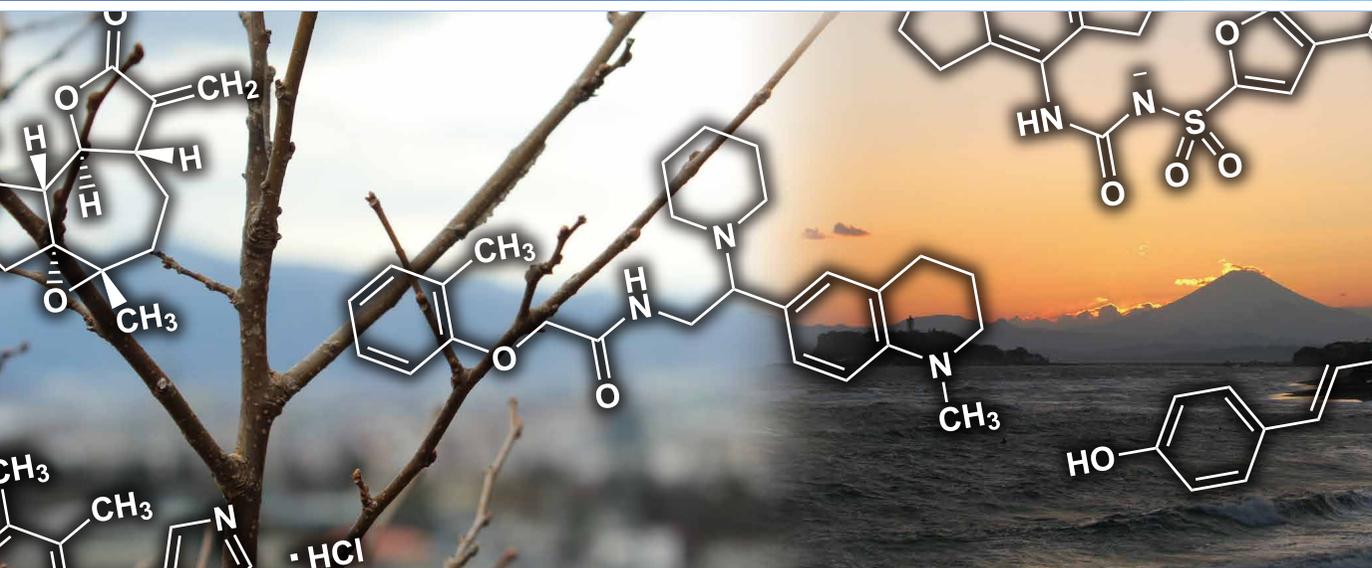


# TCIメール

2023年秋号 | No. 194



## 目次

寄稿論文	2
インフラマソームの制御と阻害剤	
愛媛大学プロテオサイエンスセンター病理学部門	
愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学講座	
増本 純也	
金子 直恵	
化学よもやま話	12
My Familiar Compound Family — 複素環化合物 —	
高知工科大学 理工学群 教授	
西脇 永敏	

## 製品紹介 16

-  脱水素的クロスカップリング反応を触媒するコバルト錯体
-  精密ラジカル重合に有用な有機テルル化合物
-  α2β1型インテグリン阻害剤

## 寄稿論文

## インフラマソームの制御と阻害剤

愛媛大学プロテオサイエンスセンター病理学部門 愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学講座  
増本 純也、金子 直恵

**Keywords:** NLRP3インフラマソーム、IL-1 $\beta$ 、インフラマソーム病、インフラマソーム阻害剤

## はじめに

炎症性サイトカインであるインターロイキン1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$ )は、多様な生理作用によって、生体の恒常性の維持に関わる。一方で、がんや炎症などのさまざまな疾患の病態形成にも重要な役割をもつサイトカインである。IL-1 $\beta$ はNF- $\kappa$ Bなどの転写因子の活性化によるプライミングという過程で前駆体 (不活性型)として産生される。そのため、IL-1 $\beta$ がその機能を発揮するためには、プロセッシング (切断)による活性化という過程が必要である。この活性化に重要な役割を持つタンパク質複合体の総称がインフラマソームである。本稿では、IL-1 $\beta$ の活性化にかかわるインフラマソームの機能について概説し、インフラマソーム関連疾患とインフラマソーム阻害剤に期待される効果について紹介する。

1. IL-1 $\beta$  とその活性化

IL-1 $\beta$ は多様な機能を持つサイトカインで、物理学的、化学的、あるいは生物学的な刺激による細胞傷害に対する組織細胞の適応や除去修復に重要な役割を担う。そのため、生体防御や創傷治癒などの恒常性の維持に重要である<sup>1)</sup>。一方で、過剰な活性化や不適切な活性化は、疾患の発症や進展に有利にはたらく。例えば、動脈硬化巣でマクロファージによって産生され粥状動脈硬化の進展に関わる<sup>2)</sup>。乳がんの微小環境では、腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated macrophages: TAMs)のリクルートや骨髄由来抑制細胞 (Myeloid-derived suppressor cells: MDSC)のリクルートに関わり、腫瘍の進展拡大に寄与する<sup>3)</sup>。このように、IL-1 $\beta$ は生体にとって有用な生理作用を持つ一方で、疾患の進行を助長する負の側面がある。

IL-1 $\beta$ の活性化には2段階のステップが必要である<sup>4)</sup>。第1段階は細胞内への原料となるIL-1 $\beta$ の転写および翻訳である (Step1) (図1)。Step1では、NF- $\kappa$ BがIL-1 $\beta$ 遺伝子を転写することにより、不活性型のIL-1 $\beta$ 前駆体が合成される。IL-1 $\beta$ 前駆体は、適切な位置で切断されることで、活性化型に変換される。この過程をプロセッシングという。IL-1 $\beta$ 前駆体は、エラスターゼ、キマーゼ、グランザイムA、カテプシンG、プロテイナーゼ-3などの好中球プロテアーゼによってもプロセッシングされるが、主な切断酵素はカスパーゼ-1であるため、カスパーゼ-1は別名IL-1 $\beta$ 変換酵素 (Interleukin1 $\beta$ -converting enzyme: ICE)ともいわれる。IL-1 $\beta$ 前駆体はカスパーゼ-1によって、C末端の153アミノ酸残基からなる活性化型のIL-1 $\beta$ として切り出され、細胞外のIL-1

レセプターに結合する<sup>5,6)</sup>。IL-1 $\beta$ の発見後、しばらくカスパーゼ-1の活性化のメカニズムは不明であったが、カスパーゼ-1前駆体とASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain (CARD))というアダプタータンパク質が有するカスパーゼ・リクルートメント・ドメイン (Caspase-recruitment domain: CARD)を介して直接結合し、カスパーゼ-1前駆体が近接することで活性化することが明らかになったことから、これらのタンパク質を含む複合体はインフラマソームといわれる (図1)<sup>7,8)</sup>。

