

リアニリンを得ることに成功した。

[参考文献]

Y. Hoshino, M. Okuno, E. Kawamura, K.

Honda and S. Inoue, *Chem. Commun.* 2009,

2281.

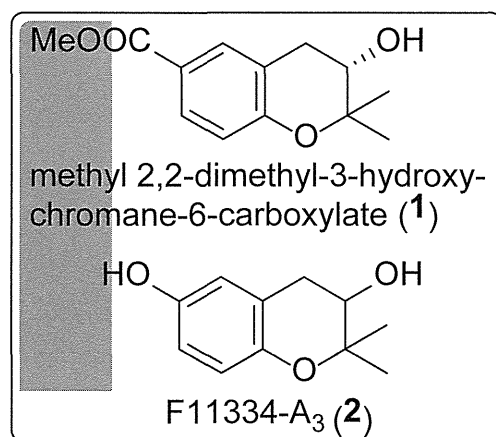
2.1. 平岡 隼、星野雄二郎、大塚尚哉、本  
田 清、*o*-アリルフェノールの触媒的不斉エ  
ポキシ化：有用含酸素縮合二環式化合物の  
ダイバージェント合成への応用、第68回有  
機合成化学協会関東支部シンポジウム、新  
潟、2014.11.29-30.

*o*-アリルフェノールの触媒的不斉エポキシ  
化：有用含酸素縮合二環式化合物のダイバ  
ージェント合成への応用

(横浜国大院環境情報) ○平岡 隼・星野雄

二郎・大塚尚哉・本田 清

【緒言】植物や微生物から得られる天然生  
理活性物質には、光学活性ジヒドロベンゾ  
ピラン (クロマン) やジヒドロベンゾフラ  
ン (クマラン) が多数知られている。例え  
ば、クロマノール (1) <sup>1)</sup> は殺菌活性を、  
F11334-A<sub>3</sub> (2) <sup>2)</sup> は N-SMase に対して阻  
害活性を示す事が報告されている。これら  
の基本骨格を共通合成前駆体である *o*アリ  
ルフェノールから立体選択的かつ統一的に  
構築する事は有機合成研究かつ生成経路  
研究の観点から興味深い。

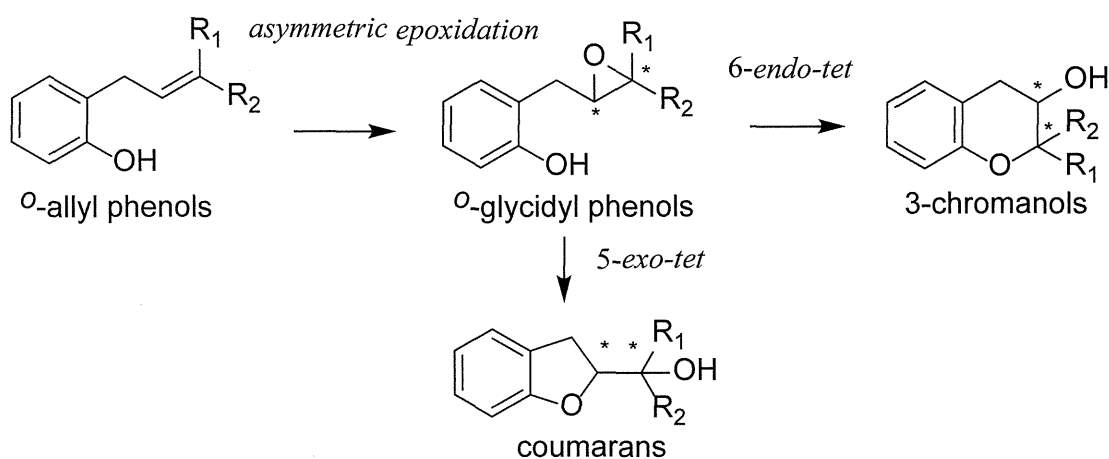


従来法では酸素原子を保護した *o*-アリルフ  
ェノールの Shi 不斉エポキシ化や  
Katsuki-Sharpless 不斉エポキシ化あるい

は Sharpless 不斉ジヒドロキシ化を鍵反応  
として達成している。その合成上の制約か  
ら①酸素原子の保護、脱保護が必要、②イ

ソプレノイド側鎖のように複数の二重結合が存在する場合、エポキシ化の官能基選択性に問題が生じる、といった課題点がある。これに対し、当研究室では、フェノールのヒドロキシ基を配向基として積極的に利用し、不斉金属触媒による *o*-アリルフェノールのエナンチオ選択的エポキシ化を確立する目的で研究を行っている。さらに、合成中間体の *o*-グリシジンフェノールの *6-endo-tet* 型環化反応では光学活性クロマ

