋がっている訳です。

(1) 肝発癌機序の解析と発癌予防に向けた合成ビタミン A 誘導体 (レチノイド) の開発研究の概要

肝発癌の過程では病変部に局所的な組織内ビタミン A の減少が惹起され、それを合成レチノイドで補充することにより、少なくともマウス、ラット肝癌の発生と一部のヒト肝癌再発を抑制できます。合成化合物を用いた癌予防 (化学予防 chemoprevention) の臨床実践であり、世界中に大きな科学的影響を与え、当該論文 (N Engl J Med 1996) は現在も引用され続けています。Basic science から clinical science への展開、すなわち translational research の初期の成功例と見做すことが出来ましょう。

(2) 肝硬変における蛋白栄養不良の意義と新規アミノ酸栄養治療の開発研究の概要

肝硬変患者は特徴的な蛋白エネルギー低栄養状態を呈し、生命予後の悪化をもたらします。一因は分岐鎖アミノ酸 (バリン、イソロイシン、ロイシン) の欠乏に在り、これらのアミノ酸を適切な比率で配合した経口顆粒製剤の投与は血清アルブミンやレチノール結合蛋白など蛋白栄養マーカーの上昇効果を発揮し、最終的には患者の生存率を有意に改善します (先生が開発されたこの製剤はリーバクト顆粒®として 1997 年薬価収載・発売、現在まで継続して肝硬変患者の生活の質 (QOL) ・予後の改善に寄与し続けています)。当該患者の健康を著しく改善し長生きをもたらす誠に大きな保健・医学貢献です。なおこの知見は国際的にも高く評価され、日本のみでなく欧州 (2005 年)、米国 (2006 年) のガイドラインにも取り入れられました。

【おわりに】

武藤先生の人となりは大変包容力が大きく、一旦、医療、研究の場を離れると周囲に楽しい雰囲気づくりをされる気配りに満ちていました。国内外から多数の研究者を招聘し、彼らとの触れ合いという様々なチャンスを若手医局員に与えるとともに、講師の皆さん方にも日本あるいは岐阜という地の、特に岐阜大学の良さを PR して下さいました。教室員が留学など外に学ぶことができる環境はこのようにして武藤泰敏先生が切り開いて下さった道そのものに他なりません。先生から頂きましたご指導に衷心から感謝を捧げますとともに、ご冥福をお祈り申し上げます。

【プロフィール】

森 脇 久 隆 （もりわき ひさたか）



1951年 兵庫県 生
1976年 岐阜大学医学部医学科卒業
1984年 医学博士（岐阜大学）
1997年 岐阜大学教授
2006年 岐阜大学医学部附属病院長
2014年 国立大学法人岐阜大学長
2020年 国立大学法人東海国立大学機構統括理事/岐阜大学長
2022年 社会医療法人蘇西厚生会特別顧問
株式会社十六総合研究所特別アドバイザー
岐阜大学名誉教授

学会等：岐阜県医師会理事（2000 - 2006）、日本肝臓学会（評議員, 功労会員）、日本内科学会（評議員, 東海支部代表, 名誉会員）、日本ビタミン学会（理事, 評議員, 名誉会員）、日本消化器病学会（評議員, 財団評議員, 功労会員）

主な受賞：1998年日本肝臓学会賞（織田賞）、2012年日本ビタミン学会賞

最近の業績

1. Qin XY, Shirakami, Y, Honda M, et al. Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. *Int J Cancer* 2024;155:582-594
2. Omori M, Shidoji Y, Moriwaki H. Inhibition of spontaneous hepatocarcinogenesis by 4,5-didehydrogeranylgeranoic acid: Effects of small-dose and infrequent administration. *Int J Transl Med* 2023;3:487-495

VI-2

武藤泰敏先生を偲んで～研究業績のご紹介～

In Memory of late Professor Yasutoshi Muto ～ his Great Achievements ～

清水 雅仁

Masahito Shimizu

岐阜大学大学院医学系研究科・消化器内科学

Department of Gastroenterology, Gifu University Graduate School of Medicine

【要旨】

日本レチノイド研究会の創設・発展に尽力されました、武藤泰敏先生（岐阜大学医学部第一内科第3代教授、岐阜大学名誉教授）のご逝去に際し、心より哀悼の意を表します。本講演では武藤先生の素晴らしい研究業績の一部を紹介させていただき、あらためてご冥福をお祈り申し上げます。

武藤先生のご研究は多岐に亘りますが、特に肝発癌機序の解明と制御に関して大きな業績を残されました。その代表的研究が、教室の後任教授である森脇久隆先生（岐阜大学名誉教授、前岐阜大学学長）と一緒に行われた、非環式レチノイド（合成レチノイド）を用いた肝発癌化学予防の研究です。緻密な基礎研究のみならず、非環式レチノイドが根治的治療後の肝癌の再発（二次発癌）を予防し、肝癌患者の予後を改善することを明らかにした臨床研究（*N Engl J Med*, 1996 & 1999）の成果と、それらから提唱された肝発癌予防における「Clonal deletion」の概念（*Clin Cancer Res*, 1997）は、世界初の肝発癌予防薬の誕生を期待させるものであり、国内外の研究者から大変高い評価をいただきました。また武藤先生は、肝硬変にみられる体内アミノ酸のバランス異常の研究も行われ、肝硬変で低下する分岐鎖アミノ酸の補充が、肥満肝硬変患者の肝発癌を予防することも明らかにされました（*Hepato Res*, 2006）。これらのすばらしい業績が評価され、日本ビタミン学会賞、日本栄養・食糧学会賞、第2回織田賞（日本肝臓学会賞）を受賞されました。

武藤先生は当初、肝硬変で減少する肝レチノイドを補充しその貯蔵を回復させることが、肝線維化や肝予備能の改善につながるとの仮説を立て研究を始められました。結果的に、非環式レチノイドが肝発癌を予防することを明らかにされましたが、研究の原点は、「足りないものを補う」という栄養学的なアプローチでした。この考え方の中にこそ、医療の本質や医学研究の真理があると私は考えています。武藤先生からいただいた大切なご指導を、岐阜大学医学部第一内科のみならず、日本レチノイド研究会の次世代の研究者にもお伝えすることを誓って、追悼の言葉とさせていただきます。

【プロフィール】

氏名：清水 雅仁

生年月日：1970年10月29日

現所属 岐阜大学大学院医学系研究科内科学講座消化器内科学分野

職名 教授



1989年 長野県諏訪清陵高等学校卒業

1995年 岐阜大学医学部医学科卒業

2001年 岐阜大学医学部大学院医学研究科卒業（医学博士号修得）

2002年 米国 Columbia University Medical Center 留学（研究員）

2006年 岐阜大学医学部附属病院第一内科助教（臨床講師）

2013年 岐阜大学医学部附属病院第一内科講師

2015年 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学（現 消化器内科学）教授

岐阜大学医学部附属病院第一内科科長

<資格・学会等>

日本内科学会（総合内科専門医・指導医・評議員）、日本消化器病学会（専門医・指導医・財団評議員）、日本肝臓学会（専門医・指導医・評議員）、日本がん予防学会（評議員）、日本レチノイド研究会（幹事）

<受賞歴>

2006年 AACR Scholar-in-Training Award

2006年 第18回 岐阜医学奨励賞

2007年 第9回 Liver Forum in Kyoto 研究奨励賞

2009年 第11回 Liver Forum in Kyoto 研究奨励賞

2011年 第13回 AJINOMOTO Award 研究奨励賞（日本肝臓学会冠 Award）

<最近の業績（レチノイド関連）>

1. Qin XY, Shimizu M, et al. Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. *Int J Cancer*. 2024;155(3):582-594.
2. Qin XY, Shimizu M, et al. Targeting transglutaminase 2 mediated exostosin glycosyltransferase 1 signaling in liver cancer stem cells with acyclic retinoid. *Cell Death Dis*. 2023;14(6):358.
3. Sakai H, Shimizu M, et al. The phosphorylated retinoid X receptor- α promotes diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in mice through the activation of β -catenin signaling pathway. *Carcinogenesis*. 2022;43(3):254-263.

VI-3

バイオマーカーMYCNに着目した非環式レチノイドによる肝細胞がん再発抑制
Inhibition of liver cancer recurrence by acyclic retinoid focusing on a biomarker MYCN

白上 洋平
Yohei Shirakami

岐阜大学大学院医学系研究科・消化器内科学
Department of Gastroenterology, Gifu University Graduate School of Medicine

【要旨】

肝細胞がん (hepatocellular carcinoma, HCC) は、ウイルス性肝炎やアルコール性肝炎等の慢性肝疾患を背景に発症する。HCC に対して肝切除術や局所療法による根治治療が行われるが、治療後の年間再発率は 20%、5 年再発率は 80% と非常に高く、予後不良の要因となっている。HCC の再発は、肝組織中のがん幹細胞から新たながんが生じる機序が考えられており (多中心性発がん)、再発抑制を目指した研究は極めて重要である。

そのため、我々の研究グループでは HCC 再発を抑制するための「発がん化学予防」研究に取り組んできた。そして、非環式レチノイド (acyclic retinoid, ACR) を開発し、その有用性についてこれまで多くの基礎研究および臨床研究を行ってきた。

武藤泰敏先生らにより、ACR がプラセボに対して有意に再発を抑制する臨床研究結果が報告された (Muto Y, Moriwaki H. *N Engl J Med.* 1996) のち、近年、第 2/3 相試験が行われた。その試験では有効性の証明には至らなかったが、サブグループ解析において一部症例での有意な再発抑制効果が確認された (Okita K. *J Gastroenterol.* 2015)。

また、ACR の研究を進めていく中で、同薬剤が MYCN 遺伝子を発現する肝がん幹細胞を標的として HCC 再発を抑制すること、MYCN の組織発現および血中濃度が再発と相関することが見出された (Qin XY, Kojima S. *PNAS.* 2018)。さらに、既存の HCC 腫瘍マーカーとの比較から、MYCN は存在診断のみならず、肝予備能および線維化を反映した再発・予後予測が可能なバイオマーカーであると考えられた (Qin XY, Kojima S. *Int J Cancer.* 2024)。

これらの研究結果から、MYCN が HCC の新たなバイオマーカーとなるだけでなく、HCC 再発抑制における ACR の有効性を予測するコンパニオン診断に有用であることが示唆された。そして、バイオマーカー MYCN による効果予測によって患者を絞り込み、HCC 再発に対する ACR の有効性が証明されれば、予後改善に少なからず寄与することが期待される。

【プロフィール】

<学 歴>

2001年 岐阜大学医学部医学科 卒業

2012年 岐阜大学大学院医学系研究科 博士課程 修了

<職 歴>

2001年 岐阜大学医学部附属病院 第一内科

2001年 岐阜市民病院 第二内科

2002年 厚生連 西美濃厚生病院 内科

2006年 岐阜大学医学部附属病院 高次救命治療センター

2008年 米国コロンビア大学メディカルセンター 研究員

2012年 岐阜大学大学院医学系研究科 病態情報解析医学 助教

2018年 岐阜大学医学部附属病院 検査部 副部長（兼任）

2021年 岐阜大学医学部附属病院 第一内科 講師



<受賞歴>

2012年 Liver Forum in Kyoto 研究奨励

2014年 第26回岐阜医学奨励賞

2015年 奨励賞「武藤賞」日本レチノイド研究会

2017年 優秀演題賞 がん予防学術大会

<最近の業績>

1. Taguchi D, Shirakami Y, et al. High-fat diet delays liver fibrosis recovery and promotes hepatocarcinogenesis in rat liver cirrhosis model. *Nutrients*. 2024 (in press).
2. Qin XY, Shirakami Y, et al. Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. *Int J Cancer*. 2024;155(3):582-594.
3. Shirakami Y et al. A novel mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma induced by azoxymethane. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14581.
4. Shirakami Y et al. Skeletal muscle atrophy is exacerbated by steatotic and fibrotic liver-derived TNF- α in senescence-accelerated mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(5):800-808.
5. Sakai H, Yamada Y, Kubota M, Imai K, Shirakami Y, et al. The phosphorylated retinoid X receptor- α promotes diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in mice through the activation of β -catenin signaling pathway. *Carcinogenesis*. 2022;43(3):254-263.
6. Miyazaki T, Shirakami Y, et al. Novel FXR agonist nelumal A suppresses colitis and inflammation-related colorectal carcinogenesis. *Sci Rep*. 2021;11(1):492.