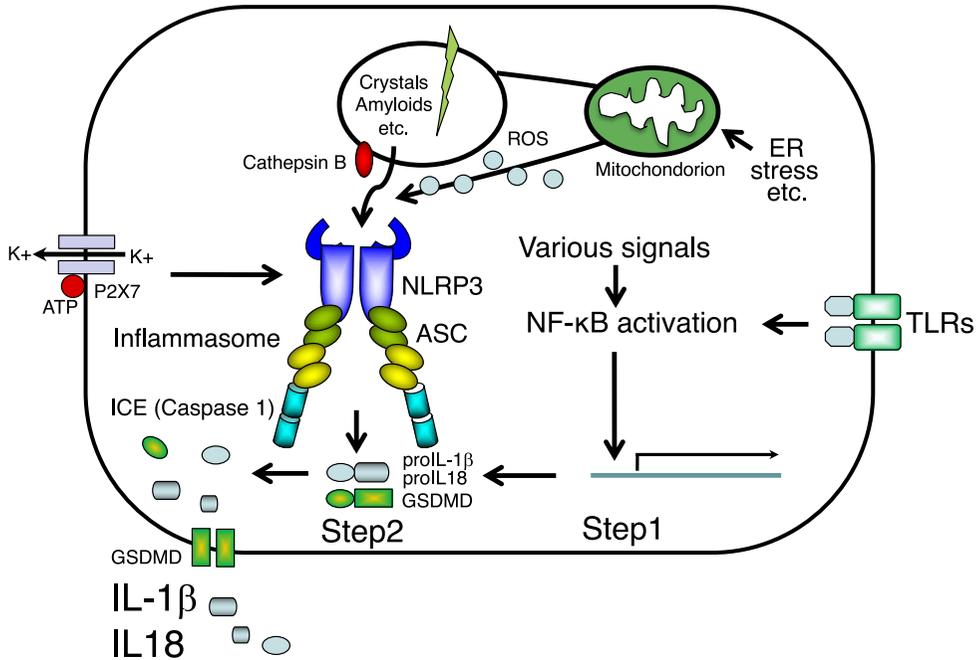


図1. NLRP3インフラマソーム活性化の模式図

## 2. インフラマソーム

インフラマソームは、病原体関連分子パターン (Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)や傷害関連分子パターン (Damage-associated molecular patterns: DAMPs) を認識するパターン認識受容体 (Pattern Recognition Receptor: PRR)などとカスパーゼ-1およびアダプタータンパク質であるASCを含むタンパク質複合体の総称である。よく研究されているインフラマソームは、NLRP3インフラマソームである。NLRP3インフラマソームは、病原体や細胞傷害の結果として起こる細胞内の変化、すなわち、カリウムイオンの細胞外への流出、ミトコンドリア傷害による活性酸素種 (Reactive Oxygen Species: ROS) の産生、リソソーム傷害によるカテプシンBの細胞質への漏出などによって多量体化し、ASC、カスパーゼ-1前駆体と複合体を形成することで、近接によるカスパーゼ-1の自己活性化を促し、IL-1 $\beta$ 前駆体をプロセッシングする。この段階をIL-1 $\beta$ 活性化のStep2という<sup>9,10)</sup>。

NLRP3インフラマソームを活性化する様々なPAMPsが報告されている。細菌やウイルス由来のRNAやDNAなどの核酸、毒素、フラジェリン、ロッドタンパク質、ムラミルジペプチド、M2タンパク質、真菌由来の $\beta$ -グルカン、ハイマンナン、ザイモサン、原虫由来のヘモジンなどで活性化される<sup>11)</sup>。NLRP3を活性化するDAMPsも報告されている。グルコース、 $\beta$ -アミロイド、ヒアルロン酸、ATP、コレステロール結晶、尿酸ナトリウム (MSU)

結晶、ピロリン酸カルシウム二水和物 (CPPD)結晶などがNLRP3インフラマソームを活性化する。また、環境由来のミョウバン、アスベスト、シリカ、合金粒子、紫外線、皮膚刺激物質などもNLRP3インフラマソームを活性化する<sup>11)</sup>。

炎症性カスパーゼであるカスパーゼ-4 (ヒト)、カスパーゼ-5 (ヒト)、カスパーゼ-11 (マウス)によるNLRP3インフラマソーム活性化というノンカノニカル経路も知られている。ノンカノニカル経路では、LPSがそれぞれのカスパーゼのCARDに認識されて、結果としてNLRP3インフラマソームが活性化する。カスパーゼ-1が活性化すると、IL-1 $\beta$ 前駆体を切断とともに、パイロプトーシスという細胞死が誘導される。パイロプトーシスはカスパーゼ-1によるガスダーミンD (Gasdermin D: GSDMD)の切断でGSDMDが重合することでできる細胞膜孔による細胞死である<sup>12-15)</sup>。

### 3. インフラマソームの活性化と疾患

#### 3-1. 自己炎症疾患

NLRP3をコードするCIAS1遺伝子の多様性により、NLRP3のひとつのアミノ酸が異なると、インフラマソームが活性化しやすくなり、クリオピリン関連周期性症候群 (CAPS)の原因となる。CAPSは、MLRP3の発見以前に、症状の違いによって、家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS)、Muckle-Wells症候群 (MWS)、新生児発症多臓器自己炎症性疾患 (NOMID)/慢性小児神経・皮膚・関節炎症候群 (CINCA)の疾患名が統一された呼称である。無刺激あるいは少量のDAMPsやPAMPsでIL-1 $\beta$ の分泌が増加する<sup>16-21)</sup>。

最も多い自己炎症性疾患は家族性地中海熱 (FMF)である。FMFは常染色体潜性遺伝であるが、変異PyrinをコードするMEFV遺伝子の多様性により、ピリン・インフラマソームが活性化しやすい特徴を持つ<sup>22)</sup>。IL-1 $\beta$ の分泌亢進を特徴とする自己炎症性疾患には、他にもNLRP12自己炎症症候群、高IgD症候群 (HIDS)/メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD)などの自己炎症性疾患群がある<sup>23,24)</sup>。

#### 3-2. メタボリック症候群

NLRP3インフラマソームは、高濃度の遊離脂肪酸とグルコースに慢性的に曝されることで誘発される低グレードの不顕性炎症にも関与しており、肥満の2型糖尿病患者において、 $\beta$ 細胞のアポトーシス増加とインスリン抵抗性を引き起こすことが報告されている<sup>25-27)</sup>。インスリンの産生時に副次的に産生される膵島アミロイドポリペプチドオリゴマーは、生体内でNLRP3インフラマソームを活性化した<sup>28,29)</sup>。高濃度のグルコースは、細胞内のNF- $\kappa$ BとIL-1前駆体を活性化する<sup>25)</sup>。アミロイド $\beta$ は、アルツハイマー病 (FAD)患者のグリア細胞におけるアミロイド $\beta$ の貪食と、それに続くリソソーム損傷とカテプシンBの放出を含むプロセスにおいて、NLRP3インフラマソームを介してIL-1 $\beta$ を誘導することができる<sup>30)</sup>。われわれの研究室では、コムギ無細胞合成系による無細胞系においてアミロイド生成ペプチドとNLRP3が直接相互作用することで、NLRP3インフラマソームの形成が促進される可能性を示した<sup>31)</sup>。生体内で結晶化する物質もNLRP3インフラマソームを活性化する。例えば、前述のコレステリン結晶は粥状動脈硬化症の原因となり、尿酸ナトリウム結晶は痛風の原因となる<sup>32)</sup>。以上の疾患はいずれもインフラマソームが活性化されることから、インフラマソーム病と呼ばれることもある<sup>33)</sup>。

#### 3-3. 慢性炎症と悪性腫瘍

慢性的な炎症状態は、がんを発症するリスクを増加させる<sup>34)</sup>。ヒトの乳がんでは、IL-1 $\beta$ の高発現は、腫瘍の浸潤性と腫瘍の悪性度と関連している<sup>35)</sup>。ヒト乳がん組織におけるIL-1 $\beta$ 、およびそれらの受容体の発現は、細胞集団の活性化をもたらす、がん微小環境における血管新生、腫瘍増殖、腫瘍浸潤に寄与する<sup>36)</sup>。したがって、がんの進展にとってのインフラマソームの活性化は重要な治療標的となると考えられる。

