

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科

Keio University

Faculty of Pharmacy

Graduate School of Pharmaceutical Sciences



研究者情報

Researcher Directory



Keio University

薬学の未来を拓く先導者・イノベーションを目指して



有田 誠



三澤 日出巳

慶應義塾大学は、厚みのある学術研究の蓄積を基盤として、異分野融合の先端研究を積極的に推し進め、実学（サイエンス）の発展による社会貢献を目指しています。その中でも薬学部は、有機化学、物理化学、生命科学の基盤領域と、医療に結びつく実践領域とがコンパクトに融合した研究・教育環境が特徴です。慶應義塾大学 10 番目の学部として 2008 年に設置された薬学部は今年度で 17 年目を迎え、塾内他学部や外部研究機関、企業などと多様な分野での連携を深め、その成果を発信し続けています。

薬学部の特徴的な取り組みの一つとして、「創薬研究センター」を挙げることができます。同センターは慶應義塾大学の創薬拠点として、ヘルスサイエンス分野での先進的研究プロジェクトを企業と共同で推進し、研究成果の社会還元と世界をリードする優れた研究者の育成を目指しています。

これらの研究・教育活動を支えるのは、薬学部で活躍する多彩な研究者です。ここ数年の外部資金の獲得状況を見ても、薬学部は明らかな上昇トレンドを示しています。超高齢化社会における健康増進、自然との共生関係や持続可能な開発目標 SDGs など、今後グローバル社会の要請に応えるための科学技術イノベーションを担う多様な人材を、慶應薬学部・薬学研究科より輩出していくべきであると思います。

本冊子には、薬学部メンバーの研究内容が紹介されています。現在進行形の多彩な研究活動を知っていただき、皆様のご賛同・ご支援、および発展的な連携のきっかけとなれば幸いです。

慶應義塾大学

薬学部長 有田 誠

薬学研究科委員長 三澤 日出巳

Contents

目次

生命・生物系

青山 和正	p.8
有田 誠	p.9
市川 大樹	p.10
大場 陽介	p.11
木村 俊介	p.12
木村 真規	p.13
齋藤 義正	p.14
柴田 淳史	p.15
高橋 大輔	p.16
多胡 めぐみ	p.17
登美 斉俊	p.18
中澤 洋介	p.19
長谷 耕二	p.20
松下 麻衣子	p.21
三澤 日出巳	p.22
森崎 祐太	p.23
森脇 康博	p.24

物理・化学系

池田 和由	p.25
植草 義徳	p.26
大江 知之	p.27
大澤 匡範	p.28
菊地 晴久	p.29
熊谷 直哉	p.30
佐々木 栄太	p.31
西村 壮央	p.32
花岡 健二郎	p.33
東林 修平	p.34
宮本 和範	p.35
横川 真梨子	p.36

医療系

秋好 健志	p.37
今井 俊吾	p.38
今岡 鮎子	p.39
岩田 紘樹	p.40
榎木 裕紀	p.41
大谷 壽一	p.42
河添 仁	p.43
木崎 速人	p.44
小林 典子	p.45
地引 綾	p.46
鈴木 小夜	p.47
田口 和明	p.48
土谷 聡耀	p.49
土屋 雅美	p.50
中村 智徳	p.51
野口 幸希	p.52
堀 里子	p.53
増井 翔	p.54
松崎 潤太郎	p.55
松元 一明	p.56
柳澤 友希	p.57
山浦 克典	p.58
横山 雄太	p.59
米澤 淳	p.60

その他

石川 さと子	p.61
漆原 尚巳	p.62
横田 恵理子	p.63

Feature

脂質クオリティから解き明かす
病態・バイオロジー研究

▶代謝生理化学講座 教授 有田 誠

P9

研究動画サイト 



難治性がんの前臨床モデルの
構築と創薬研究への応用

▶薬物治療学講座 教授 齋藤 義正

P14

研究動画サイト 



胎盤による胎児制御メカニズム

▶薬剤学講座 教授 登美 斉俊

P18

研究動画サイト 



宿主 - 微生物間相互作用による
免疫制御機構の解明と創薬展開

▶生化学講座 教授 長谷 耕二

P20

研究動画サイト 



立体構造に基づく創薬・
化合物ライブラリーデザイン学

▶生命機能物理学講座 教授 大澤 匡範

P28

▶特任准教授 池田 和由

P25

研究動画サイト ▶



薬物消化管吸収や薬物相互作用の
個人差を解き明かす

▶医学部病院薬剤学教室 教授 大谷 壽一

P42

研究動画サイト ▶



学際情報学基盤で推進する
医薬品適正使用・育薬

▶医薬品情報学講座 教授 堀 里子

P53



実験化学と計算化学の
協奏的手法による
分子合成法の開拓

▶有機薬化学講座 准教授 東林 修平

P34



新規抗菌化学療法の確立を目指した
基礎及び臨床研究

▶薬効解析学講座 教授 松元 一明

P56

研究動画サイト ▶



有効で安全な医薬品の迅速な
アクセス確保を目的とする
実学としてのレギュラトリーサイエンス

▶医薬品開発規制科学講座 教授 漆原 尚巳

P62



Frontier Research

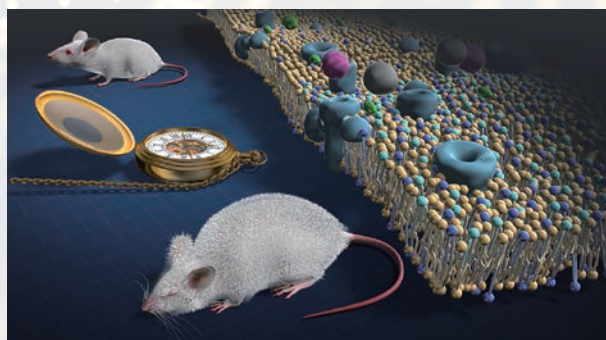
慶應義塾大学薬学部・薬学研究科に所属する研究者が発信した、研究成果のプレスリリースを一部ご紹介します。

加齢変容のリピドームアトラスを構築

有田 誠 教授

概要： 加齢に伴う代謝機能変化は様々な疾患リスクと密接に関係しています。本研究では、マウスの加齢に伴う全身の脂質代謝変動、および雌雄差や腸内細菌叢の有無が各臓器の脂質代謝系に及ぼす影響を網羅的に捉えた「加齢変容のリピドームアトラス」を構築しました。

Tsugawa H. et al., Nature Aging 4, 709-726, 2024.



URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2024/4/15/240415-1.pdf>

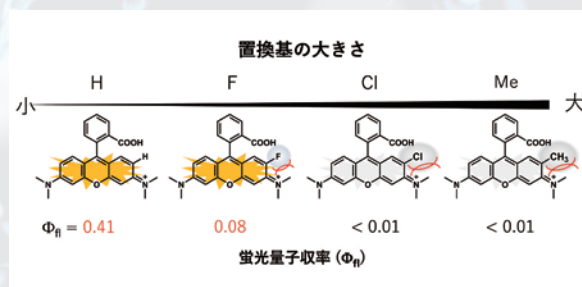


蛍光色素の分子内ねじれを利用した新たな蛍光消光機構を発見 —新たな蛍光プローブ開発への展開に期待—

花岡 健二郎 教授

概要： 我々が初めて解明した、無蛍光性ローダミン誘導体の消光メカニズムをヒントに、蛍光色素の分子内で「ねじれ」を起こすことで蛍光を消光できることを発見しました。これを利用して薬物代謝酵素 CYP3A4 の活性を検出する蛍光プローブの開発に成功しました。

Hanaoka K. et al., Sci. Adv. 10, eadi8847 (2024)



URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2024/2/19/240219-1.pdf>



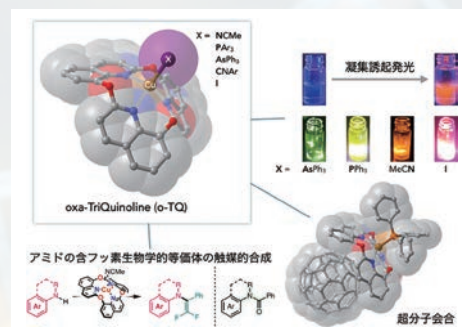
新しい窒素・酸素ハイブリッド型王冠化合物の合成

—新たな多次元的機能性分子ユニットとしての応用に期待—

熊谷 直哉 教授

概要： 適度な立体的自由度を有する新規クラウン分子である o-TQ 分子の創出に成功しました。o-TQ は銅イオンの捕捉に呼応して多彩な特異物性を示し、多元的な構造展開によって多様な光物性素子、触媒機能素子などとして幅広く利用されることが期待されます。

Kobayashi T. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 62: e202307896, 2023.



URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2023/7/12/230712-1.pdf>

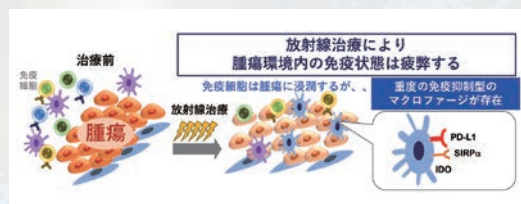


放射線治療が誘発するがん免疫抑制メカニズムを 1 細胞レベルで解明

柴田 淳史 教授

概要： 食道がん患者の腫瘍組織を使い、1細胞レベルで次世代シーケンス解析を行った結果、放射線治療後にマクロファージが重篤な免疫抑制状態になることを発見しました。本研究で得られた知見は、食道がんに対する新規治療法の開発に繋がることを期待されます。

Oyoshi et al., *Science Advances*, 9(50):eadh9069, 2023



URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2023/12/14/231214-1.pdf>



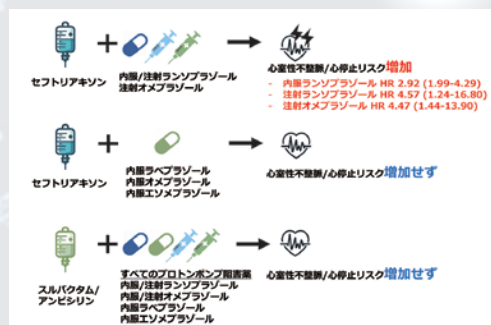
医療ビッグデータ解析による危険な薬物間相互作用の発見

—薬剤の併用による重篤な有害事象回避に貢献—

今井 俊吾 専任講師

概要： 医療ビッグデータ解析により、ランソプラゾール（胃酸分泌抑制薬）とセフトリアキソン（注射用抗菌薬）の併用が、投与期間中の心室性不整脈・心停止リスクを上昇させる可能性を明らかにしました。本知見は、重篤な有害事象回避に貢献することが期待されます。

Mitsuboshi S et al., *J Infect.* 89:106202, 2024.

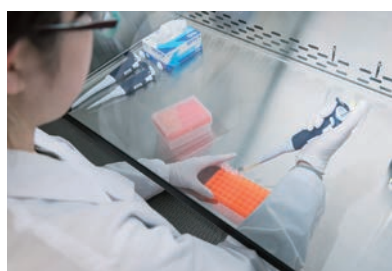
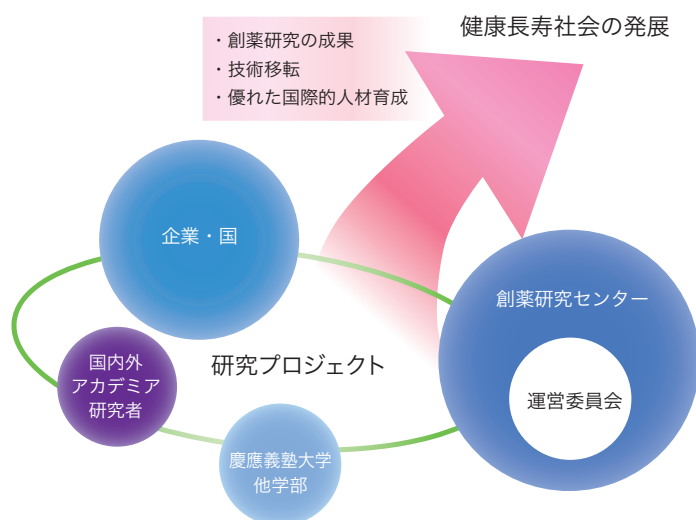


URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2024/7/1/240701-1.pdf>



創薬研究センターについて

創薬を中心とする分野において、慶應義塾内外の関連する研究機関等と密接に協力しながら、創薬研究の成果を広く社会に還元し、健康長寿社会の発展に寄与するとともに、創薬分野における優れた国際的人材の育成を目的としています。



創薬研究センター長 有田 誠

創薬研究センターの目的は、アカデミア研究の社会実装と創薬を先導する人材育成です。産学連携のプラットフォームとして、先端的な創薬モダリティ開発や基盤技術開発に取り

組むコンソーシアムが活動し、多くの成果を挙げています。



iMeC 創薬メタボローム研究プロジェクト

Innovative Metabolomics Center for Drug Discovery : iMeC

代謝生理化学講座 教授 有田 誠

創薬メタボローム研究プロジェクト (iMeC) は、最先端の質量分析技術を揃えたオープンイノベーションの研究環境を整え、創薬シーズの探索・評価、新技術開発、および人材育成の場とすることを目的としています。本プロジェクトでは、分析対象に応じて最適化されたメソッドを構築し、生体制御に関わる代謝ネットワークの解明、新しい生理活性物質や創薬標的の探索、医薬品の薬効や体内動態などのメカニズム解明など多岐にわたる病態・バイオロジー研究への応用を目指します。



Primab 抗体免疫先進研究プロジェクト

Progressive Research for Immunology and Antibody : Primab

生化学講座 教授 長谷 耕二

抗体免疫先進研究プロジェクト (Primab) は、希少難治性疾患や慢性炎症疾患などに対するアンメッドメディカルニーズに応え、健康長寿社会の実現に貢献することを目的としています。新規創薬標的の探索と薬剤開発を実施するとともに、創薬分野における優れた人材の育成を目指します。



PreMo プレシジョン・メディシン分子診断プロジェクト

Project of Precision Medicine and Molecular Diagnostics : PreMo

創薬分析化学講座 教授 花岡 健二郎

プレシジョン・メディシン分子診断プロジェクト (PreMo) は、次世代シーケンサーなどを利用した新たな分子診断技術や、HPLC を用いた新たな TDM 技術について薬学部を持つ分析化学的技術や経験に基づき遂行します。また、TDM 用 HPLC システムを広く使ってもらうことで、創薬分野での人材育成も目指します。





衛生化学講座 助教

青山 和正

アオヤマ カズマサ

博士（医薬学）

Assistant Professor

Division of Hygienic Chemistry

AOYAMA Kazumasa

Ph.D. in Medicinal Sciences

分子生物学／がん創薬研究／老化研究／シグナル伝達／転写制御／エピジェネティクス／H3K27me3／ポリコム抑制複合体2(PCR2)／EZH1/2／プロテオーム解析／CRISPR スクリーニング／次世代シーケンス(NGS)
Molecular biology／Cancer drug discovery／Aging research／Cellular signaling／Transcriptional regulation／Epigenetics／H3K27me3／Polycomb repressive complex 2 (PCR2)／EZH1/2／proteome analysis／CRISPR screening／Next generation sequence (NGS)

研究概要

研究背景：転写抑制因子EZH2の機能異常と疾患

ポリコム抑制複合体2(PCR2)の酵素サブユニットであるEZH1とEZH2は、抑制型のヒストン修飾であるヒストンH3リジン27トリメチル化(H3K27me3)を触媒することで、遺伝子発現を抑制します。EZH1とEZH2は、哺乳類細胞における唯一のH3K27me3を触媒する酵素であり、EZH2はEZH1と比較して、約20倍の酵素活性を有しています。細胞内の大部分のH3K27me3の導入を担っているEZH2の機能異常は疾患と深く関わります。例えば、骨髄細胞の異形成を特徴とし、高い頻度で急性骨髄性白血病に進展する骨髄異形成症候群(MDS)において、*EZH2*の機能喪失が高頻度に認められています。しかし、*EZH2*機能喪失型MDSに関する詳細な分子機構は明らかではなく、有効な治療法も確立されていません。

研究内容：創薬標的の探索、老化研究を展開

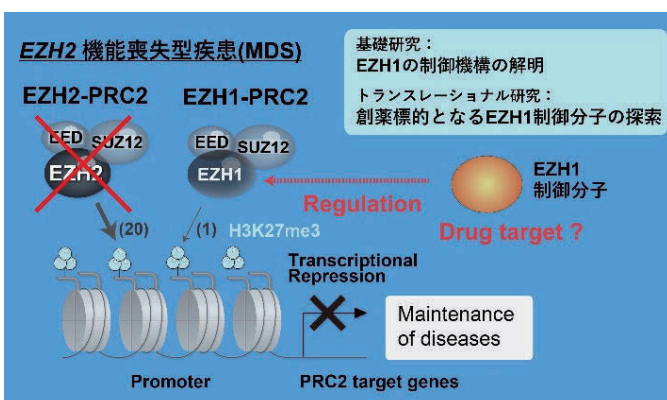
我々は*EZH2*機能喪失型MDSのマウスモデルを構築し、EZH1が*EZH2*機能喪失型MDSの維持に必須であることを明らかにしてきました。重要なことに、正常な野生型マウスにはEZH1欠損は限定的な影響しか与えません。EZH1は未知な部分が多い分子であるものの、我々の研究成果はEZH1及びその制御機構は有望な創薬標的であることを意味しています。現在は、プロテオーム解析(BioIDスクリーニング)やゲノム編集(CRISPRスクリーニング)を駆使して、EZH1制御機構の解明を試みるとともに、EZH1制御分子が**創薬標的となる可能性を検証**しています。加えて、*EZH2*機能低下は加齢においても示唆されており、最近**“老化そのものの治療法”を開発する挑戦**も始めました。これまでの成果を基盤にして、研究を展開し幅広く医療・科学の発展に貢献していく所存です。

EZH1 and EZH2 are the enzyme subunits of Polycomb repressive complex 2 (PCR2). They suppress transcription, through histone H3 lysine 27 trimethylation (H3K27me3). EZH1 and EZH2 are the sole enzymes for H3K27me3 in mammalian cells. EZH2 exhibits approximately 20 times enzymatic activity, compared to EZH1. Dysfunctions of EZH2, responsible for a majority of cellular H3K27me3, is associated with various diseases. For instance, in myelodysplastic syndromes (MDS), characterized by dysplasia of bone marrow cell and frequently progressing to acute myeloid leukemia, loss of EZH2 function is frequently observed. However, the detailed molecular mechanisms underlying *EZH2* deficient MDS remain unclear, and effective therapeutic strategies have yet to be established.

We have established a mouse model, revealing the essential role of EZH1 in maintaining *EZH2* deficient MDS. Of note, EZH1 loss has only limited effects on normal wild-type mice. Our findings show that EZH1, with many unknown aspects, and its regulatory mechanisms are promising drug targets. Now, we are employing proteome analysis (BioID screening) and genome editing (CRISPR screening) to elucidate the EZH1 regulatory and **validate the potential of the regulatory molecule as a drug target**. Additionally, a decline in *EZH2* function has also been implicated in aging, and recent efforts have begun to focus on **developing treatments of aging itself**. Building on the foundation of our previous achievements, I am committed to advancing research and contributing broadly to the progress of medicine and science.

主な論文

1. Aoyama (共同責任著者) et al., *Cells*, 2022 Jul 13; 11(14), 2187. (Review)
2. Aoyama (共同責任著者) et al., *Leukemia*, 2021 Apr; 35(4):1156-1165.
3. Aoyama (共同責任著者) et al., *iScience*, 2018 Nov 30; 9:161-174.
4. Tanaka, Nakajima-Takagi, Aoyama (共同筆頭著者) et al., *J. Exp. Med.*, 2017 Oct 2; 214(10):2901-2913.
5. Mochizuki-Kashio, Aoyama et al., *Blood*, 2015 Sep 3; 126(10):1172-1183.





代謝生理化学講座 教授

有田 誠

アリタ マコト

博士（薬学）

Professor

Division of Physiological Chemistry and Metabolism

ARITA Makoto

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

脂質代謝／炎症の制御／リポドミクス／
リポクオリティ／リポドームアトラスlipid metabolism／inflammation／
lipidomics／LipoQuality／
Lipidome Atlas

研究概要

生体内には様々な機能を有する生理活性脂質が存在し、また脂質代謝異常が多くの疾患の背景因子であることから、それら生体内の時空間ダイナミクス制御を分子レベルで明らかにすることは、新たな創薬標的、早期診断、治療法の開発につながる可能性があります。私たちは、生命の脂質多様性（リポクオリティ）および分布・局在・脂質修飾を総体として捉える「リポドームアトラス」を構築し、生体内で脂質多様性やその局在を創り出し、調節・認識・機能発現するしくみの解明、およびその破綻による疾患解明を目指しています。

これまでに、生体内の脂肪酸やリン脂質の代謝を網羅的かつ定量的に把握するためのリポドミクス解析システムを構築し、炎症・代謝性疾患の制御において脂肪酸代謝バランスが重要であることを示してきました。中でも、エイコサペンタエン酸（EPA）やドコサヘキサエン酸（DHA）など ω 3脂肪酸が体内で活性代謝物に変換され、積極的に抗炎症作用を発揮していることを見出してきました。これら内因性の炎症制御性物質をリポドミクスにより包括的に捉え、その生成機構や作用機構を分子レベルで明らかにすることは、炎症を基盤病態とする様々な疾患の病態解明および治療法の開発につながる事が期待されます。

連携研究機関の理化学研究所生命医科学研究センター（理研IMS）では、最先端の質量分析・イメージング技術やバイオインフォマティクスを駆使し、生命の脂質多様性および分布・局在・脂質修飾を総体として捉えるリポドームアトラスを創出し、特定の脂質が作り出す局所環境が多細胞システムの動態や機能に及ぼす影響を解明・可視化するための技術基盤の構築を進めています。

Bioactive lipids with various functions exist in living organisms, and dysregulation of lipid metabolism is often associated with human diseases. Thus, clarification of their spatiotemporal dynamics and regulation at the molecular levels may lead to the development of novel therapeutics and/or early diagnosis. We aim to construct a Lipidome Atlas that captures the lipid diversity, distribution, localization, and lipid modification in tissues, and are aiming to elucidate how lipid diversity and its localization are created, regulated, recognized, and functionally expressed *in vivo*, as well as to elucidate diseases caused by their disruption.

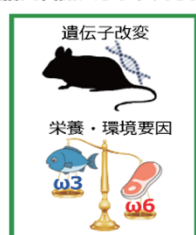
To date, we have developed a LC-MS/MS-based targeted lipidomics to monitor fatty acid metabolites comprehensively, and have identified novel metabolic pathway and bioactive mediators derived from n-3 polyunsaturated fatty acids. These endogenous lipid mediators with anti-inflammatory and tissue-protective actions could lead to the development of novel therapeutics for diseases when uncontrolled inflammation is suspected as key components of pathogenesis.

Also in RIKEN-IMS, we are building a technological platform to elucidate and visualize the effects of the local environment created by specific lipids on the dynamics and functions of multicellular systems.

主な論文・総説

1. 最先端リポドミクスで解き明かす生命の脂質多様性と疾患制御. 生化学 94, 5-13 (2022)
2. A lipidome atlas in MS-DIAL4. *Nature Biotechnology* 38, 1159-1163 (2020)
3. A lipidome landscape of aging in mice. *Nature Aging* 4, 709-726 (2024)

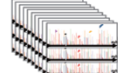
脂質代謝バランスの変化



分子メカニズムの解明

脂質代謝物の包括的解析
(リポドミクス)

最先端の質量分析システム



ターゲット解析

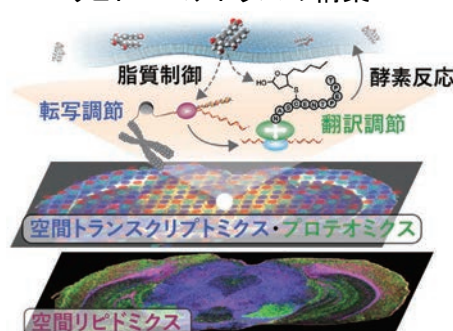


ノンターゲット解析

病態・バイオロジー



リポドームアトラスの構築





病態生理学講座 助教

市川 大樹

イチカワ ダイジュ

博士（薬学）

Assistant Professor
Division of Clinical Physiology and
Therapeutics

ICHIKAWA Daiju

Ph.D. in Pharmacy

マントル細胞リンパ腫／分子・細胞生物学／免疫学

Mantle cell lymphoma／Molecular &
Cellular biology／Immunology

研究概要

急性白血病や悪性リンパ腫患者の多くは治癒しますが、マントル細胞リンパ腫(MCL)では標準治療が確立していません。MCLはB細胞性腫瘍の一つで、約90%が初発時に病期III, IVの進行期で生存期間中央値が3~5年と致死性の高い造血器腫瘍です。B細胞に発現しているCD20に対する抗体(Rituximab)やB細胞受容体下に存在する分子(ブルトン型チロシンキナーゼ: BTK)に対する薬剤(Ibrutinib)やCD19-CART療法などが開発され、一定の治療効果が認められています。しかしながらこれらの薬剤をもってしても未だ治癒には至らず、新しい診断・治療法の開発が切望されています。

これまでに我々は、MCLと同じくB細胞性腫瘍である多発性骨髄腫において、内在性dsRNAの発現が、免疫調節薬であるレナリドミドに対する薬剤感受性に関連していることを見出しています。この内在性dsRNAは、ヒトの進化の過程においてレトロウイルスなどの感染が幾度となく起こったことにより、ウイルスRNAがヒトゲノムに内在化されたものです。一般的にこの内在化されたレトロウイルス由来のRNAは、エピゲノム制御により発現が抑制されています。一部の抗がん剤では内在性dsRNAを発現を誘導させることで、がん細胞を細胞死に導き、またCD8T細胞を活性化させることで抗腫瘍効果を示すことが報告されています。

我々は内在性dsRNAに焦点を当て、どのような薬剤およびどのような機序で誘導されるのか、また内在性dsRNAの本体はいったい何であるのかを明らかにしていくことで、核酸を標的としたMCLなど難治性造血器に対する新規治療薬の開発に繋げていくことを目的としています。

Despite recent advances in the use of newly developed drugs including Bruton's tyrosine kinase inhibitor (BTKi; Ibrutinib), anti-CD20 antibody (Rituximab), and CD19 CAR-T cell therapy, mantle cell lymphoma (MCL) still show significantly poor prognosis. We have revealed that expression of endogenous dsRNA in MM is associated with sensitivity to IMiDs lenalidomide. In general, the expression of endogenous dsRNAs are suppressed by epigenetic regulation. It has been reported that some anti-cancer drugs induce the expression of endogenous dsRNA, which leads cancer cells to apoptosis and activates CD8 T cells, thereby exerting anti-tumor effects.

We focus on endogenous dsRNAs to elucidate what kind of drug induce endogenous dsRNAs by what mechanisms. The results will allow us to develop more effective nucleic acids drugs for hematopoietic malignancies including MCL.

主な論文

1) A phenylphthalimide derivative, TC11, induces apoptosis by degrading MCL1 in multiple myeloma cells. Ichikawa D, Nakamura M, Mruota W, Osawa S, et al. Biochem Biophys Res Commun. (2020).

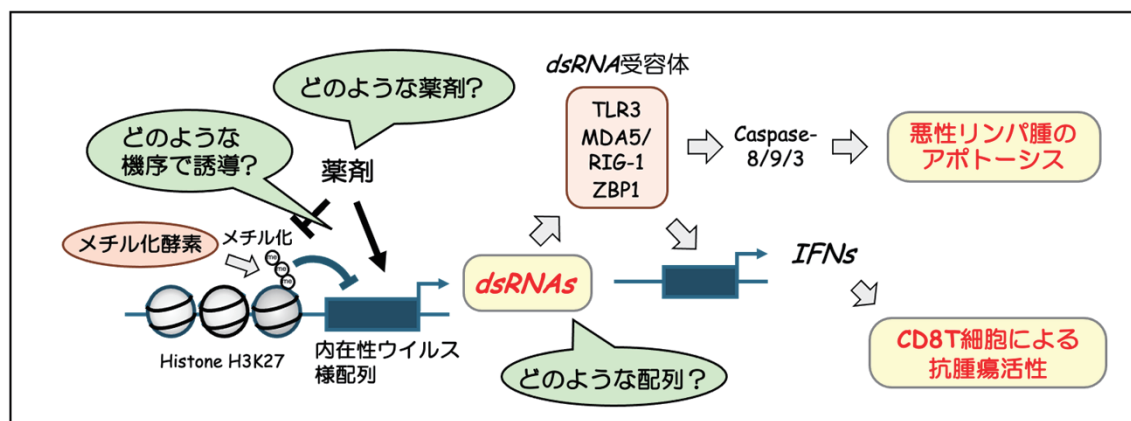
2) Early Generated B-1-Derived B Cells Have the Capacity To Progress To Become Mantle Cell Lymphoma-like Neoplasia in Aged Mice. Hayakawa K, Formica AM, Nakano Y, Ichikawa D, et al. J Immunol. (2018).

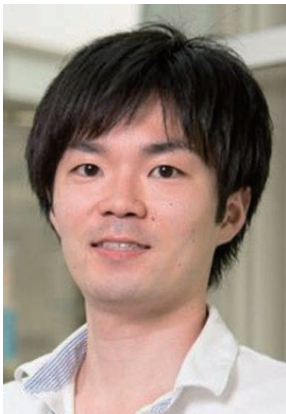
知的財産

出願番号: 特願2016-207402

発明者: 柳川弘志, 服部豊, 市川大樹, 他

「フェニルフタルイミド修飾体及びそれを有効成分とする医薬組成物」





代謝生理化学講座 専任講師

大場 陽介

オオバ ヨウスケ

博士（薬科学）

Senior Assistant Professor
Division of Physiological Chemistry
and Metabolism

OHBA Yohsuke

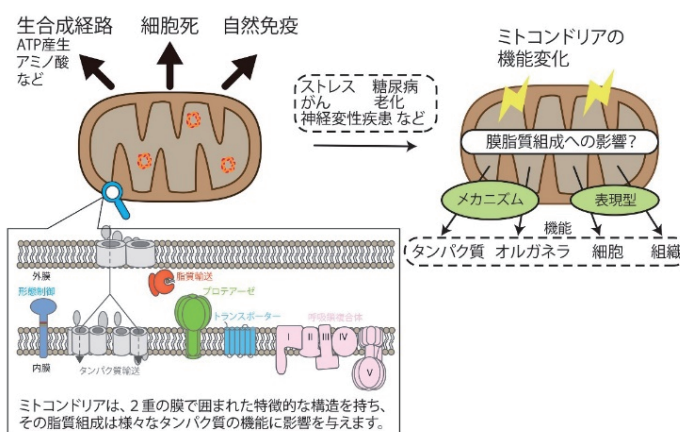
Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

脂質生物学／リポミクス／
ミトコンドリアLipid biology／Lipidomics／
Mitochondria

研究概要

生体膜脂質クオリティによる細胞機能制御

真核生物の細胞内には生体膜で包まれた多種多様なオルガネラ（ミトコンドリア、小胞体、リソソームなど）が存在します。細胞内オルガネラはそれぞれ異なる特徴的な膜脂質組成を持つことが知られており、その組成は各オルガネラの機能と密接に結びついていると考えられています。私はその中でも特にミトコンドリアというオルガネラに着目しています。ミトコンドリアは二重の脂質膜を持つユニークな構造を持ったオルガネラであり、ATP産生のみならず、細胞死、免疫応答、代謝制御など、細胞の多彩な機能に関わることが知られており、ミトコンドリアの機能低下と、がん、代謝性疾患、神経変性疾患など多くの疾患や老化との関連が数多く報告されています。このことから、オルガネラの膜脂質クオリティを理解することは、疾患や老化のメカニズムの解明、創薬標的の創出にもつながると期待されます。そこで私たちは、細胞内オルガネラの単離技術と、標的分子を特定せず網羅的に脂質分子を検出することができる脂質解析技術（ノンターゲットリポミクス）を組み合わせることで、オルガネラの脂質環境をスループット良く観測し、そこからオルガネラ脂質とそこに局在するタンパク質の機能やオルガネラ、細胞、組織の機能との関わりを分子レベルで明らかにすることを目指しています。また、ノンターゲット解析の強みを活かしてオルガネラ特異的な新規機能脂質の探索および同定にも挑戦し、その生合成経路を解明し、遺伝学的介入により生物学的意義を解き明かします。



ミトコンドリアの機能と環境による影響

Intracellular organelles, such as mitochondria, lysosome, and ER, have their own membrane lipid composition, which determine the identity and function of each organelle. The maintenance of each organelle function is crucial for cellular integrity and tissue homeostasis. For instance, mitochondria are involved in not only energy production but multiple cellular events including apoptosis and innate immunity. Disruption of mitochondrial function is known to play a key role in the pathology of several diseases such as neurodegeneration and cancer and also aging, highlighting the importance of the homeostasis of the organelle. Therefore, understanding the membrane lipid quality of organelles leads to elucidate the mechanisms of multiple diseases and aging. In order to understand the organelle quality control from the lipid point of view, we apply the combination of rapid organelle isolation technic and untargeted lipidomics analysis. With these, we will observe the membrane lipid composition within the organelle, and elucidate the relationship between the organelle specific lipid environment and the function of the localized protein and organelle itself. Furthermore, by taking advantage of untargeted lipidomics technic, we will try to identify an organelle specific bioactive lipid which regulates the fate of the organelle.

主な論文

- 1) Patron, M. et al. "Regulation of mitochondrial proteostasis by the proton gradient." *The EMBO Journal* e110476 (2022).
- 2) MacVicar, T.* and Ohba, Y.* et al. "Lipid signaling drives proteolytic rewiring of mitochondria by YME1L." *Nature* 575, 361-365 (2019). *: co-first author.
- 3) Saita, S. et al. "PARL partitions the lipid transfer protein STARD7 between the cytosol and mitochondria." *The EMBO Journal* e97909 (2018).
- 4) Ohba, Y. et al. "Mitochondria-type GPAT is required for mitochondrial fusion." *The EMBO Journal* 32, 1265-1279 (2013).