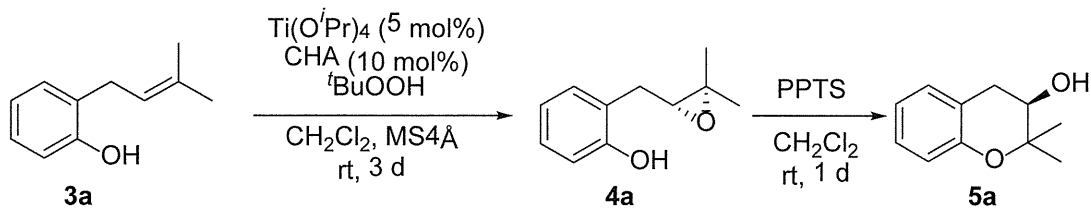
ン誘導体を、*5-exo-tet* 型環化反応では光学活性クマランを導く事ができ、ダイバージェント合成法として期待される。本発表では当研究室で開発した光学活性環状ヒドロキサム酸を配位子とした金属触媒を用いて *o*-アリルフェノールのエナンチオ選択的エポキシ化の検討と、それを応用した含酸素生物活性化合物の合成検討をしたので、それらについて報告する。



【結果及び考察】  $\alpha$ -アミノヒドロキサム酸とケトカルボン酸から縮環反応によって様々な CHA 配位子を合成し、*o*-アリルフェノールの不斉エポキシ化において配位子検討を行った(Scheme 1)。チタン-環状ヒドロ

キサム錯体を系中で発生させ、三日間室温で反応させエポキシ化を行った後に、酸で処理することによって目的物であるクロマン骨格を合成した。Table 1 に示したように、いずれも適度な収率でクロマノールを与え

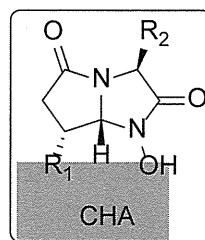
た。アミノ酸の側鎖がエナンチオ選択性に 大きな影響を与えていることが分かった。



Scheme 1

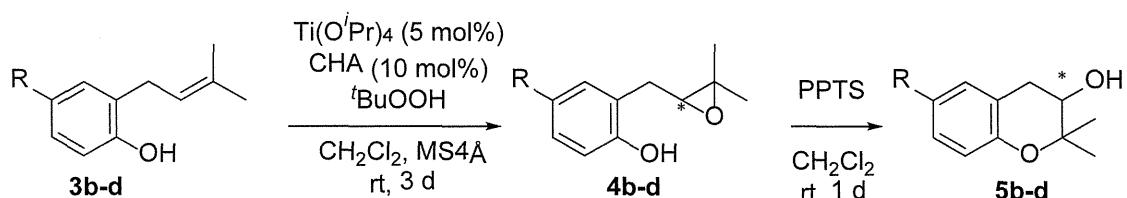
Table 1

entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		yield (%)	ee (%)
1	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	(CHA-1)	51	44
2	<i>i</i> Pr	CH <sub>2</sub> Ph	(CHA-2)	65	33
3	Ph	<i>i</i> Pr	(CHA-3)	63	8
4	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	(CHA-4)	53	25



CHA-1 で適度な収率と不斉収率が得られたので CHA-1 を用いて生物活性化合物合成へと応用可能な基質の検討を行った (Scheme 2)。*o*-アリルフェノールの4位にエステル基やベンジロキシ基が付いている

基質を検討したところ、未だ反応条件の最適化はできていないものの、対応するクロマノール **5** とクマラン **6** を光学活性化合物として得ることができた。



5	R	yield (%)	ratio
			chroman/coumaran
5b	COOMe	25	3:1
5c	OCH <sub>2</sub> Ph	16	4:3
5d	CH=CH-COOMe	12	4:1

## Scheme 2

### 【参考文献】

- 1) (a) Terreaux, C.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 461; (b) Xie, Z.-X.; Hu, Y.; Li, X. Y. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2004**, *13*, 115.
- 2) Lindsey, C. C.; Gomez-Diaz, C.; Villalba, J. M.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4559.