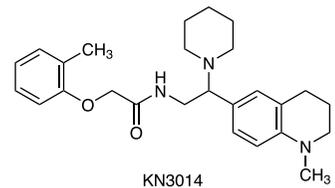
## 4. IL-18とその活性化

IL-18は、IL-1ファミリーサイトカインのひとつで、IL-1 $\beta$ と同様に主としてカスパーゼ-1によってプロセシングを受ける。IL-1 $\beta$ 関連疾患の病因を考えると、IL-18が関与している可能性がある<sup>37)</sup>。IL-18はもともとインターフェロン誘導因子として同定された<sup>38)</sup>。IL-18はIL-1 $\beta$ と最も構造的に関連している。IL-18は、24 kDaの不活性化前駆体として合成されるが、インフラマソームの形成によるカスパーゼ-1の活性化によって切断され、生物学的に活性な17 kDaの成熟型になる<sup>39,40)</sup>。IL-1 $\beta$ は1 pg/mL以下で生物学的に活性であるが、IL-18の場合、生体内での活性化には10-20 ng/mL、時にはそれ以上の濃度を必要とする<sup>41,42)</sup>。

## 5. インフラマソーム阻害剤

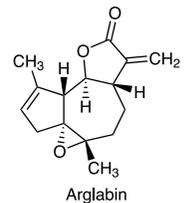
### 5-1. KN3014

KN3014: *N*-(2-(1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethyl)-2-(*o*-tolylloxy)acetamide (C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)は、分子量422のピペリジン環を有する低分子化合物である。コムギ無細胞合成されたタンパク質同士の試験管内の相互作用阻害スクリーニングによって、NLRP3とASCのPYDドメイン同士の相互作用を直接阻害する化合物のなかから選定された。AIM2とASCのPYDドメイン同士の相互作用も阻害することから、ASCのPYDドメインに親和性がある化合物と推察された<sup>43)</sup>。KN3014はMuckle-Wells症候群患者由来の末梢血単核球からの自己炎症によるIL-1 $\beta$ の分泌を50  $\mu$ Mの濃度で完全に阻害した。KN3014は有効濃度で細胞毒性を示さず、Nod2依存性のNF- $\kappa$ Bの活性化を阻害せず、TNF $\alpha$ の産生を阻害しなかったことからプライミングには作用しない<sup>43)</sup>。



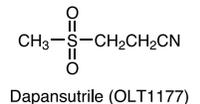
### 5-2. Arglabin

Arglabinは生薬である蓬葉 *Artemisia glabella* から抽出されたセスキテルペン $\gamma$ -ラクトンである。マウス腹腔マクロファージをLPS (10 ng/mL)で2時間前処理し、Arglabin (50 nmol/L)の有無で1時間インキュベートしたのち、コレステロール結晶 (1 mg/mL)を全サンプルに添加し、6時間培養後、全細胞溶解液のNLRP3、IL-1 $\beta$ 前駆体、カスパーゼ-1前駆体、および活性型カスパーゼ-1の発現を解析したところ、IL-1 $\beta$ 前駆体の量に変化はなく、カスパーゼ-1前駆体からの活性型カスパーゼ-1の活性化が抑制されたことから、Step2を特異的に抑制する阻害剤である<sup>44)</sup>。



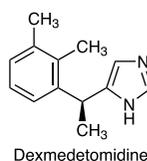
### 5-3. Dapansutrile (OLT1177)

Dapansutrileは経口投与可能なスルホニル化合物である。IL-1 $\beta$ とIL-18の放出を抑制し、TNF $\alpha$ には影響しないことから、Step1には影響せず、Step2を阻害する化合物である。Dapansutrileは、マウスマクロファージ細胞株J774A.1をLPS (1 $\mu$ g/mL)で4時間刺激し、10  $\mu$ MのNigericinあるいは5 mMのATPで刺激後のIL-1 $\beta$ 放出を抑制した。この時、nlrp3、asc、カスパーゼ-1、il1b、il18の遺伝子のmRNAレベルには有意差がないため、NLRP3インフラマソーム形成のプライミング(Step1)には影響しない<sup>45)</sup>。



## 5-4. Dexmedetomidine

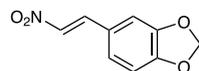
Dexmedetomidineは、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストである。肺の高濃度酸素状態による肺実質中のIL-1 $\beta$ と肺胞洗浄液中のIL-1 $\beta$ を減少させる効果がある。マウスマクロファージ細胞株であるRAW 264.7 cells を100 ng/mLのLPSを含む培地で1時間培養し、1 nMのDexmedetomidineで1時間、5 mMのATPで1時間培養したとき、培養液中へのIL-1 $\beta$ 放出が抑制された。同時にNLRP3、IL-1 $\beta$ 前駆体、カスパーゼ-1前駆体の発現が抑制されたことから、インフラマソームに対する直接的阻害によるIL-1 $\beta$ の放出抑制ではなく、IL-1 $\beta$ の産生過程であるプライミング(Step1)を阻害すると考えられる<sup>46)</sup>。



Dexmedetomidine

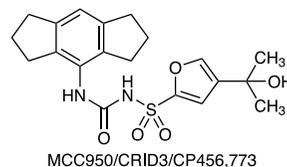
## 5-5. 3,4-Methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyrene (MNS)

3,4-Methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyrene (MNS)は、チロシンキナーゼ阻害活性を持つ $\beta$ -ニトロスチレン誘導体である。マウス骨髄由来マクロファージをLPS (100 ng/mL)で4時間プライミングし、15分間0.5-10  $\mu$ Mの範囲のMNSで処理し、ATP (5 mM)で30分間インキュベートした時の培養上清へのIL-1 $\beta$ 放出を容量依存的に抑制する。この時、Step1の指標であるTNF $\alpha$ 産生に影響しないことから、MNSはStep2のみを阻害する(図1)。MNSはNLRP3に直接作用し、ATPase活性を抑制することで、NLRP3インフラマソームの多量体化(Step2)を阻害する<sup>47)</sup>。

3,4-Methylenedioxy- $\beta$ -nitrostyrene (MNS)

## 5-6. MCC950/CRID3/CP456,773

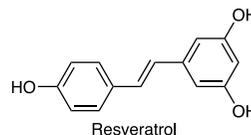
MCC950はスルホンアミド系抗菌薬であるサルファ剤から派生した糖尿病治療薬であるジアリルスルフォニルウレアがIL-1 $\beta$ 前駆体のプロセッシング(Step2)を阻害することから、MCC950はそれらの化合物のなかから選定された<sup>48,49)</sup>。初期の検討では、マウス骨髄由来マクロファージを10 ng/mLのLPS、あるいはヒト末梢血単球由来マクロファージを1  $\mu$ g/mLのLPSで3時間プライミングしたのち5 mMのATPを30分あるいは10  $\mu$ MのNigericinを1時間作用させることで放出されるIL-1 $\beta$ を0.01-10  $\mu$ Mの範囲で容量依存的に抑制した。この時MCC950はTNF $\alpha$ 産生に影響を与えないことから、Step2のみを阻害する<sup>50)</sup>。その後の研究からNLRP3のATP結合部位に影響してNLRP3インフラマソームの多量体形成(Step2)を阻害することが示されている<sup>51)</sup>。