生化学講座 准教授

木村 俊介

キムラ シュンスケ

博士（理学）

Associate Professor

Division of Biochemistry

KIMURA Shunsuke

Ph.D. in Science

粘膜免疫／腸管／
呼吸器／M細胞Mucosal Immunology／Intestine／
Respiratory tract／M cells

研究概要

呼吸器、消化器は粘膜で覆われ、呼吸、食事によって体内に取り込まれた異物や、微生物が多く存在しています。そのため粘膜組織では免疫系が発達し非常に多くのリンパ球が存在しています。各所に存在するリンパ濾胞は粘膜に存在する物質に対して抗体を作ることによって異物の排除を行うと考えられています。

粘膜表面とリンパ球の間には上皮とよばれる薄い層が存在し両者を隔てています。リンパ球が異物を認識するためには上皮層を越えて抗原として取り込む必要があります。リンパ濾胞上皮にあり、抗原を取り込む役割を持つのがM細胞です。

近年の研究からM細胞が存在しないマウスではリンパ濾胞の成熟が遅れること、微生物に対する抗体産生能が低下することなどが報告され、その重要性が着目されています。

我々はM細胞で特異的に発現する分子の探索を行い、その機能解析を行うことでM細胞の生理的役割を明らかにすることを目的としています。

M細胞が取り込む物質は1 μ m以上の大きなものを含みます。取り込まれた物質はトランスサイトosisという細胞内輸送経路によって、M細胞内を通り上皮下の免疫系細胞へと受け渡されます。上皮細胞でありながらこのような巨大な物質を取り込む細胞は他には知られておらず非常にユニークな細胞です。一方で病原性細菌が体内侵入にM細胞を利用することが報告されています。M細胞トランスサイトosis機構を明らかにすることで、薬剤などの人工物の体内への送達方法、病原性細菌の感染機構を明らかにできると考えています。

The mucosal surfaces of respiratory and gastrointestinal tracts are exposed to inhaled and ingested antigens, and commensal microbes. The dome-shaped follicle-associated epithelium (FAE), specializing in luminal antigen uptake for immunosurveillance, is characterized by the presence of microfold (M) cells. Antigen transcytosis across the mucosal epithelium via M cells is well documented to initiate mucosal immune responses.

Recent studies have revealed that the uptake of antigens by M cells is essential for efficient antigen-specific IgA production and that this process likely maintains the homeostasis of mucosal tissues.

We focus on the molecular mechanisms of antigen transcytosis via M cells, which will evolve to the development of new drug delivery systems and/or elucidation of infection mechanisms.

主な論文

1. Kimura S, et al., *Front Immunol.* 10:1323, 2019
2. Kimura S, et al., *J Exp Med* 216(4): 831-846, 2019
3. Kimura S, et al., *Sci Rep.* 6:33548, 2016
4. Mutoh M, Kimura S, et al., *Cell Tissue Res.* 364(1):175-84, 2016
5. Kimura S, et al., *Mucosal Immunol.* 8: 650-660, 2015

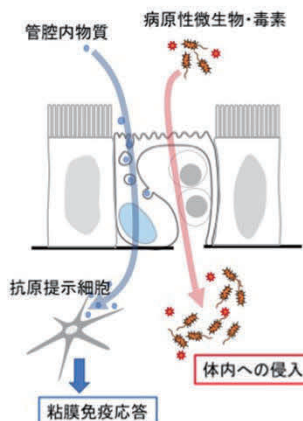


図1 M細胞は抗原取込みに働く反面で病原性細菌の侵入口となる。

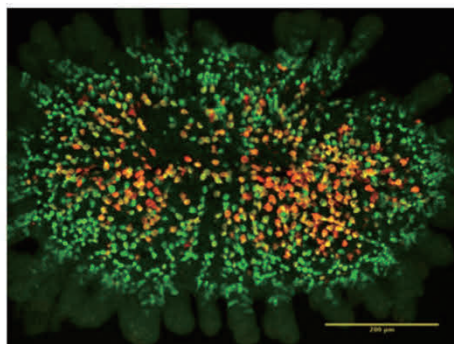


図2 マウス腸管パイエル板のホルマウント染色。2つのM細胞マーカーで染色

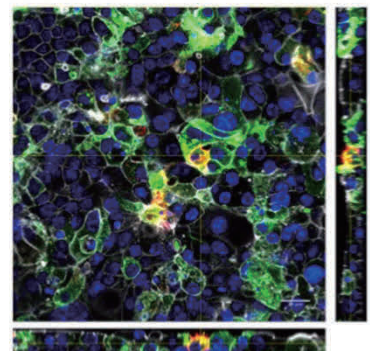


図3 呼吸器M細胞の培養系の開発



薬物治療学講座 専任講師

木村 真規

キムラ マサキ

博士（人間科学）

Senior Assistant Professor

Division of Pharmacotherapeutics

KIMURA Masaki

Ph.D. in Human Science

抗加齢／長寿／エピジェネティクス／
食事・運動・薬物・サプリメント療法／
抗肥満／脂肪細胞Anti-aging／Longevity／Epigenetics／
Dietary-exercise-drug-supplemental
therapy／Anti-obesity／Adipocyte

研究概要

近年、百寿者と呼ばれる100歳以上の超高齢者の増加が著しく、抗加齢や健康寿命の延伸に対して大きな注目が集まっています。これらの百寿者の多くは痩せ過ぎず適度な体脂肪を有し、様々な物をよく食べ、明るく社交的で行動範囲が広い生活を送っていることが報告されています。

私たちの研究室では、老齢や肥満の実験動物を対象に様々な食事療法、運動療法、薬物・サプリメント療法を組み合わせ実施して、健康寿命の延伸につながる方法について研究を行っています。具体的には間欠的な摂餌制限と高脂肪食の組み合わせによる食事療法や回転ケージやトレッドミル装置を用いた運動療法、インスリン抵抗性改善薬のPPAR γ アゴニストやエピゲノム治療薬の5-Aza-dcの他、アスタキサンチンなどのサプリメントを用いた薬物・サプリメント療法などを行って、肥満の改善や健康増進・寿命延伸などを目標とした研究を行っています。

また最近では環境エンリッチメント（飼育動物の正常な行動の多様性を引き出し、異常行動を減らし、動物の福祉と健康を改善するために飼育環境に対して行われる工夫を指し、採食・空間・感覚・社会・認知などの観点から飼育動物に対して豊かな環境を提供すること）に配慮した環境で実験動物を飼育することの効果について研究を行っており、身体活動量や社会性、コミュニケーション能力や認知機能の改善を図って新たな健康寿命の延伸方法を模索しています。

これらの研究は地道で時間のかかる実験が多いのですが、他の様々な研究成果や研究者・学生の協力によって、幾つかの興味深い知見が得られています。近い将来に健康増進・寿命延伸に貢献できる成果が得られるように、日々の成果を皆で喜び楽しみながら研究を行っています。

In our laboratory, we are performing the combination therapy with dietary-, exercise-, and drug-supplemental-intervention using laboratory animals which show aging and/or obesity condition. Now we are trying to find the way to ameliorate obesity and to get healthy life and longevity by the dietary-therapy which combines with intermittent fasting and high fat diet, the exercise-therapy which includes free wheel running or motor-driven treadmill running, and the drug-supplemental-therapy using the insulin-resistance improving drug (PPAR γ agonist), the epigenome-drug (5-Aza-dc), and the astaxanthin.

And then, we are very interested in the Environmental Enrichment condition that may promote physical activities, create social communication abilities, and ameliorate cognitive functions that will produce the healthy life and longevity.

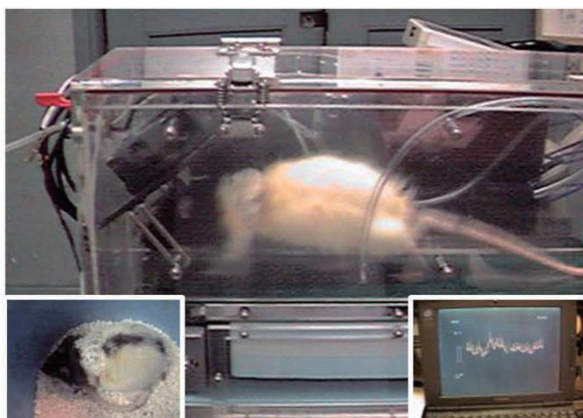
We enjoy our daily research activities and products that need the large amount of time and effort while cooperating with many researchers and students who make relating attractive research products.

主な論文

Kimura M, et al. The Effects of continuous and withdrawal voluntary wheel running exercise on the expression of senescence-related genes in the visceral adipose tissue of young mice. International Journal of Molecular Sciences 22: 264, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22010264>

Yang M, Kimura M, et al. Induction of heme-oxygenase-1 (HO-1) does not enhance adiponectin production in human adipocytes: Evidence against a direct HO-1 - Adiponectin axis. Molecular and Cellular Endocrinology 413: 209-216, 2015.

Kimura M, et al. Astaxanthin supplementation effects on adipocyte size and lipid profile in OLETF rats with hyperphagia and visceral fat accumulation. The Journal of Functional Foods, 11: 114-120, 2014.





薬物治療学講座 教授

齋藤 義正

サイトウ ヨシマサ

博士（医学）

Professor

Division of Pharmacotherapeutics

SAITO Yoshimasa

M.D., Ph.D.

難治性がん／前臨床モデル／
オルガノイド培養／最適医療Refractory cancer／Preclinical model／
Organoid culture／Precision medicine

研究概要

難治性がんの代表である胆道がんおよび膵臓がんは早期診断が難しく、現行の化学療法の効果も限定的で、5年生存率は20%以下と予後も極めて不良です。本研究では、難治性がんに対する画期的な新薬を開発するために、基礎研究から臨床試験までのギャップ（“創薬研究の死の谷”）を埋める前臨床モデルを確立し、最適医療の基盤となるシステムを構築することを目指しています。

近年、幹細胞の新たな3次元培養法として、オルガノイド培養技術が注目されています。これまでに我々は、様々な分化度の肝内胆管がんや胆嚢がん、膵臓がん、さらにはファーター乳頭部に発生した神経内分泌がんなど希少な症例からもオルガノイドを樹立し、安定的に培養・維持することに成功しています。これらの難治性がんおよび希少がん患者由来のオルガノイドは、生体内の腫瘍と組織学的にも機能的にも高い類似性を示しており、*in vitro*でバイオマーカーの探索や治療薬の薬剤感受性の検証を行う上で極めて強力な研究ツールになります（図1）。

本研究の目標を達成するために、①多数の胆道・膵臓がん由来オルガノイドの樹立およびバンク化、②樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いたオミックス解析と個々の患者に特異的なバイオマーカーの特定、③コンパニオン診断による個々の患者に最適な抗腫瘍薬の選択およびオルガノイドを用いた抗腫瘍薬の薬剤感受性の検証を行っています。

既存の分子標的薬などで期待される効果が認められなかった場合は、新たな治療標的となる新規バイオマーカーの開発やドラッグ・リポジショニングによる既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングを行うことで、新規治療薬の候補を特定します。以上から、胆道・膵臓がんに対する革新的な最適医療の基盤となるシステムが構築されることが期待されます（図2）。

Biliary tract cancers and pancreatic cancers are aggressive malignancies characterized by difficulty with early diagnosis and a poor prognosis. Patients with inoperable biliary tract and pancreatic cancers generally receive a chemotherapy regimen of gemcitabine and cisplatin. However, the effect of these drugs is limited, and the 5-year survival rates of patients are very low. The aim of this study is to establish *in vitro* preclinical models for refractory cancers that may fill the gap between basic research and clinical trials and allow personalized cancer therapy.

The newly developed 3D culture system known as “organoid culture” allows long-term expansion of stem cells into budding cyst-like structures (organoids) with properties resembling those of the original tissues. We have already developed the culture conditions for organoids derived from biliary tract cancers and pancreatic cancers. We will further establish organoids derived from various cases of biliary tract and pancreatic tumors and identify biomarkers and molecular target drugs that are optimal for each patient. Studies using organoids derived from various cancer cases could potentially pave the way for development of precision medicine for patients with refractory cancers.

主な論文

van Tienderen GS*, Li L*, Broutier L*, **Saito Y*** et al. (*共同筆頭著者) Hepatobiliary tumor organoids for personalized medicine: a multicenter view on establishment, limitations and future directions. *Cancer Cell* 40: 226, 2022.

Saito Y et al. Establishment of patient-derived organoids and drug screening for biliary tract carcinoma. *Cell Rep.* 27: 1265, 2019.

Saito Y et al. Induction of differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells to functional hepatocytes using an organoid culture system. *Sci Rep.* 8: 2821, 2018.

図1 肝内胆管がん組織と樹立したオルガノイドの類似性

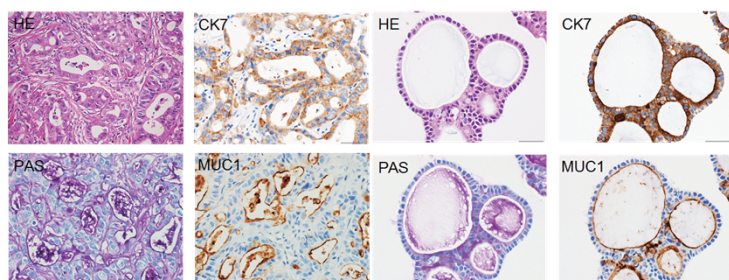
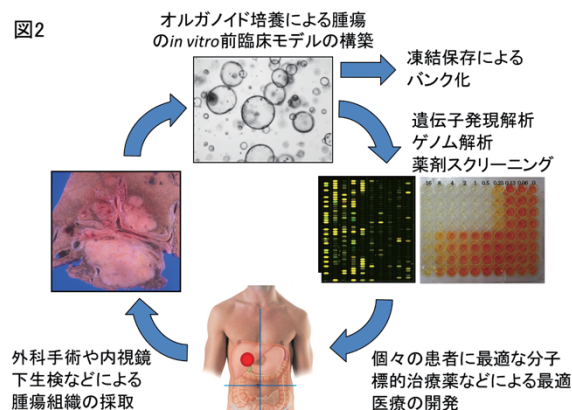
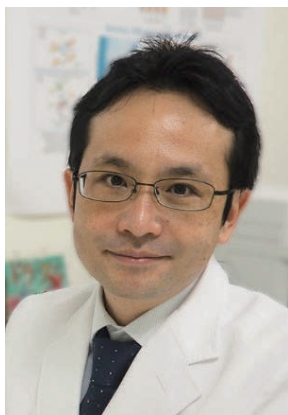


図2





分子腫瘍薬学講座 教授

柴田 淳史

シバタ アツシ

博士（医学）

Professor
Division of Molecular Oncological
Pharmacy

SHIBATA Atsushi

Ph.D. in Medicine

DNA修復／ゲノムストレス／
がん免疫治療／化学放射線治療DNA repair／Genome stress／
Cancer immunotherapy／
Chemoradiotherapy

研究概要

生命の設計図であるDNAを安定に維持することは生物にとって必要不可欠です。一方で、DNAは日々の様々なストレスによって毎日傷ついています。そのため、我々の細胞は傷ついたDNAを復元するための『DNA修復』という機能を持っています。しかしながら、細胞がどのような規則性の下で、正確なDNA修復を遂行しているかは未だ多くが不明です。私たちはこれまで、DNA損傷の形状、DNA損傷周囲のクロマチン構造や転写活性が、DNA修復を正確に導くことを世界に先駆けて発見してきました。

DNA修復反応は、傷ついたDNAを治すだけでなく、細胞全体、さらには周辺組織にまで多様なシグナル伝達経路を活性化させます。現在我々は、DNA損傷後に引き起こされる免疫応答に着目した研究を行っています。新たながん治療として注目される『がん免疫治療（免疫チェックポイント阻害剤）』は、多くのがん種に適応されますが、十分な治療効果を得られない場合が多く、他治療法との併用が必要とされています。併用時のパートナーとして放射線治療や化学療法剤が期待され、現在世界中で臨床試験が行われています。放射線治療および多くの化学療法剤は、がん細胞のDNAに傷をつけることでがん細胞を殺傷するのですが、そのDNA損傷と免疫反応がどのような関係性にあるか、未だ多くが分かかっていません。そこで私たちは、国内外の臨床研究者と連携し、分子レベルから臨床検体まで幅広いアプローチによってそのメカニズムを解明することで、新免疫治療薬の開発を行っています。

Our laboratory aims to elucidate the molecular mechanism underlying DNA double-strand break (DSB) repair, which is critical for maintaining genome integrity. We are currently investigating the interplay between non-homologous end joining (NHEJ) and homologous recombination (HR), which are major DSB repair pathways in human cells. In addition, we aim to exploit our knowledge of DSB repair to improve cancer therapy by elucidating the mechanism of immune responses after chemoradiotherapy.

主な論文

1. Oyoshi et al., & Shibata*
Science Advances, in press
2. Uchihara et al. & Shibata*
Molecular Cell, 82(14):2557-2570, 2022
3. Yasuhara et al. & Shibata*
Cell Reports, 175(2):558-570, 2022
4. Yasuhara et al. & Shibata*
Cell, 175(2):558-570, 2018
5. Sato et al. & Shibata*
Nature Communications, 8(1):1751
6. Isono et al. & Shibata*
Cell Reports, 18(2):520-532, 2017
7. Shibata et al.
Molecular Cell, 53(1):7-18, 2014
8. Shibata et al.
EMBO J, 30(6):1079-92, 2011

生命科学から臨床へ向けた研究へと展開





生化学講座 専任講師

高橋 大輔

タカハシ ダイスケ

博士（理学）

Senior Assistant Professor

Division of Biochemistry

TAKAHASHI Daisuke

Ph.D. in Science

粘膜免疫／上皮細胞機能／
T細胞分化／自己免疫疾患Mucosal immunity／Epithelial functions
／T cell differentiation／Autoimmune
diseases

研究概要

近年、我々の消化管内に棲息する腸内細菌が、様々な疾患と関連していることが明らかになってきています。こうした疾患には、炎症性腸疾患といった消化管の病気のみならず、自己免疫疾患、アレルギーなど様々な全身性の疾患が含まれます。

腸内細菌は、腸内で多様な代謝産物を産生し、ホストである我々の体の機能に広範な影響を及ぼしています。中でも、免疫システムに与える影響について基礎研究を行い、そこで得られる知見を基に、腸内細菌が関連する疾患の治療の可能性を検証しています。

1. 腸内細菌が産生する代謝物による、T細胞分化誘導機構の解明

腸内細菌が産生する代謝物の中でも短鎖脂肪酸には、自己免疫疾患の原因となる細胞の機能を制御することができるヘルパーT細胞集団の分化を誘導する生理機能があることがわかってきました。そこで、その分化誘導のメカニズムの解明に取り組んでいます。さらに、そのようなヘルパーT細胞集団が、免疫システムに与える影響について検証しています。

2. 腸内細菌とその代謝物による、自己免疫疾患の治療の可能性の検証

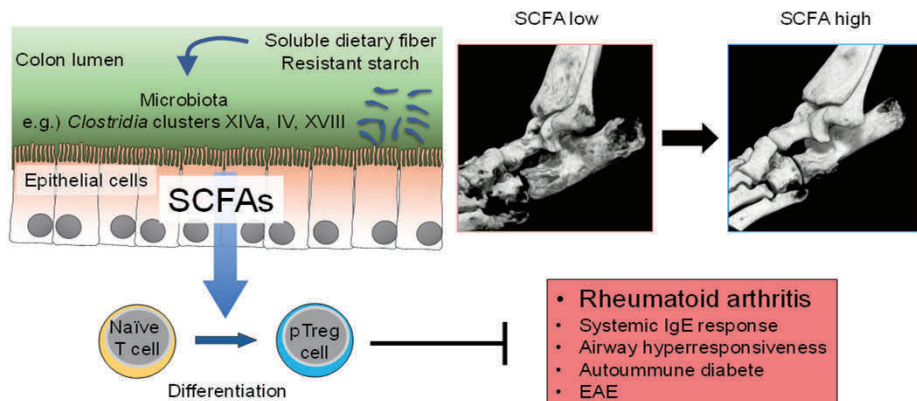
腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸には、自己免疫疾患の発症を抑制できることがわかってきました。一方で、腸内細菌自体の構成要素が腸免疫組織において、炎症を引き起こすようなT細胞集団を維持することで、自己免疫疾患の発症を誘発することも知られています。腸内細菌による代謝物の産生や腸内細菌自体に介入することで、自己免疫疾患の治療の可能性を検証しています。

The human gastrointestinal tract harbors a complex and dynamic population of microorganisms (commensal microbiota). The gut commensal microbiota and their metabolites are implicated in the local diseases such as inflammatory bowel disease (IBD), and systemic autoimmune and allergic diseases as well.

Commensal bacteria-derived short chain fatty acids (SCFAs) induces the differentiation of regulatory T cell subsets, which is essential to prevent the autoimmune responses including the differentiation of the autoreactive lymphocytes and productions of autoantibodies. My research objective is to investigate 1) the molecular mechanisms by which commensal bacteria-derived SCFAs induces the differentiation of regulatory T cell subsets; 2) how SCFAs-induced regulator T cells suppress the development of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.

主な論文

1. Obata, *et al.* Nat. Immunol. 15: 571, 2014.
2. Furusawa Y *et al.* Nature 504: 446, 2013.
3. Mandai *et al.* Plos One 8: e65488, 2013.
4. Hase *et al.* Gastroenterology. 145: 625, 2013.
5. Kanaya *et al.* Nat. Immunol. 13: 729, 2012.
6. Takahashi *et al.* Gastroenterology. 141: 625, 2011.





衛生化学講座 教授

多胡 めぐみ

タゴ メグミ

博士（薬学）

Professor

Division of Hygienic Chemistry

TAGO Megumi

Ph.D. in Pharmacy

サイトカイン／JAK2／STAT5／
慢性骨髄増殖性腫瘍Cytokine／JAK2／STAT5／
myeloproliferative neoplasm (MPN)

研究概要

サイトカインは、細胞の分化、増殖、細胞死を制御することで、生体の恒常性を維持する重要な情報伝達物質です。私達は、サイトカインが誘導するシグナル伝達系における中核的な機能を有する分子の一つであるJanus kinase 2 (JAK2) に注目して研究を行っています。JAK2は、サイトカイン受容体と結合し、シグナル伝達経路を担う非受容体型チロシンキナーゼです。

慢性骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasm; MPN) は、赤血球、白血球、血小板などの血球細胞の異常な増加が認められ、稀に骨髄性白血病へと病型が移行することが知られている疾患です。現在までに、MPN患者の大多数において、JAK2のJH2ドメインに点変異 (V617F) が認められることが報告されています (Fig.1)。

これまでに私達は、JAK2変異体が、がん遺伝子として機能することを見出し、その分子機構の解明を試みています。興味深いことに、JAK2変異体は、赤血球の分化・増殖を誘導するエリスロポエチン受容体 (EpoR) と協調的に作用し、発がんシグナルを誘導することが明らかになりました。さらに、JAK2変異体による発がんシグナルには、EpoRのチロシン残基 (Y343, Y460, Y464) のリン酸化を介した転写因子STAT5の活性化が重要であることを明らかにしてきました。また、JAK2変異体発現細胞は、転写因子c-Mycの発現を介して、細胞周期を制御するセリン・スレオニンキナーゼAurora kinase A (Aurka) の発現を誘導することにより、抗がん剤耐性を示すことを見出しています (Fig.2)。

しかしながら、JAK2の点変異が血球細胞の増殖制御機構の破綻を引き起こすメカニズムには未だ多くの不明な点が残されています。私達は、これからも、JAK2変異体のシグナル伝達経路の解析を通して、MPNの発症メカニズムの全貌を解明し、MPNの発症に関わる重要なシグナル分子を標的とした新たなMPN治療法の開発に貢献したいと考えています。

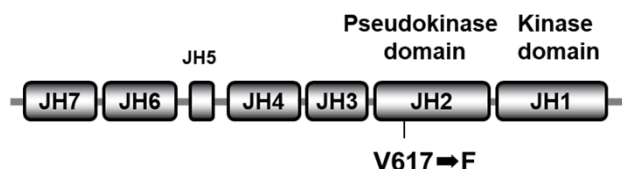


Fig.1 JAK2 V617F mutant

Janus kinase 2 (JAK2) is an essential non-receptor type tyrosine kinase for various cytokine signals. A somatic mutation (V617F) in JAK2 was identified in the majority of patients with myeloproliferative neoplasm (MPN). We clarified that the V617F mutation caused the constitutive activation of JAK2, exhibiting the cytokine-independent survival and proliferation of hematopoietic cells. In addition, we demonstrated that JAK2 mutant behaves as a potent oncogene product.

However, the mechanisms how JAK2 mutant provoked cellular transformation have not yet been elucidated. We aim at understanding onset mechanism of MPN by analyzing JAK2 mutant-induced signaling pathway.

Previously, we found that phosphorylation of EpoR at Y343, Y460, and Y464 is required for the JAK2 V617F mutant to exhibit its oncogenic activity through STAT5 activation. We also showed that the expression of Aurora kinase A (Aurka) through c-Myc expression exhibited resistance to anti-cancer drugs.

Our goal is to identify the critical signaling molecules in the JAK2 mutant-provoked tumorigenesis and found attractive targets for MPN therapy.

主な論文

- 1) Kawashima A *et al.* *J Immunol.* 2017 199(10):3614-3622
- 2) Uchihara Y *et al.* *PLoS One.* 2017 12(8):e0183003.
- 3) Funakoshi-Tago M *et al.* *Cell Signal.* 2017 Feb;31:41-57.
- 4) Ueda F *et al.* *J Biol Chem.* 2017 292(5):1826-1846.
- 5) Tago K *et al.* *Oncogene.* 2015 15;34(3):314-322.

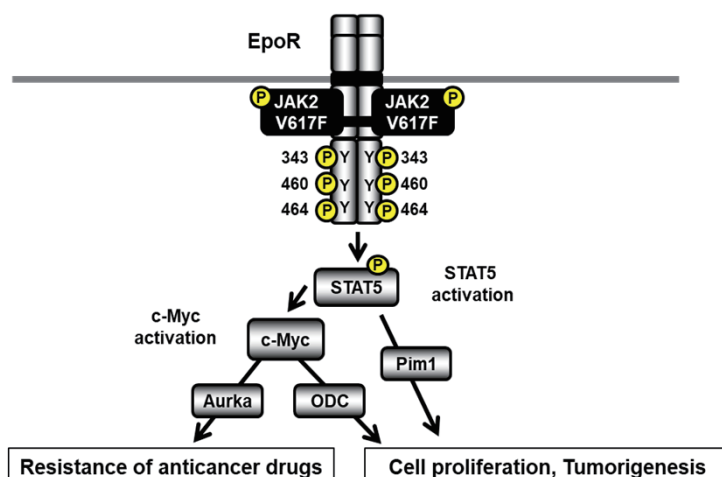


Fig.2 JAK2 V617F mutant-induced oncogenic signaling pathway



薬剤学講座 教授

登美 斉俊

トミ マサトシ

博士（薬学）

Professor

Division of Pharmaceutics

TOMI Masatoshi

Ph.D. in Pharmacy

薬物動態／組織関門／
胎盤／輸送体Pharmacokinetics／Tissue barriers／
Placenta／Transporter

研究概要

薬物は体内に吸収されても、必ずしも全身に分布するわけではありません。特に、血液脳関門など組織関門が機能する脳や網膜、胎児への薬物分布は、物質の細胞膜透過を制御する輸送体タンパクによる厳密な制御を受けます。中枢・網膜疾患や妊娠中疾患は、組織到達性や安全性の問題から、薬物治療の貢献が不十分な領域とされ、関門研究の薬学的意義は大きいといえます。

私たちは、特に胎盤関門に着目した研究を展開しています。今後、出産の高齢化に伴って合併症は増加し、さらに、胎児評価技術の向上に伴って胎児疾患の検出頻度も上昇していきます。そのため、妊婦・胎児への薬物治療ニーズは今後、さらに高まります。しかし、薬物の発生毒性の評価は第一に動物を用いて行わざるを得ず、ヒトでの安全性評価には大きな困難を伴います。胎盤関門輸送体の中にはヒトだけにある、ラットにはないものや、ヒトとラットの間で発現量が異なるものがあります。私たちは、胎盤関門の機能を明らかにするために必要な動物、細胞、分子レベルでの解析技術の開発や、技術の導入を行い、胎盤関門の研究拠点として独自の地位を確立してきました。そして、特に胎児毒性や安全性の種差につながる胎盤関門輸送体機能の種差を明らかにすることなどを通じて、薬物の胎児中濃度がヒト・ラット間でどの程度違うのか、予測する精度を高め、それら情報を基に妊婦で使用する可能な薬物の選択肢をふやすことを目指しています。

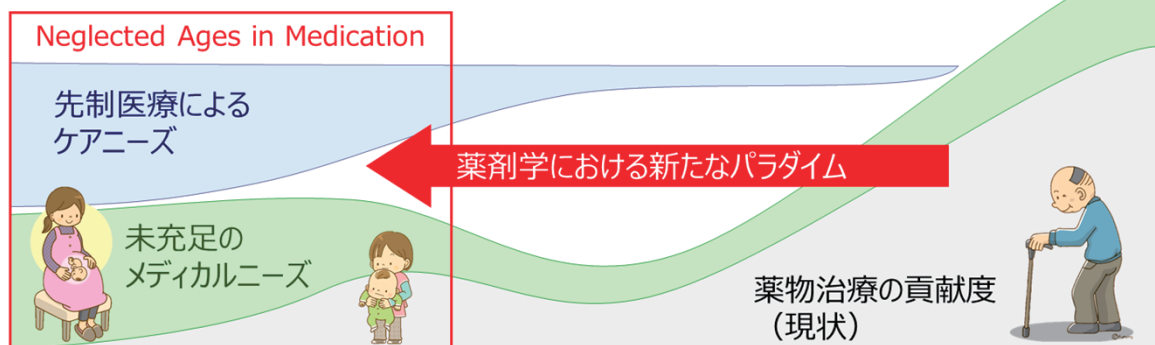
今後の医療は疾患の素因をあらかじめ摘み取る先制医療へとシフトしていきます。生活習慣病や精神・神経疾患の素因が形成される胎児期において、胎児内環境を直接的に制御するのは胎盤関門です。長期的には、胎盤関門機能の理解から、将来の疾患発症リスクを軽減する先制医療を実現させることを大きな目標としています。

I am working on research focusing on the “placental barrier,” which determines drug concentrations in the fetus by modulating the absorption, metabolism, and excretion of drugs. The placental barrier is thus responsible for the toxicity and safety of drugs in the fetus. The incidence of pregnancy complications will increase as the maternal age increases, and the detection of fetal diseases will become easier in the near future. Therefore, the need for pharmacotherapy for pregnant women and fetuses must further increase. We hope to lead the movement towards the expansion of pharmacotherapy to pregnant women through our research on the placental barrier. I have established a base for placental barrier research by developing analytical techniques necessary for elucidation of its function. I have identified placental barrier transporters affecting species differences in fetal drug transfer. This research will enhance the accuracy of the prediction of fetal safety and efficacy profiles of drugs in humans, and thus will expand options of drugs that can be used in pregnant women. In addition, a baby who received poor prenatal nutrition would be more vulnerable to some lifestyle, psychiatric and neurological diseases in later life. The fetal environment is directly controlled by the placenta. Our long-term goal is to realize preemptive care during pregnancy, which can reduce the future risk of disease in the fetus, through the elucidation of the placental barrier function.

主な論文

Tomi M *et al.*, Role of OAT4 in uptake of estradiol precursor 16 α -hydroxy dehydroepiandrosterone sulfate into human placental syncytiotrophoblasts from fetus, *Endocrinology*, 156, 2704-2712 (2015).

Tomi *et al.*, Role of protein kinase A in regulating steroid sulfate uptake for estrogen production in human placental choriocarcinoma cells, *Placenta* 35, 658-660 (2014).





衛生化学講座 専任講師

中澤 洋介

ナカザワ ヨウスケ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor

Division of Hygienic Chemistry

NAKAZAWA Yosuke

Ph.D. in Pharmacy

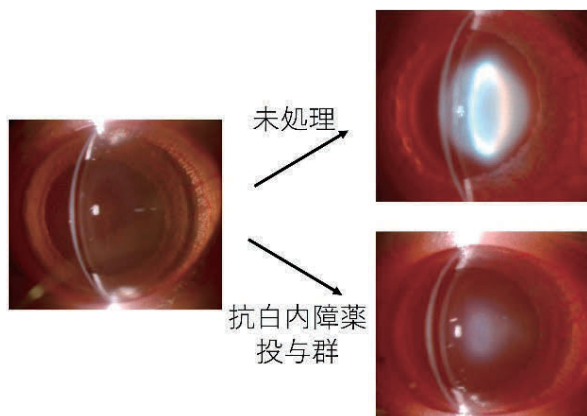
水晶体／白内障／
加齢Lens／Cataract／
Aging

研究概要

私たちが日常生活で得る情報のうち、80%以上は視覚からだと言われている。その視覚を失った状態を失明と呼び、白内障は世界的にみて、失明原因の1位です。白内障は、水晶体が白く濁って光透過を妨げる疾患であり、そのほとんどが加齢に伴い発症する”加齢性白内障”です。日本人口の高齢化により患者数は年々増加の一途をたどっております。白内障発症を5年遅らせることができれば、患者数を激減させることが出来ることは明らかであり、私は、「白内障発症を5年遅らせる」ことを目的に、いくつかのモデル動物を用いて白内障予防薬・白内障発症遅延薬の探索を行っております⁽¹⁻³⁾。

また一方で、水晶体が透明であるのはなぜか、なぜ何十年の間透明でい続けることができるのか、不明な点が多いです。私は、透明性維持機構の解明も目指しております。水晶体は特に水晶体に特異的に発現している水チャネルでありますアクアポリン0(Aquaporin 0: AQP0)に着目し、水晶体での役割と透明性維持への寄与を検討しております。その中で私は、水チャネルであるアクアポリン0が、水透過機能だけではなく、アスコルビン酸透過機能を持つこと⁽⁴⁾、また水晶体細胞膜の接着にも関与すること⁽⁵⁾など、他のアクアポリンにはない独自の機能があることを明らかにしてきました。

今後も抗白内障薬の探索と、アクアポリン0研究を進め、近い将来のアクアポリン0を標的とした新規作用機序の抗白内障点眼薬の開発を目指したいと思っております。



The quality of our vision is critically dependent on the ability of the transparent tissues (Lens) in the front of the eye to correctly focus light onto the retina at the back of the eye. This is illustrated by the fact that loss of transparency in the lens, known as a cataract, is the most common cause of blindness in the world today. It is well known that oxidative stress plays an important role in the initiation and progression of a cataract, and active type of oxygen and nitrogen species in the eye are implicated in the onset of cataract.

My 1st project is to explore the anti-cataract compound(s) to prevent or delay the onset of cataract. We found that some anti-compounds could prevent the cataract formation (1, 2). Interestingly, coffee brew could also ameliorate cataract onset using selenite-induced cataract model (3).

My 2nd project is to elucidate the function of Aquaporin 0 (AQP0) in the lens. AQP0 is the most abundant membrane protein in lens fiber cells, where it makes up more than 60% of the total membrane protein. This protein has minimal water permeability. Although aquaporin 0 (AQP0) is a member of the AQP family, it has limited water permeability compared with other members. We have first reported that AsA could permeate AQP0 pore in vivo, and contribute the anti-oxidant circulation in the lens (4). And also we found that AQP0 have cell adhesion-related functions, and we identified of the AQP0 binding domain (5).

