

# 慶應義塾大学薬学部 教育・研究年報

THE ANNUAL BULLETIN OF  
KEIO UNIVERSITY  
FACULTY OF PHARMACY

2014



慶應義塾大学薬学部



# 平成 26 年度（2014 年度） 教育・研究年報

## 目 次

1. 薬学部 学事報告	1
2. 大学院 学事報告	5
3. 講座等 活動報告	15
有機薬化学講座	15
天然医薬資源学講座	23
衛生化学講座	31
分子機能生理学講座	37
薬理学講座	43
分析科学講座	47
病態生理学講座	51
化学療法学講座	59
薬物治療学講座	67
臨床薬学講座	77
医薬品情報学講座	87
実務薬学講座	95
社会薬学講座	105
医薬品開発規制科学講座	113
創薬物理化学講座	123
医薬品化学講座	133
生化学講座	143
薬剤学講座	151
基礎教育講座	161
RI・分析室	163
薬学教育研究センター	167
研究開発センター	181
4. センター組織 活動報告	183
生涯学習センター	183
医療薬学センター	191
薬学メディアセンター	197
国際交流センター	199
芝共立インフォメーションテクノロジーセンター	203
5. 附属薬局 活動報告	205

6. 実験動物飼育施設運営委員会 活動報告	207
7. 研究倫理委員会 活動報告	211
8. 大学基礎データ	213

## 慶應義塾大学薬学部 学事報告

### I. 平成 26 (2014) 年度年間行事日程

学部入学式	4月1日(火) *日吉キャンパス
ガイダンス(1年)	4月2日(水) *日吉キャンパス
ガイダンス(4~6年)	4月3日(木)
ガイダンス(2~3年)	4月4日(金)
春学期授業開始	4月7日(月)
実務実習説明会および平成25年度報告会	4月5日(土)
白衣式(5年)	4月25日(金)
春学期定期試験(2~6年)	7月15日(火)~25日(金)
CBT体験受験(4年薬学科)	7月29日(火)~30日(水)
第1回実務実習報告会(5年)	8月2日(土)
春学期追再試験(1年)	8月20日(水)~22日(金) *芝キャンパス
春学期追再試験(2~6年)	9月1日(月)~6日(土)
総合薬学演習Ⅱ1次試験	9月1日(月)
秋学期授業開始(2~4年)	9月8日(月) (1年は22日開始)
芝共薬祭	10月11日(土)午後~10月12日(日)
卒業研究発表(薬学科)	11月1日(土)
三田祭休校期間	11月19日(水)~25日(火)
総合薬学演習Ⅱ2次試験	12月1日(月)
共用試験(OSCE)(4年薬学科)	12月7日(日)
秋学期定期試験(4年)	12月17日(水)~22日(月)
秋学期定期試験(2~3年)	12月22日(月)~12月25日(木) 1月7日(水)~15日(木)
総合薬学演習Ⅱ3次試験	1月7日(水)・1月8日(木)
共用試験(CBT)(4年薬学科)	1月20日(火)・21日(水)
秋学期定期試験(1年) (2年再度秋学期定期試験)	1月21日(水)~2月3日(火) *日吉キャンパス
秋学期追再試験(2~4年) (3~4年再度秋学期追再試験)	1月28日(水)~2月7日(土)
卒業判定会議(薬学科)	2月9日(月)
薬学部一般入学試験	2月10日(火)
秋学期追再試験(1年)	2月13日(金)~2月17日(火) *芝キャンパス
未了単位取得試験(4年)	2月16日(月)~18日(水)
卒業研究発表(薬科学科)	2月20日(金)
卒業判定会議(薬科学科)	2月23日(月)
共用試験再試験(OSCE)(4年薬学科)	2月25日(水)
進級判定会議(1~4年薬学科)	3月2日(月)
共用試験(CBT)追再試験(4年薬学科)	3月5日(木)
薬剤師国家試験	3月7日(土)、8日(日)
学部卒業式	3月23日(月) *日吉キャンパス

## Ⅱ. 学位記授与者

薬学科 144, 薬科学科 65, 合計 209

## Ⅲ. 学科別在籍者数

2014. 5. 1 現在

学科 学年	薬学科 (6年制)	薬科学科 (4年制)	計
1年	165	69	234
2年	165	58	223
3年	153	62	215
4年	162	67	229
5年	158	-	158
6年	149	-	149
計	952	256	1208

## Ⅳ. 授業科目及び履修方法

### 1. 授業科目

平成18年度から薬学部の6年制が開始された。本学では6年制の薬学科と4年制の薬科学科を設置した。

**薬学科(6年制)**では、「科学の基盤をしっかりと持った、ひとに優しい薬剤師の養成」を目的としている。カリキュラムは16年度から導入した統合型カリキュラムを引き続き採用している。統合型とは、講義者中心に組んでいた授業を、視点を学習者に移し、一つの科目(コース・ユニットと称する)をその分野の専門家である複数の教員が担当する形をとる。具体的内容は、薬学教育モデル・コアカリキュラムに準拠し、A. 全学年を通して学ぶ、B. イントロダクション、C. 薬学専門教育、D. 実務実習カリキュラム、E. 卒業実習教育、F. 薬学準備教育、G. アドバンスト教育、で構成される。C. 薬学専門教育は「物理系薬学を学ぶ」、「化学系薬学を学ぶ」、「生物系薬学を学ぶ」、「健康と環境」、「薬と疾病」、「医薬品をつくる」、「薬学と社会」の7分野からなっていて、これらを1年次～4年次までに履修し、各ユニットはそれぞれの到達目標を有し、知識、技能、態度のバランスを考慮して設定されている。D、E、Gは4年次～6年次に履修していく。5年次～6年次では全員が病院実習2.5ヶ月、薬局実習2.5ヶ月の実習を行い、並行して卒業研究を進め卒業論文を作成する。

24年度から、医療系三学部合同教育の中期プログラム(薬学科4年生が参加)、後期プログラム(薬学科6年生が参加)それぞれでグループワークが開始された。23年度に開始された1年生参加の初期とあわせ3つのプログラムで、チーム医療を在学中から実践している。

**薬科学科（4年制）**では、医薬品の創製、開発、生産、さらには食品、化粧品、環境や衛生分野などの薬学関連領域での教育・研究に従事する人材の養成を目的としている。他の理系学部と同様に自然科学を学ぶことはもちろんであるが、これらに加えて薬学としての特徴的科目を学べるカリキュラムとなっている。すなわち、薬学教育モデル・コアカリキュラムのうち C. 薬学専門教育を中心とした講義を行っている。この薬学の特徴的科目は医薬品など健康に影響を及ぼす化合物を考える際に必須である。高齢化社会の進行とともに健康に関心が集まり、「体」「病気」「医薬品」の科学を学んだ薬学出身者への社会からの期待に対応できる教育である。23年度入学者から薬科学科は1学年60名と定員は倍増したが、1年次の段階から卒業後の進路に密着した講義、実習が用意され、学内の全教員と密接に連絡を取りながら、教育と研究指導を受けることができる。最終学年では、それまでに修得した知識と技術を駆使して卒業研究を遂行する。また、大学や企業における医薬品開発や研究に従事し、国際的な研究、教育者となるため大学院への進学を視野に入れた教育となっている。

18年度から始まった6年制の薬学科1年次では、「薬学準備教育」として薬学に関連する物理や化学、生物、数学の基礎知識を学んでいくとともに、生命の大切さについてもグループ形式で学び、プレゼンテーション能力やコミュニケーション能力を同時に身に付ける。薬剤師として不可欠な倫理観やヒューマニズムを授業を通して入学時から養成していく。さらに、病院や薬局を見学しその様子を発表する「早期体験学習」も全員が履修する。

26年度薬学科入学者の6年間の全授業予定は別表に掲げる通りである（表1）。

また薬科学科入学者の1年次では、薬学科同様に基礎科目を学び、C分野の専門教育科目も全員が履修する。「早期体験学習」では企業や研究所を見学するほか、本学の研究室にて研究の一端を垣間見ることができる。また各教員が自身の研究や講義について語る「薬科学概論」も将来を考え、モチベーションを向上させる意味でも薬科学科独自の科目として研究や薬学の楽しさや魅力を大いに伝えている。

26年度薬科学科入学者の4年間の全授業予定は別表に掲げる通りである（表2）。

## 2. 履修方法

### 薬学科（平成26年度入学者）

①卒業に必要な単位：卒業には本学に6年以上在籍し、194単位以上を修得しなければならない。

1年次 必要単位 計42単位：必修（24）、選択必修（4）、選択（14）以上

2年次 必要単位 計32.5単位：必修（23）、実習（9.5）

3年次 必要単位 計37単位：必修（26）、実習（9）、選択必修（2）

4年次 必要単位 計29.5単位：必修（19.5）、実習（5）、選択（5）以上

5～6年次 必要単位 計53単位：必修（7）、実習（20）、選択必修（23）、選択（3）以上

合計194単位

②進級基準：上記の各学年次での必要単位を修得しなければならない。その内、1年次からの必修講義科目の未修得単位数の累計が原則として4単位以下の場合には進級できる。1年次末は必修科目未了が4単位以下かつ選択科目未了が4単位以下の場合に進級となる。また2年次以上の学年は、過年度未了単位は2単位までしか持ち越せない。4年次からは必要単位を全て修得しないと進級できない。

薬科学科 (平成 26 年度入学者)

①卒業に必要な単位：卒業には本学に4年以上在籍し、132単位以上を修得しなければならない。

1年次 必要単位 計41単位：必修(23)、選択必修(4)、選択(14)以上

2年次 必要単位 計32単位：必修(22)、実習(10)

3年次 必要単位 計34単位：必修(23)、選択必修(1)、実習(10)

4年次 必要単位 計25単位：必修(2)、実習(18)、選択3~4年次(5)以上

合計132単位

②進級基準：上記の各学年次での必要単位を修得しなければならない。その内、1年次からの必修講義科目の未修得単位数の累計が原則として4単位以下の場合には進級できる。1年次末は必修科目未了が4単位以下かつ選択科目未了が4単位以下の場合に進級となる。また2年次以上の学年は、過年度未了単位は2単位までしか持ち越せない。

(表1) 「薬学科」6年間のカリキュラム(26年度入学生の場合)

1年	2年	3年	4年	5年	6年
F英語[8]		F薬学英語[1]-医療薬学英語[1]	総合薬学演習Ⅰ[1]	実務実習の 前に[4]	卒業研究[23]
A生命の大切さを知るために[5]		C11健康[2.5]	C15薬物治療に役立つ情報[2]		
F第2外国語[2]		A生命の大切さを知るために[5]	C17製剤がもたらす実用[1]		
F人と文化[14] (体育学講義含む)		C10生体防御[3]	C14薬物治療[1.1]		
C9生命をミクロで理解する[6]		C13薬の効くプロセス[5]	D病院・薬局に行く前に[3]	病院実務実習[10]	アドバンス 病院実習[10]
B薬学への招待[1] 早期体験学習[1] (病院・薬局)	C8生命体の成り立ち[6]	C17医薬品の開発と生産[3.5]	C5ターゲット分子の合成[1]		
F基礎分積分学[2]	C4化学物質の性質と反応[5]	C2化学物質の分析[1]	C12環境[2.5]	実務実習 事前学習[5]	アドバンス 病院内実習[2]
C2化学物質の分析[2]	薬学実習Ⅱ[9]	C16製剤化のサイエンス[2.5]	C18薬学と社会[3.5]	実務実習 事前学習[5]	選択科目 (3単位履修)
C1物質の物理的性質[4]	薬学実習Ⅲ[9]	基礎薬学[1]	生命科学の基礎[1]	薬局実務実習[10]	選択科目 (3単位履修)
F体育実技[1]	基礎物理演習[1]	基礎物理演習[1]	バイオ産業論[1]		
(2単位選択必修) 生物学演習Ⅰ[1]	有機化学演習Ⅰ[1]	OTC薬とセルフケア[1]			
F基礎化学[1]	有機化学演習Ⅰ[1]	生物学演習Ⅱ[1]			
F基礎生物[1]	物理化学演習[1]	医薬品試験法[0.5]			
F基礎物理[1]	情報リテラシー[1]	薬学早期実習[0.5]			
基礎物理演習[1]	有機化学演習Ⅱ[2]	数学演習[1]			
薬学生のための体験学習プログラム[3]					
必修(24)+選択必修(4)+選択(14)=42単位 必修(23)+実習(9.5)=32.5単位 必修(28)+実習(9)=37単位 必修(19.5)+実習(13)+選択(3)以上=29.5単位以上 5-6年 必修(7)+実習(20)+選択必修(23)+選択(3)以上=53単位以上					
[ ]内単位数					
卒業必要単位数 194単位					

(表2) 「薬科学科」4年間のカリキュラム (26年度入学生の場合)

1年	2年	3年	4年
F英語[8]		F薬学英語[1]	薬科学英語演習[1]
薬科学概論[2]		Science lectures in English[1]	卒業研究[18]
F第2外国語[2]		C10生体防御[3]	
F人と文化[14] (体育学講義含む)		C11健康[2.5]	
薬学的保健[1]		C2化学物質の分析[1]	
C9生命をミクロで理解する[6]		C2化学物質の分析[1]	精密有機合成[1]
C8生命体の成り立ち[6]		C7自然が生み出す薬物[3]	C14薬物治療[2]
C4化学物質の性質と反応[5]		C16製剤化のサイエンス[2.5]	C13薬の効くプロセス[5]
F基礎分積分学[2]		C17医薬品の開発と生産[3.5]	C5ターゲット分子の合成[1]
F体育実技[1]	薬学実習Ⅱ[9]	3~4年次選択科目(5単位履修)	
C2化学物質の分析[2]	薬学実習Ⅲ[9]	薬学実習Ⅲ[9]	
C1物質の物理的性質[4]	基礎薬学[1]		
(2単位選択必修) 生物学演習Ⅰ[1]	有機化学演習Ⅰ[1]	OTC薬とセルフケア[1]	
F基礎化学[1]	有機化学演習Ⅰ[1]	生物学演習Ⅱ[1]	
F基礎生物[1]	物理化学演習[1]	医薬品試験法[0.5]	
F基礎物理[1]	情報リテラシー[1]	薬学早期実習[0.5]	
基礎物理演習[1]	有機化学演習Ⅱ[2]	数学演習[1]	
アドバンス実習Ⅰ[1]		アドバンス実習Ⅰ[1]	
必修(23)+選択必修(4)+選択(14)=41単位		必修(23)+選択必修(1)+実習(10)=34単位	必修(2)+実習(18)=必修20単位
必修(22)+実習(10)=32単位		選択3~4年次(5)以上	3~4年次 合計 59単位以上
[ ]内単位数			
卒業必要単位数 132単位			

# 慶應義塾大学大学院薬学研究科 学事報告

## 1. 平成 26(2014)年度慶應義塾大学大学院薬学研究科 修士・後期博士・博士課程 行事日程

2014年4月4日(金)	2014年度大学院入学式
2014年4月4日(金)	2014年度大学院薬学研究科ガイダンス
2014年6月21日(土)	2015年度修士・博士課程推薦入学試験
2014年8月4日(月)	2015年度修士・後期博士・博士課程1次入学試験
2015年1月17日(土)	2015年度修士・後期博士・博士課程2次入学試験
2015年2月19日(木)	後期博士課程博士論文発表会
2015年2月27日(金)	修士課程修士論文発表会
2015年3月30日(月)	2014年度学位授与式

## 2. 平成 26 年度学位取得者並びに学位題目

### 課程博士

#### [薬学専攻]

① 80854043 内倉 健 (医薬品情報学講座) 満期退学

論文題目:「薬剤経済分析におけるモデル構築のシンプル化に関する研究」

主査:望月教授 副査:中島教授、齋藤(英)教授、坂巻弘之東京理科大学教授

学位授与年月日:平成27年2月19日

学位:博士(薬学)(学位記授与番号:博甲第4193号)

#### [医療薬学専攻]

① 80954040 國富 太郎 (医薬品情報学講座)

論文題目:「新薬臨床開発への応用を目指した間接比較による新規薬効評価手法の開発」

主査:望月教授 副査:黒川教授、大江准教授、高橋邦彦名古屋大学准教授

学位授与年月日:平成27年3月23日

学位:博士(医療薬学)(学位記授与番号:博甲第4192号)

#### [薬科学専攻]

① 81254014 神本 敏弘 (天然医薬資源学講座)

論文題目:「薄層クロマトグラフィーを用いた生薬の確認試験に関する研究」

主査:木内教授 副査:須貝教授、中村教授

学位授与年月日:平成27年3月23日

学位:博士(薬科学)(学位記授与番号:博甲第4194号)

② 81254042 前田 英紀 (医薬品開発規制科学講座)

論文題目:「日本における抗がん剤開発の国際比較に基づくレギュラトリーサイエンス的研究」

主査:黒川教授 副査:杉本教授、望月教授

学位授与年月日:平成27年3月23日

学位:博士(薬科学)(学位記授与番号:博甲第4195号)

## 論文博士

[薬学専攻]

① 溝神 文博 (社会薬学講座)

論文題目:「褥瘡治療における薬剤師からの積極的薬物療法の提案とその有用性について」

主査: 福島教授 副査: 服部教授、中村教授

学位授与年月日: 平成 26 年 7 月 10 日

学位: 博士 (薬学) (学位記授与番号: 博乙第 4702 号)

### 3. 平成 26 年度修士修了者並びに修士論文題目

[薬科学専攻]

井上 諒 主査: 水島 副査: 木内、森脇

HSP70 誘導能を持つ食品の探索

植木 里美 主査: 齋藤 (英) 副査: 田村、松下

ヒト肝癌細胞 HepG2 における microRNA を介した低グルコース耐性に関する検討

漆谷 隼 主査: 黒川 副査: 水島、鈴木

アカデミア発の新規医薬品創出に関する調査研究

大西 晃輔 主査: 三澤 副査: 鈴木、西村

ALS 病態進行過程でのグリア細胞の活性化におけるオステオポンチンの役割

岡崎 隼人 主査: 須貝 副査: 羽田、高橋

D-グルカールのフェリエ型反応を鍵段階とする、希少糖質の合成ルート開拓

小澤 英輝 主査: 中島 副査: 大谷、奥田

母胎間セロトニン動態制御におけるトランスポーターの関与

川元 智愛 主査: 木内 副査: 庄司、多胡

ラクウショウの成分とその細胞死誘導活性

京坂 侑土 主査: 黒川 副査: 望月、齋藤 (英)

自発報告データベース JADER を用いた薬物性肝障害を引き起こす相互作用の探索

黒津 祥太 主査: 水島 副査: 三澤、田村

特発性肺線維症治療薬としての開発を目指したメペンゾラートの薬理的評価

桑田 和明 主査: 須貝 副査: 石川、高橋

多官能基化された環構造を有する生理活性天然有機化合物の合成研究

古瀬 和明 主査: 三澤 副査: 多胡、西村

SLURP-1 の発現制御解析及び機能解析

坂田 和貴 主査: 金澤 副査: 羽田、庄司

分子認識部位を導入した機能性高分子の開発と新規クロマトグラフィーシステム及びコア-コロナ型微粒子への応用

佐野 雄一郎                      主査：中島              副査：大江、松元  
トランスポータータンパク絶対発現量に基づく胎盤透過性予測を目指した輸送活性再構築研究

高野 佑真                      主査：黒川              副査：服部、大谷  
抗体医薬品使用時における間質性肺炎好発時期の定量的評価

中尾 光良                      主査：水島              副査：金澤、片山  
光老化に対するHSP70誘導美容機器の保護効果

成田 勇介                      主査：黒川              副査：杉本、橋口  
GefitinibとEGFR遺伝子検査を組み合わせた非小細胞肺癌一次治療の費用効果分析

萩原 秀一                      主査：須貝              副査：大江、石川  
[4+3]付加環化を鍵段階とするエングレリンAの合成研究

藤田 亮輔                      主査：増野              副査：金澤、木内  
新規環状ヘテロアリアルビニルアルコール型抗酸化剤の創製

牧 千洋                      主査：田村              副査：齋藤（義）、森脇  
コーヒーによる脂肪細胞の分化抑制機構の解析

美濃田 茜                      主査：三澤              副査：登美、齋藤（義）  
小胞型神経伝達物質トランスポーターの新しいエンドサイトーシス・シグナル配列の同定と機能解析

宮川 友理香                      主査：長谷              副査：三澤、齋藤（英）  
腸管特殊上皮M細胞の細胞系譜の解析

宮崎 大地                      主査：黒川              副査：大谷、橋口  
日本人2型糖尿病患者におけるDPP-4阻害薬の心血管イベント発症のリスク評価

安野 拓実                      主査：増野              副査：須貝、多胡  
AIDS関連疾患治療効果を併せ持つ抗HIV薬を目指した多標的型フラレン誘導体の創製

山田 翔士                      主査：齋藤（英）              副査：登美、松下  
高脂肪高コレステロール食による非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスの病態と腸内細菌・代謝物との関連の検討

山本 隼也                      主査：長谷              副査：杉本、服部  
短期絶食によるマウス臓器特異的な適応応答とタンパク質リモデリングの網羅的解析

#### 4. 大学院薬学研究科在学者数

##### ① 平成 26 年度修士課程在学者数

学 年	学 生 数 (計)		専 攻		
			薬科学		
1 年	33	男	24	33	24
		女	9		9
2 年	27	男	22	27	22
		女	5		5
合 計	60	男	46	60	46
		女	14		14

##### ② 平成 26 年度後期博士課程在学者数 (2014 年 9 月入学者含む)

学 年	学 生 数 (計)		専 攻								
			薬科学		薬学(旧課程)		医療薬学(旧課程)				
1 年	9	男	9	9	9		-		-		
		女	0		0		-		-		
2 年	2	男	1	2	1		-		-		
		女	1		1		-		-		
3 年	12	男	6	5	4		0	0		7	2
		女	6		1			0			5
合 計	23	男	16	16	14		0	0		7	2
		女	7		2			0			5

##### ③ 平成 26 年度博士課程在学者数

学 年	学 生 数 (計)		専 攻		
			薬学		
1 年	7	男	6	7	6
		女	1		1
2 年	9	男	6	9	6
		女	3		3
3 年	2	男	0	-	
		女	2	2	
4 年	-	男	-	-	
		女	-	-	
合 計	18	男	12	18	12
		女	6		6

## 5. 修士課程／薬科学専攻

### ① 単位数及び履修方法

1. 講義科目・演習科目 (選択)	9 単位以上	} (修了条件：計 30 単位以上)
2. 大学院特別講義 (必修)	1 単位	
3. 演習 (必修)	4 単位	
4. 課題研究 (必修)	16 単位	

授業科目

#### 【講義科目(単位数)】(選択)

創薬・有機化学特論(2) 疾患分子生物学特論(2) 薬品機能解析・動態制御学特論(2)  
 医薬品情報特論(2) 免疫学・代謝生化学特論(2) システム生体機能学特論(2)  
 生命・研究倫理(1) 臨床薬物評価特論(1) Medical-Pharmacological Lecture in English(1)

#### 【大学院特別講義】(1 単位・・・1 年次必修、1～2 年通して 1 単位)

毎回講義終了時のレポート提出を義務とし 2/3 以上の出席とレポート評価により単位を認定する。

#### 【演習】(4 単位・・・必修。1～2 年次の 2 年間で修得する)

有機薬化学 天然医薬資源学 医薬品化学 衛生化学 病態生化学 分子機能生理学  
 薬理学 化学療法学 創薬物理化学 分析科学 薬剤学 病態生理学 薬物治療学  
 臨床薬学 医薬品情報学 医薬品開発規制科学 薬学教育研究センター 研究開発センター

#### 【演習科目(単位数)】(1 年次選択)

高度研究機器特別演習(1) 細胞培養・遺伝子実験特別演習(1)

#### 【課題研究】(16 単位・・・必修。1～2 年次の 2 年間で修得する)

講義科目等の単位を修得しながら、課題研究に取り組んで修士論文にまとめ、3 月上旬に行われる「修士論文発表会」において各々発表し、口頭試問(最終選考)を受ける。

### ② 授業科目、単位数及び履修方法

授 業 科 目 ※平成26年度は開講しない科目	配当学年	単 位 数	
		必 修	選 択
※創薬・有機化学特論	1・2春		2
疾患分子生物学特論	1・2通		2
薬品機能解析・動態制御学特論	1・2春		2
※医薬品情報特論	1・2春		2
免疫学・代謝生化学特論	1・2秋		2
※システム生体機能学特論	1・2通		2
※生命・研究倫理	1春		1
臨床薬物評価特論	1・2春		1
大学院特別講義	1～2通	1	
演習	1～2通	4	
高度研究機器特別演習	1春		1
細胞培養・遺伝子実験特別演習	1春		1
課題研究	1～2通	16	

修了に必要な単位	21	9単位以上
	30単位以上	

## 6. 後期博士課程講義／薬科学専攻

### ① 単位数及び履修方法

1. 大学院特別講義 (必修)	2単位	} (修了条件：計18単位以上)
2. 演習 (必修)	4単位	
4. 課題研究 (必修)	12単位	

授業科目

【大学院特別講義】(1単位…1・2年次必修)

毎講義終了時のレポート提出を義務とし2/3以上の出席とレポート評価により単位を認定する。

【演習】(4単位…必修。1～3年次の3年間で修得する)

有機薬化学 天然医薬資源学 医薬品化学 衛生化学 病態生化学 分子機能生理学  
薬理学 化学療法学 創薬物理化学 分析科学 薬剤学 病態生理学 薬物治療学  
臨床薬学 医薬品情報学 実務薬学 医薬品開発規制科学 薬学教育研究センター

【課題研究】(12単位…必修。1～3年次の3年間で修得する)

課題研究に取り組んで博士論文にまとめ、2月下旬に行われる「博士論文発表会」において各々発表し、口頭試問(最終選考)を受ける。

### ② 授業科目、単位数及び履修方法

授業科目	配当学年	単位数
		必修
大学院特別講義	1・2通	2
演習	1～3通	4
課題研究	1～3通	12
修了に必要な単位		18
		18単位以上

## 7. 博士課程講義／薬学専攻

### ① 単位数及び履修方法

1. 講義科目 (選択)	4単位以上	} (修了条件：計30単位以上)
2. 臨床研究導入講義 (必修)	1単位	
3. 大学院特別講義 (必修)	3単位	
4. 演習 (必修)	6単位	
5. 課題研究 (必修)	16単位	

授業科目

【講義科目(単位数)】(選択…隔年講義)

化学系薬学特論Ⅰ(1) 化学系薬学特論Ⅱ(1) 生物系薬学特論Ⅰ(1) 生物系薬学特論Ⅱ(1)  
医療系薬学特論Ⅰ(2) 医療系薬学特論Ⅱa(1) 医療系薬学特論Ⅱb(1)

(薬学がん専修コース生対象 毎年開講)

薬学がん専修特論Ⅰ(1)(必修) 薬学がん専修特論Ⅱ(0.5)(必修) 薬学がん専修特論Ⅲ(2)(選択)

【臨床研究導入講義】（1単位・・・1年次必修）

【大学院特別講義】（1単位・・・1・2・3年次必修）

毎回講義終了時のレポート提出を義務とし2/3以上の出席とレポート評価により単位を認定する。

【演習】（6単位・・・必修。1～4年次の4年間で修得する）

薬剤学 病態生理学 薬物治療学 臨床薬学 医薬品情報学 実務薬学  
 医薬品開発規制科学 薬学教育研究センター 医療薬学センター 有機薬化学  
 天然医薬資源学 医薬品化学 衛生化学 病態生化学 分子機能生理学  
 薬理学 化学療法学 創薬物理化学 分析科学

薬学がん専修コースの学生は、がん専門薬剤師研修施設の資格を有する病院において研修を受け、演習の一部とすることができます。

【課題研究】（16単位・・・必修。1～4年次の4年間で修得する）

講義科目等の単位を修得しながら、課題研究に取り組んで博士論文にまとめ、2月下旬に行われる「博士論文発表会」において各々発表し、口頭試問（最終選考）を受ける。

薬学がん専修コースの学生は、がん専門薬剤師研修施設の資格を有する病院において研修を受け、課題研究の一部とすることができます。

## ② 授業科目、単位数及び履修方法

授 業 科 目 ※平成26年度は開講しない科目	配当学年	単 位 数	
		必 修	選 択
化学系薬学特論Ⅰ	1・2・3・4		1
※化学系薬学特論Ⅱ	1・2・3・4		1
生物系薬学特論Ⅰ	1・2・3・4		1
※生物系薬学特論Ⅱ	1・2・3・4		1
※医療系薬学特論Ⅰ	1・2・3・4		2
医療系薬学特論Ⅱa	1・2・3・4		1
医療系薬学特論Ⅱb	1・2・3・4		1
臨床研究導入講義	1	1	
大学院特別講義	1・2・3	3	
演習	1～4通	6	
課題研究	1～4通	16	
修了に必要な単位		26	4単位以上
		30単位以上	

薬学がん専修	薬学がん専修Ⅰ (薬学がん専修コース必修科目)	1・2・3・4	1	
	薬学がん専修Ⅱ (薬学がん専修コース必修科目)	1・2・3・4	0.5	

	薬学がん専修Ⅲ (国際医療福祉大学設置科目)	1・2・3・4		1*
--	---------------------------	---------	--	----

\*薬学がん専修コース学生のみ履修可。申請により自由科目として本学にて認定可。ただし終了要件には含めない。

## 8. 平成 27 年度 大学院薬学研究科 前期博士課程・後期博士課程・博士課程 入学試験

### ① 平成 27 年度前期博士課程(薬科学専攻)入学試験志願者数・合格者数

・推薦入学試験	志願者	36 名	合格者	35 名
・一般入学試験				
1 次試験	志願者	12 名	合格者	10 名
2 次試験	志願者	4 名	合格者	4 名

### ② 入学者数

・推薦入学試験	35 名
・一般入学試験	11 名
合計	46 名

### ① 平成 27 年度後期博士課程(薬科学専攻)入学試験志願者数・合格者数

・一般入学試験				
1 次試験	志願者	0 名	合格者	0 名
2 次試験	志願者	2 名	合格者	2 名
・社会人入学試験				
1 次試験	志願者	0 名	合格者	0 名
2 次試験	志願者	0 名	合格者	0 名
・留学生入学試験 (9 月入学)	志願者	0 名	合格者	0 名
・9 月入学試験 (一般)	志願者	2 名	合格者	2 名

### ② 入学者数

・一般入学試験	2 名
・社会人入学試験	0 名
・留学生入学試験	0 名
・9 月入学試験 (一般)	2 名
合計	4 名

### ① 平成 27 年度博士課程(薬学専攻)入学試験志願者数・合格者数

・推薦入学試験	志願者	6 名	合格者	6 名
・一般入学試験				
1 次試験	志願者	1 名	合格者	1 名
2 次試験	志願者	0 名	合格者	0 名
・社会人入学試験				
1 次試験	志願者	1 名	合格者	1 名
2 次試験	志願者	0 名	合格者	0 名

### ② 入学者数

・推薦入学試験	6 名
・一般入学試験	1 名
・社会人入学試験	1 名
合計	8 名



# 有機薬化学講座

教授：須貝 威  
准教授：庄司 満  
助教：花屋 賢悟

## 担当授業概要

### 学部1年

C4 化学物質の性質と反応 (1)化学物質の基本的性質(2)有機化合物の骨格 [春・秋学期 (2単位・必修)]

医薬品および生体物質の基本となる無機化合物、有機化合物の構造、物性、反応性を理解するために、高校で学んだ有機化学、一般・無機化学を発展させた以下の基本的事項について講義を行った。

- (1) 立体化学
- (2) 原子の構造と周期律
- (3) 結合とエネルギー
- (4) 電子効果
- (5) 求核置換反応
- (6) 脱離反応

有機化学演習Ⅰ [秋学期 (1単位・自由)]

C4(2)に関連する分野について、理解力を深め促進する演習を行った。

### 学部2年

C4 化学物質の性質と反応 (3)化学物質の性質と反応 [春・秋学期 (2単位・必修)]

1年で身につけた有機化学反応における電子の動きとエネルギー図を関連づけながら、有機化学の基本となる反応を理解することを目的として、以下の項目について講義を行った。

- (1) 付加反応
- (2) カルボニル化合物の求核付加反応
- (3) カルボン酸とその誘導体
- (4) 酸化と還元
- (5) 炭素アニオンの反応
- (6) 芳香族化合物の反応
- (7) ペリ環状反応
- (8) 有機化合物の命名法

有機化学演習Ⅱ [春・秋学期 (2単位・自由)]

C4(3)に関連する分野について、理解力を深め、促進する演習を行った。

薬学実習ⅡC・有機化学実習 [秋学期 (必修)]

有機化合物の取扱いに関する基礎知識と器具の取り扱い方、有機合成に関する基本的な技術を習得するとともに、有機化学で学ぶ理論を実験でさらに深く理解することを目的とし、以下の項目について

て実習を行った。

- (1) 基本操作（再結晶、濾過、融点）
- (2) ケトン、カルボン酸の誘導体合成
- (3) ニトロベンゼンの還元、アセチル化を経る芳香族化合物の多段階合成反応
- (4) 化合物の酸・塩基性を利用した有機化合物の分離と同定
- (5) カルボン酸、フェノール、アルコール、ケトン、アミン類の定性試験

#### **学部 4 年(4 年制、薬科学科)**

##### **薬科学英語演習 E** [春学期 (1 単位・必修)]

英語を頭で理解するだけでなく、英語を発音し、内容を正しい日本語としてまとめ、他人に説明できるようにすることを目的とした。基本的な実験科学英語を理解しながら読み、さらに卒業論文の内容に合わせてまとめ、発表した。

##### **卒業論文研究** [春・秋学期 (18 単位・必修)]

「生物活性物質創製の基盤となる有機合成化学」について、5 名に学生一人あたり一テーマを設定した。卒業研究期間中には、自分のテーマについて深く理解すること、他人のテーマとの関連性などを考えるため、毎月実験報告を行った。

#### **学部 5 年(6 年制、薬学科)**

##### **薬学英語演習 E** [5~6 年 春・秋学期 (2 単位・選択)]

4 年制学部の 4 年生と同様の内容にて実施した。

##### **卒業論文研究** [5~6 年 春・秋学期 (23 単位・必修)]

配属時に共通テーマにより基本的な実験技法を学び、5 月初旬にはその成果について発表した。実務実習（病院・薬局）にて 1, 2 期（2 名）が中断したが、それ以外の期間は各自テーマをもって研究を継続した。

#### **学部 6 年(6 年制、薬学科)**

##### **薬学英語演習 E** [5~6 年 春・秋学期 (2 単位・選択)]

4 年制学部の 4 年生と同様の内容にて実施した。

##### **卒業論文研究** [5~6 年 春・秋学期 (23 単位・必修)]

「生物活性物質創製の基盤となる有機合成化学」について、配属の 1 名にテーマを設定した。卒業研究期間中には、自分のテーマについて深く理解すること、他人のテーマとの関連性などを考えるため、毎月実験報告を行った。

#### **大学院**

（講義科目は、隔年開講のため当該年度担当なし）

##### **有機薬化学演習** [4 単位]

有機合成化学、分子生物有機化学などに関連した最新の学術雑誌を読んでまとめ、その内容について討論した。単に論文に書いてある内容を紹介するのみならず、実験方法から結果の解釈、さらに考察

に至る論旨などの問題点を指摘した。

## 研究概要

### 学術研究高度化推進経費－生物資源経費（代表・木内文之）

#### 分担課題：生物活性を有する希少天然有機化合物の合成

エングレリン A は、東アフリカ産トウダイグサ科植物 *Phyllanthus engleri* から単離、構造決定されたグアイアン型セスキテルペンで、腎がん細胞に対し選択的かつきわめて強力な成長阻害活性 ( $GI_{50} = 1-87 \text{ nM}$ ) を示す。当講座では、エングレリン A が有する特徴的な 8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を、ホルミルエノールエーテルとフランの[4 + 3]付加環化で一気に構築しようと考えた。

市販の 2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-5-オンをアルキル化したのち、エノールシリルエーテルに誘導した。続く逆ヘテロ Diels-Alder 反応でホルミルエノールエーテルに変換した。強酸性条件下、低温でホルミルエノールエーテルと置換フランの[4 + 3]付加環化が進行し、望む相対配置を有する 8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を有するケトアルコールの合成に成功した。続く 2 段階でジケトンに変換し、分子内 McMurry カップリングでシクロペンテンを得た。さらに、ヒドロホウ素化-酸化と接触水素化で既知合成中間体に誘導し、エングレリン A の形式全合成を達成した。

### 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業経費（代表・増野匡彦）

#### 分担課題：高効率代謝物合成法の開発および生理活性ステロイド骨格を有する化合物の合成法の高度化

酵素・微生物を用いたアシル化およびエステル交換を行い、光学分割後の両鏡像異性体を活用する生理活性物質の新規合成法と、生理活性を有する予想代謝物大量合成法の開発を検討した。また、シアノ基、酸素官能基、 $\beta$ -ケトエステルを有する鎖状環化前駆体からラジカルを発生させ、ドミノ環化によりステロイド・テルペノイドの ABCD 環部骨格の一挙構築を検討した。

多段階合成の種々の中間体および反応条件検討のために合成したモデル化合物を生物活性試験に提供し、創薬シーズの探索に貢献した。今後、共同研究先の要望により、ヒット化合物の各種類縁体を調製・提供する予定である。

### 学術研究高度化推進経費－創薬ルネサンス経費（代表・三澤日出巳）

#### 分担課題：(酵素触媒を活用する創薬候補化合物の位置・立体選択的修飾)

2014 年度分：tectochrysin、fisetin はそれぞれプロポリス、イチゴなどに含まれるフラボン類で、前者にはメラニン生成抑制活性、後者には糖尿病合併症の改善効果が報告されている。しかし、各種生物試験を大規模に試みるには、現状では十分に供給可能とはいえない。化学合成、あるいは植物の抽出によって、比較的容易かつ大量に得られる chrysin、quercetin を出発原料とする合成研究に取り組んだ。

Tectochrysin の合成には、chrysin の 7-位ヒドロキシ基のみ遊離、5-位を保護した前駆体が不可欠である。chrysin の全アセチル体を基質として、7-位の酢酸エステルのみ脱アセチル化する条件を探したところ、*C. antarctica* 由来のリパーゼ B (Novozymes, Novozym 435) を触媒とし、ジオキササン中 65°C でシクロペンタノールを求核剤として作用させると位置選択的に反応が進行することが判明した。一方、quercetin の全アセチル体にジオキササン中 85°C で三フッ化ホウ素エーテル錯体を作用させたところ、5-位にのみ脱アセチル化が進行した。遊離ヒドロキシ基をトリフルリル化によって活性化、接触還元によ

り脱酸素し、最後に4カ所のアセチル基を脱保護して fisetin を得た。

**戦略的基盤形成経費—グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー先導拠点経費（代表・戸嶋一敦：理工学研究科）**

**分担課題：天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓**

2014年度分：「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」のうち、前者に貢献すべく研究に取り組んでいる。多くの糖質は天然資源から入手容易で、高度に立体制御された多数の不斉中心や官能基を活用し、ファインケミカルズの合成原料として有用である。しかし合成原料や中間体として有効活用するには、適切な保護および立体化学の制御が重要であり、酵素法、化学法を相補的に活用する新手法を検討した。

D-グルカルから出発する L-グルコースの新しい合成を達成した。D-グルカルの 3,6-位にアセチル基、4-位にメシル基を導入した基質に、アセトニトリルを溶媒として、常温でベンジルアルコールおよび炭酸セシウムを用いる条件で、4位が反転、1位にベンジルオキシ基が導入された化合物を得た（収率 83%、 $\beta$ のみ）。反応後は簡単なクロマトグラフィーで高い極性の不純物を除き、再結晶のみで純粋な生成物が大量に得られるようになった。

このようにして調製法を確立した **2** から出発し、希少糖質である L-グルコースの合成研究に成功した。D-グルコースの炭素骨格をそのまま活かし、4カ所の立体化学を全て反転させ、L-体とするアプローチは、全ラベル・特定位置ラベル体において需要が高く、合成法の確立は非常に重要である。

**日本学術振興会科学研究費—基盤C（代表者：須貝 威）**

**課題名称：酵素法—化学合成を組み合わせた生産系の効率向上をめざす基質分子の設計と合成**

2014年度分：MNB カルボン酸は、アミノ酸のように不斉中心を有する生体物質の鏡像異性体比を分析する目的で、大類、西田らにより開発されたキラル誘導分析試薬である。同じ骨格を有する第一級アセタートを基質とする、リパーゼを用いた速度論的分割を活用した MNB カルボン酸の両鏡像体の効率的調製法の確立を図った。

THF を溶媒とし、求核剤として作用する 2-プロパノール存在下、ラセミ体アセタートに *Burkholderia cepacia* リパーゼを作用させると、片方の鏡像体が優先的に反応し、鏡像選択比を示す E 値は 72 であった。得られた両鏡像体の鏡像体過剰率をさらに向上させようと、一度分割した両鏡像体を基質として再度リパーゼによるエステル交換で速度論的分割を試みた。まず、fast isomer である (R)-アセタートは、エステル交換で得られたアルコール(90.8% ee)を再度アセチル化、エステル交換に付した。転換率 90%で反応を停止したところ、得られた (R)-アセタートの鏡像体過剰率は 99.4%まで向上した。一方、反応の遅い (S)-アセタートは、一般的な速度論的分割の原理に従えば、反応の進行に伴って、その鏡像体過剰率は 100%に近づくはずである。しかし、本反応では反応が進行するにつれ、立体障害が小さく反応性の高い第一級アルコールが生じる。このものがアシル酵素中間体に再び求核攻撃して元のエステルに戻る逆反応が進行し、結果として転換率を上げても鏡像体過剰率が上昇しなくなる可能性が高い。このような逆反応を避けようと、初回のエステル交換を転換率 48%で一旦停止、fast isomer から生じたアルコールを除いた後、反応で残った (S)-アセタート(87.2% ee)を再度エステル交換に付したところ 99.8% ee で (S)-アセタートを得た。

最後に、アルコールの両鏡像体は、温和な条件で、NMB カルボン酸のメチルエステルへと変換した。

このエステルはアミノリシス、またはエステル交換によりアミノ酸や糖と縮合可能であり、キラル誘導分析試薬として十分活用可能と思われる。

日本学術振興会科学研究費—基盤C（代表者：庄司 満）

課題名称：生合成経路を活用するステロイド類の効率的合成法の開発

ステロイド類は、多様な生物活性と多くの不斉炭素、6-6-6-5員環が縮環した構造を有し、合成化学的に非常に興味深い化合物である。しかし、その効率的合成法は開発されておらず、また、天然由来ステロイドの部位特異的な官能基化は困難である。応募者は、生合成経路を活用した多環式骨格の構築により、供給が切望されている生物活性化合物を効率的に合成しようと考えた。そのため、容易に調製可能なセグメントを順次連結させて環化前駆体を合成し、ドミノ環化を鍵反応としてステロイド類の四環性骨格を一挙に構築することとした。本研究が遂行されれば、望む位置に官能基を導入したステロイド類を簡便に合成することが可能になる。

ドミノ環化によるステロイド類の四環性骨格構築に先立って、三環性骨格を有するモデル化合物で反応条件の最適化を検討した。D-マンニトールから誘導したアルデヒド、シアノリン酸エステル、アセト酢酸エチルを順次連結し、三環性化合物の環化前駆体を調製した。この環化前駆体からラジカル環化で三環性骨格を一挙に構築した。この手法をステロイドの骨格構築に適用し、望む四環性化合物の合成に成功した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

学部の1,2年生を対象とする「有機化学」を担当し、映写スクリーンや書画カメラを用いた映写法の工夫と分子模型の多用で、講義の理解度が向上するよう心がけた。さらに、演習科目の開講で講義内容を十分に補えたと考える。出席学生の態度も良く、学生による授業評価も概ね好評だったことから、今後もわかりやすい講義、演習を継続する予定である。

また、2年生に対する有機系実習最初の科目を実施し、基本的な操作方法と考え方の習得を目指した。提示材料を工夫し、補助テキスト（装置や操作を視覚的かつ段階的に解説したもの）を作成、事前に配布して自習させ、理解を深めるようにした。さらに、全体を二分割し、教員・RA・TA・SA一人当たりの担当人数を減らし、実験の進行具合の把握と、操作の例示が効率的になるよう努めた。二分割することにより、レポート作成や補習講義を強化した。単純作業の繰り返しを削減し、複数工程の連続化による「効率」を意識させる一方、単離・同定を重視し、従来それぞれの官能基に対しばらばらに実施していた「誘導体調製」「官能基定性試験」を集中的に履修できるように実習プログラムを改変した。また、環境・安全教育を強化し、学生から高い評価を受けた。実習実施時間は18時までとしたが、時間内に全ての学生が終了したことから、学生が自主的かつ有効に時間を使うよう計画、努力したことがうかがえる。

一方、卒業研究では中間・最終報告会を通じ、自分たちの研究内容をまとめ、スライドを作成し、プレゼンテーションの方法を学ぶこともできた。また、卒業研究期間中には学生1~2人当たり1台のPCを用意し、データの解析、レポートの作成が滞りなく行えるようにしている。配属時にPCが苦手だった学生も、卒論終了時には一通りの操作が自信を持って行えるようになり、社会に出てから非常に役に立つと考えている。今後も「与えられたテーマを確実に理解して実験するだけでなく、一歩進んで創

造的に研究する」ことを目指し、学生が興味をもって、自ら工夫しながら実験を進めることができるように環境を整えていきたい。

大学院学生に関しては、講座内では新着文献を紹介するセミナーを設けており、直近の英語論文を読み、内容を理解した上でプリントを作成し、他人の研究内容も理解し上で発表している。さらに英語の実験書を正確な発音で読み、日本語に訳すことによって化学英語を「読む」力も身につけた。機器分析のセミナーでは、<sup>1</sup>H-NMR、MS、IRなどの機器データから化合物の構造を推定することによって、機器分析についての知識も得られた。またこれら大学院学生を中心としたセミナーでは、学生同士でディスカッション・質疑応答し、問題点を見つけ出し、お互いの知識を深め合いながら助け合って勉強する姿勢を身につけた。

## II. 研究について

平成 25 年度の講座構成員は教授 1 名、准教授 1 名、助教 1 名、大学院博士課程（薬学専攻）3 年 1 名、大学院博士前期課程 2 年 3 名、大学院博士前期課程 1 年 2 名、4 年制学部卒論研究学生（4 年次）3 名、6 年制学部卒論研究学生（6 年次）2 名、6 年制学部卒論研究学生（5 年次）1 名であり、取得研究費は、学内共同研究として生物資源（研究代表者：木内文之）、創薬プラットフォーム（研究代表者：増野匡彦）、創薬ルネサンス（研究代表者：三澤日出巳教授）、分子ナノテクノロジー（研究代表者：理工学研究科戸嶋一敦）、学外からは日本学術振興会科学研究費（研究代表者：須貝威、庄司満）であった。

講座の研究テーマは「化学-酵素複合合成を基盤とする生物活性物質の合成とその反応開発」である。新規手法による生物活性物質・天然物合成（庄司）と、ハイブリッド人工酵素研究（花屋）も展開し、幅広い研究を行った。講座構成員が筆頭として発表した研究報告は、原著論文 3 件、国際学会発表 7 件、国内学会発表 17 件であった。本講座は平成 20 年度から新体制でスタートしたが、学会で発表してきた内容が原著論文の公刊数に反映された。研究に関連した講座内セミナーとして毎週実験報告会を行い、個々の研究データのまとめ方、研究の進め方を討論している。研究室構成員間の情報交換、教員による指導をさらに活発にし、研究を効率良く進め、より多くの成果公表に結びつけることができるよう、教員・学生が努力する必要がある、次年度以降の目標としたい。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Kuwata K, Suzuki M, Inami Y, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Stereoselective synthesis of scyphostatin hydrophilic moiety. *Tetrahedron Lett*, 55:2856–2858 (2014)
2. Furuta M, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Divergent synthesis of pseudoenantiomers for ABC-ring moiety of steroids. *Tetrahedron Lett*, 55:3189–3191 (2014)
3. Natori N, Nakagawara K, Shoji M, Sugai T, Hanaya K. Recognition of the remote chiral center in lipase-catalyzed kinetic resolution of [2-methyl-2-(2'-naphthyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]methyl acetate, the precursor of 2-methyl-2-(2'-naphthyl)-1,3-benzodioxole-4-carboxylic acid (MNB carboxylic acid). *J Mol Catal B: Enz*, 109:130–135 (2014)

## 国際学会発表

1. Furuta M, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Synthetic Study toward ABCD-ring of Steroids via Biomimetic Dominocyclization. 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-La-Neuve, Belgium, p161 (2014/7)
2. Hagihara S, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Synthetic study of englerin A based on stereoselective [4 + 3] cycloaddition. 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-La-Neuve, Belgium, p180 (2014/7)
3. Kuwata K, Suzuki M, Inami Y, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Asymmetric synthesis of scyphostatin hydrophilic moiety. 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-La-Neuve, Belgium, p220 (2014/7)
4. Shoji M, Yamashita Y, Inomata S, Ueda M, Hanaya K, Sugai T. Synthetic application of 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate, a Diels-Alder adduct of furan and acrylate. 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-La-Neuve, Belgium, p333 (2014/7)
5. Hanaya K, Kurihara T, Horiguchi T, Miki A, Shoji M, Sugai T. Convergent synthesis of enantiomerically enriched pyrrolyl succinimides via hydrolase-catalyzed kinetic resolution. CHIRALITY 2014, Prague, Czech Republic, P56 (2014/7)
6. Miyazawa M, Furuta M, Hanaya K, Sugai T, Shoji M. Preparation for both enantiomers of  $\alpha$ -alkoxyaldehyde utilizing stereoselective microbial and chemical reduction. CHIRALITY 2014, Prague, Czech Republic, P113 (2014/7)
7. Natori N, Shoji M, Sugai T, Hanaya K. Synthesis of both enantiomers of MNB carboxylic acid by utilizing lipase-catalyzed kinetic resolution. CHIRALITY 2014, Prague, Czech Republic, P123 (2014/7)

## 国内学会発表

1. 名取直輝, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威. リパーゼによる遠隔位不斉中心認識を利用した NMB カルボン酸の合成. 第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 横浜, 要旨集 p67 (2014/5)
2. 古田未有, 浅見賢仁, 結城啓介, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威. ファインケミカルズの高効率合成を志向した、微生物還元酵素活用に関する検討. 第三回 JACI/GSC シンポジウム, 東京 (2014/5)
3. 岡崎隼人, 植田裕二, 大場茂, 羽田紀康, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威. D-グルカールのフェリエ型反応を鍵段階とする希少糖質の合成ルート開拓. 第 105 回有機合成シンポジウム, 東京, p139 (2014/6)
4. 花村駿, 花屋賢悟, 庄司満, 梅澤一夫, 須貝威. DHMEQ 配糖体の合成研究. 第 49 回天然物化学談話会, 岡山 (2014/7)
5. 名取直輝, 中川原薫子, 庄司満, 須貝威, 花屋賢悟. 酵素光学分割を鍵段階とするキラル分析試薬 MNB カルボン酸の合成. 第 49 回天然物化学談話会, 岡山 (2014/7)
6. 萩原秀一, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満. [4 + 3]付加環化を基盤とするエングレリン A の合成研究. 第 49 回天然物化学談話会, 岡山 (2014/7)
7. 桑田和明, 鈴木健, 井波義和, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満. Scyphostatin 親水性部位の合成. 第 49 回天然物化学談話会, 岡山 (2014/7)
8. 古田未有, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満. ドミノ環化を鍵反応とする生理活性ステロイドの合成研究. 第 49 回天然物化学談話会, 岡山 (2014/7)
9. 野城和貴, マンダルスサンタ, 松内佑輔, 小林遼平, 伊藤節, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威. 位置選択的

- 変換を活用したポリフェノール関連物質の合成研究. 第 105 回有機合成シンポジウム, 東京, p126 (2014/11)
10. 花村駿, 小林遼平, 花屋賢悟, 庄司満, 梅澤一夫, 須貝威. NF- $\kappa$ B 阻害剤、DHMEQ の配糖化研究. 第 68 回有機合成化学協会関東シンポジウム(新潟シンポジウム), 新潟 (2014/11)
  11. 古田未有, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満. ドミノ環化を活用する生理活性ステロイドの合成研究. 第 68 回有機合成化学協会関東シンポジウム(新潟シンポジウム), 新潟 (2014/11)
  12. 花村駿, 小林遼平, 花屋賢悟, 庄司満, 梅澤一夫, 須貝威. NF- $\kappa$ B 阻害剤、DHMEQ の配糖化研究. 日本化学会第 95 春季年会, 船橋, 2J2-28 (2015/3)
  13. 野城和貴, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威. Artepillin C の合成研究. 日本化学会第 95 春季年会, 船橋, 3J2-47 (2015/3)
  14. 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威. たんぱく質上の複数の人工分子が協働するハイブリッド酵素の創製. 日本化学会第 95 春季年会, 船橋, 3J4-35 (2015/3)
  15. 名取直輝, 須貝威, 庄司満, 花屋賢悟. 1,3-ベンゾジオキソール骨格を有する新規キラル分析試薬の創製. 日本薬学会第 135 年会, 神戸, 27PA-am087(2015/3)
  16. 桑田和明, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満. 三環性ジテルペン配糖体の合成研究. 日本薬学会第 135 年会, 神戸, 27PB-am046(2015/3)
  17. 古田未有, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満. 生合成経路を模倣した生理活性ステロイドの合成研究. 日本薬学会第 135 年会, 神戸, 28H-pm01S(2015/3)