VI-4

GGA 少量、少数回投与法による抗腫瘍効果に関する研究 —内因性活性物質としての意義

Anti-carcinogenic effects of GGA with small-dose and infrequent administration — Significance of GGA as endogenous bio-mediator

大森正英

Masahide Omori

中部学院大学 看護リハビリテーション学部 理学療法学科

Department of Physical Therapy, Faculty of Nursing and Rehabilitation, Chubu-Gakuin
University

【要旨】

ゲラニルゲラノイン酸(geranylgeranoic acid:GGA および didehydrogeranylgeranoic acid: dGGA)は CRABP と強い親和性を持ち、優れた抗腫瘍作用を持つ「非環式レチノイド」として研究の対象となってきた。この物質は毒性が低いため、動物や人に対する長期にわたる大量投与が可能である。自然発症肝癌マウスを用いた実験では、1日あたり 625 μg の dGGA を約 450 日に渡って投与した結果、発生した肝腫瘍重量が対照群の約 3 分の 1 になるなど、著明な抗腫瘍効果が示された (Table 1)。これに対し、演者らは少量のレチノイド投与が短時間の後に著しい遺伝子発現上の変化を引き起こすことに示唆を得て、極少量のレチノイドを 1 回だけ投与し、その抗腫瘍効果を調べるという方法を考案した。その結果、少量 (50 μg) の dGGA を 1 回だけ投与することにより著しい抗腫瘍効果を観察した (1990)。その効果は dGGA の投与時期によって大きく異なり、生後 11 か月目に 1 回だけ dGGA を投与した例では肝腫瘍の重量が対照群の約 20 分の 1 になるという優れた成績が得られた。こうした効果は生後 8 か月目と 11 か月目の計 2 回投与した例で最大となり、肝腫瘍が殆どみられないという驚くべきものであった (Table 1, Fig.)。しかし、これらの成果は「あり得ない、前例がない、作用機構が不明」といった不当な批評により、国際的に認められるには至らなかった。

ごく最近になって事情が変わってきた。演者の研究を引き継いでくれた同僚の Shidoji がまず GGA が動物の体内でメバロン酸から生合成される物質であることを示し、特に自然発症肝癌マウスにおいては加齢とともにその量が減少することを突き止めたのである。興味深いことに体内の GGA が大きく減少する時期と自然発症肝癌の発癌率が高まる時期はほぼ一致している。しかも GGA が減少する時期に合わせて GGA を 1 回だけ投与すると肝腫瘍の発生は有意に抑制された。30 年前の実験の再現である。体内で生合成される GGA が肝腫瘍の発生を抑制しており、体内の GGA が減少していくにつれて腫瘍が発生し始めるが、体外から GGA を投与することにより生体内で不足した GGA を補って肝発癌抑制効果が発揮されると推察される。すなわち GGA1 回投与に

よる発癌抑制効果の作用機構の少なくとも一部が明らかにされたと考えられる。この論文(最近の業績 1)が国際的に認められたことにより、最近の業績 2へと続くことになった。

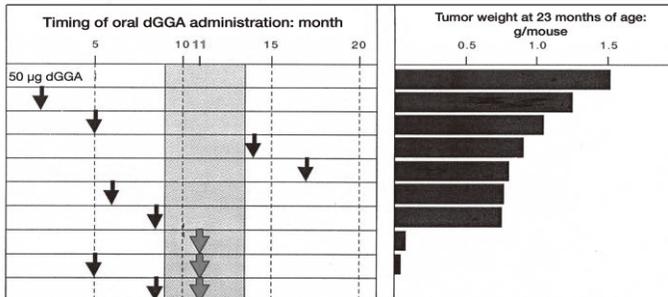
これらの研究で用いられた GGA の量は薬理学的効果を目的とするような大量ではなく、体内で合成される程度の生理学的な量である。今後は少量・少数回投与方法の作用機構がさらに明らかになり、生体内で生じる自然な生理作用機構を利用、促進することにより優れた抗腫瘍効果を発揮するという治療法への道が開かれることを強く望むものである。

Table 1. Inhibitory effects of dGGA on tumor development in spontaneous hepatoma mice (C3H/HeNcrj) –Dosing methods and inhibitory effects.

Method	Administration of dGGA ¹			Average weight of tumors (g/mouse)
	Total period or number	Daily or single dose	Total dose	
Negative control	(-)	(-)	(-)	1.52 ± 1.48
Feeding diets containing dGGA	448 days	~625 µg/day	~280 mg	0.52 ± 0.85*
Single oral dose	1 (at 11 months of age)	50 µg	50 µg	0.08 ± 0.21***
Dual oral dose	2 (at 8 and 11 months of age)	50 µg	100 µg	0.002 ± 0.004****

¹ dGGA: 4,5-didehydroGGA, *: p < 0.05, ***: p < 0.01, ****: p < 0.001 vs control.

Single or double oral administration of 50 µg dGGA prevents spontaneous hepatoma in male C3H/HeN mice.



The hatched area indicates when spontaneous liver carcinogenesis becomes grossly apparent in normal male C3H/HeN mice, in the literature.

【プロフィール】

大森正英 (おおもり まさひで)

昭和49年 東京大学医学部卒業

54年 同大学大学院医学系研究科博士課程修了

54年～58年 米国留学

(テネシー州ヴァンダービルト大学)

58年 岐阜大学医学部助手

61年 同講師

平成3年 東海女子大学教授

平成4年～ 東海女子大学・東海女子短期大学

バイオサイエンス研究センター所長

平成13年～18年 東海女子短期大学学長

平成16年～19年 東海女子大学学長

～平成24年3月 東海学院大学 健康福祉学部 食健康栄養学科 教授

現在 中部学院大学看護リハビリテーション学部 学部長、

理学療法学科 教授

附属図書館館長

医学博士、保健学博士

専門領域 栄養生理学：ビタミンAの作用機構、レチノイドの抗癌作用、公衆衛生学
音楽療法（日本健康科学学会 学術大会賞受賞：「高齢者に対する音楽療法の有効性に関する研究」、2014）

趣味・特技 音楽(ピアノ)、古武道(鹿島神流)、奇術

最近の業績

1. Yuki Tabata, Masahide Omori, and Yoshihiro Shidoji. Age-dependent decrease in hepatic geranylgeranoic acid content in C3H/HeN mice and its oral supplementation prevents spontaneous hepatoma. *Metabolites* 2021, 11, 634
2. Masahide Omori, Yoshihiro Shidoji and Hisataka Moriwaki. Inhibition of spontaneous hepatocarcinogenesis by 4,5-didehydrogeranylgeranoic acid: Effects of small-dose and infrequent administration. *Int. J. Transl. Med.* 2023, 3, 487-495



シンポジウム
医薬化学研究から創薬へ
(セッションⅢ、Ⅳ)

III-1

ビタミン K を基盤とした神経分化誘導剤の創製 Development of vitamin K-based inducers of neuronal differentiation

須原 義智
Yoshitomo Suhara

芝浦工業大学 生命科学科
Department of Bioscience and Engineering, Shibaura Institute of Technology

【要旨】

ビタミン K は従来から γ -グルタミルカルボキシラーゼの補酵素として作用し、血液凝固や骨形成に関与していることが知られている。しかし最近になって、中枢神経系に対する抗炎症作用や酸化ストレスからの神経保護効果など、脳への作用が明らかにされてきた。これらに加え我々は、ビタミン K には神経幹細胞のニューロンへの分化を誘導する作用があることを見出した。ビタミン K の脳内での作用を強めることができれば、疾病や障害により失ってしまったニューロンを神経幹細胞の分化により新たに作り出す新しい神経分化誘導剤に応用できる可能性がある。そこで、ビタミン K を基盤とした新たな誘導体を合成して分化誘導活性を調べた。

当研究グループでは、これまでにビタミン K の側鎖末端にフェニル基を中心とした疎水性の置換基を導入することで、天然のビタミン K より有意に強い神経分化誘導作用を示す化合物を見出すことに成功してきた。そこでさらなる活性の向上を目指して、強力な分化誘導活性を有することで知られるレチノイン酸に着目し、その側鎖の部分構造を取り入れた新規のビタミン K 誘導体をデザイン・合成することにした。まず我々は、ビタミン K の側鎖部分に導入したレチノイン酸由来の化学構造が神経分化誘導作用に及ぼす影響を調べるために、共鳴構造のみを導入した誘導体、および共鳴構造とカルボキシ基の両方を導入した誘導体を合成した。次に、得られた誘導体について分化誘導活性の評価を行った。マウス胎仔大脳由来神経幹細胞に化合物を添加し、48 時間培養後、蛍光免疫染色でニューロンへの分化を確認した。次いで分化の度合いを調べるために、ニューロン特異的発現遺伝子 Map2 (Microtubule-Associated Protein 2) の mRNA 発現量の定量を行った。その結果、メナキノン類の側鎖部分に共役構造とカルボキシ基を導入した化合物において、天然のビタミン K に比べて有意に高い活性が認められた。我々はさらにビタミン K の神経分化誘導作用の作用メカニズムの解析をはじめ、今回得られた誘導体について、血液脳関門の透過性や脳での動態を調べ、神経分化誘導剤への応用の可能性を検討した。

【プロフィール】

<学 歴>

1990年 静岡薬科大学 製薬学科 卒業

1995年 静岡県立大学大学院 薬学研究科 博士課程 修了

<職 歴>

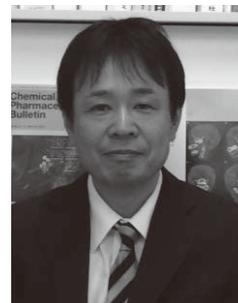
1995年 米国 Johns Hopkins 大学医学部 博士研究員

1997年 帝京大学 薬学部 薬化学教室 助手

2002年 神戸薬科大学 衛生化学研究室 講師

2009年 横浜薬科大学 環境科学研究室 准教授

2011年 芝浦工業大学 システム理工学部 生命科学科 教授



<最近の業績>

1. Koharazawa R, Hayakawa M, Takeda K, Miyazaki K, Tode C, Hirota Y, Suhara Y*. Exploring 2-methylsubstituted vitamin K₃ derivatives with potent inhibitory activity against the 3CL protease of SARS-CoV-2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 100, 129642, **2024**.
2. Homma T, Okamoto M, Koharazawa R, Hayakawa M, Tode C, Hirota Y, Baba M, Suhara Y*. Exploring Novel Vitamin K Derivatives with Anti-SARS-CoV-2 Activity. *ACS Omega*, 8, 42248-42263, **2023**.
3. 須原義智*, 岡本実佳, 新型コロナウイルス感染症とその後遺症に対する治療効果を併せ持つ薬剤の創製. *月間バイオインダストリー*, 11, 8-15, **2023**.
4. Furukawa, N., Chen, X., Asano, S., Matsumoto, M., Wu, Y., Murata, K., Takeuchi, A., Tode, C., Homma, T., Koharazawa, R., Tie, J.K., Hirota, Y., Suhara, Y.*. Synthesis of new vitamin K derivatives with a ketone group at the C-1 position of the side chain and their conversion to menaquinone-4. *J. Mol. Struct.* 1276, 134614, **2023**.
5. Chen, X., Liu, Y., Furukawa, N., Jin, D.Y., Paul Savage, G., Stafford, D.W., Suhara, Y., Williams, C.M., Tie, J.K., A novel vitamin K derived anticoagulant tolerant to genetic variations of vitamin K epoxide reductase. *J. Thromb. Haemost.*, 19(3), 689-700, **2021**.
6. Yoshimura, H., Hirota, Y., Soda, S., Okazeri, M., Takagi, Y., Takeuchi, A., Tode, C., Kamao, M., Osakabe, M., Suhara, Y.*. Study on structure-activity relationship of vitamin K derivatives: Conversion of the naphthoquinone part into another aromatic ring and evaluation of their neuronal differentiation-inducing activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30(8), 127059, **2020**.
7. Hirota, Y., Suhara, Y.*. New Aspects of Vitamin K Research with Synthetic Ligands: Transcriptional Activity via SXR and Neural Differentiation Activity. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(12), E3006, **2019**.