MCC950/CRID3/CP456,773

## 5-7. Resveratrol

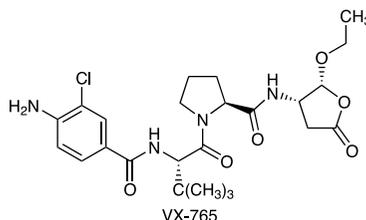
Resveratrolは、ブドウの果皮に含まれるポリフェノールである<sup>52)</sup>。間葉系幹細胞(MSC)を放射線照射の1時間前に200  $\mu$ MのResveratrolで前処理すると、4 Gyの放射線照射によって誘導されるNLRP3とIL-1 $\beta$ の発現が低下したことからインフラマソームの阻害効果は、Step1の阻害に依存していると考えられる<sup>53)</sup>。



Resveratrol

## 5-8. VX-765

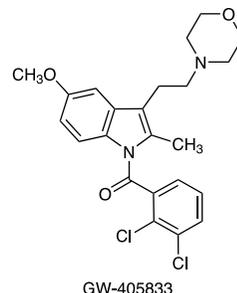
VX-765は代謝されてVRT-043198に変化するプロドラッグで、経口投与可能なカスパーゼ-1の競合阻害剤である。FCASの患者由来PBMCをLPS (0.01-10 ng/mL)と培養した時、いずれも10  $\mu$ MのVX-765で培養上清中のIL-1 $\beta$ の濃度が低下した<sup>54)</sup>。



VX-765

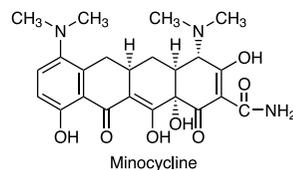
## 5-9. GW-405833

GW-405833は大麻の主成分であるテトラヒドロカンナビオールを受容体であるCannabinoid (CB)受容体2 (CB2)のアゴニストである<sup>55)</sup>。ATP受容体であるP2X7 Receptor に作用してNLRP3 インフラマソームの作用を抑制する<sup>56)</sup>。



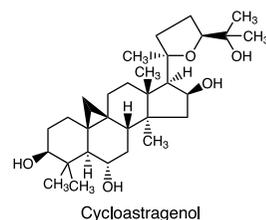
## 5-10. Minocycline

Minocyclineはテトラサイクリン系抗生物質として知られている。マウスマイクログリア細胞株であるBV2を使った培養実験で、酸素グルコース欠乏後/再酸素化モデルでのIL-1 $\beta$ とIL-18の産生を0.01  $\mu$ Mから100  $\mu$ Mの範囲で容量依存的に抑制した。この時、同時にTNF $\alpha$ とIL-6の産生も抑制していることから、IL-1 $\beta$ の産生抑制は、インフラマソームに対する直接的な阻害によるIL-1 $\beta$ の放出抑制ではなく、IL-1 $\beta$ の産生過程であるプライミング (Step1)に対する阻害効果と考えられる<sup>57)</sup>。



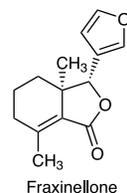
## 5-11. Cycloastragenol

Cycloastragenolは、配当体であるAstragaloside IVが加水分解されて生じるアグリコンである。細胞をパルミチン酸で刺激するとERストレスが生じ、ROSが産生される。CycloastragenolはROSの産生を容量依存的に抑制した<sup>58)</sup>。



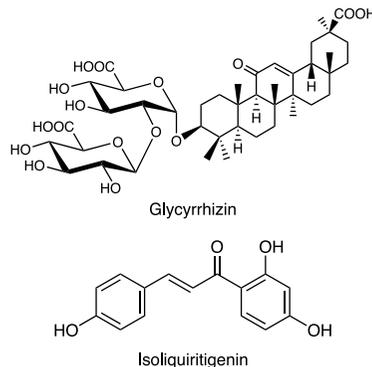
## 5-12. Fraxinellone

フラキシネロンは、マクロファージ細胞株RAW264.7においてNF- $\kappa$ Bを阻害する<sup>59)</sup>。THP-1由来マクロファージからのLPS (500 ng/mL)誘導のIL-1 $\beta$ 産生10-30  $\mu$ Mの範囲で容量依存的に抑制した。同時にIL-6とTNFの産生も抑制していることから、Step1の阻害効果と考えられるが、イムノプロットの検討では、インフラマソーム構成分子であるNLRP3、ASC、カスパーゼ-1の発現量に影響せずにカスパーゼ-1の切断が阻害されることから、インフラマソームに対する直接作用もあると考えられる<sup>60)</sup>。



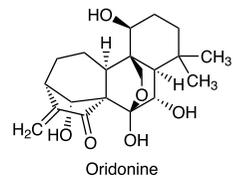
## 5-13. GlycyrrhizinとIsoliquiritigenin

GlycyrrhizinとIsoliquiritigeninはいずれも生薬である甘草Glycyrrhizaeの主成分で、甘草湯や芍薬甘草湯などの漢方薬の処方に多く含まれる。いずれも、マウス骨髄由来マクロファージをLPS (1  $\mu$ g/mL)と1-10  $\mu$ MのIsoliquiritigenin, 0.1-1 mMのGlycyrrhizinで3時間培養し、PBSで洗浄したのちに、同濃度のIsoliquiritigeninあるいはGlycyrrhizinで30分間処理したのち、ATP (2 mM)で40分間刺激したとき、proIL-1 $\beta$ は産生されず、培養上清中に産生されたIL-1 $\beta$ の分泌を濃度依存的に抑制した。あらかじめLPS (200 ng/mL)で3時間刺激したのち、GlycyrrhizinとIsoliquiritigeninで30分刺激し、ATPとLPSで刺激した時には、proIL-1 $\beta$ の存在下で、培養上清中にIL-1 $\beta$ は産生されなかったことから、GlycyrrhizinとIsoliquiritigeninはStep1とStep2のどちらにも抑制効果があると考えられる<sup>61)</sup>。



## 5-14. Oridonine

Oridonineは、生薬である山薄荷の主成分で、加味逍遙散や防風通聖散などの漢方薬の処方によく含まれる。Oridonineは、マウスの骨髄由来マクロファージをLPS (50 ng/mL)で3時間プライミングし、0.5-2  $\mu$ M のOridonineを30分作用させたのち、NLRP3を活性化するNigericinを作用させると、カスパーゼの切断、IL-1 $\beta$ の放出およびパイロプトーシスが容量依存的に抑制された。ヒト末梢血でも同様の作用を持っている。OridonineはNLRP3のNODドメインに結合し、NLRP3とNEK7の結合を阻害して、NLRP3インフラマソームを抑制する<sup>62)</sup>。



## まとめ

インフラマソームの活性化と疾患について概説し、代表的な阻害剤を紹介した。実際のインフラマソームの活性化制御はより複雑で、疾患の病態はさらに複雑であると考えられるが、阻害剤の種類が多いほど、臨床応用の可能性も広がると考えられる。本稿がインフラマソーム研究とその関連疾患の治療剤開発の一助になれば幸いである。

## 謝辞

本研究はJSPS科研費17H00599、18H00464、20H03719、23H02944の助成を受けたものです。また、「AMED生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS)」(ライブラリー提供:東京大学創薬機構 小島宏建先生)の支援に感謝いたします。