# 天然医薬資源学講座

教授：木内 文之

准教授：羽田 紀康

講師：成川 佑次

## 担当授業概要

### 学部1年

**薬科学概論** [春学期 (1単位・必修)、木内1回；秋学期 (1単位・必修)、羽田1回、ユニット責任者：金澤]

オムニバス形式で行う講義の2回を担当した。木内は、天然に存在する生物毒をテーマに、毒と薬は本質的には同じ物であり、薬は正しく使って初めて薬たりえていることを講義した。一方、羽田の講義テーマは「自然と医薬資源の関わり」であり、自然からの贈り物である“薬物”について、植物起源の医薬品と漢方薬の立場から講義を行った。

**早期体験学習(大学)** [春学期 (1単位・必須)、木内、羽田、成川2回]

大学内研究室での早期体験実習として、薬科学科1年生を対象に、コショウからのピペリンの単離を行った。

### 学部2年

**C7(1)「生薬学A/B」** [春/秋学期 (2単位・必修) ユニット責任者：木内]

医薬品の原点であり漢方治療の基礎となる生薬を薬物として理解し、臨床の場で活用できるようにするために、生薬の成り立ち、基原植物と薬用部位、含有成分とその薬効を中心に解説した。特に、日本薬局方の生薬に関する規定並びに各条に記載されている生薬の確認試験等の規定を中心に、天産品である生薬特有の問題点を理解するよう配慮した。また、浦和の薬用植物園見学を講義の一部として行い、生薬の原料となる薬用植物に親しみを持ち生薬に対する理解を深めることができるように配慮した。さらに、薬用植物の健康食品などとしての利用とそれに付随する問題点を、食薬区分との関連から解説した。

**薬学実習 IIC (有機系) 生薬実習** [秋学期 (必修) ユニット担当者：木内] 木内、羽田、成川担当

講義で学んだ知識の実体験としての修得を目指し、生薬並びに天然物の基本的な取扱い技術として、抽出並びに再結晶、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、生薬の確認試験、漢方処方の構成生薬の鑑定を実習した。

**薬科学科アドバンス実習 有機化学系** [秋学期 (0.5単位・薬科学科必修) ユニット責任者：増野]

増野教授がユニット責任者の有機化学系アドバンス実習として、抗酸化剤の合成並びに活性評価に関する実習を行った。

### 学部3年

**C7(2)「天然物化学」** [春学期 (1単位・必修) ユニット責任者：羽田]

天然物由来の医薬品を中心に、化合物を基本構造で分類し、グループ別に生合成経路、代表的物質の

薬効と利用を学ぶ中で、複雑で多様な天然物を整理し理解できるよう解説してきた。また、二次代謝産物が植物自身にとってどのように必要かも一部紹介した。

**C18 (3)「薬学と社会 コミュニティーファーマシー」** [秋学期 (1 単位・必須) 羽田 1 回 ユニット責任者: 福島]

社会薬学講座主催の本科目の中で、漢方薬の剤形の違いと特徴、医療用漢方薬と一般用漢方薬の違いと役割について講義した。

## 学部 4 年

**C7 (3)「漢方概論」** [春学期 (1 単位・薬学科必修) ユニット責任者: 羽田]

現代医療において重要な役割を果たしている漢方医学の歴史及び考え方、その特色を講義した。漢方薬の最大の特徴は、複数の生薬の組み合わせた多成分系薬物にあり、証に基づいて運用されている。このことに基づき、基本概念や代表的な漢方処方、副作用等を解説した後で、医療現場での診断と治療、及び服薬指導の実際を講義して、薬剤師が医療現場で大きく献上できることを目標として講義した。

**天然薬物学** [春学期 (0.5 単位・薬科学科選択)、ユニット責任者: 羽田]

3年生C7(2)で学んだ天然物化学のアドバンスとして、二次代謝産物の中から精油と香料、食品薬学、及び自然毒の成分について講義した。精油と香料では、アロマセラピーや植物療法を成分の立場から理解することを目標とした。また、希望者にはアロマセラピー検定で使用される精油 10 種類のにおいを嗅いでもらい、精油を身近に感じてもらった。食品薬学では、予防薬学の観点から食の中の”薬”を通して健康の維持・増進を目標とし、健康食品についても解説した。一方、自然毒は生体内で起こる様々な機能の解明に役立っているものもある、ということの理解を求め、最後に、二次代謝産物の生態系での役割について解説し、自然界での植物の役割について講義した。

**生体分子・生理活性物質の構造解析** [春学期 (0.5 単位・薬科学科選択)、成川 3 回]

生体分子と生理活性物質の相互作用を三次元的に解析し、その理解を深めるためにより高度な構造解析法について解説を行った。主に核磁気共鳴法を用いた立体構造や質量分析法を用いたタンパク質の構造決定およびそれらの手法を組み合わせた相互作用の解析などの講義を行った。

## 学部 6 年

**医薬品天然物化学** [春学期 (0.5 単位・薬学科選択)、ユニット責任者: 木内]

3年次のC7(2)「くすりの宝庫としての天然物化学」で学んだ天然有機化合物並びにそこから開発された化合物の中で、特に医療現場で用いられている植物由来の重要な医薬品について、その開発の歴史を通して天然資源の医薬品としての役割に対する理解を深めることを目標とし、天然物が人々の健康に果たしてきた役割、天然物をもとに開発された抗炎症・抗アレルギー薬、抗腫瘍薬などについて講義を行った。

**漢方医薬学** [春学期 (1 単位・薬学科選択)、ユニット責任者: 羽田]

漢方医薬学ではまずC7(3)で学んだことを復習し、次に、漢方理論の基本的な考え方を、傷寒論に基づいて学生ひとりひとりが日常生活のなかで体感できるような具体的な事例を挙げて概説した。また、漢方医学の神髄ともいえる予防医学は、漢方の生理学ともいえる「素問」の理論に基づいており、学生の漢方への興味・理解を深めるために、最も適した教材である。ここで、漢方の考え方を現代にも身近

な理論として捉えなおしてもらい、その上で漢方における病気への対処法を、約50の漢方処方为例にとり処方学に基づいて詳細に解説した。このような講義において、特に漢方の得意分野である女性疾患に関しては、漢方専門医である講師を招き、漢方治療による実際の理解を深めた。また、養生法の1つとしての鍼灸の基礎的な講義と実演も行われた。

## 大学院

### 天然医薬資源学演習Ⅰ [前後期(4単位) 木内・羽田・成川]

天然医薬資源からの生物活性物質の単離・構造決定、無脊椎動物が持つ糖脂質並びに糖タンパク質の糖部の合成などについて、公表されている論文の解説並びに実際の研究過程での問題点の把握と解決策のディスカッションを通して、最新知識の習得並びに問題解決能力の向上を図った。

### 研究概要

以下の3つのテーマについて、研究を実施した。

- 1) 生物活性を有する複合糖質の合成研究：生物界において、細胞表層に存在する複合糖質は、細胞同士の認識、接着、分化、がん化、免疫などの重要な役割を担っており、多くの生命現象に深く関与する分子種であることが明らかになってきた。しかし、これらの研究の着眼点は高等動物に向けられ、下等動物や植物に目を向けた研究は単離構造決定にとどまり、生物機能解明や生物活性解明にまでは至っていない。そこで複合糖質糖鎖の担う生物活性を探求するために、その素材を無脊椎動物中に含有される糖脂質や糖タンパク質糖鎖に求めてきた。特に寄生虫由来の糖鎖は血清診断への応用が期待できる。現在、寄生虫感染の診断には、寄生虫体より得られた素抗原が用いられているが、動物に感染させて抗原を取り出しているために混合物であることから、原料供給や、診断の際に抗原のロット間で調整を必要とするなど、診断薬としての均一性を求めることが難しい。従って、寄生虫の抗原に含まれる糖鎖を化学的に合成し、それらの糖鎖にその寄生虫特異的な抗原性が見出されれば、これら問題点を解消することができると考えられる。我々はこれまでに、北海道の風土病の原因虫である *E. multilocularis* より見出された糖鎖を合成し、患者血清に対する抗原性との相関をELISAにより調べることにより、多包虫症患者に対して素抗原と同等以上の特異性を持つ化合物を見出してきた。また、マンスン住血吸虫より見出された糖脂質の糖鎖についても数多く合成してきた。本年度はエキノコックス属単包条虫由来の糖タンパク質糖鎖や、マンスン住血吸虫由来の糖鎖の合成を行った。一方、海洋生物が生産する化学物質には、陸上生物由来の天然化学物質には見られない、新奇で多彩な化学構造と様々な生理活性の発現が期待されている。このことを背景に、海洋生物の中でも特に海綿やホヤに着目して、これらより見出された糖脂質を合成し、機能解明を目指した。中でもガラクトフラノースを含有する糖脂質は高等動物では見出されておらず、その生物活性に興味を持ち、本年度はガラクトフラノシド誘導体の効率的な合成法を検討した。
- 2) 天然由来生物活性成分の探索：医薬資源としての天然物に焦点をあて、細胞死誘導活性や核内受容体リガンド活性や脂肪細胞分化などを指標にして和漢薬や民間薬などに用いられる各種薬用植物や健康食品素材の成分探索を行い、活性成分の解明およびその構造活性相関について検討を行っている。本年度はスギ科植物ラクウショウ *Taxodium disticum* Rich. から得られたキノンメチド構

造を有するジテルペノイドがヒト前骨髄球性白血病細胞株 HL-60 の細胞死を誘導し、caspase-3 および caspase-8 両方の経路を介してアポトーシスを起こすことを明らかにした。また、タクシャ（沢瀉）から 5 種のプロトスタン型トリテルペンを単離し、その中でも 11-deoxyalisol B が Liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) に対して最も高いリガンド活性が認められることを明らかにした。オウギ（黄耆）から得られた astragaloside IV を加水分解して得られた cycloastragenol が Peroxisome Proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) のリガンド活性を有し、3T3-L1 細胞における脂肪細胞分化を抑制することを明らかにした。さらに、ジンコウ（沈香）から phosphodiesterase (PDE) 阻害活性物質の探索を行い、新規物質を含む 2-(2-phenylethyl)chromone 類 16 種を単離、構造決定を行なった。ゴミシ（五味子）中のメラニン生成阻害物質の探索を行い、7 種のリグナンを単離するとともに、それらを誘導體化することにより構造活性相間に関する知見を得た。

- 3) 生薬の品質評価並びに漢方処方の有効性に関する研究：エビデンスに基づいた医療が求められる中、漢方のエビデンスの確立も求められているが、その基礎としての生薬の品質評価の重要性が再認識されている。本年度は、生薬の品質評価に関する研究の一環として、昨年度に引き続き生薬「牛膝」のサポニン成分について検討を行い、achyranthoside 類並びに sulfachyranthoside 類も含めた 11 種のサポニン成分について LC/MS による定量条件を確立し、抽出温度並びに抽出時間を変えることによるこれらサポニン成分の変化を明らかにした。漢方処方の有効性の解析に関しては、昨年度に引き続き漢方処方「黄連解毒湯」の抗炎症作用に関与する成分を検討した。黄連解毒湯の抗炎症作用に関しては、黄芩のフラボノイドの組合せがプロスタグランジン E<sub>2</sub> の産生を強く抑制することを既に明らかにしているが、これらのフラボノイドの COX-2 に対する直接阻害並びに培養細胞系における COX-2 遺伝子の発現に与える影響を検討し、混合することによって活性の増強が見られた 3 種のフラボノイドは、主として作用する作用点が各々異なっており、それらが累積的に作用して活性を増強していることを明らかにした。また、黄連と黄柏の成分であるベルベリンと黄芩に含まれるフラボン配糖体によって生じる沈殿を溶解させる作用が山梔子に見出されていることから、これに関与する成分を同定するために、沈殿を溶解させる作用の評価法を検討し、HPLC を用いて沈殿溶解活性を評価する方法を確立した。更に、昨年度に引き続き生薬の品質評価の観点から、日本薬局方に規定されている生薬の TLC による確認試験法について、その再現性・妥当性を検証し、改良の必要があるものについて改良法をまとめて日本薬局方原案作成委員会に提案した。また、日本薬局方に収載されている生薬の中で TLC による確認試験が設定されていない品目について、TLC を用いた新たな確認試験法を設定するための研究も継続した。

## 点検・評価

当講座は、薬学教育モデルコアカリキュラムの C7「自然が生み出す薬物」並びにその関連科目の教育を主として担当している。医学部での漢方教育が拡充されつつある中で、漢方の基礎となる生薬を十分理解していることが、チーム医療の担い手となる薬剤師には求められることから、この観点からの教育に努力している。特に、生薬や漢方エキス製剤と合成医薬品との品質に関する考え方の違いを理解することは重要であり、この点に配慮している。また、生薬の品質を考える上では、実際の生薬並びにその基原植物を知ることが重要であることから、生薬学の講義では講義中に生薬標本を回覧するとともに、生薬学実習期間中に重要生薬を実習室に展示して、観察できるようにする等の配慮を行った。更に、浦和の薬用植物園での薬用植物観察を義務づけ、2 年生全員に対して観察会を実施した。ま

た、6年生を対象とする「医薬品天然物化学」並びに「漢方医薬学」では、医療に携わるものとして、4年生までに学んだ生薬・漢方並びに天然物化学の知識を更に拡張できるように配慮した。

当講座の平成26年度の構成員は、教員3名、薬科学専攻後期博士課程院生2名（内社会人1名）、前期修士課程院生3名、薬学専攻博士課程1名、薬学科6年生7名、薬学科5年生6名、薬科学科4年生7名の計29名であり、上述のテーマに沿った精力的な研究並びに教育を行ってきた。大学院生に関しては研究成果の発表を積極的に行うよう指導し、卒論生の一部も学会で発表を行った。学会発表並びに論文の作成に際しては、内容の正確性と伝達性の観点から必要な指導を行っており、今年度は日本生薬学会並びに天然薬物の開発と応用シンポジウムで卒研生並びに大学院生が優秀発表賞を受賞した。また、研究成果の効果的な発表に必要な知識の修得の前提として、基本的な国語力を更に強化するべく指導した。

6年制の完成に伴って講座に所属する学部学生の数が増加し、実験スペースの確保などの問題が出ているが、このような状況に対応したテーマ設定並びに研究環境の整備を図り、教員がそれぞれの得意分野を生かしつつ、教室員全員が協力して研究を推進する体制を確立したいと考えている。薬学科の入学定員を減らして薬科学科の定員を増やしたことにより、薬科学専攻の大学院修士課程の学生が増加しており、実験スペースの確保はさらに重要な課題になってくるものと思われる。学内外との共同研究の拡充により、これらの問題の解決を図るとともに、研究の新たな発展を目指したい。

## 研究業績

### 原著論文(和文)

1. 神本敏弘, 余村かおり, 菊地祐一, 平倉一弘, 牧野文昌, 橋本和則, 西村浩昭, 碓井公利, 袴塚高志, 合田幸広, 川原信夫, 木内文之. TLCによる炙甘草と甘草の化学的識別. 生薬学雑誌 68(2):70-77 (2014)

### 原著論文(英文)

1. Ghoran SH, Saeidnia S, Babaei E, Kiuchi F, Dusek M, Eigner V, Khalaji A, D, Soltani A. Biochemical and biophysical properties of a novel homoisoflavonoid extracted from *Scilla persica* HAUSSKN. *Bioorganic Chemistry* 57(1):51-56 (2014)
2. Hada N, Shimura R, Hakamata K, Kiyohara H, Yamada H, Takeda T, Kiuchi F. Synthesis of model compounds related to linear  $\beta$ -D-(1 $\rightarrow$ 6)-galactosyl side-chains of polysaccharides from *Astragalus mongholicus* Bunge. *Heterocycles* 90(1):563-578 (2014)
3. Kimura K, Itonori S, Kajiwara C, Hada N, Takeda T, Sugita M. Structural elucidation of the neutral glycosphingolipid, mono-, di-, tri- and tetraglycosylceramides from the marine crab *Erimacrus isenbekii*. *Journal of Oleo Science* 63 (3):269-280 (2014).
4. Ohtsuka I, Sadatake Y, Hada N, Higuchi M, Atsumi T, Kakiuchi N. The development of new molecular tools containing a chemically synthesized carbohydrate ligand for the elucidation of carbohydrate roles via photoaffinity labeling: Carbohydrate-protein interactions are affected by the structures of the glycosidic bonds and the reducing-end sugar. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 22:3829-3837 (2014).
5. Narukawa Y, Komori M, Niimura A, Noguchi H, Kiuchi F. Two new diterpenoids from *Leonotis leonurus*

- R. Br. *Journal of Natural Medicines* 69(1):130-134 (2014)
- Kammoto T, Yomura K, Kikuchi Y, Katsuhara T, Nishimura H, Yamamoto T, Morota T, Makino B, Hashimoto K, Hirakura K, Kawahara N, Wakana D, Hakamatsuka T, Kiuchi F. Characteristic Chemical Components of Prepared Glycyrrhiza. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science* 46(3):162-170 (2014)
  - Funakoshi-Tago M, Okamoto K, Izumi R, Tago K, Yanagisawa K, Narukawa Y, Kiuchi F. Anti-inflammatory activity of flavonoids in Nepalese propolis is attributed to inhibition of the IL-33 signaling pathway. *International Immunopharmacology* 25(1):189-198 (2015)

#### 国内学会招待講演

- 木内文之. 生薬の品質評価と活性成分. 日本生薬学会第 61 回年会 福岡, 講演要旨集 p2 (2014/9)

#### 国際学会招待講演

- Kiuchi F. A mixture can do more. The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy Fukuoka Japan, p27 (2014/9)

#### 国内学会発表

- 羽田紀康, 梅田悠奈, 木内文之, 山野公明. ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来糖脂質非還元末端糖鎖部の合成と、ヒト血清に対する抗原性. 第 33 回日本糖質学会年会 名古屋, 講演要旨集 p128 (2014/8)
- 大塚功, 羽田紀康, 金丸美佐紀, 藤井隆成, 渥美聡孝, 垣内信子. *Neurospora crassa* 由来糖脂質 Neurosporaside の合成. 第 33 回日本糖質学会年会, 名古屋, 講演要旨集 p126 (2014/8)
- 金谷貴行, 羽田紀康, 渡邊敏子. ブラインシュリンプ *Artemia franciscana* 由来新規糖脂質の合成研究 (2). 第 33 回日本糖質学会年会, 名古屋, 要旨集 p140 (2014/8)
- 村上大樹, 成川佑次, 木内文之. タクシャ由来核内受容体リガンド活性成分の探索. 日本生薬学会第 61 回年会 福岡, 講演要旨集 p199 (2014/9)
- 川元智愛, 成川佑次, 木内文之. ラクウシヨウ *Taxodium distichum* の成分とその細胞死誘導活性. 日本生薬学会第 61 回年会 福岡, 講演要旨集 p212 (2014/9)
- 増井涼, 清水康晴, 薄井智美, 井上栄二, 古田智衣, 須藤慶一, 堀厚, 成川佑次, 木内文之. 鹿茸 (*Cervus elaphus*) 成分によるヒト乳がん由来細胞株 MCF-7 細胞増殖に対する作用. 日本生薬学会第 61 回年会 福岡, 講演要旨集 p228 (2014/9)
- 藤井史朗, 成川佑次, 木内文之. オウギおよびシソの成分とその脂肪細胞分化抑制活性. 日本生薬学会第 61 回年会 福岡, 講演要旨集 p232 (2014/9)
- 清水智史, 渋谷信彦, 玉木翠, 多胡めぐみ, 成川佑次, 羽田紀康, 田村悦臣, 木内文之. オウゴンのフラボノイドによる抗炎症作用メカニズムの解析. 第 20 回天然薬物の開発と応用シンポジウム 東京, 講演要旨集 p145 (2014/11)
- 大塚功, 羽田紀康, 藤井隆成, 金丸美佐紀, 渥美聡孝, 垣内信子. *Hirsutella rhossiliensis* 由来糖脂質の合成. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 2 p150 (2015/3)
- 河原悠喜, 森本英敬, 清水智史, 星野達郎, 成川佑次, 木内文之. ゴシツサポニンの LC-MS による一斉分析法の改良. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 2 p173 (2015/3)

11. 清水智史, 渋谷信彦, 玉木翠, 多胡めぐみ, 成川佑次, 羽田紀康, 田村悦臣, 木内文之. オウゴンフラボノイドによる抗炎症作用メカニズムの解析2. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 2 p182 (2015/3)
12. 眞塩理帆, 金谷貴行, 羽田紀康, 渡邊敏子. 子囊菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来糖脂質の合成研究. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 2 p215 (2015/3)
13. 北村彩夏, 羽田紀康, 木内文之, 山野公明. エキノコックス *Echinococcus multilocularis* 由来糖脂質のビオチン誘導体の合成研究. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 2 p216 (2015/3)
14. 杉山拓司, 増井涼, 成川佑次, 木内文之. ジンコウ由来ホスホジエステラーゼ阻害物質の探索. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 2 p220 (2015/3)
15. 山内理奈, 小松千紜, 成川佑次, 木内文之. ゴミン *Schisandra chinensis* Baill. 由来メラニン生成抑制活性成分 . 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 2 p220 (2015/3)

#### 解説・雑誌記事等

1. 合田幸広, 木内文之. 生薬の局方収載の現状と課題. レギュラトリーサイエンス学会誌 4(2):155-160 (2014)
2. 木内文之. 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会. 薬剤師研修センターニュース No. 224(1):1 (2014)



# 衛生化学講座

教授：田村 悦臣

准教授：多胡めぐみ

専任講師：清水美貴子

## 担当授業概要

### 学部1年

薬科学概論 [秋学期 (1 コマ・必修)]

衛生化学講座の研究の概要

### 学部2年

C9(2) 生命情報を担う遺伝子 [春学期 (1 単位・必修)]

生命のプログラムである遺伝子を理解するために、核酸の構造、機能および代謝に関する基礎的知識を修得する。特に、DNA、RNA の構造と機能、ゲノムと遺伝子、DNA の複製、転写、翻訳のメカニズム、遺伝子発現の調節について学ぶ。

### 学部3年

C11 健康 [春/秋学期 (2.5 単位・必修)]

ヒトの健康を維持し守るために必要な要項を、化学を中心に据えて学ぶ。C11(1)では「食」に関連した項目として、栄養素の化学、生化学、生理作用、消化・吸収、エネルギー代謝について学び、栄養と疾病の関係についても学ぶ。さらに、食品に含まれる毒性物質（食品汚染物質、自然毒、食品添加物、残留農薬など）の毒性とその安全性の確立法について学ぶ。C11(2)では、食品衛生および公衆衛生学について学び、C11(3)では、公衆衛生に関連した統計学、疫学を学ぶ。

C12 環境 (1) 化学物質の生体への影響 (薬学科) / 毒性物質の化学 (薬科学科) [秋学期 (1 単位・薬学科必修、薬科学科選択)]

薬物を含めた化学物質の代謝、毒性、試験法、関係法規について学ぶ。さらに、放射線の生体影響について学ぶ。

薬学実習Ⅲ・衛生化学実習 [春学期 (2 単位・必修)]

(協力講座；薬学教育研究センター 阿部 芳廣 教授、永井 総子 講師、権田 良子 助教)  
食品成分、食品添加物など衛生化学で学習する試験法、水質、空気などの公衆衛生学で学習する試験法に関する実習を行い、これら試験法の原理を習得する。日常の食品、飲料水、空気などを試料として実習を行い、生活環境をどのように検査するか理解する。

### 学部4年

C12 環境 (1) 化学物質の生体への影響 (薬学科) / 毒性物質の化学 (薬科学科) [春学期 (0.5 単位・薬学科必修、薬科学科選択)]

化学物質の器官毒性と解毒法について学ぶ。さらに、化学物質の検査法、法規制について学ぶ。ま

た、発がんに関与する遺伝子について学ぶ。

**C12 環境 (2)生活環境と健康** [春学期 (1 単位・薬学科必修)]、**環境科学** [春学期 (1 単位・薬科学科選択)]

生態系や生活環境を保全や維持するために、それらに影響を及ぼす自然現象、人為活動を理解し、様々な環境汚染物質などの要因、人体影響、汚染防止、汚染除去などに関する基本的知識と技能を修得し、環境の改善に向かって努力する態度を身につける。

**薬学英语演習 B** [春/秋学期 (1 単位・選択)]

健康科学に関連した文献を読み、説明することにより、科学的英語表現を習得するとともに、最新の情報を収集する。

**卒業研究** [通年 (18 単位 (薬科学科) /21 単位 (薬学科)・必修)]

食品成分 (コーヒー、プロバイオティクスなど) の生活習慣病予防効果の分子メカニズムを解明することを目的として卒業研究を行い、卒業論文としてまとめ発表する。(研究概要参照)

## 大学院

**免疫学・代謝生化学特論** [2 単位] (生化学講座との分担)

衛生化学講座担当分として、主に食品の生活習慣病予防に関係する最近の知見、進歩について概説した。

## 研究概要

### I. コーヒーによる生活習慣病予防効果の分子基盤

肥満、動脈硬化や糖尿病、高血圧などの生活習慣病の予防は、国民の健康にとって大きな課題である。一方、食生活が生活習慣病の発症リスクや予防に大きな影響をあたえることについて、種々の報告がある。近年、コーヒーの習慣的な摂取が、がんや糖尿病をはじめ、様々な生活習慣病を予防効果があるとする疫学的調査研究が多数報告されてきている。そこで、コーヒー成分の生活習慣病予防効果を分子論的に解明することを目的として研究を進めている。

#### ① コーヒーの大腸がん予防効果の分子基盤の解析

コーヒー摂取による発がん予防効果は特に、大腸がんでは顕著である。そこで、ヒト結腸がん Caco-2 細胞を用いて、予防効果の分子機構を解析した。細胞毒性のない低濃度 (<5%) のコーヒーで Caco-2 細胞の増殖は強く抑制された。大腸がんの多くでがん遺伝子 KRAS の変異による活性化が起きているので、Caco-2 細胞の KRAS への効果を見たところ、コーヒー濃度依存的に KRAS 発現が遺伝子、タンパク質レベルで低下していた。この効果は、コーヒーの主成分ではなくコーヒー豆の焙煎により生成する成分による。miRNA array 解析の結果、コーヒーにより KRAS をターゲットとする miR-30c および miR-96 の発現誘導が見られた。KRAS 変異をもつ大腸がん細胞 HCT116 に対してもコーヒーは増殖抑制を示した、KRAS 発現の抑制が見られた。コーヒー成分による KRAS 発現抑制が大腸がん予防効果と相関する可能性が示唆される。

#### ② ヒト乳がん細胞 MCF-7 におけるエストロゲン代謝に対する効果

ヒト乳がん細胞はエストロゲン依存的に増殖するが、最近、コーヒー摂取がタモキシフェンによる乳がん治療効果を増大することを示す疫学研究が報告された。そこで、そのメカニズムを解明するた

め、ヒト乳がん細胞 MCF-7 のエストロゲン代謝に対するコーヒーの効果調べた。コーヒーは MCF-7 細胞の増殖を抑制し、エストロゲン活性化因子 STS 遺伝子発現を強く阻害した。また、エストロゲン受容体 ER $\alpha$ , ER $\beta$  の遺伝子発現量も抑制した。STS および ER $\alpha$  のタンパク量の低下も認められた。さらに、この抑制効果はコーヒーの主成分ではなく、コーヒー豆の焙煎により生成する成分によることが示唆された。以上より、この活性成分が、乳がん治療に効果を示す可能性を示唆する。

### ③コーヒーの抗肥満効果の分子機構の解明

多くの疫学調査により、習慣的なコーヒーの飲用が、肥満や肥満に関連して生じる生活習慣病の発症リスクを低下させる可能性が報告されている。高脂肪摂餌マウスを用いて、コーヒー飲用の効果を検討した結果、コーヒーは体重や脂肪組織量の増加を有意に抑制するだけでなく、血糖値、中性脂肪、総コレステロール値の上昇も顕著に抑制することを明らかにした。また、コーヒー豆抽出液には、肥満の要因である脂肪細胞の分化を抑制する活性があることを見出している。コーヒー豆抽出液は、インスリンシグナル経路を阻害することにより、脂肪細胞分化に重要な転写因子 C/EBP $\beta$  の活性化を抑制することが明らかになった。今後は、抗肥満効果を示すコーヒー豆含有成分を同定し、コーヒー成分による抗肥満効果を分子レベルで解明することをめざして、解析を進める。

### ④コーヒーの認知症予防効果の分子基盤の解明～BDNF を中心にして

コーヒー摂取が、アルツハイマー症やうつ症の予防に効果があることが疫学的研究から示唆されている。脳由来神経栄養因子 BDNF は、神経活動依存的に神経細胞から分泌される因子で、シナプス機能や神経細胞死の抑制効果などの重要な活性を示す。コーヒーの中核疾患予防効果を解明するため、BDNF の機能に対するコーヒーの効果を、ヒト神経芽細胞種 SH-SY5 細胞を用いて調べた。コーヒーの主成分以外に、BDNF の受容体である TrkB の発現を強く抑制する成分があることが判った。また、この効果は焙煎により生成する成分であった。コーヒーは BDNF の神経突起伸長効果を阻害した。以上の結果は、コーヒーの BDNF の神経保護効果を阻害する可能性を示唆する。従って、コーヒーの中核疾患予防効果の作用点は、BDNF 以外と考えられる。

### ⑤コーヒー成分による敗血症に対する症状改善の分子メカニズムの解明

敗血症は、病原体の血中侵入により発症し、死に至る全身性炎症疾患である。敗血症の発症時には、病原体成分である LPS により活性化されたマクロファージにより、炎症性メディエーターが過剰に産生されることが知られている。コーヒー豆抽出液は、LPS による炎症性メディエーター NO や CCL2 の産生を抑制することを見出している。コーヒー豆抽出液は、炎症反応に重要な転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を阻害することを明らかにした。今後は、敗血症モデルマウスを作製し、コーヒー飲用による予防効果を検討すると共に、炎症性メディエーターの産生抑制作用を示すコーヒー成分の同定および分子機構の解明をめざす。

## II. 生活習慣病の予防・治療におけるプロバイオティクスの臨床的有用性の評価

近年、医療費負担の増加などを背景に、乳酸菌食品などのプロバイオティクスと生活習慣病の予防・改善効果との関係が注目を集めているが、その有用性については様々な研究レベルの情報が飛び交っている。また、併用する医薬品との相互作用に関する報告もない。私達は、これまでに、乳酸菌が産生する物質によって、消化管での薬物代謝酵素や薬物輸送担体の遺伝子発現や機能が変化し、医薬品の体内動態が変化する事を Caco-2 細胞および動物実験で明らかにしている。本年度は、市販菌種を含む複数のプロバイオティクスが、BCRP 遺伝子のプロモーター領域への NF- $\kappa$ B および ER $\beta$  の結合

量を増加させることで、BCRP の転写活性化を行っていることを明らかにした。

### Ⅲ. 学術論文評価および統計解析を用いた機能性食品の有効性・安全性の評価

イソフラボンは女性ホルモンと構造が類似しており、乳がん予防効果が期待されているが、科学的根拠に関する情報は乏しい。本年度は、現在までに報告された臨床論文を収集・整理し、乳がんに対するイソフラボン摂取の有用性をシステマティックレビューにより評価した。過去の報告論文は対象者背景、イソフラボン摂取量等を含めて様々であり、本研究では、乳がんに対するイソフラボン摂取の有用性の有無に関する結論を導くには至らなかった。今後、今回抽出された研究上の課題を含めた疫学研究の実施による更なる検討を行う予定である。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

衛生薬学関連講座として、薬学教育研究センターの協力のもと、衛生化学関連の講義・実習を分担して担当している。今後、薬学における予防衛生、食品衛生、環境衛生の重要性はますます増大するものと予想され、衛生薬学関連の教育体制の強化が望まれるが、現状では十分ではない。特に、環境系教員の充足が望まれる。

### II. 研究について

コーヒーやプロバイオティクス等の食品成分による生活習慣病予防効果の分子基盤について、独自の視点から研究を推進し、新しい知見が得られており、外部資金の導入も継続しており、今後の展開が期待される。コーヒーの生活習慣病の予防効果に関する研究は、生活習慣病の新たな予防薬・治療薬の創生に繋がることが期待される研究であり、今後、増々、重要になってくるテーマと考えている。また、食品成分と消化管における代謝との相互作用に関連したテーマは、機能性食品の安全性を評価する上で重要であり、興味深い知見も得られており、さらに発展させていきたい。さらに、JAK2 を介するシグナル伝達系の発がんや炎症への関与について、新しい知見が得られ、創薬に向けた発展が期待できる。

## 研究業績

原著論文（英語）

1. Fuyuko Koibuchi, Natsumi Ritoh, Ryohei Aoyagi, Megumi Funakoshi-Tago and Hiroomi Tamura. Dexamethasone suppresses neurosteroid biosynthesis via downregulation of steroidogenic enzyme gene expression in human glioma GI-1 cells. *Biol Pharm Bull*, 37(7), 1241-1247 (2014)
2. Ryohei Aoyagi, Megumi Funakoshi-Tago, Yosuke Fujiwara and Hiroomi Tamura. Coffee inhibits adipocyte differentiation via inactivation of PPAR $\gamma$ . *Biol Pharm Bull*, 37(11), 1820-1825 (2014)
3. Megumi Funakoshi-Tago, Masaki Tsukada, Toshiro Watanabe, Yuka Mameda, Kenji Tago K, Tomoyuki Ohe, Shigeo Nakamura, Tadahiko Mashino, Tadashi Kasahara.

Effect of chemical modification on the ability of pyrrolidinium fullerene to induce apoptosis of cells transformed by JAK2 V617F mutant.

Int Immunopharmacol, 20(1), 258-263 (2014)

4. Mikiko Shimizu, Masayuki Hashiguchi, Tsuyoshi Shiga, Koichi Nakamura, Hiro-omi Tamura, Mayumi Mochizuki, Quantitation of pilsicainide in microscale samples of human biological fluids using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. B, 985, 172-179 (2015).

#### 国内学会発表

1. 牧 千洋, 青柳 良平, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. マウス脂肪前駆細胞 3T3-L1 の脂肪細胞分化に対するコーヒーの影響. 第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014. 10. 4 昭和薬大
2. 石原 由麻, 酒井 亜美, 多胡 めぐみ, 古旗 賢二, 田村 悦臣. 炎症性メディエーター産生に及ぼすコーヒーの影響. 第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014. 10. 4 昭和薬大
3. 上田 史仁, 飯塚 啓人, 成川 佑次, 木内 文之, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. ケカニア *Leonotis nepetaefolia* 含有ジテルペノイドの LPS シグナル経路に及ぼす影響. 第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014. 10. 4 昭和薬大
4. 山下 亮, 宮崎 翔太, 多胡 めぐみ, 多胡 憲治, 柳澤 健, 田村 悦臣. 脂肪細胞分化における低分子量 GTP 結合タンパク質  $\kappa$ B-Ras2 の役割. 第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014. 10. 4 昭和薬大
5. 中山 拓哉, 辻山 真, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. ヒト結腸がん由来 Caco-2 細胞の細胞増殖能に対するコーヒーの影響. 第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014. 10. 4 昭和薬大
6. 垣尾 翔大, 高橋 克徳, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. SH-SY5Y 細胞において、コーヒーが脳由来神経栄養因子 BDNF の働きに及ぼす影響. 第 87 回日本生化学会大会、2014. 10. 18 京都
7. 牧 千洋, 青柳 良平, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. マウス脂肪前駆細胞 3T3-L1 の分化初期段階における一過性細胞増殖へのコーヒーの影響. 第 87 回日本生化学会大会、2014. 10. 18 京都
8. 野間 瞭太, 多胡 めぐみ, 多胡 憲治, 柳澤 健, 田村 悦臣. 脂肪細胞分化における RNA helicase DDX5 の役割. 第 87 回日本生化学会大会、2014. 10. 18 京都
9. 上田 史仁, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. 慢性骨髄増殖性腫瘍由来 JAK2V617F 変異体による Epo 受容体のリン酸化の機能解析. 第 37 回日本分子生物学会年会、2014. 11. 25
10. 宮崎 将太, 山下 亮, 多胡 めぐみ, 多胡 憲治, 柳澤 健, 田村 悦臣. 脂肪細胞分化における低分子量 GTP 結合タンパク質  $\kappa$ B-Ras の役割. 第 37 回日本分子生物学会年会、2014. 11. 25
11. 清水 美貴子, 橋口 正行, 田村 悦臣, 望月 眞弓. 間接比較法を用いた *St. john's Wort* の抗うつ効果の有用性の検討. 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、2014. 12. 4 愛媛
12. 上田 史仁, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. JAK2 変異体による細胞増殖に重要な EpoR のリン酸化チロシン残基の同定. 日本薬学会第 134 年会、2015. 3. 26
13. 野中 勇佑, 石原 由麻, 多胡 めぐみ, 古旗 賢二, 田村 悦臣. コーヒー豆抽出液による LPS シグナル伝達経路抑制機構の解析. 日本薬学会第 134 年会、2015. 3. 26 神戸
14. 中山 拓哉, 辻山 真, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. ヒト結腸がん由来 Caco-2 細胞の K-ras 発現に対するコーヒーの影響. 日本薬学会第 134 年会、2015. 3. 27 神戸
15. 清水 智史, 渋谷 信彦, 玉木 翠, 多胡 めぐみ, 成川 佑次, 羽田 紀康, 田村 悦臣, 木内 文

- 之. オウゴンのフラボノイドによる抗炎症作用メカニズムの解析. 日本薬学会第 134 年会、2015. 3. 27 神戸
16. 武田 峰佳, 露崎 英子, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. ヒト乳がん由来 MCF-7 細胞におけるエストロゲン代謝に対するコーヒー豆抽出液の影響. 日本薬学会第 134 年会、2015. 3. 27 神戸
17. 清水 美貴子, 森重 ちひろ, 清水 駿, 橋口 正行, 田村 悦臣. システムティックレビューによるイソフラボン摂取と乳がん発症リスクとの関連性の検討. 日本薬学会第 135 年会、2015. 3. 28 神戸

#### 著書

Hiroomi Tamura, Effects of Coffee on Estrogen Sulfation in Human Colon Carcinoma Caco-2 Cells. *Coffee in Health and Disease Prevention* (Preedy V., ed.), Chapter 61, Academic Press, Oxford, pp. 545-552 (2014)

#### 受賞

第 11 回 (2014 年) 柿内三郎記念奨励研究賞受賞 (多胡 めぐみ) 『定量的リン酸化プロテオミクスによる慢性骨髄増殖性腫瘍の発症機構の解析』

# 分子機能生理学講座

教授：竹鼻 眞

准教授：岡 美佳子

助教：中澤 洋介

## 担当授業概要

### 学部1年

C8 生命体の成り立ち (1)ヒトの成り立ち [秋学期 (1単位・必修)]

人体の基本構造を理解するために各器官の構造と機能に関する基本的知識について、講義を行った。

C8 生命体の成り立ち (2)生命体の基本単位としての細胞 [秋学期 (1単位・必修)]

細胞内の構造と細胞内での生命活動を理解するために、講義を行った。

生物学演習Ⅰ [秋学期 (1単位・自由)] 竹鼻・岡

C8(1),C8(2)の補完教育を行った。

薬科学概論 [春/秋学期 (2単位・必修)] 竹鼻・岡、金澤教授他と分担

薬科学科の1年生を対象として、講座で行っている研究について2回講義を行った。

B(2) 早期体験学習 (大学) [春学期 (1単位・必修)] 竹鼻・岡・中澤、金澤教授他と分担

薬科学科の1年生を対象として、細胞生物・生化学系実験と講義を2回行った。

### 学部2年

C8 生命体の成り立ち (1)ヒトの成り立ち [春学期 (1単位・必修)]

人体の基本構造を理解するために各器官の構造と機能に関する基本的知識について、講義を行った。

C8 生命体の成り立ち (2)生命体の基本単位としての細胞 [春学期 (1単位・必修)]

細胞内の構造と細胞内での生命活動を理解するために、講義を行った。

C9 生命をミクロに理解する (6) 遺伝子を操作する [秋学期 (1単位・必修)] 中澤、片山講師他と分担

データベースの種類と利用法についてPC室で講義、指導した。

生物学演習Ⅱ [春学期 (1単位・自由)] 竹鼻・岡

C8(1), C8(2)の補完教育を行った。

薬学実習ⅡB [春学期 1単位・必修] 竹鼻・岡・中澤、鈴木准教授他と分担

2年生を対象に基礎生物学・組織学の基礎実習を行った。

### 学部3年

生化学系アドバンスド実習 [秋学期 (0.5単位・薬科学科必修)] 岡・中澤、長谷教授らと分担

PCRや逆転写を実際に体験させ、アガロース電気泳動で確認後、考察させた。

### 学部4年

C14 薬物治療 (4) 疾患と薬物治療 (精神疾患等) [春学期 (1単位・必修)] 竹鼻、斉藤義正准教授

他と分担

眼疾患の病態生理と適切な治療薬について講義を行った。

薬学英語演習 H [通年 (2 単位・選択)] 竹鼻・岡・中澤と分担

本研究室に配属された 4 年生を対象に論文輪読会を行った。

## 学部 5・6 年

生命科学の基礎 [春学期 (1 単位・選択)] 岡、横田専任講師他と分担

6 年生を対象に生命科学の基礎を振り返り、基礎学力を定着させるため、講義を行った。

薬学英語演習 H [通年 (2 単位・選択)] 竹鼻・岡・中澤と分担

本研究室に配属された 5 年生および 6 年生を対象に論文輪読会を行った。

## その他

東海大学付属高輪台高校 「女性研究者との交流会」 講師 (岡)

## 研究概要

### 水晶体透明性維持機構の解明と混濁抑制

水晶体は、非常に分化した水晶体線維細胞の集団で、インタージグレーション構造や、発達したギャップジャンクションなど特殊な構造を持つ。さらに水晶体は、γクリスタリン、フィレンシン、ファキニン、アクアポリン 0 (AQP0; 別名 MIP26) 等の水晶体特有タンパク質が存在し、また、グルタチオンやアスコルビン酸などの還元物質を豊富に含んでいる。これらすべてが正常に機能して初めて水晶体は透明性を維持できる。本講座では水晶体の細胞特性を明らかにし、機能を解析する事で水晶体透明性維持機構の解明と抗白内障薬の探索を目指して研究を行っている。

### 体性幹細胞による水晶体の再生

現在、失明原因の高位に位置している白内障においては、その治療法が外科的手術によって眼内レンズを移植することが主流であり、事実、視力の回復に多大な恩恵をもたらしている。しかし、単焦点である不便さや、移植後再び濁りを生じ、後発白内障といわれる状況になり、再度視力低下に陥る患者も実際には相当数に上がっている。この原因には様々な要因が考えられるが、一つは人工水晶体が合成高分子で作られた異物であることが挙げられる。眼内に移植する眼内レンズ (人工水晶体) は人工臓器であり、生体材料で作成が可能であれば望ましい。本研究はこの観点に立ち、水晶体上皮細胞または周辺眼組織からの水晶体再生を実現させ、生体材料による人工水晶体実用化の基礎を築く事を目的としている。

当講座ではすでに、水晶体上皮細胞から体性幹細胞を豊富に含む SP (Side Population) 細胞の単離に成功し、SP 細胞は水晶体上皮細胞のなかで、増殖帯付近に多く位置している事を報告した (Oka et al., *Mol Vis.*, 2010)。SP 細胞とは幹細胞能に富み、ヘキスト 33342 の 2 種の蛍光すなわちヘキストレッド、ヘキストブルー両者共に最も暗く染色される細胞群である。

本年度は、SP 細胞を培養し、幹細胞の性質を保ったまま細胞が増殖する条件検討を行った。また、水晶体上皮細胞を培養し SP 細胞へ分化させる因子を探索し、さらに、増殖した SP 細胞を分化誘導し、

線維細胞へと分化を起こさせる条件を検討した。その結果 ICAM-1 を添加した細胞群において、幹細胞マーカー、水晶体上皮細胞マーカーおよび、線維細胞マーカーいずれにおいても有意に減少していたことから、水晶体以外の細胞に分化し、水晶体上皮細胞に対して無秩序な分化を誘導している可能性が推測された。VCAM-1 あるいは、jagged-2 を添加した細胞群において、幹細胞マーカーの有意な増加が認められ、水晶体上皮細胞は幹細胞能を維持したまま増殖することが示唆された。

### 水晶体線維細胞タンパク質の相互作用

当講座では、これまでに水晶体特異的中間径フィラメントであるフィレンシンに着目してきた。フィレンシンは 94kDa のタンパク質であり、正常水晶体中でも 50kDa、38kDa へと分解を受ける。水晶体線維細胞皮質中でフィレンシンは膜の裏打ちとして存在するため、膜タンパク質との相互作用が示唆され、フィレンシンと結合するタンパク質を探索した。その結果、水晶体特異的膜タンパク質であり、水チャネルとして知られるアクアポリン 0 (AQP0; 別名 MIP26) との相互作用しており、その結合は、フィレンシンのテール領域と AQP0 の C 末端領域で行われていることが明らかとなり、報告してきた (Nakazawa et al., *Mol Vis.*, 2011)。

このフィレンシンとの相互作用は、AQP0 の機能を制御する可能性が推測された。そこで、L 細胞に AQP0 を恒常的に発現させた培養細胞に、フィレンシンのヘッド領域あるいは、テール領域変異体を一過性に発現させた。その結果、AQP0 のもつアスコルビン酸透過能は、フィレンシンのテール領域を発現させると有意に抑制することが明らかとなり、第 40 回水晶体研究会で報告した。

### 水晶体アスコルビン酸濃度の変動とその発生機序

水晶体は常に紫外線に暴露される状態にあり、活性酸素種が発生しやすい環境にある。そのため水晶体内には、グルタチオンやアスコルビン酸といった抗酸化物質が非常に高濃度に含まれており、また、グルタチオンの酸化還元酵素系やアスコルビン酸フリーラジカル還元酵素といった還元酵素も多く存在しているため、常に還元状態を保っている。しかし、糖尿病を発症すると水晶体アスコルビン酸濃度が低下し、また毎日のアスコルビン酸摂取が糖尿病白内障を抑制する可能性をすでに報告している (Nakazawa et al., *Biomed Pharmacother.*, 2011)。さらに、L 細胞や卵母細胞を利用し、AQP0 を発現させアスコルビン酸の透過能を検討した。その結果、AQP0 は細胞内に時間依存のおよび、濃度依存的にアスコルビン酸を取り込むことが明らかとなり報告した (Nakazawa et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, 2011)。

AQP0 はチャネルとしての機能だけではなく、細胞接着能を持つことが示唆されており、水晶体線維細胞間の物質の輸送をする可能性が推測されている。本年度は、この AQP0 が細胞間輸送能をもつか否かを明らかにすることを目的とした。ベクターコントロールの L 細胞あるいは、他のファミリーである AQP1 を発現させた L 細胞では細胞接着能は認められなかったが、AQP0 を発現させた細胞のみ、プラーク上の接着が認められ上層細胞数の増加が確認された。さらに下層細胞から上層細胞へのアスコルビン酸の細胞間輸送が認められた。上述したように、AQP0 はフィレンシンのテール領域によって、その機能が制御されている。しかし、AQP0 の接着能はフィレンシンのテール領域との相互作用に関与せず、どの変異体を導入してもその接着能に変化は認められなかった。これらの内容は第 40 回水晶体研究会で発表した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

細胞生物学、機能形態学の講義を行った。入学試験に生物がないため、高校で履修してきた学生としてこなかった学生で知識の差が大きいことが感じられた。

### II. 研究について

平成 25 年度の当講座の構成員は教員 3 名、研究員 2 名、前期博士課程学生 1 名、卒論生 19 名の計 25 名であり、上述の研究テーマに沿って、水晶体透明性維持機構の解明と混濁抑制方法の検索について研究を行った。

日本白内障学会監事として活動を行った（竹鼻）。

日本白内障学会理事として活動を行った（岡）

日本白内障学会編集委員として活動を行った（中澤）。

第 53 回白内障学会総会プログラム委員として活動を行った（中澤）。

### III. その他

入試 PEN 副委員長として、入試業務が潤滑に行えるよう取りまとめを行った（竹鼻）。

## 研究実績

### （論文）

1. フィレンシンによるアクアポリン 0(AQP0)の機能解析.pp.28-29, 日本白内障学会誌, 中澤洋介(2014/6)
2. 水晶体のアクアポリン 0 の役割および機能に関する研究 pp.9-13, 日本白内障学会誌, 中澤 洋介(2015/6)
3. Lifespan of mRNA in the Lens. Mikako Oka, Kazuhiro Umezawa, Yoko Nakajima, Yosuke Nakazawa, Makoto Takehana. pp.50-62, Journal of the Japanese Society for Cataract Research(2015/6)
4. Hesperetin prevents selenite-induced cataract in rats, Yosuke Nakazawa, Mikako Oka, Masayasu Bando, Makoto Takehana pp.804-810, Molecular Vision(2015/7)
5. Establishment of a recessive mutant small-eye rat with lens involution and retinal detachment associated with partial deletion and rearrangement of the Cryba1 gene pp.293-305, Biochemical Journal, Yosuke Nakazawa(2015/10)

### （学会発表）

1. アクアポリン 0(AQP0)の細胞間接着分子としての働き, 第 53 回日本白内障学会総会, 中澤 洋介、岡 美佳子、竹鼻 眞(2014/9)
2. 水晶体のアクアポリン 0 の役割および機能に関する新しい知見, 第 53 回日本白内障学会総会, 中澤 洋介(2014/9)
3. レーザー虹彩切開術による角膜内皮細胞 DNA の障害, 第 119 回日本眼科学会総会, 庄子英一、奥みずほ、中澤洋介、岡美佳子、竹鼻眞(2015/4)
4. 水晶体線維細胞分化誘導の試み, 第 67 回日本細胞生物学会大会, 岡美佳子、射場智大、中澤洋介、

竹鼻眞 (2015/6)

5. ヒト脂肪由来幹細胞の水晶体細胞への分化誘導の試み, 第 54 回日本白内障学会総会, 中澤 洋介 (2015/9)
6. アクアポリン 0 (AQP0) の細胞間接着に關与するアミノ酸の確定。 , 第 54 回日本白内障学会総会, 中澤 洋介 (2015/9)
7. 水晶体線維細胞の分化過程におけるクリスタリンの変化, 講演要旨集 p28, 第 40 回水晶体研究会, ○梅澤 和寛, 中澤 洋介, 岡 美佳子, 竹鼻 眞 (2014/1)
8. 水晶体中の RNA の分解. 講演要旨集 p29, 第 40 回水晶体研究会, ○岡 美佳子, 梅澤 和寛, 中澤 洋介, 竹鼻 眞 (2014/1)
9. 水晶体幹細胞 -応用の道は遠い, 講演要旨集 p22, 第 40 回水晶体研究会, ○岡 美佳子.