【プロフィール】

略歴

- 1993年3月 早稲田大学大学院理工学研究科博士後期課程修了
博士（工学）（清水功男教授）
- 1992年4月 早稲田大学理工学部 助手
- 1993年4月 理化学研究所 研究員
（有機合成化学研 中田 忠主任研究員）
- 2001年1月 東京大学分子細胞生物学研究所 助教授
（生体有機化学研究分野 橋本祐一教授）
- 2004年4月 東京農工大学大学院共生科学技術研究院 助教授
- 2009年4月～ 東京農工大学大学院工学研究院 教授
- 2022年4月～ 東京農工大学 副学長（産学連携）

この間

- 1997年～1999年 ハーバード大学化学生物化学科 博士研究員
（岸 義人教授）

受賞等

- 1999年 第41回天然有機化合物討論会 奨励賞
- 2000年 有機合成化学協会 東レ研究企画賞
- 2003年 日本薬学会 奨励賞
- 2006, 2007年 Tetrahedron Letters Most Cited Paper Award 2003-2006, 2004-2007
- 2017, 2018, 2019年 東京農工大学 学長賞
- 2018年 ACP (Asia Core Program) Lectureship Award (Thailand), (Chania)
- 2018年 有機合成化学協会 企業冠賞（シオノギ）



III-3

抗炎症作用の強いビタミンD誘導体合成研究 Synthetic study on vitamin D derivatives with potent anti-inflammatory effects

橘高 敦史

Atsushi Kittaka

帝京大学・薬学部・医薬化学講座薬化学研究室
Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

要旨

医薬化学の基礎研究として、作用選択的なビタミンD誘導体の合成研究を行ってきた。主としてA環2位の化学修飾やA環部全体の複素環への代替えについて研究し、かつCD環側鎖の化学修飾を行うことにより、これまでに極低用量(0.3 µg/kg/day, twice/week, 3 weeks)投与で顕著な腫瘍縮小効果を発揮する19-ノルビタミンD₃誘導体MART-10、極低用量(0.02 µg/kg/day, 5 times/week, 4 weeks)で優れた骨形成作用を示す活性型ビタミンD₃誘導体AH-1、帝人の見出したTEI-9647を基本骨格とするヒトVDRの強力なアンタゴニストNS-74c (IC₅₀ 7.4 pM)、14位異性化による安定な19-ノルタキステロール誘導体、脂質合成の司令塔転写因子SREBPを強力に抑制するビタミンD誘導体KK-052 (10 mg/kg/day, 5 times/week, 4 weeks)などを創製してきた。ビタミンD製剤でしばしば副作用となる高カルシウム血症は、これら誘導体には少なくとも*in vivo*研究期間(1ヶ月間)では認められなかったことから、ある程度安全なビタミンD誘導体と考えられる。

一方、ビタミンD₃骨格へのフッ素原子導入は古くから研究され、特に25-水酸化ビタミンD₃や1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃(活性型ビタミンD₃)に対する責任代謝酵素CYP24A1が作用するCD環側鎖部分のフッ素化については1970年代末から研究されてきた。しかし、当時は合成の出発物質がステロイド骨格であることが多く、22位から側鎖末端の26位27位までのフッ素化に関して立体化学を含め必ずしも効率的、網羅的研究ではなかった。

このたび、22位から側鎖末端までフッ素化する位置、数、立体化学を制御して網羅的に側鎖フッ素化CD環部を合成し、様々なA環部とカップリングすることによりケミカルライブラリーの構築を目指した。側鎖フッ素化ビタミンD₃誘導体24種に関してTh17関連サイトカインで刺激したヒトケラチノサイトからのインターロイキン-19の分泌抑制に関する評価試験を行い、顕著な抑制効果を示した複数のフッ素化ビタミンD₃誘導体を取得した。そのうちの一つには乾癬モデルマウスに対し、現存の治療薬カルシポトリオール(ビタミンD製剤)と比較して、より強力な症状緩和効果を認めた。

【プロフィール】

1982年3月 東京大学薬学部薬学科 卒業
1984年3月 東京大学大学院薬学系研究科修士課程 修了
1987年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程 修了
薬学博士
1987年4月 スイス連邦工科大学博士研究員
1989年8月 昭和大学薬学部助手
1994年10月 昭和大学薬学部専任講師
1999年4月 帝京大学薬学部助教授
2003年11月 帝京大学薬学部教授
2024年4月 帝京大学名誉教授、薬学部博士研究員
早稲田大学理工学術院非常勤講師／招聘研究員



(受賞歴)

2007年6月 Brown University Vitamin D Research Award
2008年3月 宮田専治学術振興会 宮田記念学術論文賞
2024年3月 日本薬学会学術貢献賞
2024年6月 日本ビタミン学会学会賞

(最近の業績)

- Ishizawa M., Takano M., Kittaka A., Matsumoto T., Makishima M. 2 α -Substituted vitamin D derivatives effectively enhance the osteoblast differentiation of dedifferentiated fat cells. *Biomolecules* **2024**, *14* (6), 706.
- Peluso-Iltis C., Pierrat N., Rovito D., Osz J., Sawada D., Kittaka A., Lavemy G., Rochel N. 4-Hydroxy-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: Synthesis and structure–function study. *Biomolecules* **2024**, *14* (5), 551.
- Kawagoe F., Mototani S., Takemoto Y., Uesugi M., Kittaka A. An improved and scalable synthesis of the potent SREBP inhibitor KK-052 via [3+2] cycloaddition. *Synthesis* **2024**, *56* (9), 1460-1464.
- Kawagoe F., Mototani S., Kittaka A. Efficient stereo-selective fluorination on vitamin D₃ side-chain using electrophilic fluorination. *Biomolecules* **2024**, *14* (1), 37.
- Kawagoe F., Mototani S., Mendoza A., Takemoto Y., Uesugi M., Kittaka A. Structure-activity relationship studies on vitamin D-based selective SREBP/SCAP inhibitor KK-052. *RSC Med. Chem.* **2023**, *14* (10), 2030-2034.
- Kawagoe F., Mototani S., Kaori Yasuda K., Akiko Takeuchi A., Hiroki Mano H., Shinji Kakuda S., Hiroshi Saitoh H., Toshiyuki Sakaki T., Kittaka A. Synthesis of (22*R*)-, (22*S*)-22-fluoro-, and 22,22-difluoro-25-hydroxyvitamin D₃ and effects of side chain fluorination on biological activity and CYP24A1-dependent metabolism. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (17), 12394-12408.
- Kittaka A., Kawagoe F., Sakaki T., Yasuda K., *TOKKYO KOKAI* P2023/061920 (2023).

IV-1

レチノイド X 受容体を標的とする炎症性腸疾患治療薬候補化合物 NEt-3IB NEt-3IB as A Drug Candidate for Inflammatory Bowel Disease Targeting the Retinoid X Receptor

加来田 博貴
Hiroki Kakuta, Ph.D.

岡山大学 学術研究院 医歯薬学域
Faculty of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

レチノイド X 受容体 (RXR) を標的とする創薬として、その作動薬である bexarotene (Targretin®) が皮膚浸潤性 T 細胞リンパ腫 (CTCL) の治療薬として認可されている。本薬はパーキンソン病モデルマウス等での治療効果も報告されている。しかしながら本薬は顕著な体重増加、肝肥大、血中トリグリセリド上昇等の副作用が見られることから、演者らはこれらを軽減した新たな RXR 作動薬を創出すべく研究を進めてきた。演者らは、bexarotene をはじめとする既知の RXR 作動薬が極めて高脂溶性を示す分子であることに着目し、極性基であるアルコキシ基を導入した化合物を種々検討し、bexarotene を凌駕する RXR 活性を示す NEt-3IB (図) を見出すに至った¹。本化合物は経口反復投与しても上記有害事象を軽減しつつ 2 型糖尿病モデルマウスにて治療効果を示すことから²、その要因追及の観点で本化合物の PET イメージングを施した結果、NEt-3IB は静脈投与しても極めて速やかに胆汁排泄され、全身循環せず下部消化管へ移行することが明らかになった³。この特徴と RXR 作動薬の有する抗炎症性や免疫寛容化の観点から、演者らは本化合物を炎症性腸疾患治療薬へ展開できると考え、その腸炎治療効果を評価した。慶應義塾大学の長谷教授らによって、CD4⁺CD45RB^{high} T 細胞移入大腸炎マウスで炎症性浸潤や粘膜過形成が改善すること、そのメカニズムとして IFN- γ 産生 Th17 および Th1 細胞の増殖阻害、マクロファージの活性化を直接低下させることが明らかとなった⁴。このように NEt-3IB が腸炎治療で希求されている粘膜治癒効果を示すこと、さらに非 GLP ではあるが本化合物の Ames 試験データやラット反復経口投与での毒性データを取得していたこともあり^{7,8}、企業との共同開発を進め、原薬製造のプロセス化学研究も施した⁵。その合成法はエーテル系有機溶媒とエタノールの 2 種類の有機溶媒のみで 7 ステップを施す、環境的にも SDGs に貢献しうる合成法と言える。また、NEt-3IB の結晶多形を見だし⁶、腸への送達の観点から 1 水和物について注目している。

本講演では、上記概要について解説する。

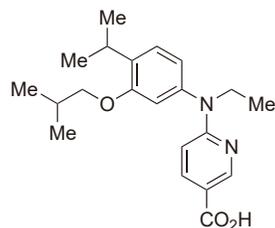


図. NEt-3IB の構造式.

プロフィール

1997年 岡山大学 薬学部卒業
2003年 東京大学 大学院薬学系研究科博士後期課程修了
博士（薬学）
2003年 岡山大学 薬学部助手
2006年 アメリカ スクリプス研究所 客員研究員
2007年 同 大学院医歯薬学総合研究科 助教
2008年 同 准教授
2021年 同 学術研究院 医歯薬学域 准教授（継続中）
2023年 放送大学 客員准教授
現在に至る



参考文献

- 1) *ChemMedChem*. **2008**, *3*, 780–7. 2) *Biol Pharm Bull*. **2012**, *35*, 629–33.
- 3) *ACS Med Chem Lett*. **2015**, *6*, 334–8. 4) *Front Pharmacol*. **2021**, *12*, 715752. 5) *Chem Pharm Bull*. **2022**, *70*, 146–54. 6) *Chem Pharm Bull*. **2023**, *71*, 282–8. 7) *J Med Chem*. **2015**, *58*, 912–26. 8) *Drug Dev Ind Pharm*. **2014**, *40*, 1065–71.

IV-2

Non-canonical Retinoic Acid Activities in Health and Diseases - Cellular retinoic acid binding protein-1 (Crabp1) signalosomes

Li-Na Wei

Department of Pharmacology, The University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA.

Abstract

Retinoic Acid (RA) elicits both canonical (genomic) and non-canonical (cytosolic) activities. The non-canonical activity is mediated, mainly, by Cellular RA binding protein 1 (CRABP1) which is a highly conserved (>99%) high-affinity cytosolic RA-binding protein expressed only in specific cell types. Studies using *Crabp1* gene knockout (CKO) models of mice and primary cultures/cells have revealed multiple functional roles for CRABP1 in various physiological contexts and diseased conditions, such as obesity/Insulin sensitivity (adipocyte health), inflammation (neuronal exosome secretion), behavior and memory (neural stem cell homeostasis), heart health/failure (cardiomyocyte health), motor degenerative diseases (motor neuron health), and thyroid function (thyrocyte health). Mechanistic studies have uncovered the functional roles of specific CRABP1-signalosomes acting in various specific cell types. CRABP1-signalosomes can modulate the activities of specific signaling molecules (mainly kinases), thereby promoting cellular functions and/or protecting cells from stress induction in a cell type-dependent manner. Importantly, CRABP1-selective, signaling pathway-specific RA-mimicking ligands have been identified, providing novel tools for developing specific intervention/therapeutic strategies.

Profile

Positions held

- 2009 - present **Distinguished McKnight University Professor**,
U. Minnesota, Minneapolis, MN.
- 2003 - present **Professor**, Dept of Pharmacology,
U. Minnesota Medical School, Minneapolis, MN.
- 1999 - 2002 **Associate Professor**, Dept. Pharmacology,
U. Minnesota Medical School, Minneapolis, MN.
- 1993 - 1998 **Assistant Professor**, Dept Pharmacology,
U. Minnesota Medical School, Minneapolis, MN.



Honors (awards)

- 2014 Texas Tech HSC commencement speaker (May)
- 2013 U. Minnesota President's Distinguished Faculty Mentor Award
- 2013 TTUHSC Distinguished Alumni Doctorate of Philosophy Award
- 2011 U Minnesota Distinguished Women Scholar in Science & Engineering
- 2009 U Minnesota Distinguished McKnight University Professor
- 2008 Distinguished National Scientific Council Lecture, Taiwan, ROC
- 2002 - 2012 Career Development Award, NIDA, NIH

Research interest

Wei lab has been interested in the regulatory mechanisms underlying gene/protein expression and signaling pathways, with a specific emphasis on disease-related signaling molecules and events modulated by hormones and the endocrine system. Major questions of interest include the actions of hormones (vitamin A, and thyroid hormones) mediated by nuclear receptors, coregulators (particularly RIP140 and chromatin remodelers) and RA binding proteins such as Crabp1. Recent interest is focused on diseases related to neuron's health (brain and motor function), immunity (macrophage), heart (cardiomyocyte) and endocrine (thyrocyte), as well as specific RA-mimicking ligands with CRABP1 selectivity. The goal is to identify new therapeutic targets and potential drugs for managing these diseases.