## 参考文献

- 1) N. Kaneko, M. Kurata, T. Yamamoto, S. Morikawa, J. Masumoto, *Inflamm. Regen.* **2019**, *39*, 12.
- 2) B. Z. Shao, H. Y. Xu, Y. C. Zhao, X. R. Zheng, F. Wang, G. R. Zhao, *Inflammation* **2023**, *46*, 35.
- 3) B. Guo, S. Fu, J. Zhang, B. Liu, Z. Li, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 36107.
- 4) C. Eder, *Immunobiology* **2009**, *214*, 543.
- 5) C. J. March, B. Mosley, A. Larsen, D. P. Cerretti, G. Braedt, V. Price, S. Gillis, C. S. Henney, S. R. Kronheim, K. Grabstein, P. J. Conlon, T. P. Hopp, D. Cosman, *Nature* **1985**, *315*, 641.
- 6) M. G. Netea, F. L. van de Veerdonk, J. W. van der Meer, C. A. Dinarello, L. A. Joosten, *Annu. Rev. Immunol.* **2015**, *33*, 49.
- 7) S. M. Srinivasula, J. L. Poyet, M. Razmara, P. Datta, Z. Zhang, E. S. Alnemri, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 21119.
- 8) F. Martinon, K. Burns, J. Tschopp, *Mol. Cell.* **2002**, *10*, 417.
- 9) E. Latz, T. S. Xiao, A. Stutz, *Nat. Rev. Immunol.* **2013**, *13*, 397.
- 10) M. Lamkanfi, V. M. Dixit, *Cell* **2014**, *157*, 1013.
- 11) B. K. Davis, H. Wen, J. P. Ting, *Annu. Rev. Immunol.* **2011**, *29*, 707.
- 12) N. Kayagaki, M. T. Wong, I. B. Stowe, S. R. Ramani, L. C. Gonzalez, S. Akashi-Takamura, K. Miyake, J. Zhang, W. P. Lee, A. Muszyński, L. S. Forsberg, R. W. Carlson, V. M. Dixit, *Science* **2013**, *341*, 1246.



- 39) Y. Gu, K. Kuida, H. Tsutsui, G. Ku, K. Hsiao, M. A. Fleming, N. Hayashi, K. Higashino, H. Okamura, K. Nakanishi, M. Kurimoto, T. Tanimoto, R. A. Flavell, V. Sato, M. W. Harding, D. J. Livingston, M. S. Su, *Science* **1997**, 275, 206.
- 40) T. Ghayur, S. Banerjee, M. Hugunin, D. Butler, L. Herzog, A. Carter, L. Quintal, L. Sekut, R. Talanian, M. Paskind, W. Wong, R. Kamen, D. Tracey, H. Allen, *Nature* **1997**, 386, 619.
- 41) J. C. Morel, C. C. Park, J. M. Woods, A. E. Koch, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 37069.
- 42) J. K. Lee, S. H. Kim, E. C. Lewis, T. Azam, L. L. Reznikov, C. A. Dinarello, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 8815.
- 43) N. Kaneko, M. Kurata, T. Yamamoto, T. Shigemuri, K. Agematsu, T. Yamazaki, H. Takeda, T. Sawasaki, T. Koga, A. Kawakami, A. Yachie, K. Migita, K. I. Yoshiura, T. Urano, J. Masumoto, *Sci. Rep.* **2020**, 10, 13562.
- 44) A. Abderrazak, D. Couchie, D. F. D. Mahmood, R. Elhage, C. Vindis, M. Laffargue, V. Matéo, B. Büchele, M. R. Ayala, M. E. Gaafary, T. Syrovets, M. N. Slimane, B. Friguet, T. Fulop, T. Simmet, K. E. Hadri, M. Rouis, *Circulation* **2015**, 131, 1061.
- 45) C. Marchetti, B. Swartzwelter, F. Gamboni, C. P. Neff, K. Richter, T. Azam, S. Carta, I. Tengesdal, T. Nemkov, A. D'Alessandro, C. Henry, G. S. Jones, S. A. Goodrich, J. P. St Laurent, T. M. Jones, C. L. Scribner, R. B. Barrow, R. D. Altman, D. B. Skouras, M. Gattorno, V. Grau, S. Janciauskiene, A. Rubartelli, L. A. B. Joosten, C. A. Dinarello, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2018**, 115, E1530.
- 46) Q. Zhang, D. Wu, Y. Yang, T. Liu, H. Liu, *Cell Physiol. Biochem.* **2017**, 42, 1907.
- 47) Y. He, S. Varadarajan, R. Muñoz-Planillo, A. Burberry, Y. Nakamura, G. Núñez, *J. Biol. Chem.* **2014**, 289, 1142.
- 48) D. G. Perregaux, P. McNiff, R. Laliberte, N. Hawryluk, H. Peurano, E. Stam, J. Eggler, R. Griffiths, M. A. Dombroski, C. A. Gabel, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 299, 187.
- 49) R. C. Coll, A. Robertson, M. Butler, M. Cooper, L. A. J. O'Neill, *PLoS One* **2011**, 6, e29539.
- 50) R. C. Coll, A. A. B. Robertson, J. J. Chae, S. C. Higgins, R. M. Planillo, M. C. Inserra, I. Vetter, L. S. Dungan, B. G. Monks, A. Stutz, D. E. Croker, M. S. Butler, M. Haneklaus, C. E. Sutton, G. Núñez, E. Latz, D. L. Kastner, K. H. G. Mills, S. L. Masters, K. Schroder, M. A. Cooper, L. A. J. O'Neill, *Nat. Med.* **2015**, 21, 248.
- 51) U. Ohto, Y. Kamitsukasa, H. Ishida, Z. Zhang, K. Murakami, C. Hiram, S. Maekawa, T. Shimizu, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2022**, 119, e2121353119.
- 52) R. Nakata, S. Takahashi, H. Inoue, *Biol. Pharm. Bull.* **2012**, 35, 273.
- 53) Y. Fu, Y. Wang, L. Du, C. Xu, J. Cao, T. Fan, J. Liu, X. Su, S. Fan, Q. Liu, F. Fan, *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 14105.
- 54) J. H. Stack, K. Beaumont, P. D. Larsen, K. S. Straley, G. W. Henkel, J. C. R. Randle, H. M. Hoffman, *J. Immunol.* **2005**, 175, 2630.
- 55) K. J. Valenzano, L. Tafesse, G. Lee, J. E. Harrison, J. M. Boulet, S. L. Gottshall, L. Mark, M. S. Pearson, W. Miller, S. Shan, L. Rabiadi, Y. Rotshteyn, S. M. Chaffer, P. I. Turchin, D. A. Elsemore, M. Toth, L. Koetzner, G. T. Whiteside, *Neuropharmacology* **2005**, 48, 658.
- 56) C. Liu, H. Ma, A. L. Slitt, N. P. Seeram, *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 2025.
- 57) Y. Lu, G. Xiao, W. Luo, *Neuroimmunomodulation* **2016**, 23, 230.
- 58) Y. Zhao, Q. Li, W. Zhao, J. Li, Y. Sun, K. Liu, B. Liu, N. Zhang, *J. Ethnopharmacol.* **2015**, 169, 210.
- 59) J. H. Kim, Y. M. Park, J. S. Shin, S. J. Park, J. H. Choi, H. J. Jung, H. J. Park, K. T. Lee, *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, 32, 1062.
- 60) X. F. Wu, Z. J. Ouyang, L. L. Feng, G. Chen, W. J. Guo, Y. Shen, X. D. Wu, Y. Sun, Q. Xu, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2014**, 281, 146.
- 61) H. Honda, Y. Nagai, T. Matsunaga, N. Okamoto, Y. Watanabe, K. Tsuneyama, H. Hayashi, I. Fujii, M. Ikutani, Y. Hirai, A. Muraguchi, K. Takatsu, *J. Leukoc. Biol.* **2014**, 96, 1087.
- 62) H. He, H. Jiang, Y. Chen, J. Ye, A. Wang, C. Wang, Q. Liu, G. Liang, X. Deng, W. Jiang, R. Zhou, *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2550.