# 薬理学講座

教授：三澤日出巳  
准教授：奥田 隆志  
専任講師：森脇 康博

## 担当授業概要

### 学部3年

#### C13 薬の効くプロセス (1) 薬の作用と生体内運命 (ユニット責任者分)

薬理学の基本概念と情報伝達、末梢神経系作用薬に関して、12 コマの講義を行った。

#### C13 薬の効くプロセス (2) 薬の効き方 I (ユニット責任者分)

循環器系作用薬、呼吸器系作用薬などの各種薬物の薬理作用、臨床応用、副作用についての系統講義を12 コマ行った。

#### C13 薬の効くプロセス (3) 薬の効き方 II (ユニット責任者分)

神経系作用薬、内分泌・代謝系作用薬など各種薬物の薬理作用、臨床応用、副作用についての系統講義を12 コマ行った。

#### 薬学実習ⅢD (薬理学) (ユニット責任者分)

薬理学実験の倫理的な進め方、基本的技術と態度を習得するための学習を指導した。

## 研究概要

「生体機能コントロールにおけるアセチルコリン (ACh) の役割」を基本テーマとして、1. 「コリン作動性神経の機能および病態に関する研究」および2. 「神経変性疾患の病態解明に基づく治療法の開発」を行っている。

### 1. 小房型神経伝達物質トランスポーターのエンドサイトーシス機構

小房型神経伝達物質トランスポーターは神経伝達物質をシナプス小胞に充填する役割を担うが、トランスポーターがシナプス小胞に局在するためには形質膜からのエンドサイトーシスを経由してリサイクリングされることが重要である。一般にクラスリン系エンドサイトーシスでは、膜タンパク質は自身の細胞質側領域に存在するチロシンモチーフ (YXX $\Phi$ ,  $\Phi$ :疎水性アミノ酸) やジロイシンモチーフ ((D/E)XXXL(LIM)) などの短いシグナル配列を介してアダプタータンパク質に捕捉され、クラスリン被覆小胞へ取り込まれて細胞内に移行する。我々は、G タンパク質共役型受容体の一つであるムスカリン性アセチルコリン受容体 M2 サブタイプをレポーター分子とする新しいエンドサイトーシス・シグナル配列探索系を構築し、シグナル配列が未知である小胞 GABA トランスポーターVGAT をモデルとしてその細胞質側領域に存在すると予想されるシグナル配列の探索を行ってきた。VGAT は細胞質側の N 末端、および小胞内腔側の C 末端をもつ 9 回膜貫通型タンパク質で、抑制性ニューロンのシナプス小胞に特異的に局在して GABA やグリシンを小胞内に充填する役割を担う。これまでの探索で VGAT の N 末端領域内に FXXXDXL という新しいタイプのクラスリン依存性エンドサイトーシス・シグナル配列が存在することを既に見出している。

さらに我々は、興奮性シナプス伝達に重要である小胞グルタミン酸トランスポーターVGLUT1 のエンドサイトーシス・シグナル配列のスクリーニングを行った。VGLUT1 は12回膜貫通型タンパク質で、N末端・C末端を含めて7つの細胞質側領域が存在する。M2受容体をレポーター分子としてVGLUT1のエンドサイトーシスに必須な細胞質側領域をスクリーニングしたところ第3細胞質側領域とC末端領域の両者がダイナミン依存的エンドサイトーシス活性を示すことを見出した。各領域のアラニンスキャンニングの結果、第3細胞質側領域のL284、M285、C末端領域のF510、D514、L516が重要であった。VGLUT1の各種変異体をHEK293細胞に発現させて細胞表面発現量を解析した結果、F510、D514、L516のFDL配列がVGLUT1のエンドサイトーシスに主要な役割を果たすことが分かった。このシグナル配列は、先行研究のスクリーニングで見出されていた小胞GABAトランスポーターVGATのシグナル配列候補と全く同一(FXXXDXL)であったため、VGLUT1・VGAT両者のシグナル配列の機能解析を行った。VGLUT1のC末端領域、VGATのN末端領域をそれぞれHisタグあるいはGST融合タンパク質として大腸菌で大量発現・精製した。これらを用いてラット脳可溶画分のプルダウンアッセイを行った結果、クラスリン系アダプタータンパク質AP2と相互作用する事が分かった。AP2は $\alpha$ 、 $\beta$ 2、 $\mu$ 2、 $\sigma$ 2からなるヘテロ四量体であるが、バキュロウイルス-昆虫細胞発現系によるAP2各サブユニットの組換えタンパク質との相互作用を解析した結果、VGLUT1・VGATは $\alpha/\sigma$ 2複合体と特異的に結合することを見出した。また、VGLUT1・VGATのシグナル配列変異体をラット海馬初代培養神経細胞に発現させ、抗体染色により細胞内局在を解析したところ、いずれもシナプスの形質膜に局在しており、これらのシグナル配列はVGLUT1・VGATのシナプスにおけるエンドサイトーシスに重要であることが分かった。

本研究により、新しいタイプのエンドサイトーシス・シグナル配列(FXXXDXL)が同定された。中枢のシナプス伝達における主要な小胞型神経伝達物質トランスポーターVGLUT1・VGATの両者が共にこのシグナル配列を介してエンドサイトーシスされ、シナプス小胞に局在することが明らかとなった。VGLUT1とVGATは互いに相同性はなく構造的にも異なるタンパク質でありながら、共通のシグナル配列を進化的に獲得したと考えられる。このシグナル配列が他の膜タンパク質のエンドサイトーシスでも用いられているかは不明であるが、より普遍的なシグナル配列である可能性がある。

## 2. 内在性神経毒類似タンパク質によるニコチン受容体の機能調節

近年、ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)の機能が様々な内在性タンパク質により修飾されていることが明らかとなりつつある。その中でも、直接的にnAChRの機能を修飾する分子としてLy6/neurotoxin super family(Ly6SF)分子が知られている。Ly6SF分子は、ヘビ神経毒 $\alpha$ -ブングロトキシンと立体構造の上で高い相同性を示すタンパク質であり、GPIアンカー型膜結合タンパク質あるいは分泌型タンパク質として存在する。

Ly6SF分子のうち、分泌型タンパク質として最初に同定されたSLURP-1は、 $\alpha$ 7 nAChRに対してポジティブ・アロステリック・モジュレーター(PAM)として作用することが報告されている。我々は、SLURP-1の抗体を作製してラットおよびマウス組織での発現部位の検討を行ったところ、一次知覚神経、皮膚、肺、網膜、角膜などで強い発現を認めた。SLURP-1は皮膚の慢性的な炎症や角化の進行により、紅斑や鱗屑の形成を特徴とする遺伝性角化症であるMal de Meleda病(MDM病)の原因遺伝子としても同定されている。最近、SLURP-1欠損マウスがMDM病と同様の病態を引き起こすことが報告され、SLURP-1が皮膚の恒常性を維持する上で必要不可欠な分子であることが示されている。しかしなが

ら、SLURP-1 の尋常性乾癬などのヒトの主要皮膚疾患への関与についての報告は無い。そこで我々は、SLURP-1 の皮膚疾患への関与について解析を行った。

尋常性乾癬モデルマウスや正常ヒト表皮角化細胞（NHEK 細胞）を用いて、病態下や各種リガンド刺激に伴う SLURP-1 の発現変動を検討したところ、SLURP-1 は mRNA およびタンパク質レベルにおいて有意な発現増加が確認された。SLURP-1 の発現制御機構を解析する目的で、NHEK 細胞を各種炎症性サイトカインで刺激し、SLURP-1 の発現変動を検討したところ、IL-22 のみが NHEK 細胞の SLURP-1 発現を有意に増加させた。一方で、IL-22 は JAK-STAT 経路を介し ERK1/2 や JNK を活性化することが報告されている。そこで NHEK 細胞を IL-22 と共に Stat3 阻害剤、Stat5 阻害剤、或いは MAPKK 阻害剤の共存下で刺激を行った結果、Stat3 阻害剤でのみ SLURP-1 の発現誘導に対する抑制が見られた。また、同様な結果は Stat3 siRNA によるノックダウン実験によっても確認された。

IL-22 はケラチノサイトの増殖や上皮の肥厚を制御するだけでなく、Defensin や S100A などの抗菌タンパク質の産生を誘導することが報告されている。そこで、SLURP-1 の抗菌活性を黄色ブドウ球菌と大腸菌を用いて検討したところ、SLURP-1 は黄色ブドウ球菌の増殖のみを有意に抑制した。

以上より、SLURP-1 は乾癬モデルマウスの病態進行に伴い発現誘導されることが判明した。また、乾癬の病変部位ならびに血清での発現上昇が確認されている炎症性サイトカイン IL-22 が SLURP-1 発現誘導のキー因子であることを突き止めた。さらに、SLURP-1 は、炎症性皮膚疾患の病態形成に関与する黄色ブドウ球菌に対して抗菌活性を有することを見出した。SLURP-1 は、皮膚の恒常性維持や病態に重要な因子として機能するとともに、抗菌活性を介して皮膚疾患の病態修飾因子として働くことから、創薬ターゲットとしての可能性が考えられる。

## 自己点検・評価

研究活動を講座運営上の最重要課題と位置づけ、意欲の高い学生とともに、学問的重要課題に真正面から向き合い、果敢に突破するブレイクスルーを目指している。指導は厳しい中にも和やかな態度でおこなう様に意を配っているが、学生と教員との意思疎通に問題が見られるケースもある。この点では、最近の学生の性質・気質に合わせた新たな教授法およびコミュニケーション方法を工夫することにより、学生のモチベーションの向上と相互理解を図っている。また、薬学科と薬科学科のそれぞれの学生の研究指導では、両学科の学生に要求される資質を考慮して指導体制を模索しているところであるが、この点は更に工夫が必要であると感じている。

薬理学講座は、従来からの研究を着実に発展させるとともに、新たな研究課題に積極的に挑戦して、独創的な成果を世界に発信する志の高い集団を目指している。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Watanabe, S., Ageta-Ishihara, N., Nagatsu, S., Takao, K., Komine, O., Endo, F., Miyakawa, T., Misawa, H., Takahashi, R., Kinoshita, M. and Yamanaka, K. SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70i chaperone system. *Mol. Brain*, 7: 62 (2014/08)

## 国内学会発表

1. 森脇康博, 三澤日出巳., 内在性神経毒類似タンパク質によるニコチン受容体の機能調節. 喫煙科学研究財団第 29 回研究発表会, 東京, 2014/07/15
2. 大西晃輔, 森崎祐太, 和田百代, 森脇康博, 山中宏二, 三澤日出巳. オステオポンチンはグリア細胞の活性化を促進し, 筋萎縮性側索硬化症の病態形成に関与する. 生体機能と創薬シンポジウム 2014, 大阪市, 2014/08/28
3. 森脇康博, 久保那月, 杉野太郎, 三澤日出巳. ニコチン受容体の新たな内在性修飾蛋白質候補の同定と発現解析. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜市, 2014/09
4. 森崎祐太, 坪田充司, 森脇康博, 奥田隆志, 山中宏二, 三澤日出巳. オステオポンチンはマウス脊髄におけるアルファ運動ニューロンサブタイプの新規マーカーである. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜市, 2014/09
5. 小峯 起, 山下博史, 藤森典子, 森脇康博, 三澤日出巳, 山中宏二. 筋萎縮性側索硬化症における浸潤免疫細胞の機能解明. 第 37 回日本神経科学大会, 横浜市, 2014/09
6. 森崎祐太, 坪田充司, 森脇康博, 山中宏二, 三澤日出巳. 筋萎縮性側索硬化症における運動ニューロン変性とオステオポンチンおよびマトリックスメタロプロテアーゼ-9 の関連の検討. 第 131 回日本薬理学会関東部会, 横浜市, 2014/10
7. 大野祐歩, 森脇康博, 石井智裕, 高村侑希, 三澤日出巳. CMT 病 1C 型原因遺伝子 SIMPLE の変異はトランスゴルジネットワークでの輸送異常を引き起こす. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋市, 2015/03
8. 石井智裕, 秋山けい子, 河上 江美子, 柳澤比呂子, 三五一憲, 岡戸晴生, 三輪昭子, 三宅弘一, 加藤茂樹, 小林和人, 三澤日出巳, 渡部和彦. 組換えアデノ随伴ウイルス、レンチウイルスの軸索内逆行輸送による成体マウス運動ニューロンへの ALS 関連遺伝子導入. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋市, 2015/03

# 分析科学講座

教授：水島 徹  
助教：星野 竜也  
助教：田中 健一郎  
助教（特任）：浅野 帝太、石原 知明

## 担当授業概要

### 学部1年

C2(1) 化学平衡 [春学期 1単位 ユニット責任者：水島] 水島、星野、田中

分析化学の基礎、特に薬学における分析化学の重要性について理解させた。また全ての化学反応の基礎となる化学平衡の概念について説明した。

C2(2) 化学物質の検出と定量 [秋学期 1単位 ユニット責任者：水島] 水島、星野、田中

様々な定量に用いられる光学分析法の基本原理について、紫外可視分光光度法と Lambert-Beer の法則、蛍光光度法と Storks の原理、およびその応用について概説した。

また、代表的な分離分析法の一つであるクロマトグラフィーの基本原理や各種分離モード、クロマトグラム解析法について講義を行った。また、高速液体クロマトグラフィーおよびガスクロマトグラフィーに用いられる検出器についても、併せて概説した。

### 学部2年

薬学実習ⅡA（化学・物理） [春学期 2単位] 水島・星野、田中

イオン交換クロマトグラフィーによる分離分析、pH と緩衝作用、吸光分析とその基礎となる分光現象、分配平衡など、物理化学的な内容を含む定性・定量分析と分離分析を中心に、他講座の多くのスタッフの協力を得て実施した。

なお、本実習は薬学部に入学期後、初めての実習であるため、実習前後の講義とフィードバックを丁寧に行った。

### 学部3年

C2(3) 分析技術の臨床応用 [春学期 1単位 ユニット責任者：水島] 水島 臨床における分析化学の重要性に関して、具体例を挙げながら概説した。

### 学部4-6年

薬科学英語演習 P [春/秋学期 1単位] 水島

卒論研究に関する英語文献を輪読し、その内容についてスライドにまとめて発表し、ツールとしての英語に慣れるトレーニングを行った。

### 学部5-6年

## 薬学英語演習 P[春／秋学期 2単位] 水島

卒論研究に関する英語文献を輪読し、その内容についてスライドにまとめて発表し、ツールとしての英語に慣れるトレーニングを行った。

## 卒業研究 AB [通年 23 単位] 水島、星野、田中

それぞれのテーマに関する卒業研究を行い、論文を執筆させた。

## 大学院

### 化学系薬学特論 I [春学期 博士課程 1単位] 水島 (3 コマ)

ドラッグリポジショニングに関する、化学的アプローチに関して、実践的な講義を行った。

## 研究概要

### 1. ドラッグリポジショニング研究

既承認薬の新たな薬理効果を発見し、適応拡大戦略を考えるドラッグリポジショニング研究に関して、ドライアイ、特発性線維症、過敏性腸症候群、機能的胃腸症、アルツハイマー病、鬱病、閉塞性肺疾患に関するスクリーニングを行い、既承認薬の新しい薬理効果を数多く発見した。また、ドラッグリポジショニング推進のための国家プロジェクトを立ち上げる準備のため、産官学の多くの関係者と協議を行った。Bioorg Med Chem., Sci Rep., J Pharmacol Exp Ther., J Am Soc Nephrol., Invest Ophthalmol Vis Sci. で発表した。

### 2. NSAIDs の膜傷害作用に関与する構造活性相関の解明

我々は NSAID が胃粘膜細胞の細胞膜を傷害することで胃潰瘍を発症することを提唱している。本研究では、代表的な NSAIDs を用いて、NSAIDs の膜傷害作用に関与する構造活性相関を解明した。Bioorg Med Chem. で発表した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

C2(2)は、分析化学の基本を徹底的に理解させると共に、それが創薬や薬剤師業務にどのように役立つかを説明した。多くの学生が質問をするなど、高いアクティビティの中で講義を行うことが出来た。

### II. 研究について

2014 年度当講座は、大きな成果を挙げる事が出来た。発表した英語原著論文は 7 報であり、研究成果がマスコミで大きく取り上げられるなど社会的にも注目される研究成果をあげることができた。特に当講座を中心に展開され、世界的にも注目が集まっている新しい創薬研究戦略であるドラッグリポジショニング研究に関しては、数多くの講演を要請され、多くの総説を執筆した。また、獲得した外部資金も一億円を超え、十分な研究を行うことが出来た。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Yamakawa N, Suzuki K, Yamashita Y, Katsu T, Hanaya K, Shoji M, Sugai T, Mizushima T. Structure-activity relationship of celecoxib and rofecoxib for the membrane permeabilizing activity. *Bioorg Med Chem*. 2014 Apr 15;22(8):2529-34.
2. Tanaka K, Kurotsu S, Asano T, Yamakawa N, Kobayashi D, Yamashita Y, Yamazaki H, Ishihara T, Watanabe H, Maruyama T, Suzuki H, Mizushima T. Superiority of pulmonary administration of mepenzolate bromide over other routes as treatment for chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep*. 2014 Mar 28;4:4510.
3. Sawazaki R, Ishihara T, Usui S, Hayashi E, Tahara K, Hoshino T, Higuchi A, Nakamura S, Tsubota K, Mizushima T. Diclofenac protects cultured human corneal epithelial cells against hyperosmolarity and ameliorates corneal surface damage in a rat model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Apr 21;55(4):2547-56.
4. Kurotsu S, Tanaka K, Niino T, Asano T, Sugizaki T, Azuma A, Suzuki H, Mizushima T. Ameliorative effect of mepenzolate bromide against pulmonary fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 Jul;350(1):79-88.
5. Yamashita Y, Tanaka K, Asano T, Yamakawa N, Kobayashi D, Ishihara T, Hanaya K, Shoji M, Sugai T, Wada M, Mashimo T, Fukunishi Y, Mizushima T. Synthesis and biological comparison of enantiomers of mepenzolate bromide, a muscarinic receptor antagonist with bronchodilatory and anti-inflammatory activities. *Bioorg Med Chem*. 2014 Jul 1;22(13):3488-97.
6. Kikuchi E, Mori T, Zeniya M, Isobe K, Ishigami-Yuasa M, Fujii S, Kagechika H, Ishihara T, Mizushima T, Sasaki S, Sohara E, Rai T, Uchida S. Discovery of Novel SPAK Inhibitors That Block WNK Kinase Signaling to Cation Chloride Transporters. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul;26(7):1525-36.
7. Ishihara T, Hayashi E, Yamamoto S, Kobayashi C, Tamura Y, Sawazaki R, Tamura F, Tahara K, Kasahara T, Ishihara T, Takenaga M, Fukuda K, Mizushima T. Encapsulation of beraprost sodium in nanoparticles: analysis of sustained release properties, targeting abilities and pharmacological activities in animal models of pulmonary arterial hypertension. *J Control Release*. 2015 Jan 10;197:97-104.

### 国内学会発表

1. 石原知明, 水島徹. ステルス型ナノ粒子を用いた、肺高血圧症治療薬の開発. 日本薬学会第135年会 2015 神戸, 要旨集 p119 (2015/3)
2. 会見昂大, 鈴木功一郎, 星野竜也, 水島徹. 既承認薬ライブラリーを用いた、新規アルツハイマー病治療薬の探索. 日本薬学会第135年会 2015 神戸, 要旨集 p108 (2015/3)
3. 山下泰信, 山川直樹, 田中健一郎, 水島徹. COPD 治療薬を目指した光学活性メペンゾラートに関する研究. 日本薬学会第135年会 2015 神戸, 要旨集 p95 (2015/3)
4. 浅野帝太, 田中健一郎, 水島徹. 胃潰瘍を起こしにくい新規 NSAID、フルオロロキソプロフェンに関する研究. 第42回日本潰瘍学会 2014 東京, 要旨集 p84 (2014/10)



## 病態生理学講座

教 授：服部 豊

専任講師：松下麻衣子

助 教：市川 大樹

### 担当授業概要

#### 学部3年

##### C14 薬物治療 (1) 体の変化を知る(病態検査学) [秋学期 (1単位・12コマ必修)]

服部 豊 (1コマ、ユニット責任者)、松下麻衣子 (2コマ)、市川大樹 (5コマ)

患者の病態を理解するための基本は、医療面接、身体所見、臨床検査から得られる情報を、総合的に判断することである。このなかでも検査情報は、客観性が高いことより、現代医療では欠くことのできないものとなっている。臨床検査は、生理検査、画像診断および検体検査より構成されるが、本講義では、病気の経過観察や薬物の効果、および副作用検出にしばしば用いられている検体検査を中心に理解することを目標としている。

臨床検査値を理解するためには、生化学、生理学等の基礎薬学科目をもとにした健常人の代謝と、医療薬学関連科目で学習する疾病での異常な代謝を合わせて考える必要がある。このため、本科目では基礎薬学と医療薬学の基礎を復習しながら検査値が変化する理由を解説した。主な講義項目は、基準値、一般検査、血液・凝固線溶系検査、腎機能、血清蛋白質、糖・脂質代謝、電解質、酸塩基平衡、臨床酵素、肝機能、ホルモン、免疫血清、腫瘍マーカーであり、講義終了時には、総合演習として症例検討も行った。

##### C10 (2) 免疫系の破綻・免疫系の応用 [秋学期 (1単位・12コマ必修)]

服部 豊(ユニット責任者) 松下麻衣子 (4コマ) 市川大樹 (2コマ)

近年の医療の中で、免疫抑制剤や抗体製剤、ワクチンなど、免疫応答を用いた治療法は不可欠なものである。また、免疫系に異常を来すと、アレルギーや自己免疫疾患、炎症性疾患などを来す。免疫系が関与する疾患や治療法について理解することは大変重要であり、本科目ではこれら臨床免疫に関する基礎知識を修得することを目標としている。

本年度は、免疫系が関係する疾患として、花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患および、関節リウマチを初めとする自己免疫疾患について、それぞれの免疫病態と臨床像について解説した。将来の創薬につながる最新の研究成果についても触れた。また、各講義の最後に確認テストを行い知識の定着を図った。

#### 学部4年

##### C14 薬物治療 (1) 体の変化を知る (症候学) [秋学期 (1単位・12コマ必修)]

服部 豊 (12コマ、ユニット責任者)

身体の病的変化を知る第一のステップは、医療面接である。その際、患者の訴えをただ漫然と聞いているだけでは正確な病状の把握と適切な薬物治療につながらない。当講義ではコアカリキュラムで提示された症候を中心に解説した。すなわち、各症候の定義、病態の理解、分類および考えられる疾患に

ついて詳説し、医療の現場において適切なトリアージと治療薬選択のために必要かつ十分な診療情報収集能力を身につけることを目標とする。そのためには、解剖学、生理学、生化学などの基礎的理解が必要であり、学生たちにとって勉強が難しい領域であろう。そこで、講師自身が内科診断学をベースに薬学部学生向きにアレンジしたテキストを作成した。来るべき病院・薬局実習の準備として最低限必要な内容を網羅できたと考えている。翌年度の病院実習においてカルテ読解ができるように、各症候を英語で表記できることも目標とした。

#### **C14 薬物治療 (2) 疾患と薬物治療 (心臓疾患など) [春・秋学期 (2 単位・24 コマ必修)]**

服部 豊 (14 コマ、ユニット責任者)、松下麻衣子 (10 コマ)

これまでに学んだ基礎科目の知識をもとに、各疾患の病態を理解し薬物治療を実践できる能力を身につけることを目的とする。心臓・血管系疾患、血液疾患、自己免疫疾患、呼吸器疾患、脂質代謝異常、乳癌などについて、疾患概念と病態の理解・症状・検査所見・分類を概説した後に、薬物治療について具体的な処方例も示しながら詳説した。各疾患の取扱いの進歩が早く、いわゆる教科書に基づいた授業では時代遅れになることもありうる。そこで、諸学会などが発表するガイドラインなどもふんだんに取り入れて授業を進めた。これによって、CBT や国家試験に合格するためだけではなく、将来医師や看護師と共通の知識を持ち合わせ、薬に関する専門家としてチーム医療の現場で活躍できることを目標にした。

#### **D1 実務実習事前学習 症例検討 1, 2 [秋学期 (8 回、24 コマ必修)]**

服部 豊 (12 コマ)、松下麻衣子 (12 コマ)

院内製剤・薬局製剤 [秋学期 (4 回、12 コマ必修)]、**医療における倫理** [秋学期 (4 回、12 コマ必修)]

市川 大樹 (24 コマ)

来年度の病院・薬局実習を想定して、症例検討 1 では、医療面接の進め方、身体所見の取り方 (フィジカルアセスメント)、POS システムによる診療録の記載の仕方について講義を行い、とくに身体所見の取り方については学生自身が患者役、医療スタッフ役となって模擬カルテに所見を記載してもらった。これにより、フィジカルアセスメントの実際的な教育を行った。症例検討 2 では、PBL スタイルを導入し、各分野から 1 症例を授業開始時に学生に提示して、3、4 時限目の間に教科書のほか図書館や Web 検索も利用して、SOAP 方式すなわち①Subjective、②Objective、③Assessment、④Plan を作成させ、症例の検討を行った。この作業には 5~6 人ずつ 8 つの小グループに分けて検討させ、5 時限目には各グループごとに発表させて討論を行った。このように、講義を受動的に受けるのではなく、参加型の授業をすることにより、患者を目前にして自分自身で情報を収集し薬物治療を計画できるようになるためのトレーニングができた。院内製剤・薬局製剤では、院内製剤と薬局製剤の違いについて説明をし、そのあと代表的な院内製剤と薬局製剤の調製という学習を行った。医療における倫理では、患者・患者家族の視点に立ち医療の担い手としてふさわしい態度をとれるようになるため、少人数で倫理に関するグループワークをし、そのあと発表および討論を行った。

#### **病態生化学 [春学期 (12 コマ 選択必修)]**

服部 豊 (2 コマ、ユニット責任者)、松下麻衣子 (1 コマ)、市川大樹 (1 コマ)

当選択講義では、1, 2 年生で学んだ生化学や代謝に関する基礎知識をもとに、各種疾患や老化の際

にはどのような変化が表れるのかについて授業が行われた。外部講師も招いて、病態生理学講座では、他教員の授業で学んだ内容を臨床の現場で実践できるように、講義、症例検討といったスタイルで、症候と検査データから患者の体内で起こっている生化学的異常を読み取り、病態の把握と治療方針が決定できるように演習を行った。

**生命の大切さを知るために－3（患者から学ぶ）** [春学期（1単位・薬学科必修）] 服部 豊（1コマ）

サリドマイドの薬害を例にとり、2008年に同薬が多発性骨髄腫に対して再認可された際に二度と過ちを起こさないためにどのような議論がなされ、どのような安全管理体制が取られているかについて医療従事者の立場から概説した。さらに、同疾患を例にとり、末期がん症例に対する薬物治療、緩和医療のあり方についても言及した。

## 学部6年

**症例検討B** [春学期] 服部 豊（3コマ、ユニット責任者）、松下麻衣子（3コマ）

これまでの講義や実務実習の成果を活かして、難解な症例を用いてPOMシステムに従って症例検討を行った。教員の指導がなくても的確で高度な評価や薬物治療のプランニングができるようになった。

**生体試料分析** [春学期] 服部 豊（1コマ、ユニット責任者）、市川大樹（1コマ）

医療現場や創薬研究において生体成分の分析を行う為の分析方法、とりわけ血球系の表現型を分離することのできるフローサイトメーター(FCM)や、遺伝子・染色体検査法(サザンブロット法、RT-PCR法、Gバンド法、FISH法)についての原理および応用例についての授業を行った。実際に血液がんなどの臨床検査例を提示することで、分析の原理や得られるデータの解釈について理解を深めることができるように授業を行った。

## 大学院1年（薬科学専攻修士課程）

**疾患分子生物学特論** [春学期]

服部 豊（1コマ ユニット責任者）、松下麻衣子（2コマ）

がんの分子標的創薬研究の概論を述べたあと、造血器腫瘍を中心に上げ、実際の分子標的薬の薬理学および臨床成績を詳説した。また、近年進歩が著しいがん免疫療法について、その生物学的基礎知識の解説に続いて種々の臨床試験の結果を呈示し、今後の展望についても解説を行った。学生たちは、これらのがんの新規の治療戦略に関して最新の情報を収集するとともに、根底にあるがんの薬物治療学の考え方や今後の展望を理解した。

## 大学院1年（薬学専攻博士課程）

**臨床研究導入講義** [春学期]

服部 豊（5コマ ユニット責任者）、松下麻衣子（5コマ）、市川大樹（5コマ）

臨床研究を適切に実施できるようになるために、臨床計画立案、運営、倫理的側面、臨床検体の取り扱い方について実践的に学ぶように指導した。

## 研究概要

### I. 難治性造血器腫瘍の克服をめざしたトランスレーショナルリサーチ

本年度は、以下に記載したテーマの研究を実施した。

- ・ 新規薬剤抵抗性骨髄腫細胞株の樹立と新たなバイオマーカーの開発
- ・ 新規ハイリスク骨髄腫治療薬のスクリーニングと骨髄腫がんマウスを用いた抗腫瘍効果の検討
- ・ ハイリスク骨髄腫の治療抵抗性や髄外病変形成の分子機構の解明

#### 新規薬剤抵抗性骨髄腫細胞株の樹立と新たなバイオマーカーの開発

我々は、サリドマイド療法抵抗性の60代女性患者より、新規骨髄腫細胞株 MUM24 を樹立した。これには、絶対的予後不良とされるハイリスク染色体異常 t(4;14)や P53 遺伝子欠損に伴う del 17 を認めた。同細胞を用いて、下記の新規治療薬のスクリーニングを行うと共に、それらの作用機序の解明やバイオマーカーの開発に応用を広めている。

#### 新規ハイリスク骨髄腫治療薬のスクリーニングと骨髄腫がんマウスを用いた抗腫瘍効果の検討

我々は、MUM24 細胞を含めて多くの日本人由来の骨髄腫細胞株を入手し、これらの細胞遺伝学的特徴を解析した。その結果を基に、ハイリスク染色体・遺伝子異常を有するものを分別し、骨髄腫細胞パネルを作成した。さらに、それらの SCID マウスへの移植モデルも確立することができた。このシステムを用いて、スクリーニングをくり返しハイリスク症例にも有効な新規骨髄腫治療薬の創薬研究を遂行する。

この2-3年の内に、サリドマイド、その誘導体レナリドミド、プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブの認可がおりたが、いずれもハイリスク症例には無効であり、催奇形性や末梢神経障害などの副作用も問題である。そこで、ハイリスク症例にも有効で安全性が高い新規治療薬の開発が望まれる。我々はまず、新規サリドマイド誘導体など数多くの新規化合物を合成し、ハイリスク骨髄腫細胞の *in vitro* および *in vivo* での増殖抑制を指標にスクリーニングを行った。まず、新規サリドマイド誘導体 TC11 は、骨髄腫細胞に対しても増殖抑制とともに、不可逆性のアポトーシス誘導を示すことがわかった。さらにこれを、ヒト骨髄腫がんマウスに投与したところ、腫瘍縮小と病理組織学的にアポトーシス誘導が確認された。特に、ハイリスク染色体異常を有する細胞に対しても、*in vitro*、*in vivo* において強い抗腫瘍効果を示すことを確認している。

一方、ゲフィチニブに代表されるアニリニキナゾリン誘導体のスクリーニングも行い、ハイリスク細胞に対しても、*in vitro*、*in vivo* において強い抗腫瘍効果を示す新規薬剤を見出した。さらに、これらの新しい薬剤の分子メカニズムを明らかにするために、塾理工学部と共同研究を展開し、ユニークな *in vitro* translation システムである IVV 法を用いて標的分子を明らかにした。

我々は、天然医薬資源学講座および他大学との共同研究として、新規テルペン化合物ライブラリーをスクリーニングし、ハイリスク染色体を有する骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導する新規化合物を見出している。マウスモデルでも形質細胞腫の増殖遅延と安全性を確認しており、最適化を進めている。

#### ハイリスク骨髄腫の治療抵抗性や髄外病変形成の分子機構の解明

MUM24 や KMS34 などのハイリスク染色体異常を有する細胞株では、上皮間葉系移行 (epithelial mesenchymal transition) に関連する遺伝子発現をとらえることができた。固形癌において EMT 関連遺伝子は、遠隔転移に関与し化学療法抵抗性にも関連するとされ、その発現は患者の予後不良に密接に

関係する。我々は骨髄腫細胞においても、EMT 関連遺伝子発現と髄外病変形成や薬剤耐性との関連の検討を開始している。

## II. がん特異的抗原を用いた免疫治療法の開発

### 白血病幹細胞に発現する KU-MEL9 抗原の発現および抗原性の検討

近年、がん治療においては、化学療法に抵抗性を有するがん幹細胞をターゲットとした治療が注目されている。これまで我々は、悪性黒色腫がん細胞株より SP 法により分離したがん幹細胞分画に高発現する新規遺伝子である KU-MEL9 遺伝子が白血病幹細胞分画にも発現していることを見出し、同遺伝子が白血病幹細胞を標的とした治療に用いることができる可能性について追究してきた。本年度は慶應義塾大学病院血液内科との共同研究により、白血病患者検体において同遺伝子の発現を検討し、一部の患者で幹細胞分画における KU-MEL9 遺伝子の発現を証明した。さらに、脱メチル化剤により、がん細胞特異的に KU-MEL9 遺伝子の発現が増強することから、この遺伝子の発現がエピジェネティクス機構により調節されている可能性を示した。

また、すでに我々が発見した、日本人に多い HLA-A\*24:02 拘束性の KU-MEL9 由来エピトープペプチドの抗原性についても種々の標的細胞を用いた詳細な検討を継続している。

### 白血病抗原 PEPP2 の造血器腫瘍における免疫原性の検討

もう一つのがん抗原の候補として、Genechip 解析により骨髄性白血病に高発現する PEPP2 遺伝子について我々が見出した HLA-A\*24:02 拘束性のエピトープペプチドのアミノ酸改変を行い、エピトープの抗原性の増強を試みた。11 種の候補エピトープを用いて細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導能を検討したところ、T 細胞からの IFN- $\gamma$  放出を優位に増強するペプチドを 1 種見出すことができた。今後この改変エピトープを用いてさらに詳細な検討を行っていく。

### 慢性骨髄性白血病患者におけるチロシンキナーゼ阻害剤の免疫学的影響の検討

慶應義塾大学病院で行われている KEIO STIM study において、イマチニブ中止後の患者末梢血中に KU-MEL9 特異的 CTL が存在するかどうかについて、新たに作製した抗原特異的デキストラマーを用いて検討した。一部の患者で前述のエピトープに反応する T 細胞の存在が示唆された。今後症例数を増やして白血病再発の有無との相関を検討していく。

## III. I 型糖尿病の病態解明

重症糖尿病患者にインスリン治療を開始すると、一部の症例でインスリンアレルギーを来し抗インスリン抗体の出現とともに 1 型糖尿病を発症することが報告されている。その病態を解明し対処法を開発するために、インスリン (抗原) 特異的 T 細胞発生のメカニズムを探る。我々はすでに、インスリン特異的 T 細胞発生と HLA 型、インスリンの投与方法 (皮下注あるいは静注) との関連に気付いており、多数の患者検体を用いてそれを確証してゆく。具体的には、インスリンに由来するエピトープに対する患者末梢血中リンパ球の反応性をエリスポット法により検出する系を確立した。さらに、この方法により、I 型および II 型糖尿病患者末梢血中の抗原特異的 T 細胞の定量的評価を行った。その結果と、患者の疾患感受性 HLA タイプ (HLA-DE4, HLA-DR9 など) の関連を統計的に解析し、一部のエピトープについて HLA との関連が示唆された。なお同研究は、済生会中央病院糖尿病・内分泌内科 (島田 朗客員教授) との共同研究として遂行した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

本年度の修士1年生学生は1名であったが、卒業研究は薬科学科も含めて23名が参加し教員が協力し研究指導が行えたと考える。その結果平成27年度には、4名は薬科学前期博士（修士）課程の病態生理学講座大学院に進学してくれた。日々の研究指導に加えて、週1回のワークカンファレンスでは、細部に至るまで科学的議論を積み重ね、学生からも積極的な質問や発言ができるようになった。さらに、週1回のジャーナルクラブでは、学生が各自興味を持った一流の英語論文を検索し、それをまとめて決められた時間内に発表させた。英語論文の読解や実験手技の理解に難渋する場面もあったが、学年末にはかなり細部まで一流の論文を読みこなせるようになった。

「C14(1) 体の変化を知る（病態検査学）」では、多彩な臨床検査の理解を深めるため、多くの項目を盛り込んだ。「C14(1)体の変化を知る（症候学）、(2)薬物治療学」では、コアカリキュラムに沿って各疾患の病態を理解し、理にかなった薬物治療が遂行できるようにきめ細かい講義を行った。これをふまえて、実務実習事前学習の中の症例検討では、PBL形式の症例検討を行って実践力を養成した。薬学科6年生にはさらに進んだアドバンスト症例検討（症例検討B）を行い、実践力を養成した。

### II. 研究について

我々の講座は2008年に、開設された講座である。スタッフ各自はそれぞれ異なった研究背景を有するが、3名ともHematologic Oncology、Immunologyを専門としており、それぞれの得意な実験手法を融合させて、一定の方向性をもった研究活動が展開できた。大学院生も2年目には一流学会において発表できるレベルのデータを出しつつある。また、文部科学省基盤研究、戦略的私学助成、私人的研究資金の獲得につながった。重要なこととして、学内他講座のほか塾理工学部・医学部、他大学とも積極的に共同研究を展開し、特許申請も行っている。平成27年以降も、積極的なコラボレーション、臨床研究と基礎研究の両面からのアプローチをよりいっそう発展させるべきと考えている。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Matsushita M, Ozaki Y, Hasegawa Y, Terada F, Tabata N, Shiheido H, Yanagawa H, Oikawa T, Matsuo K, Du W, Yamada T, Hozumi M, Ichikawa D, Hattori Y. A Novel Phthalimide Derivative, TC11, Has Preclinical Effects on High-Risk Myeloma Cells and Osteoclasts. PLoS One. e0116135 (2015/1)
2. Hattori Y, Ikeda Y, Suzuki Y, Ichikawa D, Matsushita M. Codon 72 Polymorphism of TP53 Gene Is a Novel Prognostic Marker for Thalidomide Therapy in Multiple Myeloma. Br J Haematol 2014 Jun;165(5):728-31.
3. Ichikawa D, Asano M, Shinton SA, Brill-Dashoff J, Formica AM, Velcich A, Hardy RR, Hayakawa K. Natural anti-intestinal goblet cell autoantibody production from marginal zone B cells. 194(2):606-14. Jan 2015.

### 原著論文（和文）

1. 濱野愛里、新垣清登、阿部有、宮崎寛至、関根理恵子、中川靖章、塚田信弘、服部 豊、鈴木憲史 多発性骨髄腫に対する新規薬剤の二次性骨髄異形成症候群・急性白血病発症への影響 臨床血液

55(4):428-435, 2014.

#### 国際学会発表

1. Matsushita M, Nakamura M, Ichikawa D, Tsukamoto N, Kawakami Y, Hattori Y. Identification of novel cancer-testis antigen expressed in leukemic stem cells of chronic myelogenous leukemia. 43rd Annual Scientific Meeting of Society for Hematology and Stem Cells.(2014/8)

#### 国内学会発表

1. Hozumi M, Ikeda Y, Suzuki Y, Matsushita M, Ichikawa D, Ueda A, Kitabatake S, Hattori Y. Clinical and biological significance of codon 72 polymorphisms of TP53 gene in multiple myeloma. 臨床血液 2014, 55(9):298(1292). 第76回日本血液学会学術集会 大阪 (2014/10)
2. Inoue J, Ikeda M, Shingaki S, Miyazaki K, Meshitsuka S, Abe Y, Tsukada N, Hattori Y, Suzuki K. The clinical significance of decreasing CD138-positive myeloma cells in bone marrow. 臨床血液 2014, 55(9):312(1306). 第76回日本血液学会学術集会 大阪 (2014/10)
3. 小澤光司、松下麻衣子、中村美紀、鈴木拓真、市川大樹、塚本信夫、河上裕、服部豊. 白血病幹細胞に発現する新規がん精巢抗原の同定. 第12回日本免疫治療学研究会学術集会, 東京 (2015/2)

#### 総説

1. 服部豊 IMiDs の作用機序と催奇形性. 腫瘍内科 2014,14(6):596-600.
2. 市川 大樹. T細胞アナジーとE3 ユビキチンリガーゼ. 臨床免疫・アレルギー科 62(4), 411-417 (2014).



## 化学療法学講座

教授：杉本 芳一

准教授：野口 耕司

専任講師：片山 和浩

### 担当授業概要

#### 学部 2 年

**C9 生命をミクロに理解する(6)遺伝子を操作する** [2年次秋学期(薬学/薬科学科とも必修 1単位)、担当 片山(ユニット責任者)、野口、生化学講座 石井、薬理学講座 森脇、分子機能生理 中澤]

遺伝子組換え技術の原理と基本技術を学び、さらにそれらが薬学を含む生命科学領域にどのように応用されているかを知ること、および遺伝子組換えに関連した制度・倫理を理解することを目標とする。遺伝子組換え技術は、薬学領域での基礎研究・臨床研究に広く応用され、また現在の臨床現場では、PCR、FISH、DNA sequenceなどがごく日常的に行われている。したがって、こうした多岐にわたる遺伝子組換え技術の原理とその応用についての知識を身につけるため、遺伝子組換え技術の実際に使われる酵素やDNA塩基配列決定法、PCR法、遺伝子改変動物などについての講義を行う。また現代ではコンピュータネットワーク、インターネットを利用して情報を分析する技術も習得している必要があり、これに関しては講義だけでなく、実際にパソコン室で学生に情報処理操作を体験させる。

**C10 生体防御(3)感染症にかかる** [2年次秋学期(薬学/薬科学科とも必修 1単位)、担当 杉本(ユニット責任者)]

グラム陽性菌、グラム陰性菌、抗酸菌、スピロヘータ、マイコプラズマ、リケッチア、クラミジアなどの生物学的特徴とそれらが引き起こす代表的な疾患について概説する。ここで主な細菌感染症について学ぶ。また、院内感染とその防止対策について学ぶ。引き続いて、最も重要な抗菌薬であるβ-ラクタム薬から抗菌薬の講義を開始する。

#### 学部 3 年

**C14 薬物治療(5)病原微生物・悪性新生物と戦う A** [3年次春学期(薬学/薬科学科とも必修 1単位)、担当 杉本(ユニット責任者)]

種々の抗菌薬の種類、構造、作用機序、臨床応用、耐性、副作用、薬物相互作用について概説する。また、病原微生物と化学療法剤の講義が全て終わってからもう一度実際の感染症の病態と治療について概説し、理解を深める。引き続いて、真菌の生物学的特徴とそれらが引き起こす代表的な疾患について概説した後に、抗真菌薬の種類、構造、作用機序、臨床応用、耐性、副作用、薬物相互作用について概説する。

**C14 薬物治療(5)病原微生物・悪性新生物と戦う B** [3 年次秋学期 (薬学科必修/薬科学科選択 1 単位)、担当 杉本 (ユニット責任者) ]

DNA ウイルス、RNA ウイルス、原虫、寄生虫、プリオンなどの生物学的特徴とそれらが引き起こす代表的な疾患について概説した後に、抗ウイルス薬の種類、構造、作用機序、臨床応用、耐性、副作用、薬物相互作用について概説する。引き続いて、悪性腫瘍の成因と病態について概説した後、代表的な抗悪性腫瘍薬の種類、構造、作用機序に関する講義を開始する。

**薬学実習 IIIA (微生物系)** [3 年次春学期 (薬学/薬科学科とも必修 2 単位)、担当 杉本、野口、片山、薬学教育研究センター 権田]

本実習では、微生物を安全に取り扱うための基本的な技能と態度、消毒と感染防御の考え方を身につけることを目標に、実験者に危険がないように十分に配慮した上で病原微生物を取り扱う。実際には、学生を 1 グループ 4-5 名として 48 グループに分けて、培地作製、滅菌・消毒操作、細菌検査、分離培養・純培養、細菌の同定、抗生物質の生産、抗菌薬の検定を行った。これらの実習を通じて、微生物の形態や生化学的性質を理解するとともに、抗菌薬の検定法を実施し、抗菌薬の効果と抗菌スペクトルについて理解する。

## **学部 4 年**

**C14 薬物治療(5)病原微生物・悪性新生物と戦う C** [4 年次春学期 (薬学科必修/薬科学科選択 1 単位)、担当 杉本 (ユニット責任者) ]

代表的な抗悪性腫瘍薬の種類、構造、作用機序、有効な悪性腫瘍、耐性、副作用、薬物相互作用について概説する。また、現在の悪性腫瘍に対する薬物治療について概説する。抗悪性腫瘍薬の分野では、近年の分子生物学の進歩により、悪性腫瘍に特異的な標的に対する分子標的治療薬の開発が飛躍的に進んでいる。また、ゲノム研究の進展に伴い、分子標的治療薬の効果が期待できる患者を事前に選別することが可能になってきている。こうした最新の治療の方向性についても紹介する。

**C17 医薬品の開発と生産(3)バイオ医薬品とゲノム情報** [4 年次春学期 (薬学/薬科学科とも必修 0.5 単位)、担当 野口 (ユニット責任者) ]

医薬品としてのタンパク質、遺伝子、細胞を適正に利用するために、それらを用いる治療に関する基本的知識を修得し、倫理的態度を身につけることと、ゲノム情報の利用に関する基本的知識を修得することを目標とする。組換え体医薬品、遺伝子治療・細胞を利用した治療、ゲノム情報の創薬への利用、遺伝子解析などについての講義を行う。

**バイオと医療・ゲノム医学** [4 年次春学期 (薬学科選択 1 単位)、担当 野口 (ユニット責任者)、片山、外部講師]

外部講師らとともに、ゲノム情報に基づいた創薬ターゲットの探索と合理的なドラッグデザインを理解するために、DNA 情報の解析、RNA 発現情報の解析、プロテオーム解析などに関する基本的知識について概説する。また、ゲノム情報の創薬への利用について概説する。遺伝子改変動物とその薬学分野への利用について概説する。また、循環器障害、神経変性疾患、糖尿病などの疾患関連遺伝子について概説する。

#### **学部 4、5、6 年**

**薬学英語演習 K** [通年(薬学科 5、6 年次 選択 2 単位/薬科学科 4 年次必修 1 単位)、担当 杉本、野口、片山]

卒業研究テーマに関連した最新の英語学術論文を読み、発表を行う。

#### **その他、講義の一部分担したもの**

**薬科学科概論 B** [1 年次秋学期(薬科学科必修 1 単位) 一部担当、杉本、野口]

**B(2) 早期体験学習** [1 年次春学期(薬科学科必修 1 単位) 一部担当、杉本、野口、片山]

**A(1) 生命の大切さを知るためにー1** [1 年次通年(薬学科必修 4 単位) 一部ファシリテーター担当、野口、片山]

**生化学系アドバンスド実習** [3 年次秋学期(薬科学科必修 0.5 単位) 一部担当、杉本、野口、片山]

#### **大学院**

**疾患分子生物学特論** [薬科学専攻修士(必修 2 単位)、担当 杉本、野口、片山]

病態生理学講座、薬物治療学講座、外部講師らとともに、がん薬物療法、抗ウイルス化学療法、がん分子標的薬耐性についての講義を行う。

**細胞培養・遺伝子実験特別演習** [薬科学専攻修士(選択 1 単位)、担当 野口、片山]

生化学講座、薬理学講座、病態生理学講座、薬剤学講座、薬物治療学講座、分析科学講座、薬学教育研究センターと共同で、細胞培養・遺伝子操作・遺伝子解析の講義・実習を行う。これは、学生を 2 グループに分割して、各グループ 4 日間ずつの集中演習として行う。

大学院薬学専攻博士課程の学生に対しては、他講座と共同で、「生物系薬学特論 II」(1 単位)の講義を行う。これは隔年の講義であり、平成 26 年度は開講されなかった。

#### **研究概要**

化学療法学講座の研究の中心は、抗がん剤とがん治療である。近年、がんの生物学が大きく進歩し、がん細胞に特異的な生存と増殖のメカニズムが明らかになってきた。こうした知見をもとに、多くのがん分子標的治療薬が開発され、めざましい効果をあげている。今や、がんは、分子レベルで治療を考える時代になっている。

がん治療の有効性と安全性を向上させるためには、抗がん剤の効果・副作用に関する研究が必須である。P-糖タンパク質 (ABCB1)、BCRP (ABCG2) などの ABC トランスポーターは、種々の抗がん剤を細胞外に排出するポンプとして機能する。一方、これらのトランスポーターは正常の肝臓、腎臓、消化管などに発現し、種々の生理活性物質・薬物・毒物を体外に排出する働きを担っている。このため、正常組織におけるトランスポーター活性の低下は、抗がん剤の排出の阻害による血中濃度の増大と副作用の増強を引き起こすと考えられる。

研究室では、トランスポーターを中心に、抗がん剤の効果と副作用のバイオマーカーに関する種々の研究を行っている。

## I. 新規がん分子標的治療薬候補に対する耐性細胞の解析

Polo-like kinase (Plk) は細胞分裂を制御するキナーゼであり、がん細胞において過剰発現していることから、がんの分子標的治療における標的の一つと考えられている。そこで、Plk 阻害薬耐性細胞の耐性因子の探索を行った。

ヒト結腸がん細胞株 HCT 116 細胞、本研究室により樹立された 5 株の BI 2536 耐性細胞 (低度耐性 2 株、中等度耐性 1 株、高度耐性 2 株) を使用した。Plk 阻害薬は、BI 2536 と BI 6727 の 2 種類を用いた。P-糖タンパク質 (P-gp) の発現及び Caspase-3、-8、-9 の断片化は、western blotting により検討した。アポトーシス細胞の検出には、Annexin-V-FLUOS Staining kit (Roche) を用いた。

解析した 5 株の耐性株全てで P-gp の発現が上昇していた。P-gp を阻害すると、中等度耐性株の 1 株では、Plk 阻害薬によるアポトーシス細胞の割合は 30%から 50%に増加し、HCT 116 と同程度であった。一方、高度耐性細胞の 2 株では、アポトーシス細胞の割合は 10-20%から 20-30%に増加した。また、Plk 阻害薬による Caspase-3、-8、-9 の断片化は起こらなかった。

以上のことから、Plk 阻害薬の耐性因子には P-gp とその他の因子の関与が示唆された。今後、他のトランスポーターの発現やアポトーシス関連因子の発現について検討していく。

## II. ヒト結腸がん細胞の上皮間葉転換に伴って誘導された side population 細胞の解析

上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition ; EMT) は、上皮様形質を示す細胞が間葉系様形質に変化する現象であり、原腸胚形成や創傷治癒の時に見られる。EMT においては、細胞接着分子の減少、間葉系マーカーの発現上昇、紡錘状への細胞形態変化などが見られる。EMT はまた、腫瘍の転移、浸潤の際に起こることが示唆されている。抗がん剤で選択した薬剤耐性細胞の中に EMT を起こしたものがあっても報告されており、EMT と薬剤耐性の関係が示唆されている。EMT を起こす転写因子として snail、slug、twist、ZEB1 などが知られている。そこで、EMT に伴う side population (SP) 細胞の誘導について検証し、また、その SP 細胞の性状を解析した。

ヒト結腸がん細胞株 HCT-116 に *snail*、*slug*、*twist* を導入した細胞を使用した。EMT marker、ABC transporter の発現量の評価は、real time PCR を用いた。浸潤能の評価は、Boyden Chamber 法を用いた。SP 細胞の割合の評価は、Hoechst 33342 を用いた FACS で行った。薬剤耐性の評価は、WST assay

を用いた。

116/snail、116/slug では、EMT marker の発現量の変化と *ABCG2*、*ABCC3*、*ABCB1* の発現量の増加が確認された。また、浸潤能が、顕著に亢進した。HCT-116 では SP 分画に細胞は存在しなかったが、116/snail-5、116/slug-21、116/slug-25 ではそれぞれ 5.3%、4.5%、10.7% の細胞が、SP 分画に検出された。SP 細胞は、*in vitro* でもとの population を再形成したが、non-SP 細胞ではしなかった。SP 細胞は non-SP 細胞に比べ、*SLUG*、*ZEB1*、*ABCC3*、*ABCG2*、*ABCB1* の発現量が上昇していた。SP 細胞は non-SP 細胞に比べ、methotrexate、SN-38、cisplatin に対する耐性が高かった。

以上のことから、EMT により誘導された SP 細胞は自己複製能と分化能をもつ、ABC transporter を発現している、薬剤耐性が上昇するといった幹細胞様の性質を持つことが示された。

### III. P-糖タンパク質の発現制御機構の解析

P-糖タンパク質 (P-gp) の発現レベルに影響を与える阻害薬をスクリーニングした結果、MEK、Ras、Hsp90 に対する各阻害薬が P-gp の発現量を減少させることを明らかにしてきた。さらに、内因性の P-gp が UBE2R1、FBX015 によりユビキチン化されて、プロテアソーム経路で分解されることを明らかにしてきた。そこで、MEK 阻害による P-gp 発現低下における MAPK 経路とユビキチン-プロテアソーム経路の関与について検討した。タンパク質の発現・結合・リン酸化の解析に、免疫沈降と western blotting を用いた。

ヒト大腸がん細胞株 HCT-15 および SW620-14 に MEK 阻害薬を処理すると P-gp の発現が低下したが、プロテアソーム阻害薬を共処理することで、P-gp の発現低下は抑制された。また、UBE2R1 や FBX015 をノックダウンすることでも、MEK 阻害薬による P-gp の発現低下が抑制された。FLAG タグを付加した ERK、RSK のいずれかと、HA タグを付加した UBE2R1 の共沈実験から、外因性の RSK1 と RSK3 は UBE2R1 と結合することが確認された。内因性 UBE2R1 は、RSK1 と共沈した。RSK1 は、試験管内および細胞内で UBE2R1 をリン酸化した。一方、外因性の ERK1、RSK1/2/3 は FBX015 と共沈したが、ERK1 や RSK1 による FBX015 のリン酸化は確認できなかった。

以上のことから、RSK が UBE2R1 をリン酸化して活性を制御している可能性が示唆された。また、MEK 阻害による P-gp の発現低下は、RSK の機能阻害によりプロテアソームでの P-gp 分解を亢進したためであることが示された。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

化学療法学講座では、「C10 生体防御(3)感染症にかかる」から「C14 薬物治療(5)病原微生物・悪性新生物と戦う」に続く 4 単位の講義を行う。この講義は体系的に構築されており、薬学部における感染症とがんの化学療法の教育としてはボリュームが多い。感染症と悪性腫瘍に対する化学療法は、致命的な疾患を薬で治療するという、これまで薬学が人類に非常に大きな貢献をしてきた分野である。また多くの抗悪性腫瘍薬は副作用も強く、処方誤りや予期せぬ薬物相互作用が不幸な結末に直結する

ことから、この分野における薬剤師の果たす役割は大きい。講義では、薬を開発することと薬を適正に使用することの両面から感染症と悪性腫瘍に対する化学療法を正しく理解することを目指す。