一般講演
(セッションI～II、V)

I-1

ホウ素中性子捕捉療法を志向したレチノイド X 受容体結合性ホウ素送達薬の創出研究 Creation of a Retinoid X Receptor-binding Boron Compound for Boron Neutron Capture Therapy

眞下 篤¹、高村 祐太¹、大谷 瑠也²、瀧奥 真歩²、野崎 瑠威²、藤原 美智子¹、
田中 優希奈¹、加藤 いずみ¹、川崎 真由³、中野 祥吾⁴、井川 和代⁵、近藤 夏子⁶、
櫻井 良憲⁶、加来田 博貴¹

Atsushi MASHIMO¹, Yuta TAKAMURA¹, Ryuya OHTANI², Maho TAKIOKU², Rui NOZAKI²,
Michiko FUJIHARA¹, Yukina TANAKA¹, Izumi KATO¹, Mayu KAWASAKI³, Shogo NAKANO⁴,
Kazuyo IGAWA⁵, Natsuko KONDO⁶, Yoshinori SAKURAI⁶, Hiroki KAKUTA¹

¹岡山大学 大学院 医歯薬学総合研究科、²岡山大学 薬学部、³静岡県立大学 薬食生命科学総合学府、⁴静岡県立大学 食品栄養科学部、⁵岡山大学 中性子医療研究センター、⁶京都大学 複合原子力科学研究所

¹Okayama University, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences,
²Okayama University, School of Pharmaceutical Sciences, ³University of Shizuoka, Graduate School of
Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences, ⁴University of Shizuoka, School of Food and
Nutritional Sciences, ⁵Okayama University, Neutron Therapy Research Center, ⁶Institute for Integrated
Radiation and Nuclear Science, Kyoto University

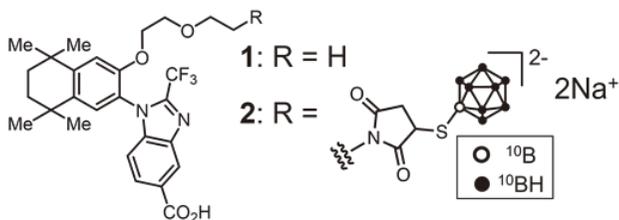
【背景・目的】

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は、がん細胞選択的に ¹⁰B ホウ素を送達し、中性子線照射によって生じる DNA 切断を利用するがん治療法である。BNCT 用ホウ素送達薬としてボロファランが本邦で承認されている。これはアミノ酸トランスポーター-1 (LAT-1) を介して細胞内に取り込まれるが、LAT-1 の発現は細胞種によって不均一であるため、新たな BNCT 用薬物の送達技術が期待される。本研究では、薬物を DNA 近傍に送達する上で、核内受容体に着目した。核内受容体を標的とするホウ素化合物に関する報告はあるが、中性子線照射に関する報告はされていない。本研究では、核内受容体の一つであるレチノイド X 受容体 (RXR) 結合性の ¹⁰B 含有化合物の創出を目的として実施した。

【結果・考察】

当研究室において創出された RXR アンタゴニストである CBTF-EE (**1**) に、臨床研究されている高水溶性で低毒性の BSH を、マレイミド基を介して結合した化合物 **2** を設計、合成した。**2** は蛍光偏光法を用いた結合試験、COS-1 細胞を用いたレポーターアッセイにより、RXR 結合能と転写活性阻害が認められた。**2** を 100 μM で MCF-7 細胞に 24 時間暴露させ ICP-MS 測定した結果、細胞内ホウ素濃度の増加が認められた。また、同様に処置した細胞に中性子線を照射し、

WST-8 アッセイを実施したところ、細胞生存率の低下が確認された。本結果は、**2** が BNCT 用ホウ素送達キャリアとして有用であることを示唆する。



I-2

非環式レチノイドの肝細胞がんに対する増殖抑制作用を向上させた誘導体の創製 Synthesis of acyclic retinoid with enhanced growth inhibition against hepatocellular carcinoma

廣川 直希、田中 圭紀、矢嶋 伊知朗、須原 義智

Naoki HIROKAWA, Noriyoshi TANAKA, Ichiro YAJIMA, Yoshitomo SUHARA

芝浦工業大学

Shibaura Institute of Technology

肝細胞がんはC型/B型肝炎ウイルス、生活習慣などの様々な要因により発症する疾病である。治療水準の向上した現代においても高い再発率、生存率が低いことから、新たな治療薬が求められている。そこで我々は従来の抗がん剤と同様に肝細胞がん増殖抑制作用を持つ非環式レチノイド(ACR : acyclic retinoid)に着目した。ACR は肝細胞がん増殖抑制作用を有するとともに、特有の作用として肝細胞がん再発抑制作用を有することが報告されている。そこでACR の側鎖構造を化学修飾することにより、作用を強めた新規 ACR 誘導体の創製を目指した。

具体的には、ACR の作用タンパク質との相互作用を強化することを狙い、側鎖末端にフェニル基を導入した化合物 2 を合成した。また細胞内への吸収性や電子供与性、電子求引性の向上を期待して、フェニル基を介してフッ素やケイ素を導入した誘導体 3-5 の合成を行った。さらに ACR の安定性向上を目指し、共役構造を欠落させた誘導体の合成に取り組んだ。これらの誘導体について、ヒト肝がん由来細胞株である HepG2 細胞を用い CV 染色法により肝細胞がん増殖抑制作用を評価した。その結果、ACR と比較して、特に共役構造を有し、フェニル基を介してケイ素を導入した誘導体において、有意な肝細胞がん増殖抑制作用の増強が確認された。一方、共役構造を欠落させた誘導体では活性が低下したことから、共役構造が肝細胞がん増殖抑制作用に不可欠であることが示唆された (図 1)。

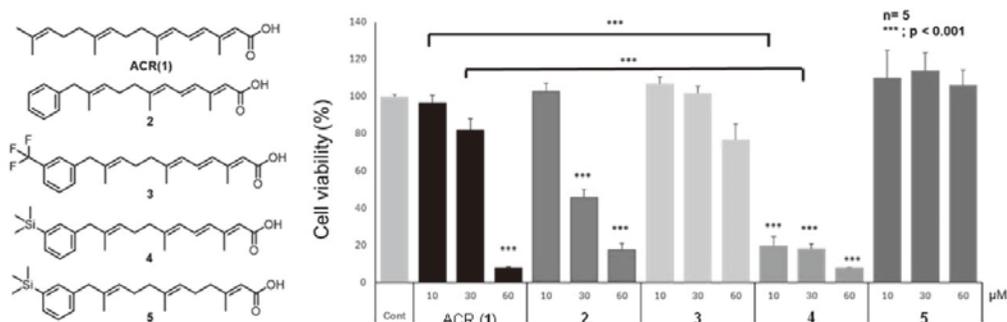


図 1. ACR およびその誘導体の構造と HepG2 細胞に対する増殖抑制作用

I-3

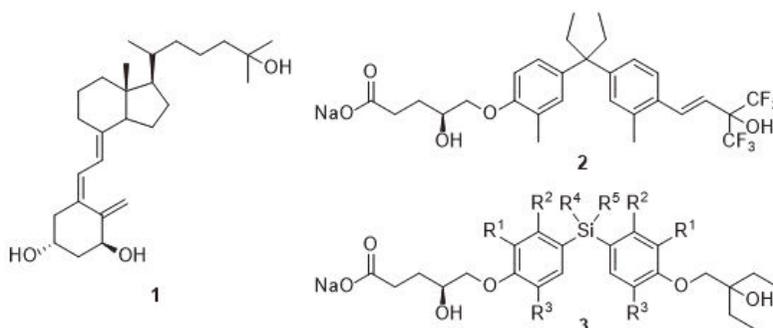
ジフェニルシラン構造を基盤とした VDR リガンドの疎水性部位の構造展開と結合様式の解析

Structural development and binding mode analysis of VDR ligands based on a diphenylsilane scaffold.

Hanska NIRUPAMA THILAKARATHNE NARASINGHE MUDIYANSELAGE^{1,2},
Takashi MISAWA³, Yosuke DEMIZU³, Yuya HANAZONO², Nobutoshi ITO²,
Hiroyuki KAGECHIKA¹, Shinya FUJII¹

¹Institute of Biomaterial and Bioengineering, Institute of Science Tokyo, ²Medical Research Institute, Institute of Science Tokyo, ³National Institute of Health Sciences

The Vitamin D receptor (VDR), a ligand-dependent transcription factor of the nuclear receptor superfamily, is regulated by $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ (**1**). While various secosteroid derivatives including clinically used agents have been developed, non-secosteroidal VDR ligands have been attracted much attention. Diphenylmethane derivatives such as **2** are representative non-secosteroidal VDR ligands reported so far. In this study, to investigate the structure-activity relationship (SAR) of non-secosteroidal VDR ligands, we synthesized a series of diphenylsilane derivatives (**3**) with diverse hydrophobic substituents, and evaluated their VDR modulating potency by reporter gene assay. Substituents on the phenyl group significantly influenced VDR activity, and 3-methyl group on the phenyl ring was the most suitable. Ethyl groups on the silicon atom were optimal, and further elongation reduced agonistic potency. Crystal structures of VDR ligand-binding domain with diverse ligands were determined to understand the SAR. These structures provided insights into ligand binding, revealing key structural determinants influencing selectivity and potency.



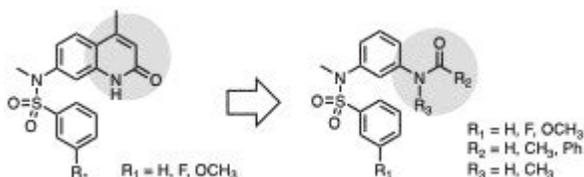
芳香族スルホンアミドを有するPRアンタゴニストの創製
Development of Aromatic Sulfonamide as Progesterone Receptor Antagonists

池田 彩乃¹、石田 良典²、川幡 正俊³、片桐 幸輔⁴、影近 弘之²、棚谷 綾¹
Ayano IKEDA¹, Ryosuke ISHIDA², Masatoshi KAWAHATA³, Kosuke KATAGIRI⁴,
Hiroyuki KAGECHIKA², Aya TANATANI¹

¹お茶の水女子大学、²東京科学大、³昭和薬大、⁴甲南大理工
¹Ochanomizu University, ²Institute of Science Tokyo, ³Showa Pharmaceutical University,
⁴Konan University

プロゲステロン受容体 (PR) は女性ホルモンであるプロゲステロン等の結合により標的遺伝子の転写を活性化し、女性の様々な生理機能において重要な役割を果たす核内受容体である。PR は子宮や乳腺の増殖分化、着床、排卵の調節を司っており、これまでに様々な合成PRリガンドが開発され、ホルモン療法、避妊、婦人科疾患の治療に臨床応用されてきた。また近年は乳がんに対する治療薬としての応用も期待されている。しかし現在、臨床に用いられているPRリガンドは全てステロイド骨格を有しており、他のステロイドホルモン受容体にも作用し、副作用の原因となっている。そのため、PRへの選択性が高く副作用の少ない非ステロイド型PRリガンドの創製が求められているが、未だ臨床応用されている化合物はない。

演者らはステロイド骨格の代替構造としてキノロン環を用いた非ステロイド型の核内受容体リガンドを創製し、この過程で、キノロン環の7位にスルホンアミド構造を有する化合物がPRアンタゴニストとなることを見出した。そこで本研究ではさらなる構造展開を目指し、キノロン環のヘテロ環構造を開環したスルホンアミド誘導体を設計し、種々の置換基を有する誘導体を合成した。ヒト乳がん細胞株 T47D を用いたアルカリフォスファターゼアッセイにより、生物活性を評価した結果、R₂としてフェニル基を持つ化合物にPRアンタゴニスト活性が認められた。



I-5

ビニルシランのヒドロホウ素化を利用した疎水性ビルディングブロックの創製と生物活性化合物への応用

Development of Hydrophobic Building Blocks of Bioactive Compounds Using Hydroboration of Vinylsilane

難波 奈央、影近 弘之、藤井 晋也

Nao NAMBA, Hiroyuki KAGECHIKA, Shinya FUJII

東京科学大 生体材料工学研究所

Institute of Biomaterials and Bioengineering, Institute of Science Tokyo

ケイ素官能基を用いた生物活性化合物の構造展開は、疎水性相互作用の最適化を可能にし、活性や選択性の向上に有効である。演者らはこれまでに、シリル基をビルディングブロックとして、種々の生物活性化合物を創製してきた[1]。今回新たに、シリルエトキシ基をビルディングブロックとした構造展開手法について検討した[2]。

BH₃を用いたビニルシランのヒドロホウ素化では、Markovnikov型(1-シリルエタノール)と anti-Markovnikov型(2-シリルエタノール)の両生成物が得られる。演者らは、この反応が効率的な疎水性構造の展開に有用であると考え、反応を精査するとともに、成績体を用いてプロゲステロン受容体(PR)リガンドの構造展開を行った(図1)。

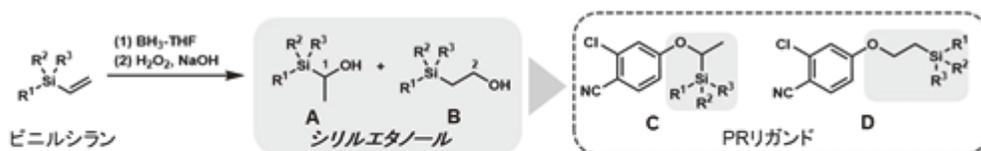


図1.ビニルシランのヒドロホウ素化反応とそのPRリガンド構造展開への応用

参考文献

[1] T. Oikawa et al. *ChemMedChem*, 2022, 17, e202200176., N. Namba et al. *Bioorg. Med. Chem*, 2022, 66, 116792.