## 執筆者紹介



## 増本 純也

愛媛大学 プロテオサイエンスセンター 病理学部門 教授

1986.4-1990.3	富山医科薬科大学薬学部薬科学科卒
1990.4-1996.3	信州大学医学部医学科卒
1996.4-1999.12	信州大学大学院医学系研究科修了
2000.1-2001.3	信州大学医学部非常勤研究員
2001.4-2001.12	信州大学医学部附属病院臨床検査部医員
2002.1-2004.3	ミシガン大学医学部病理学リサーチ・フェロー
2004.4-2005.3	信州大学医学部附属病院臨床検査部医員
2005.4-2007.3	信州大学医学部病理組織学助手
2007.4-2007.5	信州大学医学部病理組織学助教
2007.5-2012.1	信州大学医学部病理組織学/医学系研究科分子病理学講師
2012.1-現在	愛媛大学大学院医学系研究科/プロテオサイエンスセンター教授

## 金子 直恵

愛媛大学大学院 医学系研究科 解析病理学講座 技術専門職員

2004.4-2008.3	広島大学生物生産学部生物生産学科卒
2008.4-2010.3	広島大学大学院生物圏科学研究科生物機能開発学専攻修了
2013.10-現在	愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学講座(技術員-技術専門職員)

## 関連製品

KN3014	10mg 5,000円	50mg 20,000円	K0077
Arglabin		5mg 41,100円	A3449
Dapansutril	100mg 17,000円	1g 90,500円	D5955
Dexmedetomidine Hydrochloride	20mg 9,200円	100mg 29,500円	D5062
MNS	100mg 7,100円	500mg 25,000円	M3390
MCC950 Sodium Salt		10mg 19,200円	M3396
Resveratrol	1g 3,500円	5g 10,300円	R0071
VX-765		25g 30,800円	V0176
GW-405833		10mg 12,900円	V0176
Minocycline Hydrochloride		10mg 17,500円	G0600
Cycloastragenol	1g 15,800円	5g 53,700円	M2288
Astragaloside IV	25mg 7,600円	100mg 22,700円	C3469
Fraxinellone	250mg 25,700円	1g 77,000円	A3305
Glycyrrhizin	10mg 12,500円	50mg 43,800円	F1187
Isoliquiritigenin	1g 2,300円	25g 14,000円	G0150
Oridonine	100mg 4,200円	1g 22,500円	I0822
		50mg 16,900円	O0387

## 化学よもやま話

## My Familiar Compound Family

— 複素環化合物 —

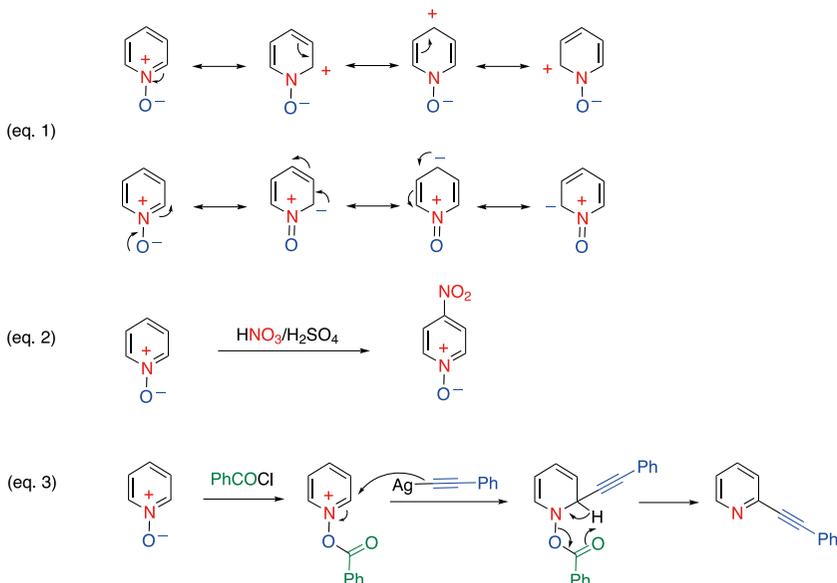
高知工科大学 理工学群 教授 西脇 永敏

複素環化合物は有機化合物の3分の1を占める割に、教科書での扱いは軽い。また、複素環化学と聞くだけで「難しそう」と感じる人が多い。私にしてみれば、ベンゼンの化学の方が取っ掛かりがなく、難しく感じてしまうのだが……。複素環化学が難しく感じる理由は2つあると思われる。1つは、歴史が古いために脂肪酸の分野と同様、慣用名が広く使われていることであろう。化合物名を聞いても、構造が思い浮かべられなければ分からないのは当然である。もう1つは、環のサイズ、ヘテロ原子の種類、位置、数が異なれば、全く異なった挙動を示すことである。

若い頃、台湾で開催された複素環化学の国際会議に出席したことがある。同じ漢字の国なので、同じ表現だろうと思っていると、看板には「雑環化学」と書かれて違和感を覚えたことがある。「雑誌」「雑巾」「雑菌」「煩雑」など「雑」という文字は良い意味に使われることは少ないからである。しかし、よくよく考えてみると、雑多な複素環化学を表すのに、こちらの表現の方がむしろ相応しいのではないかと思うようになった。この分野は「雑」な性格の私に合っていたのか、ずっとこの分野に携わることになった。

## 二面性

雛鳥の刷り込みと同様、最初のテーマで扱ったピリジン *N*-オキシドが記された論文を見ると、今でも目を引かれてしまう。私は、カルボニル基やニトロ基が二面性をもっているために魅力を感じるが、その原点はピリジン *N*-オキシドにあるかもしれない。

Scheme 1. ピリジン *N*-オキシドと求電子剤、求核剤との反応

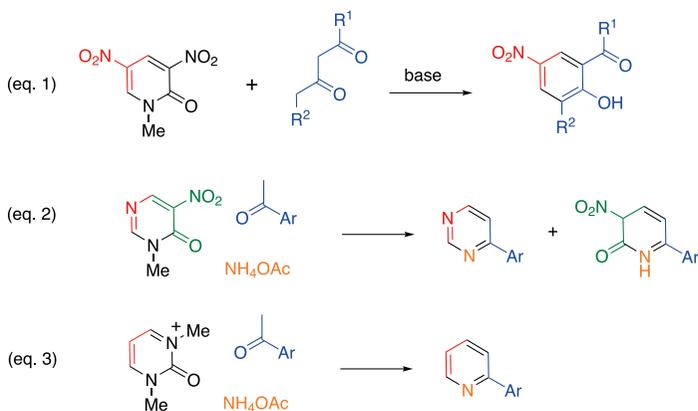
共鳴構造式から分かるように、環窒素のプラスの電荷のために、環炭素は電子不足になっている。その一方で、酸素からの逆供与のために環炭素上にマイナス電荷が現れる共鳴構造式も描くことができる (Scheme 1, eq. 1)。すなわち、求核剤とも求電子剤とも反応することができ、相手によって立場を変える化合物である。ピリジンのニトロ化は大変で、厳しい条件を用いても低収率でしか進行しないのに対して、*N*-オキシドに変換すると穏和な条件下でもニトロ化が進行するのはこの逆供与のお陰である (eq. 2)。一方、*O*-アシル化した *N*-オキシドはピリジン以上に求電子性が高くなり、求核剤と容易に反応するだけでなく芳香族化も進行するために、置換ピリジンを容易に与える (eq. 3)<sup>1</sup>。