また、微生物系実習 2 単位は、従来の微生物学実験法の実習に、近年の病院薬剤師に特に重要な感染制御の考えを大幅に取り入れたものとなっている。

化学療法学講座では、遺伝子工学・バイオ医薬品・ゲノム医学に関する一連の講義を行う。2 年次の「C9 生命をミクロに理解する(6)遺伝子を操作する」、4 年次の「C17 医薬品の開発と生産(3)バイオ医薬品とゲノム情報」、「バイオと医療・ゲノム医学」がこれにあたる。あわせて 2.5 単位の講義である。近年の遺伝子工学技術の医療分野への応用の進展はめざましく、この分野の教育もまた非常に重要である。

## II. 研究について

化学療法学講座は、抗がん剤とがん薬物治療を主たる研究テーマとする。この分野は、どちらかといえば医学研究者が多く、薬学でがん治療を専門とする講座は全国的にみても多くはない。そうした中で、化学療法学講座は、がんの基礎生物学から抗がん剤の開発まで、幅広く研究を展開している。また、杉本は継続で文科省科研費基盤研究 B 「抗がん剤およびがん分子標的薬に対する治療抵抗性および薬剤反応性の分子機構」(平成 23~26 年度)、野口は新規に基盤研究 C 「がんウイルス転写調節因子 RTA による免疫抑制サイトカインの制御機構」(平成 26~28 年度)の競争的外部研究資金を獲得した。さらに、当講座は、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「創薬ルネサンス：既存承認薬の潜在能力を引き出す体内資源活用の研究基盤形成：代表者 三澤日出巳、平成 26~28 年度」と「国民の健康の増進を目指した生物資源の活用基盤研究拠点の形成：代表者 木内文之、平成 23 年~27 年度」に研究分担者として参加している。

近年のがん分子標的薬によるがん治療の進歩に伴い、がんにおける遺伝子変化などを診断して治療法を決定することが広く行われている。今やがん治療はバイオマーカー研究と個別化医療の時代である。化学療法学講座においても、新しいがん分子標的治療薬の効果に関係する分子の探索などが活発に行われている。

## 研究業績

### 原著論文 (英文)

1. Hamm R, Sugimoto Y, Steinmetz H, Efferth T. Resistance mechanisms of cancer cells to the novel vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase inhibitor archazolid B. *Invest New Drugs* 32(5): 893-903, (2014)
2. Saeed M, Khalid H, Sugimoto Y, Efferth T. The lignan, (-)-sesamin reveals cytotoxicity toward cancer cells: pharmacogenomic determination of genes associated with sensitivity or resistance. *Phytomedicine*. 21(5): 689-96 (2014)
3. Katayama K, Yamaguchi M, Noguchi K, Sugimoto Y. Protein phosphatase complex PP5/PPP2R3C dephosphorylates P-glycoprotein/ABCB1 and down-regulates the expression and function. *Cancer Letters* 345: 124-131 (2014)

## 総説

1. Katayama k, Noguchi K, Sugimoto Y. Regulations of P-Glycoprotein/ABCB1/MDR1 in Human Cancer Cells. *New Journal of Science* 2014, 476974 (2015)
2. Noguchi K, Katayama K, Sugimoto Y. Human ABC transporter ABCG2/BCRP expression in chemoresistance: basic and clinical perspectives for molecular cancer therapeutics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 7:53-64 (2014)

## 国内学会発表

1. 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. KSHV 由来 RTA/ORF50 による IL-10 プロモーター活性化. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会 横浜, プログラム p225 (2014/11/11)
2. 本釜圭太, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Aurora kinase 阻害剤効果予測因子の探索. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 町田市 要旨集 p24 (2014/10/04)
3. 加藤優, 石川宣明, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. ヒト結腸がん細胞の上皮間葉転換による抗がん剤感受性の変動. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 町田市 要旨集 p24 (2014/10/04)
4. 笠垣貴大, 田中伯享, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. caspase-8 の siRNA の導入が Polo like kinase 阻害剤の効果に与える影響. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 町田市 要旨集 p34 (2014/10/04)
5. 野々宮悠真, 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Polo-like kinase 阻害剤耐性因子の探索. 第 58 回日本薬学会関東支部大会, 町田市 要旨集 p34 (2014/10/04)
6. 野口耕司, 田中伯享, 片山和浩, 杉本芳一. PLK 阻害剤耐性細胞の樹立と耐性形質の解析. 第 73 回日本癌学会学術総会 横浜, プログラム p135 (2015/9/25)
7. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. プロテアソーム阻害剤は MEK 阻害による P-glycoprotein/ABCB1 の発現低下を抑制する. 第 73 回日本癌学会学術総会 横浜, プログラム p138 (2015/9/25)
8. 野口耕司, 田中伯享, 片山和浩, 杉本芳一. Polo-like kinase 阻害剤に対する薬剤感受性規定因子の探索. 第 18 回日本がん分子標的治療学会 仙台市 プログラム p117 (2014/6/26)
9. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. MEK 阻害剤による P-糖タンパク質/ABCB1 の発現低下におけるプロテアソーム分解の関与. 第 18 回日本がん分子標的治療学会 仙台市 プログラム p116 (2014/6/26)



## 薬物治療学講座

教授：齋藤 英胤  
准教授：齋藤 義正  
専任講師：木村 真規

### 担当授業概要

#### 学部1年

- A (1) 生命の大切さを知るために-1 [通年 (4 単位・薬学科必修)] (9 コマ+合同教育 (SFC))  
小グループ学習 (SGL) および三学部合同教育 (中期) のチューターを担当した。
- B (2) 薬学的保健体験学習 [秋学期 (1 単位・薬学科・薬科学科必修)] (2/12 コマ)  
生理機能検査と運動療法について体験型学習を行った。

#### 学部2年

- C8 (3) 生理学 B [秋学期 (1 単位・薬学科・薬科学科必修)] (3/12 コマ)  
腎臓の生理、酸塩基平衡の生理、生殖機能の生理について講義を行った。
- C9 (5) 生理活性分子とシグナル分子 [秋学期 (1 単位・薬学科・薬科学科必修)] (3/12 コマ)  
代表的なペプチドホルモン, アミノ酸誘導体ホルモン, ステロイドホルモンについて講義を行った。

#### 学部4年

- C14 疾患と薬物治療 (3) 腎臓疾患等 A/B [春/秋学期 (各 1 単位・薬学科必修)] (ユニット責任者：齋藤英胤, 12/12 コマ)
- C14 疾患と薬物治療 (4) 精神疾患等 A/B [春/秋学期 (各 1 単位・薬学科必修)] (ユニット責任者：齋藤義正, 12/12 コマ)  
薬学を担う者として必要な疾病の知識習得を第一にめざす授業を行った。さらに発展的に、疾病に伴う病状と臨床検査値の変化などの確かな患者情報を取得し、患者個々に応じた薬の選択、用法・用量の設定および各々の医薬品の「使用上の注意」を考慮した適正な薬物療法に参画できるようになるために、薬物治療に関する基本的知識と技能を修得できる工夫をした。

- 画像・生理機能検査 [春学期 (1 単位・薬学科選択)] (ユニット責任者：齋藤義正, 12/12 コマ)  
患者情報の一つとして薬剤師として必要な画像および生理機能検査の知識を講義した。

- 薬科学英語 J [通年 (1 単位・薬科学科必修)] (ユニット責任者：齋藤英胤, 12/12 コマ)  
薬科学および自分自身の研究テーマに即した欧米文献について、プレゼンテーション形式の抄読会を実施した。

### 実務実習事前学習 [秋学期 (5 単位・薬学科必修)] (10 コマ)

処方箋内容についての疑義照会の実習および症例検討について演習形式で指導を行った。

### 病態生化学 [春学期 (1 単位・薬学科選択)] (2/12 コマ)

がんにおけるエピジェネティクスとマイクロ RNA の異常および肥満の病態生化学について講義した。

### 生命科学の基礎 [春学期 (1 単位・薬学科自由)] (3/12 コマ)

体液・電解質、神経・筋、心臓・血管系、呼吸器系の基礎生理について講義した。

## 学部 5・6 年

### 薬学英语演習J [通年 (2 単位・薬学科選択)] (ユニット責任者：齋藤英胤, 12/12 コマ)

薬学および自分自身の研究テーマに即した欧米文献について、プレゼンテーション形式の抄読会を実施した。

## 学部 6 年

### 症例検討 B [春学期 (0.5 単位・薬学科選択)] (6/12 コマ)

小グループで具体的な症例について実際に即したディスカッションを行った。

### 総合薬学演習 II [通年 (3 単位・薬学科必修)] (3 コマ)

消化器系疾患、糖尿病、画像・生理機能検査についての演習を行った。

## 大学院

### 疾患分子生物学特論 [2 単位・選択] (5/15 コマ)

慢性肝疾患、発がん過程でのエピジェネティクスとマイクロ RNA、脂質代謝、肥満・メタボリックシンドロームについて講義を行った。

### 細胞培養・遺伝子実験特別演習 [1 単位・1 年次選択] (2/18 コマ)

Web ブラウザを用いた遺伝子配列解析手法について演習を行った。

## 研究概要

### 1. がん幹細胞における non-coding RNA とエピゲノムの網羅的解析と新規治療法の開発

がん細胞は遺伝子変異ならびにエピゲノム異常などにより増殖制御が不能となった細胞であるが、近年がんにおいても幹細胞ヒエラルキーが存在することが示唆されている。すなわち、がん組織が永続的な自己複製能と多分化能をもつがん幹細胞と、より限定的な増殖能をもつ分化したがん細胞の heterogeneous な集団により構成されていると考えられている。この概念は、当初白血病で提唱されていたが、大腸がんなどの固形がんでも報告されている。分化したがん細胞を抗腫瘍薬で死滅させたとしても、自己複製能と多分化能を有するがん幹細胞が残存していれば、再びがん細胞が増殖すること

になり、根本的な治療にはならない。これが治療抵抗性がんの本質であり、難治性がんの分子メカニズムの解明や新規治療法の開発を行う上で、がん幹細胞の概念を導入することは必要不可欠であると考えられる。

幹細胞の可塑性、すなわち多分化能の獲得には、エピゲノム変化やマイクロ RNA をはじめとする non-coding RNA が非常に重要な役割を果たしている。本研究では、がんの臨床検体より xenograft（異種移植片）を作製し、特定の増殖因子を加えた無血清培地で 3 次元培養を行うことで、がん幹細胞を分離・培養する。樹立された細胞はがん幹細胞の特性を *in vitro* で検討する上で大変有用な研究ツールとなり、そのエピゲノム変化やマイクロ RNA の発現変化を網羅的に解析することで、がんの発生・進展の分子メカニズムの解明を行う。さらに同定されたエピゲノム異常やマイクロ RNA の発現異常を是正する新たな小分子化合物の開発を目指し、難治性がんに対するがん幹細胞を標的とした新たな薬物療法の基盤となる研究を行う。

## 2. 肝がん治療の新たな可能性としてのエピジェネティック治療

肝細胞がんの現状の治療は限界があり、新たな治療法が望まれている。DNA メチル化阻害薬やヒストン脱アセチル化酵素阻害薬（HDAC inhibitor: HDAC-I）は様々な発現抑制された遺伝子の発現を惹起して、抗がん作用を発揮する可能性がある。ヒト肝がん培養細胞に対する DNA メチル化阻害薬および HDAC-I の作用を増殖、各種がん遺伝子、がん抑制遺伝子、アポトーシス関連遺伝子などの発現変化を検討し、抗がん治療の一つとしての可能性があることを検討している。

肝特異的マイクロ RNA である *miR-122* については、肝がん患者の腫瘍部において発現が抑制されており、*cyclinG1* などのがん遺伝子を標的とすることから、がん抑制マイクロ RNA である可能性が示唆された。エピジェネティック治療により *miR-122* の発現を活性化させることは肝がんに対する新たな治療戦略となると考えられた。

## 3. 肝細胞がんの発生と腸内細菌叢、胆汁酸、脂肪酸の関連の探索

生活習慣を背景とする NAFLD（非アルコール性脂肪肝）や NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）は近年増加しており、薬剤による有効な治療法がまだ確立されていない。また、NASH を背景とする肝細胞がんも近年増加しているという報告があり、これらに対する有効な治療法や予防法の確立が求められている。NASH を背景とする肝細胞がんに対しては近年腸内細菌によって代謝される 2 次胆汁酸のうちデオキシコール酸が病態に深く関与していることが報告されている。またその他にも NAFLD、NASH、肝細胞がんに対して腸内細菌が深く関与しているという報告がある。そこで高脂肪食負荷や抗生物質の投与を行ったマウスを用いて、腸内細菌の変化とそれに伴う胆汁酸や脂肪酸などの代謝物、関連遺伝子、炎症の変化を網羅的に検討している。

抗生物質投与にて腸内細菌叢の変化に加え、肝臓の病理、炎症マーカーの改善が見られた。さらに腸内細菌によって代謝される胆汁酸や脂肪酸の変化に加え、胆汁酸トランスポーターや脂質合成・輸送に関わる遺伝子変化がみられている。今後、長期的な飼育を行い、肝細胞がんの発生と腸内細菌叢、胆汁酸、脂肪酸の関連を探索する予定である。

## 4. 若齢期の食・運動習慣が成熟期の肥満、糖・脂質代謝へ及ぼすエピジェネティクス効果

これまで我々は、厳格な食事療法、運動療法、薬物療法の実施によって、実験的環境下では肥満症や

メタボリックシンドロームは改善可能であることを報告してきた。しかし、実際の臨床現場では肥満後に長期に亘って適正体重を達成・維持できる者は少なく、多くの者が治療抵抗性を示している。また我々の先行研究では、高脂肪食摂取による若齢期の肥満は、その後の食生活の改善によっても完全には是正されず、体脂肪量、血糖、血清脂質がいずれも高値となることを見出した。また過食性肥満モデルラットに対する若齢期の運動習慣がその後の成熟期・老齢期においても低めの体重を維持する現象を報告した。そこで若齢期の高脂肪食摂取および運動が成熟期の白色脂肪組織に及ぼす長期的効果を明らかにするために、約3万個の遺伝子発現を同時に測定するDNAマイクロアレイ解析を実施した。

その結果、若齢期における運動が成熟期の白色脂肪組織中に発現するPGC-1 $\alpha$ やUCP-1、 $\beta$ 3アドレナリン受容体などの熱産生系遺伝子を長期間変化させる現象が観察され、一部の遺伝子についてはDNAメチル化によるエピジェネティック的機序の関与が示唆された。これらの遺伝子は、通常、骨格筋や褐色脂肪組織などの熱産生組織で強く発現が誘導される遺伝子であることから、今後、若齢期の肥満・運動により長期に亘って糖・脂質代謝に影響する骨格筋・褐色脂肪組織などのエネルギー代謝関連遺伝子の変化について検討を行う予定である。

## 5. 肥満モデル動物を用いた抗肥満療法とアディポサイトカインに関する検討

動脈硬化性疾患の発症には、糖尿病や脂質異常症などの生活習慣病の罹患が強く関与することが知られており、生活習慣病の是正を目的とした肥満改善が急務となっている。また、脂肪細胞からは様々な生理活性物質(アディポサイトカイン)が分泌され、動脈硬化の発症に強く関与することが知られている。そこで本研究では、肥満モデル動物や脂肪培養細胞に対して抗肥満療法(食事療法・運動療法・薬物療法(サプリメントを含む))などの介入を実施し、抗肥満効果や生活習慣病の予防・治療の効果とその機序について検討を行った。

その結果、食事療法および運動療法では顕著な抗肥満効果が観察され、糖・脂質代謝などの生活習慣病関連因子やアディポサイトカイン分泌にも著明な改善効果がみられた。またアスタキサンチンやアミノグアニジンなどの投与によって肥満やそれに伴う病態が一部の指標において改善する傾向が観察されたが、更に詳細な検討が必要と思われた。また近年、肥満の病態形成にはエピジェネティック的機序が関与している可能性が強く示唆されていることから、エピジェネティクス治療薬のひとつであるDNAメチル化阻害薬(5-ASA-dc)の効果について検討したが、現時点で抗肥満効果やアディポサイトカイン分泌の改善に関する明確なエビデンスは得られておらず、今後更に検討を進める予定である。

## 6. C型肝炎から発がんに至る病態進展の解明とその制御に関する研究

HCV長期持続感染培養細胞において、転写因子Nrf2の標的遺伝子群の活性化によって、脂肪滴蓄積、細胞代謝亢進及びHCV持続感染が維持されていることを明らかにしてきた。今後、これらの知見を臨床的に発展させるために、HCV患者の肝癌細胞においてNrf2及びその標的遺伝子の発現亢進を確認し、これらに対する阻害剤の効果を培養細胞で確認する予定である。また、HCV感染細胞培養上清から肝発癌、代謝異常に対するマーカーを探索している。これまで、培養上清のメタボローム解析(質量解析)を行ったが、今後さらに詳細に検討し、肝発癌、代謝異常に伴って増加する液性因子を同定し、HCV患者の血清における増減を検討したい。HCVによる代謝異常及び肝発癌に対する臨床的な血清マーカーとしての可能性を検討する。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

当講座は、薬学と医学の架け橋となるべく、医学を分かり易く教える講座である。薬学科においては、CBT、OSCE や実務実習などが導入され、国家試験問題においても極めて高度な臨床情報について細かく問われるようになった。臨床医学系の講義に際しては、学生が効率良く臨床医学への理解を深められるよう、努力を行っている。優れた臨床薬剤師育成を目指し、薬剤師国家試験合格に向けた学生への対応も行っている。卒業研究については、学生の研究に対する興味や希望を最大限尊重しながら、消化器慢性疾患やがん、生活習慣病、老化などの生理や分子機序に興味をもてるように指導を行っている。また最近では製薬企業や CRO(Contract Research Organization)に就職する学生も増加しており、様々な場面で活躍できる優れた人材を世に輩出すべく、人材教育を積極的に実践している。

### II. 研究について

研究に関しては、上述のように①生活習慣病の食事・運動・薬物療法、②慢性肝疾患から肝発がんへの分子機序、③がんにおけるエピゲノムと non-coding RNA 異常の解析と薬物治療への応用、④老化とエピジェネティクスをテーマとした研究を行っており、生活習慣病、消化器疾患、がんおよびがん幹細胞、老化などの分子病態の解明を目指している。現段階では細胞培養や実験動物を用いた基礎的な検討を中心としているが、今後の展望としては得られた研究成果を新たな創薬および薬物治療法の開発につなげていきたいと考えている。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Hibino S, Saito Y, Muramatsu T, Otani A, Kasai Y, Kimura M, Saito H. Inhibitors of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) activate tumor-suppressor microRNAs in human cancer cells. *Oncogenesis* 3: e104 (2014)
2. Isawa M, Shimizu A, Miyashita E, Itoh H, Nishimura T, Tomi M, Hideyo Shimada, Saito H, Nakashima E. Influence of counseling intervention on the effectiveness of a revitalizing medicinal product in healthy volunteers, using a brain monitoring system. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 40(10): 558-566 (2014)
3. Kimura M, Iida M, Yamauchi H, Suzuki M, Shibasaki T, Saito Y, Saito H. Astaxanthin supplementation effects on adipocyte size and lipid profile in OLETF rats with hyperphagia and visceral fat accumulation. *J Functional Foods* 11: 114-120 (2014)
4. Saito H. Antigen-immunoglobulin M immune complexes: An important biomarker in chronic liver diseases? *Hepatol Res* 44(9): 940-943 (2014)
5. Saito Y, Hibino S, Saito H. Alterations of epigenetics and microRNA in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 44(1): 31-42 (2014)
6. Saito Y, Saito H, Liang G-N, Friedman JM. Epigenetic alterations and microRNA misexpression in cancer and autoimmune diseases: a critical review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 47(2): 128-135 (2014)
7. Sato H, Tomita K, Yasue C, Umeda R, Ebinuma H, Ogata S, Du W, Soga S, Maruta K, Yasutake Y, Narimatsu K, Usui S, Watanabe C, Komoto S, Teratani T, Suzuki T, Yokoyama H, Saito H, Nagao S, Hibi T, Miura S, Kanai T, Hokari R. A pregnant woman with noncomatose autoimmune acute liver failure in

- the second trimester rescued using medical therapy: A case report. *Hepatol Res* doi: 10.1111/hepr.12344 (2014)
8. Shiba S, Okusaka T, Ikeda M, **Saito H**, Ichida T. Characteristics of 18 patients with hepatocellular carcinoma who obtained a complete response after treatment with sorafenib. *Hepatol Res* doi: 10.1111/hepr.12297 (2014)
  9. Sugiyama K, Ebinuma H, Nakamoto N, Sakasegawa N, Murakami Y, Chu PS, Usui S, Ishibashi Y, Wakayama Y, Taniki N, Murata H, Saito Y, Fukasawa M, Saito K, Yamagishi Y, Wakita T, Takaku H, Hibi T, **Saito H**, Kanai T. Prominent steatosis with hypermetabolism of the cell line permissive for years of infection with hepatitis C virus. *PLoS One* 9(4): e94460 (2014)
  10. Takaki Y, **Saito Y**, Takasugi A, Toshimitsu K, Yamada S, Muramatsu T, **Kimura M**, Sugiyama K, Suzuki H, Arai E, Ojima H, Kanai Y, **Saito H**. Silencing of microRNA-122 is an early event during hepatocarcinogenesis from non-alcoholic steatohepatitis. *Cancer Science* 105(10): 1254-1260 (2014)
  11. Tomita H, Fuchimoto Y, Ohkuma K, Hoshino K, Fujino A, Kato M, Fujimura T, Ishihama H, Takahashi N, Tanami Y, Nakatsuka S, Ebinuma H, **Saito H**, Shinoda M, Kitagawa Y, Kuroda T. Spleen stiffness measurements by acoustic radiation force impulse imaging after living donor liver transplantation in children: a potential quantitative index for venous complications. *Pediatr Radiol* Epub ahead of print (2014)
  12. Tomita H, Masugi Y, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimojima N, Ebinuma H, **Saito H**, Sakamoto M, Kuroda T. Long-term Native Liver Fibrosis in Biliary Atresia: Development of a novel scoring system using histology and standard liver tests. *J Hepatol* 60(6): 1242-8 (2014)
  13. Tomita K, Teratani T, Suzuki T, Shimizu M, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Kurihara C, Irie R, Yokoyama H, Shimamura K, Usui S, Ebinuma H, **Saito H**, Watanabe C, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Sugiyama K, Hokari R, Kanai T, Miura S, Hibi T. Free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells: Mechanism of liver fibrosis aggravation in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology* 59(1): 154-69 (2014)
  14. Tomita K, Teratani T, Suzuki T, Shimizu M, Sato H, Narimatsu K, Usui S, Furuhashi H, Kimura A, Nishiyama K, Maejima T, Okada Y, Kurihara C, Shimamura K, Ebinuma H, **Saito H**, Yokoyama Y, Watanabe C, Komoto S, Nagao S, Sugiyama K, Aosasa S, Hatsuse K, Yamamoto J, Hibi K, Miura S, Hokari R, Kanai T. Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase a mediates liver fibrosis by regulating free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 61(1): 98-106 (2014)

## 原著論文（邦文）

1. Isawa M, Inoue S, Itoh H, Nishimura T, Tomi M, Shimada H, Saito H, Nakashima E. Influence of counseling intervention on the effectiveness of aromatherapy with bergamot oil in healthy women volunteers measured with a brain monitoring system. *日本化粧品学会誌* 38(2): 82-86 (2014)

## 国内学会招待講演・シンポジウム

1. 齋藤義正, 鈴木秀和, 齋藤英胤. 腸管腫瘍由来幹細胞に対する DNA メチル化阻害薬の効果. 第 100 回 日本消化器病学会総会, 東京, 抄録集 pA57 (2014/04)

## 国際学会発表

1. Chu P-S, Ebinuma H, Nakamoto N, Usui S, **Saito H**, Kanai T. NKG2D expression on natural killer T cells, but not NK cells, predicts viral response to DAA/ PEG-IFN/ RBV therapy in chronic hepatitis C. The American Association for the Study of Liver Disease 65th Annual Meeting. *Hepatology* 60: 4supple, 1085A (2014/11)
2. Ebinuma H, **Saito H**, Yamagishi Y, Nakamoto N, Chu-P-S, Wakayama Y, Taniki N, Yamaguchi A, Shiba S, Usui S, Sugiyama K, Kanai T. The clinical and immunological characteristics of acute liver failure with autoimmune features - for early diagnosis and proper treatment-. The American Association for the Study of Liver Disease 65th Annual Meeting. *Hepatology* 60: 4supple, 563A (2014/11)
3. Nakamoto N, Ebinuma H, Taniki N, Wakayama Y, Chu P-S, Yamaguchi A, Amiya T, **Saito H**, Kanai. T. A distinct role for the TLR9 pathway in immune activation and tolerance during acute liver injury in mice. The American Association for the Study of Liver Disease 65th Annual Meeting. *Hepatology* 60: 4supple, 519A (2014/11)
4. Taniki N, Ebinuma H, Nakamoto N, Yamaguchi A, Amiya T, Wakayama Y, Murata H, Chu P-S, Usui S, **Saito H**, Kanai T. The usefulness of non-invasive liver stiffness measurement by Fibroscan® for risk management of HCC in chronic hepatitis C patients who achieved sustained virological response (SVR). The American Association for the Study of Liver Disease 65th Annual Meeting. *Hepatology* 60: 4supple, 439A (2014/11)
5. Taniki N, Nakamoto N, Ebinuma H, Murata H, Wakayama Y, Chu P-S, Usui S, Yamaguchi A, Amiya T, **Saito H**, Kanai T. DSS-induced colitis and simultaneous hepatic inflammation lead to immunological tolerance in the murine liver. The American Association for the Study of Liver Disease 65th Annual Meeting. *Hepatology* 60: 4supple, 498A (2014/11)
6. Usui S, Ebinuma H, Chu P-S, Taniki N, Wakayama Y, Nakamoto N, Yamagishi Y, Sugiyama K, **Saito H**, Kanai T. The detection of bacterial DNA by in situ hybridization method may prove the evidence of bacterial translocation in patients with decompensated liver cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Disease 65th Annual Meeting. *Hepatology* 60: 4supple, 480A (2014/11)
7. **Saito Y**, Sakai K, Toshimitsu K, Muramatsu T, **Kimura M**, Sato T, Suzuki H, Kanai T, **Saito H**. Suppression of intestinal tumor-initiating cells by inhibition of DNA methylation. United European Gastroenterology Week 2014, p285, Vienna, Austria (2014/10)
8. **Saito Y**, Takaki Y, Toshimitsu K, Muramatsu T, **Kimura M**, Suzuki H, Sugiyama K, Kanai T, **Saito H**. Epigenetic silencing of the tumor suppressor microRNA-122 during hepatocarcinogenesis from nonalcoholic steatohepatitis. United European Gastroenterology Week 2014, p201, Vienna, Austria (2014/10)
9. **Saito Y**, Serizawa H, Kato Y, Nakano M, Nakamura M, Suzuki H, **Saito H**, Kanai T. Influence of CYP2C19 genotype and serum pepsinogen level on first-line eradication therapy with esomeprazole for patients with Helicobacter pylori-positive gastritis. United European Gastroenterology Week 2014, p299, Vienna, Austria (2014/10)
10. **Kimura M**, Whitehead JP, **Saito Y**, **Saito H**. The legacy effects of high fat diet and running exercise in childhood on gene expression profiles of adipose tissue in adult mice. 19th Annual Congress of the

11. Fujimoto K, **Saito H**, Mochizuki M. The sports pharmacist system in Tokyo Japan. 10th International Conference Life Long Learning in Pharmacy (2014/06)

## 国内学会発表

1. 日比野沙奈, **齋藤義正**, 村松俊英, **木村真規**, **齋藤英胤**. 胃がん細胞における EZH2 阻害薬によるがん抑制マイクロ RNA の活性化. 第 42 回 日本潰瘍学会, 東京, 抄録集 p68 (2014/11)
2. **木村真規**, **齋藤義正**, Jonathan P. Whitehead, **齋藤英胤**. 若齢期における高脂肪食摂取が成熟期の脂肪組織中遺伝子発現に及ぼす長期的効果. 第 35 回 日本肥満学会大会, 宮崎, 肥満研究 20 (Supplement): p220 (2014/10)
3. 芹澤 宏, **齋藤義正**, 加藤裕佳子, 中野 雅, 中村正彦, 鈴木秀和, 金井隆典. Helicobacter pylori 感染胃炎に対するエソメプラゾールを用いた一次除菌療法における CYP2C19 遺伝子多型の影響. 第 56 回 日本消化器病学会大会, 神戸, 抄録集 pA852 (2014/10)
4. **木村真規**, **齋藤義正**, Jonathan P. Whitehead, 鈴木政登, **齋藤英胤**. 運若齢期における運動が成熟期の脂肪組織中の遺伝子発現に及ぼすレガシー的効果. 第 69 回 日本体力医学会大会, 長崎, 体力科学 63(6): p604 (2014/09)
5. 利光孝太, **齋藤義正**, **齋藤英胤**. DNA メチル化阻害による腸管腫瘍幹細胞の増殖抑制. 第 73 回 日本癌学会学術総会, 横浜, 抄録 p111 (2014/09)
6. 杉山和夫, 海老沼浩利, 村上優子, **齋藤義正**, 金井隆典, **齋藤英胤**. Nrf2 抑制による抗腫瘍および抗 HCV 効果. 第 73 回 日本癌学会学術総会, 横浜, 抄録集 p62 (2014/09)
7. 谷木信仁, 中本伸宏, 楮柏松, 山口晃弘, 若山遊子, 網谷猛, 林篤史, 松岡克義, 久松理一, 海老沼浩利, **齋藤英胤**, 金井隆典. 腸肝相関からみた肝臓免疫寛容誘導機序の解明. 第 51 回 日本消化器免疫学会総会 (2014/07)
8. **木村真規**, Jonathan P. Whitehead, **齋藤義正**, **齋藤英胤**. 若齢期マウスにおける高脂肪食摂取および運動が成熟期の脂肪組織中遺伝子発現に及ぼすレガシー効果. 第 14 回 日本抗加齢医学会総会, 大阪, プログラム・抄録集 p44 (2014/06)
9. 谷木信仁, 海老沼浩利, 中本伸宏, 若山遊子, 村田宏子, 山岸由幸, 杉山和夫, 堀江義則, **齋藤英胤**, 金井隆典. C 型慢性肝炎 sustained virological response (SVR) 症例における肝硬度を用いた発癌のリスクマネージメント. 第 50 回 日本肝癌研究会 (2014/06)
10. 芹澤 宏, **齋藤義正**, 加藤裕佳子, 中野 雅, 中村正彦, 鈴木秀和, 金井隆典. 当院における「ピロリ菌外来」の将来的意義. 第 20 回 日本ヘリコバクター学会学術集会, 東京, 抄録集 p173 (2014/06)
11. 中本伸宏, 海老沼浩利, 若山遊子, 谷木信仁, 村田宏子, 三上洋平, 楮柏松, 杉山和夫, **齋藤英胤**, 金井隆典. マウス急性肝障害における自然免疫機構を介した肝臓特異的免疫応答・免疫寛容機序の解明. 第 50 回 日本肝臓学会総会 (2014/05)
12. 海老沼浩利, 山岸由幸, 谷木信仁, 若山遊子, 山口晃弘, 志波俊輔, 中本伸宏, **齋藤英胤**, 金井隆典. 原因不明急性肝不全症例に対する治療戦略. 第 40 回 日本急性肝不全研究会 (2014/05)
13. 山岸由幸, 海老沼浩利, 篠田昌宏, 高岡千恵, 中本伸宏, 日比泰造, 阿部雄太, 八木洋, 北郷実, 松原健太郎, 尾原秀明, 伊澤由香, 板野理, **齋藤英胤**, 北川雄光, 金井隆典. 当院における急性肝不

全に対する内科、外科、コーディネーターの連携を中心とした治療の試み. 第40回日本急性肝不全研究会 (2014/05)

14. 中本伸宏, 海老沼浩利, 若山遊子, 谷木信仁, 村田宏子, 三上洋平, 楮柏松 杉山和夫, **齋藤英胤**, 金井隆典. マウス急性肝障害における自然免疫機構を介した肝臓特異的免疫反応・免疫寛容機序の解明. 第40回日本急性肝不全研究会 (2014/05)

#### 著書・訳書・雑誌記事等

1. 松田明子, 永田博司, 宮島伸宣, **齋藤英胤**, 金田智, 長谷川由美, 中村威, 宮澤光男, 南川雅子, 三ツ井圭子, 棟久恭子, 渡邊千登世. 系統看護学講座 専門分野II 消化器 成人看護学5. 医学書院, 東京, (2015)
2. 飯島尋子, 井戸章雄, **齋藤英胤**, 鈴木章記, 建石良介, 田中榮司, 田中純子, 中牟田誠, 松崎靖司, 南祐仁, 八橋弘. 肝がん白書平成27年度. 一般社団法人日本肝臓学会, 東京, (2015)
3. 井関治和, 小澤秀樹, 柿崎徹, 小池武嗣, 小池智子, **齋藤英胤**, 佐藤まゆみ, 佐藤禮子, 高島尚美, 高橋正光, 中村威, 半田俊之介, 南川雅子, 宮澤光男, 棟久恭子, 森川信行, 森田南美恵 .成人看護[1] 新看護学9. 医学書院, 東京, (2015/02)
4. **齋藤英胤**. 薬物性肝障害. 「今日の治療指針 私はこう治療している」. 医学書院, 東京, pp540-541 (2015/01)
5. **齋藤英胤**. ポケット版臨床医薬品集 2015. 薬事日報社, 東京, (2015/01)
6. 堀江義則, **齋藤英胤**. アルコール性肝障害. 「消化器病診療第2版」. 医学書院, 東京, pp173-176 (2014/10)
7. 海老沼浩利, **齋藤英胤**, 金井隆典. 自己免疫性肝炎とケモカイン・サイトカイン. 「Hepatology Practice 第4巻 難治性肝疾患の治療を極める 基本から最前線まで」. 文光堂, 東京, pp128-130 (2014/05)
8. **Saito Y** (editor). Alterations of epigenetics and microRNAs in cancer and cancer stem cell. Research Topics, Frontiers in Genetics. (2014).



## 臨床薬学講座

教授：大谷 壽一

助教：秋好 健志

助手：今岡 鮎子

### 担当授業概要

#### 学部1年

A (1) 生命の大切さを知るために－1 [通年 (必修・4 単位)] (秋好、今岡・分担)

生命の尊さを認識し、相手の心理、立場を理解して、信頼関係を確立できる薬剤師となるために、必要な基本的知識、技能、態度を習得することを目的に、SGL を行った。

B (1) 薬学への招待 [春学期 (必修・1 単位)] (大谷・科目責任者)

薬学生として必要な基本姿勢を身につけるために、幅広い薬学の領域を理解するとともに、医療・社会における薬剤師や薬学出身者の役割を知り、その使命を学ぶための講義を提供した。大谷は、科目責任者として科目を統括するとともに、薬学研究や国際事情に関する講義を行った。

#### 学部2年

A (2) 生命の大切さを知るために－2 (生命倫理) [春学期 (必修・1 単位)] (秋好・分担)

臨床における基本的な倫理原則 (医療倫理の 4 原則) を理解し、日常の薬剤師業務との関係で解釈できる知識・技能・態度を習得すること、また、インフォームド・コンセントの法理、守秘義務、個人情報保護といった基本的な義務についての知識・技能・態度を習得すること、さらに、生殖医療、臓器移植、高齢者医療について考え、生命倫理の基本的な知識・技能・態度について習得することを目的に SGL を行った。

薬学科早期実習 [秋学期 (必修・0.5 単位)] (秋好、今岡・分担)

薬剤師業務の基本の一つである調剤業務を体験し、薬学に対するモチベーションを高めるよう、実習を行った。

#### 学部3年

C16 (2) 剤形をつくる [秋学期 (1 単位・必修)] (大谷・分担)

エアゾール剤および点眼剤に関する製剤学のおよび臨床的特徴について、計 2 回の講義を行った。

#### 学部4年

C15 (3) テーラーメイド薬物療法を目指して [春学期 (0.5 単位・必修)] (大谷・科目責任者)

いわゆるテーラーメイド薬物療法では、患者ごとに最適な医薬品の選択、投与経路や剤形の選定、投与量や投与間隔の設定が必要となる。そのために必要な知識及び技能は、生理学、薬理学から薬物動態学、製剤学まで広範にわたるが、本講義では、それらの知識を横断的に統合しつつ、豊富な臨床事例や症例、裁判例など交えて解説を行った。

臨床物理薬剤・製剤学 [春学期 (1 単位・選択)] (大谷・科目責任者)

臨床で使用されている各種製剤の吸収過程とその制御、物理薬剤学的原因による薬物相互作用の回避、物理薬剤・製剤学的知識の処方鑑査や服薬指導への応用例などについて、4回にわたり解説を行った。また、科目責任者として3名の非常勤講師を招聘するとともに、科目を統括した。

#### **D1 病院・薬局に行く前に A** [春学期 (2 単位・必修)、大谷、秋好・分担]

##### (6) 服薬指導と患者情報

服薬指導に必要なこととして、患者情報の収集、患者接遇の際の基本的な知識、代表的な疾患の際の注意点、医薬品毎の注意点などを挙げ、それぞれ具体例を示しながら、計5回の講義を行った併せて、情報収集および服薬指導の内容を SOAP 形式にて記録することも解説した。

#### **老年薬学と在宅医療** [秋学期 (1 単位・選択)] (大谷・分担)

高齢者の体内動態学的特性および薬物治療上の留意点について解説した。

#### **実務実習事前学習** [秋学期 (5 単位・必修)] (大谷、秋好、今岡・分担)

卒業後、医療に参画できるようになるために、病院実務実習・薬局実務実習に先立って、薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を習得するため、各実習を行った。その中で本講座では、入院患者に対する服薬指導および TDM に関する領域を責任講座として担当するとともに、他の領域における指導を補助した。

### **学部 5 年**

#### **実務実習の前に (2)** [春学期 (0.5 単位・必修)] (大谷・科目責任者、秋好・分担)

薬物間相互作用情報の収集と評価を行うに当たり、特に重要なチトクロム P450 を介した相互作用に関して、英文三次資料などを用いて、その臨床的対処法について演習および講義を行った。これにより、薬物相互作用に関する臨床に則した知識と、薬学英语の読解力とを養成することができたと考える。

#### **実務実習の前に (3)** [春学期 (0.5 単位・必修)] (大谷・科目責任者、秋好・分担)

前述の実務実習の前に (2) に引き続き、本項ではチトクロム P450 以外の臨床上重要な代謝酵素との相互作用や、薬物と食事等の相互作用についても取り上げた。また、薬物動学的相互作用にも触れ、俯瞰的に相互作用を評価できるように演習および講義を行った。これにより、薬物相互作用に関する臨床に則した知識と、薬学英语の読解力とを養成することができたと考える。

#### **Introduction to overseas rotation** [秋学期 (1.5 単位・選択)] (大谷・科目責任者)

海外病院実習に関する導入を行い、海外のファーマシューティカルケアの制度や現状に触れるとともに、実践的なファーマシューティカルケアを英語で遂行するために必要なコミュニケーション能力を習得するために、科目責任者として各講師の選任、招聘などを行うとともに、第1回の導入講義を英語により提供した。

### **学部 6 年**

#### **アドバンスト海外病院実習** [通年 (2 単位・選択必修)] (大谷・科目責任者)

海外の協定校において4~6週間程度の臨床実習を行うことにより、国際的視野をもった薬剤師として先導的に活躍するために必要な知識、技能及び態度を習得するために、各協定校と連携をはかり、研修の場を提供した。

#### **Case Study Practice** [春学期 (1.5 単位・選択)] (大谷・科目責任者)

海外病院実習を前に、海外におけるファーマシューティカルケアの制度や現状に触れるとともに、実践的なファーマシューティカルケアを英語で遂行するために必要な基礎的知識と技能を習得するために、各講師の選任、招聘などを行った。

### 3 学部合同初期教育

医学部、看護学部と合同の 3 学部合同初期教育（本学部 1 年次生対象）に、ファシリテータ（秋好）として参画した。

### 3 学部合同後期教育

医学部、看護学部と合同の 3 学部合同後期教育（本学部 6 年次生対象）に、委員（大谷）およびファシリテータ（秋好、今岡）として参画した。

### 他学部・研究科出講（大谷）

- ・看護医療学部「看護のための薬理学」
- ・健康マネジメント研究科「認知症高齢者看護演習」

### 非常勤講師（大谷）

- ・筑波大学大学院 人間総合科学研究科

## 研究概要

### I CYP3A4 の mechanism-based inhibition キネティクスの詳細解析

我々はこれまでに、薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 3A4.1 (野生型) およびその変異型分子種である CYP3A4.2、.7、.16、.18 の代謝活性に対する代表的な mechanism-based inhibition (MBI) 阻害剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン）の阻害活性について、CYP3A4 の基質としてテストステロン (TST) を用いて検討し、その阻害強度は阻害剤の種類及び各変異型分子種間で異なることを報告してきた。この MBI は、基質非依存的に起こると考えられているが、CYP3A4 には複数の基質結合領域があることから、不活性化特性が基質依存的である可能性も否定できない。今年度の研究では、CYP3A4 に対して代表的な MBI 阻害剤であるエリスロマイシン (EM) による CYP3A4 不活性化特性に関して、基質依存性や長時間 preincubation 時の活性低下について検討した。具体的には、CYP3A4.1 を大腸菌発現系により調製し、EM と CYP3A4 を 0 ~ 120 分間 preincubation した際の酵素活性の経時変化を、結合ドメインが異なる 3 種の基質、TST、ミダゾラム (MDZ)、ニフェジピン (NIF) の代謝速度を指標に評価した。得られた代謝速度を非線形最小二乗法にあてはめ、最大不活性化速度 ( $k_{\text{inact, max}}$ ) およびその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 ( $K_i$ ) を算出した。その結果、 $K_i$  値は 3 基質間で同等の値が得られたが、 $k_{\text{inact, max}}$  は NIF が TST よりも 1.44 倍有意に高く、MBI 特性は用いる基質によって異なって観測されることが示唆された。また、EM により CYP3A4 の酵素活性は、preincubation 時間に対して二相性に低下したことから、十分な時間が経過しても酵素活性は部分的に残存していること（残存活性の存在）が明らかとなった。

本研究内容については、医療薬学フォーラム 2014 (2014 年 6 月) において報告した。

## II CYP3A4 変異型分子種における MBI 阻害剤の阻害特性の比較と構造活性相関

これまでに当研究室では、薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 3A4.1 (野生型) およびその変異型分子種である CYP3A4.2、.7、.16、.18 の代謝活性に対する代表的な mechanism-based inhibition (MBI) 阻害剤 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン) および MBI 作用を有する食物成分 (レスベラトロール、リモニン) の阻害活性について、CYP3A4 の基質としてテストステロン (TST) を用いて検討し、その阻害強度は阻害剤の種類及び各変異型分子種間で異なることを報告してきた。今年度の研究では、MBI 阻害剤としてベラパミル (VER) とその代謝物であるノルベラパミル (NOR) による CYP3A4 阻害特性を遺伝子変異型間で比較し、MBI 阻害特性と阻害剤の構造活性相関について検討することを目的とした。具体的には CYP3A4.1、.2、.7、.16、.18 の 5 種の variants を大腸菌発現系により調製し、VER と NOR による CYP3A4 阻害強度を、TST の  $6\beta$ -水酸化活性を指標に比較した。得られた代謝速度を非線形最小二乗法にあてはめ、最大不活性化速度 ( $k_{\text{inact, max}}$ ) およびその 1/2 の不活性化をもたらす阻害剤濃度 ( $K_i$ ) を算出した。その結果、両阻害剤はともに各 variants に対し、TST の  $6\beta$ -水酸化活性を濃度および preincubation 時間依存的に阻害した。WT に比べ、VER の  $k_{\text{inact, max}}$  は .16 で 0.14 倍に低下し、 $K_i$  値は .16 で 2.04 倍に上昇した。一方、NOR の  $k_{\text{inact, max}}$  は .16 で 0.22 倍に低下し、 $K_i$  値は .2 で 2.2 倍に上昇した。また、両阻害剤の MBI 特性は異なっていたが、 $k_{\text{inact, max}}$  に対する遺伝的変異の影響パターンは両阻害剤間で類似していた。これは、構造の類似する EM、CAM でも観測されていた結果であり、構造が類似した薬物間では、阻害特性に対する変異の影響もまた類似していることが示唆された。

本研究内容については、日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月) において報告した。なお、本研究内容については、群馬大学医学部、名古屋市立大学との共同研究にて行った。

## III CYP3A4 変異型分子種に対する各種競合阻害剤の阻害特性の比較

これまでに当研究室では、CYP3A4 genetic variants 間で、テストステロン (TST) の代謝に対する競合阻害剤 (イトラコナゾール (ITCZ)、シメチジン (CMD)) の阻害特性が異なることを報告している。今年度の研究では、阻害剤としてフルコナゾール (FCZ)、サキナビル (SQV) を用いたときの TST 代謝活性に及ぼす影響を検討し、ITCZ、CMD の結果と比較検討することを目的とした。具体的には CYP3A4.1、.2、.7、.16、.18 の 5 種の variants を大腸菌発現系により調製し、TST の  $6\beta$ -水酸化活性を指標に比較した。各阻害剤濃度において得られた代謝速度を、競合阻害剤存在下の Michaelis-Menten 式に非線形最小二乗法を用いてあてはめ、酵素反応及び阻害のパラメータ ( $K_m$ ,  $V_{\text{max}}$ ,  $K_i$ ) を算出した。その結果、両阻害剤はともに各分子種に対し、TST の  $6\beta$ -水酸化活性を濃度依存的に阻害した。FCZ の  $K_i$  値は WT と比較し、全ての変異型において上昇 (阻害強度が減弱) し、.16 で最大 6.19 倍、続いて .7 > .18 > .2 の順に大きかった。同様に SQV の  $K_i$  値も WT と比較し、全ての変異型において上昇し .16 で最大 10.3 倍、続いて .7 > .2 > .18 の順であった。これより阻害剤に FCZ、SQV を用いた場合も、variants 間で阻害剤に対する感受性が異なることが示唆された。さらに遺伝子変異による FCZ の阻害プロファイルの変化パターンは、SQV のそれと類似しており、各 variants における  $K_i$  値には、FCZ と SQV 間で良好な相関が認められたが、FCZ と ITCZ の間では相関は認められなかった。

本研究内容については、日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月) において報告した。なお、本研究内容については、群馬大学医学部、名古屋市立大学との共同研究にて行った。

#### IV *In vitro* - *in vivo* 間での flecainide acetate 代謝クリアランスの乖離とその要因

Flecainide acetate (FLC) は CYP2D6 の extensive metabolizer (EM) と poor metabolizer (PM) で薬物動態が異なり、PM では EM と比較して FLC のクリアランス (CL) が低下することが過去の臨床試験で報告されている。このことから、FLC は主に cytochrome P450 (CYP) 2D6 によって代謝されると考えられてきた。しかし、既報の *in vitro* データでは CYP2D6 の寄与は小さく、CYP2D6 の代謝特性について詳細な解析はなされていない。本研究では、FLC の体内動態を *in silico* アプローチを用いて予測することを目的とした。また、*in silico* アプローチによる予測を向上させるため、*in vitro* 実験により、FLC の代謝特性を求めることを目的とした。具体的には、FLC について、収集した *in vitro* データと既報の臨床試験における試験条件 (被験者数、人種等) を母集団薬物動態解析シミュレーターである Simcyp<sup>TM</sup> に入力し、単独投与または反復投与時の経口クリアランス ( $CL_{po}$ ) および全身クリアランス ( $CL_{tot}$ ) の平均値 (相乗平均; GM) とその個人間変動 (対数標準偏差;  $\sigma$ ) を算出し、既報の実測値と比較した。次に、HLM を用いて、FLC の代謝活性を基質枯渇法により評価し、ポジティブコントロールとして dextromethorphan と testosterone の代謝実験を同時に行った。また、平衡透析法を用いて、FLC の  $f_{u,mic}$  の測定を行った。その結果、simulation では、FLC 単独投与、反復投与時の  $CL_{po}$  および  $CL_{tot}$  の GM は、既報の報告値と比べて過小評価する結果となった。また、FLC は HLM によりほとんど代謝されなかった。以上のことから、*in vitro* において FLC は CYP2D6 によってほとんど代謝されないことがわかった。FLC の代謝に関して、CYP 以外の酵素による代謝の寄与が存在する、または *in vitro* では代謝が起きないが、*in vivo* 条件では CYP2D6 による代謝が起こる要因があると考えられる。HLM を用いた代謝実験により、flecainide acetate は CYP2D6、その他の CYP によって代謝されないことがわかった。Simulation にて flecainide acetate の  $CL_{po}$  および  $CL_{tot}$  の GM を過小評価した原因として、CYP 以外の酵素による代謝の寄与が存在する、または *in vitro* では代謝が起きないが、*in vivo* 条件では CYP2D6 による代謝が起こる要因があると考えられる。

#### IV *In vitro* におけるアプレピタントの CYP3A4 誘導特性の解明

アプレピタント (APR) は cytochrome P450 (CYP) 3A4 の基質であり、かつ中等度の CYP3A4 阻害 (用量依存的) 作用及び誘導作用を有する。しかしその誘導は、典型的な誘導剤であるリファンピシン (RIF) では投与中止後約 1 週間程度持続するのに対して、APR では 2 週間以上持続するという違いがある。このため、APR による CYP3A4 誘導特性は、これまでに報告されている RIF などとは異なる可能性がある。そこで本研究では、ヒト肝癌由来細胞株 HepG2 細胞を用いて APR の CYP3A4 誘導特性を明らかにすることを目的に、CYP3A4 の mRNA、タンパク質発現量に対する作用を評価した。具体的には、HepG2 細胞に、1、10  $\mu$ M APR を 24、48 時間作用させ、リアルタイム PCR を用いて CYP3A4 mRNA の発現量を、Western blot 法により CYP3A4 タンパク質の発現量を、それぞれ評価した。また、Positive control として RIF を用いた。その結果、対照群に比べ、RIF 群、APR 群の低濃度において時間依存的に mRNA CYP3A4 が増加した。一方、APR による誘導強度は RIF に比べて弱かった。タンパク質発現量についても同様の傾向が認められた。以上より、APR は、mRNA、タンパクレベルで CYP3A4 の誘導作用があることが示唆された。このメカニズムや強度については、今後詳細に解明していく必要がある。

## VI ニューキノロン系抗菌薬と金属カチオンの相互作用に関する *in vitro* - *in vivo* 比較

ニューキノロン系抗菌薬 (NQs) は、金属カチオン含有製剤とともに経口投与すると消化管吸収が低下することが知られている。またその低下の程度は、NQs の種類によって異なるとされている。この機構として、両剤による難吸収性キレート形成が考えられてきた。しかし、当研究室では過去に、ヒト大腸がん由来培養上皮細胞 (Caco-2 細胞) 単層膜におけるシプロフロキサシン (CPFX) の単層膜透過性は、過剰量のアルミニウム ( $Al^{3+}$ ) 存在下でも、低下はするものの 30% 程度は維持されていることを見出した。本研究では、金属カチオンの影響が小さいロメフロキサシン (LFLX) と、影響が大きいノルフロキサシン (NFLX) の 2 種の NQs の細胞単層膜透過に及ぼす  $Al^{3+}$  の影響を定量的に評価することを目的とし、さらに、得られた結果とシプロフロキサシン (CPFX) に関する先行研究の結果を加えて、これらの *in vitro* で評価した膜透過性と、これまで報告されている *in vivo* での吸収低下の程度との相関について、検討を行うことを目的とした。具体的には、消化管上皮のモデル細胞である Caco-2 細胞を単層に培養し、様々な濃度の  $Al^{3+}$  存在下で NQs を apical 側に添加後、basal 側から 2 時間まで経時的にサンプリングした。Basal 側の NQs の濃度を HPLC-UV 法にて定量し、透過係数  $P_{app}$  (cm/sec) を算出した。その結果、NQs の  $P_{app}$  は  $Al^{3+}$  濃度依存的に低下するが、 $Al^{3+}$  濃度を上昇させても、完全に阻害されることはなかった。また、1 mM  $Al^{3+}$  併用下における  $P_{app}$  の低下の程度は NFLX > CPFX > LFLX であり、*in vivo* での吸収低下の程度と同順序だった。 $Al^{3+}$  併用による NQs の吸収低下に関して、*in vitro* と *in vivo* ( $P_{app}$  - BA) の間には相関関係がある可能性が示された。

本研究内容については、医療薬学フォーラム 2014 (2014 年 6 月)、日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月) において報告した。