[2] N. Namba et al. *Org. Biomol. Chem*, 2024, 22, 6115.

まず、種々のビニルシランを用いたヒドロホウ素化を行なったところ、基質のフェニル基が増加すると1-シリルエタノールAの割合が増加する傾向が見られたものの、今回用いた全ての基質で二種の位置異性体A,Bを得た。次に、新規PRリガンドとして、シリルエトキシ基を疎水性構造として持つ化合物C,Dを設計、合成した。活性評価の結果、合成した化合物の多くは顕著なPR活性を示し、いくつかの化合物では、1-シリル体Cがアゴニスト活性を、2-シリル体Dがアンタゴニスト活性を示し、異性体間で活性のスイッチングが起こることを見いだした。以上から、二種のシリルエタノールが、構造展開の疎水性ビルディングブロックとして有効であることを示した。

II-1

疎水性ファーマコフォアとしてフェニルフェロセンを用いた アンドロゲン受容体アンタゴニストの構造展開

Structural development of AR antagonists using phenylferrocene as a hydrophobic pharmacophore

米澤 亮、落合 幸太郎、影近 弘之、藤井 晋也

Ryo YONEZAWA, Kotaro OCHIAI, Hiroyuki KAGECHIKA, Shinya FUJII

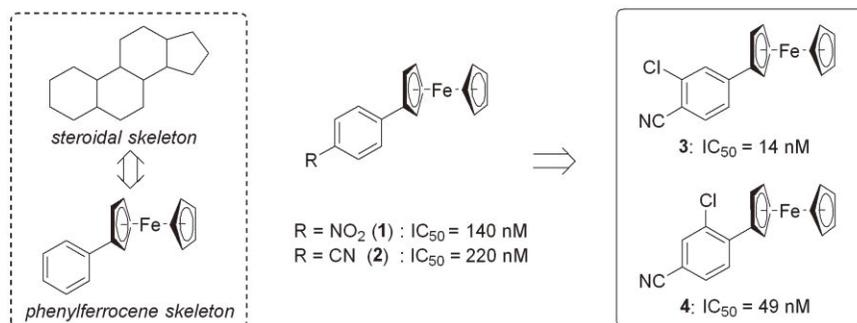
東京科学大学・生体材料工学研究所

Institute of Science Tokyo

フェロセンは高い安定性を有する有機金属化合物であり、創薬化学分野でもその応用が検討されている。演者らは、フェロセンの構造特性および高い疎水性に着目し、ステロイド骨格とフェニルフェロセンの分子形状が類似している独自の視点から、アンドロゲン受容体 (AR) の新規アンタゴニストとしてフェニルフェロセン誘導体を設計・合成し、ニトロあるいはシアノ基を有する化合物 1,2 等が高い AR アンタゴニスト活性を有することを見いだした[1]。

今回、より高活性な AR アンタゴニストの創製を目的として、フェニル基上の構造展開を検討した。フェニルフェロセン誘導体と AR のドッキングシミュレーションからは、リガンド結合ポケットの疎水性空間に間隙があることが示唆された。そこで 1,2 をリード化合物として、フェニル基上に種々の疎水性置換基を導入した誘導体を設計、合成した。合成した化合物の AR アンタゴニスト活性を、アンドロゲン依存的に増殖する SC-3 細胞を用いた細胞増殖試験により評価した。

その結果、4-シアノ誘導体が疎水性置換基の導入により顕著な活性向上を示し、中でも 3-クロロ4-シアノフェニルフェロセン (3) が $IC_{50} = 14 \text{ nM}$ と、最も高い活性を示した。また、2-クロロ4-シアノフェニルフェロセン (4) は $IC_{50} = 49 \text{ nM}$ と、高活性を示すとともに、変異 AR を有する LNCaP に対して増殖抑制活性を示した[2]。



[1] Ochiai, K.; Fujii, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *46*, 128141.

[2] Ochiai, K.; Yonezawa, R.; Fujii, S. *ChemMedChem* **2024**, *19*, e202400040.

II-2

新規微生物脂質抽出法による去勢抵抗性前立腺癌抑制分子の探索 Screening of CRPC proliferation inhibitors by a novel microbial lipid extraction method.

高田 伊知郎^{1,2,3}、高橋 さゆり¹、舩廣 善和⁴、槇島 誠²、中川 徹³
Ichiro TAKADA^{1,2,3}, Sayuri TAKAHASHI¹, Yoshikazu MASUHIRO⁴, Makoto MAKISHIMA²,
Tohru NAKAGAWA³

¹東京大学医科学研究所泌尿器科、²日本大学医学部生化学分野、³帝京大学医学部泌尿器科、⁴日本大学生物資源学科学部応用生物科学科

¹Department of Urology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, ²Division of Biochemistry, Department of Biomedical Sciences, School of Medicine, Nihon University,

³Department of Urology, Teikyo University School of Medicine, ⁴Department of Applied Biological Sciences, College of Bioresource Sciences, Nihon University

酵母や放線菌、乳酸菌などの単細胞微生物は未解明の種が多数存在し、重要な創薬供給資源の一つである。しかしながら新薬における微生物由来化合物の比率は近年低下している。その理由として微生物は増殖が早く簡便な大量培養も可能などの利点があるのに対し、抽出成分に偏りがあり機能性分子の単離精製が困難で、合成化合物と比較して迅速な探索には適さない点があげられる。特に微生物から分泌物質や微量分子を抽出するには、培地や細胞壁成分などの除去が必要な点も問題である。

今回我々は既知の現象を元にした微生物からの成分抽出法を確立し、アンドロゲン非依存性前立腺癌の増殖制御分子に関するスクリーニングを行った。方法として、野菜や植物、土壌から酵母およそ60株を単離した後に細胞壁や培地を除去した状態の成分抽出を行い、ブタノール可溶成分を脂溶性エキストラクト(Lipid Soluble Extract)として抽出した。このLSEをアンドロゲン非依存性前立腺癌であるPC3細胞に1mg/ml濃度で添加培養後、MTSアッセイで細胞増殖変化を確認した。その結果、10株ほどのLSEにPC3細胞の増殖抑制効果が観察された。また従来のBligh&Dyer法による脂質抽出物ではこのような抑制効果は得られず、HPLC分析からも今回の手法とBligh&Dyer法では異なる成分構成である事を確認した。更にスクリーニングに用いた酵母株の種をリボソーム遺伝子のシーケンスで同定した結果、特定種が増殖抑制能を有する事を見出した。この抑制効果に関する癌細胞選択性を確認するため間質細胞WPMY1細胞に同様の実験を行ったところ、WPMY1細胞に対して増殖抑制能を示さない株を発見しており、現在この菌株が産生する癌抑制分子の単離精製を試みている。これらの結果から、今回確立した抽出法は新たな微生物成分抽出法として有効であると考えられた。今後見出した抑制分子の同定を含め、新たな機能性分子のスクリーニングを行う予定である。

II-3

タバコ煙抽出液によるアンドロゲン受容体制御メカニズムの解析 Analysis of androgen receptor regulatory mechanisms by Tobacco Smoke Condensates

横山 敦、阿部 優香、寒河江 向耀、小林 研太郎、菅原 明

Atsushi YOKOYAMA, Yuka ABE, Koyo SAGAE, Kentaro KOBAYASHI, Akira SUGAWARA

東北大学大学院医学系研究科

Tohoku University Graduate School of Medicine

前立腺癌は世界的にも発症頻度の高い疾患と言え、人種的には特に黒人、白人に発症頻度が高く、アメリカにおいては男性の癌の中では罹患数1位となっている。近年は、本邦においても増加中の癌として注目されており男性の部位別の罹患数では1位である。この前立腺癌と喫煙との関わりに関しては多くの報告が存在し、前立腺癌の予後不良と喫煙率との間に正の相関があるとされている。しかしながら、これらの報告の多くは疫学的なデータに留まり、喫煙が前立腺癌にどのような直接または間接的作用を及ぼすかについての分子メカニズムは全く不明である。

前立腺癌の発症・進行のキーファクターとしてアンドロゲン受容体 (AR) が挙げられる。AR は核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存的な転写因子であり、前立腺細胞においてアンドロゲンに応答してその標的遺伝子の発現を制御し、前立腺癌細胞の増殖を促す。AR の転写活性に対してタバコ煙成分がどのような影響を及ぼすかはこれまでほとんど検討されていない。

そこで本研究では、タバコ煙成分を抽出し AR の転写活性に及ぼす影響を、ヒト前立腺癌細胞由来 LNCaP 細胞を用いた実験系にて評価を行った。その結果、タバコ煙成分は AR の標的遺伝子エンハンサーへのリクルートを促進し、転写活性を上昇させ、さらに細胞増殖を促進した。また、タバコ煙成分による AR 活性化に重要な因子を探索するために標準阻害剤ライブラリーを用いたスクリーニングを行ったところ、タバコ煙成分の生理活性を抑制する複数のヒット化合物を得ることに成功している。今後、タバコ煙成分による AR の活性化メカニズムの詳細についてさらに解析していきたい。

V-1

前立腺がん増悪マーカーAR バリエント (AR-V7) の転写制御機能の解析 Study of function of AR-V7 as advanced-prostate cancer marker in transcriptional regulation.

澤田 崇広^{1,2}、金本 義明^{1,2}、野尻 光希^{1,2}、加藤 茂明^{1,2,3}
Takahiro SAWADA^{1,2}, Yoshiaki KANEMOTO^{1,2}, Koki NOJIRI^{1,2}, Shigeaki KATO^{1,2,3}

¹医療創生大学薬学部、²(公財)ときわ会先端医学研究所、³福島県立医科大学大学院医学部
¹Faculty of Pharmacy, Iryo Sosei University, ²Research Institute of Innovative Medicine, Tokiwa
Foundation, ³School of Medicine, Fukushima Medical University

前立腺がんの発症・増悪にはアンドロゲン受容体 (AR) が関与する事が知られているが、病態における AR の詳細な分子機序は依然として不明である。前立腺がんは薬剤耐性に伴ってホルモン非依存性に不可逆的に増悪移行することが知られており、増悪マーカーとして AR の splicing variant : AR-V7 の出現が報告されている。AR-V7 はリガンド結合ドメインを欠失、異所性の CE3 配列が C 末端に付加されており、アンドロゲン非依存的に転写促進機能を有すると考えられている。一方、AR-V7 が転写を抑制する報告もあり、AR-V7 の転写制御能は依然不明である。本研究では AR-V7 の転写制御機能を様々なアプローチで解析した。

AR-V7 単独の転写制御機能を AR が発現していない COS-1 細胞を用いたアンドロゲン応答配列に対するリポーターアッセイにて評価した。その結果、AR-V7 は転写促進能欠失を示した。また AR と AR-V7 を共に強発現条件下では、AR-V7 は AR のアンドロゲン依存的な転写促進能を抑制した。次に AR-V7 の各転写制御ドメイン機能を GAL4-DBD (DNA 結合領域) と VP16-AD (恒常的転写促進領域) との融合タンパクによる GAL4/UAS システムにより評価した。その結果、CE3 配列は AR の各転写促進ドメイン及び VP16-AD の転写促進活性に対して普遍的な転写抑制活性を示した。一方、ゲノム編集により AR-V7 単独発現前立腺がん細胞株の作出に成功した。この細胞株の細胞増殖能は低下、またアンドロゲン依存性を消失していた。また内因性 AR 標的遺伝子の転写誘導も見られなかった。さらに、AR-V7 相互作用因子を質量分析を用いた RIME 法によって検索した結果、AR-V7 は転写共役抑制因子複合体 NCoR/HDAC 複合体と相互作用していることが予測された。他方、AR-V7 の polyQ 長に着目して AR-V7 転写制御機能を解析したところ、短い polyQ では転写抑制活性が観察されたが長い polyQ では転写促進活性が観察された。

以上の結果から、AR-V7 が短い polyQ では転写抑制因子として機能することを示すことができた。また、AR-V7 単独発現前立腺がん細胞株の樹立の成功により、AR-V7 単独の転写制御機能の解析が可能となった。この AR-V7 単独株の細胞増殖能は顕著に低下しており、異所性の AR-V7 結合部位があり AR と異なる遺伝子群を制御している可能性がある。さらに、polyQ 長によって AR-V7 転写制御能が変化することが示唆されたので、現在長い polyQ を持つ AR-V7 単独発現細胞株の樹立も進めておりその成果を発表予定である。

V-2

MASH 誘導飼料を与えた自然発症 2 型糖尿病ラットの肝脂肪化および線維化
Hepatic lipidification and fibrosis in spontaneously type 2 diabetic rats fed a MASH-induced diet.