### [Ⅲ]

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石川義弘	悪性中皮腫に対する単剤多機能抗がん治療の開発		平成25年度第三次対岸総合戦略研究事業研究報告抄録集	公益財団法人がん研究振興財団	東京	2014	217-221
石川義弘	赤血球	本間研一、大森治紀、大橋俊夫、河合康明、黒沢美枝子、鯉淵典之、伊佐正	標準生理学第8版	医学書院	東京	2014	512-521
石川義弘	局所循環	本間研一、大森治紀、大橋俊夫、河合康明、黒沢美枝子、鯉淵典之、伊佐正	標準生理学第8版	医学書院	東京	2014	660-666
石川義弘	医薬品の循環器系への重篤な有害作用—そのフィジカルアセスメント、バイタルサイン、および臨床検査値の読み方		医薬品の有害作用とリスク対応(テキスト資料)	医薬品安全管理教育セミナー	東京	2014	5-19
中山智宏	放射線治療	中山智宏	放射線生物学	近代出版	東京	2015	102-110

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, Masuda M, Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, and Ishikawa Y	Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling.	Circulation	129	487-496	2014
Ishiwata R, Yokoyama U, Matsusaki M, Yoshiya A, Kadowaki K, Ichikaw Y, Umemura M, Fujita T, Minamisawa S, Shimoda H, Akashi M, and Ishikawa Y	Three-Dimensional Multilayers of Smooth Muscle Cells as a New Experimental Model for Vascular Elastic Fiber Formation Studies.	Atheroscler osis	233	590-600	2014
Umemura M, Baljinnyam E, Feske S, De Lorenzo MS, Lai-Hua Xie LH, Feng X, I, Itoh K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, Ishikawa Y, and Iwatsubo K	Store-operated Ca <sup>2+</sup> entry (SOCE) Regulates Melanoma Proliferation and Cell Migration.	Plos One	9(2)	e89292	2014
Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Sakima M, Mamun, AA, Yamane Y, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, and Ishikawa Y	Protection of Cardiomyocytes from the Hypoxia-mediated Injury by a Peptide Targeting the Activator of G-Protein Signaling 8.	Plos One	9(3)	e91980	2014
Tsutsumi YM, Tsutsumi R, Hirokawa YT, Sakai Y, Hamaguchi E, Ishikawa Y, Yokoyama U, Kasai A, Kambe N, and Tanaka K	Geranylgeranylaceto ne protects the heart via caveolae and caveolin-3.	Life Sciences	101	43-48	2014



Okumura S, Fujita T, Cai W, Jin M, Namekata I, Mototani Y, Jin HL, Ohnuki Y, Tsuneoka Y, Kurotani R, Suita Km Kawakami Y, Hamaguchi S, Abe T, Kiyonari H, Tsunematsu T, Bai Y, Suzuki S, Hidaka Y, Umemura M, Ichikawa Y, Yokoyama U, Sato M, Ishikawa F, Izumi-Nakaseko H, Adachi-Akahane S, Tanaka H, and Ishikawa Y	Epac1-dependent phospholamban phosphorylation mediates the cardiac response to stresses.	The Journal of Clinical Investigation	124	2785-2801	2014
Baljinnyam E, Umemura M, Chuang C, De Lorenzo M, Iwatsubo M, Chen S, Goydos J, Ishikawa Y, Whitelock J, Iwatsubo K	Epac1 increases migration of endothelial cells and melanoma cells via FGF2-mediated paracrine signaling.	Pigment Cell & Melanoma Research	27	611-620	2014
Fujiwara A, Hirawa N, Fujita M, Kobayashi Y, Okuyama Y, Yatsu K, Katsumata M, Yamamoto y, Ichihara N, Saka S, Toya Y, Yasuda G, Tabara Y, Miki T, Ueshima H, Ishikawa Y, and Umemura S	Impaired NO Production and Increased Blood Pressure in Systemic Heterozygous ATP2B1 Null Mice.	Journal of Hypertension	32	1415-1423	2014
Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Tsurumi-Ikeya Y, Kobayashi R, Matsuda M, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nishiyama A, Yamashita A, Ishikawa Y, and Umemura S	Deletion of the angiotensin II type 1 receptor-associated protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension.	Kidney International	86	570-581	2014