## 求核的環変換反応

私が最初に助手として採用された研究室では、伝統的にジニトロピリドンを用いた求核的な環変換反応 (Scheme 2, eq. 1)<sup>2</sup> を展開していた。私がいただいたテーマはそのアザ類縁体であるニトロピリミジノンを用いた環変換反応であった。ニトロ基が環窒素になっただけと安易に考えていたが、その違いは意外に大きく、なかなか良好な結果に辿り着くことができずにいた。その原因を探っていると、窒素源として用いていたアンモニアによって基質が分解していることを突き止めた。「それならば」と、求核性の低い酢酸アンモニウムを用いたところ、収率を大幅に向上させることに成功した (eq. 2)<sup>3</sup>。しかも従来では見られなかった反応様式で進行する環変換を新たに見出すというおまけ付きであった。

この反応が進行することを見出した頃、ニトロ基で環を電子不足にしなくても環窒素をオニウムにすれば、同様の反応が進行するのではないかと考えた。しかし、誰に話すこともなく、実際に試すこともなく、そのまま時間が過ぎていった。数年後のある日、雑誌をめくっていると、ある企業の広告に当時考えていた反応がそのまま掲載されていた。アイデアが盗まれた訳でもなんでもないが、(自分に対して) 悔しい思いをしたことは鮮明に覚えている。

教訓 「行動せずに後悔するよりは、行動して後悔をした方が良い」



Scheme 2. 環変換反応による複素環化合物の合成



## 参考文献

1. N. Nishiwaki, S. Minakata, M. Komatsu, Y. Ohshiro, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 773.
2. S. T. Le, H. Asahara, N. Nishiwaki, *Molecules* **2021**, *26*, 639.
3. N. Nishiwaki, T. Adachi, K. Matsuo, H.-P. Wang, T. Matsunaga, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 27.
4. S. Hirai, Y. Horikawa, H. Asahara, N. Nishiwaki, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2390.
5. A. I. Reza, K. Iwai, N. Nishiwaki, *Chem. Rec.* **2022**, *22*, e202200099.
6. M. Arita, S. Yokoyama, H. Asahara, N. Nishiwaki, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 466.

西脇研究室のホームページでは「新・教科書にない実験マニュアル」にて、実験に関するエピソードを公開しています (<http://www.env.kochi-tech.ac.jp/naga/manual/index.html>)。現在 300 を超えるエピソードが公開されています。ぜひご覧下さい。

## 執筆者紹介



### 西脇 永敏

1991年 大阪大学大学院工学研究科応用精密化学専攻博士後期課程修了、  
 同年 大阪教育大学教育学部助手、  
 2001年 同准教授、  
 2000-01年 デンマークオーフス大学博士研究員、  
 2008年 阿南工業高等専門学校准教授、  
 2009年 高知工科大学環境理工学群准教授、  
 2011年 高知工科大学環境理工学群教授、  
 2023年より現職（学群名称変更）

## 製品紹介

### 脱水素的クロスカップリング反応を触媒するコバルト錯体



**Chlorobis(dimethylglyoximate)[4-(dimethylamino)pyridine]cobalt(III)**  
 (= Co(dmgH)<sub>2</sub>(DMAP)Cl) **(1)**

製品コード: **C3711**

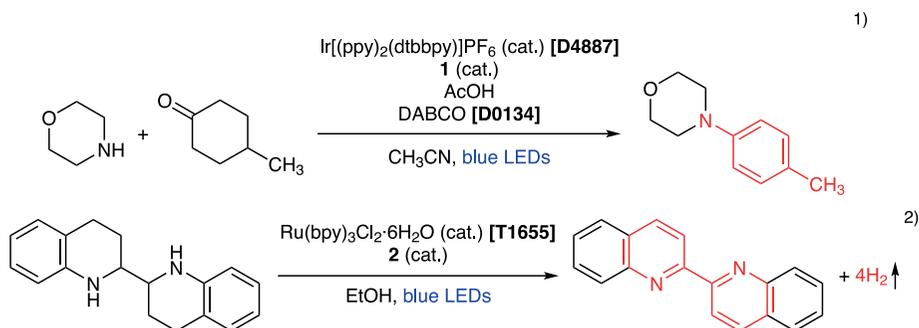
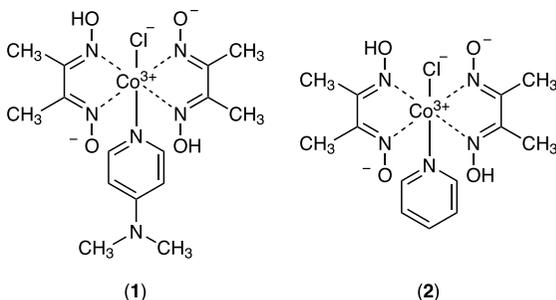
**1g 10,700円**

**Chlorobis(dimethylglyoximate)(pyridine)cobalt(III)**  
 (= Co(dmgH)<sub>2</sub>PyCl) **(2)**

製品コード: **C3718**

**1g 9,700円**

Co(dmgH)<sub>2</sub>(DMAP)Cl **(1)**やCo(dmgH)<sub>2</sub>PyCl **(2)**は、酸化剤フリーな脱水素的クロスカップリング反応<sup>1)</sup>や含窒素複素環の脱水素反応<sup>2)</sup>を触媒することが知られています。例えばクロスカップリング反応において、光レドックス触媒と**1**の共存下、シクロヘキサノン誘導体にアミンを作用させると、ケトン部位でのC-N結合の形成とシクロヘキサノン部位の芳香環化が進行して、対応するアニリン誘導体が得られます。この反応は酸化剤を必要としないことが大きな特長です。また、含窒素複素環の脱水素反応も類似の条件で進行し、芳香環化体が得られます。



#### 文献

- 1) S. Digne, F. Juliá, A. Luridiana, J. J. Douglas, D. Leonori, *Nature* **2020**, 584, 75.
- 2) K.-H. He, F.-F. Tan, C.-Z. Zhou, G.-J. Zhou, X.-L. Yang, Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3080.

#### 関連製品

Co(dmgH) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1g	4,500円	5g	15,400円	D5924
Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)]PF <sub>6</sub>			200mg	26,800円	D4887
1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (= DABCO)	25g	2,000円	100g	6,000円	D0134
Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	1g	11,500円	5g	38,500円	T1655

## 精密ラジカル重合に有用な有機テルル化合物



## Ethyl 2-Methyl-2-(methyltellanyl)propanoate (1)

製品コード: E1508

100mg 4,500円 1g 24,800円

## 2-Methyl-2-(methyltellanyl)propanenitrile (2)

製品コード: M3520

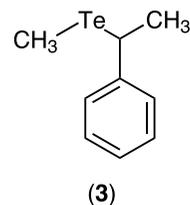
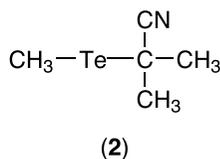
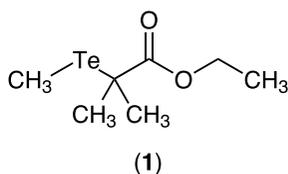
100mg 4,400円 1g 24,200円

## [1-(Methyltellanyl)ethyl]benzene (3)

製品コード: M3521

100mg 4,200円 1g 23,600円

有機テルル媒介ラジカル重合 (organotellurium-mediated radical polymerization, TERP)は、精密ラジカル重合 (または可逆的不活性化ラジカル重合)の一種で、山子らにより開発されました<sup>1)</sup>。2-メチル-2-(メチルテラニル)プロパン酸エチル (1)、2-メチル-2-(メチルテラニル)プロパンニトリル (2)および[1-(メチルテラニル)エチル]ベンゼン (3)は、TERPの連鎖移動剤 (重合制御剤)として有用な有機テルル化合物です。1、2および3はいずれもスチレン、アクリラート、メタクリラートなどのビニルモノマーの重合に効果的で、アミノ基やカルボキシ基などの極性官能基をもつモノマーの重合も可能です。これらTERP連鎖移動剤は両親媒性ポリマー<sup>2)</sup>などブロックコポリマーの合成にも使用されるほか、1を用いたハイパーブランチポリマーの合成<sup>3)</sup>も報告されています。



## 文献

- 1) S. Yamago, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5051.
- 2) S. Kumar, M. Changez, C. N. Murthy, S. Yamago, J.-S. Lee, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 1576.
- 3) Y. Lu, S. Yamago, *Macromolecules* **2020**, *53*, 3209.