梅屋 航平¹、苅米 尚泰¹、河野 大和¹、谷岡 由梨¹、山内 淳¹、古庄 律¹
Kohei UMEYA¹, Yasuhiro KARIKOME¹, Yamato KAWANO¹, Yuri TANIOKA¹,
Jun YAMAUCHI¹, Tadasu FURUSHO¹

¹東京農大 国際食料情報 国際食農科学、²東京農大 国際食料情報 国際食農科学
¹Tokyo Univ. of Agri., Fac. of Int. Agri. and Food Sci., Dept. of Intr. Food and Agri. Sci., ²Tokyo
Univ. of Agri., Fac. of Int. Agri. and Food Sci., Dept. of Intr. Food and Agri. Sci.

【目的】近年、食習慣を含めたライフスタイルの欧米化が主因と考えられる肥満、糖尿病などの生活習慣病の合併症であるメタボリックシンドロームの患者が我が国においても増加し、公衆衛生学上の社会問題となっている。代謝機能障害関連脂肪性肝疾患

(MASLD : 旧名 NAFLD) は、飲酒以外の生活習慣病が原因で発症し、21 世紀において、もっとも一般的な肝疾患になりつつある。日本における MASLD の有病率は 9~30% であり、病態が進行した MASH (旧名 : NASH) 患者は世界的に 3~5% であることから、日本では 100 万~200 万人くらいと推定されている。MASH は 2 型糖尿病と強い関連があるとされ、2 型糖尿病患者は肝線維化が進行した MASH になるリスクが 2 型糖尿病でない患者と比べて 2.4 倍高いと報告されている。現在、MASH の治療薬として承認されているものは 1 件 (Rezdiffra) に限られ、それ以外は糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬、抗酸化剤など背景となる生活習慣病の治療薬が応用されている。また、MASH 発症のメカニズムについては未だ不明な点も多いのが現状である。本研究では、非肥満性で軽度のインスリン抵抗性を示す 2 型糖尿病モデルである GK ラットに、我々が開発した MASH 誘導飼料を与え、肝脂肪化、炎症および線維化について評価を行った。

【方法】GK ラット (8 週齢、雄性) を標準飼料 (CD) 群、MASH 誘導飼料 (MD) 群に分け 10 週間飼育した。麻酔下で全採血し、肝臓、脂肪組織を摘出した。採取した肝臓および血清について脂質代謝に関与する生化学検査を行った。また、肝臓については、脂肪化、炎症、線維化に関与する遺伝子発現量、および組織切片の HE、Oil Red-O、Sirius Red 染色による組織病理学的解析を行った。

【結果】肝臓中の総脂質、TG、T-Chol、TBARS は、MD 群が有意に高値を示した ($p < 0.01$ or 0.05)。血清中の ALT は両群に差は認められなかったが、AST は MD 群が有意に高値を示した ($P < 0.01$)。MASH に関連する遺伝子発現量については、MD 群で PPAR- γ 、TNF- α 、Collagen1 の発現量増加が認められた。組織病理学的解析の結果、HE 染色において MD 群は脂肪化に伴う肝細胞のバルーン化と空胞が認められた。また、OilRed-O 染色では顕著な陽性、SR 染色では著しく線維化した部分が観察された。

以上の結果から、本動物モデルは 2 型糖尿病を伴う MASH のモデルとして有用なモデルとなることが示唆された。

V-3

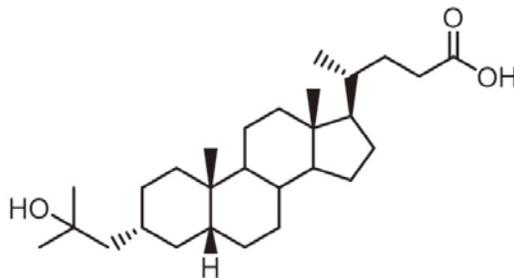
高いビタミンD活性を有する **Dcha-20** の殺鼠剤としての有用性の検証 Development of **Dcha-20** with high vitamin D activity as a rodenticide

小倉 千春¹、岡村 佳奈¹、武田 一貴²、長岡 慧³、影近 弘之⁴、棚谷 綾¹
Chiharu OGURA¹, Kana OKAMURA¹, Kazuki TAKEDA², Satoru NAGAOKA³,
Hiroyuki KAGECHIKA⁴, Aya TANATANI¹

¹お茶大院理、²北里大獣医、³大丸合成薬品(株)、⁴東京科学大生材研
¹Ochanomizu University of Science, ²Kitasato University School of Veterinary Medicine,
³Daimaru Compound Chemical CO., LTD., ⁴Laboratory of Biomaterials and Bioengineering,
Institute of Science Tokyo

ネズミによる人間社会への被害は世界中で報告されている。現在使用されている殺鼠剤は、血液凝固を阻害することによりラットの体内で内出血を引き起こすことで死に至らせる化合物である。これらの殺鼠剤に対して抵抗性を持つラットの出現や喫食性の低下、また高い体内残留性による二次毒性の危険性が問題となっている。近年、既存の化合物と作用機序の異なる新たな殺鼠剤としてビタミンD₃が注目されているが、光や熱に不安定という点や、非標的動物が誤飲した場合に高カルシウム血症を引き起こす危険性が問題点として挙げられる。演者らは高活性ビタミン誘導体としてリトコール醜誘導体 **Dcha-20** を見いだした。**Dcha-20** は光や熱に対して安定であり、他グループから血中Ca上昇作用が低いという結果も報告された。そこで本研究では、**Dcha-20** の殺鼠剤としての有用性の検証と作用機序の検討を行った。

7週齢のラットに、**Dcha-20** を1~100 mg/kg で経口投与した結果、**Dcha-20** は非常に強力な殺鼠活性を示し、そのLD₅₀は4.9 mg/kgであった。体内動態の解析を行ったところ、体内半減期が短く、二次毒性を起こしにくいことが示唆された。さらに解剖の結果、腎髄質が消失していることと、バイオマーカー試験での尿素窒素濃度の上昇より、**Dcha-20** 投与ラットでは高度な腎不全が起きていることが示唆された。以上の結果より、**Dcha-20** は二次毒性の少ない新規高活性殺鼠剤として新たな道を開きうると考えられる。



Dcha-20

V-4

COPD 根治治療を目指した活性型 Vitamin D3 封入機能性脂質ナノ粒子の有用性検討 Usefulness of lipid nanoparticles encapsulating active Vitamin D3 for the curative treatment of COPD

野澤 颯太、根本 わか菜、河合 雄大、成川 聡、八谷 梨花、秋田 智后、山下 親正
Souta NOZAWA, Wakana NEMOTO, Takehiro KAWAI, Satoru NARUKAWA, Rika
HACHIYA, Tomomi AKITA, Chikamasa YAMASHITA

東京理科大学大学院薬学研究科 (物理薬剤学・製剤学)
Department of Pharmaceutics and Drug Delivery, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Tokyo University of Science.

【背景・目的】慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、不可逆的な肺胞破壊が生じる、世界の死亡原因第3位の呼吸器疾患である。しかし、現在の薬物療法は対症療法のみであり、肺胞を再生する根治治療薬の開発が急務である。当研究室では、活性型ビタミンD3 (VD3) のCOPDモデルマウスに対する経肺投与が、分化誘導を基盤とした呼吸機能改善効果を示すことを明らかにした。しかし、活性型VD3は副作用として高カルシウム血症が懸念され、その副作用リスクを軽減する必要がある。そこで、機能性脂質及び、細胞内動態に影響を与えるヘルパー脂質DOPC、DOPEに着目し、活性型VD3封入機能性脂質ナノ粒子を用いた活性型VD3の効率的な核内送達による副作用リスク軽減とその細胞内動態の解明を目指し、検討を行った。

【方法・結果・考察】異なるヘルパー脂質により作製した活性型VD3封入機能性脂質ナノ粒子(DOPC、DOPE)をCOPDモデルマウスに経肺投与した結果、活性型VD3封入機能性脂質ナノ粒子(DOPE)のみ、活性型VD3単体の1/10の用量にて呼吸機能が改善された。また、治療効果の得られた活性型VD3封入機能性脂質ナノ粒子(DOPE)をマウスに対し週2回、12週間経肺投与した後、副作用評価として血清中Ca²⁺濃度を定量した。その結果、血清中Ca²⁺濃度の有意な上昇は認められず、副作用リスクの軽減に成功したことが示唆された。

次にヘルパー脂質の違いにより、細胞内動態が異なるか検討した。その結果、DOPCと比較し、DOPEで作製した機能性脂質ナノ粒子の方が、Apolipoprotein Eを介した効果的な細胞内取り込み、高いエンドソーム脱出能、短時間での内封薬物の放出性、効率的な核内送達を示すことが明らかとなった。活性型VD3の核移行におけるVDRの関与を検討するため、VDRノックダウン(K.D.)細胞における活性型VD3の核移行量を定量した。その結果、VDR K.D.により核に移行する活性型VD3量が有意に低下した。また、活性型VD3の分化誘導能を免疫細胞染色により評価したところ、VDR K.D.により活性型VD3の分化誘導効果が消失した。よって、活性型VD3はVDRを介して核内に移行し、その分化誘導能にもVDRが関与していることが示唆された。

以上より、DOPEで作製した活性型VD3封入機能性脂質ナノ粒子の細胞内動態が明らかになったとともに、副作用を軽減するCOPD根治治療薬としての有用性が示された。

V-5

食食能を利用した肝非実質細胞の標識と肝星細胞の単離同定 phagocytic labeling of liver non-parenchymal cells and identification of hepatic stellate cells

目崎 喜弘

Yoshihiro MEZAKI

東京慈恵会医科大学

The Jikei University School of Medicine

生体のビタミンAの80%以上は、肝臓の非実質細胞である星細胞に貯蔵されている。アルコール摂取やウイルス感染などの刺激により、肝星細胞は活性化し、細胞外マトリックス成分であるコラーゲンを過剰に合成分泌するようになる。従って、肝星細胞は肝線維化の責任細胞でもある。ラット肝臓から肝星細胞を得るために、肝臓をコラーゲン分解酵素で処理して細胞をばらばらにし、密度勾配遠心法で、ビタミンA脂質滴を含む比重の小さい細胞を単離する方法が用いられている。しかしながら、このような方法で単離した肝星細胞の純度にはばらつきがあり、生化学的な解析に影響することが古くから認識されてきた。

肝臓は実質細胞（肝細胞）と非実質細胞から構成されるが、非実質細胞はさらに、クッパー細胞、肝類洞内皮細胞、肝星細胞などに分類される。クッパー細胞は肝臓に存在するマクロファージである。肝類洞内皮細胞は、類洞と呼ばれる特殊化した毛細血管の壁を形成している。また、肝類洞内皮細胞には類洞の内外を交通する直径100~150 nmの小孔が開いており、血液中の小粒子は、この小孔を通して肝類洞周囲腔に自由に出入りすることができる。また、クッパー細胞、肝類洞内皮細胞、肝星細胞はすべて、盛んな食食能を持つことが知られている。

以上の背景のもと、ラット尾静脈から直径20 nmおよび500 nmのポリスチレン製蛍光ビーズを注入し、ホルマリン固定後、肝臓を取り出して凍結切片を作成し、蛍光シグナルを観察した。その結果、類洞内腔のクッパー細胞と、類洞周囲腔の肝星細胞が、それぞれ異なる蛍光ビーズの組み合わせで標識されることが明らかとなった。さらに、蛍光ビーズ注入ラットから、密度勾配遠心法により肝星細胞の単離を行い、蛍光シグナルの観察と細胞の同定を行っているため、その結果を併せて報告する。

肝再生における Retinoid X Receptor- α の役割に関する研究
The role of the Retinoid X Receptor- α in liver regeneration in mice

境 浩康、白上 洋平、清水 雅仁

Hiroyasu SAKAI, Yohei SHIRAKAMI, Masahito SHIMIZU

岐阜大学大学院医学系研究科消化器内科学
Department of Gastroenterology, Gifu University Graduate School of Medicine

【背景と目的】 Retinoid X Receptor- α (RXR α) は、他の核内受容体と Heterodimer を形成し、それらの遺伝子発現を制御することからレチノイドシグナルの Master regulator として知られている。これまでに Pregnane X Receptor や Farnesoid X Receptor、Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α といった核内受容体が肝部分切除後の肝再生を制御することが報告されているが、これらの核内受容体の Heterodimeric partner として機能する RXR α の肝再生への関与については明らかになっていない。そこで本研究では、Doxycycline (Dox) によって Dominant-negative な RXR α の発現誘導が可能な RXR α 遺伝子改変マウスを用いて、肝部分切除後の肝再生における RXR α の役割について検討した。