## VII 消化管内で生じる薬物相互作用に対する食事の影響を評価するための小動物実験系の構築

アムロジピン (AML) と活性炭の薬物相互作用について、活性炭併用により AML の体内動態が大幅に影響を受ける場合とそうでない場合という一見すると相反する 2 つの臨床試験が報告されている。この乖離の一因として、臨床試験時の食事の有無が考えられる。一般に、消化管内で生じる薬物相互作用に関する臨床試験の多くは空腹時に行われているが、食後では相互作用が小さくなる可能性がある。本研究では、ラットを用いて物理的に生じる薬物相互作用に対する食事の影響を評価し、臨床試験の結果を再現することで、小動物モデルの有用性を確認することを目的とした。具体的には、ラットに、空腹時または食事投与後、AML (0.08 mg/kg) を単独または活性炭 (クレメジン®32 mg/kg) 併用にて経口投与後の血漿中 AML 濃度推移を検討した。その結果、空腹時において、AML の  $AUC_{0-\infty}$  は活性炭の併用により、単独投与時の 6.1% まで有意に低下したのに対し、食後ではほぼ影響を受けず (95.4%)、食事により AML と活性炭の相互作用が減弱することが示された。既報のヒト臨床試験では、空腹時において、AML の  $AUC_{0-\infty}$  は活性炭の併用により、単独投与時の 1.5% まで有意に低下したのに対し、食後ではほとんど低下せず (96.5%)、AML と活性炭の相互作用の程度は、食事により大幅に減弱することが報告されている。以上より、AML と活性炭の薬物相互作用に対する食事の影響をラットモデルにおいてヒト臨床試験を再現できた。よって、ヒトにおける消化管内で生じる物理的な薬物相互作用に対する食事の影響を、今回構築した小動物実験系により評価できる可能性が示された。

## VIII ダビガトランの体内動態および薬効に対する抗がん剤誘発性消化管障害の影響

5-FU などの抗がん剤を経口投与すると下痢などを伴う消化管障害を生じる。このとき、他の薬物の吸

収にも影響が生じる可能性があるが、この影響について定量的に明らかにした報告はない。本研究では、抗がん剤誘発消化管障害モデルラットに抗凝固薬ダビガトランエテキシラート (DABE) を経口投与し、消化管障害時の DABE の薬物動態と薬効を評価することを目的とした。具体的には、SD 系雄性ラットに 5-FU 30 mg/kg/day を 5 日間経口投与し、消化管障害モデル動物とした。当該ラットに 3 mg/kg の DABE を経口又は 0.0564 mg/kg の活性代謝物ダビガトラン (DAB) を静脈内投与後、DAB の血漿中濃度を LC-MS/MS 法で定量した。また、抗凝固作用の指標として DABE 経口投与前及び投与 30 分後の活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の比を用いて薬効を評価した。その結果、消化管障害群では DAB の  $C_{max}$  及び AUC が対照群の約 30% 程度にまで低下した。同時に APTT 比も対照群と比べ消化管障害群で低下していた。一方、静脈内投与後の DAB の体内動態には消化管障害群と対照群の間でほとんど違いはみられなかった。以上より、抗がん剤投与による消化管障害下では、DABE の消化管吸収が低下し、薬効が減弱する可能性があり、抗がん剤使用時には DABE の薬効変動に注意を要する可能性が示唆された。

本研究内容については、日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月) において報告した。

## Ⅹ 抗がん剤による消化管障害が薬物輸送担体の発現に及ぼす影響

临床上、一部の抗がん剤を投与すると下痢等を伴う消化管障害を生じ、他の経口薬の吸収に影響が生じる可能性がある。また、薬物の輸送に関わるトランスポーターの発現が、抗がん剤投与時に変動するという報告もある。そこで、本研究では、ラットの小腸上皮粘膜組織を用いて、各種薬物輸送担体の発現に対する抗がん剤誘発性消化管障害の影響を定量的に評価することを目的とした。具体的には、SD 系雄性ラットに 5-FU 30 mg/kg/day を 5 日間経口投与し、消化管障害モデル動物とした。当該ラットまたは対照ラットの小腸上部、中部、下部より上皮粘膜組織を摘出し、各組織中の P 糖たんぱく質 (P-gp) および Pept1 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法により評価した。また、P-gp のタンパク発現量をウエスタンブロット法により評価した。その結果、5-FU 投与群の小腸上部において、P-gp の mRNA 発現量には変化がみられなかったが、タンパク発現量では減少傾向がみられた。小腸中・下部では、mRNA およびタンパク発現量の有意な変化は認められなかった。さらに、Pept1 の mRNA 発現量は小腸下部では有意な変化が認められなかったが、上部では約 0.21 倍に、下部では約 1.82 倍に有意に変化していた。以上より、5-FU による消化管障害によって、各種薬物輸送担体の発現量は、mRNA、タンパクレベルでそれぞれ影響を受ける可能性が示唆された。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

本年度は 6 年制薬学部における D1A 実務実習事前学習において、講義および実習を行った。特に実務実習においては、入院患者への服薬指導を題材として、コミュニケーション能力の養成を行った。各練習には一般市民から模擬患者を養成し実習に協力してもらうことで、より実践的な実習を提供できた。本年度の OSCE においては、全学生がコミュニケーションに関する領域の試験に合格できたことから、本実習は十分に目的を達成できたと考えられる。

また本年度も昨年同様、学部 5 年生に対して、集中講義「実務実習の前に (2)、(3)」を行った。本講義では、臨床現場に赴いた際に直面するであろう薬物相互作用について自己で解決できる能力の育成を目的に、最新の英文資料を題材に、演習およびその解説を行った。学生からはその後の実務実習に役立ったとの感想もあり、有用な講義を提供することができたと考える。今後も、最新の英文資料を教

育資材として講義を提供することで、即戦力としての薬剤師教育の一助となると考える。

国内アドバンスト実習として、本講座からは 1 名の学部 6 年生をがんセンター中央病院に 3 ヶ月間派遣した。研修では、学部 5 年時の病院中では経験できなかったより専門的で、実践的な薬剤師業務について学ぶ機会を提供することができた。

さらに学部 6 年生の海外アドバンスト実習に関して、本講座からは、タイ王国のコンケン大学に 1 名を派遣し、約 1 ヶ月間にわたり病院及び薬局など実際の医療現場にてさまざまな研修を行う機会を提供した。同時に、海外からの講師招聘にあたって、その対応を学生の国際化教育の一環と位置づけ、関連学生に対して指導や助言を行った。これにより当該学生は国際性豊かな薬剤師として、日本の医療現場で活躍してくれることが期待される。

講座配属学生に対する教育としては、学生の研究進捗状況を毎週 1 回の少人数ミーティングで詳細に確認し指導を行った。その結果、学生 9 名が学士の学位を修得することができた。

また週 1 回開催される講座セミナーでは、研究進捗状況の報告に加えて、二種類の教育的セミナーを行った。その一つである Drug Monograph Seminar は、医薬品の情報を正しく理解し、医薬品を評価するための技能と能力を向上させることを目的に開催した。具体的には、特徴のある新医薬品を題材に、原著論文やインタビューフォームなどの各種医薬品情報を収集し、その内容を解釈し、臨床薬学的視点から要約して発表、討論を行うというものである。本年は、2 型糖尿病治療剤スーグラ<sup>®</sup>錠、COPD 治療薬ウルティプロ<sup>®</sup>などを取り上げた。

第二に、学術論文の読解力を養うための文献（英文）ゼミを開催した。本ゼミは、*in vitro* からヒト臨床試験、*in silico* に至るまで幅広い最新の英文学術誌を取り上げ、読解することで、今後彼らが遭遇するであろう様々な問題を、俯瞰的な知識により解決できる能力を身につけることも併せて目的とした。取り上げた内容が多岐にわたったため、学生はその読解に苦勞したようであるが、自らの研究課題以外についても知識を習得したことで、自らの研究課題の位置づけやその意義について、より一層理解が深まったと考えられる。

以上、本講座は、学部全体としての教育に対して十分な貢献を行うとともに、配属学生に対しても極めて質の高い教育を提供することができたと考える。

## II. 研究について

研究活動として、2014 年度は医療薬学フォーラム、医薬品情報学会、医療薬学会、日本薬学会などの学会において計 8 件の学会発表を行った。また、原著論文としては、英文論文 2 報、邦文 1 報を発表することができた。

これらの結果は、研究活動として十分評価できるものと考えられる。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. 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 Metabol Pharmacokin* 29(5):414-418 (2014)

2. Kogure N, Akiyoshi T, Imaoka A, Ohtani H. Prediction of the extent and variation of grapefruit juice–drug interactions from the pharmacokinetic profile in the absence of grapefruit juice. *Biopharm Drug Dispos* 35:373–381 (2014)

## 原著論文（邦文）

1. 大谷壽一, 今岡鮎子, 秋好健志. インターネットオークションでの違法な医薬品取引と主催者による監視、削除の実態. *薬学雑誌* 135(3):529–534 (2015)

## 国内学会招待講演

1. 大谷壽一. 医薬品情報から薬物動態を読み解く. 大阪薬科大学第66回公開教育講座, 大阪 (2014/5)
2. 大谷壽一. 基礎薬学講座 医薬品情報の実践的な読み方. 長野県女性薬剤師会研修会, 長野 (2014/7)
3. 大谷壽一. 添付文書から読み解く薬物動態. 東京都港区薬剤師会 平成 26 年度第二回地区研修会, 東京 (2015/2)

## 国内学会発表

1. 谷内江理, 今岡鮎子, 秋好健志, 大谷壽一. ニューキノロン系抗菌薬の小腸上皮細胞単層膜透過に及ぼすアルミニウムの影響の相対比較. 医療薬学フォーラム 2014/第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 東京, 要旨集 p244 (2014/6)
2. 石川裕子, 秋好健志, 今岡鮎子, 大谷壽一. CYP3A4 の Mechanism-based inhibition は基質依存的に生じるか. 医療薬学フォーラム 2014/第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 東京, 要旨集 p244 (2014/6)
3. 大谷壽一, 今岡鮎子, 秋好健志. ネットオークションへの違法な医薬品出品と主催者による監視、削除の実態. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 鹿児島, 要旨集 p157 (2014/6)
4. 日比野英幸, 牧野好倫, 岩瀬治雄, 秋好健志, 今岡鮎子, 大谷壽一, 林憲一. がん患者専門病棟における病棟薬剤業務のあり方に関する検討. 第 24 回日本医療薬学会年会 名古屋, 要旨集 p428 (2014/9)
5. 秋好健志, 大橋拓人, 今岡鮎子, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, F.P Guengerich, 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一. 各種 CYP3A4 変異型分子種に対するベラパミルおよびその代謝物の MBI 特性. 日本薬学会第 135 年会 神戸 (2015/3)
6. 綾華奈子, 小林由季, 秋好健志, 今岡鮎子, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, F.P Guengerich, 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一. CYP3A4 遺伝的 variants に対する各種競合阻害剤の阻害特性の比較. 日本薬学会第 135 年会 神戸 (2015/3)
7. 今岡鮎子, 谷内江理, 秋好健志, 大谷壽一. 各種ニューキノロン系抗菌薬とアルミニウムとの相互作用

強度を Caco-2 細胞系から予測する. 日本薬学会第 135 年会 神戸 (2015/3)

8. 辻井一成, 秋好健志, 今岡鮎子, 大谷壽一. ダビガトランの体内動態及び薬効に対する抗がん剤誘発性消化管障害の影響. 日本薬学会第 135 年会 神戸 (2015/3)

#### 著書・訳書

1. 高久史磨 (監修); 黒川 清, 春日雅人, 北村 聖 (編集); 大谷壽一 他 (分担執筆). 臨床検査データブック 2015-2016. 医学書院 (2015)
2. 大谷壽一. ヒトの胎盤構造と薬物透過性. 薬局 66(1): 54-59 (2015/1)

# 医薬品情報学講座

教授：望月眞弓

准教授：橋口正行

助教：丸山順也

## 担当授業概要

### 学部3年

薬物動態系アドバンスト実習 [秋学期 (0.5 単位・必修)]

薬科学科の学生に薬物動態学の基本概念について実習を行なった。

### 学部4年

C15 (1) 医薬品情報 [春学期 (1 単位・必修)]

薬物治療に必要な情報を医療チームおよび患者に提供するために、医薬品情報ならびに患者から得られる情報の収集、評価、加工などに関する基本的知識、それらを活用するための基本的技能と態度を身につけるために講義を行った。

D1 実務実習事前学習 [秋学期 (5 単位・必修)]

卒業後、医療に参画できるようになるために、病院実務実習・薬局実務実習に先立って、大学内で調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を修得するための実習を行った。おもに医薬品情報を担当した。

### 学部5年

実務実習の前に (5) [春学期 (0.5 単位・必修)]

患者に安全に医薬品を使用してもらうために、また患者を適切にモニタリングするために、重大な副作用を引き起こす代表的な薬剤と副作用の発現機序、対処方法、早期発見のためのモニタリング指標(検査と症状)などを総復習させた。

### 学部6年

医薬品の安全性評価と薬剤疫学の基礎 [春学期 (0.5 単位・選択)]

承認時までのデータによる医薬品情報の安全性の評価とそれらを用いた製造販売後での安全性の予測、ならびに製造販売後での安全性情報の創出(いわゆる、薬剤疫学研究の実施)と評価に必要な基礎知識を身につけるための講義を行った。

医薬品の安全性評価と薬剤疫学の応用 [春学期 (0.5 単位・選択)]

医薬品の安全性評価と薬剤疫学の基礎に引き続き、薬剤疫学研究の実施と評価に必要な応用力を身につけるための講義を行った。

薬剤経済学 [春学期 (0.5 単位・選択)]

薬剤師に必要な医療技術の評価、すわなち、薬剤選択の際の有効性や安全性、さらに経済性も加えてその技術評価に必要な薬剤経済学の知識・技能を身につけるための講義を行った。

## 大学院

### 医薬品情報学演習 [4 単位]

トピックとなる臨床研究論文について研究デザイン、統計処理方法、臨床的意義などの視点から分析・評価し、その研究内容の社会的意義、医療における位置付けなどを討論させた。

### 医薬品情報学課題研究 [16 単位]

医薬品情報の評価と再構築、薬剤疫学、薬剤経済学などに関して新たな手法を開発し、提案する研究を指導した。

### 医療系薬学特論Ⅱa [1 単位]

質の高い臨床研究論文をまとめる能力を高めるための基礎として、介入研究の英文論文を用いて、論文の質の評価と書き方の初歩を習得するために、講義をおこなった。

### 高度研究機器特別演習 [1 単位]

創薬研究に欠かすことのできない GC-MS, LC-MS, NMR などの最先端の分析機器について理解し、その操作法を習得するための講義・演習を行った。本演習の中で LC-MS を担当した。

## 研究概要

### I. 患者の自覚症状による副作用確認システムに関する研究 (厚生労働科学研究)

副作用や不適切な医薬品服用の問題は、早期に発見し対応することが、リスク最小化の観点から重要であるが、患者が自身の体調変化を医薬品に関連付けて考えなければ、医師や薬剤師に相談することはできない。特に、高齢者では、日常生活の変化を医薬品に関連付けて考えないケースがあることが報告されている。本研究では、副作用等の医薬品にかかる問題を早期に発見し適切に対応するために、患者が自覚した体調変化を服用している医薬品に関連付けて、医師や薬剤師に相談することを促す仕組み(副作用確認システム)について検討を行った。本年度は、患者が自覚症状を医薬品に関連付けて医療者へ相談する仕組みの1つとしてタブレット端末用アプリ(以下、アプリ)を作成した。さらに、そのアプリの機能性や有用性、課題について、薬剤師、福祉職、生活者に対してアンケート調査を実施した。本年度のアンケート調査結果をもとに、副作用確認システムに求められる要件や課題を抽出するとともに整理を行い、今後 PC 版の副作用確認システムの構築を行う。

### II. 一般用医薬品及び一般用検査薬の地域医療における役割等に関する研究 (厚生労働科学研究)

近年、急速な高齢化の進展や生活習慣病の増加などの疾病構造の変化、生活の質(QOL)の追求等に伴い、自分の健康に強い関心を持つ国民が増えるとともに、薬局や薬店の薬剤師等による適切なアドバイスの下で、身近にある一般用医薬品を利用するセルフメディケーションの重要性が注目されている。本研究では、「一般用医薬品の地域医療における役割と国際動向に関する研究報告」の要点として、承認審査に先立つスイッチOTC医薬品の候補品目の選定について、多様な主体からの提案を認めることとし、専門家を中心とした一般消費者も含めた場において、提案者等のヒアリングを行うほか、パブリックコメントの実施等を通じて、広く一般からの意見提出が可能な仕組みを設けるなど、従来の薬事・食品衛生審議会における意思決定の仕組みを改善しつつ、より透明性を確

保することが重要と考える。また、スイッチOTC医薬品等の安全性確保のための新たな評価手法として、一般消費者が医薬品の有効性・安全性等について正しく理解し行動することができるのかどうか事前に検証するために、添付文書理解度調査を医薬品の開発段階で実施すべきであると考え

### Ⅲ. 医薬品の使用実態試験等の実施に関する研究（厚生労働科学研究（委託事業））

米国では処方せん医薬品から非処方せん医薬品への転用に際して、消費者行動調査により使用実態下で消費者が医薬品を適正に使用できるかを試験している。我国では現在スイッチ化に際してこのような調査は実施されていない。将来社会的必要性が高いがリスクもある医薬品を転用する機会が出てきた場合、そのリスクの最小化のために我国においても消費者行動調査は必要と考える。本研究では、米国の消費者行動調査には①添付文書理解度調査、②自己選択試験、③使用実態試験の3つのうち①および③について日本での実施の際の課題や具体的方法について検討する。添付文書理解度調査に関しては、理解度調査の設問やプロトコルを作成するにあたり、米国におけるラベル理解度調査、英国におけるユーザーテストについて調査を行い情報収集した。さらに、理解度調査の実施計画書案を作成した。使用実態試験に関しては、ポスターの作成、啓発カードの作成、ホームページの作成、同意説明文書の作成、質問票の作成、QRコードでのアクセスなどを実施した。これら一連のステップにより一般消費者を対処としたアンケート調査を開始し、現在症例集積中である。

### Ⅳ. 一般用医薬品添付文書の理解度に関する検討（公立大学法人首都大学東京 東京都立産業技術高等専門学校との共同研究）

これまでの調査では、アイトラッカーを用いることにより、対象者における一般用医薬品の添付文書の理解度について、ヒートマップやゲイズプロットの結果を踏まえて、解析者が対象者の読み方を客観的に評価することの可能性が示唆された。国内および海外のデータベースを用いた、アイトラッキング解析の論文検索により、ヒートマップ解析に対して、これまでの調査で解析の際に用いた視線停留時間や、注視数などの注視に関する数値データを追加することで、定量的な評価が可能であることが明らかとなった。また、ゲイズプロット解析に対しては、多くの論文において利用可能な評価方法が示されていないが、Michaelらにより、定量的なゲイズプロット解析の評価方法の存在が明らかとなった。そこで、Michaelらが提唱したゲイズプロットの定量的な評価方法について、これまでの理解度調査で得られたアイトラッキングデータを用いて再評価を行い、理解度調査において有用であるかを検討した。その結果、前調査では映像でしか得られなかったゲイズプロットのデータを、映像を見ることができない解析者以外の者に伝えるデータへと変換することの可能となった。

### Ⅴ. 効能効果の表現がセルフメディケーションにふさわしくない一般用医薬品の取り扱いについての検討（厚生労働科学研究）

一般用医薬品は、薬機法第36条の7に従い、厚生科学審議会医薬品販売制度改正検討部会報告書（平成17年12月25日）に対応して、リスクの程度に応じて3グループに分類されている。薬機法施行後、新薬の承認、副作用報告や市販後の調査結果に基づいて、新たに分類される成分や分類が見直されている成分が出てきている。そうした中で、平成22年10月の安全対策調査会において、一般用医薬品に関する行政刷新会議の議論等の状況を踏まえ、販売制度が施行され一定期間が経過した後の副作用等報告状況や報告内容等を評価し、各リスク分類に振り分けられている一般用医薬品について安

全性の検証等を行い、リスク分類の見直しを検討することとされた。これを受けて、本研究では、平成25年度の総括分担研究報告書に掲載の第1類及び指定第2類医薬品のリスク分類の概念について、一般用医薬品副作用報告（平成25年12月1日～26年7月）の整理、2）医療用医薬品添付文書の禁忌、重大な副作用の改訂（平成25年以降）、3）平成25年以降にリスク分類の見直しが行われた製品、4）要指導医薬品一覧、の4項目についてリスク分類の見直しを検討した。本研究結果より、現在のリスク分類の概念の見直しが必要な項目やや割付けられた医薬品のリスク分類変更が必要であると思われるものもあった。

## VI. テーターメイド医療を目指した薬物治療個別化に関する研究

### 1. 関節リウマチとTNF- $\alpha$ の遺伝子多型との関連性に関する検討（医療法人相生会との共同研究）

TNF- $\alpha$ （腫瘍壊死因子）は関節リウマチにおける炎症にかかわる主要なサイトカインである。このTNF- $\alpha$ をターゲットにした抗TNF- $\alpha$ 製剤が世界中で使用されているが、30%の患者で治療反応性が低いと言われており、その一因としてTNF- $\alpha$ の遺伝子多型が示唆されている。しかしながら、TNF- $\alpha$ の遺伝子多型に関する日本人での報告は少ない。そこで、日本人健康成人及び関節リウマチ患者においてTNF- $\alpha$ の遺伝子多型に関する検討を行った。本研究により、TNF- $\alpha$  -308G>A、-857C>Tの遺伝子型頻度には人種差があることが示された。

### 2. 炎症性腸疾患患者における生物学的製剤の薬剤反応性に関連した遺伝的要因の研究（慶應義塾大学医学部消化器内科との共同研究）

炎症性腸疾患（IBD）は、腸管免疫システムの破綻によって引き起こされると考えられる原因不明の慢性難治性疾患である。近年、生物学的製剤の登場により、炎症性腸疾患の内科的治療は飛躍的に進歩したが、それらの効果は患者間で大きく異なり、それらの要因は不明である。また日本人における生物学的製剤の薬剤反応性に関連した報告は少なく、人種差についても検討されていない。本研究では日本人炎症性腸疾患患者における生物学的製剤個別化療法を確立するための基礎情報を収集するため、生物学的製剤の薬剤反応性に関連した遺伝子多型を検討した。本研究により、TNF- $\alpha$ -238, -308とFCGR2A, 3Aの遺伝子型頻度には人種差があることが示された。

## VII. 脳科学的アプローチによる禁煙支援時の服薬カウンセリングに関する研究のための基礎的検討

喫煙者における脳血流への影響因子を把握するために、PubMed、医中誌 web を利用して、健康な喫煙者を対象にして、安静時の脳血流を磁気共鳴機能画像法（MRI）、陽電子放射断層法（PET）、近赤外分光法（NIRS）により測定した論文を収集し、喫煙者における脳血流への影響因子を文献検索して、系統的レビューを行った。その結果、脳血流には喫煙曝露、血中ニコチン濃度、渴望が影響を及ぼし、その変化は、脳内の領域によって正または負の相関を示すことが考えられた。

## VIII. 光トポグラフィを用いた作業記憶課題実行時の脳活動変化測定の基礎的検討（平成26年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「国民の健康の増進を目指した生物資源の活用基盤研究拠点の形成」研究）

イチョウ葉エキス製剤は、欧州では一般用医薬品として販売され、記憶障害、集中力の低下、認知症等に効果を持つ。イチョウ葉エキス製剤の有効性を評価するためにイチョウ葉エキス製剤服用前後の作業記憶と脳血流量の変化との関連性について、健康成人を対象に検討した。試験は、プラセボ、イチョウ葉エキス製剤

120mg、240mg 投与の 3 期からなる二重盲検クロスオーバー法で行った。本研究の結果から作業記憶の低下した者においてイチヨウ葉エキス製剤が脳血流量を増加させる可能性が考えられた。

## Ⅹ. 地域薬局の参画による脂質異常症の早期発見のための取り組みに関する研究（厚生労働科学研究）

今後ますます増加すると考えられる生活習慣病の早期発見、早期治療は、将来の日本の国民皆保険制度を左右する重要な事項である。そこで、社会インフラとして地域コミュニティに根付いた街の薬局で自ら進んで血液検査を受けることができる機会を増やすことで、潜在患者を見つけ出し、異常値が出た場合には医療機関への受診勧奨を行うことで重症化を未然に防ぐ方策を整える。平成 25 年度の研究において、千葉県柏市医師会及び薬剤師会の協力の下、柏市内 3 店舗の薬局にて、店頭に迅速自己測定機器を設置し、脂質測定の機会を提供することで、測定から受診勧奨への実証的研究を行った。さらに平成 26 年度では、薬局店舗数を増やし、検討を行った。この方式は住民の関心度も高く、実際に受診者の掘り起こしも可能となり、薬局と医療機関との連携による脂質異常症の早期発見及び受診勧奨へ繋げるしくみを示した。また、平成 26 年 3 月 31 日に臨床検査技師法に基づく公示の一部改正が公布され、更に、4 月には厚生労働省より「検体測定室に関するガイドライン」が公表され、実施に係る具体的な手続きや留意点等が示された。このような法的な整備に伴い、地域の医師会や薬剤師会また栄養士等の関連職種との綿密な連携の下、薬局店頭での脂質測定を広く実施することが可能となった。その結果、脂質異常症の患者予備群又は潜在患者をより多く掘り起こし、セルフケアや受療に導くことが出来れば、未然に重症化を防ぐことができ、更には医療費の抑制に繋がると考えられる。

## 自己点検・評価

### Ⅰ. 教育について

教育については、学部生に対して「C15(1) 医薬品情報」、「D1 実務実習事前学習 医薬品情報」において、医薬品情報学を講義で、実務実習事前学習で、医薬品情報の収集、評価、臨床上的問題の定式化、臨床試験論文の批判的吟味等を教育し、医薬品情報の実践的活用法を身につけてもらうことができたと考えている。また、「実務実習の前に (5)」の講義・演習により、医薬品の重大な副作用を回避するために実務実習において必要な代表的な薬剤と副作用の発現機序、対処方法、早期発見のためのモニタリング指標(検査と症状)などを調べ考察する力がついたと考えている。「医薬品の安全性評価と薬剤疫学の基礎」、「医薬品の安全性評価と薬剤疫学の応用」、「薬剤経済学」のアドバンストな講義を通じて、薬剤師に必要な医療技術の評価において、EBM の実践法、薬剤の有効性、安全性、経済性の知識・技能を身につけてもらうことができたと考えている。

### Ⅱ. 研究について

研究については、講座構成員は教員 3 名、大学院博士後期課程 3 年 2 名、2 年 3 名、大学院博士前期課程 1 年 1 名、学部 6 年生 7 名、学部 5 年生 10 名、学部 4 年生 1 名であった。講座の研究テーマは、「医薬品情報解析と臨床研究による薬物治療の評価に関する研究」である。このテーマのもとに卒業研究では、慶應義塾大学医学部消化器内科、公立大学法人首都大学東京 東京都立産業技術高等専門学校、医療法人相生会との共同研究を含め、論文の作成を指導し、卒業論文 8 報をまとめた。それらの

成果の一部を、第17回日本医薬品情報学会年会、日本薬学会第134年会にて発表を行った。いずれも社会的意義のある成果をあげられたと考えている。

## 研究実績

### 原著論文（英文）

1. Yamamoto M, Kubota K, Okazaki M, Dobashi A, Hashiguchi M, Doi H, Suka M, Mochizuki M. Patients views and experiences in online reporting adverse drug reactions: findings of a national pilot study in Japan. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Jan 23;9:173-84. doi: 10.2147/PPA.S75761. eCollection 2015.
2. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Nakamura K, Tamura HO, Mochizuki M. Quantitation of pilsicainide in microscale samples of human biological fluids using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2015 Mar 15;985:172-9. doi: 10.1016/j.jchromb.2015.01.013. Epub 2015 Jan 22.
3. Kunitomi T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Effect of common comparators in indirect comparison analysis of the effectiveness of different inhaled corticosteroids in the treatment of asthma. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3):e0120836. doi: 10.1371/journal.pone.0120836. eCollection 2015.
4. Nomura K, Takahashi K, Hinomura Y, Kawaguchi G, Matsushita Y, Marui H, Anzai T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Effect of database profile variation on drug safety assessment: an analysis of spontaneous adverse event reports of Japanese cases. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Jun 12;9:3031-41. doi: 10.2147/DDDT.S81998. eCollection 2015.
5. Uchikura T, Kobayashi M, Hashiguchi M, Mochizuki M. Expected value of the additional state in evaluating the method of quantification and uncertainty of additional states in an analytical model of grade I hypertension *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* 2015, 1:3 (28 January 2015)

### 原著論文（邦文）

1. 久保田潔, 青木事成, 漆原尚巳, 鍵村達夫, 景山茂, 小出大介, 古閑晃, 佐藤嗣道, 中村敏明, 中島 研, 畑中直也, 平河武, 宮川功, 望月眞弓: 日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」報告書 よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト 薬剤疫学 19(1), 57-75, 2014

### 総説

1. 宮野廣美, 林昌洋, 望月眞弓: 薬局・薬剤師の役割を改めて考えよう. 調剤と情報 20(1), 10-20, 2014

### 国内学会招待講演

1. シンポジウム・ワークショップ パネル(指名) 薬局業務の温故知新一需要を生み出す薬剤師のあり方 ー 第17回近畿薬剤師学術大会 2014/11/16
2. セルフケア・セルフチェックを支援する医療提供体制と薬剤師の役割 第12回セルフメディケーション学会 2014/11/01

### 国際学会発表

1. Washizuka S, Sugiyama N, Ogihara T, Hagiwara T, Tanaka A, Terasawa M, Maruyama J, Sasayama D, Amano N. Clinical factors which predict response to lamotrigine in the treatment of bipolar depression : A preliminary study. XVI World Congress of Psychiatry.

#### 国内学会発表

1. 加藤雅也, 橋口正行, 生島一平, 丸山順也, 入江伸, 望月眞弓. 健康成人におけるイチョウ葉エキス製剤の作業記憶能力ならびに脳血流量への効果の検討. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会
2. 東野祐眞, 内倉健, 小林慎, 橋口正行, 望月眞弓. リスク軽減をめざしたデータベースの活用 薬剤経済分析モデルにおける合併症の追加ステートの期待価値の定量化と不確実性を含めた評価方法の検討 C 型慢性肝炎を例として. 第 20 回日本薬剤疫学会学術総会
3. 清水美貴子, 橋口正行, 田村悦臣, 望月眞弓. 間接比較法を用いた St.John's Wort の抗うつ効果の有用性の検討. 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会
4. 清水美貴子, 森重ちひろ, 清水駿, 橋口正行, 田村悦臣. システマティックレビューによるイソフラボン摂取と乳がん発症リスクとの関連性の検討. 日本薬学会年会 135 年会
5. 浅野孝, 岡崎光洋, 橋口正行, 藤井勲, 望月眞弓. 一般用漢方製剤の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発. 日本薬学会年会 135 年会
6. 袴田潤, 伊藤大祐, 橋口正行, 都留智巳, 入江伸, 清水美喜子, 望月眞弓. 関節リウマチ(RA)患者と健康人における TNF- $\alpha$  遺伝子多型の検討. 日本薬学会年会 135 年会
7. 下司春奈, 丸山順也, 飯島康典, 生出泉太郎, 望月眞弓. 一般用医薬品及び一般用検査薬に対する薬剤師及び生活者の意識調査. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会

#### 解説・雑誌記事等

1. 望月眞弓:薬学教育モデル・コアカリキュラム平成 25 年度改訂版について 薬学図書館 59(4), 246-251, 2014

#### 著書・訳書

1. 丸山順也, 望月眞弓 : 医薬品情報の活用. 日本プライマリ・ケア連合学会 薬剤師研修ハンドブック 基礎編, p.46-53, 南山堂, 2014.

#### 著書

1. 高久史磨他編, 望月眞弓. 治療薬マニュアル 2014. p8-14, p 26-28, 医学書院, 東京, 2014
2. 望月眞弓他. 医療薬学第 6 版. p205-252, 廣川書店, 東京, 2014
3. 廣部雅昭, 山崎幹夫編, 望月眞弓. 新・薬学概論第三版. p57-62, 廣川書店, 東京, 2014

#### 受賞

1. 橋口正行 第 25 回(2014 年度)臨床薬理研究振興財団賞学術論文賞 2013 年 12 月 4 日



# 実務薬学講座

教授：木津 純子  
准教授：松元 一明  
助教：黒田（渡辺）裕子

## 担当授業概要

### 学部1年

#### B (1) 薬学への招待 [春学期 (1 単位 : 必修)] (木津・分担)

薬学部入学生は、薬剤師が活躍している場面を知っておく必要がある。“薬剤師、薬学出身者の活動分野－1”として、チーム医療、地域社会での薬学出身者の仕事について講義した。

### 学部2年

#### 薬学科早期実習 [秋学期 (0.5 単位・薬学科 : 必修)] (松元、黒田・分担)

薬剤師業務の基本の一つである調剤業務を体験し、薬学に対するモチベーションを高めるよう、調剤、衛生的手洗いなど基本的な薬剤師業務の実習を実施した。

### 学部4年

#### C15 (2) 薬物治療に役立つ情報 (2) 患者情報 [秋学期 (1 単位・薬学科 : 必修)] (木津・科目責任者、松元、黒田・分担)

個々の患者への適正な薬物治療に貢献できるようになるために、患者からの情報の収集、評価に必要な基本的知識、技能、態度が確実に修得できるような講義を行った。科目責任者として、患者の立場で必要な情報などについて SP 研究会から、守秘義務について日本薬剤師会から非常勤講師を招聘した。

#### D1 病院・薬局に行く前に A [春学期 (2 単位・薬学科 : 必修)] (木津・科目責任者、松元・分担)

卒業後、医療に参画できるようになるために、病院実務実習・薬局実務実習に先立って、大学内で調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を修得できるよう科目責任者として講義を組み、実施した。講義には、病院薬剤師、薬局薬剤師も招聘し、現場における最新情報を盛り込んだ。

#### D1 実務実習事前学習 [秋学期 (5 単位・薬学科 : 必修)] (木津・科目責任者、松元、黒田・分担)

卒業後、医療に参画できるようになるために、病院実務実習・薬局実務実習に先立って、大学内で調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を修得できるよう演習・実習を組み、実施した。特に、注射剤調剤・注射剤混合・抗がん剤の調製、衛生的手洗い・マスクの着用、アドバンスト服薬指導、総合実習などに主体的に関わった。

### 学部5年

#### 実務実習の前に (4) [春学期 (0.5 単位・薬学科 : 必修)] (木津・科目責任者、松元、黒田・分担)

効果的な薬物療法の施行には、個々の患者に最適の剤形を選択するとともに、患者のアドヒアランスを向上させるような服薬指導をすることが重要である。各剤形の特徴を把握し、患者に適した服薬指導に必要な知識と技能が確実に修得できるよう講義を行った。

#### 実務実習の前に (8) [春学期 (0.5 単位・薬学科：必修)] (木津・科目責任者)

医療は日進月歩で進歩している。実務実習に行く前に、最新の薬剤師業務が把握できるよう講義を行った。

### 学部 5 年・6 年

#### 薬学英语演習R [通年 (2 単位・薬学科：選択)] (木津・科目責任者、松元、黒田・分担)

必要な英語論文を検索できる、正確に読みこなせる、論文の質を評価できる力を身に付けるために演習を行った。

### 学部 6 年

#### 臨床薬剤師に必要な感染症の知識 [春学期 (1 単位・薬学科：選択)] (木津・科目責任者、松元分担)

本学の客員教授である東京慈恵会医科大学堀誠治教授とともに、感染症に関する講義・演習を行った。アンサーパッドを導入し、講義前および講義後の知識を確認しながら実施した。

#### 3 学部合同後期教育 (必修) (木津・芝共立キャンパス責任者)

医学部 (6 年生)、看護医療学部 (4 年生)、薬学部 (6 年生) 合同の後期教育に、木津が委員として、松元、黒田がファシリテーターとして参加した。今年度も多職種チーム協働の準備状況を測定する尺度として RIPLS を用い、教育成果に関する評価を継続実施した。

## 研究概要

実務薬学講座において本年度に行った研究のうち主なものについて記載した。

### I. 抗菌薬の適正使用に関する検討

#### 1) HPLC を用いたダプトマイシン血中濃度測定法の検討

新規リポペプチド系抗 MRSA 薬ダプトマイシンは、MRSA 感染による皮膚軟部組織感染や敗血症、感染性心内膜炎治療に用いられる。蛋白結合率が 90~93% と高く、最適な治療法を勘案するには、血漿中の総ダプトマイシン濃度のみならず、蛋白非結合型の濃度が重要となる。まず、総血漿中濃度測定法を検討した。ダプトマイシンはアセトニトリルで抽出後、HPLC を用いて測定した。我々が確立した測定条件により、血漿中総濃度において、同時再現性・日差再現性の変動係数 (n=5) は、それぞれ 4.4%、6.5% とどちらも良好な値が得られた。次に、蛋白非結合型濃度は、限外濾過デバイスを用いて、2000g、25°C、60 分間遠心分離後の濾液を HPLC に注入して測定した。その結果、0.1~50  $\mu\text{g/mL}$  の範囲で直線性が得られた ( $r=0.999$ )。本測定法は、ダプトマイシンの血漿中総濃度・組織中濃度および蛋白非結合型薬物濃度測定に有用であると考えられる。

#### 2) NBD-F 誘導体化法を用いた HPLC によるコリスチン血中濃度測定法の検討

コリスチンは多剤耐性菌の治療薬として注目されているが、副作用も多く、体内動態との関連性等に関する情報が必要とされ、血中濃度測定法が求められている。しかしながら、従来の HPLC 法では血

漿からの分離や感度が十分ではなかった。本研究では誘導体化試薬として NBD-F を用いコリスチンの血中濃度測定法について検討した。誘導体化物の安定性は良く、CLA と CLB は血漿から良好に分離することができた。同時再現性と日差再現性の変動係数 (n=5) は、それぞれ 7.3%、1.8%とどちらも良好な値が得られた。検量線は、0.1~10.0 $\mu$ g/mL の範囲で直線性が得られた (r=0.99)。本測定法は臨床現場でコリスチン血中濃度測定法として活用することが可能である。

## II. 院内製剤に関する検討

### 1) レバミピド内用液剤に関する研究

抗がん剤により口内炎が発症する頻度は高い。レバミピドは、口内炎への効果が期待されている薬剤で、院内製剤として内用液剤の調製が望まれている。今回、レバミピド粉末に、口腔内の滞留性を向上させるためにアルギン酸ナトリウム液を添加するとともに、苦味対策として成分栄養剤用フレーバーを添加した院内製剤の調製を試みた。外観観察、再分散性が良好で、ゲル化がみられず、混合後 10 日後に濃度が 90%以上あったフレーバーは青りんご、パイナップル、ヨーグルト、フルーツトマト、プラムであった。フレーバーをレバミピド内用液剤に添加した場合、種類により安定性が異なるので、フレーバーを添加する際は、個々に安定性を検討する必要がある。

### 2) 手術時昇圧用注射剤に関する研究

手術室においては、昇圧剤として 0.005%フェニレフリン注射剤と 0.4%エフェドリン注射剤が使用されるが、用時調製するのが基本である。しかし、術中の変化に迅速に対応するためには、前日に薬剤部クリーンベンチ内で、無菌的にこれらの濃度に調製した院内製剤を手術室に払い出すことが求められるが、調製後の安定性などに関する情報は少ないのが実状である。本研究では、両注射剤の調製後 7 日後までの安定性および 14 日後の無菌性について検討した。室温散乱光、冷所散乱光、室温遮光、冷所遮光下において、フェニレフリン、エフェドリンともに、7 日後まで、有効成分濃度、浸透圧、pH に大きな変化は認められず、製剤の安定性は保たれていた。フェニレフリンの 1 サンプルにおいて、14 日後に微生物の繁殖が観察され、本製剤を調製する際には無菌操作に十分注意を払う必要があることが確認された。0.005%フェニレフリン注射剤、0.4%エフェドリン注射剤は、手術前日に調製しておくことが可能であるが、無菌的調製が重要である。

## III. 製剤間の差異に関する検討

### 1) 抗 MRSA 薬の抗炎症効果に関する検討

抗 MRSA 薬であるリネゾリドは *in vitro* において抗炎症作用を有する可能性が示されている。しかし、*in vivo* におけるリネゾリドの抗炎症作用に関する報告はなく、さらに、他の抗 MRSA 薬のバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、ダプトマイシンについての報告もない。そこで、各種抗 MRSA 薬の抗炎症作用をカラゲニン誘発ラット足蹠浮腫モデルで比較検討した。各種抗 MRSA 薬 50 mg/kg 投与群において、リネゾリドのみ 0.5、3 時間後に、それぞれ 35.5% (P<0.05)、29.9% (P<0.01) と有意に浮腫を抑制した。さらに、リネゾリドの 25 mg/kg 投与群において、3 時間後に 20.8% (P<0.05) と有意に抑制した。本研究より、リネゾリドは MRSA に対する抗菌作用に加え、生体内において抗炎症作用を発揮することにより優れた効果を示している可能性が示唆された。

## 2) H<sub>1</sub>受容体拮抗薬のマウスの運動・行動に及ぼす影響

H<sub>1</sub>受容体拮抗薬は、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、皮膚瘙癢症などの“かゆみ”を伴う疾患、アレルギー性鼻炎、花粉症、蕁麻疹などのアレルギー疾患治療に用いられ、これらの疾患治療において重要な位置を占めている。H<sub>1</sub>受容体拮抗薬の中樞抑制作用には、世代間・光学異性体間で差があるかに興味を持たれる。本研究では、第一世代の *d*l-Chlorpheniramine (*d*l-Chl)、*d*-Chlorpheniramine (*d*-Chl)、*l*-Chlorpheniramine (*l*-Chl)、第二世代の Ketotifen (Ket)、Bepotastine (Bep) がマウスの運動、行動に及ぼす影響に関して、4種類の運動試験モデルを用いて薬剤間で比較検討した。マウス (ICR系、♂、5W、n=6) に各薬剤 (10、30mg/kg [*d*l-Chl はさらに 60mg/kg]) を皮下投与 (10mL/kg) し、投与後5分後から15分間隔で125分後まで、①自発運動試験：回転ケージを用いて10分間走行した際の滑車回転数を測定、②平衡感覚試験：平均台 (直径1cm、長さ70cm) を渡りきるのに要した時間を測定、③姿勢保持力試験：傾斜板テスト装置を用いて傾斜速度 4°/s で傾く板からの落下角度を測定、④協調運動試験：ロータロッドを用いて20rpmで回転しているロッドからの落下匹数を測定した。第一世代の *d*l-Chl、*d*-Chl、*l*-Chl は試験①・③において運動に有意 ( $P<0.01$ ) に影響を及ぼし125分後まで回復しなかった。試験②では *d*l-Chl の60mg/kg投与群のみ運動に有意 ( $P<0.01$ ) に影響を及ぼし、試験④ではほとんど影響を及ぼさなかった。第二世代の Ket、Bep は試験①・④で運動に影響を及ぼし、試験②・③ではほとんど影響を及ぼさなかった。試験①において Ket、Bep は運動に有意 (Ket:  $P<0.01$ 、Bep:  $P<0.05$ ) に影響を及ぼした。H<sub>1</sub>受容体拮抗薬が運動、行動に及ぼす影響の強さや持続時間は、同じ世代の薬剤間でも運動の種類によっても異なっており、脳内受容体占拠率と必ずしも関連していないことが示唆された。したがって、その作用を薬剤ごとに把握しておく必要があることが示された。

## IV. 副作用に関する調査

医薬品を適正に使用したにも関わらず、発生した副作用により健康被害を受けた症例の救済を目的として、設立された公的制度「医薬品副作用被害救済制度」における報告例をもとに、副作用の実態を明らかにした。今年度は一般用医薬品による副作用、さらに重篤な皮膚障害が報告されているが、不適正使用により不支給となった事例の多い抗てんかん剤ラモトリギンの副作用事例について調査し、学会発表を行った。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

本講座は、主に医療系教育を担当している。4年次の実務実習事前学習 (講義、演習、実習)、5年次の“実務実習に行く前に” (講義) などを科目責任者として担当した。とくに、事前学習では毎年本講座が中心となり、新たな試みを導入し、学生の学習効果などを確認しながら改善をはかっている。特に、今年度は様々な疾患 (改訂モデル・コアカリキュラムにおける8つの代表的な疾患を含むものとした) に対する処方せんと初回インタビューシート (検査データ含) を作成した。学生一人一人に疾患の異なる処方せんと初回インタビューシートを渡し、患者プロブレムシート (予想される疾患、処方目的、処方不備・問題点、疑義照会すべき項目、注意すべき検査データ、服薬指導上のポイント、生活上の指導ポイント) を作成させた。プロダクトをもとにグループ内で討議し、情報を共有した。模擬医師

を相手に疑義照会し、薬剤情報提供文書、お薬手帳を作成し、服薬指導を行った。学生は様々な疾患の処方せんを理解し、さらに、調剤から服薬指導までの一連の流れが理解できたと考えられる。さらに、今年度は事前学習に「医療における倫理」の実習を導入し、その成果を日本薬学会で発表した。

今年度は薬学共用試験 OSCE に対しても、技術系統括責任者（木津）、ステーション責任者（松元）と主体的に関わった。

## II. 研究について

本講座は、医療薬学系の講座として、エビデンスに基づいた医薬品適正使用の確立を目指した研究を展開している。臨床現場の薬物療法においては、個々の患者に対する医薬品の選択、使用方法、副作用回避方法など未だエビデンスが確立されていない分野が数多く存在している。当講座は臨床現場とタイアップし、臨床的な問題点の抽出、エビデンスの確立、さらに臨床エビデンスのバックグラウンドとなる臨床成績の追求と評価を続けている。本年度も、このような研究の展開ができ、英文論文7報、邦文論文4報を発表するとともに、医療薬学フォーラム 2014/第22回クリニカルファーマシーシンポジウム、日本医療薬学会、日本環境感染学会、日本薬学会等の学会で、計27件の学会発表を行うことができた。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Uematsu K, Kobayashi E, Katsumoto E, Matsumoto H, Kawai S, Sugimoto M, Kawakami T, Terajima T, Maezawa K, Kizu J. Maternal plasma and breast milk concentration of labetalol administered to lactating women and infantile findings. *J Jpn Soc Breastfeeding Res* 8(1): 72-80 (2014).
2. Namkoong H, Kameyama Y, Yasuda H, Nakayama S, Kaneko H, Kawashima C, Terajima T, Maezawa K, Hayashi T, Sandoh M, Ishii M, Tasaka S, Kanayama A, Kobayashi I, Betsuyaku T, Kizu J, Iwata S, Sato Y, Hasegawa N. The efficacy, safety, and pharmacokinetics of biapenem administered thrice daily for the treatment of pneumonia in the elderly. *J Infect Chemother* 20(6): 356-60 (2014).
3. 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 in vitro and murine thigh and lung infection models. *Int J Antimicrob Agents* 43(6): 547-52 (2014).
4. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents* 44(3): 242-7 (2014).
5. Matsumoto K, Kanazawa N, Shigemi A, Ikawa K, Morikawa N, Koriyama T, Orita M, Kawamura H, Tokuda K, Nishi J, Takeda Y. Factors affecting treatment and recurrence of *Clostridium difficile* infections. *Biol Pharm Bull* 37(11): 1811-5 (2014).
6. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Linezolid dosage in pediatric patients based on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Infect Chemother* 21(1): 70-3 (2015).

7. Matsumoto K, Shigemi A, Ikawa K, Kanazawa N, Fujisaki Y, Morikawa N, Takeda Y. Risk factors for ganciclovir-induced thrombocytopenia and leukopenia. *Biol Pharm Bull* 38(2): 235-8 (2015).

#### 原著論文（邦文）

1. 武重彩子, 山口正和, 岩田 敏, 前澤佳代子, 木津純子. 医療従事者における流行性ウイルス感染症の抗体価測定とワクチン接種. *日本環境感染学会誌* 29(1): 23-31 (2014).
2. 木津純子, 高木奏, 黒田裕子, 前澤佳代子, 松元一明, 堀誠治. 複合型塩素系除菌・洗浄用製剤の安定性と色調の変化. *日本環境感染学会誌* 29(6): 411-6 (2014).
3. 前澤佳代子, 寺島朝子, 黒田裕子, 堀誠治, 木津純子. 診療報酬改定による医療施設の感染防止対策の変化. *日本環境感染学会誌* 29(6): 429-36 (2014).
4. 松元一明, 河野倫也, 杉山哲也, 坂本靖宜, 島田亜由美, 黒田裕子, 寺島朝子, 前澤佳代子, 木津純子. カラゲニン足蹠浮腫モデルを用いた各種ケトプロフェンテープ剤の抗炎症効果比較. *医療薬学* 40(11): 672-6 (2014).