Aoki R, Yokoyama U, Ichikawa Y, Taguri M, Kumagaya S, Ishiwata R, Yanai C, Fujita S, Umemura M, Fujita T, Okumura S, Sato M, Minamisawa S, Asou T, Masuda M, Iwasaki S, Nishimaki S, Seki K, Yokota S, and Ishikawa Y	Decreased serum osmolality promotes ductus arteriosus constriction.	Cardiovascular Research	104	326-336	2014
Ohnuki Y, Umeki D, Mototani Y, Jin H, Cai W, Shiozawa K, Suita K, Saeki Y, Fujita T, Ishikawa Y, and Okumura S	Role of Cyclic AMP Sensor Epac1 in Masseter Muscle Hypertrophy and Myosin Heavy Chain Transition Induced by $\beta$ -Adrenoceptor Stimulation.	The Journal of Physiology	592(Pt 24)	5461-5475	2014
Tsutsumi Y, Tsutsumi R, Hamaguchi E, Sakai Y, Kasai A, Ishikawa Y, Yokoyama U, and Tanaka K	Exendin-4 ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury via caveolae and caveolins-3.	Cardiovascular Diabetology	13	132	2014
Eguchi H, Umemura M, Kurotani R, Fukumura H, Sato I, Kim J-H, Hoshino Y, Lee J, Amemiya N, Sato M, Hirata K, Singh DJ, Masuda T, Yamamoto M, Urano T, Yoshida K, Tanigaki K, Yamamoto M, Sato M, Inoue S, Aoki I and Ishikawa Y	A magnetic anti-cancer compound for magnet-guided delivery and magnetic resonance imaging.	Scientific Reports			2015