【方法】 RXR α 遺伝子改変マウスと対照マウス (10-12 週齢・雄) に 70%肝部分切除を行い、直後より 0.2% Dox の飲水投与を開始した。術後 24 時間、72 時間、168 時間で屠殺し、肝重量、肝マクロ所見、肝組織像 (H&E 染色・Ki67 免疫染色)、血清 ALT 値を両群間で比較した。また、肝切除直後 (0 時間)、30 時間、48 時間で両群の肝臓から RNA を抽出し、炎症性サイトカインと細胞周期関連遺伝子の発現をリアルタイム PCR 法で評価した。

【結果】 遺伝子改変マウス群の肝体重比は術後 72 時間で対照群と比較して有意な低下を認めた。Ki67 陽性細胞の割合は術後 24 時間で遺伝子改変マウス群において有意に低下し、逆に術後 72 時間では有意な増加を認めた。細胞周期関連遺伝子 (*Cyclin D1*, *Cyclin E1*, *Cyclin B1*, *Pcna*) の発現は術後 30 時間で遺伝子改変マウス群において有意な低下を認めた。遺伝子改変マウス群における *Tnfa*, *Il-6*, *Il-1 β* の発現は術後 3 時間で低下傾向を示し、特に *Il-6* は術後 24 時間で対照群と比較して有意な低下を認めた。

【考察】 遺伝子改変マウス群では、肝再生の起点となるマクロファージ (クッパー細胞) 由来のサイトカインの発現が対照群と比較して有意に低下していた。RXR α は肝部分切除後の自然免疫に作用することで肝再生に対して促進的に働くと考えられた。

招待講演者一覧

第1回 レチノイドとがん(1989年・東京)

世話人：武藤 泰敏 藤木 博太 首藤 紘一

M. B. Sporn (NIH, USA) P. J. A. Davies (Univ. of Texas, USA)

P. Chambon (INSERM, France) R. C. Moon (IIT, Italy)

G. Eichele (Harvard, USA) G. Peck (NIH, USA)

第2回 レチノイドシンポジウム(1990年・東京)

世話人：首藤 紘一

M. Petkovich (INSERM, France) A. M. Jetten (NIH, USA)

T. R. Breitman (NIH, USA)

L. M. De Luca (NIH, USA)

D. Hartmann (Nippon Roche, Japan)

第3回 レチノイドシンポジウム(1991年・東京)

世話人：橋本 祐一

J. A. Mezick (R. W. Johnson, USA)

C. K. Glass (Univ. of California, USA)

C. Chomienne (Hospital Saint Louis, France)

第4回 DeWitt S. Goodman Memorial Symposium(1993年・岐阜)

世話人：武藤 泰敏

U. Eriksson (Stockholm, Sweden)

A. C. Ross (Medical College of Pennsylvania, USA)

M. Pfahl (La Jolla, USA) A. Levin (Hoffmann-La Roche, USA)

U. Hammerling (New York, USA)

第5回 日本レチノイド研究会学術集会(1994年・東京)

会長：武藤 泰敏 世話人：舩重 正一

梅園和彦 (奈良先端大学) 加藤茂明 (東京農業大学) 野地澄晴 (徳島大学)

第6回 日本レチノイド研究会学術集会(1995年・東京)

会長：武藤 泰敏 世話人：首藤 紘一

M. I. Dawson (SRI International, USA)

W. K. Hong (M.D. Anderson Cancer Center, USA)

J. J. Voorhees (Univ. of Michigan, USA) I. G. Schulman (Salk Institute, USA)

第7回 日本レチノイド研究会学術集会(1996年・岐阜)

会長・世話人：武藤 泰敏

B. Shroot (CIRD Galderma, France) P. Chambon (INSERM, France)

R. Lotan (Univ. of Texas, USA)

W. K. Hong (M.D. Anderson Cancer Center, USA)

L. M. De Luca (NIH, USA)

第8回 日本レチノイド研究会学術集会(1997年・静岡)

会長：森脇久隆 世話人：高瀬 幸子

F. Chytil (Vanderbilt Univ., USA)

D. E. Ong (Vanderbilt Univ., USA)

R. A. Heyman (Ligand Pharmaceuticals, USA)

H. M. Sucoy (Univ. of Southern California)

第9回 日本レチノイド研究会学術集会(1998年・東京)

会長・世話人：橋本 祐一

横山和尚 (理化学研究所) 村松正實 (埼玉医大)

第10回 日本レチノイド研究会学術集会(1999年・東京)

会長・世話人：橋本 祐一

R. Chandraratna (Allergan Inc., USA)

L. Degos (Hopital Saint-Louis, France)

A. J. Durston (Netherland Institute for Developmental Biology, Netherland)

H. Gronemeyer (INSRM, France)

X.-K. Zhang (Burnham Institute, USA)

加藤茂明 (東京大学) 門脇 孝 (東京大学)

西井易穂 (東京農業大学/中外製薬) 東岡俊之 (大鵬薬品工業)

第11回 日本レチノイド研究会学術集会(2000年・岐阜)

会長・世話人：森脇 久隆 小嶋 聡一(理化学研究所)

倉林正彦 (群馬大学) 橋本祐一 (東京大学) 遠藤泰之 (東京大学)

田村宏治 (東北大学) 田中 智 (東京大学) 瀧谷公隆 (大阪医科大学)

古玉大介 (大阪医科大学) 桃井 隆 (国立精神神経センター)

妹尾春樹 (秋田大学) 加藤茂明 (東京大学) 千葉英樹 (札幌医科大学)

山内敏正 (東京大学)

第12回 日本レチノイド研究会学術集会(2001年・東京)

会長・世話人：森脇久隆

M. Makishima (University of Texas, USA)

T. Perlmann (Ludwig Institute/Karolinska Institute, Sweden)

S. M. Lippman (The University of Texas, USA)

門脇 孝 (東京大学)

第13回 日本レチノイド研究会学術集会(2002年・東京)

会長・世話人：影近 弘之

P. Chambon (IGBMC, France)

A. M. Jetten (NIH, USA)

M. I. Dawson (The Burnham Institute, USA)

浅島 誠 (東京大学) 首藤 紘一 (乙卯研究所)

第14回 日本レチノイド研究会学術集会(2003年・東京)

会長・世話人：影近 弘之

D. Moras (IGBMC, France)

T. M. Willson (Glaxo, USA)

R. Blomhoff (University of Oslo, Norway)

木崎昌弘 (慶應義塾大学医学部)

第15回 日本レチノイド研究会学術集会(2004年・東京)

会長・世話人：影近 弘之

Peter McCaffery (UMMS, USA)

Ann B. Goodman (Harvard Medical School, USA)

Daniel Levesque (Laval Univ., Canada)

第16回 日本レチノイド研究会学術集会(2005年・東京)

会長・世話人：影近 弘之

永井 良三 (東京大学)

A. Catherine Ross (The Pennsylvania State University, USA)

Zsuzsa Szondy (Univ. Debrecen, Hungary)

永井 博弼 (岐阜薬科大学) 岩田 誠 (徳島文理大学)

第17回 日本レチノイド研究会学術集会(2006年・東京)

会長・世話人：小嶋 聡一

Joseph L. Napoli (UC Berkeley, California, USA)

Qin Yang (Beth Israel Deaconess Med Ctr & Harvard Med Schl, USA)

Hidekazu Tsukamoto (塚本 秀和) (Univ. Southern California, USA) Laszlo Nagy (Univ. Debrecen, Hungary)

第18回 日本レチノイド研究会学術集会(2007年・東京)

会長・世話人：小嶋 聡一

浅島 誠 (東京大学) 河田 則文 (大阪市立大学)

Jörg Mey (RWTH Aachen University, Germany)

Malcolm Maden (MRC Centre for Developmental Neurobiology, UK) Henry M Sucov (University of Southern California, USA)

第19回 日本レチノイド研究会学術集会(2008年・東京)

会長・世話人：松浦 知和

春日 雅人 (国立国際医療センター) 新津 洋司郎 (札幌医科大学)

Li-Na Wei (University of Minnesota Medical School, USA) A.Catharine Ross (The Pennsylvania State University, USA)

汐田 剛史 (鳥取大学) 橋本 真一 (東京大学)

斎藤 充 (東京慈恵会医科大学)

Filip Braet (The University of Sydney, Australia)

第20回 日本レチノイド研究会学術集会(2009年・東京)

会長・世話人：松浦 知和

Li-Na Wei (University of Minnesota Medical School, USA)

Hui Sun (University of California, Los Angeles, USA)

加藤 茂明 (東京大学) 影近 弘之 (東京医科歯科大学)

山村 隆 (国立精神・神経センター) 前田 裕弘 (近畿大学)

慶野 博 (杏林大学) 中込 まどか (乙卯研究所)

Cui-Huang Fan (Virginia Commonwealth University School of Medicine, USA)

第21回 日本レチノイド研究会学術集会(2010年・大阪)

会長：首藤 紘一 世話人：玉井 浩

出澤 真理 (東北大学) 樋口 和秀 (大阪医科大学) 中畑 龍俊 (京都大学)
谷口 英樹 (横浜市立大学) 田畑 泰彦 (京都大学) 濱田 博司 (大阪大学)
大串 始(産業技術総合研究所)

WON-IL JEONG (Korea Advanced Institute of Science and
Engineering)

第22回 日本レチノイド研究会学術集会(2011年・東京)

会長：首藤 紘一 会頭：槇島 誠

小川 佳宏 (東京医科歯科大学) 石原 寿光 (日本大学)
酒井 寿郎 (東京大学)

William S. Blaner, Ph.D. (College of Physicians and Surgeons, Columbia University, USA)

David J. Mangelsdorf, Ph.D. (University of Texas Southwestern Medical Center, USA)

第23回 日本レチノイド研究会学術集会(2012年・米子)

会長：首藤 紘一 会頭：汐田 剛史

池口 正秀 (鳥取大学) 橋本 祐一 (東京大学)
中牟田 誠 (九州医療センター) 島野 仁 (筑波大学)
波多野 悦朗 (京都大学) 森脇 久隆 (岐阜大学)

Li Wang, Ph.D. (University of Utah School of Medicine)

Jack R. Wands, MD (Brown University)

第24回 日本レチノイド研究会学術集会(2013年・東京)

会長：首藤 紘一 会頭：高橋 典子

曾我 朋義 (慶應義塾大学)

Vihang A. Narkar, Ph.D.(The University of Texas Medical School at
Houston, USA)

Noa Noy, Ph.D. (Case Western Reserve University School of Medicine, USA)

廣川 信隆 (東京大学) 岡野ジェイムス洋尚(東京慈恵医科大学)

Cécile Rochette-Egly, Ph.D. (IGBMC, France)

第25回 日本レチノイド研究会学術集会(2014年・秋田)

会長：首藤 紘一 会頭：妹尾 春樹

Li-Na Wei, Ph.D. (University of Minnesota Medical School)

和氣 健二郎 (東京医科歯科大学)

Jørn Eldar W. Fortun (Terra Nova Safaris 社)

Erika Cione, Ph.D. (University of Calabria School of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences)

第26回 日本レチノイド研究会学術集会(2015年・岐阜)

会長：影近 弘之 会頭：森脇 久隆

Li-Na Wei, Ph.D. (University of Minnesota Medical School) Cécile Rochette-Egly, Ph.D. (IGBMC, France)

Atsushi Miyawaki, M.D., Ph.D. (RIKEN Brain Science Institute) Hinrich Gronemeye, Ph.D. (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire)

Yasuhiro Yamada, M.D., Ph.D. (WPI-iCeMS)

Erika Cione, Ph.D. (University of Calabria School of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences)

William S. Blaner, Ph.D. (Columbia University)

Earl H. Harrison, Ph.D. (Ohio State University)

Ulrich Hammerling, Ph.D. (Sloan-Kettering Institute for Cancer Research)

Masahiro Shimizu, M.D., Ph.D. (Gifu University Graduate School of Medicine)

Makoto Iwata, Ph.D. (Tokushima Bunri University)

Kohichi Kawahara, Ph.D. (Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences)

Jonathan Corcoran, Ph.D. (King's College London)

Ethan Dmitrovsky, M.D. (The University of Texas MD Anderson Cancer Center)

Samuel Waxman, M.D. (The Mount Sinai Medical Center)

Xiao-kun Zhang, Ph.D. (Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute)

Bharti P. Kakkad, M.S.