#### 国内学会招待講演

1. 松元一明. ワークショップ 4「MRSA 治療・抗菌薬 TDM ガイドライン」: バンコマイシンの TDM: 日米の相違点. 第 88 回日本感染症学会学術講演会／第 62 回日本化学療法学会総会 福岡, 講演要旨集 p200 (2014/6)
2. 松元一明. シンポジウム 1「チーム医療における医薬品情報の共有と展開」: 感染制御におけるチーム医療と地域への展開. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 鹿児島, 講演要旨集 p50 (2014/7)
3. 木津純子. 抗菌化学療法を科学する ～PK/PD 理論をふまえて～ 第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会 東京 講演要旨集 p24 (2014/10)
4. 松元一明. パネルディスカッション 1「消化器外科手術における SSI と Remote Infection - 耐性菌に対する抗菌薬治療方針 -」: 抗 MRSA 薬の TDM. 第 27 回日本外科感染症学会総会学術集会 東京, 講演要旨集 p536 (2014/12)
5. 木津純子. PK/PD 理論に基づいた抗菌薬適正使用 第 26 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 東京, 講演要旨集 p143 (2015/1)

#### 国内学会発表

1. 梅崎靖弘, 松元一明, 横山雄太, 大坪靖治, 永友寛一郎, 高橋義博, 猪川和朗, 森川則文, 武田泰生. 緑膿菌大腿部感染マウスモデルを用いたパズフロキサシンの PK-PD 解析. 第 31 回日本 TDM 学会・学術大会 東京, 講演要旨集 p124 (2014/5)
2. 川村英樹, 二木貴弘, 中村謙太郎, 安田智嗣, 松元一明, 茂見茜里, 郡山豊泰, 岩川純, 垣花泰之, 西順一郎. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に菌血症・深在性真菌症を併発した 3 症例. 第 88 回日本感染症学会学術講演会／第 62 回日本化学療法学会総会 福岡, 講演要旨集 p334 (2014/6)
3. 黒田裕子, 徳田真実, 井上舞鳥, 前澤佳代子, 木津純子. アセトアミノフェン坐剤の溶出性・硬度の比較. *医療薬学フォーラム* 2014／第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 東京, 講演要旨集 p203 (2014/6)
4. 茂見茜里, 松元一明, 竹下鮎美, 渡辺英里香, 横山雄太, 猪川和朗, 森川則文, 武田泰生. PK-PD

- に基づいた小児におけるリネゾリド至適用量の検討. 医療薬学フォーラム 2014/第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 東京, 講演要旨集 p243 (2014/6)
5. 山本佳代子, 松元一明, 横山雄太, 渡辺英里香, 茂見茜里, 猪川和朗, 森川則文, 大重太真男, 武田泰生. 高齢者におけるアンピシリン/スルバクタムの薬物動態. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 鹿児島, 講演要旨集 p75 (2014/7)
  6. 木内祐二, 入江徹美, 橋詰勉, 岡村昇, 木津純子, 野田幸裕, 吉富博則, 宮崎智, 山元弘. 平成 25 年度薬学共用試験 OSCE 報告 第 46 回日本医学教育学会大会 和歌山 講演要旨集 p184 (2014/7)
  7. 門川 俊明, 森田 夏実, 木津 純子, 横田 恵理子, 平形 道人 慶應義塾大学多職種連携教育における多職種連携に対する準備状態の変化 第 46 回日本医学教育学会大会 和歌山 講演要旨集 p145 (2014/7)
  8. 一ノ瀬直樹, 米沢牧子, 仲則和, 長谷部啓子, 小田智三, 柴崎健志, 木津純子. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎に関する添付文書上での注意喚起の実態. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 鹿児島, 講演要旨集 p92 (2014/7)
  9. 黒田裕子, 松元一明, 木津純子. 副作用救済制度からみた一般用医薬品の実態. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 鹿児島, 講演要旨集 p116 (2014/7)
  10. 中村宏洋, 松元一明, 茂見茜里, 梅崎靖弘, 下堂菌権洋, 川村英樹, 徳田浩一, 西順一郎, 武田泰生. DOT(days of therapy)を用いたカルバペネム系薬の使用状況の評価. 第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 鹿児島, 講演要旨集 p132 (2014/7)
  11. 喜田昌記, 塚本啓貴, 石崎健一, 村松 博, 山口雅也, 木津純子, 岡本真一郎 院内製剤 0.5%塩酸バンコマイシン点眼液の臨床評価 第 44 回日本病院薬剤師会関東ブロック学術大会, 大宮 講演要旨集 p180 (2014/8)
  12. 猪川和朗, 松元一明, 茂見茜里, 金澤直子, 渡辺英里香, 右川博明, 横山雄太, 森川則文, 武田泰生. 臨床ファーマコメト릭スに基づく voriconazole の個別化投薬～PGx-PK-PD 母集団モデルの構築とシミュレーションツールの開発～. 第 24 回日本医療薬学会年会 名古屋, 講演要旨集 p230 (2014/9)
  13. 小原成晃, 天神久実, 黒田裕子, 松元一明, 堀誠治, 木津純子. H1 受容体拮抗薬のマウスの運動行動に及ぼす影響. 第 24 回日本医療薬学会年会 名古屋, 講演要旨集 p330 (2014/9)
  14. 植松和子, 小林映子, 勝本絵美, 鴻丸晴菜, 川上義, 安藤一道, 杉本充弘, 木津純子, 妊娠高血圧症候群患者におけるラベタロール母乳中濃度と乳児所見 第 24 回日本医療薬学会年会 名古屋, 講演要旨集 p320 (2014/9)
  15. 川村英樹, 茂見茜里, 郡山豊泰, 折田美千代, 中川彩, 松元一明, 徳田浩一, 小宮節郎, 西順一郎.術後感染予防抗菌薬の投与期間適正化は整形外科領域 MRSA 手術部位感染を減少させる. 第 27 回日本外科感染症学会総会学術集会 東京, 講演要旨集 p585 (2014/12)
  16. 松元一明, 黒田裕子, 堀誠治, 木津純子. Continuous venovenous hemodialysis 使用中におけるメロペネム動態解析に基づいた投与計画. 第 30 回日本環境感染学会総会・学術集会 神戸, 講演要旨集 p201 (2015/2)
  17. 一ノ瀬直樹, 米沢牧子, 四宮奈津美, 横沢隆行, 土橋直子, 方違大介, 芝崎健志, 小田智三, 木津純子. カルバペネム系抗菌薬使用量と緑膿菌感受性率の関連に関する病棟単位での実態調査. 第 30 回日本環境感染学会総会・学術集会 神戸, 講演要旨集 p373 (2015/2)

18. 黒田裕子, 松元一明, 木津純子. 実務実習の経験を活かし学生が構築した感染制御事前実習. 第 30 回日本環境感染学会総会・学術集会 神戸, 講演要旨集 p419 (2015/2)
19. 松元一明, 市川楓子, 大懸明里香, 菊田せいら, 黒田裕子, 長谷川直樹, 木津純子. 非結核性抗酸菌症治療薬の高速液体クロマトグラフィーを用いた血中濃度測定. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 p115 (2015/3)
20. 山本佳代子, 松元一明, 横山雄太, 渡辺英里香, 茂見茜里, 猪川和朗, 森川則文, 大重太真男, 武田泰生. 高齢者の肺炎に対するアンピシリン/スルバクタムの至適投与量設計. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 p116 (2015/3)
21. 今岡楓太, 矢島領, 輪湖哲也, 黒田裕子, 松元一明, 木津純子. 院内製剤レバミピド内用液剤の安定性と味覚試験. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 p194 (2015/3)
22. 大内慧, 佐藤知香, 黒田裕子, 松元一明, 今井一洋, 木津純子. NBD-F 誘導体化法を用いた HPLC によるコリスチン血中濃度測定法の検討. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 p196 (2015/3)
23. 鈴木絢子, 松元一明, 黒田裕子, 木津純子. HPLC を用いたダプトマイシン血漿中総濃度・組織中濃度および蛋白非結合型濃度測定方法に関する検討. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 p196 (2015/3)
24. 黒田裕子, 松元一明, 木津純子. 医薬品副作用被害救済制度からみたラモトリギンの適正使用 第 2 報. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 p203 (2015/3)
25. 天神久実, 小原成晃, 黒田裕子, 松元一明, 堀誠治, 木津純子. H1 受容体拮抗薬のマウスの運動・行動に及ぼす影響. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 p205 (2015/3)
26. 小林典子, 岸本桂子, 秋好健志, 市川大樹, 井上賀絵, 石川さと子, 横田恵理子, 木津純子. 実務実習事前学習におけるヒューマンティ教育実施の試み. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 p213 (2015/3)
27. 木内祐二, 橋詰勉, 入江徹美, 野田幸裕, 岡村昇, 木津純子, 中嶋幹郎, 松下良, 吉富博則, 宮崎智, 奥直人, 山元弘. 2014 年度薬学共用試験 OSCE の結果解析. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集 p213 (2015/3)

#### 解説・雑誌記事等

1. 木津純子. 耳鼻咽喉科における消毒剤の適正使用 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会会誌 2(2) p67-70 (2014)
2. 木津純子. ICT が知っておくべき医薬品の管理 消毒薬 INFECTION CONTROL 23(7) p717-718 (2014)
3. 木津純子 治療薬 マクロライド系薬 感染症内科 2(3) p357-362 (2014)
4. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー:遠隔的ビデオ録画とフィードバックが外科集中治療室での手指衛生の実施に与える影響. CARLISLE 19(1) p9 (2014)
5. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー:最適な手指衛生バンドルとは:メタアナリシス. CARLISLE 19(1) p9 (2014)
6. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー:ICU 患者における黄色ブドウ球菌鼻腔内保菌状況と人工呼吸器関連肺炎との関連及び感染伝播における環境因子の役割. CARLISLE 19(2) p9 (2014)
7. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー:軟性消化器内視鏡の手動洗浄の評価に用いられてきた臨床基

- 準値とチャンネル検体採取方法の比較. CARLISLE 19(2) p9 (2014)
8. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー:手指衛生の自動電子モニタリングシステムに関するシステムマテ  
ィックレビュー. CARLISLE 19(3) p9 (2014)
  9. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー:救急病院での MRSA 保菌期間に関する疫学研究. CARLISLE  
19(3) p9 (2014)
  10. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー:オーストラリアにおける院内発症の黄色ブドウ球菌菌血症の大  
幅な減少 -12年間の観察研究. CARLISLE 19(4) p9 (2014)
  11. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー:入院中の小児患者における中心静脈カテーテル挿入バンドル  
が中心静脈カテーテル関連血流感染症の発症率に与える影響. CARLISLE 19(4) p9 (2014)
  12. 松元一明. 腎障害・肝障害患者における抗真菌薬使用上の留意点. 侵襲性カンジダ症: p165-9 (2014)
  13. 砂川 慶介, 戸塚 恭一, 堀 誠治, 木津 純子, 豊永 義清. 添付文書はなぜ使いにくいのか? 医薬  
品医療機器レギュラトリーサイエンス 45(11) p946-959 (2014)
  14. 松元一明, 木津純子. 『間違えのない』滅菌消毒薬の取り扱い. 感染対策 ICT ジャーナル 10(1): p13-  
8 (2015)
  15. 松元一明, 川村英樹. 敗血症. 薬と検査 2015: p797-812 (2015)

#### 著書・訳書

1. 木津純子. 今日の治療薬 2015. 南江堂, 東京, pp1-1130(2015/1)



# 社会薬学講座

教授：福島 紀子

助教：岸本 桂子

助手：川合 由起

## 担当授業概要

### 学部1年

#### B(2)薬学的保健体験学習 [秋学期(1単位・必修)]

複数の講師から構成される科目であり、4コマを担当。薬剤師として知っておくべき対人援助に関する知識や技術を学ぶ講義である。理学療法士や介護福祉士の協力を得て、車椅子の使用に関する知識や介護技術を習得するほかに、高齢者の疑似体験を実施し、自分の体で老いを学ぶ。この講義は6年間をかけて高齢者に対応できる薬剤師を養成するためのプログラムの導入部分として1年生に開講している。

### 学部3年

#### A(3)患者から学ぶ [春学期(1単位・必修)]

全学を通して学ぶことになっているヒューマンズムに関する内容と、C17(1)の薬害を併せた「患者から学ぶ」を2007年より開講している。前半は、患者からの医療や薬剤師に対する意見を聞くことで、これから必要な知識や社会に出てから正して行かなくてはならない態度について考える。また、障害者からの話からはバリアフリーについて検討し、障害者が困っていたときにどのようにサポートすべきなのかを考える。後半は、薬害の被害者から、副作用の発生時の様子などを知り、副作用発生を避けるための薬剤師の役割を検討する。併せて企業からの意見等も交え、薬害について考える。最後に、これらの一連の講義から学んだことをもとに、薬剤師の倫理とは何かをディスカッションする。本科目から学生は大きな影響を受けていることがレポートからも、また終了後の感想文の中からも読み取れる。

#### C18(2)薬学と社会 社会保障制度と薬剤経済 [春学期(1単位・必修)]

薬をめぐる社会の動きや医療に関する制度の変化、それに伴う薬や医療関係者等の動向を、多くの関連資料を駆使し、より深く理解できる様に、常に最新の情報を伝えるための努力をしている。そして現在、医薬品や薬剤師の置かれている状況を社会との関連の中で把握できるように、また、将来的に薬学を社会で活かすために、果たすべき役割を個々に考察できるように、講義内容やテーマの設定をしている。

#### C18(3)薬学と社会 コミュニティーファーマシー [秋学期(1単位・必修)]

社会において薬剤師が果たすべき責任、義務などを正しく理解できるようになるために、薬局業務に関する基本的知識を習得し、それらを活用するための基本的な知識を習得することを目標としている。地域薬局のあり方と業務を理解するために、薬局の役割や業務内容、医薬分業の意義、セルフメディケーションなどに関する内容について、薬局の薬剤師を講師として招聘し、臨場感のある講義から、基本的知識からそれらを活用するための応用力を身につける。

## 学部 4 年

### C18(1)薬学と社会 薬事関連法規 [春学期(1.5 単位・必修)]

薬事関連法規は薬学を学ぶ上で一番根底にあり、薬学専門知識を社会で応用する場合に一つの接点をなすものである。体系的に薬事関連法規及び医療法等の内容について理解することができるように、また将来現場に出た際に薬の管理者として通達、通知やそれに関連する法律について理解し参照できる能力を身につける為に、原文に触れながら時間をかけて解説している。また、薬事法関連法規の違反に関連した報道や、法違反に伴う裁判例についても講義の中で扱い、具体的な理解に努めている。

### D1 実務実習事前学習 [秋学期(5 単位・必修)]

病院実務実習・薬局実務実習に先立って、大学内で調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を修得するための実習を行った。本講座では主に、服薬支援の工夫、OTC 薬の相談及び選択、在宅医療における医療機器・医療材料、保険調剤業務に関する実習を担当した。

### 老年薬学と在宅医療 [春学期(1 単位・選択)]

老年薬学は、超高齢社会に突入する日本において薬剤師がチーム医療の中で役立てるように、高齢者に特化した病態や薬物動態、薬物治療について学び、在宅医療の現状などを薬剤師の活動から知ること、高齢者に薬剤師としてどのように関わっていくのかを考える。基礎的な知識に関する講義や現場の薬剤師による講義により在宅医療や高齢者医療において必要な知識、能力、また、歯科医師及び医師による講義により、チーム医療における薬剤師の在り方、求められる薬剤師の役割などを理解することを目標としている。本年度は最後に、一連の講義から学んだことをもとに、在宅患者症例の DVD 教材を用いて在宅医療に参加した際にどのような対応をするかについてグループディスカッションを行った。

## 学部 5 年

### 実務実習の前に(7) [春学期(5 単位・必修)]

平成 22 年度に新設された科目である。現在、生活者とコミュニケーションがとれ、病気にならないためのアドバイスができる地域密着型の「かかりつけ薬剤師」が望まれている。一般用医薬品の販売は、生活者の訴える症状から状況の評価を行わなくてはならない。評価は、①一般用医薬品の使用が、生活者本人に適しているか否か、②医療機関への受診を勧める（医療勧奨）必要があるか否か、③生活指導（養生法も含む）で対応可能かの 3 つに分けられる。主に薬局で行う生活者の訴えからのトリアージ業務や OTC 薬の選択、また、生活者の相談内容からのヘルスマネージメントを考える。医療勧奨をする場合には、トリアージのポイントを学ぶ必要があり、医師との協働による講義形式で実施した。

## 学部 6 年

### 社会調査の論理と方法 [春学期(0.5 単位・選択)]

平成 24 年度に新設された科目である。将来、医療機関や企業において、薬学に関わる社会現象を社会科学的に分析するために、医療消費者や薬剤師を対象とした社会調査を実施する機会が多くある。社会調査は、人や組織、さらには社会の意思の決定を左右する重要なものである。そこで、有用なデータを社会に還元できるように、調査設計、分析の方法論、統計解析方法を身につけるために、講義及び演習を行った。また、卒業研究にて統計ソフトを効率よく使用できるように、講義時間外に IBM SPSS

Statistics の操作に関する 90 分程度の演習を設けた。

## 学部 1・2・3・4・5・6 年

### 薬学生のための体験学習プログラムB(いちよう学級) [通年(0.5 単位・自由)]

知的障害を持つ青年を対象とした港区主催の活動に参加し、実際に知的障害を持つ人たちと共同で作業を行い、会話を交わすことで、理解力、表現力、感受性は様々である事、人と人が互いに尊厳を持ち接する事の重要性、幼少より継続した薬の服用が必要な者の気持ちの理解といった医療人の基盤となるヒューマニティーを理解する実体験を伴うプログラムである。

### 薬学生のための体験学習プログラムC(栄養) [通年(0.5 単位・自由)]

栄養士との協働により、患者への服薬指導等に活かしている薬局を見学し、栄養の知識がどう応用されているのかを学ぶ。また、調理実習として生活習慣病予防のための食材などを選ぶコツなどを学ぶ参加型中心のプログラムである。

### 薬学生のための体験学習プログラムD(老健) [通年(0.5 単位・自由)]

近隣の介護老人保健施設に訪問し、実際に高齢者の生活の様子を観ることで高齢者に多い疾病や障害、服薬の状況について理解し、食事を美味しくとれているか、よく眠れているかなどの会話を通してコミュニケーション能力の熟成を図る。このような体験を通して、高齢者において注意しなければいけない副作用のモニタリング能力や、高齢者に対してどのように薬の指導を行っていけばよいのかを考えることができる実践型のプログラムである。

### 薬学生のための体験学習プログラムF(健康づくり教室) [通年(0.5 単位・自由)]

薬局でのヘルスマネジメントに役立つ、運動や体力測定、健康測定について実践を交えて学ぶことを目的として開講した。これまで港区在勤、在住の人々を対象に「健康」への意識を高め、より積極的に健康生活を送るきっかけを作る取組として「健康づくり教室」を開催してきた。これに学生も参加し、体力測定（肺活量、握力、閉眼片脚立ち、垂直跳び、長座体前屈）や血圧測定、骨量計の測定、体重・体脂肪の測定等を行う。また、参加者と一緒にパワーストレッチや、高齢者でもできるストレッチ、筋力トレーニングなどを行い、様々な年代の人とコミュニケーションをとることで健康に対する社会のニーズを学ぶことができる実践型のプログラムである。

## 研究概要

社会薬学講座は、現行のシステムにおいて生じている医薬品に関連した問題点を抽出し、その解決に向けたモデルの構築、検証を行い、研究成果の社会への還元を目指している。引き続き本講座では、地域における薬局の機能、OTC 薬の適正使用、医療消費者の医薬品使用へのマスメディアの影響、効果的な薬教育の構築に関する研究、超高齢者の薬物治療、高齢者を支援できる薬剤師の効率的な養成に関する研究を行っている。

本年度は、DVD 教材「初めての在宅」を用いた研修の学習効果、ADHD を有する子供の親が抱える薬物治療への不安に関する質的研究(共同研究：心身障害児総合医療療育センター 薬剤部 海老原毅、小児科 長瀬美香、米山明)、獣医療における抗がん剤の安全な取り扱いに関する調査(共同研究：同志社女子大学薬学部 中西弘和)、薬局薬剤師を対象とした過誤当事者薬剤師への支援体制に関する全国調査、一般市民の医療用麻薬に対する誤解とその要因解明に関する研究(共同研究：慶應義塾大学病院薬剤部 金子健、うえまつ調剤薬局 轡基治)、一般用医薬品のテレビ CM が視聴者に発信するメッセージ

についての質的研究、健康支援の場としての薬局・ドラッグストアの活用状況と阻害要因の研究、Web上の知識共有コミュニティにおける妊娠に関連した医薬品相談事例の分析、高校生に対する薬育・薬物乱用防止プログラムの作成のための予備的研究、薬剤師の知識として必要な社会資源とは～医薬看護学部の教科書内容の比較と薬剤師への聞き取り調査から～、アメリカ医療系大学の Social Networking Service 利用ポリシー等の比較からみた薬学生のプロフェッショナリズム、など新たな知見が得られた。以下に主な研究成果について記す。

### 1. DVD 教材「初めての在宅」を用いた研修の学習効果

国が在宅医療を推進する中、薬局の在宅医療への参画が進まないことが問題になっている。このことは、薬局の長期実務実習内容の格差にも影響を与えている。そこで、在宅医療を推進するための動機付けとなることを目指し、DVD 教材「初めての在宅」を作成した。本教材のもう一つの役割は、薬剤師自身が指導者となり、新人薬剤師や薬学生を教育するためのツールである。本教材を使った研修会の参加者に対する事後調査等から得られた意見を分析し、新たな学びや行動意欲についてまとめ、本教材及び研修方式について評価した。

2014 年 1 月～12 月に教材使用に関する研修会を本学において計 10 回実施し、希望者に教材一式 (DVD 教材、ワークシート、解説本等) を配布した。DVD 教材を取得した薬剤師は、指導者となり地域に帰り研修を実施する。そこでの参加者のうち希望者には、本学より教材一式を送付する。このように教材を取得した参加者は、研修を開催するという方法で徐々に指導者を養成していった。各地で開催された研修会の指導者や参加者の研修実施報告書や事後アンケートの内容から分析を行った。指導者となった薬剤師からは、「本教材は研修を実施する上で有用だった」や「実習生に考えてもらい、発言してもらいよい機会ができた」等の回答があった。参加者からは、新しい学びについて、「在宅のイメージがつかめた」や「在宅に出向く事で薬剤師が役立つことが多々ある」等が多くみられ、行動については「職場の人にフィードバックしたい」「実習生への講義で利用したい」「多職種との連携を進めていきたい」等が挙げられた。今回の取組から、本教材は、薬剤師自身が指導者となり使用できるツールとなりうることや、新たな学びや行動が見られ、研修方式としても有用であることが示唆された。

### 2. ADHD を有する子供の親が抱える薬物治療への不安に関する質的研究

(共同研究：心身障害児総合医療療育センター 薬剤部 海老原毅、小児科 長瀬美香、米山明)

ADHD を有する子供の薬物治療に関して親が抱く不安の変化を探ることを目的に、7 名の母親にインタビューを行い、不安を軽減させるための薬剤師の関わりを考察した。半構造化インタビューにより得られた言語データは、Ritchie らのガイドに従い質的分析を行った。

親は子供への薬物治療開始前から<不安>を抱え、開始時と治療薬の追加・変更時に<唯一の選択肢>として薬物治療を決意していた。開始後、追加・変更後には<薬効の実感>を得るが、薬に対する<不安>は完全には解消されず、常に<葛藤>した状態にあった。そういった親の【薬への思い】には、<<子供への思い>>、<<医師との関わり>>、<<薬剤師との関わり>>、<<周囲の人との関わり>>、<<親同士のコミュニケーション>>のカテゴリーに含まれる概念が影響していた。薬剤師には、医師の説明への補足、母親への思いやりのある問いかけ、周囲にやりとりが聞こえないような配慮が求められていた。

### 3. 獣医療における抗がん剤の安全な取り扱いに関する調査

(共同研究：同志社女子大学薬学部 中西弘和)

本研究では、獣医療における抗がん剤取り扱いや飼い主への情報提供について獣医師を対象に調査を行った。神奈川県横浜市、川崎市の動物病院 438 件から 200 件無作為抽出し、調査票を用いて、訪問配布、郵送回収による調査を実施した。

回収率は 62.5% (n = 125) であった。抗がん剤使用経験がある獣医師は 103 名 (82.4%) (経口剤が 81 名 (78.6%)、注射剤が 99 名 (96.1%))。ヒト用抗がん剤の使用経験ではシクロホスファミドとビンクリスチンが 97.0%、ドキシソルビシンが 90.9% であった。抗がん剤投与後の排泄物処理および経口剤投与時の注意点として、「十分に手を洗う」「手袋を着用する」に関して約 5 割の獣医師が飼い主に説明していた。注射剤の調製 (n=99) は、「オープンな環境」が 86.7%、「ルアーロック」シリンジの使用が 8.1%、「陰圧」でバイアル製品を調製が 67.7% であった。調製する際に使用する防護具として、「一重ラテックス製手袋」「マスク」がそれぞれ 5 割以上であった。抗がん剤取り扱いについての学習経験は、大学時が 24.8%、卒後が 70.4% であった。卒後経験者のうち、「研修を受講」が 53.4% であり、研修会主催者として「獣医療系学会」、研修会講師として「獣医師」が多かった。66.9% が抗がん剤の取り扱いに関する研修受講を希望していた。本調査結果から、獣医療とヒト医療が連携し、教育や研修を実施することが重要であると考ええる。

#### 4. 薬局薬剤師を対象とした過誤当事者薬剤師への支援体制に関する全国調査

この研究では、薬局の管理薬剤師による医療過誤を起こした薬剤師への対応と薬局に整備されているサポート体制を把握するために、保険薬局の薬剤師を対象に無記名自記式質問紙調査を実施した。日本全国の保険薬局から層化無作為法により 900 薬局を抽出した。薬局あたりの返信率は 31.7% であり、572 名の薬剤師から得られたデータを分析した。

事故直後、当事者への接し方については業務経験年数に関連性がみられ、業務年数の短いほどフォローの仕方が分からないと回答する管理薬剤師が多かった。“調剤事故当事者への配慮”が行えるように、業務経験年数が短い管理薬剤師へのバックアップを考慮すべきである。また復帰後、当事者へのサポート体制が整備されている薬局は少なく、整備されていない薬局では特に精神面でのサポートが重要だと回答する者 (38.9%) が多かった。それゆえ、会社・支部薬剤師会は復帰後のメンタルサポート体制を見直すべきであることが示唆された。

#### 5. アメリカ医療系大学のソーシャルメディア利用ガイドラインにおけるプロフェッショナリズム

医療系大学の SNS 利用に関する規制・規則など (以下ポリシーとする) から、医療系以外の他学部とは異なる薬学生として求められるプロフェッショナリズムを考察した。アメリカ薬学連合に登録されている大学薬学部 69 校のポリシー (以下 [薬]) とアメリカ医学連合に登録されている大学医学部 45 校のポリシー (以下 [医]) の内容分析を行った。[薬] [医] の対象者は「学生、教職員 (医療スタッフ含む、以下同様) どちらも含む」が各々 42.0%、40.0%、「学生を含み、教職員を含まないもの」が 7.2%、35.6% だった。[薬] [医] において、「医療プロフェッショナルとしての行動」の記述が各々 2.9%、6.7% 「患者に関するコミュニケーション」が 7.2%、33.3%、「患者プライバシー」が 24.6%、57.7%、「研究について」が 4.3%、6.7% の学校に見られた。[医] に記載されていて [薬] にない項目として「教材の共有の禁止」が 2.2% の学校で見られた。「薬」「医」に共通する内容の具体的な記載の例としては、「自分自身が医療や医療教育のプロフェッショナルと見なされることを意識して行動すること」、「患者と友人になる時は慎重に判断すること」、「医学的アドバイスを与えてはならないこと」があった。SNS のポリシーの分析から、「薬」「医」に共通した「医療プロフェッショナルとしての行動」「患者に関するコミュニケーション」「患者プライバシー」「研究データ」についての記載がみられ、薬学生にこれらのプロフェッショナリズムが求められていると考えられる。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

1年生全員を対象とした、「薬学的保健体験学習」の中で、高齢者疑似体験（片麻痺を含む）や車椅子の操作を学び、車椅子を自分で動かすことや介護される側の体験を通し、高齢者の身体的特徴や、高齢者医療・福祉を学ぶ。体験した学生のレポートから「バリアフリーについて改めて考えさせられた。」や「今後医療を受ける人や薬を服用する人を見るとときや医療・福祉に関わる機会のある時にこうしたことを知っておくことはとても大切だと思った。」など、本科目の目的を受け止めてくれている内容が多くみられた。3年生の「患者から学ぶ」は、1年、2年と続いてきたヒューマンズム教育に繋がる科目として開講している。外部講師が多いことが特徴であり、それぞれの講師から大きな影響を受けていることが毎回のレポートからうかがえる。

また、3年生の「コミュニティーファーマシー」では、地域薬局の役割を学ぶため、薬局業務のほか、一般用医薬品や在宅医療についての講義を行った。その他にもコンビニエンスストアが開局した薬局の特徴や薬剤師のドーピング防止活動などについても組み入れ、最近の薬剤師の活動が理解できるように努めた。更に、これらの講義では、国家試験の範囲はもとより、現状に沿った医療環境や制度、法律についての解説にも努めた。

4年生の「薬事関連法規」はCBT及び国家試験に関連した対策も含め、講義を行った。「老年薬学と在宅医療」は基礎的な知識に加え、現場で活躍している薬剤師の講義から構成される。学生のレポートには本邦における高齢者医療の問題点に対する新たな認識や世間に求められる薬剤師像の構築、また、学習意欲の向上等の記載がみられ、十分な教育効果をうかがい知ることができた。学部教育において老年薬学及び在宅医療をテーマとして1つの科目を開講していることには大きな意義があると言える。

学外における薬育に関しては、継続して実施できている。対象は小・中学校に留まらず、浅草薬剤師会と連携の基に母親学級でのくすり教室を実施した。平成20年度から継続している小学校での薬育は引き続き平成26年度も小学校の全学年を対象に薬育を実施することができた。活動は港区に留まらず、目黒区、新宿区、国立市と拡大しており、また港区・新宿区からは一般市民向けの薬育・薬物乱用の講演を依頼され実施した。学生がこれらの取組に参加することは大変好評であった。

### II. 研究について

本年度も継続して、地域における薬局の機能、OTC薬の適正使用、医療消費者の医薬品使用へのマスメディアの影響、高齢者における薬物治療、効果的な薬教育の構築等の課題を中心に研究を進めた。

平成23～25年度文部科学省専門的看護師・薬剤師等医療人材養成事業の「地域で活躍する高齢者支援指導薬剤師の養成」において作成したDVD教材「初めての在宅」について、DVD教材の普及や学習効果を検証することができた。また、人を対象とした研究として量的研究以外に質的研究があるが、看護・教育・福祉の領域において高頻度で行われているが薬学領域においての研究は少ない。今年度は、ADHDの子を持つ親を対象とした服薬に関する不安についての質的研究を行うことができた。また、獣医療における抗がん剤の安全な取り扱いに関する調査や薬局薬剤師を対象とした過誤当事者薬剤師への支援体制に関する全国調査といった、現在、社会に埋没しているが問題である課題について焦点をあてた調査研究を行い、社会への問題提起を行うことができた。

その他、心身障害児総合医療療育センター、慶應義塾大学病院薬剤部、うねまつ調剤薬局、認定がん

指導薬剤師と共同研究を行い、より専門性の高い、社会への貢献度の高い研究を実施することができた。

## 研究業績

### 原著論文（邦文）

- 1 平林穰, 岸本桂子\*, 新井康通, 高山美智代, 広瀬信義, 福島紀子. 高齢者の納得した服薬を得るために医療者ができること-質的研究を用いて-. 日本ファーマシューティカル コミュニケーション学会誌 12(1):19-30(2014/4)
- 2 酒井理紗, 岸本桂子\*, 福島紀子. 小学生時の発達段階別薬育が中学生の医薬品への理解と適正使用に与える影響の検討. 社会薬学 33(1):8-14(2014/6)
- 3 川村ひとみ, 岸本桂子\*, 松田俊之, 福島紀子. 感染症対策に関するボードゲームと講義による学習効果の比較に関する検討. YAKUGAKU ZASSHI 134(7):839-849(2014/7)
- 4 畠中岳, 伊藤良, 奥野純子, 岸本桂子, 福島紀子. ラメルテオンにより睡眠障害の改善とともに自殺念慮の軽快をみた2症例の検討. 睡眠医療, 8(4):669-674(2014/12).
- 5 諸橋賢人, 岸本桂子\*, 轡基治, 金子健, 福島紀子. 中年生活者を対象とした医療用麻薬の誤解に影響を及ぼす要因解明に関する予備的研究. 医療薬学 41(3):179-190(2015/3).

### 国際学会発表

- 1 Tomoko Koike, Rika Fujiya, Keiko Kishimoto, Shinzo Kato. Student Experiences in Laos Study Tour: An Evaluation of the Interprofessional Education Program. The 7th international conference for Interprofessional Education and Collaborative Practice Pittsburgh, 2014年6月

### 国内学会発表

- 1 下根光香子, 岸本桂子, 福島紀子. 医療過誤を起こした薬剤師の職場復帰とその対応. 日本社会薬学会第33年会 東京, 2014年9月
- 2 岸本桂子, 廣瀬明香, 福島紀子. 首都圏薬局における災害対策の促進要因の分析. 日本社会薬学会第33年会 東京, 2014年9月
- 3 片瀬創平, 岸本桂子, 海老原毅, 米山明, 長瀬美香, 福島紀子. ADHD 児に対する薬物治療に関して母親はどのような不安を抱えているのだろうか?. 日本社会薬学会第33年会 東京, 2014年9月
- 4 丸岡弘治, 岸本桂子, 福島紀子. 介護老人保健施設における薬剤師の薬学的介入ポイントの分析. 日本社会薬学会第33年会 東京, 2014年9月
- 5 鈴木門之, 岸本桂子, 福島紀子. 獣医療における抗がん剤の安全な取り扱い～ヒト用抗がん剤添付文書における取扱いに関する記載の調査～, 日本社会薬学会第33年会 東京, 2014年9月
- 6 小島翔太, 岸本桂子, 福島紀子. 健康支援の場としての薬局・ドラッグストアの活用状況と阻害要因. 第12回日本セルフメディケーション学会 東京, 2014年11月
- 7 小林典子, 岸本桂子, 秋好健志, 市川大樹, 井上賀絵, 石川さと子, 横田恵理子, 木津純子. 実務実習事前学習におけるヒューマニティ教育実施の試み. 日本薬学会第135年会 神戸, 2015年3月
- 8 岸本桂子, 福島紀子. 医薬品に関わるネットでの行動の経時的分析. 日本薬学会第135年会 神戸, 2015年3月

- 9 福島紀子, 川合由起, 岸本桂子. DVD 教材「初めての在宅」を用いた研修の有用性の評価 第2報. 日本薬学会第135年会 神戸, 2015年3月

#### 著書・訳書

- 1 福島紀子. 医薬品の乱用防止と適正使用に向けた教育実践. 月刊薬事 56(10) : 55-57(2014/9)
- 2 岸本桂子. OTC 医薬品販売の現場で医薬品乱用をどう防ぐか. 月刊薬事 56(10) : 45-49(2014/9)
- 3 岸本桂子. 今日の OTC 薬(改訂第3版), 南江堂, 東京, p542-545(2015年3月).
- 4 岸本桂子. わかりやすいセルフメディケーションと OTC 医薬品の使い方(改訂2版), “かぜ症候群” 及び “メタボリック症候群”, ネオメディカル, 神奈川, p71-83, 97-106(2015年3月).

## 医薬品開発規制科学講座

教授：黒川 達夫

准教授：漆原 尚巳

専任講師：松嶋由紀子

### 担当授業概要

#### 学部1年

##### B(1) 薬学への招待 [春学期、1単位、分担]

薬剤師、薬学出身者の活動分野-3：製薬企業において薬学出身者が活躍する領域分野である臨床試験（治験）について、「治験実施の意義と位置づけ」「3原則である倫理性・科学性・信頼性の重要性」「実施体制と各組織の役割」「治験の国際化と我が国の治験活性化に向けた様々な取組み」について概説した。

##### B(2) 早期体験学習、病院・薬局／企業・研究所 [春学期、1単位、分担]

日本の法律や行政体系の中での医薬品等の位置づけ、中央官庁や地方自治体などの役割、麻薬・指定薬物などの取り締まり、医薬品分野の国際協力、そこで活躍する薬剤師の役割について概説した。

#### 学部3年

##### 企業インターンシップ [春学期、0.5単位] ユニット責任者：黒川

卒業後の将来を考える上で必要な基本知識の涵養とそれに基づく自身の将来像の確立に資するため、現在内外の医薬品企業や PMDA・都道府県など規制官庁で幹部として活躍されている方々を演者に招来し、それぞれの今日に至るキャリアデベロップメントや求められる知識・態度、企業や公的機関における薬学を学んだ人たちの活躍などについて講義と説明ならびに質疑応答がなされた。またこれら講義を通じて、ダイバーシティや外国語の重要性、国際性などについても知識を深めた。

##### C17 医薬品の開発と生産、(1)医薬品開発と生産のながれ [春学期、1単位・必修] ユニット責任者：黒川

医薬品の研究開発について、研究開発の企画段階からシーズ探索、スクリーニング、非臨床試験、臨床試験（治験）、承認申請、許認可、特許、製造販売後調査に至る一連の流れを詳細に解説するとともに、各段階において実施される試験の意義と内容、組織と役割、各種規制についての講義を行った。加えて、医薬品開発の医療・社会への貢献、新薬開発の歩みと現状、国内外の市場動向、今後開発が期待される薬剤について、さらに、薬害の歴史とそれを回避するための方策、医薬品情報のあり方について解説した。

##### C17 医薬品の開発と生産 (4) (5) 医薬品開発と生産のながれ、治験・バイオスタティスティクス [秋学期、1.5単位] ユニット責任者：黒川

医薬品開発の成否を決める最も重要なステップである臨床試験（治験）について、治験実施の法的根拠と倫理、治験の組織・体制と各々の役割・責任、臨床試験各相の目的・内容と試験デザイン、臨

床評価項目等について解説した。さらに、試験で得られたデータを評価するための統計的推論・解析・検定の原理と手法について解説した。また、医薬品開発の国際化の動向（ブリッジング戦略、国際共同治験など）、我が国における治験活性化の課題と現状、活性化に向けた国家施策等について概説した。

#### **薬学英语 A [春学期 (1 単位：選択必修)]**

薬学及び薬科学が生み出す様々な技術が、どのように社会に応用され、医療の発展に貢献してきたか、薬学的知識や技術が応用される具体的事例として、医薬品や医療機器の発展や、これら新規技術評価の枠組である臨床研究について、臨床研究の入門書 Fundamentals of Clinical Trials 等の英語テキストを用い、科学系英語の読解力を養う授業を行った。また、聞き取り能力の向上を狙い、英語学術文献をもとにしたビデオ教材や、時事英語についてのビデオ教材を用いた。

#### **医療薬学英语 [秋学期 (1 単位：選択必修)]**

国際的に活躍できる薬剤師、薬の専門家、医療人としての基本姿勢と基礎能力を涵養するために、“医療薬学英语 A”として、医薬品等に関連する英語を身につけるための学習資材（米国 FDA 資料や保健衛生統計に関するオーディオビジュアル教材（英語）など）を用い授業を行った他、学生全員に一般人向けに英語で医薬品の解説・説明を行うグループ・プレゼンテーションを実施した。

### **学部 4 年**

#### **医薬品開発と製造販売承認申請・審査 [春学期、0.5 単位]**

医薬品開発の最終段階である製造販売承認を取得するための申請業務、規制当局における承認審査のプロセス、審査体制、承認の基本的な考え方について解説するとともに、承認審査の国際標準化、米国・欧州との相違点についても概説した。

#### **C18 薬学と社会(1)薬事関係法規 [春学期、1.5 単位] ユニット責任者：黒川**

医療制度関連、及び薬事関連の法規、またそのもとになる憲法の解説、さらには医薬品の承認・申請、製造販売後調査、治験関連、副作用被害者に対する法律と医薬品医療機器総合機構（PMDA）の役割、採血・血液事業についての法律に関して解説した。

#### **薬科学英語演習〇(4 年生)、薬学英语演習〇(5、6 年生) [春学期、1 単位]**

医薬品開発や臨床試験に関わる英文成書や臨床研究論文の輪読と内容についての討論を実施した。

#### **実務実習・事前学習「医薬品情報 1, 2, 3」「散剤調剤と調剤薬鑑査」「軟膏の混合と調剤薬鑑査」「抗がん剤の調製」[秋学期、分担]**

インターネットを利用した医薬品情報入手、学術文献の検索法の実際について解説し、各自パソコンによる実習を行った。具体的には、各種データベースを利用した文献検索（医学中央雑誌、PubMed、審査報告書など）、医薬品添付文書の検索と調査、電子ジャーナルからの文献入手法、主な医薬品情報サイトの内容と利用法などである。さらに、これらを活用した課題演習を実施した。また、散剤調

剤、軟膏混合、抗がん剤の調製の実習を分担実施した。

## 学部 5 年

### 実務実習の前に (4) 【春学期、0.5 単位】 分担

医療の担い手が守るべき倫理規範や、医療現場における研究倫理、インフォームドコンセントの重要性を概説した。

### 実務実習の前に (6) 【春学期、0.5 単位】 分担

GCP に基づき、治験薬を適切に管理する上での留意点を概説した。

### 実務実習の前に (8) 【春学期、0.5 単位】 分担

治験業務における薬剤師の役割として治験事務局及び CRC 業務を概説した。

## 学部 6 年

### 臨床薬物評価学 [春学期、1 単位] ユニット責任者 黒川

科学的・倫理的原則に則った効率的・戦略的な治験実施計画の策定、信頼性を確保した円滑な試験の実施、試験成績の解析・評価法の実際についてのポイント、留意点等について解説した。以上の講義を基に、各自、指定された臨床試験論文を精査し、当該試験を適切に実施するための試験実施計画書を作成し、その妥当性、問題点等について討論した。また、PC を用い、実際に解析ソフトを操作し、臨床研究のデータの解析を行い、とっつきづらいとされる統計解析を実体験する演習授業を行った。

### 総合薬学演習Ⅱ [秋学期、3 単位、分担]

PMS やリスクマネジメントプラン及び関連する最新の法規制について解説した。

## 大学院

研究者の学問や真理探究への貢献義務と社会から期待される役割ならびにその際に求められる倫理的な規範と既存の各種基準、それらの規範・基準の原理、またいかに倫理に関する学びと理解を生涯にわたり深め、実践していくかなどについて解説した。また、新薬（オーファンドラッグ）の研究開発のモックアップを教材に、現在の研究開発の問題点や将来のあるべき姿、患者との協力などについて討論した。

## 研究概要

### I. レギュラトリーサイエンスに関する研究 (600~800 字程度)

#### 医薬品レギュラトリーサイエンスに関する基本的教科書の検討と編纂

これまで薬学部学生に対する医薬品レギュラトリーサイエンスに関する教育のための標準的な教科書が存在せず、全国の薬学教育の場から永く求められていた。これを踏まえ、武蔵野大学薬学部豊島聡教授らと医薬品レギュラトリーサイエンス教科書のあり方に関する研究を行い、その成果を同教授

との共同編纂、複数の薬学部等教員ならびにPMDA担当官らの執筆による「医薬品のレギュラトリーサイエンス」として纏め、年度末に上梓した。

#### わが国の保健・医療制度における一般用医薬品の役割と貢献に関する研究

わが国の保健・医療制度は、高齢化社会の進展とともに大きな変革期にあり、地域医療システム充実や在宅医療推進などが国の基本政策として掲げられている。一方、一般用医薬品は国民に親しみを持って使用され、また制度としても2006年の販売制度改正などにより、より有効性の鋭い医薬品が販売できる基盤などが整えられているが、健康日本21（第2次）などの直近の施策方針などにおいては、一般用医薬品はセルフメディケーションと並んで医療制度全体の中では全く言及されておらず、役割を担っていない。これらの現状分析と保健財政的分析を組み合わせ、現在の制度・システムでは保健サービスの持続可能な提供は困難であることを明らかにした。また今後国民に永続できる保健医療制度を用意するためには、一般用医薬品、なかでも非致死性の慢性疾患に対するスイッチOTCの活用が重要であることを明らかにし、その成果を日本薬学会において発表した。

#### 医薬品開発・治験に関する教育機会の研究

現在、医薬品の研究開発の促進、中でも治験振興の重要性が認識され、国の方針として複数のプロジェクトが進行しつつある。しかしこれを担う人材確保が重要であり、この面の現状が不明なままプロジェクトが進められている。このような認識のもとに、医薬品企業やCROなどで医薬品開発に携わる者を対象に、治験やヘルシンキ宣言に関するこれまでの教育機会の有無やその充実度、満足度などをアンケートにより調査研究した。その結果、現在治験等に携わっている者は大学薬学部等の高等教育においてこれらを学ぶ機会を得ておらず、OJTにそのほとんどを負っていることが明らかにされた。わが国の治験充実や臨床研究の健全な発展のためには、この現状を改善する必要があることが明らかにされ、成果は日本薬学会で発表された。

#### 医薬品副作用、健康被害ならびに薬害事例の悉皆的研究

1960年代初頭のサリドマイドの悲劇以来、健康被害や深刻な薬害事例が繰り返されている。しかしこれまで実際にどのような事例があったのか、悉皆的な事例のリスト化などの調査研究はなされていない。これからのサイエンスとしての取り組みの基盤として信頼できる悉皆リストの作成が必要であり、その基盤となる年次別ラインリスト作成を行った。またこれに基づき、薬害等に共通する背景の抽出などに取り組んでいる。また緊急安全性情報の発出の背景などについて取り組み、成果は複数の学会において発表された。

#### 未承認薬・適応外薬検討会議にて検討された適応外薬の承認形態

海外では承認されているにも関わらず、日本で承認されていない未承認薬・適応外薬の問題を解消する目的で、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）が2009年から開催されてきた。検討会議が医療上の必要性が高いと判断し、開発要請がなされた未承認適応外薬は、「公知申請」、もしくはその他通常の一変申請の形態で申請される。本研究では、公知申請の判断に関連する要因を探ることを目的に、平成26年6月時点で申請形態が定まっていた174品目を調査したところ、前向き臨床研究の情報が提示されていたことと、公知申請とされることに強い関連が認めら

れた。成果は日本臨床薬理学会にて発表された。

#### アカデミア発の新薬創出に関する調査研究

日本のアカデミア発の新規医薬品について、非臨床における薬効薬理および安全性の評価がどの程度行われていたのかを調査し、アカデミア発の新薬創出において重要な検討項目を明らかとすることを目的とした。1999年9月から2013年3月の間に承認された新有効性含有医薬品(ワクチンを除く)330品目中、日本のアカデミアが発見に関わったのは10品目であった。このうち3品目が優先審査対象、4品目が希少疾病用医薬品であった。非臨床における検討に日本のアカデミアが主に関わったのは、リード化合物の同定および薬効薬理の評価について8品目、リード化合物の最適化について5品目、候補化合物の薬効薬理および薬物動態について2品目、安全性の評価については0品目であった。リード化合物の評価以降の適応取得に関する詳細な研究検討については、データの信頼性やGLP適合性の問題があるために、申請資料から、アカデミアでの検討は必ずしも重要では用いられていないことが示唆された。成果は日本臨床薬理学会にて発表された。

## II. 薬剤疫学関連

### 自発報告データベースを用いた薬物性肝障害を引き起こす相互作用の探索

薬物性肝障害発症患者が服用していた薬剤を自発報告データベース JADER を用い網羅的に調査し、薬物性肝障害に関する薬剤の相互作用のシグナルを探索することを目的とした。シグナルとなる条件、方法 A では、 $ROR_{XY}$  の 95%信頼区間の下限値が 1 より大きい、及び  $ROR_{XY}$  の 95%信頼区間の下限値が  $ROR_x$  及び  $ROR_y$  の 95%信頼区間の上限値をいずれも上回る、もしくは、方法 B では、方法 a と同じ薬剤の各組み合わせにおいて、年齢および性別を調整変数として交互作用項を含むロジスティック回帰分析を行い、交互作用項の回帰係数が 0 より有意に大きいとし、A と B の両方でシグナルとされた薬剤の組み合わせについて、添付文書に併用を注意する記載があるかを確認した。103 通りの組み合わせがシグナルとして検出され、そのうち 100 通りが添付文書上で肝障害の注意喚起がなされていなかった。本研究は、相互作用によって生じる肝障害のシグナルを薬剤網羅的に調査した初の研究である。成果は日本薬学会にて発表された。

### Gefitinib と EGFR 遺伝子検査を組み合わせた非小細胞肺癌一次治療の費用効果分析

gefitinib を用いた治療法では治療対象者選択のために全患者に対して遺伝子検査を行う必要があり、経済的な負担を増加させる可能性がある。本治療法について保険支払者の立場から公的医療保険制度内の費用を対象とし、IPASS 試験の最終結果に基づいた費用対効果の検討を行うことを目的とした。本研究において標準治療(Strategy 2)に対する gefitinib と EGFR 遺伝子検査を組み合わせた治療(Strategy 1)の ICER は 338 万円/QALY と推計された。この値は、我が国において費用対効果的と考えられる ICER の閾値 (500-600 万円/QALY) より低く、本治療法は費用対効果に優れていることが示唆された。成果は日本肺癌会にて発表され、海外英文学術誌への投稿作業を進めている。

## III. 医薬品開発における国際競争力の向上に貢献し得る CRC の養成教育プログラムの作成

欧米では、CRC は「研究者主導」「企業主導」の区別なく、ICH-GCP 準拠臨床試験のコーディネート業務を実施している。しかし、日本の CRC は、企業の支援を受けられない「医師主導治験」のコーディネート業務経験が浅い。この点が適切な臨床試験の運用にどのような影響を与えているのか、医師主導治験を題材に検討

したところ、スタッフのスキルが医師主導治験を適切に実施する上での「リスク」となっていることが判明した。以上のことから、日本で、国際共同治験を適切に実施しうる CRC を養成するためには、企業の支援を受けられないケースにおいても、適切にコーディネートできるような養成教育カリキュラムを作成する必要があると考えられた。本成果については、第35回日本臨床薬理学会年会で発表し、論文投稿の準備を進めている。

また、実務者の視点で CRC 業務の国際比較を実施するため、日本人 CRC 4名による、オーストラリア、クイーンズランド州立病院 (Princess Alexandra hospital Cardiology Research Department 及び Oncology unit, The Prince Charles hospital Internal Medicine & Dementia Research Unit) の CRC の role and responsibilities の調査を行った。併せて、日本の CRC 業務を現地の CRC に紹介し、両国間の違いについて意見交換を行った。来年度は、訪問したブリスベンの病院の CRC による、日本の CRC 業務調査を実施し、両国の実務者の視点を踏まえた検討を行い、CRC のカリキュラムを作成する予定である。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

当講座の担当科目は、1年次の「薬学への招待」、「早期体験学習（企業編、病院編）」、「薬科学概論」、2年次の「基礎統計学」のイントロダクション、3年次春学期の C17(1)「医薬品開発と生産の流れ」（12コマ）、秋学期の C17(4)(5)「治験・バイオスタティスティクス」（18コマ）、さらに4年次の薬科学（選択）では「医薬品開発と製造販売承認申請・審査」（6コマ）を実施した。以上の一連の講義を通し、医薬品開発に携わるための基礎的かつ実践的な知識と技能・態度を修得できたものと考えられる。さらに、6年生ではこれまでに修得した医薬品開発に関する知識を基に、適切な臨床試験を実施するための試験実施計画書、説明同意文書の作成、及び実際の解析ソフトを用いたデータ解析を演習形式で行った。

一方、昨今の厳しい就職状況などに鑑み、3年次の薬学科、薬科学科および4年生の希望者を対象として企業インターンシップの機会を利用して自らの将来像確立のための一連の講義説明の機会を設けた。この将来像確立のため講義では、企業や規制官庁、地方自治体や CRO において活躍するトップが自らの事例を踏まえ、熱心かつ双方向的な講義が行われた。これらは広く学生にとって自身の将来を考える意義ある機会・内容となったと思われる。とくに薬剤師として医療機関に入職し、治験に関与する薬剤師や、近年その重要性が叫ばれている治験コーディネーター（CRC）を進路に考えている学生にとってその実像を知るきわめて有用な機会となったと考える。

当講座は、慶應義塾創立150年記念未来先導基金 慶應義塾大学薬学部「国際医薬品開発と規制を先導する薬学人材育成プログラム」の主催講座であり、以下の通り実現した。

本プログラムは、ディスカッションやディベートなどに裏打ちされた語学力を備え、国際的な医薬品開発、レギュラトリー・サイエンスの素養と視野を持ち、胆力に富み未来を切り開き先導できる人材育成を目指し実施された海外研修である。公募は薬科学研究科大学院生、薬学部薬学科6年生を対象とした。出願資格 TOEIC750点以上、第1次書類選考と第2次口頭試問の2段階選考とした。応募人数全8名のうち4名（大学院薬学科修士課程2名、薬学部6年生2名）が選考され、参加した。事前学習は、2014年6月6日から、本プログラム全体の目的と概要、ICHと日本の国際的な位置づけ、日本の薬事法と国際薬事環境、米国規制当局及び米国製薬企業のR&D戦略等にわたり、3日間5コマ計7時間30分実施した。2014年6月14日から28日までの米国全日程を参加学生全員が無事終了し、

参加学会での発表を行った。訪問研修先は次の通り。Drug Information Association (DIA) Annual Meeting (San Diego CA), University of Southern California (Los Angeles CA), Food and Drug Administration (Silver Spring MA), Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (Washington DC), DIA headquarter (Horsham, PA), H3 biomedicine Inc. (Boston CO).2014 年 12 月成果報告会にて参加学生の英語プレゼンテーションにより研修成果を確認した。本研修プログラム参加学生は製薬企業就職予定者 3 名及び修士 1 年生であり、学生の将来的なキャリアデベロップメントに充分大きな影響を与える経験と議論の場を提供した。本プログラムは、2014 年度慶應義塾創立 150 年記念未来先導基金により実施され、成果は日本薬学会にて発表された。

## II. 研究について

本講座は、

- 1) 医薬品の効率的・戦略的開発のための技法とグローバル化への対応
- 2) レギュラトリーサイエンスの教育と研究、そのあるべき姿
- 3) 臨床試験を効率的に遂行するためのキーパーソンである CRC の業務分析と国際比較
- 4) 医薬品の安全性確保のための制度や取り組み
- 5) 一般用医薬品やジェネリック医薬品の開発と医療制度の中でのさらなる活用
- 6) 治験をめぐる薬学的な取り組みと研究
- 7) 各種の研究倫理をめぐる問題、その他の課題への取り組み

などを中心に展開している。これらのテーマはいずれも優れた医薬品の研究開発を促進し、医薬品のもたらす恩恵を患者のもとへ迅速に届けることを目標とするレギュラトリーサイエンスや ICH の理念に集約されるものである。

今年度は大学院博士後期課程 1 名に学位が授与された。これらの研究成果は、それぞれ国際科学誌および関連の内外の学会にて報告された。また、学部生を中心に行った研究も日本薬学会、DIA 日本年次会合、日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、CRC と臨床試験のあり方を考える会議等の学会で発表した。

### 研究業績

#### 原著論文（英文）

1. Hideki Maeda\*, Tatsuo Kurokawa. Regulatory review time for approval of oncology drugs in Japan between 2001 and 2014 Considerations of changes, factors that affect review time, and difference with the United States. (2014) The Journal of Clinical Pharmacology.
2. Hideki Maeda\*, Tatsuo Kurokawa. Acceptance of surrogate end points in clinical trials supporting approval of drugs for cancer treatment by the Japanese regulatory agency. (2014) Annals of Oncology. 26 (1) 211-216
3. Urushihara H, Yoh K, Hamaya E, Taketsuna M, Tanaka K. Responsiveness of the Japanese Osteoporosis Quality of Life questionnaire in women with postmenopausal osteoporosis. (2014) Health Qual Life Outcomes. (12) 178
4. Nakaoka S, Ishizaki T, Urushihara H, Satoh T, Ikeda S, et al. Prescribing pattern of anti-Parkinson drugs in Japan: a trend analysis from 2005 to 2010. (2014) PLoS One 9: e99021.

5. Ueyama H, Hinotsu S, Tanaka S, Urushihara H, Nakamura M, et al. Application of a self-controlled case series study to a database study in children. (2014) Drug Saf 37: 259-268.
6. Yumie Takeshita, Yukiko Matsushima, Shuichi Kaneko et.al. Vildagliptin vs liraglutide as a second-line therapy switched from sitagliptin-based regimens in patients with type 2 diabetes: A randomized, parallel-group study. (2015) Journal of Diabetes Investigation, 6 (2) 192-200

## 著書

1. 漆原尚巳. Step 2-3.「統計ソフトの選び方と解析時のポイント」.臨床現場で実践する薬学研究のススメ. 編澤田康文.南山堂. 東京. (平成26年10月) 122-135.
2. 松嶋由紀子(分担執筆):もっと知りたい医師主導治験の Q&A、編小林史明、伊豆津美和. じほう. (平成26年11月)
3. 漆原尚巳. スタンダード薬学シリーズ II 薬学総論 I . 薬剤師としての基本事項. 第 II 部 薬剤師に求められる倫理観. 第8章 研究倫理. SBO38, 39, 40. 編 中村明弘他. (2015/3)

## 総説

1. 漆原尚巳. Lifecycle Risk Assessment ～ CIOMS Working Group VI 報告書及び米国研究製薬工業団体 SPERT による提案.(平成27年2月) 薬剤疫学 19 (2):123-132.

## 解説／記事雑誌等

1. 黒川達夫. 化合物がどのようにして薬に仕上げられるのか薬剤師にも理解してほしい.(平成26年4月) 日経ドラッグインフォメーション2014年4月号
2. 黒川達夫. ”科学と社会を調和”させる RS 研究 医薬品適正使用で薬剤師にも有益.(平成26年5月)
3. 黒川達夫. くらしを変える、薬のはなし.(平成26年) 毎日新聞
4. 黒川達夫. ジェネリック医薬品・バイオシミラーは医療の中でどのような役割を担うべきか.(平成26年5月) 医薬ジャーナル. 50(5) 1347-1349.
5. 黒川達夫, 三宅真二. ”科学と社会を調和”させる RS 研究 医薬品適正使用で薬剤師にも有益. (平成26年5月) 医薬ジャーナル. 50(5) 1448-1453.
6. 漆原尚巳. 薬局発の情報学 変貌する医療のフロントエンド(平成27年2月)ファルマシア51(2) 135-139.