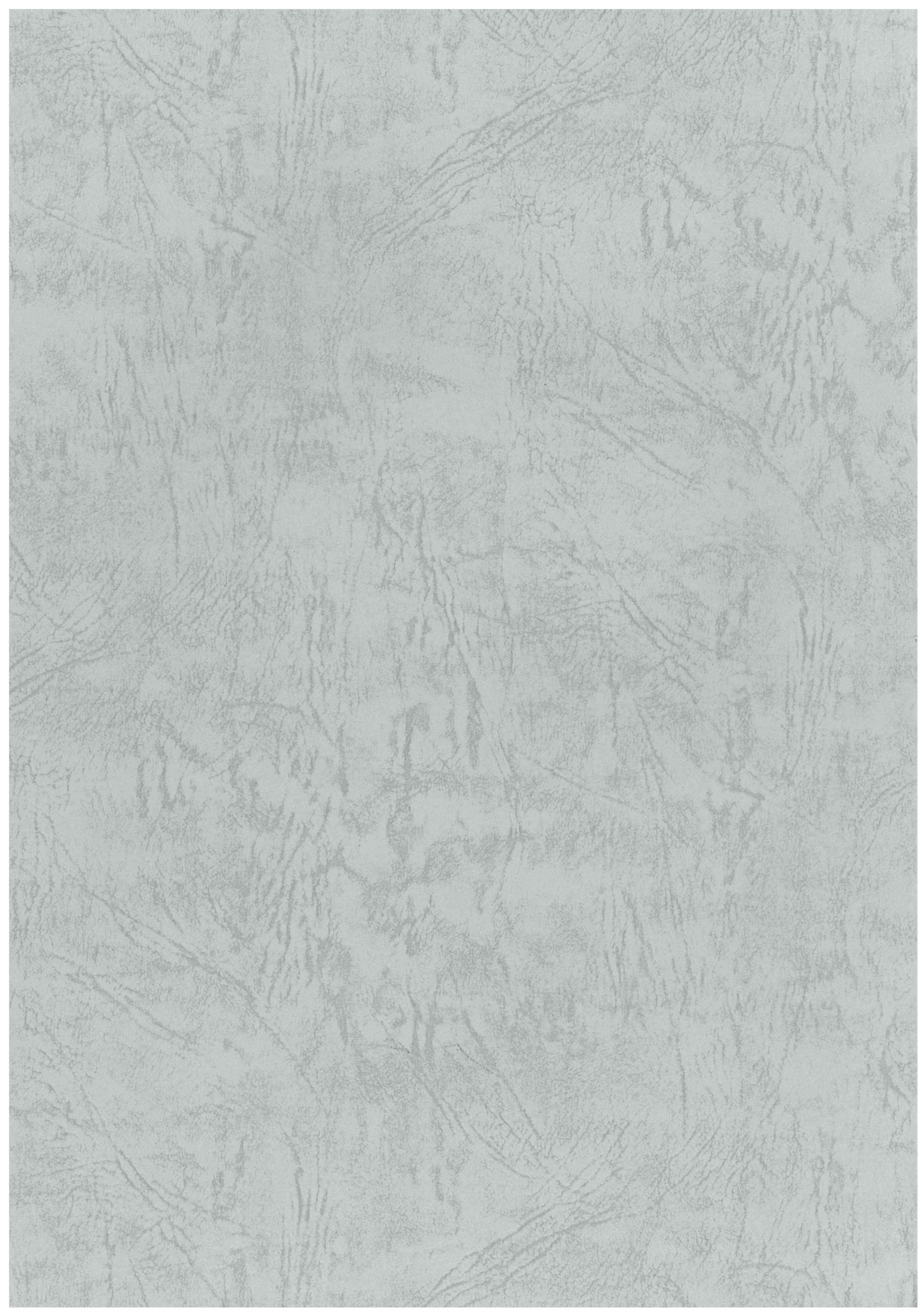
Iida M, Takayama E, Naganawa K, Mitsudo K, Adachi M, Baba J, Fujimoto-Muto M, Motohashi M, Mizuno-Kamiya M, Kawaki H, Kioi M, ichinose M, Sumitomo S, Muramatsu Y, Shikimori M, Tohnai I, Kondoh N	Increase of peripheral blood CD57+ Y-cells in patients with oral squamous cell carcinoma.	Anticancer Res	34	5729-5734	2014
Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, Iwai T, Nakashima H, Oguri S, Kioi M, Hirota M, Koike I, Hata M, Tohnai I	Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: Analysis of therapeutic results in 112 cases.	Radiothera Oncol	111	306-310	2014
Sato I, Umemura M, Mitsudo K, Kioi M, Nakashima H, Iwai T, Feng X, Oda K, Miyajima A, Iwai M, Fujita T, Yokoyama U, Okumura S, Sato M, Eguchi H, Tohnai I, Ishikawa Y	Hyperthermia generated with ferucarbotran (Resovist®) in an alternating magnetic field enhances cisplatin-induced apoptosis of cultured human oral cancer cells.	The Journal of Physiological Sciences	64	177-183	2014
Iwai T, Maegawa J, Matsui Y, Mitsudo K, Tohnai I	Variable oral device for measuring oral lesions.	Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery	66	314-315	2014
Iwai T, Fuwa N, Hirota M, Mitsudo K, Tohnai I	Secure surgical method for catheter placement via the occipital artery to achieve retrograde superselective intra-arterial chemotherapy for advanced oral cancer: Alternative to approach via the superficial temporal artery.	Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery	66	205-207	2014