## 関連製品

Dimethyl Ditelluride	100mg	4,000円	1g	22,500円	D6090
Diphenyl Ditelluride	1g	6,100円	5g	17,900円	D2718
2,2'-Azobis(isobutyronitrile) (= AIBN)	25g	1,800円	500g	5,500円	A0566

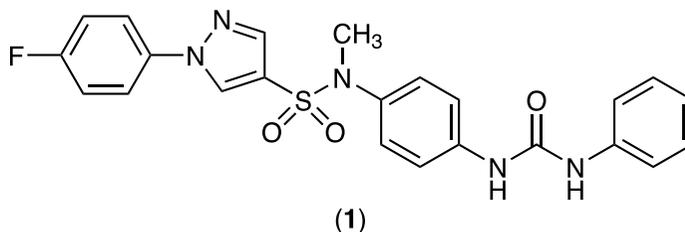
## α2β1型インテグリン阻害剤



BTT 3033 (1)

製品コード: B5415

50mg 42,000円



BTT 3033 (1)はI型コラーゲンの結合で $EC_{50} = 130$  nMでα2β1型インテグリンを選択的に阻害します<sup>1)</sup>。一方、1は他のインテグリン(α3β1, α4β1, α5β1, αvβ1型)を阻害しません(表1)。

1は血小板活性化因子(PAF)刺激気嚢型炎症モデルにおける抗炎症効果やアラキドン酸誘発性の耳浮腫モデルにおける中程度の抗炎症効果を有します<sup>2)</sup>。

表1. 種々のマトリックスへの細胞接着に関する1の効果<sup>1)</sup>

Integrin type	Cell & matrix	Cell adhesion (%) <sup>*</sup>
α3β1	PC-3 on laminin-332	93.7±10.6
α4β1	HL-60 on 40 kDa fibronectin	109.4±10.1
α5β1	MG-63 on 120 kDa fibronectin	102.6±7.1
αvβ1	MG-63 on vitronectin	113.7±17.0

\* At  $EC_{50}$  concentration of 1 in CHO-α2wt/collagen I assays

## 文献

- 1) L. Nissinen, J. Koivunen, J. Käpylä, M. Salmela, J. Nieminen, J. Jokinen, K. Sipilä, M. Pihlavisto, O. T. Pentikäinen, A. Marjamäki, J. Heino, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 44694.
- 2) L. Nissinen, M. Ojala, B. Langen, R. Dost, M. Pihlavisto, J. Käpylä, A. Marjamäki, J. Heino, *Pharma. Res. Per.* **2015**, *3*, e00146.

## 新設・移設研究室サポートプログラム

新設または移設される研究室をTCIの試薬製品でサポートします。ぜひご応募ください!

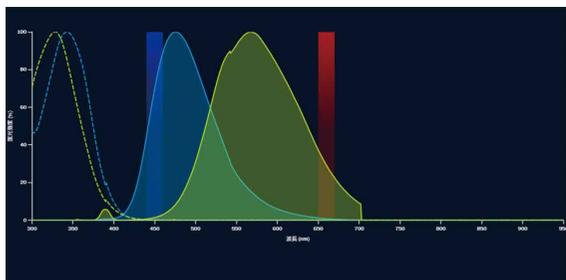


詳細はTCIのウェブサイトへ ▶▶▶



## TCI スペクトルビューアー

蛍光色素の励起・蛍光スペクトルを確認するための便利ツール



TCI製品や一般的な蛍光色素が対象です。

蛍光色素名を指定するとスペクトルが表示されます。  
お手持ちのフィルターやレーザーに適した蛍光色素の検索も可能です。  
フィルターやレーザーの追加表示もできます。

詳細はTCIのウェブサイトへ ▶▶▶



## 出展のご案内

<ぜひお立ち寄りください>

第40回メディシナルケミストリーシンポジウム  
開催日：2023年11月13日(月)～15日(水)  
会場：名古屋大学 豊田講堂

第20回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム  
開催日：2023年11月30日(木)～12月1日(金)  
会場：東京大学伊藤国際学術研究センター  
伊藤謝恩ホール

第64回電池討論会  
開催日：2023年11月28日(火)～30日(木)  
会場：大阪府立国際会議場

第5回フロンティア太陽電池セミナー  
開催日：2023年12月14日(木)～12月15日(金)  
会場：武雄市文化会館

# TCIメール

2023年秋号 | No. 194

## モバイルで簡単 製品書類取得!



検索不要。キャップ天面の二次元コードを読み取ると、専用ウェブページが開かれお手元の製品の関連書類が確認できます。

<対象情報> 分析チャート、規格表、試験成績書、SDS

※製品によっては貼付されていないものが届く場合があります。

## 出荷シミュレーション機能で発送予定確認

1~999までのご注文数量を一度にボタンで選択もしくは手入力して、金額をリアルタイムで確認いただけます。数量に設定されている数量はその予定で発送可能な数量です。

A0576-25G

数量:

12: 即日発送可能です

8: ご注文後2~3営業日以内に発送可能です

30: ご注文後4~5週間以内に発送可能です

\*当日のご注文締切時間までに弊社で受注した場合

TCIウェブサイトの価格・在庫表に追加された新機能希望される本数分(999本まで)の確認が可能です。在庫準備の予定がある場合は、「ご注文後〇〇以内に発送可能です」と表示されます。研究計画などにお役立てください。

4週間以上の期間が表示された場合、ご注文をいただくことで短縮される可能性があります。

包装単位	価格	埼玉県(川口)倉庫	兵庫県(尼崎)倉庫	その他の倉庫	出荷情報
25G	¥9,700	ご注文後2~3営業日以内に発送可能です	12	8	出荷シミュレーション
100G	¥26,400	7	2	お問い合わせ	出荷シミュレーション

www.TCIchemicals.com



## お問い合わせは

### 試薬製品について

- 本社営業部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-12 T-PLUS 日本橋小伝馬町8階  
Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520 E-mail: Sales-JP@TCIchemicals.com
- 大阪営業部 〒541-0041 大阪府大阪市中央区北浜1-1-21 第2中井ビル1階  
Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158 E-mail: osaka-s@TCIchemicals.com

### スケールアップ、受託サービス(合成・開発・製造)について

- 化成品営業部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-12 T-PLUS 日本橋小伝馬町8階  
Tel: 03-5651-5171 Fax: 03-5640-8021 E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com

### 弊社製品取扱店

本誌掲載の化学製品は試験・研究用のみ使用するものです。化学知識のある専門家以外の方のご使用はお避けください。品目や製品情報等、掲載内容の変更を予告なく行う場合があります。内容の一部または全部の無断転載・複製はご遠慮ください。