References

- (1). Nakazawa Y et al., Administration of antioxidant compounds affects the lens chaperone activity and prevents the onset of cataracts. *Biomedicine and pharmacotherapy* (2017).
- (2). Nakazawa Y et al., Effect of hesperetin on chaperone activity in selenite-induced cataract. *Molecular Vision*. (2015).
- (3). Ishimori N et al., Roasting Enhances the Anti-Cataract Effect of Coffee Beans: Ameliorating Selenite-Induced Cataracts in Rats. *Current Eye Research*. (2017).
- (4). Nakazawa Y et al., Quantitative analysis of ascorbic acid permeability of aquaporin 0 in the lens. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. (2011).
- (5). Nakazawa Y et al., The Extracellular C-loop Domain Plays an Important Role in the Cell Adhesion Function of Aquaporin 0. *Current Eye Research*. (2017).



生化学講座 教授

長谷 耕二

ハセ コウジ

博士（薬学）

Professor

Division of Biochemistry

HASE Koji

Ph.D. in Pharmaceutical Science

粘膜免疫／腸内細菌／アレルギー
エピジェネティクス／自己免疫疾患Mucosal Immunology／Allergy／
Intestinal microbiota／Epigenetics／
Autoimmune disease

研究概要

近年、我が国で増加している花粉症、食物アレルギー、炎症性腸疾患などの免疫アレルギー疾患は、消化管などの粘膜組織における免疫系や腸内細菌の異常が深く関わっています。そこで、2014年度に本研究室に着任して以来、粘膜免疫や腸内細菌に関する基礎研究から得られた成果をもとに、新たな免疫制御法に基づく創薬基盤の確立を目指しています。

1. 腸内細菌による免疫制御機構の解明

腸内細菌は多様な代謝産物を産生します。その中には、短鎖脂肪酸に代表される生理活性代謝物が多数存在すると予想されるものの、その全体像は不明です。そこで現在、腸内細菌が作り出す多様な代謝物の生理活性を明らかにすることで、腸管における宿主-微生物間相互作用の分子メカニズムの解明にアプローチします。

2. 免疫系を標的としたエピゲノム創薬

腸内細菌由来の酪酸は宿主のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害活性により、ヘルパーT細胞の分化を制御しています。この知見をもとに、HDACアイソザイム選択的阻害剤を用いて、慢性炎症疾患に対する治療の可能性を検証します。

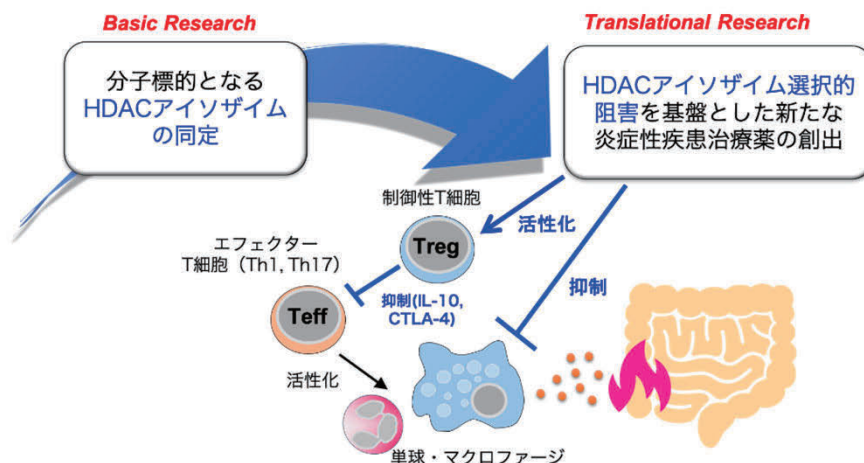
3. 次世代抗体医薬プロジェクトPrimabの推進

創薬研究センター・先進免疫抗体（Primab）プロジェクトではアンメットメディカルニーズの高いアレルギー・免疫関連疾患や感染症の治療を目指した次世代抗体医薬の開発研究を遂行します。具体的には、アカデミア発の疾患分子標的に対するモノクローナル抗体の作出や、効率的な抗体作製技術の創出に産学連携で取り組んでいます。

The incidence of Immune disorders such as allergic diseases and inflammatory bowel diseases (IBD) in Japan has increased remarkably for the past several decades. Abnormalities of mucosal immune response as well as intestinal microbiota closely correlate with the development of the immune disorders. The host-microbe interactions establish immunological homeostasis in the gut, which further raises the important question: how do intestinal microbiota affect the host immune system? To address this question, we have focused on intestinal microbiota-derived metabolites, and found that certain metabolites augment Treg cells and IgA response through epigenetic regulation, eventually preventing IBD and autoimmune rheumatoid arthritis. These findings open up new research directions to develop new therapies for immune disorders by targeting intestinal microbiota and epigenetic machinery.

主な論文 (*corresponding author)

1. *Kimura I, *Hase K et al., Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype. *Science*, 367: eaaw8429, 2020.
2. *Kimura S, *Hase K et al., Osteoprotegerin-dependent M-cell self-regulation balances gut infection and immunity. *Nat. Commun.* 11: 234, 2020.
3. Nagai M, *Hase K et al., Fasting-refeeding impacts immune cell dynamics and mucosal immune responses. *Cell* 178: 1072-1087, 2019
4. Obata Y, *Hase K et al. Epigenetic regulator Uhrfl is critical for functional expansion of colonic regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 15: 571, 2014.
5. Furusawa Y, *Hase K, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces colonic regulatory T cells. *Nature* 504: 446, 2013.





病態生理学講座 教授

松下 麻衣子

マツシタ マイコ

博士（医学）

Professor
Division of Clinical Physiology and
Therapeutics

MATSUSHITA Maiko

M.D., Ph.D.

がん免疫療法／免疫調整薬／
白血病／多発性骨髄腫／前立腺がんtumor immunotherapy／
immunomodulatory drugs／leukemia／
multiple myeloma／prostate cancer

研究概要

従来、がんの治療は主に手術、化学療法、放射線療法により行われてきました。しかし、近年、がん細胞に対する免疫反応を利用したがん免疫療法が効果的であることがわかり、一部のがんでは標準治療に組み込まれつつあります。

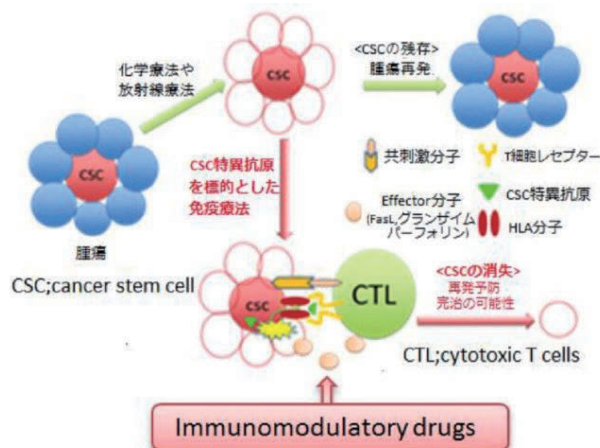
例えば、がんを攻撃するT細胞の抑制シグナルを解除する免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体は、悪性黒色腫、肺がん、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、胃がんなど種々のがんにおいて薬事承認され、治療に用いられています。

しかし、がんの中でも白血病、多発性骨髄腫、膵臓がん、前立腺がんなどは、がんのパスセンジャー遺伝子変異の数が少ないなどの理由で、抗PD-1抗体単独による治療が効き難いと考えられています。

我々は、免疫チェックポイント阻害薬が効き難いがんに対する新しい免疫治療法の開発を目指しています。これまでに、がんの再発に関与するがん幹細胞（CSC; cancer stem cell）に発現する新規がん特異抗原を複数見出し、これらを治療標的とした免疫細胞療法の研究を行っています。

また、別のアプローチとして、がん細胞に作用して、がん細胞の免疫原性を高める薬剤の検討を行っています。特に、免疫学的細胞死（ICD; Immunogenic cell death）という現象に着目し、既存の薬剤や当講座で開発した抗がん剤がICDを強力に誘導し得るかどうかについて、ハイリスク多発性骨髄腫細胞株を用いたスクリーニングを進行中です。

以上の研究により、難治がんに対する抗原特異的T細胞と免疫増強薬を用いた新規複合免疫療法の開発を目指しています。



Cancer immunotherapy is now an attractive treatment option for various cancers. Especially, immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD1 antibody, are effective in patients with several cancers, including melanoma, lung cancer, renal cancer, gastric cancer, and lymphoma. However, leukemia, multiple myeloma, prostate cancer, and pancreatic cancer are known to be resistant to these checkpoint inhibitors. We have identified novel cancer antigens which are highly expressed in cancer stem cells of leukemia, prostate cancer, and pancreatic cancer. We are also investigating immunomodulatory effects of drugs to enhance anti-tumor effect, which is called immunogenic cell death.

Our goal is to develop novel combined immunotherapies using tumor-specific T cells and immunomodulatory drugs for cure of cancer.

主な論文

1. Matsushita M. Novel treatment strategies utilizing immune reactions against chronic myelogenous leukemia stem cells. *Cancers* 13 (21): 5435, 2021
2. Matsushita M., Saito S, Yokoe S, Ichikawa D, Hattori Y. Characteristics of a novel target antigen against myeloma cells for Immunotherapy. *Vaccines*. 8(4):579, 2020
3. Ichikawa D, Nakamura M, Matsushita M., et al. A phenylphthalimide derivative, TC11, induces apoptosis by degrading MCL1 in multiple myeloma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 521: 252, 2020
4. Matsushita M., Kawaguchi M. Immunomodulatory effects of drugs for effective cancer immunotherapy. *J. Oncol.* ID 8653489, 2018
5. Matsushita M., Ozawa K, et al. CXorf48 is a potential therapeutic target for achieving treatment-free remission in CML patients. *Blood Cancer J.* 7(9): e6012, 2017

知的財産

1. 特許出願085406 「抗腫瘍剤（T細胞受容体遺伝子導入T細胞）」 2021年5月
2. 特許第6204130号 「ペプチド、樹状細胞、細胞傷害性T細胞、白血病ワクチン、及び白血病誘発免疫療法剤」 2017年
3. 特許公開 第2017149658号 「化合物もしくははその薬理的に許容される塩、抗腫瘍剤、又は活性酸素産生剤」 2017年
4. 特許第5984113号 「がん免疫療法」 2016年
5. 特許公開 第2016207402号 「フェニルフルイミド修飾体およびそれを有効成分とする抗がん剤」 2016年



薬理学講座 教授

三澤 日出巳

ミサワ ヒデミ

博士（薬学）

Professor

Division of Pharmacology

MISAWA Hidemi

Ph.D. in Pharmacy

筋萎縮性側索硬化症／運動神経／
振戦／迷走神経／アセチルコリンALS／motor neurons／tremor／
vagus nerve／acetylcholine

研究概要

1. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病因解明と創薬

ALSでの運動神経の変性（脆弱性）には細胞ごとの違いがあり、速筋（白筋）を動かす運動神経の方が、遅筋（赤筋）を動かす運動神経よりも早く障害されます。この選択的脆弱性を規定するメカニズムの解明は、ALSの原因究明や治療法開発の突破口となると考えられます。本研究では、遅筋型（スロー）運動神経に特異的遺伝子改変を誘導する独自開発システム（下図）を用い、選択的脆弱性のメカニズムを解明し、創薬ターゲットの発見とそこに作用する新薬の開発を目指しています。

2. 本態性振戦のメカニズム解明とモデル動物作製

病的な不随意運動のうち最も頻度が高い疾患が本態性振戦（essential tremor）です。本態性振戦の病態は十分に解明されておらず、有効とされる薬剤の効果も限定的です。振戦は上肢と頭頸部に強く、書字や食事、着衣などの巧緻運動が困難となりQOLは大きく損なわれます。興味深いことにアルコールは症状を軽減しますが、飲酒は治療法として適切でないため、新薬の開発が求められています。本研究では、本態性振戦のメカニズムを解明してヒト病態を反映したモデル動物を作製することで、創薬基盤の確立を目指しています。

3. 迷走神経による脳-全身連関の調節メカニズム

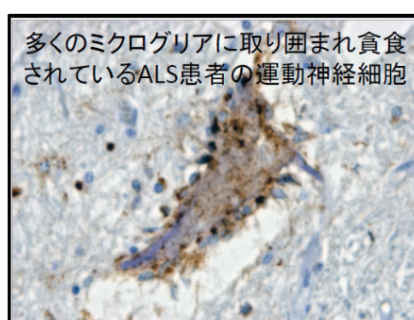
迷走神経は全身の多くの臓器・器官に投射して、その活動を調節するとともに、知覚神経として意識に上らない感覚情報を絶えず脳に送っています。この双方向の情報ルートは、生命維持に重要であるとともに、様々な疾患にも関与するとして注目されています。この意識に上らない体内感覚については、いまだに多くが謎に包まれています。本研究では、内臓・器官からの内部感覚情報がどのように脳に伝わり、脳内で統合されて各種臓器に指令を出すのかを理解することで、新たな治療・予防パラダイムを作ることを目指しています。

1. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an intractable motor neuron disease that rapidly deprives patients of their motor ability. Even in seriously ill patients with ALS, eye movements are relatively spared. Motor neurons controlling white muscles are more vulnerable compared with those serving red muscles. Focusing on the fact that disease progression varies depending on the types of motor neurons, we are conducting research to clarify its mechanisms, aiming to identify the causes of ALS and to develop treatments for ALS.

2. Essential tremor (ET) is the most frequent movement disorder which affects elderly people. ET patients have tremors in their upper limbs, head and neck, leading to the disability of dexterous movements, such as writing, eating and changing their clothes. Etiology of ET is not well understood and currently available ET therapies are not satisfactory. We are studying on pathophysiological mechanisms of ET, aiming at establishing animal models that recapitulate tremor symptoms found in ET patients.

3. The brain ceaselessly receives unconscious sensations from various body parts by way of the vagus nerve. The vagus nerve, in turn, controls various body functions as “the parasympathetic nervous system”. Accumulating evidence shows that the vagus inputs/outputs have profound impact on health and disease. We are working to unravel the mystery of the vagus nerve and to control their activity for future medical interventions.

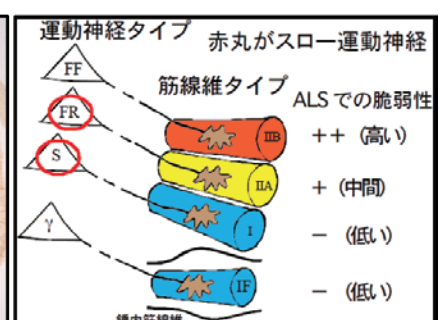
主な論文

Matsuura et al., *Sci Rep*, 8, 14251 (2018)Moriwaki et al., *PLoS One*, 13, e0199829 (2018)Komine et al., *Cell Death Differ*, 25, 2130-2146 (2018)Ishii et al., *PLoS One*, 12, e0179375 (2017)Morisaki et al., *Sci. Rep.*, 6, 27354 (2016)

多くのミクログリアに取り囲まれ貪食されているALS患者の運動神経細胞



VACHT-Cre マウスはスロー運動神経細胞で特異的な遺伝子改変を可能にする





薬理学講座 助教

森崎 祐太

モリサキ ユウタ

Assistant Professor

Division of Pharmacology

MORISAKI Yuta

神経変性疾患／
筋萎縮性側索硬化症／
神経免疫Neurodegenerative Diseases／
ALS／Neuroimmunology

研究概要

【神経免疫学の観点から神経変性疾患の病態解析に取り組む】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）やアルツハイマー病といった神経変性疾患は、有効な治療法が確立されていないアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患であり、発症機構の理解と治療法の開発が急務となっております。神経変性のメカニズムとして異常タンパクの凝集沈着など様々な要因が考えられてきましたが、未だに根本的な発症・進行機構は明らかではありません。

近年、神経学と免疫学を融合させた神経免疫学の発展が著しく、神経変性疾患でも免疫系の関与が報告されています。神経変性疾患の病巣は中枢側ですが、末梢側での獲得免疫や自然免疫の破綻も変性の要因である可能性が考えられています。また、いわゆる自己免疫疾患のように「ブレーキの外れた」状態であるために、過剰な免疫反応により神経変性が生じている可能性も考えられています。

現在、私たちはALSモデルマウスの全身の免疫状態を解析し、各種免疫細胞・関連因子が病態形成に与える影響を検討しています。賦活化・抑制の両面から免疫が神経変性に与える影響を検討することで、新たな観点からの病態メカニズム発見や、創薬ターゲットとなりうる因子の同定を目指しています。

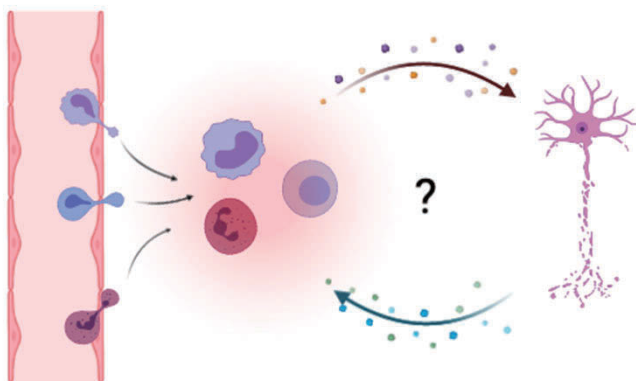
Neurodegenerative diseases, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Alzheimer's disease, are devastating diseases with high unmet medical needs for which no effective treatments have been established. Various factors have been proposed as the mechanism of neurodegeneration, but the underlying mechanism remains to be elucidated.

In recent years, the development of neuroimmunology, which combines neurology and immunology, has been remarkable, and the involvement of the immune system in neurodegenerative diseases has been reported. The disruption of peripheral immunity is considered to be a factor in neurodegeneration. It is also possible that neurodegeneration is caused by an excessive immune response with "no brakes" condition, as in autoimmune diseases.

We are currently analyzing the systemic immune status of ALS mouse model and investigating the effects of immune cells and related factors on the pathogenesis of ALS. By studying the effects of immunity on neurodegeneration from both the activation and suppression status, we aim to elucidate the pathological mechanisms from a new perspective and to identify new drug targets for ALS.

主な論文

- ・ Morisaki Y., et al., LAG-3 expression in microglia regulated by IFN- γ /STAT1 pathway and metalloproteases. *Front. Cell. Neurosci.*, 2023
- ・ Adachi K., et al., Depletion of perivascular macrophages delays ALS disease progression by ameliorating blood-spinal cord barrier impairment in SOD1-G93A mice. *Front. Cell. Neurosci.*, 2023
- ・ Tokuda E., et al., A copper-deficient form of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase as an early pathological species in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, 2018
- ・ Tokuda E., et al., Immunochemical characterization on pathological oligomers of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Neurodegener.*, 2017
- ・ Morisaki Y., et al., Selective Expression of Osteopontin in ALS-resistant Motor Neurons is a Critical Determinant of Late Phase Neurodegeneration Mediated by Matrix Metalloproteinase-9. *Sci. Rep.*, 2016





薬学教育研究センター 専任講師

森脇 康博

モリワキ ヤスヒロ

博士 (バイオサイエンス)

Senior Assistant Professor
Education Research Center for
Pharmaceutical Sciences

MORIWAKI Yasuhiro

Doctor of Biological Sciences

精神疾患／心的外傷後ストレス障害
ニコチン性アセチルコリン受容体／
内在性神経毒類似タンパク質群Psychiatric disorder／PTSD／nAChR／
Ly6SF

研究概要

アセチルコリン神経系が心的外傷後ストレス障害 (PTSD) やうつ病、統合失調症など多くの精神疾患に関与することが知られています。アセチルコリンに対する受容体にはGタンパク質共役型受容体であるムスカリン性アセチルコリン受容体とイオンチャネル型受容体であるニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) があり、nAChRは、その名の通り、アセチルコリンだけでなくニコチンもリガンドとして認識します。最近、ニコチンがばつ歯類のPTSDモデルにおいて恐怖記憶消去に関与することが報告されました。PTSDでは、扁桃体の過剰興奮および過活動が原因であると考えられており、扁桃体におけるnAChRの活性化が、扁桃体の過剰興奮などを抑制していると考えられています。これらの知見より、nAChRが精神疾患の治療標的として関心が持たれています。

nAChRに対して拮抗作用を有するヘビ神経毒である α -ブングロトキシンは、三指構造と呼ばれる特徴的な立体構造を有しています。また、最近の研究により、この立体構造がnAChRの機能を阻害する上で非常に重要であることが報告されました。興味深いことに、生体内には、三指構造を有する内在性神経毒類似タンパク質群 (Ly6SF) と呼ばれるタンパク質ファミリーが存在します。Lynx1など幾つかのLy6SF分子に関しては、nAChRに対する阻害作用が報告されていますが、多くは機能が未解明のままです。私共は、最近、Ly6SFの一つであるLy6HがnAChRの機能を抑制する分子であることを新たに発見しました。これまで、精神疾患を含む神経変性疾患の病態解析においては、nAChRの発現変化を捉えることに焦点が当てられてきましたが、Ly6SFの登場により、病態解明においてLy6SFの発現変化も捉える必要性が生じています。私共は正常時および病態時におけるLy6SFの発現変化ならびに、その作用を解析することで、精神疾患の発症機序の解明を目指しています。

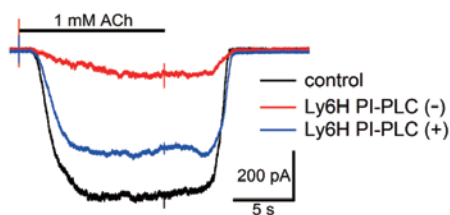


図1: Ly6HのAChに対する $\alpha 7$ -nAChRの応答電流抑制効果
 $\alpha 7$ -nAChRへのACh投与時に観察される応答電流 (—) とLy6Hの共発現時に観察される応答電流 (—)。Ly6HはGPIアンカー型の膜タンパクであるため、ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリラーゼC (PI-PLC) 処理により、Ly6HのAChに対する $\alpha 7$ -nAChRの応答電流抑制効果は解除される (—)。

Cholinergic system is well known to be involve in various psychiatric disorders such as post-traumatic stress disorder (PTSD), depression and schizophrenia. Acetylcholine receptors (AChRs) are classified into two large families; One is G-protein-coupled receptors, muscarinic AChRs and other is ligand-gated ion channels, nicotinic AChRs (nAChRs). nAChRs respond to not only acetylcholine but also nicotine. Recently, it has been reported cotinine, the main metabolite of nicotine, decreased anxiety and depressive-like behavior, and enhanced fear extinction in mouse models of PTSD. Amygdala dysfunction that involves hyper-excitability and hyperactivity is a key feature of anxiety disorders, including PTSD. Also, nAChRs in amygdala have been known to suppress amygdala hyperexcitability and hyperactivity. Based on these observations, nAChRs are regarded as therapeutic target for psychiatric disorders.

A snake venom neurotoxin, α -Bungarotoxin, an antagonist for nAChRs, has unique three-dimensional structure so called three-finger domain (TFD). Recent studies clarified this TFD of α -Bungarotoxin is required for binding with nAChRs. In mammals, interestingly, more than 30 proteins are known to contain one to three TFD and categorized as Ly6/neurotoxin superfamily (Ly6SF). Some Ly6SF proteins, such as Lynx1, Lynx2 and SLURP-I are reported to modulate nAChR function, either as allosteric and/or orthosteric modulators, or as antagonists. Recently, we have clarified Ly6H as a novel nAChRs antagonist. Because, to know the functional changes of nAChRs in pathological conditions, it need to investigate the role and expression changes of nAChR modulator, Ly6SF. On the basis of these findings, our main goal is to elucidate the role of Ly6SF proteins in pathological mechanisms of psychiatric disorders, especially PTSD.

主な論文

Tsuji S. *et al.*, *Sci. Rep.*, 7, 1085 (2017)Morisaki Y. *et al.*, *Sci. Rep.*, 6, 27354 (2016)Moriwaki Y. *et al.*, *PLoS One*, 10, e0140750 (2015)Moriwaki Y. *et al.*, *Int. Immunopharmacol.*, 29, 71-75 (2015)Inoue M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 111, 5295-5300 (2014)



生命機能物理学講座 特任准教授

池田 和由

イケダ カズヨシ

博士（生命科学）

Project Associate Professor

Division of Physics for Life Functions

IKEDA Kazuyoshi

Ph.D. in Life Science

創薬／インシリコ／インフォマティクス／
ライブラリーデザイン／化合物ライブラ
リーDrug discovery／In-silico/Informatics／
Library design／Compound library

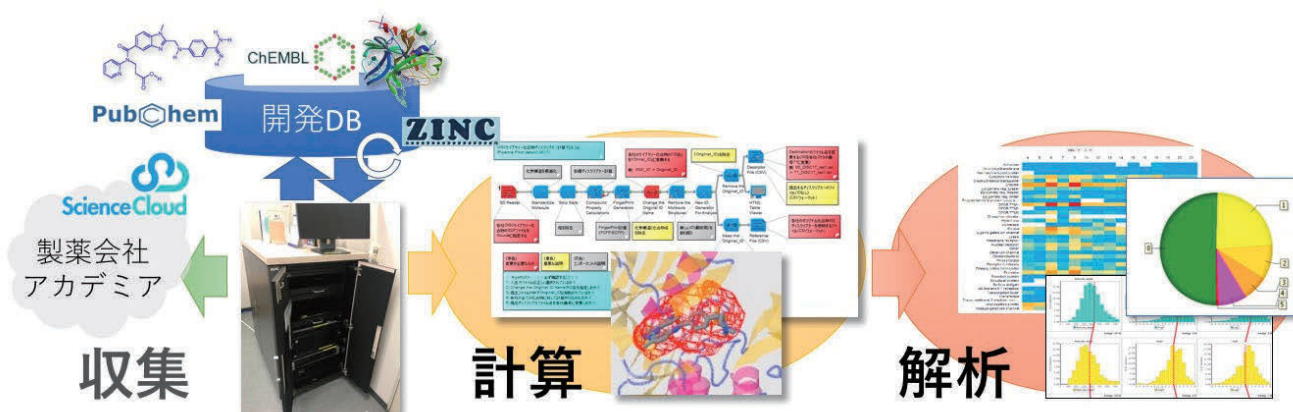
研究概要

薬の開発には、長い期間がかかり開発費用も年々増加傾向にあります。一方、今までにない薬効や新規構造を持つ薬（新薬）の承認数は増えていません。このような現状を変えるため、現代創薬の出発点であるハイスループットスクリーニング（HTS）を産官学協働で行う試みが日米欧を中心に進んでいます。最終的に効率良く画期的な医薬品の候補（リード化合物）を見つけ出すためには、HTSライブラリーのデザイン技術の向上が極めて重要です。「インシリコ（in-silico）」とよばれるコンピューターを使った創薬技術は、HTSから得られる大量データの解析や大規模な化合物ライブラリーの多様性評価に必須な技術として注目されています。

生命機能物理学講座では、産官学の創薬支援研究プロジェクトに参加しており、そこでは薬学だけでなく、物理学や数学や情報学（IT）など分野横断的な知識と、製薬をはじめ様々な研究所や企業との連携が求められています。我々は、特にバイオ・ケモインフォマティクスや人工知能（AI）に代表される機械学習法などのインシリコ技術を武器に、創薬分子の設計・予測方法の改良、次世代の創薬に求められる高品質な化合物ライブラリーを設計する新たな技術の開発を行っています。また、実験による検証も重要です。特に高精度のタンパク構造予測法による構造生物学実験への貢献や、LBDD（リガンドベース医薬品設計法）を用いたヒット化合物の発見・リード最適化と共に創薬化学・合成化学との共同研究による実験的検証などを目指します。

The process of drug discovery and development needs a huge cost and a long period. The number of approved drugs which are classified as new molecular entities and new therapeutic products is not increasing. Recently, public-private collaborative drug discovery projects to perform a High Throughput Screening (HTS) have been started in the US, Europe and Japan. Under those projects, it is important to design a screening library for finding novel lead-like compounds. The in-silico is a key technology for analysis of big-data from the HTS screening and diversity of a large-scale compound-library.

Our group (Division of Physics for Life Function) joins a drug discovery research project where a cutting-edge research among pharmacy, physics, mathematics and IT are required. A collaboration with pharmaceutical companies and other industries is very important for the goal of the project. We are now developing a novel method for design of drug-like compounds and candidates using in-silico techniques such as Bio-informatics, Chemo-informatics and Machine-learning (e.g., AI). We are going to develop a new library-design method for high-quality compound-library in the next generation era of drug discovery. It is also important to validate the in-silico method by experiment. Especially, we aim to contribute to structural biology by high-accuracy protein structure prediction, and collaborate with medicinal chemistry and synthetic chemistry using Ligand Based Drug Design (LBDD) for hit identification and lead optimization.





天然医薬資源学講座 助教

植草 義徳

ウエクサ ヨシノリ

博士（食品栄養科学）

Assistant Professor

Division of Natural Medicines

UEKUSA Yoshinori

Ph.D. in Food and Nutrition Sciences

天然物化学／分析化学／
食品化学／分子間相互作用Natural Product Chemistry／
Analytical Chemistry ／
Food Chemistry／
Intermolecular Interaction

研究概要

天然物化学と分析化学を基盤として、以下のテーマについて研究を展開しています。

【生物活性成分と生体分子の相互作用解析】

生薬に含まれている生物活性成分（天然物）は、細胞膜やタンパク質といった生体分子と相互作用することでその生物活性を発揮します。生物活性発現機構の本質を理解することは、化合物の生物活性強度を予測するだけでなく、より高い生物活性を有する化合物を創出する上で非常に重要であるといえます。本研究では、生物活性評価を指標に生薬中から活性成分を探索し、分析機器（高速液体クロマトグラフィ、質量分析計、核磁気共鳴装置など）を駆使して生物活性成分と生体分子との相互作用様式を分子（原子）レベルで解明することを目指しています。例えば、これまでにフラボノイド（カテキン類）と細胞膜（リン脂質膜）の相互作用様式を明らかにしています（Fig. 1）。また、生薬や漢方処方には様々な種類の生物活性成分が混在する多成分系であることから、それら生物活性成分同士の分子間相互作用解析も取り組んでいます。

【生薬の品質評価法の確立】

生薬は天然由来であることから、同一生薬であっても原産地や採取時期、加工方法などにより品質（含有成分の種類や量）に変動が生じます。また、保管状態により生薬中の活性成分量は経時的に変化し、その薬効に大きな影響を与えます。したがって、生薬の品質を保証する上で活性成分の種類や量の把握は重要であり、簡便で効率的な分析法の確立が望まれています。そこで本研究では、生薬の品質評価や基原植物の推定に資する多成分一斉分析法を開発しています（Fig. 2）。

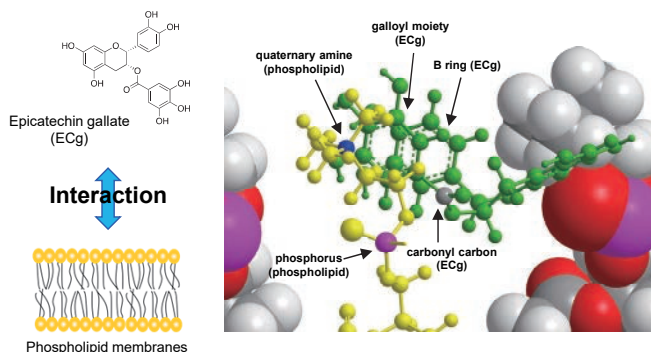


Fig. 1. Schematic representation of the interaction between a flavonoid (ECg) and phospholipid membranes as revealed by NMR spectroscopy.

Analysis of intermolecular interaction of bioactive natural compounds with biomolecules

Bioactive natural compounds contained in crude drugs exert various biological activities by interacting with biomolecules such as cell membranes and proteins. Understanding the nature of the mechanism underlying their bioactivities is important not only to predict the activity of the compounds but also to create novel compounds which possess higher activity. In this study, I investigate the intermolecular interaction between bioactive natural compounds and biomolecules using HPLC, MS, and NMR. For example, I previously clarified the dynamics, interacting sites, and mechanism of the interaction of flavonoids, catechins, with phospholipid membranes in molecular and atomic levels (Fig. 1). Furthermore, I attempt to reveal the intermolecular interaction among the bioactive natural compounds in crude drugs and Kampo medicines.

Establishment of analytical methods for the quality control of crude drugs

The composition of natural compounds in a crude drug are not always the same. It is easily affected by the differences in the place of origin, harvesting season, and processing. Also, the amount of bioactive natural compounds changes by storage environment, resulting in the differences of the efficacy of the crude drug. I attempt to develop simple and high-throughput methods for simultaneous analysis to apply the quality control and the identification of the original plant source of crude drugs (Fig. 2).

- 1) Uekusa, Y., et. al. *PLoS ONE* **12**, e0174961 (2017).
- 2) Uekusa, Y., et. al. *Biochim. Biophys. Acta* **1808**, 1654–1660 (2012).

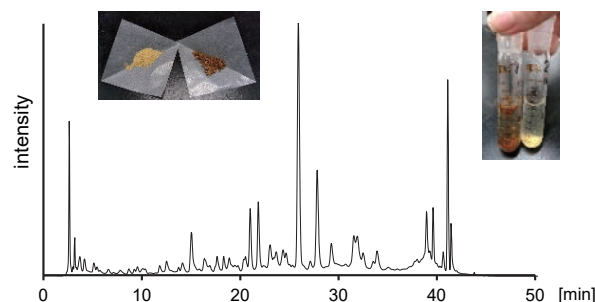


Fig. 2. A representative HPLC chromatogram of the extract prepared from a crude drug.