寺嶋廣美, 大栗隆行, 今田 肇, 藤内 祝, 櫻井英幸, 武田 力, 照沼 裕, 谷川啓史, 近藤元治, 田中良明, 大西武雄	ハイパーサーミア現況調査 (2012) 報告書	Thermal Medicine	30	89-98	2014
Tateishi K, Tateishi U, Nakanowatari S, Ohtake M, Minamimoto R, Suenaga J, Murata H, Kubota K, Inoue T, Kawahara N	62Cu-Diacetyl Bis (N4-methylthiosemicarbazone) PET in human gliomas: Comparative Study with 18F-fluorodeoxyglucose and L-Methyl-11C-Methionine PET.	American Journal of Neuroradiology	35	278-284	2014
Hino-Shishikura A, Tateishi U, Shibata H, Yoneyama T, Nishii T, Torii I, Tateishi K, Ohtake M, Kawahara N, Inoue T	Tumor hypoxia and microscopic diffusion capacity in brain tumors: A comparison of 62Cu-Diacetyl-Bis (N4-Methylthiosemicarbazone) PET/CT and diffusion-weighted MR imaging.	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	41	1419-1427	2014
Tateishi U, Tateishi K, Hino-Shishikura A, Torii I, Inoue T, Kawahara N	Multimodal Approach to Detect Osseous Involvement in Meningioma: Additional Value of (18)F-Fluoride PET/CT for Conventional Imaging.	Radiology	273	521-528	2014
Suenaga J, Tateishi K, Takase H, Kanno H, Kawahara N	Oculomotor Nerve Schwannoma presenting as an Entirely Cystic Homogeneous Mass on Magnetic Resonance Imaging.	Austin Journal of Neurosurgery	1 (3)	5	2014
川原信隆	大孔一頸静脈部病変への到達法	脳神経外科ジャーナル	23	204-211	2014
川原信隆	後頭蓋窩底腫瘍(斜台部腫瘍、大孔部腫瘍、頸静脈孔腫瘍)神経症候群 (第2版)	別冊日本臨床	28	517-521	2014

Nakano R, Edamura K, Nakayama T, Teshima K, Asano K, Narita T, Okabayashi K, Sugiya H	Differentiation of canine bone marrow stromal cells into voltage- and glutamate-responsive neuron-like cells by basic fibroblast growth facto.	Journal of Veterinary Medical Science	77	27-35	2015
Higurashi T, Endo H, Uchiyama T, Uchiyama S, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Takahashi H, Maeda S, Wada K, Natsumeda Y, Hippo Y, Nakajima A, Nakagama H	Conditional knockout of the leptin receptor in the colonic epithelium revealed the local effects of leptin receptor signaling in the progression of colonic tumors in mice.	Carcinogenes is	35(9)	2134-2141	2014
Hirata K, Shinzawa-Itoh K, Yano N, Takemura S, Kato K, Hatanaka M, Muramoto K, Kawahara T, Tsukihara T, Yamashita E, Tono K, Ueno G, Hikima T, Murakami H, Inubushi Y, Yabashi M, Ishikawa T, Yamamoto M, Ogura T, Sugimoto H, Shen JR, Yoshikawa S & Ago H	Determination of damage-free crystal structure of an X-ray-sensitive protein using an XFEL.	Nature Methods	11	734-736	2014
Kumazaki K, Chiba S, Takemoto M, Furukawa A, Nishiyama K, Sugano Y, Mori T, Dohmae E, Hirata K, Nakada-Nakura Y, Maturana AD, Tanaka Y, Mori H, Sugita Y, Arisaka F, Ito K, Ishitani R, Tsukazaki T & Nureki O	Structural basis of Sec-independent membrane protein insertion by YidC.	Nature	509	516-520	2014

Wang J, Yan C, Li Y, Hirata K, Yamamoto M, Yan N and Hu Q	Crystal structure of a bacterial homologue of SWEET transporters.	Cell Research	24	1486-1489	2014
Suga M, Akita F, Hirata K, Ueno G, Murakami H, Nakajima Y, Shimizu T, Yamashita K, Yamamoto M, Hideo Ago & J. R. Shen--	Native structure of photosystem II at 1.95 Å resolution viewed by femtosecond X-ray pulses.	Nature	517	99-103	2015
Hoshino Y, Shimbo Y, Ohtsuka N, Honda K	Self-propagated Lossen rearrangement induced by a catalytic amount of activating agents under mild conditions.	Tetrahedron Lett	56	710-712	2015







201408011A (2/2)

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

磁性抗がん剤を用いた医療機器の開発

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川義弘

平成27(2015)年5月



## [IV]

### 研究成果の刊行物・別冊

獣医学教育モデル・コア・カリキュラム準拠

# 放射線生物学

獣医放射線学教育研究会 編

編集 稲波 修 浅沼武敏 久保喜平 中山智宏  
林 正信 藤田道郎 宮原和郎

獣医学共  
委員会認定

**VIMC**  
An Authority  
Textbook for  
Veterinary Medicine  
Model Core Curricula

近代出版

## 編集・執筆者一覧（五十音順）

## ▼編集

委員長	いづみ すすむ 稲波 修	北海道大学教授
	いづみ すすむ 浅沼 武敏	宮崎大学教授
	くぼ 喜平 久保 喜平	大阪府立大学教授
	なかやま ともひろ 中山 智宏	日本大学教授
	はやし まさのぶ 林 正信	酪農学園大学教授
	ふじた みちお 藤田 道郎	日本獣医生命科学大学教授
	みやばら かずろう 宮原 和郎	帯広畜産大学教授