## 国内学会発表

1. 川口華子, 三宅真二, 黒川達夫, 保険制度における医薬品の適応外使用の現状に関する研究. (平成26年7月)第17回医薬品情報学会 総会・学術大会. 鹿児島.
2. 石川光雄, 三宅真二, 黒川達夫, 肺がん治療薬ゲフィチニブに関する我が国の新聞報道内容の評価. (平成26年7月)第17回医薬品情報学会総会・学術大会. 鹿児島.
3. 滝沢治, 漆原尚巳, 田中司朗, 川上浩司. レセプトデータを用いた先発薬・後発薬の選択に関する研究 各要因と薬価差の影響.(平成26年8月) 第10回国際医薬経済・アウトカム研究学会日本部会学術集会. 東京.
4. 宮崎大地, 松嶋由紀子, 漆原尚巳. 日本人2型糖尿病患者における DPP-4阻害薬の心血管イベント発症率のリスク評価.(平成26年10月) 第20回日本薬剤疫学会学術総会. 松山.

5. 漆原尚巳. シンポジウム1 RMP ～現在のガイダンス～ 4.「日本薬剤疫学会・日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」による医薬品安全性監視計画チェックリスト. (平成26年10月) 第20回日本薬剤疫学会学術総会. 松山.
6. 高野佑真, 松嶋由紀子, 漆原尚巳. 抗体医薬品使用時における間質性肺炎好発時期の定量的評価.(平成26年10月) 第20回日本薬剤疫学会学術総会. 松山.
7. 漆谷隼, 松嶋由紀子, 黒川達夫, 漆原尚巳. アカデミア発の新薬創出に関する調査研究(平成26年12月) 第35回日本臨床薬理学会学術総会. 松山
8. 伊藤知美, 松嶋由紀子, 中島慶太郎, 黒川達夫, 漆原尚巳.「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討された適応外薬の申請形態の評価と考察. (平成26年12月) 第35回日本臨床薬理学会学術総会. 松山.
9. 増田千夏, 深澤由美, 井口亜橘, 吉谷安紀子, 岡本麻央, 竹安里香, 松嶋由紀子, 佐藤裕史. 実施医療機関における原資料マネジメント 「慶應版ワークシート」「原データ・原資料管理・保管リスト」導入による. (平成26年12月) 第35回日本臨床薬理学会学術総会. 松山.
10. 宇津井 大祐, 風見 葉子, 川島 弓枝, 菊地 佳代子, 松嶋 由紀子, 岩崎 幸司, 今野 浩一, 笠井 宏委. 医師主導治験におけるリスクに関する調査研究. (平成26年12月) 第35回日本臨床薬理学会学術総会. 松山.
11. 荒川 基記, 松嶋由紀子, 白神 誠 他9名. 日本大学薬学部における治験教育への取り組み 第6報-治験実務者を加えた教育効果の検証- (平成26年12月) 第35回日本臨床薬理学会学術総会. 松山.
12. 漆原尚巳, 黒川達夫, 大江知之, 島根純子, 三澤日出巳, 服部豊, 望月眞弓. 慶應義塾創立150年記念未来先導基金 慶應義塾大学薬学部「国際医薬品開発と規制を先導する薬学人材育成プログラム」. 日本薬学会第135年会 26PB-pm278. (2015.3.26, 神戸)
13. 中本朱香, 三宅真二, 黒川達夫, 安全性速報から見た医薬品リスク管理に関する研究. (平成27年3月) 日本薬学会第135年会. 神戸.
14. 石川光雄, 三宅真二, 黒川達夫, 臨床試験および臨床研究に関する新聞報道内容の評価.(平成27年3月) 日本薬学会第135年会. 神戸.

#### 国内学会招待講演

1. 黒川達夫.「ICHの形成にたどるわが国医薬品の国際展開」(平成26年4月)平成26年度日本薬史学会公開講演会. 東京.
2. 黒川達夫.「研究推進のためのインフラ整備－研究倫理と研究費獲得」(平成26年6月)医療薬学フォーラム2014／第22回クリニカルファーマシーシンポジウム. 東京.
3. 松嶋由紀子. Association of Clinical Research Professionals(ACRP)による臨床試験プロフェッショナル育成と認定.(平成26年7月)日本製薬医学会第5回年次大会、東京
4. 松嶋由紀子.キャリアパスとは何か？(2014年10月)、第14回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議2014 in 浜松、浜松
5. 漆原尚巳.「解析ソフトウェアに触れてみる」(平成26年12月) 日本臨床腫瘍学会臨床研究ステップアップセミナー. 神戸.
6. 黒川達夫.「有望な化合物やたんぱく質を“医薬品”に育てるには」(平成27年3月)第1回慶應の薬学シンポジウム. 東京



# 創薬物理化学講座

教授：金澤 秀子  
専任講師：伊藤 佳子  
助教：蛭田 勇樹

## 担当授業概要

### 学部1年

**C1 物質の物理的性質 (2) 物質の状態 I** [秋学期 (1 単位・必修)] ユニット責任者：伊藤

物質の状態および相互変換過程を解析できるようになるために、熱力学の基本知識と技能を修得する。

**B(2) 早期体験学習 (大学)** [春学期 (1 単位・必修)] ユニット責任者：金澤

薬科学科入学時に研究の一端を大学内の研究室で体験し、実験、研究へのモチベーションを高める。

**B(2) 早期体験学習 (企業・研究所)** [春学期 (1 単位・必修)] ユニット責任者：金澤

薬科学科学生が進路となる分野の見学を通じた体験と、そこで活躍している薬学出身者からのアドバイスを受け、将来の自分をシミュレートするとともに、これから4年間で学習することがどのように自分の将来と関連しているかを学ぶ。

**薬科学概論** [春秋学期 (各1 単位・必修)] ユニット責任者：金澤

薬学研究の歴史から、現在大学内で行われている研究、社会で話題となった研究などを学ぶことで、薬科学科学生としてのモチベーションを向上させる。さらに、これから習得する講義内容が将来的にどのように生かされるかを学ぶ。

**A(1) 生命の大切さを知るために-1** [通年 (4 単位・必修)]

生命の尊さを認識し、相手の心理、立場を理解して、信頼関係を確立できる薬剤師となるために、必要な基本的知識、技能、態度を習得する。

### 学部2年

**C1 物質の物理的性質 (3) 物質の状態 II** [春秋学期 (1.5 単位・必修)] ユニット責任者：伊藤

複雑な系における物質の状態および相互変換過程を熱力学に基づき解析できるようになるために、相平衡と溶液に関する基本知識と技能を修得する。

**物理分析系アドバンスト実習** [春学期 (0.5 単位・必修)] ユニット責任者：金澤

医薬品の物理化学的性質を理解するために、薬剤学・製剤学に関わる物理化学実験を通して製剤化のサイエンスの知識、技能、態度を習得する。自己組織化と界面化学に関わる基礎知識と技能を習得する。

### 学部3年

**C16 製剤化のサイエンス (1) 製剤材料の性質** [春学期・1 単位 (必修)] ユニット責任者：金澤

薬物と製剤材料の性質を理解し、応用するために、それらの物性に関する基本的知識、および取扱いに関する基本的技能を修得する。物理薬剤学は、薬物の製剤化の基礎となる学問であり、薬物と製剤材

料の物理化学的性質を理解し、製剤化のための基本的知識と技術について学ぶことにより、薬物の製剤化の方法と意義を理解することができる。また、医薬品の有効性、安全性を高めるための薬物の投与形態や体内動態の制御法について理解することができる。

**C16 製剤化のサイエンス (2) 剤形をつくる** [秋学期・1単位 (必修)] ユニット責任者：金澤

医薬品の用途に応じた適切な剤形を調製するために、製剤の種類、有効性、安全性、品質に関する基本知識と、調製を行う際の基本的技能を修得する。

**C16 製剤化のサイエンス (3) 薬物送達システム (Drug Delivery System : DDS)** [秋学期・0.5単位 (必修)]

ユニット責任者：金澤

薬物治療の有効性、安全性、信頼性を高めるために、薬物の投与形態や薬物体内動態の制御法などを工夫した DDS に関する基本的知識を修得する。

**薬学実習ⅢE (物理薬剤, 製剤, TDM)** [秋学期 (1単位・必修)] ユニット責任者：金澤

薬物と製剤材料の性質を理解し、応用するために、それらの物性に関する基本的知識、および取扱いに関する基本的技能を修得する。また、日本薬局方の製剤に関連する代表的な試験法を実施し、品質管理への適用について学ぶ。

**学部 4 年**

**臨床物理薬剤・製剤学** [春学期 (1単位・選択)]

近年、患者や高齢者に対する QOL の改善を目的とした口腔内崩壊錠などの新しい製剤の開発や遺伝子製剤・キット化製剤など新しい形態の医薬品製剤が導入されている。臨床での医薬品のリスクマネジメントの上でも物理化学的要因に基づく薬物の分解、析出、吸着等の不安定化現象を事前に予測して適切に対処する必要がある。基礎薬学を十分に習得し、それを基盤として医療現場や製薬企業など幅広い分野で活躍するために、現在臨床で使用されている医薬品製剤の取扱いや新しい製剤についての知識を習得する。

**化粧品・皮膚科学** [春学期 (0.5単位・選択)] ユニット責任者：金澤

化粧品科学には、物理化学、薬学をはじめ、皮膚科学、色彩学、心理学などの多岐にわたる分野からなり、最近の各分野における研究、開発にはめざましい進歩がある。我々の身近にある化粧品に対し、皮膚科学、原料、製剤の物理化学、品質保証などに科学的アプローチを行い、化粧品に対する知識を深めることを目的とする。

**健康食品学** [春学期 (0.5単位・選択)] ユニット責任者：金澤

市場には健康効果や保健効果を標榜した多様な健康食品が流通している。それらの中には、有効性・安全性が国によって評価された製品もあるが、科学的根拠が全くない製品、あるいは違法に医薬品成分が添加された製品もある。含まれている成分もビタミンやミネラルから、ほとんど食品としての摂取経験がない天然植物成分までさまざまである。健康食品の多くは、錠剤やカプセル状をしているため、医薬品と誤認した利用も行われている。このような健康食品が関係した現状と問題点、国の保健機能食品制度、有効性・安全性に関する科学的な考え方について理解できることを目的としている。

**薬科学英語演習 B** [春秋学期 (1単位・選択)] ユニット責任者：金澤

科学英語は、学術論文のみならず、インターネットなどで科学の分野における最新の情報を得るためにも重要な手段となる。薬科学英語演習 B では、今年度は、はじめに大学院の入試に使われるような有名な英語の文章に触れ、次に Clinical Pharmacology & Therapeutics, Journal of Chromatography,

Analytical Chemistry などの比較的取りかかりやすい学術論文から課題を選んで輪読する。後半では、Nature や Chemical & Engineering News (アメリカ化学会の雑誌) などに掲載された最新のトピックスについても触れる。

## 学部 5 年

薬学英語演習 B [春秋学期 (2 単位・選択)] ユニット責任者: 金澤

科学英語は、学術論文のみならず、インターネットなどで科学の分野における最新の情報を得るためにも重要な手段となる。薬学英語演習 B では、今年度は、はじめに大学院の入試に使われるような有名な英語の文章に触れ、次に Clinical Pharmacology & Therapeutics, Journal of Chromatography, Analytical Chemistry などの比較的取りかかりやすい学術論文から課題を選んで輪読する。後半では、Nature や Chemical & Engineering News (アメリカ化学会の雑誌) などに掲載された最新のトピックスについても触れる。

## 研究概要

### I. 機能性高分子を用いた新しいバイオセパレーションシステムの開発

環境負荷を低減する分離デバイスの構築を目的として、poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm)を基盤とする刺激応答性の高分子を開発し、固体表面にナノサイズに修飾することにより外部環境に応答し性質を変化させることが可能な機能性ナノ界面を構築し、分離デバイスへの応用について検討している。外部刺激により試料とナノ界面との相互作用を変化させ、有機溶媒を用いずに分離選択性を制御するグリーンナノテクノロジーを利用した分離システムを構築する。これまでの研究においては、分離デバイス表面への高分子の固定方法について、末端官能基の利用、表面ゲル層の構築ならびにコーティングによる方法を検討した。これらの結果に基づき、昨年度は、ゲル修飾法を用いてシリカゲルビーズ(粒径: 40-63  $\mu\text{m}$ , 細孔径:300  $\text{\AA}$ ) 表面に PNIPAAm 層および PNIPAAm 鎖中に疎水性物質である butyl methacrylate (BMA)及びカチオン性の *N,N*-dimethylaminopropylacrylamide (DMAPAAm)を導入した高分子層を持つシリカゲルビーズ担体を作製し、polypropylene 製固相抽出カラム (0.9 cm i.d.  $\times$  6.5 cm) に充填した。モデル化合物として抗てんかん薬 phenytoin の分離へ応用した。phenytoin は低温側では吸着され、高温側では溶出されたことから、温度による静電的相互作用の制御が可能であることが示された。また、温度応答性ポリマーにアニオン性の acrylic acid を導入した三元ポリマー poly(NIPAAm-*co*-BMA-*co*-Acrylic acid)を用いたカラムにより、卵の主タンパクである ovalbumin と lysozyme の分離について検討した。担体表面の電荷を温度により制御することにより lysozyme と ovalbumin の分離・精製が可能であった。固相抽出カラムによる精製後の lysozyme の活性について、基質である *Micrococcus luteus* の溶菌反応を行うことで活性の測定を行った結果、精製後の lysozyme 活性は 90% 以上維持されており、活性を維持したまま精製を行えることが明らかとなった。以上、本研究では 2 種類のタンパクを温度のみによって活性を維持しながら分離・精製することが可能であった。IgG も温和な条件で分離可能であり、本法が抗体医薬の精製に有用であることが示唆された。

## II. 病態細胞可視化を目指した環境応答型蛍光プローブに関する研究

がんなどの病態細胞の細胞内温度は正常細胞と比較して高温・低 pH であることが知られている。したがって、細胞内の微小環境変化を計測および可視化できれば、新しい診断法の確立や病態化のメカニズムを解明できることが期待される。本研究では、病態細胞と正常細胞を細胞内温度の違いにより見分けることを目的として、温度応答性ポリマーに蛍光基を導入し、環境応答型蛍光プローブを作製した。

温度応答性ポリマーである poly(*N*-isopropylacrylamide)(PNIPAAm) は、下限臨界溶解温度 (LCST) を境に親水/疎水性の相変化を起こし、また、共重合組成により LCST を自由に变化させることができる。本研究では、細胞表面への親和性の向上を目指し、PNIPAAm を基盤としてアミノ酸誘導体及びカチオン性モノマー(*N,N*-dimethylaminopropylacrylamide(DMAPAAm)) を共重合したポリマーを合成し、fluorescein(FL)を導入し蛍光プローブを作製した。培養細胞 RAW 264.7 及び HeLa を用いて細胞取り込み評価を行った。作製した蛍光プローブは LCST を 37°C 付近に持ち、温度及び pH 変化に応答し可逆的に蛍光強度が変化した。また、いずれの細胞においても LCST 以下の培養では細胞内でポリマー由来の蛍光は見られず、LCST 以上では蛍光が明確に観察され、温度変化に応答した蛍光ポリマーの相転移による非侵襲的な細胞取り込み制御が可能であることが確認された。これらの結果は、アメリカ化学会の ACS Macro Letters に掲載された。さらに蛍光ポリマーに対し標的部位特異的なリガンドを導入することで、局所で環境変化を認識し発光する蛍光プローブの作製に繋がることを期待される。

## III. 新規ドラッグデリバリーシステム(DDS)に関する研究

リポソーム表面を PNIPAAm で修飾すると、PNIPAAm が親水性となる LCST 以下では PEG で修飾した場合と同様にリポソーム表面が水和して固定水層が形成され、血中安定性が高くなると考えられる。一方、LCST 以上では PNIPAAm が脱水して疎水性となるため細胞取り込み効率が高くなると考えられる。リピッドフィルム法により、表面に温度応答性ポリマーを修飾したリポソームを作製した。DLS 法により粒子径を測定したところ、いずれも約 100nm の大きさのリポソームを作製することができた。これにより、生体内に投与した際、EPR 効果により疾患部位にターゲットできる可能性が示唆された。CF 内封リポソームを用いて、温度を変化させた時の放出率について蛍光光度計により測定した。今回測定した温度応答性ナリポソームの LCST は 40°C であるため、LCST より低温側では CF の放出はほとんど見られなかった。一方、LCST 付近の 39°C では、緩やかな放出が見られ始めたが、LCST 以上の 42°C では 5 分で 90% 以上の放出が観察されたことから、温度に応答した放出制御が確認できた。リポソーム表面に水和層を形成すると血中においてリポソームがオプソニン化および補体の活性化を回避する可能性があることが報告されており、生体内分子との相互作用を抑制する物性として、表面の水和状態を評価することが重要であると考えられる。そこで、リポソーム表面の固定水層厚(FALT)を測定し、温度による FALT の変化について検討した。リポソーム表面の FALT は、ゼータ電位の値から求めることが可能である。非修飾リポソームでは、低温・高温いずれの温度でも FALT が小さかった。一方、温度応答性ナリポソームでは、低温では FALT が大きく、高温にすることによって FALT が小さくなり、温度により FALT の大きさを制御できることが確認された。低温では、PNIPAAm は水和状態であるため、PEG で修飾されたリポソームと同様に、リポソーム表面が水和して固定水層が形成されたものと考えられる。一方、LCST 以上では PNIPAAm の脱水に伴い、リポソーム表面が疎水性となるため、FALT が小さくなったものと考えられる。FALT の結果より、細胞取り込み効率の知見につながると考えられる。

#### IV. 超高速 LC を用いたテープ製剤の迅速分析と溶出性およびサプリメント中成分の迅速分析と機能性評価

現在、後発医薬品調剤体制加算の見直しや一般名処方の標準的記載、後発品の普及による医療費抑制が推進されている。一方、同一主成分を含む医薬品であっても、企業により製剤設計が異なるという問題が生じている。ツロブテロールテープは現在 14 種類の後発品が存在するが、第 16 改正日本薬局方において経皮吸収製剤の評価法は定められていない。そこで、後発品の生物学的同等性を *in vitro* で評価する溶出試験と Franz 拡散セルを用いた皮膚透過試験を実施し、医薬品の商品間、特に先発品と後発品の違いについて 6 種類のツロブテロールテープを対象として比較し、経皮吸収型製剤の最適な物性評価法についても検討した。溶出したツロブテロール量は、高感度分析、分析時間の短縮、移動相溶媒量の削減を目的に開発され、このシステムに対応した耐圧性に優れたマイクロカラムを用いた超高速液体クロマトグラフィー（超高速 LC）法によって測定した。試験の結果、先発品と後発品の薬物放出速度に差があり、先発品は高い薬物放出制御能を有していることが確認された。2 つの試験による結果が一致したため、溶出試験においても経皮吸収型製剤の薬物放出性の評価を行えることが確認できた。

さらに、疾患予防や、老化防止を目的に複数の抗酸化物質を含有した複合型サプリメントが市販されているが、栄養成分の機能表示はあるが、含有分量に基づいて機能評価をしたデータは少ない。機能性表示の緩和に伴い、更に信頼できる科学的手法で検証した根拠に基づいた機能性表示が求められている。サプリメントの含有分量に基づいた抗酸化活性評価を行い、サプリメント中の複数成分併用による効果について検討した。超高速 LC を用いて、サプリメント成分を迅速に定量分析し、抗酸化活性は Oxygen Radical Absorption Capacity (ORAC) 法や膜酸化測定法を用いて評価した。対象としたサプリメントの中では、最大 40% もの未表示の成分が含有されていることを確認した。抗酸化活性は複合型サプリメントにおいて相加的以上の効果が見られたことから、成分混合比や分量を明らかにした上で、複合成分として評価を行う必要性があり、定量的な活性評価はサプリメントの効果的使用につながると考えられる。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

創薬物理化学講座では、薬学の重要な基礎をなす領域である物理系薬学のうち、学部教育においては、本講座の教員のみで担当した教科として C1 物質の物理的性質 (2) 物質の状態 I、薬学英語演習 B、薬学英語演習 B、薬学実習 III E の物理薬剤・製剤実習、物理分析系アドバンスト実習、C16 製剤化のサイエンス (1) 製剤材料の性質、C16(3) 薬物送達システム (Drug Delivery System : DDS) を担当した。統合型カリキュラムのもと他の講座の教員と分担し担当している教科としては、C1(3) 物質の状態、C16(2) 剤形をつくる、A(1) 生命の大切さを知るために、薬学概論、B(2) 早期体験学習 (大学内研究室)、B(2) 早期体験学習 (企業・研究所)、臨床物理薬剤・製剤学など、担当教科は多岐に亘っている。物理化学教育は基礎からの積み上げが大切と考えられ、講座内で意見交換し、より効果的な教育となるように担当者を入れ替えるなど常にブラッシュアップを心がけた。

大学院生の指導については、毎週水曜日もしくは金曜日午後に卒論生も交え講座内のスタッフ全員で行う英語文献抄読会と研究報告会の他、共同研究先の東京女子医大とのディスカッションを行った。それぞれの研究テーマにおいて成果が得られ、本年度は、分析化学会、クロマトグラフィー科学会、バイオメディカル分析科学シンポジウム、ライフサポート学会、薬学会等の複数の学会において、すべての大学院生、6 年生と一部の 5 年生、4 年生が口頭もしくはポスター発表を行った。

## II. 研究について

本年度の講座構成員は、教授 1 名、講師 1 名、助教 1 名、客員教授 1 名、薬学部共同研究員 2 名、大学院後期博士課程 2 年 1 名、社会人博士課程 1 年 2 名、大学院前期博士課程 2 年 1 名、1 年 5 名、卒業生は薬学科 6 年生 7 名、5 年生 7 名、薬科学科 4 年生 6 名であった。金澤教授と日立ハイテクノロジーズとの共同研究「医薬品評価のための高次元アプリケーションの開発」は優れた成果が上がっている。

7 月にシカゴで開催された CRS (Controlled Release Society Annual Meeting) 2014 に金澤教授、蛭田助教、後期博士課程 2 年の王院生が参加し計 2 件を発表した。さらに、日本分析化学会、DDS 学会、バイオメディカル分析科学シンポジウム、クロマトグラフィー科学会、日本薬学会関東支部会、日本薬学会、ライフサポート学会など複数の学会に参加するなど研究成果の報告も積極的に行い、今年度の学会発表件数は国内・国際学会あわせて 42 件であった。また、8 月には前期博士課程 1 年の山田有紗さんが第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (BMAS2014) にて優秀発表者賞を、9 月には蛭田助教が英国王立化学会 (RSC) 東京国際コンファレンスにて Analyst Poster Prize を、1 月には日本分析化学会関東支部新世紀新人賞を受賞した。2015 年 3 月には薬科学科 4 年生の秋丸倫子さんがライフサポート学会奨励賞を受賞した。

学内共同研究では、医学部・理工学部との連携「医工薬コモンズ」に参画し、医工薬連携活動の活性化を進めている。

## 研究業績

### 原著論文 (英文)

1. Liquid Chromatography–Mass Spectrometric Analysis of Dehydroepiandrosterone and Related Steroids Utilizing a Temperature–Responsive Stationary Phase. Ayano E, Suzuki Y, Nishio T, Nagata Y, Kanazawa H, Nagase K, Okano T. *Chromatography*, 35, 131–138 (2014).
2. Monolithic Silica Rods Grafted with Thermoresponsive Anionic Polymer Brushes for High–Speed Separation of Basic Biomolecules and Peptides. Nagase K, Kobayashi J, Kikuchi A, Akiyama Y, Kanazawa H, Okano T. *Biomacromolecules*, 15(4), 1204–1215 (2014).
3. Temperature–Responsive Fluorescence Polymer Probes with Accurate Thermally Controlled Cellular Uptakes. Hiruta Y, Shimamura M, Matsuura M, Maekawa Y, Funatsu T, Suzuki Y, Ayano E, Okano T, Kanazawa H. *ACS Macro Lett.*, 3, 281–285 (2014).
4. Thermoresponsive Copolymer Brushes Possessing Quaternary Amine Groups for Strong Anion–Exchange Chromatographic Matrices. Nagase K, Geven M, Kimura S, Kobayashi J, Kikuchi A, Akiyama Y, Grijpma D. W, Kanazawa H, Okano T. *Biomacromolecules*, 15, 1031–1043 (2014).
5. High temperature heat source generation with quasi–continuous wave semiconductor lasers at low power levels of 6W for medical use. Fujimoto T, Imai Y, Tei K, Fujioka T, Ito S, Kanazawa H, Yamaguchi S. *J. Biomed. Opt.*, 19(10), 101502 (2014).
6. Temperature–responsive smart packing materials utilizing multi–functional polymers. Ayano E, Kanazawa H. *Anal. Sci.*, 30, 167–173 (2014).

## 原著論文（邦文）

1. 超高速 LC を用いる複合型抗酸化サプリメント成分の迅速定量分析. 平出園絵, 星野由依, 重田まりあ, 蔭山大輔, 金澤秀子, 永田佳子. *BUNSEKI KAGAKU*(分析化学), 63(8), 679-685 (2014).
2. 分子認識部位を導入した機能性高分子修飾充填剤による温度応答性クロマトグラフィー. 坂田和貴, 大久保廣平, 蛭田勇樹, 綾野絵理, 金澤秀子. 高分子論文集(Kobunshi Ronbunshu), 71(7), 293-301 (2014).

## 国際学会招待講演

1. Kanazawa H. Temperature-Responsive Chromatography for the Separation of Biomolecules. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, 2014.10.8~9, Tokyo, Japan.

## 国際学会発表

1. Characterization of Functional Liposome with Tunable Surface Property and Cellular Uptake by Temperature Control. Wang J, Ayano E, Kanazawa H, Maitani Y, Okano T. 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society 2014.07.13~07.16, Chicago, USA.
2. pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting. Hiruta Y, Funatsu T, Maekawa Y, Matsuura M, Okano T, Kanazawa H. 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society 2014.07.13~07.16, Chicago, USA.
3. Development of solid phase extraction utilizing temperature-responsive polymer. Okubo K, Akimaru M, Hiruta Y, Kanazawa H. RSC Tokyo International Conference 2014, A203, 2014.9.4~5, Chiba, Japan.
4. pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting. Hiruta Y, Funatsu T, Matsuura M, Okano T, Kanazawa H. RSC Tokyo International Conference 2014, A307, 2014.9.4~5, Chiba, Japan.
5. Development of Fluorescence Probe for Cellular Imaging utilizing a Temperature Responsive Polymer. Yamada A, Wang J, Hiruta Y, Kanazawa H. RSC Tokyo International Conference 2014, A308, 2014.9.4~5, Chiba, Japan.
6. Evaluation of Temperature-controllable Drug Release and Intracellular Uptake using Temperature-Responsive Nanoparticles. Ayano E, Ishihara T, Kanazawa H, Okano T. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Abstract p73 2014.10.8~9, Tokyo, Japan.
7. Characterization of Temperature-responsive Liposome. Kato H, Wang J, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H, Okano T. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Abstract p78 2014.10.8~9, Tokyo, Japan.
8. An Efficient Cellular Uptake with Thermo-sensitive Liposome. Wang J, Ayano E, Kanazawa H, Maitani Y, Okano T. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Abstract p82 2014.10.8~9, Tokyo, Japan.
9. Application of Temperature-responsive Solid-phase Extraction Column to Therapeutic Drug Monitoring. Akimaru M, Okubo K, Hiruta Y, Kanazawa H. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Abstract p92 2014.10.8~9, Tokyo, Japan.
10. Analysis of Psychoactive Drugs using Temperature-Responsive Chromatography. Mikuma T, Ueno D,

Hiruta Y, Nagata Y, Okano T, Kanazawa H. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Abstract p104 2014.10.8~9, Tokyo, Japan.

## 国内学会発表

1. 温度応答性高分子を用いた固相抽出カラムのタンパク精製への応用. 大久保廣平, 秋丸倫子, 金澤秀子. 第 21 回クロマトグラフィーシンポジウム 名古屋 2014.06.04~06.06.
2. カラムスイッチング超高速液体クロマトグラフィーを用いたアミノ酸キラル分析の検討. 内田 亮, 上野大治郎, 永田佳子, 金澤秀子. 第 21 回クロマトグラフィーシンポジウム 名古屋 2014.06.04~06.06.
3. 高分解能三次元 X 線顕微鏡を用いた製剤解析と物性評価の基礎的検討. 伊藤 一, 相山侑紀, 永田佳子, 金澤秀子. 第 39 回製剤・創剤セミナー 要旨集 p76 掛川市:静岡 2014.07.10~07.11.
4. 温度制御することによる機能性リポソームの表面性質変化及び細胞取り込みの評価. 王 堅, 綾野絵理, 金澤秀子, 米谷芳枝, 岡野光夫. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会 東京 2014.07.30~07.31.
5. 固形がん選択的ターゲティングを目指した pH/温度応答性ポリマーの創製と pH 応答性細胞取り込みの評価. 蛭田勇樹, 舟津孝明, 松浦みなみ, 王 堅, 石川裕貴, 岡野光夫, 金澤秀子. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会 東京 2014.07.30~07.31.
6. 温度応答性ポリマー修飾リポソームの物性評価. 加藤ひかる, 王 堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会 東京 2014.07.30~07.31.
7. 温度応答性ポリマーを用いた細胞イメージングのための蛍光プローブの開発. 山田有紗, 王 堅, 蛭田勇樹, 金澤秀子, 岡野光夫. 第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 東京 2014.8.20~21.
8. 温度応答性クロマトグラフィーを用いた中枢神経系用薬の分析. 上野大治郎, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 永田佳子, 岡野光夫, 金澤秀子. 第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 東京 2014.8.20~21.
9. 超高速 HPLC を用いる経口糖尿病薬の複数同時迅速分析と配合錠への応用. 山下英孝, 小川達也, 伊藤 一, 永田佳子, 金澤秀子. 第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 東京 2014.8.20~21.
10. 温度による機能性リポソームの表面機能変化および細胞取り込み制御. 王 堅. 第 13 回未踏科学サマー道場 神奈川 2014.8.29~31.
11. 温度応答性ポリマー修飾リポソームの物性評価. 加藤ひかる. 第 13 回未踏科学サマー道場 神奈川 2014.8.29~31.
12. 温度応答性ポリマーを用いた細胞イメージングのための蛍光プローブの開発. 山田有紗. 第 13 回未踏科学サマー道場 神奈川 2014.8.29~31.
13. がん細胞の可視化を目指した pH 応答性蛍光ポリマープローブの開発. 蛭田勇樹, 舟津孝明, 王 堅, 石川裕貴, 岡野光夫, 金澤秀子. 日本分析化学会第 63 年会 広島 2014.9.17~19.
14. 疾患部位可視化を目指した新規温度応答性ナノ粒子の開発. 吉村 遥, 綾野絵理, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 日本分析化学会第 63 年会 広島 2014.9.17~19.
15. 複合型サプリメントの迅速分析と機能性評価. 平出園絵, 永田佳子, 金澤秀子. 日本分析化学会第 63 年会 広島 2014.9.17~19.
16. 蛍光イメージングへの適用を目指した環境応答型蛍光ポリマーの開発. 石川裕貴, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 演題番号 P-049 東京 2014.10.4.
17. 超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)を用いた生体中および環境中の微量成分の高感度迅速分析.

- 伊藤 一, 山下英孝, 永田佳子, 金澤秀子. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 演題番号 P-062 東京 2014.10.4.
18. 複合型サプリメントの迅速分析と機能性評価. 平出園絵, 永田佳子, 金澤秀子. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 演題番号 P-066 東京 2014.10.4.
19. 機能性リポソームのターゲッティング化および細胞取り込みの評価. 嶋井 毅, 王 堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 演題番号 P-085 東京 2014.10.4.
20. ペプチドのドラッグデリバリーを目指した経皮吸収リポソーム製剤の開発. 馬場一樹, 王 堅, 藤本幸弘, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 演題番号 P-086 東京 2014.10.4.
21. 疾患部位可視化を目指した新規温度応答性ナノ粒子の開発. 吉村 遥, 綾野絵理, 金澤秀子, 蛭田勇樹. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 演題番号 P-090 東京 2014.10.4.
22. 高分解能三次元 X 線顕微鏡を用いた製剤解析と物性評価との相関. 相山侑紀, 伊藤 一, 永田佳子, 金澤秀子. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 演題番号 P-093 東京 2014.10.4.
23. 生体試料の前処理への応用を目指した温度応答性固相抽出カラムの開発. 秋丸倫子, 大久保廣平, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 第 25 回クロマトグラフィー科学会議 演題番号 P-34 京都 2014.12.10~12.
24. 温度スイッチング法を用いた新規固相抽出カラムの開発. 大久保廣平, 秋丸倫子, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 第 25 回クロマトグラフィー科学会議 演題番号 P-49 京都 2014.12.10~12.
25. UHPLC および LC/MS を用いた医薬品製剤中および河川水中の成分の高感度迅速分析. 伊藤 一, 永田佳子, 清水克敏, 金澤秀子. 第 25 回クロマトグラフィー科学会議 演題番号 P-50 京都 2014.12.10~12.
26. 溶出試験と皮膚透過試験によるツロブテロールテープの先発品と後発品の溶出性の比較. 江見早紀, 永田佳子, 金澤秀子. 第 25 回クロマトグラフィー科学会議 演題番号 P-55 京都 2014.12.10~12.
27. ビタミン E 含有複合型サプリメントおよび成分併用の機能評価. 永田佳子, 平出園絵, 浜崎真衣, 金澤秀子. 第 26 回ビタミン E 研究会 要旨集 p11 東京 2015.1.9~10.
28. 生体試料の前処理への応用を目指した温度応答性固相抽出カラムの開発. 秋丸倫子, 大久保廣平, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 第 24 回ライフサポート学会 フロンティア講演会 演題番号 2A1-2 東京 2015.3.5~6.
29. 溶出試験と皮膚透過試験を用いたツロブテロールテープ製剤の放出性比較. 江見早紀, 永田佳子, 金澤秀子. 日本薬学会第 135 年会 演題番号 26PB-am019 神戸 2015.3.26~28.
30. 温度応答性ポリマーを用いた細胞イメージングのための蛍光プローブの開発. 山田有紗, 王 堅, 蛭田勇樹, 岡野光夫, 金澤秀子. 日本薬学会第 135 年会 演題番号 26S-pm07S 神戸 2015.3.26~28.
31. 温度応答性クロマトグラフィーを用いたオンライン前処理法の構築. 内田 亮, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 日本薬学会第 135 年会 演題番号 26W-pm08 神戸 2015.3.26~28.
32. 効率的な細胞取り込みを目指した温度応答性リポソーム作製. 王 堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 岡野光夫, 金澤秀子. 日本薬学会第 135 年会 演題番号 27R-pm06S 神戸 2015.3.26~28.
33. 温度による薬物放出制御可能な機能性リポソームの開発. 加藤ひかる, 王 堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 日本薬学会第 135 年会 演題番号 27R-pm08 神戸 2015.3.26~28.



# 医薬品化学講座

教授：増野 匡彦

准教授：大江 知之

助教：高橋 恭子

## 担当授業概要

### 学部 2 年

**C6 生体分子・医薬品を化学で理解する (1) 生体分子のコアとパーツ A** [秋学期(1 単位・必修)、担当 増野(ユニット責任者)]

薬学出身者として知っておくべき項目であり、医薬品(有機化合物)が効果を発揮する最初のステップに関する有機化学的講義である。そのステップは、有機化合物が生体分子と相互作用して機能変化を誘発する段階であり、生体分子の機能と医薬品の作用を化学構造や化学的性質と関連させて理解することが重要である。はじめに、生体分子の機能を理解するために生体分子の構造と化学的性質に関する基本的知識を習得することを主目的とした。具体的には生体中のターゲットと医薬品の相互作用に関与する分子間力からはじめ、タンパク質、脂質、糖、遺伝子など生体分子の化学構造の有機化学的解析、特に分子間力とこれらの三次元構造について講義した。また、生体内で重要なリン、硫黄化合物の化学、生体内で機能する複素環の構造と性質、活性酸素の基礎と抗酸化剤の化学を講義した。

**薬学実習 IIC 医薬品化学** [秋学期(必修)、担当 増野 大江 高橋 薬学教育研究センター 阿部 権田]

本実習では有機化学実験に関する基本的な知識、技能を応用し、代表的な有機化学反応を用いて医薬品を合成できること、基本的な有機化合物の構造を NMR、IR、MS スペクトルから同定できること、また医薬品開発の過程を理解し、説明できることを目標とした。医薬品合成では、繁用される NSAIDs の一つであるイブプロフェンを標的化合物として、多段階合成を 2 人 1 組で行わせた。*p*-イソブチルアセトフェノンの Darzens 反応による炭素-炭素結合の形成反応、加水分解反応と続く脱炭酸反応を伴うエポキシドの開環反応、アルデヒドの酸化反応を経て解熱鎮痛剤イブプロフェンを合成した。この工程により、繁用される実験装置、反応経過の追跡法、生成物の抽出、単離、確認法について実習によりより深く学び、また、キラル医薬品に関する知識も学ばせた。

構造解析では、強力なツールのうちでも繁用される NMR、MS、IR を中心にその原理と解析法を習得するとともに、実際に本学で用いられる機器の概要と、測定方法の説明も行った。また、アスピリンからイブプロフェンに至る構造展開と合成手法に関するビデオ教材を用い、製薬企業における医薬品開発の過程を理解させるとともに、構造活性相関についても概説した。

**薬科学科アドバンスト実習 有機化学系** [秋学期(0.5 単位・薬科学科必修)、担当 増野(ユニット責任者) 大江 高橋 天然医薬資源学講座 木内 羽田 成川 有機薬化学講座 須貝 庄司 花屋]

医薬品開発の基礎である有機化合物の構造と活性の相関について、抗酸化剤を例にして、実際に自分たちで天然物から抽出・合成を行い、活性を測定、評価した。さらに様々な種類の抗酸化物質に対応した活性測定法について概説した。

具体的には、薬学実習 IIC で天然物から得た抗酸化物質ルチン、ケルセチンとそのペンタアセチル誘導体、市販の  $\alpha$ -テノインとアスコルビン酸に加え、本実習で  $\alpha$ -ピリドインを合成し、これらの抗酸化活性を DPPH ラジカル消去活性と脂質過酸化抑制で評価した。また、各自の実験結果を統計処理することによりデータの正

確性、有意性とその重要さについて理解させた。実験結果と考察、結論はグループ(2名)ごとにまとめ、研究報告として学会形式で PowerPoint を用いて発表し、学生相互に教員も交えて質疑応答を行った。

## 学部3年

### C5 ターゲット分子の合成(1)官能基の導入・変換 [春学期(0.5単位・必修)、担当 大江(ユニット責任者)]

ある目的化合物を合成するためにどのような原料や反応を用いるべきかという視点から有機合成を講義した。アルケン、アルキン、有機ハロゲン化合物、アルコール、フェノール、エーテル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸誘導体、アミンの合成をそれぞれ個別に解説し、目的化合物に対して複数の合成法を答えられるようになることを目標とした。また、C4(1)~(3)で学んできた有機化学の復習も兼ねた。

### C5 ターゲット分子の合成(2)複雑な化合物の合成 [秋学期(0.5単位・必修)、担当 大江(ユニット責任者)]

C5(1)からさらに進んで、医薬品を含むより複雑な化合物を合成するための、炭素骨格構築法、位置選択的反応、立体選択的反応、保護基の選択、光学活性化合物を得るための手法などについて講義した。本講義を3年間の有機化学の総仕上げと位置づけて、ある目的化合物に対して、複数の合成ルートを考案できる力を身に付けることを目標とした。

### C6 生体分子・医薬品を化学で理解する(1)生体分子のコアとパーツ B [春学期(0.5単位・必修)、担当 大江(ユニット責任者)]

金属イオンや無機物質の生理作用や、金属を含む酵素の構造と触媒活性の関係及び金属を含む医薬品の構造と作用機序を学ぶために、その基礎となる無機化学、錯体化学の基本的内容から講義した。まず、代表的な無機酸化物の名称、構造、性質、代表的な錯体の名称や構造、さらに錯体化学の基礎となる原子価結合理論や結晶場理論を概説した。また、金属イオンと生体高分子の相互作用に関する理解を深めるために、HSAB 理論についても説明した。その上で、生体内で機能する金属イオンや金属を含む酵素の構造と機能を学習することにより、生体における金属の重要性を理解させた。さらに、金属を含む医薬品についても解説した。

### C6 生体分子・医薬品を化学で理解する(2)医薬品のコアとパーツ [春学期(1単位・必修)、担当 増野(ユニット責任者)]

(1)生体分子のコアとパーツに続く講義で、(1)では生体分子側の理解を深めているが、(2)では医薬品に含まれる代表的な化学構造とその化学的性質に関する知識を習得することを目的としている。具体的には、酵素阻害剤のデザインと酵素に作用する医薬品の構造と化学、内因性リガンドの構造とアゴニストとアンタゴニストの構造の特徴と、それに基づく受容体に作用する医薬品の構造と化学、さらに遺伝子に作用する医薬品の構造と反応機構、イオンチャネルに作用する医薬品の構造と化学などについて講義した。

### 精密有機合成 [秋学期(1単位・薬科学科必修)、担当 大江(ユニット責任者) 高橋 日本医科大学 中村]

創薬科学において有機化学はもともと基本となる学問分野であり、特に有機化合物を効率よく合成する能力が必要とされる。「C5 ターゲット分子の合成」のアドバンスト講義という位置づけで、薬をつくる上で必要な有機合成の力を修得することを目的とした。具体的には、中枢神経作用薬、抗炎症薬、利尿薬、オータコイド、自律神経作用薬、循環器作用薬、代謝疾患治療薬、抗菌薬、抗悪性腫瘍薬剤の合成を題材に、実際の医薬品合成においてどのような有機化学反応が使われているか、反応機構とともに解説した。また、クロスカップリング反応、光学活性医薬品の合成およびコンビナトリアル合成などの最新の合成化学についても講義した。

## 学部4年

### C17 医薬品の開発と生産(2)リード化合物の創製と最適化 [春学期(0.5単位・必修)、担当 増野(ユニッ

ト責任者)]

「C6 生体分子・医薬品を化学で理解する」のアドバンスト講義であり、創薬のはじめの段階であるリード化合物の創製・探索と最適化を取り上げている。医薬品(有機化合物)が効果を発揮する最初のステップは、有機化合物と生体分子(ターゲット)との相互作用である。この相互作用を有機化学のみならず、物理化学や生化学の知識を活用して理解することは創薬の基本であるとともに、薬剤師が医薬品の基本的性質と作用を理解するのに必要な知識である。医薬品とそのターゲットとの相互作用を様々な有機化学・物理化学的パラメーターと関連させ、医薬品デザインの基本を習得する。有機化学のみならず、物理化学や生化学分野で今までに習得してきた知識を総合して、医薬品デザインのポイントを講義した。医薬品開発を目指す学生にはもちろん、薬剤師を目指す学生にも、どうしてこの化学構造が薬として機能するのかを理解することは重要で、その基礎知識に関する講義である。

**反応機構解析論** [春学期(0.5 単位・薬科学科選択)、担当 増野(ユニット責任者)]

薬学領域の有機化学では反応機構解析の講義はあまり行われていないが、有機化学者を目指す薬科学科生には重要な分野である。

講義前半では反応速度論の基礎、電子効果、同位体効果などの反応機構解析手法を習得し、それを用いて後半では薬物代謝酵素シトクロム P450 の反応機構を解説した。シトクロム P450 は薬物の Phase 1 代謝において 80%以上の医薬品の代謝を司る酵素であり、また、様々な酸化反応を触媒する。この酵素の反応機構を理解することは、新薬開発で重要な代謝物予想と解析に役立つ。講義ごとに、講義内容と関連した問題を課し、応用力の養成を心がけた。

**医薬品製造プロセス** [春学期 (0.5 単位・薬科学科選択)、担当 増野(ユニット責任者) 高橋 日本医科大学 中村]

医薬品候補化合物を創出する創薬化学を医薬品の生みの親とすると、プロセス化学は育ての親と言える。原薬の工業生産を検討するプロセス化学の概略について講義した。具体的には、医薬品開発過程におけるプロセス化学の役割、製造プロセス現場と実験室との違い、溶媒・試薬の選択および危険性の評価と対策について解説した。さらにドネペジル、ジルチアゼムなどの実際の医薬品製造プロセスについても講義した。

**生体分子・生理活性物質の構造解析** [春学期(0.5 単位・薬科学科選択)、担当 増野(ユニット責任者) 天然医薬資源学講座 成川 日本医科大学 中村]

生体分子と生理活性物質や医薬品との相互作用を三次元的に解析・理解することは、生理作用や病態の解析、医薬品開発などに必須の事項である。3 年次までに学んできた核磁気共鳴法や質量分析法のより高度な応用について講義した。具体的には、核磁気共鳴法については COSY、NOESY による構造解析、質量分析についてはプロテオーム解析などを解説した。また、生理活性物質が酵素や受容体とどのように相互作用しているかを、X 線結晶構造解析のいくつかの具体例により説明し、それが医薬品の創製に結びつくことも解説した。

**薬学・薬科学英語演習 A** [春/秋学期(1 単位・選択)、担当 増野 大江 高橋]

薬学の研究者として、また、大学院を受験する際にも英語の能力は必須である。さらに国際化時代の薬剤師として外国文献の調査などにも英語力は必要不可欠である。本講義では、英語で書かれた実験書などを読む演習と、活性酸素、薬物代謝、フラールエンの生理活性などに関連した最新の 1 次文献を自分で探し、読み、内容を理解し、まとめて発表することを行った。

はじめに科学論文の分類と、それらの特徴を理解させ、パソコンなどを用いた文献検索を体験させた。有機合成の実験書、活性酸素研究法に関する実験書、薬物代謝研究法に関する実験書を読ませた。最後は卒業

研究テーマに関連した最新の論文を読み、まとめて発表まで行った。

## 大学院

### 医薬品化学演習 I [春/秋学期(2単位)、担当 増野 大江 高橋]

炭素同素体、薬物代謝、抗酸化剤など生物有機化学に関連した最新の学術雑誌を輪読し、討論した。単に論文に書いてある内容を紹介するのではなく、実験方法から結果の解釈、さらに考察に至る論旨など理解し、さらに問題点を指摘できることを目的とした。また、演習中に必ず質問をすることを課した。

## 研究概要

医薬品化学講座ではフラーレンの医薬品への応用研究、新規抗酸化活性化化合物の創製、肝毒性を有する医薬品の代謝活性化機構の解析、オキソカム骨格を有するパーキンソン病治療薬の創製の4課題に取り組み以下に示す成果を上げている。

### 1. フラーレンの医薬品への応用研究

#### 1-1. 抗 HCV 薬を目指したフラーレン誘導体

C 型肝炎ウイルス (HCV) に感染し慢性肝炎に移行すると、病態は徐々に悪化し、肝線維症、肝硬変を経て最終的には肝がんに至る。現在、宿主から HCV を完全に排除するのは困難であるため、新たな抗 HCV 薬の創製が求められている。当講座では、新規抗 HCV 薬のリード化合物として、高い HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性を有するプロリン型フラーレン誘導体 **1** (2,5-dicarboxypyrrolidino[60]fulleren) を見出した。そこで、HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性向上を目的として **1** のメチン部位について様々な置換基を導入した誘導体を合成し、HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性を評価した。その結果、ほとんどの誘導体は **1** と同様にほぼ完全に HCV RNA ポリメラーゼを阻害した。これより、この部位の置換基を変換することで、RNA ポリメラーゼ阻害活性を低下させずに、水溶性や細胞内移行性といった物性を制御できることが示された。

#### 1-2. 抗 HIV 薬を目指した多標的型フラーレン誘導体の創製

HIV に感染し AIDS を発症すると細胞性免疫応答に関与する CD4 陽性 T 細胞が減少し、悪性腫瘍を併発するリスクが増加する。従って AIDS 発症患者の治療には併発する関連疾患も同時に治療することの出来る多標的型医薬品が必要になると考えられる。昨年度までに、**2** (2-ethoxycarbonyl-5-(*N*-methyl-3-pyridinio)pyrrolidino[60]fulleren) が極めて強い HIV 逆転写酵素 (HIV-RT) 阻害活性を有するもののがん細胞増殖抑制効果を示さないことを報告した。そこで今年度は、がん細胞増殖抑制効果の付与を目的に **2** のピリジン環へのアルキル置換基導入や側鎖置換基の変換を行った。活性評価の結果、ピリジン環への置換基導入、及びエチル基よりも長いエステル鎖導入によって HIV-RT 阻害活性は低下するが、アミドへの変換は活性に影響が無いことが示された。また、ほとんどの誘導体はがん細胞増殖抑制効果を示さなかったため、ピリジン環へのアルキル置換基導入やアミドへの変換ではがん細胞増殖抑制効果を付与出来ないことが示された。

#### 1-3. 蛍光標識化フラーレン誘導体の創製

これまでにピロリジニウム型フラーレン誘導体はがん細胞増殖抑制効果を示し、その抑制効果にミトコンドリアにおける活性酸素種の生成を介したアポトーシス誘導が関与することを見出している。しかし、ミトコンドリアへのフラーレン誘導体の集積性については明確な証拠がない。そこで、フラーレン誘導体の細胞内局在を検討する目的で、ピロリジニウム型フラーレンにフルオレセインを結合した蛍光標識化フラーレン誘導体を合成した。フルオレセインを結合した誘導体は細胞への取り込みが確認できず、がん細胞増殖抑制効果も示さなかつ

た。そこで、細胞への取り込みを向上させるために蛍光団をより脂溶性の高いフルオレセインジアセテートにした誘導体を新たに合成し評価した結果、細胞内で蛍光は検出されたが細胞増殖抑制効果は示さなかった。これは、新規蛍光標識誘導体は狙い通り細胞内へ取り込まれたものの細胞内局在が変わり、細胞増殖活性を消失したものと考えられる。今後は、物性などを考慮し、異なる蛍光団を結合させた誘導体を創製する予定である。

#### 1-4. フラーレン誘導体の薬物代謝

当講座ではこれまでに様々なフルラーレン誘導体を創製しそれらの生理活性を検討してきた。その中でプロリン型誘導体 **3** (1-carboxymethyl-2,5-dicarboxypyrrolidino[60]fulleren) は、抗酸化活性、HIV 逆転写酵素阻害活性および HCV-RNA ポリメラーゼ阻害活性を示す最も代表的な誘導体である。医薬品開発において候補化合物の代謝物を検討することは重要であるが、フルラーレン誘導体の薬物代謝はほとんど研究されていない。そこで、本年度は、**3** のシトクロム P450 化学モデル系および肝ミクロソームによる反応を行った。その結果、P450 化学モデル系の中では、Fe(III)TDFPP-mCPBA 系が最も効率的に酸化することが示され、モノエポキシ体、ジエポキシ体が生成することが明らかになった。一方で、肝ミクロソーム系では代謝物は検出されなかった。今後は、カチオン型誘導体など他の代表的なフルラーレン誘導体の代謝物を検索する予定である。

## 2. 新規抗酸化活性化合物の創製

様々な疾病の原因や増悪因子となる活性酸素種を消去する抗酸化剤は疾病の予防や治療に用いる医薬品として広い範囲での適用が期待されている。本研究では抗酸化活性物質として尿酸、アスコルビン酸、および環状ジペプチド化合物に着目し、これら天然物を凌駕する活性や特徴を有する新規抗酸化化合物の創製を目指した。まず天然物の構造を単純化した誘導体のラジカル消去活性を指標として活性発現に必須な部位を特定し、ラジカル消去機構の解明、活性増強に有利な物性の予測とこれを制御するための官能基を導入した新規誘導体のデザイン・合成を行った。抗酸化活性試験としては DPPH ラジカル消去活性、ラット肝ミクロソーム-TBHP 系における脂質過酸化抑制効果、 $H_2O_2$  により惹起される酸化ストレスに対する細胞保護効果、細胞内酸化ストレス抑制効果、細胞毒性等々を評価した。

#### 2-1. アスコルビン酸を基盤とする構造展開

アスコルビン酸(AsA)の活性発現部位は電子求引性のカルボニル基に隣接するエンジオールである。これを模倣した  $\alpha$ -ピリドイン( $\alpha$ -py)は高いラジカル消去活性を有するが水中で分解しやすい。一方のヒドロキシル基1つを除去すると活性は激減するものの有意な活性を示し、安定性は向上した。そこでこのピリジニルビニルアルコール構造を基本骨格として活性の増強を試みた。