薬学教育研究センター 教授

大江 知之

オオエ トモユキ

博士（薬学）

Professor
Education Research Center for
Pharmaceutical Sciences

OHE Tomoyuki

Ph.D. in Pharmacy

創薬化学／薬物代謝化学

Medicinal Chemistry／Drug Metabolism

研究概要

創薬研究において、合成した候補化合物の薬物動態（ADME）や毒性（T）の評価は重要であり、薬効評価と平行して行う必要があります。しかし、従来のアカデミア創薬では、これらが十分に行われてきたとは言えず、*in vivo*での薬効評価や開発の段階で問題を生じるケースが多くありました。そこで、私はアカデミアにおいてもADMET評価の必要性を感じ、本格的な評価系の構築とそれを用いた創薬研究を行っています。これにより、パーキンソン病治療薬や抗がん剤となり得る複数の候補化合物の創製に成功しています。

一方で、ADMETのM（Metabolism, 薬物代謝）は生物有機化学的な視点が必要なので、有機化学系研究室としての持ち味を活かせると考え、有機化学を基盤とした独創的な薬物代謝研究を進めています。代表的なものとして代謝活性化についての研究があります。代謝活性化とは、医薬品が代謝を受け、反応性が高い中間体（反応性代謝物）が生成し毒性が発現することを言います。反応性代謝物は数々の毒性の原因になると考えられており、それにより臨床開発が中止になったり、市販後重篤な肝毒性等を引き起こし市場から撤退した医薬品も数多くあります。従って、代謝活性化のリスク評価は、製薬企業にとって死活問題であり、安全な医薬品創製において不可欠なものです。

私は、肝毒性を示すものの薬効の面で他に代わりのない極めて重要な医薬品に着目し、その代謝活性化機構を解明し、その知見に基づき、最小限の構造変換により安全性の高い改良型医薬品を創製してきました（例：ベンズブロマロン、ジクロフェナク、ネビラピン）。また、様々なタイプの反応性代謝物を簡易的に検出する新たな蛍光試薬の創製にも成功しました。

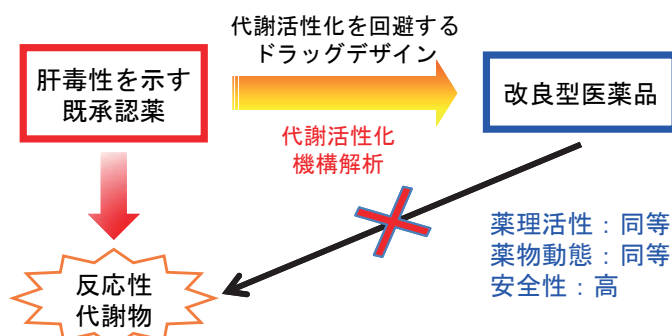
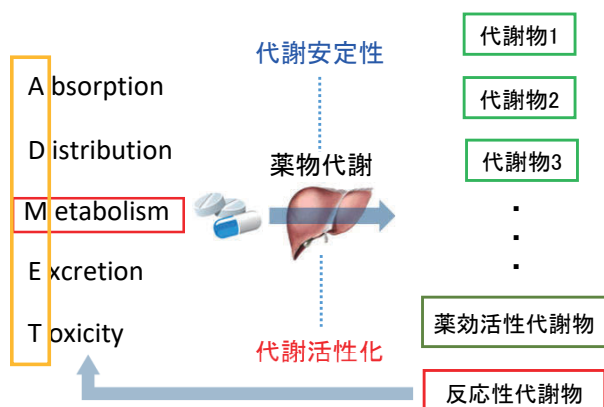
The evaluation of ADMET properties (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) is inevitable for the final clinical success of a drug candidate. However, these properties have not been sufficiently assessed in academic drug discovery programs. My lab focuses on the development of full-fledged ADMET assay systems in the academia and ADMET research based upon my expertise in the field of organic chemistry, which has led to the successful discovery of several candidates that could become Parkinson's disease and anti-cancer drugs. One area of my research focus includes metabolic activation which plays critical roles in drug metabolism. Metabolic activation of drugs to chemically reactive metabolites that are capable of modifying cellular macromolecules results in acute and/or idiosyncratic toxicities. Some marketed drugs are known to generate reactive metabolites and exhibit hepatotoxicity as side effects. I am aiming to design and develop improved drugs to avoid the formation of reactive metabolites by investigating the metabolic activation mechanism of such drugs. I have also succeeded in developing novel fluorescent trapping reagents for simple detection of various types of reactive metabolites.

主な論文

1. Y. Tateishi, C. Sibasaki, K. Takahashi, S. Nakamura, Y. Kazuki, T. Mashino, T. Ohe Synthesis and evaluation of tofacitinib analogs designed to mitigate metabolic activation, *Drug Metabol Pharmacokinet* **43**, 100439 (2022).
2. C. Sibasaki, O. Mashita, K. Takahashi, S. Nakamura, T. Mashino, T. Ohe Development of a fluorescent-labeled trapping reagent to detect reactive acyl glucuronides, *Chem Res Toxicol* **34**, 2343-2352 (2021).

知的財産

パーキンソン病治療薬 増野匡彦, 大江知之, 高橋恭子, 安田大輔, 田崎嘉一 特願2019-014281 2019/01/30
PCT/JP2020/003462 2020/01/30.





生命機能物理学講座 教授

大澤 匡範

オオサワ マサノリ

博士（学術）

Professor

Division of Physics for Life Functions

OSAWA Masanori

Ph.D. in Structural Biology

構造生物学／機能メカニズム／疾病関連タンパク質／立体構造に基づく創薬

Structural Biology／Functional Mechanism／Disease-related Proteins／Structure-guided Drug Development

研究概要

生命機能物理学講座は、構造生物学（NMR、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡）を基盤とし、疾病関連タンパク質を中心に、生命機能を担うタンパク質や核酸を解析対象として、生命現象のメカニズムを生体高分子の立体構造に基づいて解明する研究を行っています。

生体高分子の構造解析技術を基盤とする私達にとって、共同研究は生命線です。生命現象を担うタンパク質、疾病関連タンパク質といった創薬シーズの専門家・製薬企業との共同研究、構造生物学の出口戦略としての革新的創薬を実現するための *in silico* 創薬研究者との共同研究、合成化学者・メディシナルケミストとの共同研究と、産・官・学を問わず、多岐に渡る共同研究を展開しています。

現在、研究対象としているタンパク質は、電位依存性イオンチャネル（不整脈、疼痛、アレルギー、不妊治療）、トランスポーター（薬剤耐性、高脂血症）、ウイルス由来タンパク質（ウイルス感染）、タンパク質の翻訳因子群（がん、幹細胞、ウイルス感染）、がん関連タンパク質などです。

これらのタンパク質は、各種リガンドの結合、膜電位の変化、脂質二重膜中の微量脂質との相互作用などにより、立体構造や運動性が変化します。様々な摂動により機能変調を受けながら、タンパク質は正常な生理現象を担い、また、機能の不全や過剰亢進があれば疾病へと繋がります。このメカニズムを原子分解能で知ることができれば、タンパク質のどの部位にどのような形の化合物を結合させればよいか、といった創薬戦略を構築することが出来ます。さらに、実際に化合物の探索・構造最適化研究へと展開することにより、革新的創薬の実現を目指しています。

Our research is focusing on revealing the functional mechanisms of a variety of physiological phenomena, based on protein structure and function at atomic resolutions. Our background is structural biology, physicochemistry, and biophysics, utilising nuclear magnetic resonance spectroscopy, X-ray crystallography, and cryo-electron microscope.

We appreciate the importance of collaborations with other research groups in biology, medical science, chemobio-informatics, and medicinal chemistry, for creating innovative drugs. Sometimes you may want to know whether or not a ligand that you found directly interacts with the protein of interest, and if it does, how and where the ligand binds to the protein. In such a situation, we hope we contribute to your project from the structural standpoint.

Currently, we are interested in membrane proteins such as voltage-gated ion channels and transporters, which relate to arrhythmia, pain, allergy, male infertility, resistance to anti-cancer drugs, and so on. Also, we are studying proteins involved in translation, cancer, virus infection.

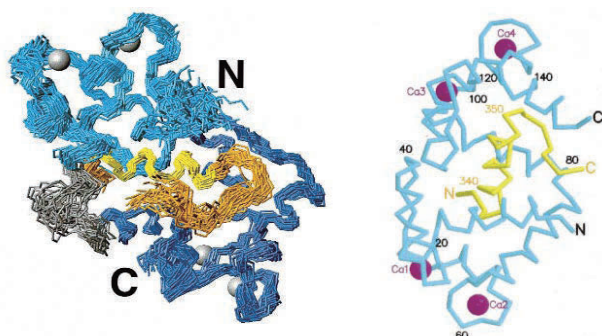
We hope that we achieve creation of innovative drugs, based on functional and structural mechanism of proteins we unveil.

主な論文

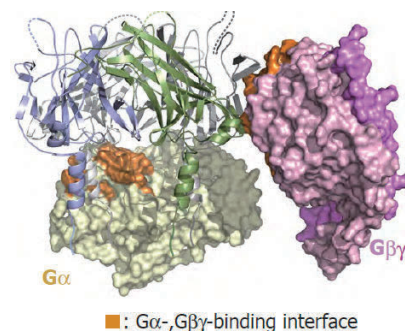
Toyama, Osaawa et al., "Dynamic regulation of GDP binding to G proteins revealed by magnetic field-dependent NMR relaxation analyses", *Nat. Commun.* 8:14523 (2017)

Nozaki, Osaawa et al., "Disulfide mapping the voltage-sensing mechanism of a voltage-dependent potassium channel", *Sci. Rep.* 6, Article number 37303 p1-11 (2016)

Imai, Osaawa et al., "Structural basis underlying the dual gate properties of KcsA", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107(14), 6216-6221 (2010).



NMRおよびX線結晶解析によるタンパク質の立体構造決定
Osaawa et al. *Nat. Struct. Biol.* (1998)
Kurokawa, Osaawa et al. *J. Mol. Biol.* (2001)



NMRによるタンパク質-タンパク質複合体構造解析
Yokogawa, Osaawa et al. *J. Biol. Chem.* (2011)
Mase, Osaawa, Yokogawa et al. *J. Biol. Chem.* (2012)



天然医薬資源学講座 教授

菊地 晴久

キクチ ハルヒサ

博士（薬学）

Professor

Division of Natural Medicines

KIKUCHI Haruhisa

Ph.D. in Pharmacy

天然物化学／多様性指向型合成／
未利用生物／化合物ライブラリーNatural product chemistry／Diversity-
oriented synthesis／Unexploited
organisms／Compound library

研究概要

天然化合物はその高度な構造多様性によって、低分子創薬におけるリード化合物の探索源として重要な役割を果たしてきた。しかし、近年では新規分子骨格を含む化合物の発見が困難となり、創薬における重要性も低下しているのが現状である。このような状況を打破するために、従来法では得られない構造多様な天然化合物および天然化合物類縁体を提示し、**新しい創薬資源**を作り上げることを目的とした研究を行っている。

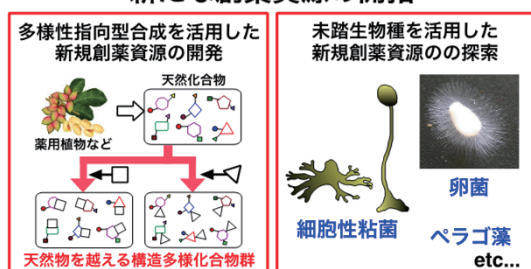
1. 多様性指向型合成を活用した新規創薬資源の開発

多様性指向型合成と、従来から行われてきた天然化合物探索とを組み合わせた「多様性拡大抽出物」という手法を提唱している。すなわち、薬用植物などの天然資源の抽出物に対して直接、化合物の分子骨格を変化させるような反応を行うことで「多様性拡大抽出物」が得られる。これを分離・精製することで、構造多様性の高い化合物群を得ることができるという手法である。本手法を活用することで、様々なタイプの天然化合物類縁体ライブラリーを構築し、免疫チェックポイント阻害物質など生物活性物質を見出すことができた。

2. 未利用生物種を活用した新規創薬資源の探索

新たな創薬資源として、植物や菌類・細菌など従来の天然化合物探索に利用されてきた生物とは異なる「未利用生物」に着目し、これらの生物が産生している化合物を探索し、新規創薬資源として開拓する。例えば、これまでに原生生物の一種である細胞性粘菌の二次代謝産物の網羅的探索を行い、約 40 種の新規化合物を単離・構造決定した。これらの大部分が生物活性を示したことから、細胞性粘菌は新規創薬資源として有用な生物種であるといえる。

新たな創薬資源の開拓



創薬リード化合物の創出

Natural compounds have played an important role as a search source of lead compounds in small molecule drug discovery due to their high structural diversity. However, in recent years, it has become difficult to discover compounds containing novel molecular skeletons, and the importance of natural compounds has declined in drug discovery. In order to overcome this situation, we are conducting research to create new resources for drug discovery by presenting structurally diverse natural compounds and analogues of natural compounds.

1. Development of new resources for drug discovery using diversity-oriented synthesis

We propose a new approach, “diversity-enhanced extracts”, which is an approach for increasing the chemical diversity of natural-product-like compounds through a combination of natural product chemistry and diversity-oriented synthesis. Diversity-enhanced extracts are obtained from chemical reactions that remodel molecular scaffolds directly in the extracts of natural resources. The subsequent isolation of each compound produced from such reactions affords a diverse natural-product-like library of new molecular scaffolds.

2. Exploration of new resources for drug discovery using unexploited organisms

As a new drug discovery resource, we focus on “unexploited organisms” which are different from conventionally used organisms, such as plants, fungi, and bacteria, for the search of natural compounds. For example, we have conducted a comprehensive search for secondary metabolites of cellular slime mold, and have isolated and structurally determined about 40 new compounds. The majority of these compounds showed biological activity, indicating that cellular slime mold is a useful species as a new drug discovery resource.

主な論文

Kikuchi *et al.*, Two New Terpenes Isolated from *Dictyostelium* Cellular Slime Molds. *Molecules* **2020**, 25, 2595.

Kikuchi *et al.*, Construction of a Meroterpenoid-like Compounds Library Based on Diversity-Enhanced Extracts. *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 1106-1112.

Kikuchi *et al.*, Removal of the E-olefin Barrier of Humulene Leading to Unnatural Terpenoid-like Skeletons. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7317-7320



分子創成化学講座 教授

熊谷 直哉

クマガイ ナオヤ

博士（薬学）

Professor

Division of Molecular Design

KUMAGAI Naoya

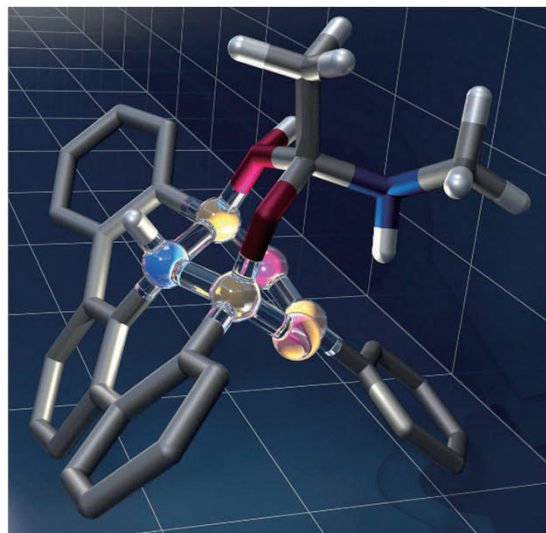
Ph.D. in Pharmacy

有機合成／分子デザイン／
触媒／材料化学organic synthesis／molecular design／
catalysis／materials science

研究概要

分子の特性は3次元的な原子配列により一義的に規定されます。化学は、自然界にない原子配列を持つ分子を自らデザインし、その性格や表情を調べていくことができる自由度の高い学問領域です。似たような構造特性を持つ分子はやはり似たような性質を帯びますが、敢えてフツーじゃない分子構造を持つ分子を生み出すと、予想もしていなかった素顔を顕すことがあります。現代社会では様々な分子構造の化合物が生活を豊かにする機能性分子として活躍していますが、似たような分子をつくっても似たような性質しか引き出すことができません。同系統の機能で飛躍的な性能上昇をさせる、あるいは全く異なる分子機能を発現させるといった game changing な分子機能開拓を進めるには、既存の分子構造から脱却した分子デザインを進める必要があります。

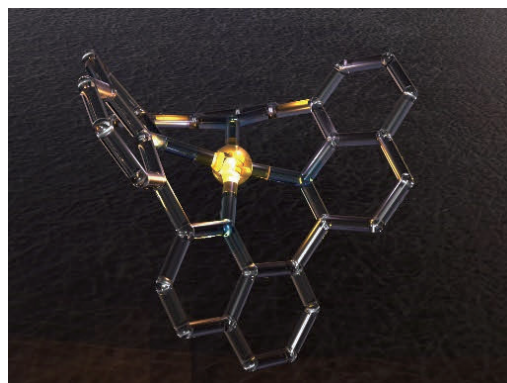
分子創成化学講座では、分子デザイン・分子構築を通して、分子世界の声を聞く研究を日夜進めています。今までに生み出した分子達はいろいろな表情を見せてくれていて、医薬品合成に重要な化学反応の強力な触媒となったり、抗腫瘍活性を示すものもあります。まだ気付いていない性格も持っているかもしれません。生み出した分子を育てていくのと同時に、新たにデザインした分子の構築も続けています。これらの愛着のある分子達が、広い意味での薬学研究として社会を豊かにする働き者の分子として日の目を見るよう、現代の精密有機合成化学の技術を駆使して育てています。



Molecular properties are dictated by the three-dimensional arrangements of atoms in the molecules. Chemistry is a privileged discipline to design and construct virtually any types of molecular architectures, dissecting hitherto unknown molecular properties. Designing unconventional molecular structure is a gold-standard to access intriguing molecules eliciting unexpected physicochemical properties. Functional molecules are globally used and indispensable in human society, and we need to devise better performing molecules to tackle the social, medical, and environmental problems in the world. Exotic new molecules are capable to exhibit game changing properties. The new molecules from our group have proved their unparalleled molecular functions e.g. high catalytic activity to contribute the synthesis of therapeutics and anti-proliferative effect on certain cancer cells. We believe that the aesthetic molecules from our group will contribute to the world in a global sense.

主な論文

1. "oxa-TriQuinoline: A New Entry to Aza-Oxa-Crown Architectures" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202307896.
2. "TEtraQuinolines: A Missing Link in the Family of Porphyrinoid Macrocycles" *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 2609.
3. "TriQuinoline" *Nat. Commun.* **2019**, 10, 3820.
4. "Unique Physicochemical and Catalytic Properties Dictated by the B₃NO₂ Ring System" *Nat. Chem.* **2017**, 9, 571.





創薬分析化学講座 専任講師

佐々木 栄太

ササキ エイタ

博士（化学）

Senior Assistant Professor
Division of Analytical Chemistry for Drug
Discovery

SASAKI Eita

Ph.D. in Chemistry

人工タンパク質／自己集合／
薬物送達システム／分子進化Designer Proteins／Self-Assembly／
Drug Delivery System／Directed
Evolution

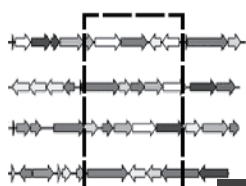
研究概要

自然界において、自己組織化によって形成される中空のタンパク質シェル構造は、物質の輸送、貯蔵、生産などに巧みに利用されています。私たちは、そのような天然のタンパク質シェル構造を遺伝的または化学的に改変することで、天然には無いさまざまな形態・特性・機能を持つ人工タンパク質シェルを創成し、薬物送達システムなどへ応用することを目指しています。

さまざまなシェルタンパク質が知られている中で、現在私たちは、一部の細菌が有するタンパク質性のマイクロコンパートメント——BMC (bacterial microcompartment) ——に注目しています。近年の包括的ゲノム解析の結果、BMCと推測される遺伝子クラスターは、機能が明らかでないものを含めて多くの細菌から見つかっています。BMCのシェル構造は、3量体、5量体、6量体を形成するさまざまな「シェルタンパク質」が複合的に組み合わさって構築されると考えられています。しかし、BMC シェルは、その全体構造の複雑さゆえに、これまでほとんど応用研究に利用することができませんでした。

そこで私たちは、多様なBMC シェルタンパク質を進化分子工学の力をもちいて改変することで、それ自身の自己集合のみによって均一なシェル構造を形成可能な「人工シェルタンパク質」を創り出すことを試んでいます。シェルの構造は、(クライオ)電子顕微鏡などによって詳細に解析します。さらに、シェル内部に核酸やタンパク質などの機能性高分子を包み込み、シェルの外部にがん細胞などの標的細胞と特異的に結合するための仕組みを導入することによって、疾病の治療を含む、さまざまな生命現象の制御や分析へと応用することを目指しています。

BMC遺伝子クラスター



シェルタンパク質

分子進化

機能性人工シェル
(概念図)

Hollow spherical proteinaceous shells are widespread in nature. They serve as functional containers for storage, delivery, and production of biomolecules. We engineer such protein shells chemically and genetically to create artificial shells for various applications such as drug delivery systems.

Among many natural protein shells, we now focus on bacterial “shell proteins” that self-assemble into the complex shell structures called bacterial microcompartments (BMCs). Owing to the recent comprehensive genome analysis, diverse BMC gene clusters have been found across many bacterial phyla. However, their applications and usage have been limited due to their structural complexity.

We are going to engineer and evolve the diverse BMC shell proteins to create artificial shell structures, which enable to encapsulate functional macromolecules such as nucleic acids and proteins, and to bind specific target cells. The technology developed here would be useful for cancer treatments and many other applications in life sciences.

主な論文

- 1) [Sasaki E. et al.](#) “Self-Assembly of Proteinaceous Shells Around Positively Charged Gold Nanomaterials Enhances Colloidal Stability in High Ionic Strength Buffers” *ChemBioChem*, 21, 74–79 (2020).
- 2) [Sasaki E. et al.](#) “Structure and Assembly of Scalable Porous Protein Cages” *Nat. Commun.*, 8, 14663 (2017).
- 3) [Sasaki E. et al.](#) “Self-Assembly of Proteinaceous Multishell Structures Mediated by a Supercharged Protein” *J. Phys. Chem. B*, 120, 6089–6095 (2016).
- 4) [Sasaki E. et al.](#) “Co-opting Sulphur-Carrier Proteins From Primary Metabolic Pathways for 2-Thiosugar Biosynthesis” *Nature*, 510, 427–431 (2014).



天然医薬資源学講座 助教

西村 壮央

ニシムラ タケヒロ

博士（薬科学）

Assistant Professor

Division of Natural Medicines

NISHIMURA Takehiro

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

天然物化学／多様性指向型合成／
化合物ライブラリー／創薬化学Natural Product Chemistry／Diversity-
Oriented Synthesis／Chemical Library／
Medicinal Chemistry

研究概要

天然資源から得られる天然化合物は、多くの医薬品の基として利用されてきました。天然化合物の持つ化学構造の多様性、すなわち構造多様性が天然化合物が持つ有用性の一つであると考えられています。このような分子を今後も継続的に創薬研究に供給していくために、天然物化学を基盤として、未利用天然資源を用いた手法、天然化合物と合成化学的手法を組み合わせた手法により構造多様な化合物の創出を行っています。

1. 未利用微生物を利用した探索研究

未利用微生物を利用した研究では、細胞性粘菌やストラメノパイルと呼ばれる群に属する微生物を利用して探索研究を行っています。これらの微生物はこれまでの天然物化学研究において利用されてこなかった生物種であり、新規性の高い化合物を生産することが期待できます。これらを基に現代の培養技術と分子生物学的知見を組み合わせることで、より多様な化合物の生産を試みています。

2. 天然化合物を利用した多様性指向型合成

天然化合物と合成化学的手法を組み合わせた手法では、元々多様な構造を有する天然化合物を利用し、これらを分解・再構築することにより、新たな分子構造を作り上げることを目的としています。このようにして得られた分子は、天然においては得られない構造を有しており、有用な医薬品の探索源となることが期待できます。

このような手法を通して、独自性の高い化合物ライブラリーを構築することで、新しい医薬品の開発に寄与できると期待しています。

Natural products have been used as the basis for many pharmaceuticals. The diversity of chemical structures of natural compounds is one of the usefulness of natural compounds. In order to provide a continuous supply of such molecules for drug discovery research, we create structurally diverse compounds based on natural product chemistry, combining natural compounds with synthetic chemical methods and utilizing unexploited microorganisms.

We are conducting exploratory research using cellular slime molds and stramenopiles, which have not been exploited in natural product chemistry research and are expected to produce highly novel compounds. Based on these, we are attempting to produce more diverse compounds by combining modern culture techniques and molecular biological knowledge.

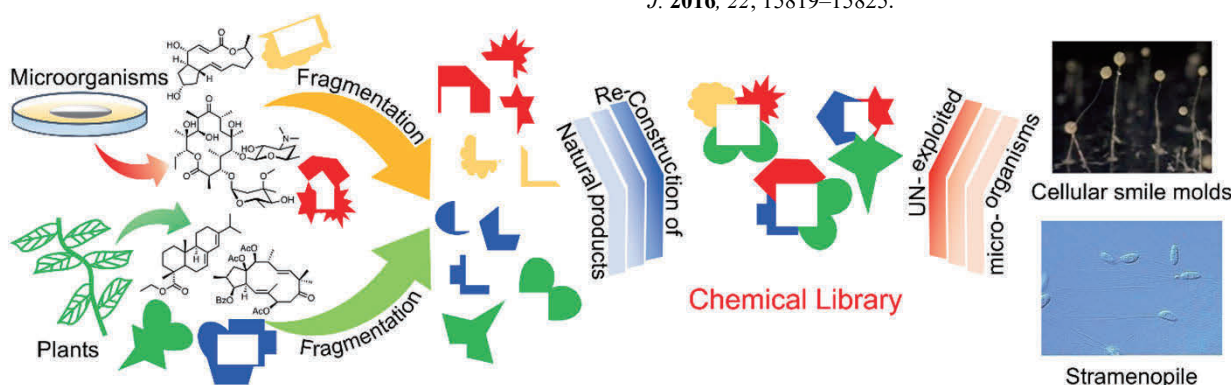
We aim to create new molecular structures by utilizing natural compounds, and then breaking them down and reconstructing them. Molecules obtained in this way have structures that cannot be obtained naturally and they will be expected to be a source for the discovery of useful pharmaceuticals.

We expect to contribute to the development of new drugs by constructing a highly unique compound library through this approach.

主な論文

Nishimura, T. *et al.* JBIR-155, a Specific Class D β -Lactamase Inhibitor of Microbial Origin. *Org. Lett.*, **2021**, 23, 4415–4419.

Nishimura, T. *et al.* Development of a Terpenoid Alkaloid-like Compound Library Based on the Humulene Skeleton. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 15819–15825.





創薬分析化学講座 教授

花岡 健二郎

ハナオカ ケンジロウ

博士（薬学）

Professor

Division of Analytical Chemistry for Drug
Discovery

HANAOKA Kenjiro

Ph.D. in Pharmacy

蛍光プローブ／蛍光イメージング／
バイオイメージング／機能性分子fluorescent probe／
fluorescence imaging／
bioimaging／smart molecule

研究概要

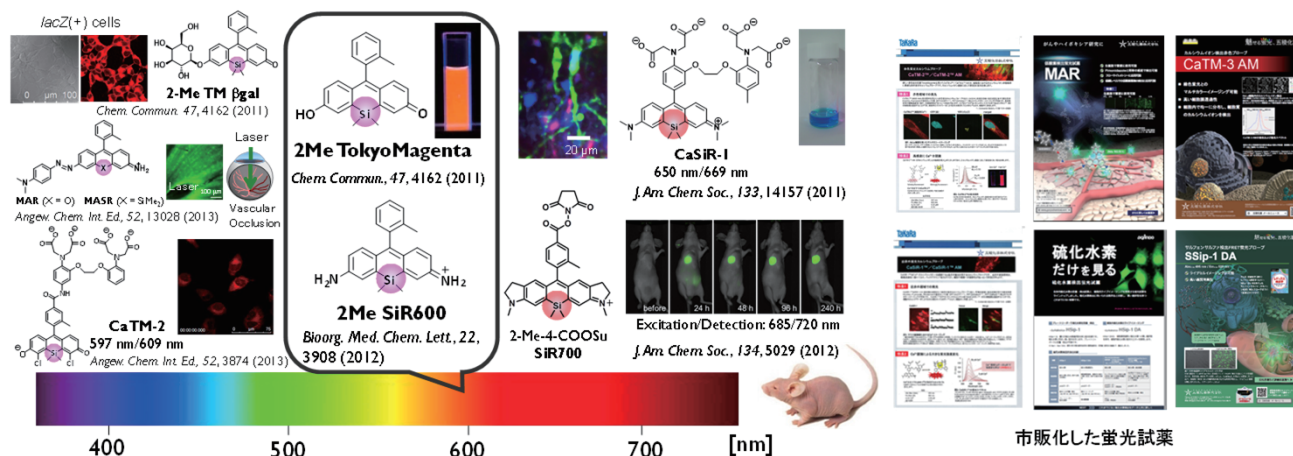
生命現象を理解する上で、生きている状態のままの生体で、リアルタイムかつ高い時間分解能で生命現象を【見る】ことは、それら理解の基礎となります。そのため、このような観察を実現する蛍光イメージングは、近年、生命科学研究において必要不可欠な技術となっています。この蛍光イメージング技術に貢献するツールとして、蛍光プローブの開発研究は極めて重要であります。一般に用いられている蛍光標識試薬は、単にタンパク質や生体小分子などを蛍光ラベル化することで、その分子の挙動を可視化するものでありますが、一方、対象とする生体分子との化学反応によって、励起波長・蛍光波長・蛍光強度などの蛍光特性が変化する蛍光プローブを開発することで、新たな生命現象を見る事が可能となります。

これまでの蛍光プローブの開発研究では、如何にして発蛍光をoff/on制御するかを中心として、多くの実用的な蛍光プローブが開発されてきました。我々は、本研究分野への新たな切り口の提案を目指し、汎用性の高い蛍光団自体を新たに創製することで、蛍光イメージングの分野を大きく展開することを試みました。特に、従来汎用されている緑色波長領域の蛍光に留まらず、さらに長い深赤色から近赤外波長領域に渡る新規蛍光団を創製しました。それによって、より*in vivo*に近い生体サンプルへの応用、すなわち、高い組織透過性、低いバックグラウンド蛍光や低い光毒性を達成する蛍光イメージングおよび、多色蛍光色素を同時に用いたマルチカラーイメージング技術の充実を目指しています。さらに、このような蛍光プローブを用いて、バイオイメージングに留まらず、新たな酵素阻害剤の開発にも取り組んでいます。

Fluorescence imaging is one of the most powerful techniques for visualizing temporal and spatial changes of biological phenomena in living cells, and many fluorescent probes have been developed. In particular, xanthene dyes have favorable characteristics, such as high water solubility, high fluorescence quantum yield and high molar extinction coefficient, and they have been utilized as fluorescent cores for fluorescent probes. Recently, we have developed new far-red to near-infrared (NIR) xanthene fluorophores, Si-rhodamines (SiRs) and TokyoMagentas (TMs), in which the O atom at the 10-position of xanthene is replaced with a Si atom. Fluorescent probes in this color region are highly useful for multicolor imaging and *in vivo* imaging. We expected that fluorescent probes based on them would open up new possibilities for imaging biological processes in living biosamples.

主な論文

- 1) *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 6015-6020 (2020).
- 2) *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 5925-5933 (2018).
- 3) *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 13713-13719 (2017).
- 4) *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 4759-4765 (2015).
- 5) *Nat. Neurosci.* **17**, 503-505 (2014).
- 6) *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 13028-13032 (2013).
- 7) *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 3874-3877 (2013).
- 8) *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 19588-19591 (2012).
- 9) *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 13730-13737 (2012).
- 10) *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 18003-18005 (2011).
- 11) *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 14157-14159 (2011).





薬化学講座 准教授

東林 修平

ヒガシバヤシ シュウヘイ

博士（工学）

Associate Professor

Division of Advanced Molecular Chemistry

HIGASHIBAYASHI Shuhei

Ph.D. in Engineering

有機合成化学／生理活性物質／生体機能性分子／量子化学計算

Synthetic Organic Chemistry／
Biologically Active Organic Molecules／
Biofunctional Molecules／Quantum
Chemical Calculations

研究概要

生体機能性分子の新規合成法の開拓

医薬品やその候補となる生理活性天然有機化合物などの生体機能性分子の合成化学的供給は、有機合成化学者の重要な使命です。しかし、種々の官能基、ヘテロ原子、複素環を有する複雑な構造の有機化合物を効率的に合成するには、既存の反応・方法・試薬/触媒を用いるだけでは十分ではありません。含窒素天然有機化合物を主なターゲットとして、新しい合成反応、多段階合成法を研究し、生体機能性分子の効率的な生産に貢献することを目指しています。

分子の基礎的性質の解明

新しい合成法、反応試薬/触媒、生体機能性分子を開発するためには、構造、動的挙動、分子間相互作用、電子受容/供与、光吸収/発光などの分子の基礎的な物理化学的性質、化学反応性を明らかにし、理解することが重要です。各種実験化学的測定と計算化学を駆使して、分子の性質、反応性を総合的に理解し、新しい生体機能性分子の開発に繋がる研究を行っています。

実験化学と計算化学の協奏的手法による有機合成

近年、理論化学と計算機の進歩により、分子の性質や反応性を計算によって精密に分析、理解、予測することができるようになってきました。実験化学と計算化学を組み合わせることで、これまで理解が困難だった現象を理解したり、予測することが可能で、かつ効率的に研究を進められます。密度汎関数法を主とした量子化学計算を積極的に活用し、実験化学と計算化学を協奏的に用いた手法によって、新しい合成法の開発にチャレンジしています。

Development of Synthetic Methodology of Biofunctional

Molecules - Synthesis of biofunctional molecules such as drugs and biologically active is an important task for synthetic organic chemists. Synthesis of complex molecules often suffered from inefficient conversions and the development of totally efficient syntheses are still difficult. We study the development of new synthetic methodology and efficient syntheses of nitrogen-containing natural products.

Elucidation of Fundamental Properties of Organic Molecules

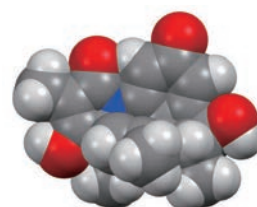
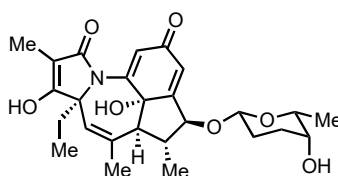
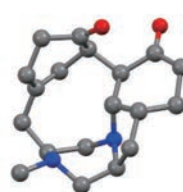
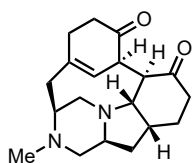
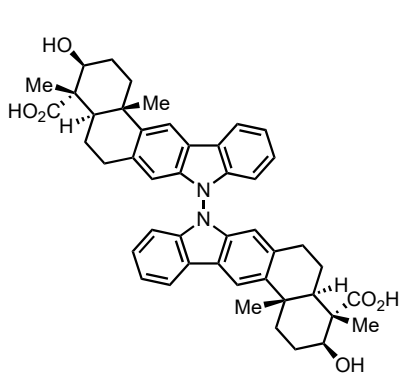
- For the development of new synthetic methodologies and biofunctional molecules, it is important to understand the fundamental physical and chemical properties of the molecules. We study the physicochemical properties of molecules by experimental measurements and theoretical calculations for the production of useful organic molecules.