## ▼執筆者

いづみ すすむ 浅沼 武敏	宮崎大学農学部獣医学科 獣医臨床放射線学研究室
いとう のぶこ 伊藤 伸彦	北里大学名誉教授
いづみ すすむ 稲波 修	北海道大学大学院獣医学研究科 環境獣医科学講座放射線学教室
いづみ すすむ 遠藤 大二	酪農学園大学獣医学群 獣医保健看護学類
くぼ 喜平 久保 喜平	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 獣医放射線学教室
くわばら みさのり 桑原 幹典	北海道大学名誉教授
こんどう たかし 近藤 隆	富山大学大学院医学薬学研究部 放射線基礎医学講座
なかやま ともひろ 中山 智宏	日本大学生物資源科学部獣医学科 獣医放射線学研究室
なつほろ ともひろ 夏堀 雅宏	北里大学獣医学部獣医学科 獣医放射線学研究室
はやし まさのぶ 林 正信	酪農学園大学獣医学群獣医学類 生体機能分野獣医放射線生物学ユニット
ふじた みちお 藤田 道郎	日本獣医生命科学大学獣医学部 臨床獣医学部門治療学分野 I
やすい ひろのぶ 安井 博宣	北海道大学大学院獣医学研究科 環境獣医科学講座放射線学教室
やまだ かずたか 山田 一孝	帯広畜産大学臨床獣医学研究部門
やまもり とる 山盛 徹	北海道大学大学院獣医学研究科 環境獣医科学講座放射線学教室

(2015年1月31日現在)

<b>演習問題</b> .....	93
-------------------	----

## 第4章 放射線治療の基礎 [1, 2.1)~3): 藤田道郎 4)~8): 中山智宏]

(本章はコア・カリキュラムの対象ではない)

<b>1. 腫瘍放射線生物学</b> .....	96
1) がんの生物学 96	
(1) 正常組織と腫瘍組織の細胞動態の相違点 96	
(2) 正常組織と腫瘍組織の放射線感受性 96	
(3) 腫瘍増殖に関与する因子 97	
2) 腫瘍の分類と感受性 98	
(1) 腫瘍の放射線感受性総論 98	
(2) 腫瘍の放射線感受性各論 99	
<b>2. 放射線治療</b> .....	100
1) 原則 100	
2) 治療可能比(TR) 100	
3) 治療の目標 102	
4) 照射方法 102	
(1) 照射前処置(全身麻酔) 102	
(2) 治療計画 103	
(3) 外科手術との併用による放射線照射 103	
5) 分割照射に関与する4R 104	
(1) 修復 104	
(2) 同調 104	
(3) 再増殖 105	
(4) 再酸素化 105	
6) リニアックと常用電圧放射線治療装置を用いた治療 105	
(1) リニアックによる放射線治療 105	
(2) 常用電圧(オルソボルテージ)による放射線治療 106	
7) 強度変調放射線治療, 定位放射線照射 106	
(1) 強度変調放射線治療 107	
(2) 定位放射線照射 107	
8) 放射線治療の増感作用 107	
(1) 放射線増感剤 108	
(2) 温熱療法 108	
◆テレコバルト治療装置, 重粒子線治療装置 109	

<b>演習問題</b> .....	110
-------------------	-----

## 第5章 放射線診断装置 [1: 山田一孝 2~3: 浅沼武敏 4: 夏堀雅宏]

<b>1. X線撮影装置</b> .....	111
1) X線撮影装置の構造 111	
2) X線撮影における画像化の方法 111	
(1) 半価層と1/10価層 112	
(2) 散乱線 113	
(3) コントラスト 113	
(4) グリッド 114	
<b>2. コンピュータ断層撮影(CT)装置</b> .....	115
1) CT装置 115	