第27回 日本レチノイド研究会学術集会(2016年・東京)

会長：影近 弘之 会頭：山本 恵子

Hinrich Gronemeye, Ph.D. (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire)

Xiao-kun Zhang, Ph.D. (Xiamen University)

第28回 日本レチノイド研究会学術集会(2017年・神戸)

会長：影近 弘之 会頭：和田 昭盛

七田 芳則 (立命館大学)

Robin D. Clugston, Ph.D. (University of Alberta)

第29回 日本レチノイド研究会学術集会(2018年・熊本)

会長：影近 弘之 会頭：香月 博志

奥野 恭史 (京都大学)

Gary E. Landreth, Ph.D. (Indiana University School of Medicine)

大戸 茂弘 (九州大学)

山本 恵子 (昭和薬科大学)

第30回 日本レチノイド研究会学術集会(2019年・東京)

会長：影近 弘之 会頭：影近 弘之

Li-Na Wei, Ph.D. (University of Minnesota Medical School)

Catharine Ross, Ph. D. (Pennsylvania State University)

Michael B. Sporn, M.D., Ph.D. (Dartmouth Medical School)

第31回 日本レチノイド研究会学術集会(2020年・大阪)

会長：影近 弘之 会頭：瀧谷 公隆

槇島 誠 (日本大学) 首藤 紘一 (東京大学名誉教授)

汐田 剛史 (鳥取大学)

第32回 日本レチノイド研究会学術集会(2021年・東京)

会長：影近 弘之 会頭：古庄 律

江口 文陽 (東京農業大学) 田中 清 (神戸学院大学)

川上 大輔 (株式会社 島津製作所) 斎藤 充 (東京慈恵会医科大学)

第33回 日本レチノイド研究会学術集会(2022年・福島)

会長：影近 弘之 会頭：加藤 茂明

千葉 英樹 (福島県立医科大学)

加藤 茂明 (医療創生大学)

沢津橋 俊 (徳島大学先端酵素研)

鈴木 貴 (東北大学)

Je-Yong Choi, Ph.D. (Kyungpook National University)

日本レチノイド研究会特別講演会 (2023年・東京)

「首藤紘一先生追悼講演会 ～タミバロテン:次代の医療に夢を～」

会長・会頭: 影近 弘之

橋本 祐一 (東京大学 名誉教授)

頓宮 美樹 (株式会社 la vita)

直江 知樹 (名古屋医療センター 名誉院長)

榎本篤 (名古屋大学)

西森 久和 (岡山大学)

長船健二 (京都大学)

第34回 日本レチノイド研究会学術集会(2023年・岡山)

会長: 影近 弘之 会頭: 加来田 博貴

須藤 雄気 (岡山大学)

長谷 耕二 (慶應義塾大学)

駿河 和仁 (長崎県立大学)

Manohar Ratnam, Ph.D. (Wayne State University)

第35回 日本レチノイド研究会学術集会(2023年・岡山)

会長: 影近 弘之 会頭: 棚谷 綾

須原義智 (芝浦工業大学)

長澤和夫 (東京農工大学)

橘高敦史 (帝京大学)

加来田博貴 (岡山大学)

Li-Na Wei (The University of Minnesota)

森脇久隆 (岐阜大学 前学長/名誉教授)

清水雅仁 (岐阜大学)

白上洋平 (岐阜大学)

大森正英 (中部学院大学)

日本レチノイド研究会会則

第I章 総則

第1条 本会は日本レチノイド研究会(Japanese Society for Retinoid Research)と称する。

第II章 目的および事業

第2条 本会はレチノイドならびにカロテノイドとその他関連領域に関する学術的研究の発展を目的とする。

第3条 本会は前条の目的を達成するため次の事業をおこなう。

- 1 学術集会の開催
- 2 レチノイドならびにカロテノイドに関する知見の国際的交流
- 3 その他本会の目的達成に必要な事業

第III章 会員

第4条 本会の会員は正会員ならびに賛助会員とし、会員は本会の目的達成に協力するものとする。

第5条 本会に入会を希望するものは氏名、住所、所属を明記し本会事務局に申し込むものとする。

第6条 会員は毎年会費を支払うものとする。

第7条 会員が退会または移動する場合には事務局に通知するものとする。

第8条 本会のために、多大の貢献をなしたもの(外国人を含む)は幹事会の決議により名誉会員に推薦できる。

第IV章 役員

第9条 本会は会員の中から次の役員をおく。

会長1名 幹事若干名

第10条 会長は幹事の推薦により選ばれ、総会の承認を得るものとする。

第11条 会長は総会を主宰する。会長の任期は1年とし再任を妨げない。

第12条 本会の幹事は、本会の業務を分担する。幹事の任期は1年とし、再任を妨げない。

第13条 本会には幹事会の推薦を得て、名誉会長をおくことができる。

第V章 総会および幹事会

第14条 総会および幹事会を年1回開催する。

第15条 総会の運営に関する細目は会長が幹事会にはかり決定する。

第16条 幹事は次の事項を審議し総会に報告し承認を求める。

- 1 会長の推薦
- 2 事業および会計報告
- 3 その他幹事会で必要と認めた事項

第VI章 学術集会

第17条 本会は年1回、総会と同時期、同場所で学術集会を開催する。

第18条 学術集会の運営のために、幹事会は毎年会頭1名を推薦し、総会の承認を得るものとする。

第19条 会頭は役員の協力を得て、学術集会のプログラム編成、開催予定地、開催時期を決定し会に通知する。

第VII章 会計

第20条 本会の経費は会費、各種補助金および寄付金をもって充てる。収支決算は幹事会の承認を得て総会において報告する。

第21条 会費は年額を幹事会で定め総会の承認を得るものとする。

第VIII章 付則

第22条 本会会則を変更するには総会出席者の過半数の賛成を要する。

第23条 本会則は平成6年11月11日より施行する。

本会則は平成22年11月13日に改正。

JASCO Corporation

脂溶性ビタミンの高速分析



- 最大使用圧力 130 MPa の送液安定性に優れたUHPLC用ポンプ
- 190-900 nm の波長範囲を 100 spectra/sec で高速取込できるPDA 検出器
- PDA 検出器を含むシステム全体の制御とPDAデータ解析を標準搭載したCDS『ChromNAV』

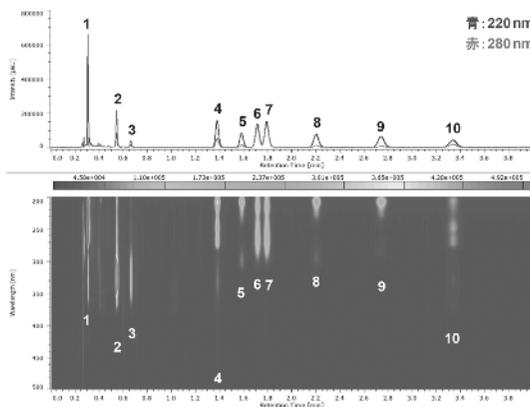
EXTREMA

HPLC System

高速液体クロマトグラフィーシステム

UHPLCによる脂溶性ビタミン10成分の一斉分析

脂溶性ビタミン10成分について4分以内で良好な分離が得られました。



脂溶性ビタミン標準試料のクロマトグラム

- 1: Vitamin K₃ (Menadiione)
- 2: Vitamin A (Retinol)
- 3: Vitamin A acetate (Retinol acetate)
- 4: Vitamin K₂ (Menquinone)
- 5: Vitamin E (δ -Tocopherol)
- 6: Vitamin D₂ (Ergocalciferol)
- 7: Vitamin D₃ (Cholecalciferol)
- 8: Vitamin E (α -Tocopherol)
- 9: Vitamin E acetate (α -Tocopherol acetate)
- 10: Vitamin K₁ (Phytonadione) (0.1 mg/mL each)

光と技術で未来を見つける

日本分光

日本分光株式会社

〒192-8537 東京都八王子市石川町2967-5

TEL 042(646)4111(代)

日本分光の最新情報はこちらから

<https://www.jasco.co.jp>



JASCO

JASCOは日本分光株式会社の登録商標です。
本広告に記載されている商標の名称および製品名は、
改善のため予告なく変更することがあります。

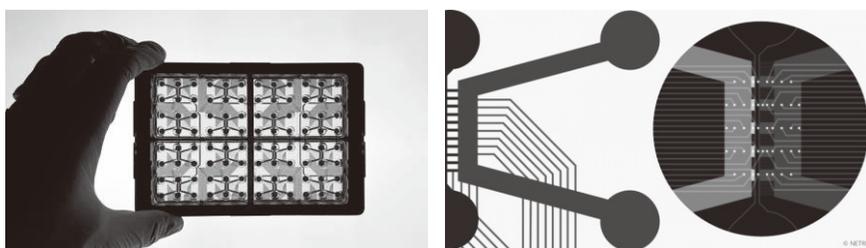
MPS(生体模倣システム)による 動物実験代替法



★ニューロンを使用したバイオデジタルセンサー 抗がん剤における神経毒性評価



★微小電極アレイによる電気生理学的記録 ケラチノサイト共培養による皮膚刺激評価



NETRI DuaLink 2種類の細胞の共培養

問合せ先：

株式会社 樋口商会 医薬事業本部

【本社】 東京都港区港南2-16-2 太陽生命品川ビル10F

【大阪支店】 大阪市中央区北久宝寺4-4-7 VPO本町セントラル4F

URL www.higuchi-inc.co.jp

Email iyaku@higuchi-inc.co.jp

〈各種ガラス製品〉※特注品も承ります。お気軽にご相談ください。

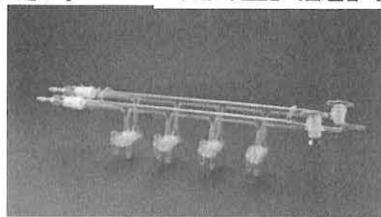
YAZAWA



共通摺合せ製品



重合用シュレンク



真空マニホールド

〈マグネチックスターラー〉



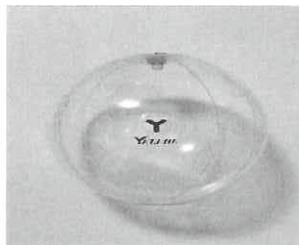
KF-22R(汎用型)



KF-82MR(強力型)



KF-12R(コンパクト型)



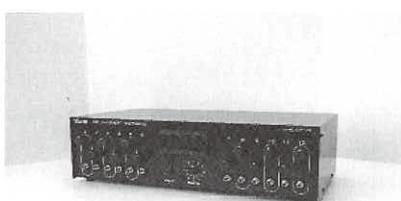
ガス用バルーン 8インチ



ハキュームサーモバス
(S-0、S-1、S-2、S-3)



オートサーモバスユニットBo-1



電気分解用定電流電源CS-12B

※製品の詳しい仕様に関しましては、弊社ホームページをご参照ください
顧客満足を第一に

YAZAWA

<https://www.yazawakagaku.co.jp>

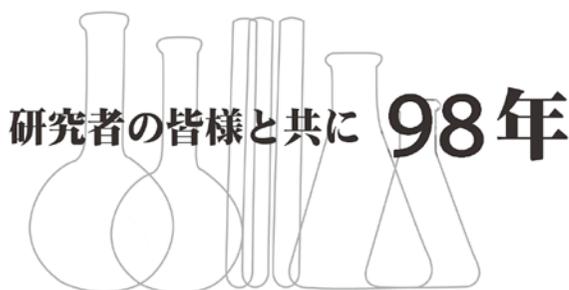
株式会社 矢沢科学
〒113-0033 東京都文京区本郷2丁目13番8号
TEL 03-3813-3831(代表)
FAX 03-3813-3830(営業一部)
FAX 03-3815-8161(営業二部)

試薬 / 実験機材の総合ディーラー

試薬メーカーとの連携で、新製品の開発を完全サポート



<http://www.takacho.biz>



研究者の皆様と共に **98年**

近年、科学技術の発展は目覚しくそれに伴い、バイオサイエンスの分野においても各種の新製品が開発され、めまぐるしく進歩を遂げております。

弊社は試薬のトップメーカー各社との緊密な連携により、エンドユーザーのニーズに適した試薬や機材の紹介・納入を迅速かつ確実に実行することをモットーとして営業活動を行っております。

株式会社 **高長**

〒113-0021 東京都文京区本駒込 5-2-10

本社 TEL 03-3941-7161	多摩営業所 TEL 0425-74-8371	柏営業所 TEL 04-7141-0081
FAX 03-3946-3980	FAX 0425-74-8372	FAX 04-7141-0082
福島営業所 TEL 024-525-3881	横浜営業所 TEL 045-583-2404	
FAX 024-525-3882	FAX 045-583-2405	

謝 辞

本学術集会におきまして、ご支援をいただきました賛助会員、協賛企業の皆様にご心より感謝の意を表します。

賛助会員

富士フイルム和光純薬工業株式会社

協賛企業一覧

大丸合成薬品株式会社

東光薬品工業株式会社

日本分光株式会社

樋口商会株式会社

株式会社矢沢科学

株式会社高長

第35回学術集会会頭

棚谷 綾

日本レチノイド研究会
第 35 回学術集会講演要旨集
令和 6 年 10 月発行
発行 日本レチノイド研究会
会頭 棚谷 綾 (お茶の水女子大学 教授)

日本レチノイド研究会事務局
〒108-0023 東京都港区芝浦 2-14-13 MCK ビル 2 階
笹氣出版印刷株式会社内
TEL : 03-3455-4439 / FAX : 03-3798-1372
E-mail : retinoid-society@umin.ac.jp