Organic Synthesis by Synergetic Approach of Experiment and Computation

- In recent years, quantum chemical calculation became a powerful tool for understanding and predicting properties and chemical reactivity of molecules. By employing the synergetic approach of experiment and computation, we challenge the development of new synthetic methodology of biofunctional molecules.

主な論文

- (1) Acid/base-regulated reversible electron transfer disproportionation of N-N linked bicarbazole and biacridine derivatives, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4160.
- (2) Enantioselective synthesis of a chiral nitrogen-doped buckybow, *Nature Commun.* **2012**, 3, 891.
- (3) Total synthesis of siomycin A: completion of the total synthesis, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1013.





薬化学講座 教授

宮本 和範

ミヤモト カズノリ

博士（薬学）

Professor

Division of Advanced Molecular Chemistry

Miyamoto Kazunori

Ph.D. in Pharmacy

有機合成化学／典型元素化学／準安定結合／反応機構解析

Synthetic Organic Chemistry／Main Group Elements Chemistry／Meta-Stable Bonds／Mechanistic Study

研究概要

未開拓「結合」「元素」「構造」の発見に基づく化学空間の探索

従来の化学は、ある特定の結合・反応・骨格をベースに発展してきたため、分子構造の類似性が高く、使える『化学空間』には限りがありました。我々は、三価のハロゲン族化合物の超原子価結合、反転 σ 結合を有する分子群に存在する電荷シフト結合、インターエレメント元素間結合などの弱い結合（準安定結合）に着目し、「二原子炭素 C_2 」「プロペラン」「キュバン、カルボランなどの3Dかご型構造」などの合成化学を切り拓き、これらが新たな化学空間の拡充をもたらすことを明らかにしています。これらの基礎研究から生まれた、多種多様な分子群は、芳香環などの生物学的等価体（バイオアイソスター）としての応用が可能です。また、C1-カルボラン類から誘導された分子は、中性子捕捉療法（BNCT）への応用が可能で、新たな創薬・治療・診断への道が拓かれてきました。

基礎学理の追求が拓く生命科学・創薬化学

また、化学空間の探索の過程で見出される、新反応・新機構により、新しい概念の提案や底流する原理を解明するなど、新たな基礎学理を構築を目指して研究を行っています。また、多様な典型元素を炭素骨格に導入し、それらの特性を活かした化学を展開しています。C, H, N, O によって構成される、有機化学にこれらの元素が加わることで、無限の可能性が広がっていきます。

上記概念に基づく魅力的な未踏化学空間（3D 立体電子構造、Lewis 酸/塩基性、原子価、原子半径、酸化還元電位など）を設計・構築・創出し、今後の生命科学・創薬科学・材料科学などに資する新たな可能性を拓くことに挑戦していきます。

Exploration of chemical space based on the discovery of unexplored “bond”, “element”, and “structure”

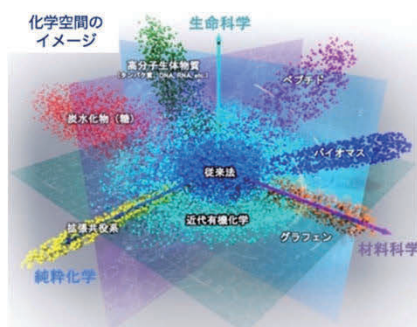
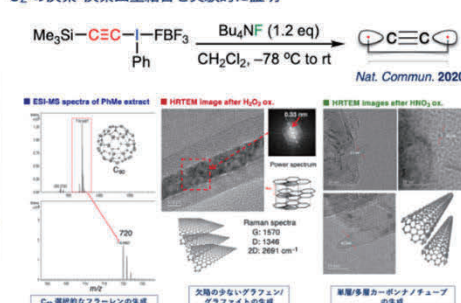
Chemistry has developed based on certain bonds, reactions, and skeletons, and hence the available “chemical space” is limited. Our research focuses on the weak meta-stable bonds, including hypervalent bonds in λ^3 -halogens, charge-shift bonds in inverted σ -bonding species, and inter-element bonds, and opened up chemical synthesis of “diatomic carbon C_2 ,” “propellanes,” and “3D-cage structures” etc., which have led to the expansion of the new chemical space. Various molecules obtained by the chemistry can be applied as bioisosters of aromatic rings. In addition, molecules derived from C1-carboranes can be used for neutron capture therapy (BNCT).

We are also interested in the unusual reactions and their mechanisms discovered by exploring chemical space since they potentially shed light on undiscovered theories in organic chemistry. Further, we are working on introducing various main group elements into the carbon skeletons, which are also suitable for expanding new chemical spaces.

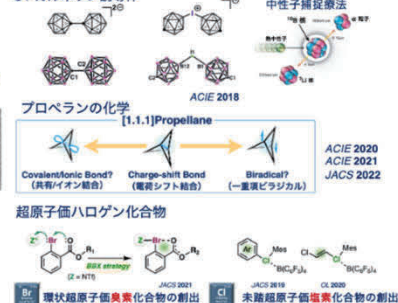
Based on the above concepts, we will design, construct, and create fascinating unexplored chemical space and open up new possibilities that will contribute to life science, pharmaceutical/materials science in the future.

主な論文

- (1) *Nat. Synth.* **2024**, 3, 1083.
- (2) *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 9327.
- (3) *Nat. Commun.* **2020**, 11, 2134.
- (4) *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 6499.
- (5) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 1501.
- (6) *Science* **2011**, 332, 448.

 C_2 の炭素-炭素四重結合を実験的に証明

C1-カルボラン誘導体





生命機能物理学講座 専任講師

横川 真梨子

ヨコガワ マリコ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor

Division of Physics for Life Functions

YOKOGAWA Mariko

Ph.D. in Pharmacy

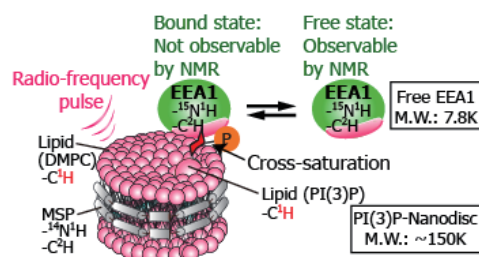
構造生物学／膜タンパク質／
タンパク質-タンパク質間相互作用／構
造・機能解析Structural biology／Membrane protein
／Protein-protein interaction
／Structural and functional analyses

研究概要

タンパク質をはじめとする生体高分子は、生体内において重要な生理機能を担っています。生理的に重要なタンパク質の機能が失われたり、機能が亢進すると、様々な疾患が引き起こされます。したがって、生体内で重要な生命現象を担うタンパク質が、どのようにしてその機能を発現しているかのメカニズムを理解することは、生命現象の理解、および創薬の観点から重要です。

私達は現在、イオンチャネルやトランスポーターなどの膜タンパク質、膜結合タンパク質、ウイルス由来タンパク質、翻訳関連タンパク質などを対象として研究を進めています。研究対象は多岐にわたりますが、いずれも各種リガンドの結合、膜電位の変化などによりタンパク質の立体構造や運動性が変化することで、生理機能を発揮しています。この機能発現メカニズムを立体構造の観点から解明するため、NMR、X線結晶構造解析などの構造生物学的手法を併用し、タンパク質が機能している姿をとらえることを目指しています。原子分解能の立体構造に基づきタンパク質機能を調節する化合物を設計することで、新規作用点をもつ薬物の創製戦略を構築できます。

立体構造を解析するためには、主に大腸菌を用いて対象タンパク質を大量に発現させ、各タンパク質に適した方法で精製します。生化学的手法や物理化学的手法を用いた性状解析により、調製したタンパク質の生理活性を確認し、機能解析、立体構造解析を行います。対象タンパク質を組換えタンパク質として調製するため、変異体を用いた機能解析を容易に行うことができます。膜タンパク質や膜結合タンパク質に対しては、ナノディスクと呼ばれる脂質二重膜モデルを利用した解析法の確立を進めており、脂質二重膜中の膜タンパク質の機能構造の解明や、脂質認識メカニズムの解明を目指しています。



ナノディスクを用いた脂質と脂質結合タンパク質の相互作用のNMRによる解析（論文2）

（左）イノシトールリン脂質（PI）を含むナノディスクとEEA1を用いた、相互作用のNMR解析の模式図
（右）NMRを用いて明らかにした、PIを含む脂質膜に対するEEA1の結合様式の模式図

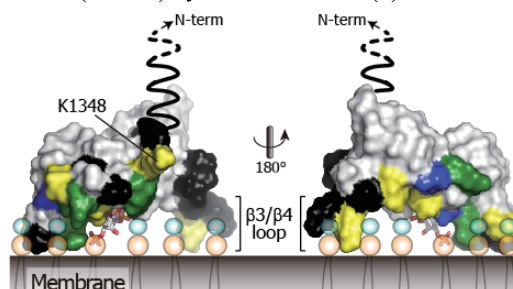
Understandings of the structural and functional mechanism of proteins at atomic resolution contribute to the basic sciences and structure-guided drug design.

We are interested in membrane proteins such as voltage-gated ion channels, transporters, and peripheral membrane proteins. We are also studying viral proteins, proteins involved in translation, and so on. These proteins function under the dynamic contexts of physiological phenomena. To reveal a dynamic aspect of protein structures at atomic resolution, we utilize combinations of structural biological analyses, such as NMR and X-ray crystallography.

We generally use an *E. coli* expression system for structural analyses and purify the target proteins. Then, we perform physicochemical, biochemical, and structural analyses. To study membrane proteins and peripheral membrane proteins, we aim to establish how to perform structural analyses within membrane using nanodiscs as membrane mimetics.

主な論文

1. **Yokogawa M.**, Tsushima T., Noda NN., Kumeta H., Enokizono Y., Yamashita K., Standley DM., Takeuchi O., Akira S., and Inagaki F., "Structural basis for the regulation of enzymatic activity of Regnase-1 by domain-domain interactions." *Sci. Rep.* 6, 22324 (2016).
2. **Yokogawa M.**, Kobashigawa Y., Yoshida N., Ogura K., Harada K., and Inagaki F., "NMR analyses of the interaction between the FYVE domain of early endosome antigen 1 (EEA1) and phosphoinositide embedded in a lipid bilayer", *J. Biol. Chem.*, 287(42), 34936-34945 (2012).
3. **Yokogawa M.**, Osawa M., Takeuchi K., Mase Y., and Shimada I., "NMR analyses of the Gβγ binding and conformational rearrangements of the cytoplasmic pore of G protein-activated inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK1)." *J. Biol. Chem.*, 286(3), 2215-2223 (2011).





臨床薬学講座 准教授

秋好 健志

アキヨシ タケシ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor
School of Medicine
Department of Clinical Pharmacy

AKIYOSHI Takeshi

Ph.D. in Pharmacy

薬物動態／薬物相互作用／
遺伝的変異／エピジェネティクスPKPD／Drug interaction／
Polymorphism／Epigenetics

研究概要

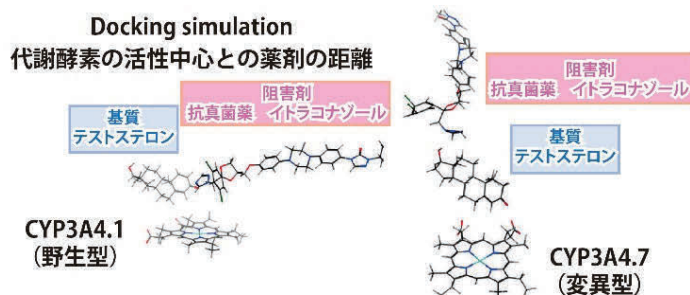
患者背景に基づいた薬物治療の個別化を目的に、薬剤の投与量調節のための遺伝子診断が臨床応用されるなど様々な研究が進んでいますが、いまだ、重篤な副作用の発症は後を絶たず、薬効や副作用の個人差についての理解は十分とは言えません。私は、薬物の体内動態や相互作用の程度を変動させ、個人差の要因となる様々な生化学的影響因子について以下の研究を展開しています。

(1) 薬物代謝酵素やトランスポータの発現や機能に対する遺伝的影響因子と後天的制御因子に関する検討

薬物の吸収や消失に寄与する様々な生体機能蛋白は当該遺伝子の多型など先天的制御によってその発現量や機能の変化が引き起こされます。一方、それら生体機能蛋白は、様々な環境下（疾患や薬剤曝露など）において post transcriptional な発現制御、発現後の安定性の制御を受けています。これらの先天的または後天的制御因子が、薬物動態学的パラメータに与える影響について、遺伝子多型や、microRNA による mRNA の分解、糖鎖修飾による活性変動などを中心に研究を進め、それらを介した体内動態変動について評価しています。

(2) 薬物代謝酵素やトランスポータを介した薬物相互作用の個人差に関する検討

上記 (1) の変動要因は、薬物相互作用の程度の個人差の原因ともなります。すなわち、相互作用の程度を規定する、阻害剤の機能蛋白への親和性や基質薬剤の消失経路のうち阻害を受ける経路の割合などが、個人によって変動することで、相互作用の程度が個人によって異なります。私は、薬物代謝酵素やトランスポータなどの生体機能蛋白を介した薬物相互作用の程度について、*in vitro* 代謝・阻害実験や、取り込み実験などの手法により、個人差の要因を解明しています。さらに、そこから得られた各種薬物動態 パラメータを *in silico* にて modeling & simulation することで、臨床上的影響についても評価しています。



In order to optimize the medication based on the background of each patient, a variety of research for dosage adjustment using genetic information is in progress. However our understanding for individual variations of the efficacy and adverse reactions of medicines still remains to be further investigated. My research topics are the evaluation of the biological factors which affect the pharmacokinetics (and pharmacodynamics) and the extent of drug-drug interactions (DDI) as follows,

(1) The effects of genetic and epigenetic factors on inter-individual differences of the protein expression and function of the metabolic enzyme and transporters

The aim of this research topic is to evaluate the contribution of genetic and/or epigenetic factors such genetic polymorphism for cytochrome P450 enzyme and transporter and epigenetic regulation by microRNA and N-glycosylation etc on pharmacokinetic profiles certain drugs.

(2) Investigation of the inter-individual differences in the extent of DDI induced by inhibition/induction of metabolic enzymes and transporters and modeling & simulation using IVIVE method. The aim of this research topic is to quantitatively evaluate the contribution of factors which affect the profiles of DDI induced by inhibition/induction metabolic enzyme and transporters using *in vitro* metabolism/inhibition and uptake method.

主な論文

- 1) Kataoka H, Akiyoshi T. *et al.*, The effects of N-glycosylation on the expression and transport activity of OATP1A2 and OATP2B1. *J Pharm Sci.* 2024 ;113:1376-1384. doi: 10.1016/j.xphs.2024.02.012.
- 2) Akiyoshi T. *et al.*, Analysis of inhibition kinetics of three beverage ingredients, bergamottin, dihydroxybergamottin and resveratrol, on CYP2C9 activity. *Drug Metabol Pharmacokinet.* 2022. doi: 10.1016/j.dmpk.
- 3) Akiyoshi T. *et al.*, Comparison of the inhibitory profiles of itraconazole and cimetidine in cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metab Dispos.* 39 (4), 724-8, 2011

図 In silico docking simulation

薬物代謝酵素の変異型分子種間における基質と阻害剤の活性中心に対する accessibility を docking simulation により評価しています。

野生型 (CYP3A4.1) に比べ、変異型 (CYP3A4.7) において、阻害剤が酵素の中心から遠い位置に配置され、阻害作用が小さくなることを示しています。

(主な論文 3 より引用)

医薬品情報学講座 専任講師



今井 俊吾

イマイ シュンゴ

博士（臨床薬学）

Senior Assistant Professor
Division of Drug Informatics

IMAI Shungo

Ph.D. in Clinical Pharmacy

臨床薬学／医療ビッグデータ／
機械学習Clinical pharmacy／Medical bigdata／
Machine learning

研究概要

薬剤師が自らのクリニカルエクステンションに立脚した臨床研究を実施することは、安全な薬物療法の提供に大きく貢献するものと考えます。しかしながら、これまで実施されてきた単施設や少数の施設での後ろ向き観察研究では、限られたサンプルサイズにより生じる検出力低下や、施設間バイアスが発生することは避けられず、研究者やその成果を利用する医療者はこの点に留意した結果の解釈をする必要がありました。

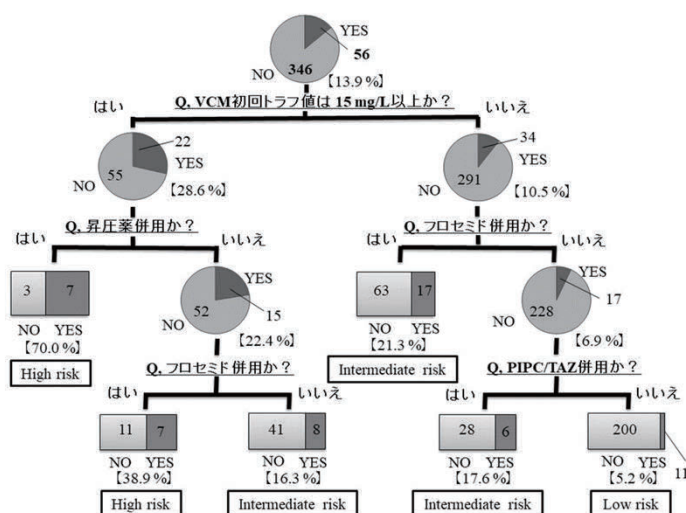
これらの研究限界の打破を目指し、私は医療ビッグデータを利用した臨床薬学研究を展開しています。具体的には、副作用リスクの高い薬剤の組み合わせ＝ハイリスク処方、複数の診療科や病院に受診している患者で起きやすい傾向を明らかにしたり、薬剤投与後におこなわれるべき定期的な臨床検査が十分に実施されていない実態を解明するなど、薬剤師の役割の重要性を示唆する知見を創出しています。さらに、医療ビッグデータ解析と機械学習を組み合わせることで、利用者が簡便に副作用リスクや薬剤の適正投与量を推定可能な臨床予測モデル構築に取り組んでいます。

現在、これら一連の研究で確立された手法を臨床現場の薬剤師／医師に還元し、研究を支援することを積極的におこなっています。現場の薬剤師が当たり前に研究を実施し、患者アウトカム改善に寄与する世界を作ることが私の最終目標です。

In single or few-center retrospective observational studies that have been conducted in previously, limited sample size has contributed to reduced statistical power and institutional bias. Thus, researchers and medical professionals using these research findings must be cautious in interpreting these results. To overcome these research limitations, we aim to expand clinical pharmacy research using medical big data. By combining medical big data analysis with machine learning methods, we aim to construct a clinical prediction model that would enable users to easily estimate the risk of adverse drug reactions and set appropriate dosage for a wide range of drugs. Presently, we are also supporting research investigations by sharing the methods established in our studies with clinical pharmacists and physicians.

主な論文

1. Imai S, et al. Using Japanese big data to investigate novel factors and their high-risk combinations that affect vancomycin-induced nephrotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.*, 88, 3241-3255 (2022).
2. Imai S, et al. Factors affecting creatine phosphokinase elevation during daptomycin therapy using combination of machine learning and conventional methods. *Br J Clin Pharmacol.*, 88, 1211-1222 (2022).
3. Imai S, et al. A survey of the status of methadone switching in Japan using a hospital-based administrative claims database. *J Clin Pharmacol.*, 63, 1002-1008 (2023).



機械学習を用いたバンコマイシンによる
腎機能障害リスク推定モデル

(Imai S, et al. *J Eval Clin Pract.*, 25, 163-170
(2019) 一部改変)



臨床薬学講座 助教

今岡 鮎子

イマオカ アユコ

Assistant Professor
Department of Clinical Pharmacy
IMAOKA Ayuko

薬物相互作用／消化管吸収／
薬物動態Drug-drug interaction／Absorption／
Pharmacokinetics

研究概要

〈消化管吸収過程における
薬物相互作用の定量的解明〉

臨床において施行される薬物治療は、単剤での治療はまれであり、複数の薬剤を用いるケースがほとんどです。そのため、多剤併用により生じる薬物相互作用は、安全で最適な薬物治療の障壁になる可能性があります。薬の飲み合わせによって薬の効果が変わることや個人によって効き目が違うというのは、今となってはよく知られていることではありますが、それでも薬が効かずに苦しんでおられる患者さんは多くいらっしゃいます。そのため現在は、上市された薬を適切に安全に使用するために、現場で起こりうる薬物間および薬物－飲食物間相互作用について、薬物動態学的観点から研究を行っております。その中でも特に消化管吸収過程における相互作用について検討しています。例えば、ニューキノロン系抗菌薬は、アルミニウムなどの金属カチオン含有制酸剤と併用すると、吸収が低下し、それに伴い薬効が低下します。また、この相互作用の程度は、抗菌薬や金属カチオンの種類により異なるとされています。そこで、消化管吸収モデルとして汎用されているヒト大腸がん由来培養上皮細胞を用いて、本相互作用のメカニズムの詳細の解明や、相互作用の程度を定量的に予測できるか否かについて検討を行っております。また、このときの金属カチオンの吸収動態について検討したところ、ほとんど腸管から吸収されないはずのアルミニウムが、抗菌薬存在下において吸収増大することを確認しました。これは、難吸収性であるとされているキレート形成物が細胞単層膜を透過する可能性を示唆しています。一方で、アルミニウムは、ヒトにおいて必須の元素ではなく、過剰摂取するとアルツハイマー病などの神経変性疾患につながるとされています。つまり、抗菌薬とアルミニウム含有制酸剤を併用してしまった場合、抗菌薬の吸収が低下するだけではなく、アルミニウムの吸収増大により、神経変性疾患の発症リスクが上昇する危険性があり、臨床においても注意喚起を行う必要があるかもしれません。

以上のように、臨床現場において患者さんに安全で最適な薬物治療を提供するための、根拠に基づいた情報を生み出せるような研究に取り組んでおります。

Multiple medications are sometimes necessary for pharmacotherapy. The drug - drug interaction (DDI) as a consequence of polypharmacy is a potential risk of pharmacotherapy.

My research area is the quantitative prediction of pharmacokinetics drug - drug and drug - food interactions during the drug absorption process. For example, oral absorption of new quinolones antibiotics (NQs) is decreased by the coadministration of antacids containing polyvalent metal cations. I have evaluated in the *in vitro* to predict quantitatively the extent of this DDI using with cultured cell lines, as well as the absorption of aluminum was increased by NQs, suggesting that the chelate can permeate across the intestinal epithelial cell monolayer. Aluminum is not necessary but possibly harmful for human. The relationship between overdose of aluminum and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease has been reported. Accordingly, when aluminum-containing drug is administered orally with NQs in the clinical settings, we may focus not only on the decrease in absorption of NQs but also the risk of development of neurodegenerative diseases resulting from aluminum.

As mentioned above, I carry out the research to create the scientific evidences to provide the safety and optimal pharmacotherapy from the viewpoint of pharmacokinetics.

主な論文

1. Yotsumoto K, Wada N, Akiyoshi T, Imaoka A, Ohtani H. 5-Fluorouracil treatment alters the expression of intestinal transporters in rats. *Biopharm Drug Dispos.* in press.
2. Ishikawa Y, Akiyoshi T, Imaoka A, Ohtani H. Inactivation kinetics and residual activity of CYP3A4 after treatment with erythromycin. *Biopharm Drug Dispos.* 38(7): 420-425, 2017.
3. Akiyoshi T, Ishiuchi M, Imaoka A, Ohtani H. Variation in the inhibitory potency of terbinafine among genetic variants of CYP2D6. *Drug Metab Pharmacokinet.* 30(4): 321-324, 2015.
4. Ohtani H, Hakoda R, Imaoka A, Akiyoshi T. *In silico* evaluation of warfarin - bucolome therapy. *Biopharm Drug Dispos.* 37: 232-242, 2016.
5. Imaoka A, Hattori M, Akiyoshi T, Ohtani H. Decrease in ciprofloxacin absorption by polyvalent metal cations is not fully attributable to chelation or adsorption. *Drug Metab Pharmacokinet.* 29(5): 414-418, 2014.



医療薬学・社会連携センター
社会薬学部門 専任講師

岩田 紘樹

イワタ ヒロキ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor
Division of Social Pharmacy
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

IWATA Hiroki

Ph.D. in Pharmacy

薬局／予防／
口腔ケア／検体測定室

community pharmacy／prevention／
oral care／Bioanalytical Labs

研究概要

薬局・薬剤師には、健康寿命延伸のため、地域住民の健康維持・増進を支援する機能（健康サポート機能）が求められています。私は本学附属薬局を研究フィールドの一つとして、疾病の予防や早期発見、セルフケアにおける薬局・薬剤師の貢献について、研究を行っています。

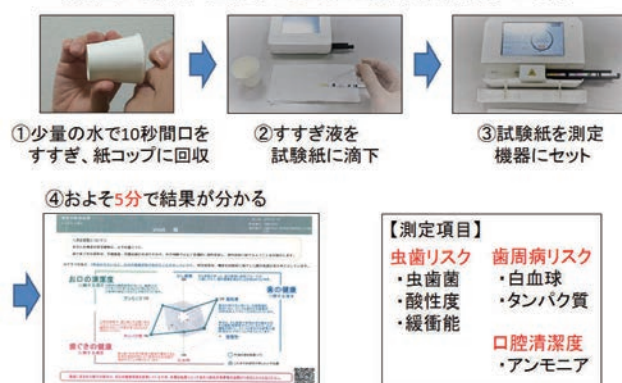
1. 口腔ケア領域における薬局・薬剤師の貢献

歯周病は糖尿病や脳梗塞など全身疾患の増悪因子になり得ることから、口腔ケアが全身疾患の予防に重要と言えます。しかし約半数の国民は歯科健診を受診していないのが現状です。そこで、薬局・薬剤師による国民の口腔健康の維持・増進に着目しました。これまでに、薬局来局者に唾液を用いた口腔内環境チェック及び情報提供を行うことで、口腔セルフケア習慣や歯科受診行動に変化を促す可能性を見出しました。また、約8割の歯科医師が薬局での口腔内環境チェックに期待していました。今後は、薬局薬剤師の口腔ケア領域における対応への認識を調査するとともに、薬局での口臭測定や嚥下機能チェックの有用性について検証していきます。そして、薬局と歯科医院の連携の構築を目指します。

2. 検体測定室の普及に関する課題と有用性

2014年4月の法改正により、薬局において利用者の自己採血によりHbA1cや脂質を測定する検体測定室を設置できるようになりました。これまでに、全国の薬局を対象に、検体測定室の普及における課題を調査しました。また、地域住民向けの無料の健康イベントを本学附属薬局との共催で毎年開催しており、生活習慣や受診行動の改善に対する有用性について検討しています。

薬局で行う唾液による口腔内環境チェック



Community pharmacies play an important role in maintaining the health of the local residents and prolonging their health expectancy. I research on the roles of community pharmacies in the prevention and early detection of diseases, and self-care, mainly at Keio University Community Pharmacy.

1) Since periodontal disease is related to systemic diseases, including diabetes mellitus and stroke, oral care is important for prevention of systemic diseases. However, only about half of Japanese adults have regular dental check-ups. I'm trying to reveal if community pharmacies can contribute to the maintenance and promotion of oral health. I found that oral health check-ups at a community pharmacy had the potential to change both oral self-care habits and dental consultation behavior. Additionally, about 80% of dentists agreed the oral health check-ups at community pharmacies. I presently study about recognition of community pharmacists against oral care and effects of the check of oral malodor and dysphagia, which results in the collaboration between community pharmacies and dental clinics.

2) In April 2014, legal and regulatory changes allowed self-blood tests to be performed at community pharmacies as Bioanalytical Labs. However, only a few pharmacies has been registered as Bioanalytical Labs. I conducted a survey of community pharmacies to reveal the disincentives to the spread of Bioanalytical Labs at community pharmacies. Additionally, we constantly hold an event to measure HbA1c and lipid levels within a community and evaluated the usefulness of the measurement for early detection of lifestyle diseases and consultation behavior.

主な論文

1. Iwata H, et al. Most dentists approve of oral health check-ups for local residents at community pharmacies and desire collaboration with community pharmacists. *Drug Discov Ther.*, 16: 309-312, 2022.
2. Iwata H, et al. Patient satisfaction with oral health check-ups at a community pharmacy and their effect on oral self-care habits and dental consultation behavior. *Drug Discov Ther.*, 14: 319-324, 2020.
3. 宮崎源生, 岩田紘樹ら. 検体測定室の未申請薬局における簡易血液検査の普及を阻害する要因の調査－検体測定室の普及・継続に向けた全国調査研究（第2報）－. *医療薬学*, 43: 34-40, 2017.
4. 岩田紘樹ら. 脂質異常症の早期発見における検体測定の有用性および地域住民の病識に関する研究. *社会薬学*, 35: 80-86, 2016.



薬効解析学講座 専任講師

榎木 裕紀

エノキ ユウキ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor

Division of Pharmacodynamics

ENOKI Yuki

Ph.D. in Pharmacy

骨格筋／サルコペニア／慢性腎臓病／
マイオカイン／骨格筋萎縮／臓器連関
／加齢・老化Skeletal muscle／Sarcopenia／Chronic
Kidney Disease／Myokine／Skeletal
muscle atrophy／Crosstalk／Aging

研究概要

超高齢社会を迎えた本邦における高齢化の進展は、医療費の増大と生産年齢人口の低下による医療経済の圧迫といった負のサイクルを形成する要因となります。そこで高齢者の健康寿命の延伸はこのサイクルを抑制するための重要な課題の一つであり、窮迫した課題です。

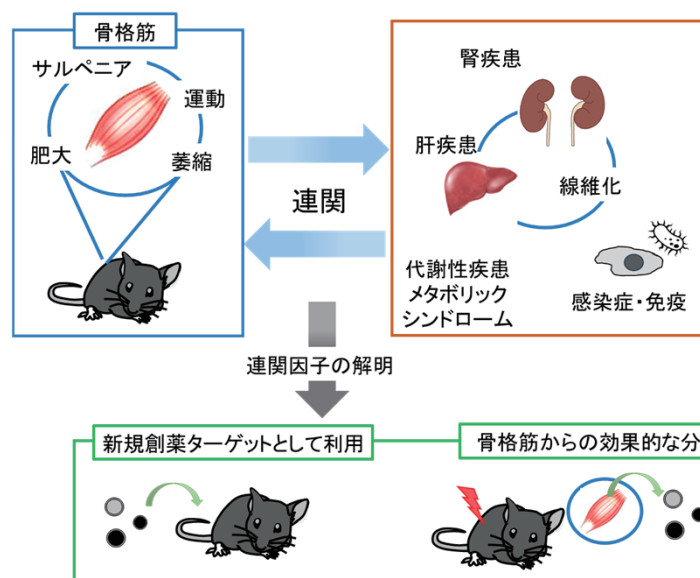
骨格筋はヒトにおける最大の臓器であり姿勢の維持、運動機能だけでなく、糖代謝や生理活性因子（マイオカイン、細胞外小胞）分泌など様々な機能を有していることが知られています。サルコペニアは、加齢や疾患、低栄養といった様々な要因による骨格筋量と筋力の低下を示す病態で、患者生命予後や疾患の発症、さらには疾患治療に対する抵抗性と関連することが知られています。私はサルコペニアに対する新規治療戦略の開発や骨格筋そのものを創薬シーズとする研究を通じて、疾患治療や健康寿命の延伸を目指した研究を展開しています。

これまでに私の研究では、慢性腎臓病や感染症（敗血症）などにおけるサルコペニアの機序や疾患における役割や関わりについて明らかにしており、骨格筋が腎臓や免疫細胞と織りなす臓器連関や細胞連関を明らかにしてきました。そして、これら連関において、マイオカインや細胞外小胞といった骨格筋由来の因子が重要な因子であることを明らかにし、これらを創薬ターゲットとする、あるいは骨格筋をいかに疾患治療のために活用していくかについて研究を行っています。

Population aging in Japan, where the people are facing a super-aging society, accelerates a negative cycle of increases in medical expenses and the burden on the economy due to the declining working-age population. Therefore, extending the healthy life expectancy of the elderly is one of the important and urgent tasks to slow down the cycle.

Skeletal muscle is the largest organ in the human body and play a role not only in maintaining posture and motor functions but also in glucose metabolism and the secretion of bioactive factors (e.g., myokines and extracellular vesicles). Sarcopenia is a pathological condition characterized by a decline in skeletal muscle mass and strength caused by various factors such as aging, diseases, and malnutrition. Also, sarcopenia is known to be associated with patient prognosis, disease onset, and even treatment resistance. Through research on the development of novel therapeutic strategies for sarcopenia and the use of skeletal muscle itself as a foundation for drug discovery, I aim to contribute to disease treatment and the extension of healthy lifespans.

I have elucidated the mechanisms of sarcopenia and its roles and associations in chronic kidney disease and infections (e.g., sepsis). Additionally, I have clarified the crosstalk mechanism between skeletal muscle and kidney or immune cells. In these crosstalk processes, I have identified that skeletal muscle-derived factors, such as myokines and extracellular vesicles, play a crucial role. My research focuses on targeting these factors for drug discovery and exploring how skeletal muscle can be utilized for disease treatment.



主な論文

Osa S and Enoki Y, et al., *FEBS Lett.* (2024)
 Homma K and Enoki Y, et al., *FASEB BioAdv.* (2023)
 Enoki Y, et al., *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* (2023)
 Kato H and Enoki Y, et al., *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* (2021)
 Enoki Y, et al., *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* (2017)
 Enoki Y, et al., *Sci Rep.* (2016);6:32084.



医学部病院薬剤学教室 教授

大谷 壽一

オオタニ ヒサカズ

博士（薬学）

Professor
School of Medicine
Department of Clinical Pharmacy

OHTANI Hisakazu

Ph.D. in Pharmacy

個別化医療／個人差／
ファーマコメトリクス／
PKPD モデリング

personalized medication／
interindividual variation／
pharmacometrics／pharmacokinetic-
pharmacodynamic modeling

研究概要

薬物治療において効果を最大化し、有害作用を最小化するためには、患者の個人差を考慮にいった、いわゆる個別化医療を提供する必要があります。薬物治療の個別化というと、生体機能蛋白質の遺伝的多形に注目が集まりがちですが、ほかにも、直接的あるいは間接的な薬物相互作用、病態、食事の有無やその状態といった後天的な要因も無視できません。私はこれらのなかで、薬物動態に個人差をもたらす要因に関連して、以下のような研究を展開しています。

1) 薬物代謝酵素やトランスポータの阻害を介した薬物相互作用に個人差をもたらす要因の解明

これらの薬物相互作用の大小は、阻害剤の阻害定数（下図）と体内濃度、基質薬物の消失経路のうち阻害を受ける経路の割合などといった要因により決定されます。これらの要因の個人差について、おもに *in vitro* あるいは動物を用いた検討を行っています。

2) 薬物の経口バイオアベイラビリティに個人差をもたらす要因の解明

薬物吸収過程では、食事の有無やその量、質、飲食物成分や他の薬物との物理化学的相互作用などが吸収に影響を及ぼしますので、これらの要因について実験的アプローチを行っています。

3) ヒトへの外挿や臨床データのPKPDモデリング

1), 2) で得られた結果を、IVIVE (*in vitro*-to-*in vivo* extrapolation) や生理学的母集団薬物動態学などを活用してヒトに外挿し、臨床的に有用な医薬品情報の構築を行っています。また、既報の臨床試験データをもとに、PKPD モデリングの手法を活用して新たな医薬品情報の創成を行っています。

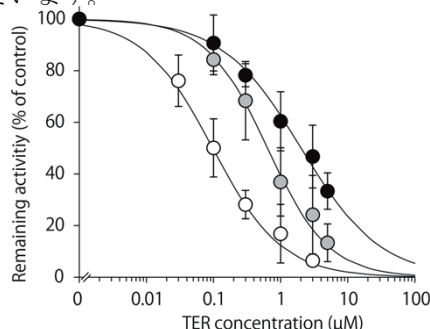


図. CYP2D6 各遺伝的バリエーションの活性に対する阻害剤（テルピナフィン; TER）の阻害特性の差異。
○: CYP2D6.1, ●: CYP2D6.2, ●: CYP2D6.10
(*Drug Metabol Pharmacokinet* 30:321-4, 2015)

Personalized medication is one of the best solutions to maximize the therapeutic effect and minimize the adverse reaction. Personalize medication is not only based on the genetic differences of patients but also non-genetic factors such as drug interactions, disease state, foods/beverages intake, etc. Among these factors, my research topic are those responsible for the inter-individual differences of pharmacokinetics as follows:

1) Factors of the inter-individual difference in the extent of drug interactions *via* the inhibition of metabolic enzymes or transporters

The extent of these interactions are determined by the factors (such as the inhibitory potency and concentration of inhibitor, and the ratio of elimination route inhibited by the inhibitor). The interindividual differences of these factors are my research interest.

2) Factors of the inter-individual difference in the oral bioavailability

Quantitative investigation of the influence of factors such as food intake, the quality and quantity of foods and beverages, physicochemical interactions with other drugs or ingredients of foods and beverages.

3) Extrapolation to humans and PKPD modeling

To create novel clinical evidences from the above results by using IVIVE (*in vitro*-to-*in vivo* extrapolation) and PBPK (physiologically based pharmacokinetics) approaches. Pharmacokinetics/pharmacodynamic (PKPD) modeling is my another research approach to create useful drug information from the clinical data in the literature.

主な論文

- Yajima K, Akiyoshi T, Sakamoto K, Suzuki Y, Oka T, Imaoka A, Yamamura H, Kurokawa J, Ohtani H. Determination of single-molecule transport activity of OATP2B1 by measuring the number of transporter molecules using electrophysiological approach. *J Pharmacol Sci.* 153:153-160 (2023)
- Kojima M, Machida K, Cho S, Watanabe D, Seki H, Shimoji M, Imaoka A, Yamazaki H, Guengerich FP, Nakamura K, Yamamoto K, Akiyoshi T, Ohtani H. The influence of temperature on the metabolic activity of CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 genetic variants *in vitro*. *Xenobiotica.* 53:357-365 (2023)
- Ohtani H *et al.*, Estimation of absolute oral bioavailability without performing an intravenous clinical study. *Drug Metabol Pharmacokinet.* 38:100392 (2021)



医学部病院薬剤学教室 准教授

河添 仁

カワゾエ ヒトシ

博士（薬学）

Associate Professor
School of Medicine
Department of Clinical Pharmacy

KAWAZOE Hitoshi

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

臨床薬学的研究／がん化学療法／
がん治療関連毒性／医療薬学

Clinical pharmacy research／Cancer
chemotherapy／Cancer treatment-
related toxicity／Pharmaceutical care
sciences

研究概要

がん化学療法に伴う副作用の回避あるいは軽減を目的とした臨床薬学的研究に取り組み、得られた知見を世界へ向けて発信します。また、臨床思考と研究思考を兼ね備えた「pharmacist-scientists」を育成します。

現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する時代となりました。患者さんへ安全で有効ながん化学療法を提供する意義は大きくなっています。一般的に、がん化学療法の治療効果と副作用などのリスクとベネフィットのバランスが重要です。副作用を可能な限り軽減し、治療効果を高めることにより、がん化学療法を受ける患者さんの得られるベネフィットはより増大します。

そこで、臨床的課題に対して、学生・大学院生には、未来の患者へ還元する使命感や社会貢献の志向を醸成し、持続可能な研究活動を後押しして参ります。互いに学び教え合い、共に成長する「半学半教」の精神のもと、「臨床・基礎融合研究」に取り組んでいます。

1. ドライ研究

我々は臨床現場と研究室が連携する研究環境を構築して、得られた知見を実臨床へ還元します。慶應義塾大学病院やこれまで私が培ってきた薬剤師、医師らの「人脈」を活かし、多機関共同研究や特定臨床研究に取り組み、研究成果の社会実装を目指します。

2. ウェット研究

ドライ研究で得られた知見から、リバース・トランスレーショナルリサーチとして「腸内細菌叢と腫瘍免疫応答の関連性」をテーマに、本学創薬研究センターと共同研究を行っています。

We conduct clinical pharmacy research aimed at preventing or reducing the side effects of cancer chemotherapy and share the results worldwide. We also focus on training 'pharmacist-scientists', developing both clinical and research skills.

Balancing the risks and benefits of cancer chemotherapy for malignant tumours is very important. Avoiding or reducing the side effects of cancer chemotherapy can increase the benefits of chemotherapy, thereby maintaining patient quality of life and preventing consequent discontinuation or dose reduction of cancer chemotherapy.

1. Dry research

We have created a research environment where clinical sites and laboratories work in collaboration to provide feedback for clinical practice. We have also conducted several multicenter studies.

2. Wet research

We also collaborate with the Research Center for Drug Discovery on the "relationship between gut microbiome and tumor immune response", carrying out reverse translational research.

主な論文

Takahashi K., et al. *Oncologist* 2024; **29**: e741-9.

Iihara H., et al. *Lung Cancer* 2024; **192**: 107801.

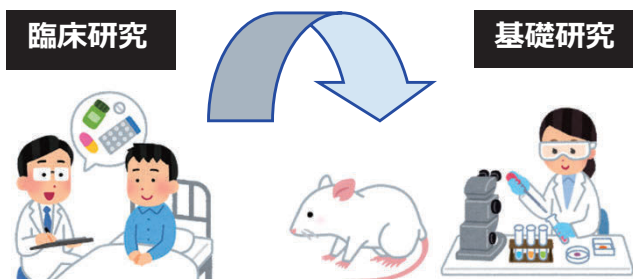
Tashiro R., et al. *Sci Rep* 2023; **13**: 11962.

Nasu I., et al. *J Cancer* 2023; **14**: 676-88.

Tashiro R., et al. *Front Oncol* 2022; **12**: 898150.

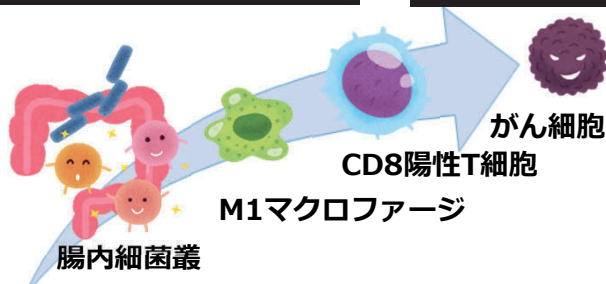
Ishida M., et al. *Kidney Int* 2022; **102**: 666-8.

リバース・トランスレーショナルリサーチ



マイクロバイーム制御

がん免疫応答





医薬品情報学講座 助教

木崎 速人

キザキ ハヤト

博士（薬科学）

Assistant Professor

Division of Drug Informatics

KIZAKI Hayato

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

患者安全／地域医療／
情報科学／学際情報学／薬学教育

Patient Safety／

Community Health Care／

Informatics／

Interdisciplinary Information Studies／

Pharmaceutical Education

研究概要

医薬品の創薬段階で得られる情報には限界があり、上市された時点の医薬品関連情報は不十分である一方、実臨床では有効性・安全性・インシデント・患者ニーズなどに関するさまざまな諸課題が発生します。そのため、市販後の医薬品関連情報の収集とその解析による新たな情報の蓄積に基づく諸課題の解決が極めて重要となります。

私は、薬学に軸足を置き、情報学関連分野とインタラクションをしながら、創薬段階では得られない市販後の諸課題に関する情報を効率的に収集・解析できる仕組みを構築することを目指しています。具体的には、以下の2点を大きなテーマとして研究に取り組んでいます。

地域における薬局の機能に関する研究

地域薬局は、病気の予防や健康サポートに貢献することが可能であり、服薬情報の一元的・継続的把握を行うだけでなく、市販後情報を収集する場としての役割が期待されます。薬局では、さまざまな取り組みに基づくさまざまな医薬品関連情報が生じ得るポテンシャルをもちつつも、こうした取り組みに関するエビデンスは乏しいのが現状です。私は、薬局において多様な職種が地域住民の健康の維持・向上に貢献して医薬品関連情報を収集できる仕組みを開発するとともに、そうした取り組みのエビデンス構築に取り組んでいます。

地域における医療安全に関する研究

近年の高齢化に伴い、高齢者が医療を享受する場は病院から地域へとシフトしてきました。こうした場では、複数の職種が協同して患者と対峙することが基本であり、看護師/医師/薬剤師/介護職をはじめとしたさまざまな職種がケアを提供しています。そうしたケアに伴い、さまざまなケアに関連した記録を各職種で生成していますが、その情報の膨大さや、多職種が関わる難しさ等から、こうした情報の多くは医療安全確保のための情報として十分に利用されていないのが実情です。

そこで私は、地域医療の枠組みの中で、さまざまな職種が生成する記録（介護日誌、薬剤服用歴、インシデントレポート等）を利用して、実臨床における課題を抽出し、医療安全対策に活かすためのシステムの構築に取り組んでいます¹。

I am trying to develop an integrated system that efficiently collects and analyzes post-marketing information through collaboration with various healthcare informatics fields.

Research Focus 1:Enhancing Community Pharmacy Functions

Community pharmacies are uniquely positioned to generate valuable drug-related information through their daily operations and patient interactions. However, there is currently insufficient evidence regarding the effectiveness of their various initiatives. I am trying to develop a system in which a variety of professions in pharmacies can contribute to the maintenance and improvement of health and collect drug-related information, as well as to build evidence for such efforts.

Research Focus 2:Improving Patient Safety in Healthcare

Community healthcare settings involve complex interactions among multiple healthcare professionals, including physicians, pharmacists, nurses, and caregivers. While these interactions generate extensive documentation (nursing care diaries, medication histories, incident reports, etc.), this valuable information is often underutilized for patient safety improvements. Therefore, I am trying to extract issues in actual clinical practice, using records (nursing care diaries, medication histories, incident reports, etc.) generated by various professions within the framework of community medicine.

主な論文

1) [Kizaki H.](#), et al. Construction of a Multi-Label Classifier for Extracting Multiple Incident Factors From Medication Incident Reports in Residential Care Facilities: Natural Language Processing Approach. *JMIR Med Inform.* 2024.

2) [Sagawa H.](#), [Kizaki H.](#), et al. Analyzing the Impact of Drug Name Similarity on Dispensing Errors: An Examination Using a Drug Name Similarity Index. *Biol Pharm Bull.* 2024.

3) [Kizaki H.](#), et al. Medication incidents associated with the provision of medication assistance by non-medical care staff in residential care facilities. *Drug Discov Ther.* 2024



医療薬学・社会連携センター
社会薬学部門 専任講師

小林 典子
コバヤシ ノリコ

Senior Assistant Professor
Division of Social Pharmacy
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

KOBAYASHI Noriko

社会薬学／セルフメディケーション／
social pharmacy／self-medication／

研究概要

社会薬学では現代社会の抱える様々な問題を取り上げています。薬の問題に関する社会の動きをとらえ、歴史的背景と経過、現在の動向などを調査、研究をすることにより、薬局薬剤師の機能として必要なことは何かを伝えていくことを目的としています。一方で、セルフメディケーションの推進など、社会のニーズに応えるためには、薬学教育にも目を向けることが必要です。研究は文献調査、調査票調査、インタビュー調査、フィールドワークなど、様々な手法を用いながら進めています。現在、取り組んでいる研究は以下の通りです。

・リフィル処方箋導入に関する研究

反復使用可能なリフィル処方箋導入に向けた薬局、薬剤師の意識について質問紙調査を実施し、課題の明確化を行っています。

・小児における医薬品誤飲に関する研究

小児の医薬品誤飲につながる家庭の環境について聞き取り調査を行っています。特に、別居の祖父母が、時々来る孫に対してどのようにリスクを認識しているか検討しています。

・セルフメディケーションに関する薬学生の教育に関する研究

セルフメディケーション推進に向けて社会的ニーズが高いにもかかわらず、OTC薬販売やセルフメディケーションに関しては実務実習での体験が難しいと言われています。

実務実習を終えた5年生の調査では、実務実習前の4年生の実習に実践的な内容を取り入れて、充実化を求める意見が多くあります。本研究では、実務実習を終えた学生の意見を基に現場での体験をふまえた実践的な実習を構築することを目指しています。



実習内容についての話し合い



4年生事前学習
(セルフメディケーション実習)

In social pharmacy, we take up various problems of modern society. It is important to look at a lot of information on drug problems, social trends and to communicate what is needed as a function of the pharmacy. In order to respond to the needs of society, such as promotion of self-medication, it is necessary to focus on pharmaceutical education. Research is carried out using various methods such as literature search, questionnaire survey, interview, field work and so on. Current research is as follows.

・ Research on the introduction of refill prescription

Conduct questionnaire survey on pharmacies and pharmacists towards the introduction of repeatable refill prescriptions and clarify tasks.

・ Research on the pharmaceutical accidental ingestion in children

Interview about the environment of the family that leads to misdirection of drugs in children. Especially, grandparents who are living separately are investigating how they perceive the accidental ingestion risk of grandchildren who come occasionally.

・ Research on pharmaceutical education on self-medication
Despite the high social needs for promoting self-medication, it is difficult to experience self-medication in practical training. Based on the opinions of students who completed practical training, we aim to build hands-on pre-training based on the experience at the worksite.

主な論文

鈴木 小夜, 青野 いづみ, 今井 奈津美, 桑原 亜記, 剣田 侑希, 松元 美奈子, 吉田 彩, 渡邊 明日香, 高木 彰紀, 小林 典子, 佐伯 晴子, 大谷 壽一, 中村 智徳, 木津 純子, 学生のニーズに基づき学生主体で構築した新たなアドバンスト服薬指導事前実習の実施とその評価, YAKUGAKU ZASSHI 2017;137(11):1391-1408.

剣田 侑希, 門田 佳子, 鈴木 小夜, 青森 達, 小林 典子, 高木 彰紀, 手塚 淑人, 大谷 壽一, 中村 智徳, OTC薬実習の問題点とその改善のための提案, 医療薬学, 40(2), 117-123, (2014)



医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 助教

地引 綾
ジビキ アヤ

Assistant Professor
Division of Pharmaceutical Care Sciences
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

JIBIKI Aya

性差医療／更年期障害／膠原病／グルココルチコイド／医薬品の苦味マスキング

Gender-induced Medicine／Climacteric disorder／Connective tissue disease／Glucocorticoids／Bitter-taste-masking of drug

研究概要

● 女性に多い疾患に対する薬物治療の最適化

病気の発症やメカニズムには、男女で大きな差があるものがあります。私たちは、女性に多い疾患について、薬物治療の最適化を目指した研究を行っています。

①更年期障害は、女性のQOLを著しく低下させる病態です。のぼせ・ほてりをはじめとする血管運動神経症状に加えて、精神神経症状やその他の不定愁訴を多く訴える場合があり、東洋医学的治療として漢方製剤による治療が広く行われています。女性3大漢方処方といわれる加味逍遙散、桂枝茯苓丸および当帰芍薬散やその他の漢方製剤を組み合わせることにより多くの女性の更年期症状が緩和されていますが、一方で様々な漢方製剤を使用しても効果が見られず、治療に難渋する患者も存在します。そこで、漢方製剤による治療不応例について、その要因を分析し、更年期障害に対する漢方製剤を中心とした薬物治療の最適化、個別化につなげていきたいと思っています。

②関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病は、グルココルチコイドが使用されています。長期にかつ高用量で使用される場合も多く、心血管イベント発症を予防するために高血糖、脂質異常症、骨粗鬆症などのグルココルチコイド誘発性副作用の予防や発症予測、早期発見が非常に重要となります。これまで副作用の発現実態調査を行い、どのような副作用がいつ発現するのかについて検討してきましたが、現在はグルココルチコイド誘発性糖尿病に注目して発症予測因子の探索や薬物療法の最適化を目指し研究を行っています。

● 医薬品の苦味マスキング

有効かつ安全な薬物治療の実現のために患者の服薬アドヒアランスを向上させることは、薬剤師の重要な責務の一つです。服薬アドヒアランス不良の原因として、医薬品の味が良くないことがあげられます。特に小児では医薬品の苦味が服薬拒否や服薬困難の主要因となるため、飲食物に混合するなど内服方法の工夫が必要となっています。私たちは、臨床現場で問題となっているクリンダマイシンの苦味について、電子味覚システムおよびヒト官能試験を用いて苦味マスキング候補飲食物を見出しました。今後も服薬アドヒアランス向上を目指し、苦味を有する様々な医薬品に対する苦味マスキング方法の提案を行っていきます。

● Optimization of the medical treatment for the disease that develop most commonly in women

① Climacteric disorder refers to the various symptoms that appear in women during climacterium and impairs their QOL significantly. The main symptoms extensively include vasomotor symptoms, such as hot flashes, psychoneurotic symptoms, such as depression. In Japan, Kampo-medicine, especially 'Women's three major kampo-medicine' (Kamishouyousan, Keishibukuryogan, Toukishakuyakusan) are widely used for treatment of climacteric disorder, but some patient was unresponsive to these therapy. We are investigating the factor about unresponsiveness to Kampo-medicine for optimization and individualization of the therapy.

② Glucocorticoids are commonly used for the treatment of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus. Long-term use or high dose of glucocorticoids could be risk factor of cardiovascular disease, prevention, prediction and early detection of glucocorticoid-induced side effect are important for reducing the risk. We have investigated glucocorticoid-induced side effects in patients treated with glucocorticoids for autoimmune diseases. We are also investigating glucocorticoid-induced diabetes for optimization of the therapy.

● Masking the bitter taste of medicines

Many active pharmaceutical ingredients taste bitter and thus are the most common causes of poor drug adherence especially to children. To mask bitterness and to facilitate administration, medicines are generally mixed with food. We studied candidate foods to conceal the bitterness of clindamycin using taste sensor and human gustatory sensation test, we identified, potential candidates for masking the bitterness of clindamycin. We will continue to suggest the bitterness masking method for various pharmaceutical products having bitterness for improving drug adherence.

主な論文

1. 電子味覚システムとヒト官能試験によるクリンダマイシンの苦味抑制飲食物の探索
高木彰紀, 久保理絵, 地引 綾, 青森 達, 鈴木小夜, 中村智徳 医療薬学 43(9) 492-501, 2017
2. 膠原病患者におけるグルココルチコイド製剤による副作用発現に関する実態調査
中島 綾, 土岐浩介, 本間真人, 寒河江照美, 齋藤玲子, 伊藤 聡, 住田孝之, 幸田幸直
YAKUGAKUZASSHI 129(4) 445-450, 2009



医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 教授

鈴木 小夜

スズキ サヨ

博士（医学）

Professor
Division of Pharmaceutical Care Sciences
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

SUZUKI Sayo

Ph.D. in Medical Science

個別化医療／がん化学療法／
薬物療法／薬学教育

Personalized medicine／
Pharmacotherapy ／
Medical & Pharmaceutical education

研究概要

Clinical question 解決のためには基礎研究と臨床研究の両方が不可欠です。より良い薬物治療の実現を目指し「個別化医療（薬物治療の適正化およびエビデンスの創出）」、そして将来の薬物治療の発展を担う優れた人材育成を目指した「医学/薬学教育研究」を研究テーマの柱としています。

特に「個別化医療」をテーマとする研究の1つとして力を入れているのが、移植片対宿主病（Graft versus host disease : GVHD）の新規治療法開発です。骨髄移植後の難治性合併症であるGVHDはその約半数が一次治療ステロイドに抵抗性であり有効な二次治療は確立されていません。我々は、既に臨床使用されている既存薬剤でGVHD発症にかかわるマクロファージ抑制作用を有する薬剤を見出し、現在はGVHDマウスモデルを作製し *in vivo* での有効性の検証、各種マクロファージ細胞を用いた *in vitro* 実験により作用メカニズムについて研究中です。

その他、遺伝子の転写発現調節を司る生理活性物質として注目されている胆汁酸の生理的血中濃度範囲内での変動が化学療法感受性に与える影響とそのメカニズムについての血液がんや乳がん細胞や動物モデルを用いた研究なども行っており、Clinical/Research question を解決し、よりよい薬物療法の実現に向けた研究に取り組んでいます。

将来の医療を担う優れた人材育成も重要な研究テーマであり、医学/薬学教育研究にも精力的に取り組んでいます。特に世界的課題となっている医療系学生の「プロフェッショナリズム」に関する研究に力を入れており、薬学生のプロフェッショナリズムを定量的に評価して課題を抽出し、問題点に対する指導者の適切な介入がプロフェッショナリズムの向上をもたらすことを日本の薬学教育においては初めて明らかにしました。これらプロフェッショナリズムを柱とする医療人教育の他、「既存の薬学教育の評価」や「新しい教育プログラムの開発」に関わる研究では薬学教育学会、日本薬学会などで多数受賞しています。

Our goal is to develop further better pharmacological therapy. One of my 2 major subjects is personalized medicine. We focus on macrophage-inhibitory effect of one Japanese traditional kampo medicine as a therapeutic candidate for graft-vs-host disease (GVHD) in order to overcome of the steroid-refractory GVHD, which limited the survival of hematopoietic stem cell transplantation. We are now investigating an efficacy and action mechanisms of this medicine by using *in vivo* chronic or acute GVHD mouse model and *in vitro* cultured cells, respectively, supported by JSPS Grants-in-Aid for Scientific Research.

To cultivate human resources who will play important roles in the clinical settings in the future, the other main subject is a research of pharmaceutical/medical education, especially regarding the medical professionalism. We have demonstrated for the first time that the main subjects of medical professionalism of Japanese pharmacy students is lack of "Reflective skills" and is improved by appropriate intervention by their preceptors.

主な論文

1. Ingenol mebutate inhibits the growth of pancreatic cancer cells *in vitro* via STING with an efficacy comparable to that of clinically used anticancer agents. *J Nat Med* 2023 Mar;77(2):343-351.
2. Design, Synthesis, and Monoamine Oxidase B Selective Inhibitory Activity of N-Arylated Heliamine Analogues. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2022;13 (10): 1582–1590.
3. 実務実習生の薬学専門科目に対する自己効力感には実務実習での成功体験に影響を与える。 *YAKUGAKU ZASSHI*. 2020; 140: 799-808.
4. Renal dysfunction and anemia associated with long-term imatinib treatment in patients with chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol*. 2019, 109(3), 292-298.

知的財産

- ・特許第5461201号「抗がん剤の感受性の判定方法」
- ・特許第5548693号「抗がん剤の感受性判定方法」
- ・特許第5548694号「抗がん剤の感受性の判定方法」など

Human resources cultivating
for medical professionals
in clinical settings

GOAL
For better pharmacotherapy

Educational research

- To teach medical professionalism
- To evaluate the pharmaceutical education system and develop new educational curricula for more effective learning

Basic research / Clinical research

- To develop and improve better pharmacotherapy
- To resolve clinical problems and questions



薬効解析学講座 准教授

田口 和明

タグチ カズアキ

博士（薬学）

Associate Professor

Division of Pharmacodynamics

TAGUCHI Kazuaki

Ph.D. in Pharmacy

DDS／ヘモグロビン／
一酸化炭素／難治性疾患Drug delivery system／Hemoglobin／
Carbon monoxide／Intractable disorder

研究概要

一酸化炭素 (CO) は、高濃度かつ長時間暴露されることでCO中毒を引き起こす有毒ガスとして広く知られています。一方で、低濃度のCOは、抗炎症・抗酸化・抗アポトーシス作用などの多くの生理活性を示すことが近年の多くの基礎研究の結果から明らかとなっています。そのため、COは新規医療ガスとしての高いポテンシャルを秘めていますが、ガス分子であるCOを生体内に直接投与することは難しく、また、ガス分子の状態を生体内のCO濃度や体内動態をコントロールすることは容易でなく、COを用いた創薬は実現していません。

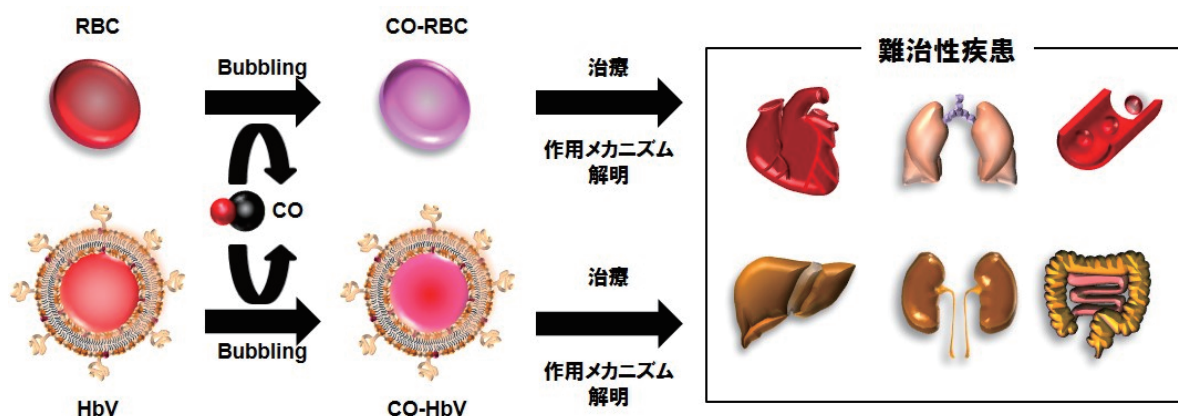
COは生体内でヘムの代謝過程において恒常的に産生されており、その大部分は血中タンパク質であるヘモグロビンに結合することで体内を移動しています。つまり、ヘモグロビンは内因性のCOキャリア及びCOリザーバーであると言えます。そこで私は、このヘモグロビンとCOの関係に着目して、ヘモグロビン製剤である「赤血球 (RBC)」と赤血球代替物製剤として開発が進められている「ヘモグロビン小胞体 (HbV)」を用いてCOデリバリーシステムの構築を行っています。これまでに、CO結合型赤血球 (CO-RBC) とCO結合型HbV (CO-HbV) がCO放出制御担体として必要不可欠なCO放出性と安全性を有することを明らかにするとともに、難治性疾患モデル動物 (特発性肺線維症・潰瘍性大腸炎・急性膵炎と多臓器不全合併症・出血性ショック・虚血再灌流傷害) を用いた検討によりCOの創薬シーズとしての可能性とその作用メカニズムを実証しています。

現在、CO-RBCとCO-HbVを用いCOの難治性炎症疾患治療薬としての更なる可能性を追求しており、CO製剤の臨床開発を目指して研究を展開しています。

Carbon monoxide (CO) is known to cause CO toxicity at high concentration, but at low concentration CO demonstrates a variety of physiological activities such as anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-apoptosis. Thus, low concentration CO has attracted interest as a topic of research for its possible clinically viable applications as a novel therapeutic agent. However, controlling plasma CO concentration and disposition in the body remain a great challenge. I have attempted to develop a novel CO delivery system using two kinds of hemoglobin preparations, red blood cell (RBC) and hemoglobin-vesicles (HbV). The stability and safety profiles of CO-bound RBC (CO-RBC) and CO-bound HbV (CO-HbV) as CO carriers have been established in animal studies. Furthermore, the therapeutic potential of these CO carriers against intractable disorders have also been demonstrated in experimental animal models. At present, my research focuses on establishing the clinical use of CO-RBC and CO-HbV.

主な論文

- Taguchi K et al., Biomimetic carbon monoxide delivery based on hemoglobin vesicles ameliorates acute pancreatitis in mice via the regulation of macrophage and neutrophil activity. *Drug Deliv.* 25(1): 1266-74 (2018).
- Taguchi K et al., The Use of Hemoglobin Vesicles for Delivering Medicinal Gas for the Treatment of Intractable Disorders. *J Pharm Sci.* 106(9): 2392-400 (2017).





薬剤学講座 助教

土谷 聡耀

ツチタニ トシアキ

博士（薬学）

Assistant Professor

Division of Pharmaceutics

TSUCHITANI Toshiaki

Ph.D. in Pharmacy

薬物動態学／橋渡し研究／
生理学的薬物速度論モデル／
薬物間相互作用／非線形動態／
バイオマーカー／仮想臨床試験／
トランスポーター

Pharmacokinetics/Physiologically-based
pharmacokinetics model/
Translational science/Transporters

研究概要

薬物の有効性や安全性は血中および組織における濃度に支配されています。そのため、薬物が体内でどのように振る舞うかを理解し制御することが効率的な医薬品開発あるいは臨床における適正使用の推進に重要です。

生理学的薬物速度論(PBPK: physiologically-based pharmacokinetics)モデルは生体の組織学的な観察に基づいて構築される数理モデルです。PBPKモデルを用いて、薬物動態を支配する要因を明らかにする研究をしています。例えば、高血圧等の治療薬であるテルミサルタンはヒトにおいて、投与量の増加以上に血中濃度曝露が上昇する“非線形動態”が観察されていました。この臨床データをPBPKモデルで解析することで、テルミサルタンの非線形動態の主要なメカニズムは肝臓に発現する取り込みトランスポーター OATP1B3 の飽和であることを明らかにしました。

その他にも細胞などを用いるwet研究とPBPKモデルなどを使ったdry研究を組み合わせることで、

- ✓ 複雑な非線形動態や薬物間相互作用のメカニズム解析
- ✓ 薬物動態とバイオマーカーを用いた有効域/安全域の推定法の確立
- ✓ 仮想臨床試験による特殊集団(腎障害や妊婦など)における薬物動態予測および有効性/安全性の解析
- ✓ 定量的システム薬理学モデルによる薬物の速度論的な薬理メカニズムの解析

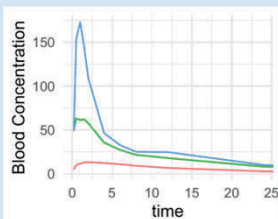
などを行っています。これらの研究を通じて医薬品開発における薬物動態予測精度の向上やモデルシミュレーションによる臨床試験の削減を通じた医薬品開発の効率化、臨床における医薬品の適正使用と個別化医療の推進に貢献します。

Drug efficacy and safety are governed by their concentrations in blood and tissues. Physiologically-based pharmacokinetics (PBPK) modeling is a mathematical approach based on biological observations to analyze drug behavior in the body. Using PBPK modeling, we revealed that the non-linear pharmacokinetics of telmisartan (an antihypertensive drug) is primarily caused by saturation of the OATP1B3 uptake transporter in the liver.

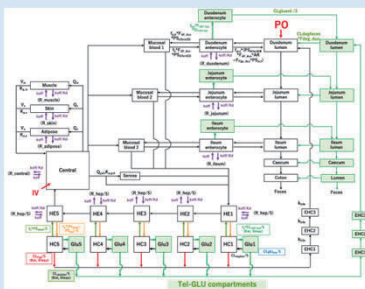
By combining wet lab research with dry experiments such as PBPK modeling, we analyze complex nonlinear pharmacokinetics, drug-drug interactions, predict therapeutic/safety ranges using biomarkers, and evaluate pharmacokinetics in special populations. These studies contribute to improving drug development efficiency and advancing personalized medicine through pharmacokinetic simulations.

主な論文

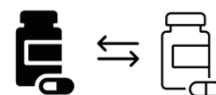
1. **Tsuchitani T** *et al.* Trends of in vitro pharmacological potency and in vivo pharmacokinetics parameters of modern drugs: Can the therapeutic/subtherapeutic dose be estimated from in vitro K_i and pharmacokinetic parameters? *Clin Transl Sci.* 2024 Dec;17(12):e70034
2. **Tsuchitani T** *et al.* Elucidating nonlinear pharmacokinetics of telmisartan: Integration of target-mediated drug disposition and OATP1B3-mediated hepatic uptake in a physiologically based model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2024 Jul;13(7):1224-1237.



薬物やバイオマーカーの血中濃度情報



生理学的薬物速度論モデル
Physiologically-based pharmacokinetics model



薬物間相互作用などのメカニズム解析



特殊集団における薬物動態の予測



医薬品情報学講座 特任講師

土屋 雅美

ツチヤ マサミ

博士（薬学）

Project Senior Assistant Professor

Division of Drug Informatics

TSUCHIYA Masami

Ph.D. in Pharmacy

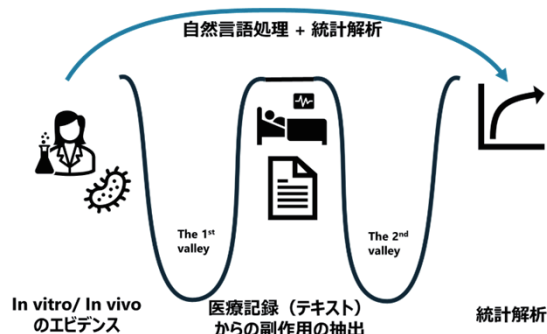
医療薬学／薬剤疫学／
医療ビッグデータ／自然言語処理Clinical Pharmacy／
Pharmacoepidemiology／
Medical Bigdata／Natural Language
Processing

研究概要

医薬品の副作用，特に抗がん薬の副作用は，治療を受ける患者の生活の質を低下させるだけでなく，治療の中断や中止を引き起こし，生命予後にも影響することが知られています．このような抗がん薬の副作用を予防，あるいは早期発見し対処することは薬剤師の重要な職能の一つであり，がん専門薬剤師として私がこれまで臨床現場で取り組んできたミッションの一つでした．

抗がん薬の副作用は大きく2つに大別できます．一つは骨髄抑制や肝・腎機能障害のように臨床検査値等で捉えることができるもの，もう一つは悪心・嘔吐や末梢神経障害，手足症候群のように，臨床検査値の変動ではなく，患者の訴えや症状からしか把握できないものです．後者のような副作用を網羅的に把握・検出するために，従来は膨大な電子カルテの記載を1件ずつ確認するしか手段がありませんでした．現在では自然言語処理技術を使用することによって，電子カルテにテキストとして記載されているこれらの副作用を抽出し，さらに抗がん薬やその他の処方データ等と組み合わせることによって統計解析を行うことが可能になりました．これらの手法を用いて，まずは既知の抗がん薬－副作用の組合せを検出することに成功しました¹⁾．また，本手法を用いることで，抗がん薬の副作用予防薬となりうる医薬品を探索・検証できる可能性があります．

現在，基礎研究で抗がん薬の副作用予防効果が検証された医薬品について，電子カルテデータに対し自然言語処理を行うことによりその臨床的な効果を検証しています．電子カルテデータをはじめとする医療ビッグデータは，臨床現場の医療者が日々積み重ねてきた財産であると考えます．この医療ビッグデータから，がん医療の発展に資するようなエビデンスを創出するのが，研究者としての現在の私のミッションです．



Adverse drug reactions (ADRs) from anticancer agents can significantly diminish patients' quality of life, leading to treatment interruptions and impacting survival rates. As an oncology pharmacist, I focused on the prevention, early detection, and management of these ADRs. ADRs can be categorized into two types: those identifiable through clinical lab data, such as bone marrow suppression or organ dysfunction, and those requiring symptom reports, like nausea or peripheral neuropathy. Traditionally, identifying the latter necessitated manual reviews of electronic medical records (EMRs). However, advancements in Natural Language Processing (NLP) now allow for the extraction and statistical analysis of ADRs from free-text EMR notes, enhancing our ability to detect known anticancer drug-ADR combinations. Currently, I am verifying the clinical effects of drugs promising to prevent ADRs through NLP analysis of EMR data. I view medical big data as a valuable resource, and my mission as a researcher is to leverage this data to advance cancer care.

主な論文

1. Kawazoe Y, Tsuchiya M, et al. Post-marketing surveillance of anticancer drugs using natural language processing of electronic medical records. *NPJ Digit Med*. 2024;7(1):315.
2. Tsuchiya M, et al. Exploring the factors associated with difficulties in extracting tablets or capsules from press-through-package sheets. *Br J Clin Pharmacol*. Published online November 28, 2024.
3. Tsuchiya M, et al. The prevalence of end-of-life chemotherapy and targeted therapy in Japan, assessed using a health claims database. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2023;91(6):501-506.



医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 教授

中村 智徳

ナカムラ トモノリ

博士（薬学）

Professor

Division of Pharmaceutical Care Sciences

Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

NAKAMURA Tomonori

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

個別化医療／漢方薬・生薬／
分子糖尿病学／薬学教育

Personalized medicine／Kampo
medicine・Natural medicine／
Molecular diabetology／Pharmaceutical
education

研究概要

当部門は、実臨床における様々な問題解決に向けて、（１）個別化薬物治療、（２）東西医薬（和漢薬と現代医薬品）の併用および（３）医療薬学教育の洗練化を三本柱とした研究課題を設定し、大学院生ならびに卒研生と共に研究に取り組んでいます。以下にそれらの概要を示します。

（１）薬剤抵抗性の発現機構解明と薬動力学解析に基づく個別化薬物治療法の構築

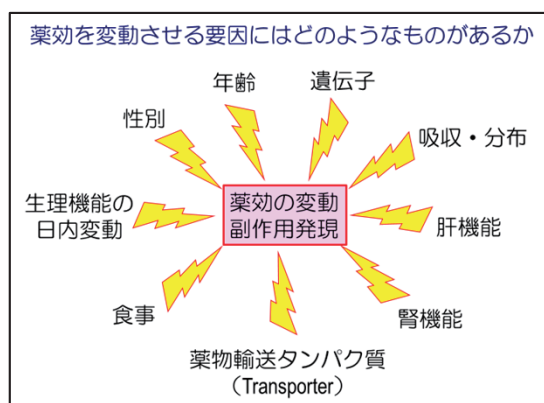
抗がん剤や抗生物質等の薬物動態に変動を与える生体内因子や、各薬剤の効果予測候補因子について、分子薬理学的手法を用いた解明に取り組んでいます。当部門では、慶應義塾大学病院薬剤部および診療科との共同研究を立ち上げ、抗悪性腫瘍分子標的薬を素材とした臨床研究等を展開中です。さらに、学外の様々な医療施設薬剤部との連携を構築し、臨床的課題の解決に向けた共同研究にも取り組んでいます。

（２）和漢薬等天然薬物の適正使用の推進と薬効薬理メカニズムの解析

漢方薬の「証」の規定因子を科学的に解析し、東洋医学理論との整合性について検証しています。その一環として、慶應義塾大学病院漢方医学センターと西洋医薬品と和漢薬との併用による適正使用の確立を目的に共同研究を進めています。

（３）医療薬学に関連した薬学教育の洗練化

卒論研究の一環として、学生自らが企画・実施をしている4年次における「アドバンスト服薬指導実習」において、事前学習前、実務実習前・後にアンケート調査を継続的に行い、その有用性を評価・検証しています。この解析は、更なる実習の改善と、薬学臨床教育の洗練化を目指しています。



To solve various problems in practical clinical aspects, following three-pronged research topic, we are working on research together with students.

1) Elucidation of drug resistance mechanism and construction of personalized medical treatment by PK/PD analysis

To elucidate the *in vivo* factors affecting the PK/PD of anticancer drugs, antibiotics, etc, we have started collaborative research with department of pharmacy and some clinical departments at Keio University Hospital, and we are developing clinical research using anti-malignant molecular-targeted drugs. In addition, we are collaborating with some outside medical facilities towards solving various clinical problems.

2) Promotion of proper use of natural medicines such as Japanese traditional medicine, KAMPO medicines, and analysis of clinical pharmacological mechanism

To verify the consistency with oriental medical theory in detail, we analyze the factors that prescribe the "SHO" of Kampo medicines. As part of it, we are conducting research aimed at establishing proper use by combining Western medicines with Kampo medicines in collaboration with Center for Kampo Medicine, Keio University School of Medicine.

3) Refining of pharmaceutical education related to pharmaceutical care

To evaluate and verify its usefulness in "advanced exercise of medication instruction to patients" in the 4th grade preliminary learning which the 5th and 6th grade student themselves are planning and implementing as a part of the research thesis for graduation, before practical training, we are conducting questionnaire surveys.

主な論文

学生のニーズに基づき学生主体で構築した新たなアドバンスト服薬指導事前実習の実施とその評価。
薬学雑誌 2017; 137: 139I-1408

Significant decreases in blood propofol concentrations during adrenalectomy for pheochromocytoma. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83 (10): 2205-2213

Elevated direct bilirubin: Possible predictors for pseudoaldosteronism: Case-control study. *Traditional & Kampo Med* 2016; 3 (2): 174-176



薬剤学講座 助教

野口 幸希

ノグチ サキ

博士（薬学）

Assistant Professor

Division of Pharmaceutics

NOGUCHI Saki

Ph.D. in Pharmacy

トランスポーター／胎盤／関門輸送／
薬物動態Transporter／Placenta／Barrier
transport／Pharmacokinetics

研究概要

物質および方向選択的な胎盤関門における透過の特徴を理解することで、薬物の胎児移行機構および薬物による胎児毒性発生機構を動態学的側面から明らかにする研究を行っています。胎児内環境を制御する胎盤関門は、種差の大きな器官です。ヒト胎児への薬物曝露量を適切に予測するための基盤情報を与えることで、妊婦および胎児への医薬品の適応拡大や創薬に研究成果を繋げ、安全かつ積極的に妊婦や胎児を治療できる選択肢を広げることが目標です。

これまで、有機アニオン系薬物トランスポーターであるorganic anion transporter (OAT) 4に着目し、OAT4が薬物のヒト特異的な体内動態の制御に果たす役割について研究を行ってきました。OAT4は、ヒトにおいて、胎盤関門の胎児側膜と腎近位尿細管上皮細胞の管腔側膜に発現します。一方、げっ歯類でヒトOAT4相同遺伝子は見出されないことから、OAT4を介した輸送は薬物動態の種差の一因になり得ます。OAT4を介した基質および方向選択的な輸送の検討や胎盤関門組織を用いた検討から、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるolmesartanや抗ヒスタミン薬であるlevocetirizineについて、OAT4の発現が、ヒトにおける胎児毒性の発生や腎排泄過程に有意に影響する可能性を見出しました。

また、胎盤が関門としての機能を成熟させる過程は、独自の遺伝子発現調節機構によって制御されます。個人差や、妊娠進行、病態時における薬物の胎児移行性の変化を予測する上では、胎盤の関門機能を担う遺伝子や関門の成熟を司る遺伝子の発現調節についての理解が重要です。例えば、OAT4の胎盤関門における発現については、腎臓とは異なる機構で制御されることや、胎盤での妊娠期特有のエストロゲン合成に関わる遺伝子群と同調して増えることなどを明らかにしつつあります。

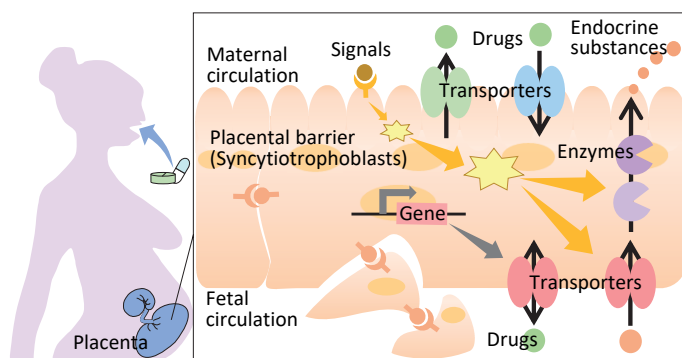
We are working on the mechanism regulating the fetal entry and toxicity of drugs from the perspective of pharmacokinetics. Our approach is to understand the substance-selective and direction-selective permeation properties of placental barriers. Placental barriers which separate materno-fetal circulation and regulate fetal environment exhibit significant species differences. The goal of our research is to provide platforms to evaluate more precisely the human fetal concentration, efficacy, and toxicity of drugs that further contribute to the expansion and development of pharmacotherapy for pregnant women and fetuses that can be used in safe and aggressive manners.

We have been researching about the role of organic anion transporter (OAT) 4, a drug transporter, in the regulation of human characteristic pharmacokinetics. Human OAT4 is localized at the fetal-facing basal plasma membrane of placental barriers (syncytiotrophoblasts) and luminal membrane of renal proximal tubule epithelial cells. On the other hand, the human ortholog of OAT4 has not been detected in rodents used in animal teratology studies. We have found the possibility that OAT4 significantly affects the fetal toxicity and renal excretion of olmesartan (an angiotensin II receptor antagonist) and levocetirizine (a second generation antihistamine) through the bidirectional transport studies using OAT4 expressing cells and human placental chorionic membrane vesicles.

In order to predict the inter/intra-individual changes of fetal permeability of drugs in pregnancy progression, complications, and so on, it is important to improve our understanding about the regulatory mechanisms of the placental gene expressions involved in the barrier function and governing barrier maturation. The maturation processes of the placenta's barrier functions are controlled by unique placental gene expression regulations. Regarding OAT4, we are revealing that the placental transcription of OAT4 is regulated by a different mechanism from that of the renal one, and its placental expression is coincident with genes involved in the pregnancy characteristic estrogen synthesis in the trophoblasts.

主な論文

Noguchi S, Nishimura T, Mukaida S, Benet LZ, Nakashima E, Tomi M: Cellular uptake of levocetirizine by Organic Anion Transporter 4, *J Pharm Sci.* **106**(9):2895-2898 (2017).
Noguchi S, Nishimura T, Fujibayashi A, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E: OAT4-mediated transport of olmesartan at basal plasma membrane of human placental barrier, *J Pharm Sci.* **104**(9): 3128-3135 (2015).





医薬品情報学講座 教授

堀 里子

ホリ サトコ

博士（薬学）

Professor

Division of Drug Informatics

HORI Satoko

Ph.D. in Pharmacy

医療情報学／地域医療／医療安全／育薬

health informatics／community health care／patient safety／post-marketing development of drugs

研究概要

医薬品情報学講座では、情報学を基盤とした学際的なアプローチにより、医療や地域社会が直面する諸課題の解決を目指しています。特に、薬学的視点からの疾患予防・治療の個別最適化や、育薬及び医療安全の推進に注力しており、医療現場や地域・生活の場で得られる多種多様なリアルワールドデータを収集、解析・評価、検証することで、新たなエビデンスやシステムの創出に取り組んでいます。近年では、テキストデータを活用した研究に力を入れ、医療薬学分野での新たな展開を推進しています。

個別最適化と医療安全のためのエビデンス創出

リアルワールドテキスト処理を深化させることで、患者の訴えや症状に基づく副作用を解析する新たな手法を確立し、新規副作用予防薬の探索などを進めています。また、薬物治療の個別最適化に資する副作用予測モデルの構築²、インシデント記述分析によるプロアクティブなリスク管理手法の開発^{3,4}、さらにPHRを活用した薬の飲みやすさ・扱いやすさの要因解析^{5,6}など、多様なリアルワールドデータを起点としたエビデンス創出に注力しています。これらの研究により、患者一人ひとりに最適な疾患予防・治療法を提供するとともに、医療現場での安全性向上を目指しています。

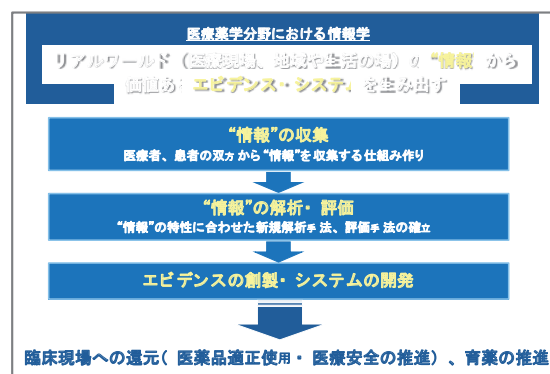
患者や医療者の記述の可視化と医療への応用

患者のナラティブをはじめとする多種多様なデータソースを医療に活用することで、より良いケアと意思決定を支援する研究を展開しています。例えば、ソーシャルメディアから治療上の悩みや副作用症状を抽出する技術を構築し^{7,8}、患者の声を治療に反映しやすいシステムづくりを進めています。最近では、大規模言語モデルなどのAI技術に対する患者選好を理解し、それに基づく意思決定支援方法の検討に着手しています。また、診療記録の新たな活用として、薬局薬歴に自然言語処理を適用し、薬剤師業務を可視化する研究にも力をいれています。

これらの研究の実施にあたっては、情報を扱う多様な関連分野とのインタラクションや他分野との融合が欠かせません。そのため、当講座では関連分野の研究手法を積極的に取り入れ、異分野の研究者との共同研究を推進しています。また、医療・介護の現場で働く医療者（薬剤師をはじめとする多職種）や関与者（患者、地域コミュニティも含む）との協働で進める研究が多いのも特徴です。医療や地域社会への研究成果の還元を常に念頭におき、自由で柔軟な発想を大切にしながら、薬学的視点でヘルスケアの未来を創る研究に邁進しています。

At the Division of Drug Informatics, we are dedicated to addressing the complex challenges facing healthcare and local communities through an interdisciplinary approach grounded in informatics. Our focus includes individualized optimization of disease prevention and treatment from a pharmaceutical perspective, post-marketing development of drugs (Iku-yaku in Japanese, meaning "fostering drugs"), and enhancement of patient safety. We aim to collect and analyze diverse real-world data—including text data—from medical settings, local communities, and daily life, to generate new evidence and systems.

Key aspects of our approach are interdisciplinary information studies and collaborative research with experts from various fields, aiming to generate new evidence and create innovative systems that contribute to healthcare advancement and societal well-being.



主な論文

- 【1】 Kawazoe Y et al. *NPJ Digit Med.* 2024; 7(1): 315. 【2】 Ikegami K et al. *JCO Clinical Cancer Informatics.* 2024; 8: e2400078. 【3】 Sagawa H et al. *Biol Pharm Bull.* 2024; 47(8): 1460-1466. 【4】 Kizaki H et al. *JMIR Med Inform.* 2024; 12: e58141. 【5】 Asano M et al. *J Med Internet Res.* 2024; 26: e54645. 【6】 Tsuchiya M et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Nov 28. Epub ahead of print. 【7】 Watabe S et al. *PLoS One.* 2024; 19(9): e0305496. 【8】 Nishioka S et al. *J Med Internet Res.* 2024; 26: e55794.

統合臨床薬理学講座 助教

増井 翔

マスイ ショウ

博士（薬学）

Assistant Professor
Division of Integrative Clinical
Pharmacology

MASUI Sho

Ph.D. in Pharmacy

臨床薬理学／薬物動態学／抗体医薬／
バイオトランスフォーメーションClinical Pharmacology／
Pharmacokinetics／
Therapeutic Antibody／
Biotransformation

研究概要

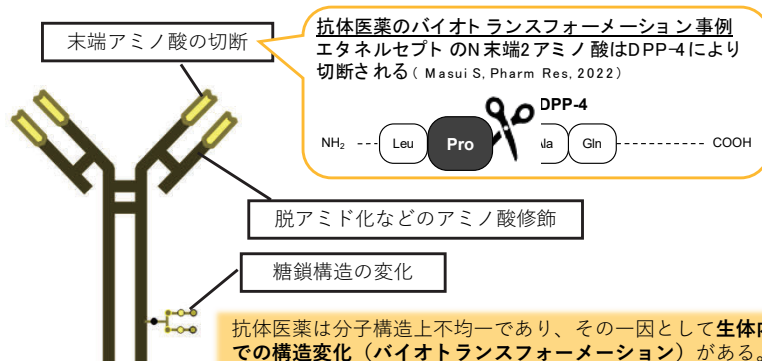
抗体医薬は昨今の悪性腫瘍や慢性炎症性疾患などの難病治療において不可欠な存在ですが、その体内動態に関する情報は不足しています。抗体医薬を用いた治療の最適化において、薬物動態やその変動因子を正確に理解し評価する必要があります。私は、炎症性サイトカインであるtumor necrosis factor- α を標的とする抗体医薬に着目し、その薬物動態に関する以下の研究を実施しています。

■ 血中薬物濃度測定の臨床的有用性の検証

抗体治療を続ける中で、一部の患者で治療効果の減弱（二次無効）が生じることがあります。この一因として血中薬物濃度の低下が報告されています。私たちは、インフリキシマブ投与を受ける関節リウマチ患者を対象に、実臨床での治療薬物濃度モニタリングの有用性を評価しました〔論文1,3〕。その結果、血中薬物濃度の測定が実臨床での二次無効患者の識別や予測に有用である可能性が示されました。引き続き、抗体医薬の血中濃度測定の臨床的意義について、質的・量的観点から精査して参ります。

■ バイオトランスフォーメーションの評価

抗体などのタンパク質医薬品が生体内で構造変化を受ける、バイオトランスフォーメーションと呼ばれる事例が報告されつつあります。構造変化により薬物の作用や体内動態が変化する可能性が懸念されます。私たちは、エタネルセプトのN末端2アミノ酸が関節リウマチ患者血中で切断されることを発見し、この切断反応におけるジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）の寄与を明らかにしました（下図）〔論文2〕。抗体医薬の薬物動態を正確に把握するため、未知のバイオトランスフォーメーションとその影響の解明に取り組んで参ります。

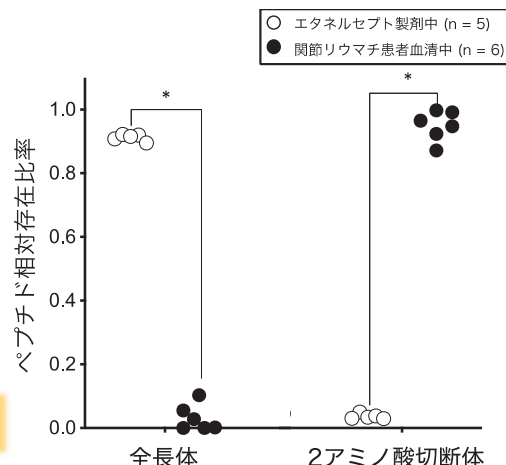


Therapeutic antibodies play a crucial role in addressing challenging diseases like tumors and chronic inflammatory diseases. Despite their significance, there exists a gap in knowledge regarding their pharmacokinetics. To enhance the effectiveness of antibody-based treatments, it is essential to gain a precise understanding and assessment of pharmacokinetics and its associated variables. Currently, my research focuses on investigating the pharmacokinetics of antibody drugs targeting tumor necrosis factor- α , an inflammatory cytokine. The following studies are being conducted:

- Verification of the Clinical Utility of Therapeutic Drug Monitoring for Therapeutic antibodies
- Detection of Biotransformation and Assessment of its Impact on the Pharmacokinetics

主な論文

1. Masui S, Yonezawa A, Nakamura M, et al. Serum Concentrations of Infliximab and IL-6 for Predicting One-Year Discontinuation of Infliximab Treatment Owing to Secondary Non-response in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Biol Pharm Bull.* 46(8), 1112–1119, 2023.
2. Masui S, Yonezawa A, Yokoyama K, et al. N-terminus of Etanercept is Proteolytically Processed by Dipeptidyl Peptidase-4. *Pharm Res.* 39(10), 2541–2554, 2022.





薬物治療学講座 准教授

松崎 潤太郎

マツザキ ジュンタロウ

博士（医学）

Associate Professor

Division of Pharmacotherapeutics

MATSUZAKI Juntao

M.D., Ph.D. in Medical Science

がん診断／細胞外小胞／
マイクロRNA／橋渡し研究Cancer detection／Extracellular vesicle／
microRNA／Translational research

研究概要

内視鏡検査やCTガイド下生検などの技術の進歩により、昨今では多くの固形がんの術前病理診断が可能となりつつあります。しかし検体採取困難例や、画像では良悪性の判断に難渋する例なども多く、診断補助ツールの開発は重要な臨床課題です。また一般集団を対象とするがん検診として現在本邦において実施されているものは、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮頸がんの5種に限られます。さまざまながん種に対する低侵襲な早期診断ツールの開発は、治癒切除の機会を増加させ、悪性腫瘍の生命予後の飛躍的向上につながるものと期待されます。

近年、体液中の微量な核酸分析技術が飛躍的に向上しており、これを用いると、従来の腫瘍マーカーと比べて遥かに膨大な情報が体液中から得られることがわかり、いわゆる「リキッドバイオプシー」技術として医療現場への応用開発が進んでいます。私たちは、特にmicroRNAなどの血液中のRNAに注目し、これを用いた新たな診断技術の開発や、既存の薬剤の有効性を予測するコンパニオン診断の開発を、複数の大学や企業と共同で進めています。

さらに細胞外RNAは、全身の様々な細胞が能動的に分泌し、細胞間コミュニケーションツールとしての生理活性を有することがわかりつつあります。私たちは、新規ゲノム編集技術などを用いてこの細胞外RNAを介した全身ネットワークの全貌を解明することを目標としています。新たな細胞外RNAの機能を明らかにすることを通じて、がん転移抑制や臓器の線維化改善による発がん予防といった、革新的な治療法の開発に向けた研究も行っています。

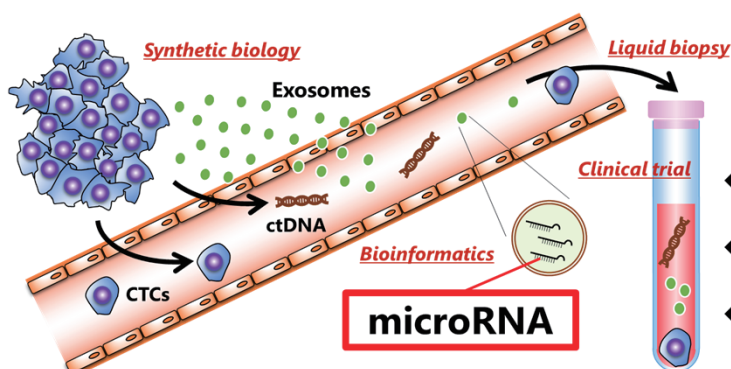
Extracellular RNAs, including microRNAs, are actively secreted by various cells in our body and have bioactivity as a tool for intercellular communication. Recently, the technology for analyzing cell-free nucleic acids in body fluids has been dramatically improved. Our goal is to elucidate the whole picture of the extracellular RNA-mediated systemic network by using cutting-edge gene engineering technologies. By clarifying the functions of extracellular RNAs, we try to 1) develop new diagnostic tools for early-stage cancer detection, and 2) develop innovative therapeutic applications to prevent cancer development and progression.

[主な論文] (*co-first author)

1. Matsuzaki J, Kato K et al. Prediction of tissue-of-origin of early-stage cancers using serum miRNomes. *JNCI Cancer Spectr* 7:pkac080 (2023)
2. Asano N*, Matsuzaki J* et al. A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes. *Nat Commun* 10:1299 (2019).
3. Urabe F*, Matsuzaki J* et al. Large-scale circulating miRNA profiling for the liquid biopsy of prostate cancer *Clin Cancer Res* 25, 3016-3025 (2019).

[主な知的財産]

- 1) 国内特許公開：特開2022-149754「がんの同時検出方法」
- 2) 国際特許公開：WO2022071601A1「血中エクソソームのタンパク質マーカーを利用したCOVID-19重症化予測方法」



- ◆ 血中RNAプロファイルの機械学習によるがん診断モデル構築
- ◆ 細胞外RNAによる細胞間コミュニケーションシステム解明
- ◆ 細胞外RNAの生理活性を応用した核酸創薬



薬効解析学講座 教授

松元 一明

マツモト カズアキ

博士（薬学）

Professor

Division of Pharmacodynamics

MATSUMOTO Kazuaki

Ph.D. in Pharmacy

(母集団)薬物動態学／薬力学

(Population) Pharmacokinetics／
Pharmacodynamics

研究概要

薬効解析学講座では、医薬品の効果および副作用、いわゆる薬効を解析することにより、新たな薬物療法の確立を目指して研究を行っています。医薬品の効果を最大限発揮し、副作用を出来る限り回避するために、薬効に影響を与える要因を解析し、患者個々に最適な薬剤選択ならびに投与法を明らかにしています。また、医薬品の新作用を見出したり、新たな剤形を開発したりすることにより新たな治療法を確立しています。さらに、医療現場における様々な問題点（薬物間相互作用など）を抽出し、臨床研究や基礎研究を展開することにより、医療現場で役立つエビデンスを構築しています。

本講座では、研究を通して、医療現場に真に貢献し得る臨床薬剤師、ならびに、医療現場のニーズに合った医薬品開発ができる研究者の育成を目指しています。

以下の図には、抗感染症薬の薬物動態学（PK）／薬力学（PD）理論を示します。抗感染症薬は薬物濃度と抗菌効果、副作用発現との間に一定の関係が示されたことからPKとPDの総合へと発展しました。PK/PDアプローチから最大限の効果、副作用の回避、耐性菌の発現阻止を考慮し、患者個別に最適化した抗感染症薬の投与を行うことが重要です。

The Division of Pharmacodynamics conducts research, aiming to establish new pharmacotherapy options by evaluating drug efficacy or the therapeutic and adverse effects of drugs.

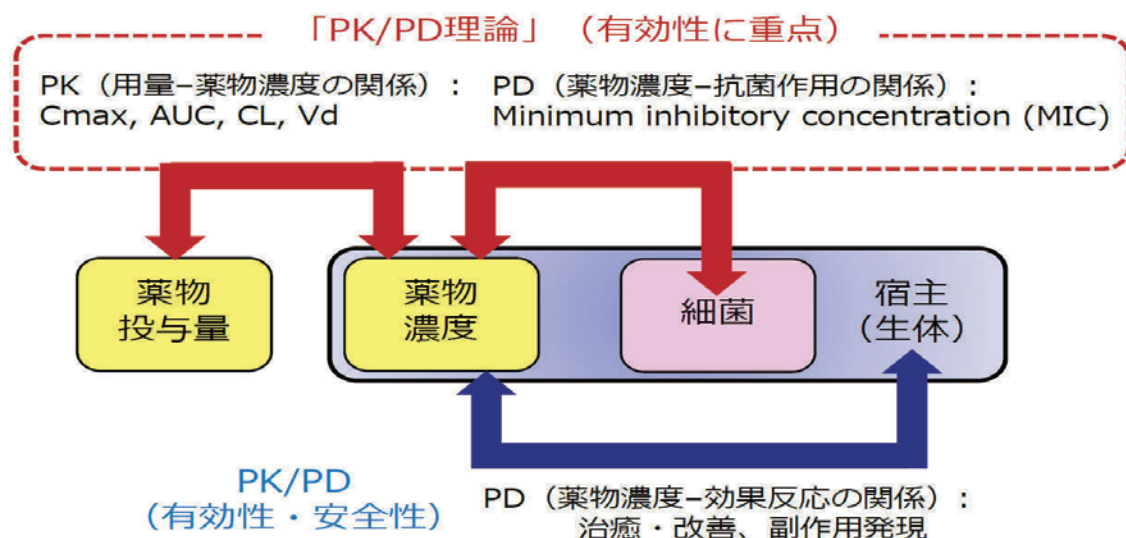
To maximize their effectiveness while avoiding related adverse events as much as possible, the division analyses influencing factors, and clarifies optimal drug options and administration methods for each patient. It also establishes new treatment methods by identifying new drug activities and developing new dosage forms. Furthermore, with a view to obtaining evidence that is useful for medical services, it identifies issues to be addressed (such as drug-drug interactions), and expands clinical and basic research.

The division aims to nurture clinical pharmacists to truly contribute to medical services and researchers with the ability to develop drugs needed in such services through research activities.

主な論文

1. Tanaka Y et al. Anaerobe 2023;84:102789.
2. Igarashi Y et al. Pharm Res 2023;40:2423.
3. Igarashi Y et al. J Antimicrob Chemother 2023;78:991.
4. Tashiro S et al. Pharm Res 2023;40:1799.
5. Tashiro S et al. Clin Microbiol Infect 2023;29:616.
6. Liu X et al. Pharm Res 2023;40:187.
7. Misawa K et al. Int J Antimicrob Agents 2022;60:106669.

抗感染症薬の薬物動態学（PK）／薬力学（PD）理論





医薬品情報学学講座 特任助教

柳澤 友希

ヤナギサワ ユキ

博士（薬学）

Project Associate Professor

Division of Drug Informatics

YANAGISAWA Yuki

Ph.D. in Pharmacy

臨床薬学／医療薬学

clinical pharmacy／Pharmaceutical care sciences

研究概要

臨床の現場では、医療の進展、患者の多様化する治療価値観への対応など、時代の変化に応じて日々多くの問題が発生します。このような臨床課題に対し、自然言語処理技術や医療ビッグデータを用いたデータ解析を通じて、幅広いアプローチで研究を行っています。

1. 自然言語処理技術の臨床応用を目指した研究

薬局薬剤師が作成した医療記録（以下、薬歴）は、様々な薬物治療に関する情報が膨大なフリーテキストで記述されます。そのため自然言語処理技術を用いて、薬歴のテキスト情報から、患者が薬局薬剤師に表出した有害事象や困りごと、薬剤師による薬学的ケアの抽出を行います。抽出された情報を通じて、患者が抱える潜在的な課題を明らかにしたり、薬剤師の介入によって患者アウトカムにどのような影響を及ぼしているかを明らかにすることを目的としています。

2. 医療ビッグデータを用いた研究

診療を通じて蓄積された医療ビッグデータを用いた臨床薬学研究を通じて、薬物療法における課題解決を目指しています。特に、安全な薬物療法のために推奨されている検査の実施や、実臨床ではマイノリティな症例の薬物療法の知見を得ることを指しています。例えば、稀な症例（小児患者やハイリスク妊婦等）は医療ビッグデータを活用して、処方実態や副作用のリスク予測を行うことで個別化医療の実現に寄与することが可能です。

In clinical practice, numerous issues arise daily due to advancements in medical care and the need to accommodate patients' diverse treatment values, reflecting the evolving times. To address these clinical challenges, I adopt a broad approach, relying on clinical experience and employing data analysis through natural language processing techniques and medical big data.

主な論文

1. Yanagisawa Y, et al. [Evaluation of Patient Outcomes after Pharmacological Intervention in Home Health Care Utilizing Pharmaceutical Care Records]. YAKUGAKU ZASSHI. 2024;144(8):839-845.
2. Yanagisawa Y, et al. A cross-sectional survey of hepatitis B virus screening in patients who received immunosuppressive therapy for rheumatoid arthritis in Japan. J Pharm Health Care Sci. 2024 Apr 18;10(1):18.

自然言語処理システム

システムの出力 例示

倦怠感あり。食欲減退や皮膚症状なく服用できており全身状態良好。心臓障害は今のところなし。

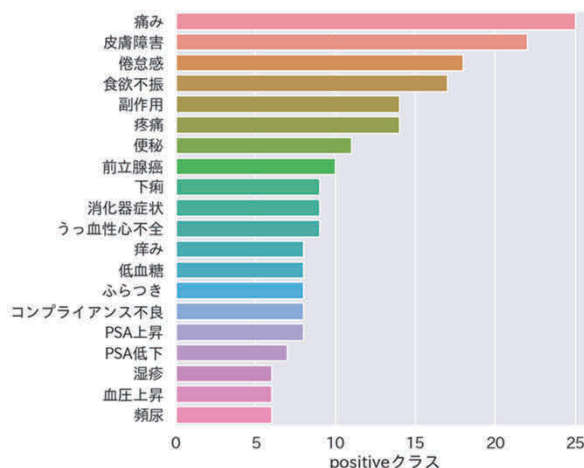
`<d certainty="positive">倦怠感</d>あり。`
`<d certainty="negative">食欲減退や皮膚症状</d>なく服用できており全身状態良好。`
`<d certainty="negative">心臓障害</d>は今のところなし。`

倦怠感	あり
食欲減退や皮膚症状	なし
心臓障害	なし

* システム：<https://huggingface.co/sociocom/MedNER-CR-JA>

(Y. Yanagisawa, et al. 第34回日本医療薬学会年会発表資料より引用、一部改変)

対象薬剤を処方された患者の薬歴から
薬剤に特徴的な症状に関連する記述が抽出される





医療薬学・社会連携センター
社会薬学部門 教授

山浦 克典
ヤマウラ カツノリ

博士（薬学）

Professor
Division of Social Pharmacy
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

YAMAURA Katsunori

Ph.D. in Pharmacy

社会薬学／保険薬局／口腔ケア／
セルフメディケーション／
ポリファーマシー

social pharmacy／oral care／
community pharmacy／
self-medication／polypharmacy

研究概要

我が国は平均寿命および高齢化率共に世界の超高齢国家ですが、世界に類を見ない速さで進行する高齢社会化が国民医療費を増加させ、社会保障制度の存続を脅かす要因となっています。高齢者に多い生活習慣病を治療から予防へシフトさせることが急務であり、これには薬局薬剤師のセルフケア領域での貢献が鍵を握ると考えます。

社会薬学部門は、附属薬局で保険薬剤師業務にも関わり、薬局を取り巻く諸問題から研究課題を抽出し、セルフケア領域での薬剤師の新たな職能提言、薬剤師業務の有用性の数値化、薬剤師を支援するツールの開発を研究テーマとしております。

1. 歯周病はギネスブックに認定される世界で最も罹患者の多い病気ですが、糖尿病や脳梗塞ほか生活習慣病の発症・進行に密接に関連しています。歯周病は口腔乾燥によっても発症リスクが高まりますが、500種類以上の医薬品成分が口腔乾燥を引き起すため、我々は薬剤誘発性口腔乾燥に関する研究に取り組んでいます（慶應義塾大学病院総合診療科と共同研究）。また、健康サポート薬局が来局者の口腔内の問題点を発見し適切な医療機関に繋ぐこと、日常の口腔ケアを推進することが、健康寿命の延伸と医療費削減につながると考え、薬局薬剤師の口腔ケアに対する意識向上の取り組みと歯科受診促進効果に関する研究を実施しています（厚生労働省研究班）。また、薬局のセルフケア機能として、生活習慣病の早期発見における検体測定室や口腔内環境、心電図測定の有用性に関する研究も行っています。

2. 服薬期間中の患者フォローアップは薬局薬剤師の重要な責務です。地域診療所との連携により、効果的なフォローアップの在り方を検討しています。また、ポリファーマシーの解消を目的にポリファーマシーの成因に関する研究を行っています。この他、2022年より我が国でも開始されたリフィル処方箋の普及を目指し、普及促進に必要な要因の調査をしています。

3. 薬局薬剤師業務を効率的に支援し、薬剤師の対人業務時間の確保を支援するシステムとして、生成AIを活用した薬歴作成支援システムの開発研究に取り組んでいます（東日本メディコムと共同研究）。

In the Division of Social Pharmacy, we are conducting the following research.

1. Preventing and early detection of periodontal disease are known to reduce the risk of developing diabetes, cerebral infarction, and other systemic diseases. In other words, pharmacies working on oral care will reduce medical costs. Therefore, as a new pharmacist function, we are conducting research on the practice of oral self-care and collaboration with dentists. Furthermore, we are conducting research on medication-induced dry mouth. We are also studying the usefulness of checking a blood test and oral environment test in the early detection of hyperglycemia, dyslipidemia, and periodontal disease as additional functions of health support pharmacies.

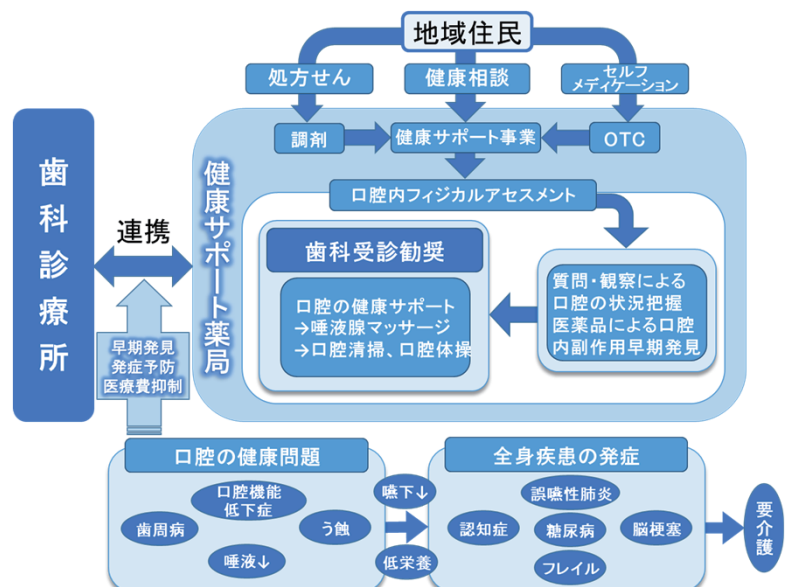
2. Ensuring the absence of side effects through diligent patient follow-up during dosing periods is a crucial responsibility for community pharmacists. We are considering effective follow-up in collaboration with regional clinics. We are also conducting research on the etiology of polypharmacy with the aim of eliminating polypharmacy. Additionally, we are investigating factors necessary for promoting the widespread use of refill prescription to enhance their adoption.

3. We are working on the development and research of a system that effectively supports the work of pharmacists and managing a patient drug history using “generate AI”.

主な論文

Iwata H, Keisuke N, Kobayashi N, Fujimoto K, Hayashi N, Yamaura K. Drug Discov Ther, 16: 309-312, 2022

Iwata H, Shibano K, Okazaki M, Fujimaki K, Kobayashi N, Fujimoto K, Hayashi N, Goto T, Yamaura K. Drug Discov Ther, 14: 319-324, 2021





医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 専任講師

横山 雄太

ヨコヤマ ユウタ

博士（医学）

Senior Assistant Professor
Division of Pharmaceutical Care Sciences
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

YOKOYAMA Yuta

Ph.D. in Medicine

薬物動態／薬力学／薬理遺伝学／
母集団薬物動態／抗菌薬／抗がん薬

pharmacokinetic／pharmacodynamic／
pharmacogenomic／population
pharmacokinetic／antimicrobial drug／
anticancer drug

研究概要

抗菌薬は pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) に基づいて投与されることが推奨されています。近年、 β -ラクタマーゼ阻害薬の sulbactam は *in vitro* で *Acinetobacter baumannii* に抗菌効果があることが示されており、症例報告において、*A. baumannii* 感染症に対して sulbactam が有効であることが報告されています。しかしながら、*A. baumannii* に対する sulbactam の PK/PD 関係は検討されていないため、最適な投与方法が明らかになっていません。そこで、マウス大腿部感染モデルを用いて *A. baumannii* に対する sulbactam の PK/PD 解析を行い、有効な投与方法の指標となる PK/PD パラメータについて算出しました。さらに、ヒトに対して sulbactam の血中濃度を測定し、母集団薬物動態解析を行うことにより、*A. baumannii* 感染症に対して PK/PD に基づく有効な投与法の検討を行いました。その結果、sulbactam は *A. baumannii* に対して、時間依存的に効果を示し、 $fT > MIC$ が 60% の場合に最大殺菌作用を示すことを明らかにしました (Fig. 1)。ヒトにおける母集団薬物動態パラメータおよび MIC を考慮して、患者の腎機能毎での PK/PD ブレイクポイント MIC に達する投与方法を提案することが出来ました。

一方、がんの化学療法における抗がん薬の有効濃度域と副作用濃度域が近接しているために、血中濃度モニタリングが有効であると考えられています。また、血中濃度と臨床効果および副作用に相関がある報告や抗がん薬の有効性には薬理遺伝学 (PGx) が関与することも明らかにされています。しかしながら、各種抗がん薬において有効濃度域および副作用濃度域が明らかにされておらず、今後、基礎および臨床研究において抗がん薬での PK/PD/PGx に基づく有効性および安全性が確保された個別最適化による最適投与方法を明らかにしていきます。

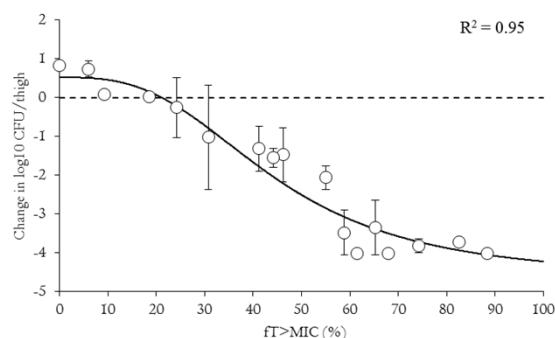


Fig. 1. Relationships for *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 between the $\log_{10}$ CFU/thigh at 24 h and the pharmacokinetic/pharmacodynamic indices; time that the free drug concentration remained above the minimum inhibitory concentration ($fT > MIC$)

The efficacy of antimicrobial drug is determined by the interrelationship between the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD). Sulbactam, a potent inhibitor of β -lactamases, was previously shown to be active against *A. baumannii* strains *in vitro*. Therefore, *in vivo* PK/PD analyses of sulbactam were performed using murine thigh infection models of *A. baumannii* to evaluate the PK/PD of sulbactam.

The PK/PD index that best correlated with the *in vivo* effects was the $fT > MIC$. We demonstrated that sulbactam was sufficiently bactericidal when a $fT > MIC$ of $\geq 60\%$ against *A. baumannii* thigh infection was achieved (Fig. 1). Next, we performed a PK/PD target attainment analysis of sulbactam against *A. baumannii* in patients with impaired renal function. For sulbactam regimens, a Monte Carlo simulation estimated the probabilities of attaining the bactericidal target ($60\% fT > MIC$). The results of the PK/PD target attainment analysis are useful when deciding the sulbactam regimen based on the CLcr of the patient.

On the other hand, anticancer drug concentration range of efficacy and adverse effect are close, drug concentration was correlation between efficacy and adverse effect on therapeutic drug monitoring. The efficacy of cancer drug was associated with pharmacogenomics (PGx). However, various anticancer drug concentration range of efficacy and adverse effect has not been known.

Therefore, our propose is to optimize appropriate various anticancer drug dosing regimen based on PK/PD/PGx *in vitro* and *in vivo*.

主な論文

1. Yokoyama Y., Matsumoto K., Ikawa K., Watanabe E., Morikawa N., Takeda Y. Population pharmacokinetic-pharmacodynamics target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21, 284-289, 2015.
2. Yokoyama Y., Matsumoto K., Ikawa K., Watanabe E., Shigemi A., Umezaki Y., Nakamura K., Ueno K., Morikawa N., Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* *in vitro* and murine thigh and lung infection models. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43, 547-552, 2014.



統合臨床薬理学講座 教授

米澤 淳

ヨネザワ アツシ

博士（薬学）

Professor
Division of Integrative Clinical
Pharmacology

YONEZAWA Atsushi

Ph.D. in Pharmacy

臨床薬理学／薬物動態学／抗体医薬／
リアルワールドデータClinical Pharmacology／
Pharmacokinetics／Therapeutic
Antibody／Real-world data

研究概要

抗体医薬品などのバイオ医薬品が開発され、がんや自己免疫疾患などの様々な難病に対する薬物治療が大きく進展してきました。しかし、治療の中で有効性の消失や副作用発現などを経験する患者が存在しています。臨床現場では、患者ごとに最適な医薬品の選択や用量調節、投与中止の判断、副作用マネージメントなどの個別化薬物治療の構築が切望されています。

本講座では、分析科学、疫学、臨床薬理学および薬物動態学、それぞれの技術や知識を統合し、実臨床に実装可能な治療最適化のためのエビデンスを創出します。

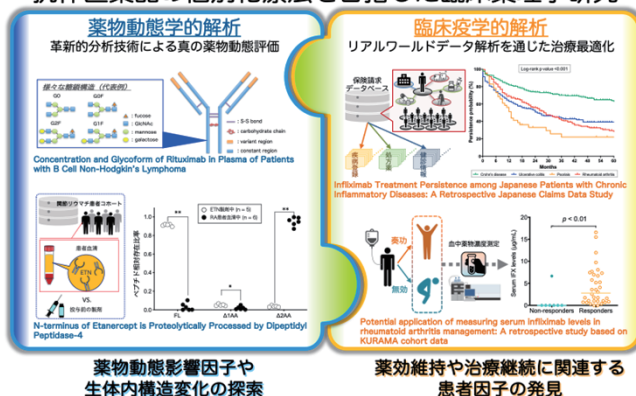
■ 薬物動態学的解析

質量分析や抗原結合アッセイを用いた、医薬品や抗薬物抗体の測定系を確立します。異なる測定系を適切に使い分けることで、血中濃度測定に留まらず、医薬品の生体内構造変化（バイオトランスフォーメーション）の検出や抗薬物抗体の評価を行います。動物などを用いた基礎的研究も行います。また、分析科学や規制科学の専門家である企業や研究機関と共同して進めています。

■ 臨床疫学的解析

日常診療の中で集積された検査値や処方歴、疾患重症度などのリアルワールドデータを解析し、治療の継続や応答性につながる患者特性を見出します。保険請求データベースや電子カルテ、患者コホートなど、各種リアルワールドデータベースの特性を理解したうえで、適切な解析を実施します。また、貴重な患者検体の分析により、医薬品の有効性や安全性と関連する新たなバイオマーカーを探索、評価します。

抗体医薬品の個別化療法を目指した臨床薬理学研究



Therapeutic antibodies play important roles in the treatment of cancer, chronic inflammatory diseases and rare diseases. We carry out real-world data analysis and pharmacokinetic research of antibody drugs. A key aspect of our work is utilizing patient specimens and clinical information. We also collaborate with other research institutes and companies to develop innovative analytical methods for therapeutic antibody.

The following studies are being conducted:

- Basic research on the pharmacokinetics of biopharmaceuticals using novel analytical methods.
- Clinical pharmacology research to advance personalized medicine for antibody drugs, utilizing real-world data.
- Clinical epidemiological research to facilitate the practical application of therapeutic drug monitoring (TDM) for antibody drugs.

主な論文

1. Yonezawa A. Therapeutic Drug Monitoring of Antibody Drugs. *Biol Pharm Bull* 45:843-6, 2022.
2. Masui S, et al. N-terminus of Etanercept is Proteolytically Processed by Dipeptidyl Peptidase-4. *Pharm Res* 39, 2541-54, 2022.
3. Nakae K, et al. Potential application of measuring serum infliximab levels in rheumatoid arthritis management: A retrospective study based on KURAMA cohort data. *PLoS One* 16: e0258601, 2021





薬学教育研究センター 教授

石川 さと子

イシカワ サトコ

博士（薬学）

Professor
Education Research Center for
Pharmaceutical Sciences

ISHIKAWA Satoko

Ph.D. in Pharmacy

薬学教育／専門職連携教育／
情報科学／ヒューマニティ教育

Pharmacy Education／Interprofessional
Education／Information Literacy／
Humanities Education

研究概要

6年制薬学教育が始まって10年以上が経過し、2015年度より改訂版の薬学教育モデル・コアカリキュラム（改訂コアカリ）による教育が始まりました。改訂コアカリは学習成果基盤型教育（アウトカム基盤型教育、OBE）に基づき、最初のセクション「A基本事項」はすべての領域の基盤として、他の科目と関連させながら学びを深めていくようになっています。OBEの考え方では、記載された目標に卒業時に達していることが求められますので、そのための評価、評価を実現させる学びの場の設定などについて、薬学部教員は実践と改善を繰り返しています。これまでに薬学教育のさまざまな工夫や実践結果が学会等で報告されていますが、学習成果を十分に検証するなど客観的なデータが少なく、社会に対して明確な根拠を示すことが求められています。このような背景から、2016年に薬学教育を学術的な眼で観察する教育研究を推進する目的で日本薬学教育学会が設立されました。

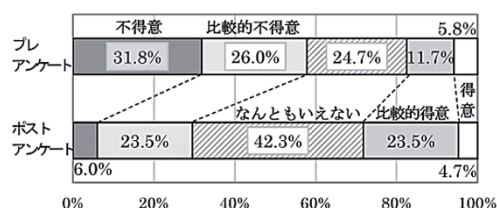
A基本事項の中には、倫理・コミュニケーションに関する目標、多職種連携に関する目標があります。薬学部の学生は将来どのような分野に進む場合でも、これらの目標に向かって学ばなければなりません。どの目標も単に知識をつけるのではなく、人として広い視野を持ち、相手の立場にたって深く考えて行動しなければならないものばかりです。我々は、これらの教育を効果的に実践するための方法や評価、教育改善などについて研究を行っています。これまで、高度情報化社会における情報の取扱いやコミュニケーション／プレゼンテーションスキルを統合して学ぶ授業の効果について検討したり、薬学生が多職種連携協働に積極的に参画するときに、他職種の専門用語を理解するための用語集を作成したりしてきました。たとえば、2014年度の1年生にグループワークを取り入れ、相手に伝わることを意識した内容でプレゼンテーションを行う授業を行いました。全体プレゼンテーションでは他のグループを評価するとともに、自分の姿を映像で振り返る機会を作り、授業前後で意識がどのように変化したかアンケートを行ったところ、プレゼンテーションが不得意であるという学生が明らかに減少したことを確認しました（右図）。現在、生命倫理、情報倫理に関しても、これまでの授業内容の学習効果を検証するとともに、今後の授業改善に活かすための考察を重ね、根拠を蓄積しています。

It is important for pharmacy students to develop their communication skills and attitudes to foster the trust of their patients and other medical professionals. For this purpose, humanities education is clearly described as the basis of pharmaceutical education, but it is difficult to evaluate the outcome of learning humanities subjects and communication. The model core curriculum for pharmacy education revised in 2013, and it is structured by outcome-based education, and the students are required to reach the goal at the time of graduation. However, there are few objective data to verify the learning outcome, and it is required to present a clear basis to society. So the faculty members in pharmacy school are improving the education program, such as evaluation, strategies to evaluate the students' skills.

We have implemented the integrated course for 1st year pharmacy students comprising "Communication and Information Sciences" and "Presentation Skills" entailing students making appropriate presentations based on small group discussion results. Questionnaires revealed that the number of students who felt their presentations were weak clearly decreased after the class. This result could possibly be further explored in other courses, such as bioethics or interprofessional education. We continuously investigate about learning effect in the field of humanities and communication to promote the research for pharmacy education.

主な論文

1. 石川さと子. ヒューマニティ教育の現状と課題. YAKUGAKU ZASSHI, 137(4):399-405 (2017). (総説)
2. 石川さと子. 薬剤師・薬学教育からみた専門職連携コンピテンシー. 保健医療福祉連携, 9(2):128-129 (2016). (総説)
3. 石川さと子, 横田恵理子, 飯島史朗. 薬学生の実践的な情報利活用・プレゼンテーション能力の醸成. ICT活用教育方法研究, 18(1):7-12 (2015).



プレゼンテーションに対する意識の授業前後の比較（文献3）



医薬品開発規制科学講座 教授

漆原 尚巳

ウルシハラ ヒサシ

博士（社会健康医学）

Professor
Division of Drug Development and
Regulatory Science

URUSHIHARA Hisashi

Dr.PH

薬剤疫学／レギュラトリーサイエンス／
医療技術評価

Pharmacoepidemiology／Regulatory
Science／Health Technology
Assessment

研究概要

当研究室では、主に医薬品の安全性、有効性評価を疫学的手法に則り分析評価する薬剤疫学と、研究成果を利用し意思決定を行うための薬事関連制度に関する研究を行っています。

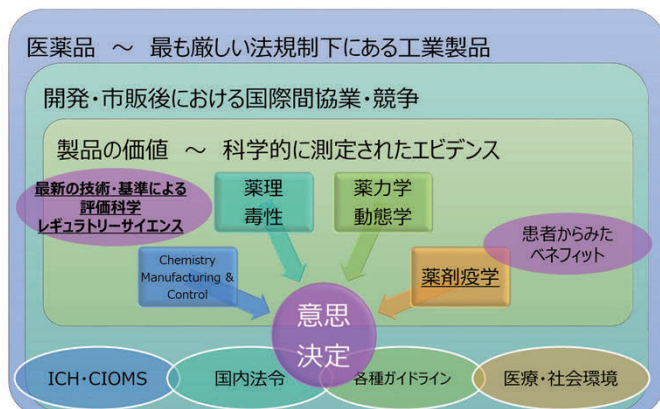
薬剤疫学研究においては、リアルワールド医療情報によるComparative Effectiveness (Safety) Study、安全性対策・薬事施策変更の影響を評価するDrug Utilization Study、患者アウトカム・医療資源消費への影響を評価する疫学研究などについて、近年利用可能となってきた大規模医療情報データベースに加えて、電子カルテ調査、直接データ収集を行う社会調査法など、様々な情報源、研究デザインを駆使して、社会に還元できる価値のあるリサーチクエストに対し最適解を見出すべく、医療に関する様々なテーマについて研究プロジェクトを進めています。特に、製造販売後調査における比較観察研究やデータベース研究が制度化されることから、そこから得られるリアルワールドのエビデンスへの関心、公衆・保健衛生上の重要性はさらに増しています。近年のAIを含めたITC技術と統計手法の目覚ましい進展により、観察データに基づいたより科学的に確からしい（妥当な）、因果推定の根拠となりうるエビデンスの供給が可能となった現在、このような研究手法の確立と普及を目的に、医療ビッグデータの研究活用を実践しています。

レギュラトリーサイエンスは、種々の定義がありますが、科学技術の成果を価値あるものとして社会に還元するために必要な技術体系として捉え、医薬の世界では、ICHの理念にある通り国際協調の下で、安全で効果的な薬をいち早く患者に届けるための評価体系と捉えられます。当研究室では、承認・市販後安全性監視制度の国際間比較を行い、効率的で有益な制度設計の提言を行っています。

Our research activities focus on mainly pharmacoepidemiological research and regulatory science for developing medicines and monitoring its rational use using various methodologies. Especially, in the community of public health, Professor Urushihara is a one of the forerunners in Japan who initiated application of epidemiological methods to large-scale real-world healthcare database to generate valid evidences with greater generalizability than the one produced by interventional studies. We use several data sources including electronic health records, claims data, primary data collection of medical records and field survey, and employ a variety of study designs and methodologies suitable for addressing socially-relevant research questions in the field of medicine development and public health. With advancement of information technology including AI/statistical methodologies and availability of high volume of healthcare data, causal estimation in observational studies has become possible and its potential has been actively investigated in the field of epidemiology. We are enhancing the application of such epidemiological skills to large-scale database by practicing observational studies and proposing its use for regulatory decision making. Such technical innovation should also involve advancement of regulatory science, on which our research activities focus as well, to facilitate efficient and economical use of deliverables of human research and resource in healthcare community.

主な論文

1. Urushihara H, et al. Bridge the gap: The need for harmonized regulatory and ethical standards for postmarketing observational studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 26(11):1299-306. (2017)
2. Tanemura N, et al. The need for consumer science and regulatory science research on functional foods with health claims What should we do to harmonize science and technology with society?. *Trends in Food Science & Technology*. 67, 280-283. (2017)
3. Narita Y, et al. Cost-effectiveness analysis of EGFR mutation testing and gefitinib as first-line therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 90(1):71-77. (2015)
4. Urushihara H, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. *PLoS One* 7(12):e53224. (2012)





薬学教育研究センター 准教授

横田 恵理子

ヨコタ エリコ

博士（医学）

Associate Professor
Education Research Center for
Pharmaceutical Sciences

AIZU-YOKOTA Eriko

Ph.D. in Medicine

化学物質過敏症／マスト細胞／
薬学教育／倫理教育
multiple chemical sensitivity /
mast cells /
pharmacy education / ethics education

研究概要

研究テーマ1：私たちは、非常に多くの化学物質に囲まれた中で生活をしています。化学物質は、中毒やアレルギーだけでなく、「化学物質過敏症」のような健康被害を引き起こすこともあります。私はこれまで、乳幼児も含め日常的に暴露される可能性の高い化学物質として、昆虫忌避剤ディートやピレスロイド系防虫・殺虫剤に着目してきました。これらは基本的に安全性が高く、汎用されているのですが、「無臭」のため暴露に気付くにくいという特徴があります。「吸引」によって、鼻腔から気道、肺胞での粘膜を介した吸収、嗅覚受容体を介した刺激の受容とシグナル伝達、嗅神経への取り込みと軸索輸送による脳への取り込みなど、様々な経路で生体に影響する可能性が考えられます。一方、マスト細胞はアレルギーにおけるエフェクター細胞ですが、最近アレルギー疾患以外の他の炎症性疾患でもマスト細胞の活性化が認められることから、「マスト細胞活性化症候群」という新しい疾患概念が提唱されています。そこで、私はディートやピレスロイドによると考えられる健康被害へのマスト細胞活性化の関与を考え、これら化学物質のマスト細胞活性化に対する影響について検討しています。

研究テーマ2：薬の専門家である薬剤師の資質向上を目指し、薬学教育6年制が実施されています。以前の薬学教育とは大きく異なり、コミュニケーション能力や倫理観の醸成が重要視されているため、私は倫理教育の構築とその評価方法、さらに教材作成についても研究対象としています。学生が興味をもって主体的に授業に参加するようになるには、どのような授業デザインが有効か、また彼らはどのような事象を「生命倫理学的問題」と捉えているのか、などについて授業でのワークシートやアンケート結果から検討しています。

1. We're living in a state surrounded by so many chemicals which can cause health hazards like poisoning, allergies or "multiple chemical sensitivity".

I have focused on insect repellent DEET and insecticide parathion as chemicals that are likely to be exposed on a daily. These chemicals are highly safe for human and widely used. But because of "odorless" of their characteristic that exposure is hard to notice. By "inhalation", it is possible to influence the living body using a variety of pathway such as absorption through a mucosa in an airway and an alveolus, signaling transmission via the olfactory receptor stimulation, and uptake into the brain by axonal transport through the olfactory nerve. On the other hand, mast cells are as one of the effector cells in allergic diseases. Since the activation of mast cells is observed in inflammatory diseases other than allergic diseases, a new disease concept called "mast cell activation syndrome" has been proposed, recently. Therefore, I consider the involvement of mast cell activation to health hazard due to DEET or parathion, and examining the influence to mast cell activation of these chemicals.

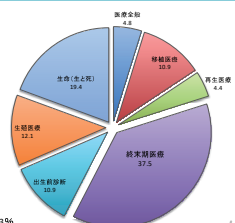
2. The "6-year education program in pharmacy education system" is being implemented with the aim of improving the qualities of a pharmacist as specialist in medicines. Because, it is greatly different from the previous pharmacy education, it is important to cultivate the outlook on communicative competence and a sense of ethics. Therefore, my second subject of research is construction of ethics education, including its evaluation method and teaching materials creation.

結果1: 事象の分類(大項目)

提出者: 148名*
事象数: 248例*
平均: 1.7例/名

分類	例数	%
医療全般*	12	4.8
移植医療	27	10.9
再生医療	11	4.4
終末期医療	93	37.5
出生前診断	27	10.9
生殖医療	30	12.1
生命(生と死)	48*	19.4
計	248	100

* 出生前診断+生殖医療: 57例、23%



結果2: 事象の分類(小項目)

移植医療

分類	例数	%
医師の判断	1	3.7
臓器提供	4	14.8
臓器売買	1	3.7
ドナーのリスク	3	11.1
脳死	16	59.3
医療資源の配分	1	3.7
人工臓器の開発	1	3.7
計	27	100

・大阪府の病院、脳死判定された6歳未満の女児が臓器提供(4名)
・改正臓器移植法の施行、本人の意思が不明でも家族の承諾があれば臓器提供ができる
・脳死は人の死か

終末期医療

分類	例数	%
尊厳死、安楽死	83	89.2
延命治療	3	3.2
告知、ホスピス	7	7.5
死への向き合い方	7	7.5
計	93	100

・東海大学安楽死事件(5名)
・2014年アメリカ、オレゴン州メイアードさんの事例(18名)
・2015年チリ、安楽死を認めて欲しいと動画で大統領に訴えたマウレイアさん(3名)
・小説「海を渡る」(4名)
・映画「海を渡る」(4名)
・マンガ「ブラック・ジャック」(6名)

結果3: 事象の分類(小項目)

生殖医療

分類	例数	%
AID	1	3.3
ゲノム編集 デザインベビー	11	36.7
男女産み分け	2	6.7
クローン	4	13.3
代理出産	6	20
精子バンク	1	3.3
卵子の保存	2	6.7
出産の自由	3	10
計	30	100

・クローン羊
・アニメ「ルパンVS複製人間」
・朝日新聞2015.4.24朝刊35ページ「ヒト受精
卵遺伝子操作」
・小説「キリン」
・映画「私の中のあなた」

学生が挙げる生命倫理学的問題を
を包含する事象の解析
(日本薬学会第136年会)

薬学部の研究者が発明者となっている出願済み特許一覧

(出願人：学校法人慶應義塾)

名 称	発明者	出願番号・公開番号・特許番号
胆道癌オルガノイド又は膵臓癌オルガノイドの培養用培地	齋藤義正	特許第 7074323 号
癌治療用医薬組成物	齋藤義正, 齋藤英胤	特許 7519682 号 WO2020/071355
がん免疫療法	服部豊, 松下麻衣子	特許第 5984113 号
ペプチド、樹状細胞、細胞傷害性 T 細胞、白血病ワクチン、及び白血病受動免疫療法剤	服部豊, 松下麻衣子	特許第 6204130 号
パーキンソン病治療薬	増野匡彦, 大江知之, 高橋恭子	特許 7402467 号 WO2020/158870
メトヘモグロビン小胞体を有効成分として含む医薬およびその使用	田口 和明	WO2022/045281
抗腫瘍剤	松下麻衣子, 服部豊	特願 2021-085406
近赤外線消光団	花岡健二郎	特許第 6462587 号 WO2015/083799
熱誘導型薬物送達システム	花岡健二郎, 山田創太	特願 2022-147929
膵臓がんリスクの判定システム、方法、及びプログラム	松崎潤太郎, 齋藤 義正	特願 2023-003648
免疫原性複合体及び医薬組成物	長谷耕二, 高橋大輔	特願 2022-191916
核酸検出用蛍光色素	花岡健二郎, 佐々木栄太, 鈴木杏実	特願 2023-32301
フタロシアニン色素およびその製造方法、並びにフタロシアニン色素を含む薬剤	花岡健二郎, 佐々木栄太, 布施慶和	特願 2023-122057
γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ 5 (GGT5) を検出する蛍光色素	花岡健二郎, 佐々木栄太, 有田誠	特願 2024-174184
ミトコンドリアにおけるタンパク質合成を検出する蛍光プローブ	花岡健二郎, 佐々木栄太	特願 2024-028006
SARS-CoV-2 のヒト細胞への侵入又は感染を阻害できる物質のスクリーニング方法	大澤匡範	特願 2024-099442
NAAO 関連発明	有田誠	特願 2024-102442
細菌由来低分子 RNA の検出方法、相関解析方法、阻害性核酸分子及び癌又は肝疾患の治療又は予防剤	松崎潤太郎	特願 2024-077732
クレブシエラ・ニューモニエ由来小胞を指標とする検査のための検出方法、検査用組成物、検査キット、医薬組成物及びスクリーニング方法	松崎潤太郎	特願 2024-078436

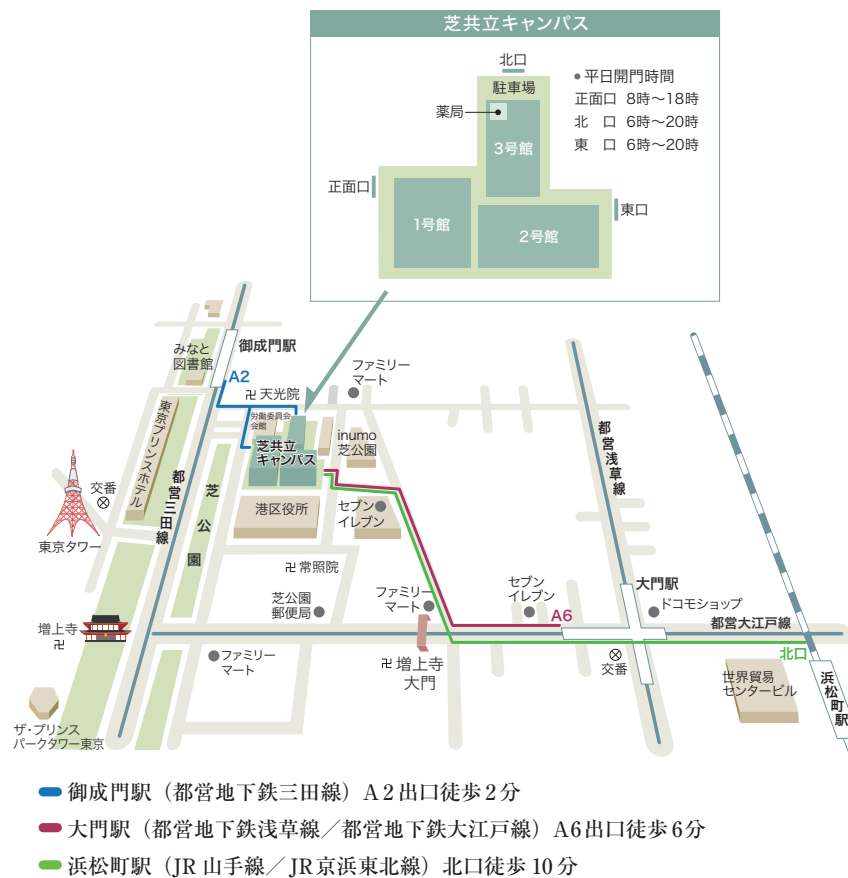
(出願人：他機関)

名 称	発明者	出願番号・公開番号・特許番号
アレルギー性疾患の予防または治療のための医薬組成物	有田誠	特許第 6153193 号
腸管 M 細胞マーカーとしての GP 2 の使用	長谷耕二	特許第 5045992 号
微生物叢由来生物活性分子の組み合わせを含む疾患治療用組成物	長谷耕二	WO2015/006355
触媒、アミド結合の形成方法、及びアミド化合物の製造方法	熊谷直哉	特許第 6778588 号 WO2017/141512
触媒、アミド結合の形成方法、及びアミド化合物の製造方法	熊谷直哉	特許第 6909096 号 WO2019/035453
化合物、及び発光化合物	熊谷直哉	特許第 6965083 号
血中エクソソームのタンパク質マーカーを利用した COVID-19 重症化予測方法	松崎潤太郎	WO2022/071601
血中 RNA を利用した COVID-19 重症化予測方法	松崎潤太郎	WO2021/251504A1
低分子化合物による内胚葉組織又は器官由来細胞からの幹 / 前駆細胞の作製方法	松崎潤太郎	WO2020/080550
前立腺がんの検出のためのキット、デバイス及び方法	松崎潤太郎	特許第 7378739 号 WO2020/032228
膀胱がんの検出のためのキット、デバイス及び方法	松崎潤太郎	特許第 746229 号 WO2019/208671
BCP のカプセル化及びプロペランの新規合成方法	宮本和範	特開 2023-034894
次亜塩素酸塩を用いた 2- ヨードキシ安息香酸およびデス・マーチン・ペルヨージナンの製造方法	宮本和範	特開 2022-081255



Keio University Faculty of Pharmacy

<https://www.pha.keio.ac.jp>



(お問合わせ先)

慶應義塾大学 薬学部
芝共立キャンパス学術研究支援課

住所 〒105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30
電話 03-5400-2481 FAX 03-3434-5343
E-mail skc-shien@adst.keio.ac.jp

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科 研究者情報

発行日：2025.2.25

発行人：慶應義塾大学芝共立キャンパス学術研究支援課

印刷・製本：ヨシダ印刷株式会社