ビニルアルコールの 1 位あるいは 2 位に種々の置換基を導入した化合物の活性比較から、1) エノール部位の平面性が重要であること、2) 1 位には芳香環が必要であることが示唆された。また環状エノールとして平面性を高め、共役系を広げるために芳香環を 1 位や 2 位に導入した化合物が有意な活性を示したことから、一連のヘテロアリアルビニルアルコール類が活性を示すためにはラジカル種を一電子還元した後の自らのラジカル状態を安定化する構造が必要であることが示された。そこで 2 位に芳香環を導入してラジカル共鳴系を広げると活性はより増強した。これらの条件を満たしたピリジニルインデノールのラジカル消去活性はアスコルビン酸の約 5 倍、 $\alpha$ -ピリドインの約 4 倍であった。さらに 1) ピリジン環上に電子求引基を導入すること、2) ピリジンを複数のヘテロ原子を有する芳香環で置換すること、3) メチレン部位にヘテロ原子を導入することが活性発現に有利であるとそれぞれ示され、結果として基盤としたアスコルビン酸の約 700 倍の活性を示す化合物に到達した。またいずれも アスコルビン酸や エダラボン、 $\alpha$ -ピリドインよりも高い HL60 細胞保護効果を示し、

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>により10%に低下した細胞生存率は化合物(10 μM)添加により100%近くまで回復した。

## 2-2. 環状ジペプチドの活性発現部位特定と活性の増強

環状ジペプチド(CDP)は酒などの発酵生成物や菌培養液から単離されるペプチドの代謝物であり、さまざまな生理活性を示す化合物が存在する。CDP構造を有する neoechinulin A は、*Aspergillus* 属の菌類の培養液から単離された天然物で DPPH ラジカルおよび ONOO<sup>-</sup>の消去活性を示すと報告されている。ラジカル消去機構の推測を基にインドール環上のイソプレニル基と CDP 環の不斉メチル基は不要であると考え、新規 CDP アナログをデザイン・合成したところ、一部誘導体は AsA の約 1/3 のラジカル消去活性、AsA と同程度の脂質過酸化抑制効果を示した。現在、二重結合と共役した芳香環はインドールが最適であることに加えて 1) インドール環 5 位への電子求引性基導入、2) CDP 骨格への置換基導入などが活性向上に有効であることを明らかにしており、さらに高活性の化合物を目指して合成を展開することが可能となった。

本研究にて得られた新規抗酸化活性化合物はいずれも低分子であり、適度な脂溶性を示し、顕著な細胞毒性は示さない。抗酸化医薬品のリード化合物として十分に高い活性を有する化合物も多い。今後は医薬品としての使用を目指し、より生理的条件に近い評価系に供する。特に炎症の増悪因子である ONOO<sup>-</sup>の消去による局所の炎症軽減効果を期待できる。

## 3. 肝毒性を有する医薬品の代謝活性化機構の解析

医薬品の中には代謝活性化を受け反応性代謝物を生成するものが数多く知られており、その毒性のために使用が制限されたり、中には市場から撤退したものさえある。こうした医薬品のいくつかに関しては活性化機構解明のための研究が行われてきたが、未解明の医薬品も多い。

当講座ではこれまでに、フェノール骨格を有する化合物のシトクロム P450 による *ipso* 代謝反応を見出し、様々な医薬品や環境物質において本新規代謝反応が起こることを示してきた。昨年度までに、高尿酸血症治療薬ベンズブロマロンおよび高血圧薬治療薬のラベタロールの新規代謝物として、それぞれのフェノール性水酸基のオルト位あるいはパラ位に位置する置換基が *ipso* 置換した代謝物が生成することを明らかにした。また、これらの代謝物には細胞毒性があることが示され、両薬物の副作用である肝障害や劇症肝炎の原因となっている可能性が示唆された。本年度は同様にアミオダロンの代謝活性化機構を解析した。アミオダロンは、K<sup>+</sup>チャンネル遮断を主メカニズムとする強力な抗不整脈薬であり、主に生命の危険がある不整脈に使われる。アミオダロンは救急医療において代替薬がない極めて重要な薬であるが、重大な副作用として肝炎、黄疸、肝不全が知られている。アミオダロンはヒトの体内で代謝されフェノール骨格を有する主要代謝物が生成することが知られている。構造的にこの代謝物はフェノール性水酸基のパラ位にカルボニルが結合しており、*ipso* 置換代謝によりヒドロキノン体あるいはベンゾキノン体が生成することが予想される。この代謝物は、生体に毒性をもたらす反応性代謝物になり得る可能性があり、アミオダロンの毒性との関連にも興味を持たれる。そこで、本年度はアミオダロンが本代謝様式により代謝されヒドロキノン体が生成するかどうかを、代謝物標品を化学合成し検討した。その結果、ヒト及びラット肝ミクロソームにおいて、予想されたヒドロキノン型代謝物が生成することが明らかになった。今後、細胞毒性や本代謝反応に関わるヒト P450 分子種の同定などを行う予定である。

一方、ネビラピンは、HIV-1 感染症治療を目的として世界で最初に承認された NNRTI である。本剤は安価で製造可能であるという点から、開発途上国において現在でも最も処方数の多い抗レトロウイルス薬の一つであるが、副作用として皮膚障害や肝障害を引き起こすことが知られている。また、ネビラピンは強力な CYP3A4 不可逆的阻害剤として知られ臨床上問題になっている。このような副作用や CYP 阻害には、代謝活性化が関与していると考えられている。特にネビラピンの C-4 位のメチル基が水酸化されて形成する 12-OH-

ネビラピンやネビラピンから直接生成する quinone methide が代謝活性化に関与しているとの報告が数多くなされている。そこで、このメチル基の変換あるいは近傍部位を誘導体化した 3 化合物をデザイン・合成し、C-4 位のメチル基の水酸化を抑制することで、実際に代謝活性化が抑えられるか否かを、CYP3A4 の不可逆的阻害能を評価することで検討した。その結果、C-4 位の置換基の種類に関わらずネビラピンよりも強い CYP3A4 不可逆的阻害活性を示した。このことから、少なくともネビラピンの CYP3A4 不可逆的阻害活性には C-4 位のメチル基が水酸化される経路は関与しないことが示唆された。ネビラピンの CYP3A4 の主要代謝物として 2-OH-ネビラピンも知られており、それがさらに酸化され quinone imine を生成し代謝活性化が起こるという報告もある。従って、ネビラピンの CYP3A4 不可逆的阻害においては、C-4 位が水酸化される経路ではなく C-2 位が水酸化される経路の方が寄与していると考えられる。本結果は、ネビラピンの代謝活性化の全容を解明する上で重要な知見となり得る。

#### 4. オキシカム骨格を有するパーキンソン病治療薬の創製

パーキンソン病は黒質-線条体ドパミン神経の変性により運動障害等を発症する疾患であり、現在までにドパミン補充療法をはじめとする様々な治療法が開発されているが、症状を改善し病気の進行を遅らせるだけで、パーキンソン病を根本的に治す治療法は確立されていない。旭川医科大学の田崎らは、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム等のオキシカム系非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) が、パーキンソン病関連物質 MPP<sup>+</sup>誘発の神経細胞死を PI3 kinase/Akt 経路の活性保持により抑制すること、また、他の NSAID ではその効果が見られないことからシクロオキシゲナーゼ阻害活性とは無関係であることを報告した。さらに、オキシカム系 NSAID は、慢性パーキンソン病モデルマウスにおいてドパミン神経細胞死を抑制することも明らかにしている。そこで、オキシカム構造を基盤とし、神経細胞保護効果を持つ新しいメカニズムのパーキンソン病治療薬を創製することを目指し、昨年度より旭川医科大学との共同研究を開始した。本年度は、メロキシカムの構造を部分的に変換した 3 化合物を合成し、神経細胞保護作用に及ぼす影響について検討した。また、中枢薬を目指す創薬において体内での持続性が重要であることから、昨年度合成した 20 化合物も含め、肝ミクロソーム系による代謝安定性を評価した。その結果、全ての化合物においてメロキシカムやピロキシカムと同程度の代謝安定性を維持していることが示された。現在までのところ、市販のメロキシカムよりも強力な神経細胞保護効果を有する化合物を見出すまでには至っていないが、さらに構造活性相関研究を進めパーキンソン病治療薬になり得るリード化合物の創製を目指す予定である。

### 自己点検・評価

#### I. 教育について

6 年制薬剤師養成課程である薬学科、ならびに創薬研究者を目差す薬科学の共通必修科目として当講座は有機化学の基礎をベースとした生物有機・無機化学、医薬品化学 (創薬化学の初歩を含む) などの分野を担当している。創薬研究者を目指す薬科学科にあっては当然必須の分野であるが、医薬品の適正使用に関わる薬学科学生にとって医薬品を構造から理解することも重要で、これらの理解に役立ったと考えている。次年度 1 年生よりスタートする新モデル・コアカリキュラムでは創薬化学関連分野が充実するので、旧カリキュラムの学生にも当該分野の重要性を説明し講義を行った。また、新国家試験でも、医薬品の構造に関する問題が比較的多く、化学以外の分野でも出題された。総合薬学演習 II の分担講義 2 コマは当該分野を中心に行った。これらとは別に薬科学科に特化した創薬化学の講義も担当している。薬科学科の定員が 60 名に増加した学年が 4 年次となり、さらに創薬に特化した講義内容とした。

## II. 研究について

本年度も昨年度に続き、医薬品開発を目指したフラーレンの医薬品への応用研究、新規抗酸化活性化化合物の創製、肝毒性を有する医薬品の代謝活性化機構の解析、オキシカム骨格を有するパーキンソン病治療薬の創製の4つの課題について研究を進めた。それぞれの具体的な内容に関しては、研究概要を参照していただきたいが、ほぼ順調に進行しており、新たな分野への展開がスタートできた。さらに次年度につながる成果も出つつある。また、修士課程2年生が第29回日本酸化ストレス学会関東支部会において最優秀演題賞を、日本薬学会第135年会において優秀発表賞を受賞した。

有機化学系の研究室ではあるが、細胞系を用いた系での化合物検定を行う実験系を築き、研究の幅を広げている。さらに、当研究室でデザイン・合成した新規化合物の応用範囲を広げるために、他大学や本学の生物系研究室との共同研究も進めている(京都薬科大学細胞生物学分野、旭川医科大学薬剤部、放射線医学総合研究所、慶應義塾大学薬学部衛生化学講座、熊本大学薬学部創薬研究センター)。

平成24年度に有機化学系3講座共同で採択された研究開発施設共用等促進費補助金(創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業)創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業においては、ライブラリー・スクリーニング拠点で得られたヒット化合物を最適化する一拠点として他拠点の合成支援を行っている。本年度は平成25年度に引き続き、医薬品開発につながるタンパク質間相互作用を阻害するテーマ(東京大学創薬オープンイノベーションセンター、新潟大学医学部との共同プロジェクト)の支援を行い、13化合物の類縁体合成を行った他、共同研究先で行われる生物学的実験に必要な化合物を大量に合成し提供した。また、東京大学創薬オープンイノベーションセンターの化合物ライブラリーに46化合物の新規化合物の提供を行った。

## 研究業績

### 原著論文(英文)

1. Watanabe T, Nakamura S, Ono T, Ui S, Yagi S, Kagawa H, Watanabe H, Ohe T, Mashino T, Fujimuro M. Pyrrolidinium fullerene induces apoptosis by activation of procaspase-9 via suppression of Akt in primary effusion lymphoma. *Biochem Biophys Res Commun* 451:93-1000 (2014)
2. Uchida Y, Wakayama K, Ohtsuki S, Chiba M, Ohe T, Ishii Y, Terasaki T. Blood-Brain Barrier Pharmacoproteomics-based Reconstruction of the In-Vivo Brain Distribution of P-glycoprotein Substrates in Cynomolgus Monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 350:578-588 (2014)
3. Funakoshi-Tago M, Tsukada M, Watanabe T, Mameda Y, Tago K, Ohe T, Nakamura S, Mashino T, Kasahara T. Effect of chemical modification on the ability of pyrrolidinium fullerene to induce apoptosis of cells transformed by JAK2 V617F mutant. *Int Immunopharmacol* 20:258-263 (2014)

### 国内学会発表

1. 佐上公一, 吉岡靖雄, 平井敏郎, 大江知之, 青島央江, 小久保研, 大島巧, 増野匡彦, 東阪和馬, 堤康央. C60 フラーレン誘導体の抗炎症メカニズムに関する基礎的検討. 第30回日本DDS学会学術集会 東京, 講演要旨集, P028 (2014/7)
2. 高橋秀樹, 吉岡靖雄, 平井敏郎, 青島央江, 上野裕, 小久保研, 大島巧, 大江知之, 増野匡彦, 東阪和馬, 堤康央. C60 フラーレン誘導体の体内動態解析に向けた基礎的検討. 第30回日本DDS学会学術集会 東京, 講演要旨集, P025 (2014/7)
3. 植村瑛一郎, 吉岡靖雄, 平井敏郎, 宇高麻子, 大江知之, 青島央江, 小久保研, 大島巧, 増野匡彦,

- 東阪和馬, 堤康央. C60 フラーレン誘導体の免疫抑制剤としての有効性評価 ~in vivo における評価~. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会 東京, 講演要旨集, 1-C-06 (2014/7)
4. 大江知之, 片岡裕樹, 安野拓実, 秋葉智紘, 篠原舞, 高橋恭子, 中村成夫, 増野匡彦. HIV 関連疾患治療薬を目指した多標的型フルラーレン誘導体の開発. 第 1 回ナノカーボンバイオシンポジウム 名古屋, 講演要旨集(2014/9)
  5. 高橋恭子, 榎田智史, 池貴幸, 沼館慧剛, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦. ラジカル消去活性を有する新規環状ジペプチドアナログの創製. 第 67 回日本酸化ストレス学会学術集会 京都, プログラム・抄録集, p 97 (2014/9)
  6. 北川原弓奈, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦. Cytochrome P450 による Benzbromarone の新規代謝物と肝毒性との関連. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 東京, 講演要旨集, P168 (2014/10)
  7. 安野拓実, 高橋恭子, 中村成夫, 藤田美歌子, 大江知之, 増野匡彦. HIV 増殖抑制効果を有する新規ピリジン型フルラーレン誘導体の創製. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 東京, 講演要旨集, P168 (2014/10)
  8. 安野拓実, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦. AIDS 関連疾患治療薬を目指した多標的型新規ピリジニウム型フルラーレン誘導体の創製. 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム 東京, 講演要旨集, p105 (2014/11)
  9. 藤田亮輔, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦. 3-Heteroaryl-2-indenol 型新規抗酸化剤の創製. 第 29 回日本酸化ストレス学会関東支部会 東京, プログラム要旨集 YIA-2-5(2014/12)
  10. 巴川陽子, 高橋恭子, 大江知之, 中村成夫, 増野匡彦. C-4 位メチル基が関与する nevirapine の代謝活性化機構の解析. 日本薬学会第 135 年会 神戸, DVD 要旨集, 28PB-pm197S(2015/03)
  11. 藤田亮輔, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦. 新規抗酸化剤環状 arylvinyl alcohol 類のデザインと合成. 日本薬学会第 135 年会 神戸, DVD 要旨集, 28S-am07S(2015/03)
  12. 片岡裕樹, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦. HCV RNA ポリメラーゼ阻害活性を有する新規プロリン型フルラーレン誘導体の創製. 日本薬学会第 135 年会 神戸, DVD 要旨集, 28S-am06S (2015/03)
  13. 安野拓実, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦. 多標的型 AIDS 関連疾患治療薬を目指した 5-(methylpyridinium)proline 型フルラーレン誘導体の構造変換. 日本薬学会第 135 年会 神戸, DVD 要旨集, 27PB-am301S (2015/03)
  14. 於本崇, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦. チオラクタム構造を經由した新規水溶性フルラーレン誘導体の合成とその脂質過酸化抑制効果. 日本薬学会第 135 年会 神戸, DVD 要旨集, 27PB-am298(2015/03)
  15. 坂口 智己, 小野 尚志, 海東 和麻, 山本 譲, 神山 直也, 高橋 恭子, 栗屋 敏雄, 福土 将秀, 大江 知之, 増野 匡彦, 田崎 嘉一. Cyclooxygenase (COX) 阻害作用を持たない meloxicam 類縁体も MPP+誘発 SH-SY5Y 神経細胞死を抑制する. 日本薬学会第 135 年会 神戸, DVD 要旨集, 27T-am10 (2015/03)
  16. 漆原 尚巳, 黒川 達夫, 大江 知之, 島根 純子, 三澤 日出巳, 服部 豊, 望月 眞弓. 慶應義塾創立 150 年記念未来先導基金 慶應義塾大学薬学部「国際医薬品開発と規制を先導する薬学人材育成プログラム」. 日本薬学会第 135 年会 神戸, DVD 要旨集, 26PB-pm278(2015/03)

## 著書・訳書

1. 大江知之、増野匡彦. フラーレン誘導体・内包技術の最前線(松尾豊編).シーエムシー出版, 東京, 237-247 (2014)

## 生化学講座

教 授 : 長谷 耕二

准 教授 : 石井 功

助 教 : 古澤 之裕

### 担当授業概要

#### 学部 1 年

**C9(1) 細胞を構成する分子** [春学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修)]: 石井(6)、横田(5); ユニット責任者 石井

生命の活動単位としての細胞の成り立ちを分子レベルで理解するために、その構成分子(アミノ酸、脂質、糖質、ビタミン)の構造、生合成、生理機能に関する基本的知識を習得させるようにした。

#### 学部 2 年

**C9(4) 生体エネルギー** [秋学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修)]: 石井; ユニット責任者 石井

生命活動の維持に必要なエネルギーの獲得と消費について理解することを目的とした。グルコース・脂肪酸・アミノ酸の代謝に関する基本的知識を習得させるようにした。

**C9(6) 遺伝子进行操作する** [秋学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修)]: 片山、石井、野口、森脇、中澤; ユニット責任者 片山

「トランスジェニック動物」と「遺伝子ノックアウト動物」の2コマを石井が担当した。

#### 学部 3 年

**C10(1) 身体を守る** [春学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修)]: 長谷(10)、笠原(2); ユニット責任者 長谷

ヒトの主な生体防御反応について、その機構を組織、細胞、分子レベルで理解させるために、免疫系・生体防御に関する基本的知識を習得させた。免疫学の歴史、生体防御のしくみ、自然免疫と獲得免疫、抗原/抗体と補体、抗原認識と抗原受容体、免疫系の多様性、MHC、アレルギー反応の分類、サイトカイン・ケモカインなど免疫学において基礎的かつ重要な項目を講義し、毎回のミニテストにより、学生の理解度を高めた。

**薬学実習 IIIB (生化学)** [春学期 (2 単位・薬学科/薬科学科とも必修)]: 長谷、石井、古澤、横田; ユニット責任者 長谷

生体の主要な構成成分であるタンパク質、酵素、DNAの性質を理解し、また適切に扱うことができるような技能と態度を身につけることを目標に、学生を1グループ3-4名として54グループに分けて、以下の項目を行った。タンパク質の定量、血清タンパク質の分子量測定(未知検体を含む)、SDS-PAGEによる分離、酵素反応とその阻害様式の解析、免疫電気泳動法とゲル内沈降反応、プラスミドDNAの分離と精製・制限酵素による切断と分離、PCR法による遺伝子増幅とその解析、の7項目の実習を行った。最終日には実習試験を行って学生の理解度を測り、その後全体を3グループに分け、それぞれで全実験の結果/考察のポスター発表と討論を行い、Presentation及びDiscussion能力を養った。

**生化学アドバンスト実習** [秋学期(0.5 単位・薬科学必修)]: 長谷、古澤、片山、森脇; ユニット責任者

任者 長谷

分子生物学の基本を体験し、その原理を深く理解する。培養細胞から RNA を抽出し、RT-PCR 法で mRNA 発現を確認した。

#### 学部 4 年

薬学英語演習 C [春／秋学期 (1 単位・薬科学科必修)]: 長谷、石井、古澤

サイトカインや増殖因子による細胞内シグナル伝達機序、アポトーシスの制御、免疫・アレルギー疾患の発症機序などに関する英文原著論文を最新のジャーナルから選び、輪読し、討論した (毎週木曜 6 限)。最新の研究がどのような背景の下で行われたか、またどのような研究方法がとられたか、その結果何が分かったかを原著論文を熟読して学ぶことを目標とした。

#### 学部 5, 6 年

薬学英語演習 C [春／秋学期 (2 単位・薬学科選択)]: 長谷、石井、古澤

学部 4 年生と合同で演習を行った。

その他、講義の一部を担当したものとして、

1 年 B(2) 早期体験学習 [前期 (1 単位・薬科学科・必修)]: 生化学系早期体験学習、長谷、石井、古澤で 6 コマ

4 年 病態生化学 [春学期 (1 単位・薬学科選択)]: 服部豊ほか; ユニット責任者 服部  
石井は「アミノ酸代謝異常と病態」、長谷は「腸内細菌の異常による病態」の各 1 コマを担当した。

#### 大学院

細胞培養・遺伝子実験特別演習 [修士 (薬科学)、春学期、1 単位・選択] ユニット責任者: 長谷

古澤、石井は他講座の教員と分担して、それぞれ「細胞培養法」ならびに「Web ブラウザを用いた遺伝子配列解析手法 II」を担当した (それぞれ 2 コマと 1 コマを 2 回)。

高度研究機器特別演習 [修士 (薬科学)、春学期、1 単位・選択]

石井は、本学部の最新分析機器を紹介する本演習のイントロダクションを担当した。

免疫学・代謝生化学特論 [2 単位]

長谷は「粘膜免疫学の最前線」、石井は「アミノ酸代謝異常による病態」の各 2 コマを担当した。

#### 研究概要

当講座は、腸内細菌による免疫系の制御機構、ならびにアミノ酸代謝異常による病態について研究を行っており、興味深い結果を見出している。具体的には (1) 腸内細菌由来の酪酸による制御性 T 細胞の分化誘導作用の解析、(2) Uhrf1 による Treg 増殖制御機構の解析、(3) 遺伝子改変動物を用いた含硫アミノ酸代謝異常による病態解析などを実施し、新たな知見が得られた。

##### 1. 腸内細菌由来の酪酸による制御性 T 細胞の分化誘導作用の解析:

近年、無菌マウスと通常飼育マウスの比較から、免疫系の司令塔であるヘルパー T 細胞の分化を調節し、宿主の免疫系を健全化することが明らかにされている。その作用の一つとして大腸における制

御性T細胞 (Treg) の誘導が知られている。ヒトの消化管には100兆個以上もの腸内常在菌が生息しており、これら腸内細菌に対する過剰な免疫応答は炎症性腸疾患などの慢性炎症の引き金となる。そのため、乳幼児期に腸内細菌が定着すると、腸管において速やかにTregの分化が誘導される。我々は腸内細菌が産生する酪酸がTregの分化を促進することを見出した (Furusawa et al. *Nature* 2013)。酪酸はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用を示し、*Foxp3* 遺伝子のプロモーターならびに CNS1-3 領域のヒストンアセチル化を促すことでTreg分化を促進する。酪酸を投与したマウスでは大腸におけるTregの分化を促進し、大腸炎の発症を抑制することが明らかとなった。

## 2. Uhrf1 による Treg 増殖制御機構の解析 :

腸内細菌の定着は、Tregの分化誘導のみならず、大腸組織における活発な増殖も観察される。乳幼児期における腸内細菌の定着は、樹状細胞やエフェクターT細胞を刺激しIL-2を産生させる。IL-2は大腸Tregの増殖とそれに伴う機能成熟を促進する。これより、IL-2産生性のエフェクターT細胞の活性化が抑制され、腸内細菌に対する応答が抑制される。Tregの増殖では、IL-2応答性の分子であるUhrf1が重要な役割を果たしている。Uhrf1は、DNAメチル化酵素であるDnmt1と協調して、細胞周期制御因子*Cdkn1a*の発現をエピジェネティックに抑制し、Tregの増殖をサポートする。Uhrf1欠損マウスでは腸内細菌定着によるTregの増殖と機能成熟が起これないため、エフェクターT細胞が腸内細菌に対して過剰に応答し大腸炎を自然発症することが判明した。以上のようにUhrf1は大腸Tregの増殖と機能成熟を保障することで、大腸の免疫学的恒常性の維持に必須の役割を果たす事を見出し報告した (Obata et al. *Nat. Immunol.* 2014)。

## 3. 含硫アミノ酸代謝異常による病態解析 :

ホモシステインは必須アミノ酸のMetからCysが生合成される際の必須の中間代謝含硫アミノ酸であるが、その血中濃度上昇は心血管病発症の独立の危険因子として知られている。そのホモシステイン代謝に必須のCBSおよびCTHの二酵素の遺伝子欠損マウスを利用して、未だ不明なホモシステイン蓄積による病態発症機構を調べている。近年両酵素は硫化水素あるいは活性イオウ分子種の産生酵素として、特に注目を集めている。本年度は、(1)CBS欠損マウスにおける中性アミノ酸尿を見出し (Akahoshi et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014)、(2)それによる血中アミノ酸濃度低下が摂食抑制を起こしうることを証明し (Kamata et al. *Mol. Nutr Food Res.* 2014)、(3)CTH欠損マウスのアセトアミノフェン脆弱性を明らかにし (Hagiya et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015)、(4)CBS欠損マウスとCTH欠損マウスにおける心虚血再灌流障害を明らかにした (Nakano et al. *J. Mol. Med.* 2015)。またeNOS欠損マウスを利用して、eNOSがカロリー制限による心虚血再灌流障害からの保護効果に必須であることを示した (Shinmura et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015)。

## 自己点検・評価

1. 平成26年度の薬学科卒論生5名は全員が国試に合格し、うち2名は大学病院、1名は薬局、2名が製薬企業に就職した。薬科学科卒論生5名のうち、2名は本学大学院薬学研究科に進学し、3名は企業に就職した。また、薬科学科修士課程を修了した2名は企業へ就職した。本年度の学部学生は20名 (薬学科6年5名、5年6名、薬科学科4年5名)、大学院学生は4名 (博士1年1名、修士2年2名、1年1名)であった。学部生や大学院生は、第135回日本薬学会 (神戸市)、

第20回 Hindgut Club Japan シンポジウム（東京）、第58回日本薬学会関東支部田大会、第87回日本生化学大会、第8回日本アミノ酸学会などで学会発表を行った。今後もさらに薬学研究・生命科学に貢献する有能な学生を育てて行くべきであると考えている。

2. 笠原前教授は共同研究員としてひきつづき本講座の研究・教育業務に参加した。ほかに保科直美と小澤広規（横浜市衛生研究所）が共同研究員として在籍し、本講座の研究に参加した。
3. 長谷は新規に文科省科研費新学術領域研究「腸内代謝バランスに基づく転写制御機構の解明」（平成26～27年度）、継続で基盤研究(B)「M細胞を起点とした病原体-宿主間相互作用の解明」（平成25～27年度）ならびに厚生労働省科研費「短鎖および中鎖脂肪酸の腸管免疫修飾作用と安全性評価」を、古澤は若手研究(A)「ヒストン修飾を介した Treg 誘導機構と IBD 治療への展開」を、石井は継続で基盤研究 C「含硫アミノ酸代謝と虚血再灌流障害からの心保護機構との連関解析」（平成25～27年度）を受け、また基盤研究 S「環境中親電子物質によるシグナル伝達変動とその制御に関する包括的研究（代表者：筑波大医・熊谷嘉人）」と慶應義塾次世代研究プロジェクト「異なる時期の虚血が脳の発達に及ぼす影響の多層的アプローチによる解明と治療戦略構築（代表者：慶太医・久保健一郎）」に研究分担者として参加した。また長谷・石井は、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（代表者：木内文之、平成23～27年度）に研究分担者として参加した。
4. 長谷は東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチンセンター客員教授、日本免疫学会評議員、日本腸内細菌学会学術委員などの活動を行った。石井は慶應義塾大学医学部兼担准教授、日本学術振興会審査会専門委員、日本生化学会生化学企画委員、Archives of Pharmacal Research Editorial Board を務めた。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Obata Y, Furusawa Y, Endo TA, Sharif J, Takahashi D, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Takahashi M, Ikawa T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Tajima S, Ohara O, Honda K, Hori S, Ohno H, Koseki H and Hase K. Epigenetic regulator Uhrf1 is critical for functional expansion of colonic regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 15: 571-579 (2014)
2. Obata Y, Kimura S, Nakato G, Iizuka K, Miyagawa Y, Nakamura Y, Furusawa Y, Sugiyama M, Suzuki K, Ebisawa M, Fujimura Y, Yoshida H, Iwanaga T, Hase K and Ohno H. Epithelial-stromal interaction via Notch signaling is essential for the full maturation of gut-associated lymphoid tissues. *EMBO Rep.* 15:1297-304 (2014)
3. Hanazato M, Nakato G, Nishikawa F, Hase K, Nishikawa S and Ohno H. Selection of an aptamer against mouse GP2 by SELEX. *Cell Struct. Funct.* 39: 23-29, (2014)
4. Furusawa Y, Endo TA, Obata Y, Ohara O, Ohno H and Hase K. Pitfalls in global normalization of ChIP-seq data in CD4(+) T cells treated with butyrate: A possible solution strategy. *Genome Data* 2: 179-180 (2014)
5. Kimura S, Yamakami-Kimura M, Obata Y, Hase K, Kitamura H, Ohno H, Iwanaga T. Visualization of the entire differentiation process of murine M cells: suppression of their maturation in cecal patches. *Mucosal Immunol.* 8: 650-660 (2014)
6. Matsumura T, Sugawara Y, Yutani M, Amatsu S, Yagita H, Kohda T, Fukuoka S-I, Nakamura Y,

- Hase K, Ohno H and Fujinaga Y. Botulinum toxin A complex exploits intestinal M cells to enter the host and exert neurotoxicity. *Nat. Commun.*, 6: 6255 (2015)
7. Kamata S, Yamamoto J, Kamijo K, Ochiai T, Morita T, Yoshitomi Y, Hagiya Y, Kubota M, Ohkubo R, Kawaguchi M, Himi T, Kasahara T, Ishii I. Dietary deprivation of each essential amino acid induces differential systemic adaptive responses in mice. *Mol Nutr Food Res* 58/ 6, 1309–1321 (2014/05)
  8. Akahoshi N, Kamata S, Kubota M, Hishiki T, Nagahata Y, Matsuura T, Yamazaki C, Yoshida Y, Yamada H, Ishizaki Y, Suematsu M, Kasahara T, Ishii I. Neutral aminoaciduria in cystathionine beta-synthase-deficient mice, an animal model of homocystinuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 306/ 12, F1462–F1476 (2014/06/15)
  9. Hagiya Y, Kamata S, Mitsuoka S, Okada N, Yoshida S, Yamamoto J, Ohkubo R, Abiko Y, Yamada H, Akahoshi N, Kasahara T, Kumagai Y, Ishii I. Hemizygoty of transsulfuration genes confers increased vulnerability against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 282/ 2, 195–206 (2015/01/15)
  10. Shinmura K, Tamaki K, Ito K, Yan X, Yamamoto T, Katsumata Y, Matsubashi T, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Ishii I. Indispensable role of endothelial nitric oxide synthase in caloric restriction-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 308, H894–H903 (2015/02/13)
  11. Nakano S, Ishii I, Shinmura K, Tamaki K, Hishiki T, Akahoshi N, Ida T, Nakanishi T, Kamata S, Kumagai Y, Akaike T, Fukuda K, Sano M, Suematsu M. Hyperhomocysteinemia abrogates fasting-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion by limiting bioavailability of hydrogen sulfide anions. *J Mol Med.* 93/ 8, 879–889 (2015/02/24)
  12. Shinkai Y, Abiko Y, Ida T, Miura T, Kakehashi H, Ishii I, Nishida M, Sawa T, Akaike T, Kumagai Y. Reactive sulfur species-mediated activation of the Keap1–Nrf2 pathway by 1,2-naphthoquinone through sulfenic acids formation under oxidative stress. *Chem Res Toxicol.* 28/ 5, 838–847 (2015/03/26)

#### 総説 (英文)

1. Lee WJ and Hase K, Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nat. Chem. Biol.* 10: 416–24 (2014)
2. Nakatsu F, Hase K, Ohno H. The Role of the Clathrin Adaptor AP-1: Polarized Sorting and Beyond. *Membranes (Basel).* 4: 747–63 (2014)
3. Furusawa Y, Obata Y, Hase K. Commensal microbiota regulates T cell fate decision in the gut. *Semin. Immunopathol.* 37: 17–25, 2015.
4. Obata Y and Hase K. Mucosal Barriology: The molecular machinery and physiological significance of multiple epithelial barriers. *Inflammation and Regeneration* 35: 3–13, 2015.

#### 国外招待講演

1. Koji Hase, Commensal microbiota shapes the gut immune system through epigenetic modifications.

- AGA-JSGE Joint Symposium in Digestive Disease Week 2014, Chicago, USA (2014/5/4)
2. Koji Hase, The Fourth International Conference on Regulatory T Cells and Th Subsets and Clinical Application in Human Diseases. Shanghai, China (2014/11/1)
  3. Koji Hase, Epigenetic machineries facilitate mutualistic immune adaptation to microbial colonization in the gut. 109th Titisee Conference, Titisee, Germany, (2014/4/9)
  4. Koji Hase, Commensal bacteria shape the intestinal immune system through epigenetic modifications. International Conference of KSMCB, Seoul, Korea (2014/10/23)

#### 国内招待講演

1. Koji Hase, Commensal bacteria-derived metabolites shape the intestinal immune system through epigenetic modifications. 18th Annual meeting of Intestinal Microbiology, Tokyo (2014/6/12)
2. 長谷耕二, 酪酸エステル難消化性でんぷんを用いた粘膜免疫系のエピジェネティクス制御. 第 68 回日本栄養食糧学会(札幌)(2014/6/2)
3. 長谷耕二, 腸内細菌によるエピジェネティクス制御を介した Treg 分化誘導機構の解明. 感染症研究 2014 グローバルネットワークフォーラム 千葉 (2014/11/15)
4. 長谷耕二, 腸内細菌による免疫エピゲノム修飾機構の解明. 第 38 回阿蘇シンポジウム, 阿蘇 (2014/7/25)
5. Koji Hase, Intestinal microbiota regulates the mucosal immune system through epigenetic modifications. 第 37 回日本分子生物学会, 横浜, (2014/11/26)
6. Koji Hase, Yukihiro Furusawa and Yuuki Obata, Commensal bacteria shape the intestinal immune system through epigenetic modifications. Novo Nordisk Innovation Summit 2014, Tokyo (2014/10/1)
7. 長谷耕二, 古澤之裕, 尾畑佑樹, 宿主と腸内細菌の相互作用に基づく腸管炎症制御. 第 57 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, (2014/7/4)
8. 石井功. 心虚血再灌流障害におけるホモシステインと硫化水素の拮抗作用. 第 14 回日本 NO 学会学術集会. (2014/5)

#### 国内学会発表

1. 古澤之裕, 尾畑佑樹, 福田真嗣, 大野博司, 長谷耕二. 腸内細菌によるエピジェネティック修飾を介した制御性 T 細胞の誘導 第 66 回日本細胞生物学会大会(奈良)(2014/6/11)
2. 古澤之裕, 尾畑佑樹, 福田真嗣, 大野博司, 長谷耕二. 食物繊維由来の短鎖脂肪酸によるエピゲノム修飾を介した制御性細胞の誘導 第 37 回分子生物学会年会 (横浜) (2014/11/27)
3. 菅澤 智秋, 鎌田 祥太郎, 石井 功. 3T3-L1 脂肪前駆細胞の脂肪分化に対するホモシステインの効果. 第 58 回日本薬学会関東支部大会. (2014/10)
4. 軽部 勝仁, 三浦 あすみ, 長田 知子, 鎌田 祥太郎, 石井 功. 食餌アミノ酸センシングによる摂食抑制. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 (2014/10)
5. 長田 知子, 三浦 あす美, 山本 隼也, 鎌田 祥太郎, 石井 功. 非必須アミノ酸欠乏によるマウス血中アミノ酸濃度変化. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 (2014/10)
6. 三浦 あす美, 長田 知子, 山本 隼也, 鎌田 祥太郎, 石井 功. 食餌誘導性高ホモシステイン血

- 症マウスの解析. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 (2014/10)
7. 光岡 紗野、吉田 早織、大久保 里香、山本 隼也、鎌田 祥太郎、萩谷 至史、笠原 忠、石井 功. Cys 生合成酵素欠損マウスにおける肝 GSH 生合成律速酵素の活性化. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 (2014/10)  
Noriyuki Akahoshi, Shotaro Kamata, Masashi Kubota, Takako Hishiki, Yoshiko Nagahata, Tomomi Matsuura, Chiho Yamazaki, Yuka Yoshida, Hidenori Yamada, Yasuki Ishizaki, Makoto Suematsu, Tadashi Kasahara, Ishii Isao. ホモシスチン尿症モデルである CBS 欠損マウスにおける中性アミノ酸尿. 第 87 回日本生化学会大会 (2014/10)
  8. Shotaro Kamata, Junya Yamamoto, Kenta Kamijo, Takahito Ochiai, Tamako Morita, Yurika Yoshitomi, Yoshifumi Hagiya, Masashi Kubota, Rika Ohkubo, Tadashi Kasahara, Ishii Isao. 各必須アミノ酸欠失餌により異なるマウスの全身性適応応答. 第 87 回日本生化学会大会 (2014/10)
  9. 山本隼也、鎌田祥太郎、笠原忠、石井 功. 絶食によるマウス各臓器の適応応答とリモデリング. 第 87 回日本生化学会大会 (2014/10)
  10. 石井 功、萩谷至史、鎌田祥太郎、光岡紗野、吉田早織、山本隼也、大久保里佳、笠原忠. アセトアミノフェン肝障害に対するトランススルフェーション酵素の保護的役割. 第 87 回日本生化学会大会 (2014/10)
  11. 石井 功. 必須アミノ酸欠乏によるマウス個体の適応応答. 日本アミノ酸学会第 8 回学術大会 (2014/11)
  12. 古澤之裕、尾畑佑樹、福田真嗣、大野博司、長谷耕二. 食物繊維由来の短鎖脂肪酸によるエピゲノム修飾を介した制御性細胞の誘導 第 37 回分子生物学会年会 (横浜) (2014/11/27)
  13. Yuuki Obata, DNA methylation machinery in regulatory T cells secures immunological homeostasis in the colon, Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology (京都) (2014/12/10)
  14. 宮川有理香, Notch シグナルによる FAE 細胞構成調節と M 細胞系譜の解析. 第 20 回 Hindgut Club Japan シンポジウム (東京) (2014/12/6)
  15. 飯塚啓人, 腸管関連リンパ組織形成における上皮性 Notch シグナルの役割. 第 20 回 Hindgut Club Japan シンポジウム (東京) (2014/12/6)
  16. 古澤之裕、尾畑佑樹、長谷耕二. 腸内細菌による免疫バリア修飾作用の解明 日本薬学会第 135 年会(神戸)(2015/3/28)

#### 解説・雑誌記事等

1. 尾畑佑樹, 中村有考, 古澤之裕, 長谷 耕二. 粘膜面におけるバリア制御と慢性腸疾患. 炎症と免疫. 22 (4) 234-239 (2014/6)
2. 長谷 耕二, 尾畑佑樹. エピゲノム調節因子 Uhrf1 は大腸制御性 T 細胞の増殖および機能的成熟を保證する. 分子消化器病 11 (3): 302-305, 2014.
3. 長谷 耕二, 尾畑佑樹, 古澤之裕. 共生細菌によるエピゲノム修飾変化を介した免疫調節機構. 感染・炎症・免疫. 44 (3): 218-228 (2014/10)
4. 古澤之裕, 尾畑佑樹, 長谷 耕二. 腸内細菌由来代謝物による免疫エピゲノム制御. 細胞 47 (2) 53-56 (2015/2)

**著書**

RSS の生合成系とタンパク質機能制御渡邊 泰男, 石井 功, 蕨 栄治 pp. 372-376 学研メディカル秀潤社 (2015/03/22)

# 薬剤学講座

教授：中島 恵美  
准教授：登美 斉俊  
専任講師：西村 友宏

## 担当授業概要

### 学部1年

#### B(1) 薬学への招待 [春学期 (薬学科必修・薬科学科必修)] (分担：中島)

薬剤師としての職能発揮や薬剤開発のためには薬剤学に関する知識が不可欠である。そのため、薬剤学の学問領域の概要とその重要性について講義を行った。

#### 薬科学概論 [春学期 (1単位・薬科学科必修)] (分担：登美)

創薬・臨床開発における薬物動態学の役割および重要性について説明し、薬科学科学生に対し、生体内に適用された薬剤の運命への興味を抱かせることを目指した。

#### B(2) 早期体験学習 (大学内研究室) [春学期 (薬科学科必修)] (分担：中島・登美・西村)

本実習では、良好な消化管吸収性を有した新薬開発のため数多くの解析が行われ、また数多くの技術が利用されていることへの理解を目的とした。まず、錠剤の崩壊性を理解するため、後発品の先発品との同等性、口腔内速崩錠、腸溶錠に着目し、各錠剤の崩壊試験を実施した。さらに、薬物の消化管吸収について学習させるため、小腸モデル細胞を用いた薬物の消化管透過率測定実験を実施した。

### 学部2年

#### OTC薬とセルフケア [春学期 (薬学科自由・薬科学科自由)] (科目責任者：中島)

OTC (over the counter) セラピーによるセルフケアを正しく発展させる上で、OTC 医薬品専門家として薬剤師が果たす役割は大きい。多岐にわたる OTC 医薬品を正しく理解し、セルフケアをサポートする専門家としての知識、能力を磨くことを目標とし、講義を実施した。天藤製薬株式会社 中井大元先生、横浜市民病院薬剤部 佐々木琢也先生、および大正製薬株式会社 大槻智宏先生による特別講義も実施した。

### 学部3年

#### C13 薬の効くプロセス (4) 薬物の臓器への送達と消失 [春学期 (薬学科必修・薬科学科必修)]

(科目責任者：登美)

薬物は必要な時期に、必要な量を、必要な場所に選択的に作用させることが求められる。本講義では、薬の生体内運命およびその個体差を規定する因子を理解するために、薬物の吸収、分布、代謝および排泄に関わるメカニズムについて講義を行った。新薬開発における薬物動態学の重要性を理解するため、参天製薬株式会社 河津剛一博士による特別講義を実施した。さらに血液脳関門を介した薬物透過メカニズムに対する理解を深めるため、帝京大学薬学部 出口芳春教授による特別講義も実施した。

#### C13 薬の効くプロセス (5) 薬物動態の解析 [秋学期 (薬学科必修・薬科学科必修)] (科目責任者：

中島、分担：登美・西村)

薬物の血液中濃度、腎排泄率、タンパク結合率をもとに薬物の吸収速度、代謝・排泄速度、分布特性を解析する理論を学ぶことで投与設計ができるようになる、さらに遺伝的要因に基づく体内動態個体差、薬物間相互作用の血液中濃度への影響を理解することを目標とし、講義を行った。臨床現場における薬物動態解析の最新知識とその重要性について理解を深めるため、東京大学医学部附属病院薬剤部山本武人助教による特別講義も実施した。

**薬学実習 III E (TDM)** [秋学期 (薬学科必修・薬科学科必修)] (分担：中島・登美・西村)

TDM の実施に必要な基礎理論として、コンパートメントモデルを活用した薬物動態パラメータの算出法、さらにタンパク結合理論を理解することを目的として実習を実施し、指導を行った。

**薬物動態系アドバンスト実習** [秋学期 (薬科学科必修)] (科目責任者：中島、分担：登美・西村)

コンパートメント理論に加えて、アニマルスケールアップ、生理学的薬物速度論への理解を深め、薬物体内動態予測解析を体験することを目的として実習を実施し、指導を行った。さらに、解析結果の発表を課すことで、研究発表能力を涵養した。

## 学部 4 年

**薬科学英語演習 D** [春学期 (薬科学科必修)] (科目責任者：中島、分担：登美・西村)

薬物体内動態に関連する文献を中心として、広く自然科学に関する最新の英文原著論文を自ら検索・選択し、発表することで、論文を熟読し、内容を理解する能力をつけることを目標とした。実験結果報告を英語で行うことにより、英語でのプレゼンテーション能力を涵養した。

**卒業研究** [春/秋学期 (薬科学科必修)] (科目責任者：中島、分担：登美・西村)

個別薬剤療法の実現に向けた研究テーマを設定し、プロトコルを自ら作成し、論文作成や学会発表を目指して実験研究を行った。この過程で研究の進め方、学術活動のあり方を学び、研究者としての基盤を作る。良い研究をして、良い人材を育成することを目標の一つとしている。卒業論文標題は以下の通りである。

- ✓ マウス胎児胎盤系における hypotaurine 合成活性の評価 (斉藤慶)
- ✓ Slc22a18 トランスポーター—過性過剰発現系の確立 (佐藤有史朗)
- ✓ トロフォブラストにおけるアンジオテンシン II および低酸素曝露の影響 (藤本享平)
- ✓ MFSD2A による erythromycin 輸送活性の評価 (馬籠耕平)
- ✓ 胎盤を介した胎児からのクレアチニン排泄機構の解析胎盤の研究 (山下稔貴)

## 学部 5・6 年

**実務実習の前に(1)** [春学期 (薬学科必修)] (科目責任者：中島、分担：登美・西村)

薬剤療法の個別化のために、薬物動態の変動を機構論的に理解し、応用していくことが重要である。個々の TDM 対象薬物を個々の患者に有効に適用するための投与設計とモニタリングについて、具体的に理解することを目標として講義を行った。

**実務実習の前に(7)** [春学期 (薬学科必修)] (分担：中島)

生活者とコミュニケーションがとれ、病気にならないためのアドバイスができる地域密着型かかりつけ薬剤師の存在が望まれている。薬局で行う生活者の訴えからのトリアージ業務から OTC 薬の選択、また、薬剤師によるヘルスケアマネジメントについて理解することを目標として講義を行った。

#### 薬学英語演習D [春/秋学期(薬学科選択)] (科目責任者: 中島、分担: 登美・西村)

薬物体内動態に関連する文献を中心として、広く自然科学に関する最新の英文原著論文を自ら検索・選択し、その内容を熟読理解し、発表を行った。さらに実験結果報告を英語で行うことにより、英語でのプレゼンテーション能力を涵養した。

#### 卒業研究 [春/秋学期(薬学科必修)] (科目責任者: 中島、分担: 登美・西村)

個別薬剤療法の実現に向けた研究テーマを設定し、プロトコルを自ら作成し、論文作成や学会発表を目指して実験研究を行った。この過程で学術活動のあり方を学び、生涯学習の基盤を作る。良い研究をして、良い人材を育成することを目標の一つとしている。卒業論文標題は以下の通りである。

- ✓ ヒト胎盤における Organic Anion Transporter 4 転写開始点の解析 (阿部真希子)
- ✓ Syncytiotrophoblast における浸透圧による SNAT2 の発現誘導の解明 (小澤夏美)
- ✓ 芳香療法におけるカウンセリング併用効果 (国府里紗子)
- ✓ GCM1 による胎盤 OAT4 の発現制御解析 (鶴見彩)
- ✓ カフェインを用いたプラセボ効果の臨床研究 (成瀬千明)
- ✓ Slc6a13 トランスポーターと ezrin のタンパク質相互作用 (府川里咲)
- ✓ Tet-On OAT4 発現細胞の樹立と OAT4 を介した olmesartan 取り込み輸送解析 (藤林彩里)
- ✓ 中性アミノ酸トランスポーターLAT1 の胎盤における発現分布 (三好真由)

### 大学院

#### 薬品機能解析・動態制御学特論 [春学期] (分担: 中島・登美・西村)

薬物体内動態の制御機構や個体差を規定する因子について、創薬研究者として必要な知識を最先端の内容も含めて理解することを目的とし、高崎健康福祉大学薬学部 荻原琢男教授による特別講義も含め、講義を行った。さらに薬物動態解析を扱った国際誌を中心に、最新の英語文献を抄読して討論を行った。

#### Medical-Pharmacological Lecture in English [春学期] (科目責任者: 中島)

国際会議で通用する英会話力と優れたプレゼン能力、討論する力の涵養を目的とし、すべて英語で行った。大学院生が自分の専門分野の発表を行い、教員からのフィードバックを受けた後、2 回目のプレゼンを行った。全員が発表を行い、座長も担当した。地震、火災の緊急時を想定した訓練も行った。

#### 生物系薬学特論I [春学期] (科目責任者: 中島、分担: 登美・西村)

薬物動態の制御機構や、個体差、薬物間相互作用を規定する因子について、臨床現場や臨床開発で必要な知識を最先端の内容も含めて理解することを目的とし、講義を行った。

#### 細胞培養・遺伝子実験特別演習 [春学期] (分担: 西村)

遺伝子配列解析理論に必要な知識の理解と実践を目的とし、講義を行うとともに、インターネット上で利用可能な最新の遺伝子解析ソフトウェアを使用する演習を行った。

#### 薬剤学演習 [春/秋学期] (科目責任者: 中島、分担: 登美・西村)

医療従事者・創薬研究者として英文論文を日常的に読み、その内容を正しく解釈する能力を身につけることを目的とし、薬物トランスポーター、生理学的薬物速度論モデルを用いた解析を扱った国際誌を中心に、最新の英語文献を抄読して討論を行なった。

#### 薬剤学課題研究 [春/秋学期] (科目責任者: 中島、分担: 登美・西村)

個別薬剤療法の実現に向けた研究テーマを設定し、自ら研究方針を立ててプロトコールを作成し、論文作成や学会発表、さらには研究成果の社会への還元を目指した実験研究を行った。この過程で研究の進め方、学術活動のあり方を学び、独立した研究テーマを遂行可能な研究者、医療従事者を養成することを目標とした。良い研究をして、良い人材を育成することも目標に掲げている。修士論文標題は以下の通りである。

- ✓ 母胎間セロトニン動態制御におけるトランスポーターの関与 (小澤英輝)
- ✓ トランスポータータンパク絶対発現量に基づく胎盤透過性予測を目指した輸送活性再構築研究 (佐野雄一朗)

## 研究概要

薬剤学講座において本年度行った研究のうち主なものを以下に記す。

### I. ヒト胎盤基底細胞膜における OAT4 を介した olmesartan 輸送に関する研究

母体に投与されたアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は、胎児に到達することで羊水過少症や腎不全を引き起こすと考えられており、妊婦への ARB 投与は禁忌である。胎盤関門透過過程は、ARB による胎児毒性発現に結びつくため重要であるが、その機構は明らかでない。本研究は、ヒト胎盤関門胎児側の基底細胞膜(basal plasma membrane: BM)における olmesartan 輸送機構の解析を目的とした。ヒト胎盤 BM ベシクルおよび tetracycline 誘導性 organic anion transporter 4 (OAT4/SLC22A11)発現細胞における<sup>3</sup>H]olmesartan の輸送特性を解析した。解析の結果、ヒト胎盤 BM ベシクルによる<sup>3</sup>H]olmesartan 取り込みは、Cl<sup>-</sup>非存在下および glutarate 存在下で上昇し、dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)、estrone-3-sulfate および bromosulphophthalein により強く阻害されたことから、OAT4 の関与が示唆された。OAT4 発現細胞による<sup>3</sup>H]olmesartan 取り込みは、細胞外 Cl<sup>-</sup>非存在下および glutarate の preload により上昇し、OAT4 による olmesartan 取り込みの  $K_m$  値は 20  $\mu$ M であった。さらに、細胞内<sup>3</sup>H]olmesartan は OAT4 を介して排出され、排出速度は細胞外の Cl<sup>-</sup>や DHEAS により上昇した。以上より、OAT4 は、両方向性の olmesartan 輸送能を有し、ヒト胎盤 BM における olmesartan 輸送に関与していることが明らかとなった。細胞外の Cl<sup>-</sup>濃度は細胞内よりも高く、胎児血中には OAT4 の内因性基質である DHEAS や 16 $\alpha$ -hydroxy DHEAS が高濃度で存在する。したがって、母体に投与された olmesartan は、胎盤関門 OAT4 を介し、胎児循環へ排出される可能性がある。

### II. げっ歯類胎盤関門における MDR1 および BCRP の局在に関する研究

胎盤関門を形成する syncytiotrophoblast (SynT)層におけるトランスポーター局在の種差を解明することは、薬物の胎児に対するリスクを外挿評価する上で重要である。SynT に発現する ABC トランスポーター multidrug resistance 1 (MDR1)/ABCB1 および breast cancer resistance protein (BCRP)/ABCG2 は、それら遺伝子の欠損マウスにおいて基質の胎児曝露量が増加するため、異物の胎児移行防御機構として重要である。SynT 単層で形成されるヒト胎盤関門において、MDR1 および BCRP は頂端膜に局在することが報告されている一方、二層の SynT で形成されるげっ歯類胎盤関門における局在は明確ではない。本研究は、げっ歯類胎盤関門における MDR1 と BCRP の発現細胞とその細胞膜局在を明らかにすることを目的とした。マウス胎盤凍結切片における Mdr1b mRNA の局在を、Syncytin-A あるいは Syncytin-B との二重 in situ hybridization によって解析した。MDR1 および BCRP タンパクの細胞内局在

は、Connexin 26 あるいは glucose transporter 1 (GLUT1)との二重蛍光免疫染色によって解析した。解析の結果、マウス Mdr1b mRNA 由来のシグナルは、SynT 第一層(母体側層)マーカーである Syncytin-A のシグナルとは重ならず、第二層(胎児側層)マーカーである Syncytin-B とは大部分で重なった、そのため、mdr1b は SynT 第二層に発現することが示された。ラットおよびマウス胎盤 SynT における MDR1 および BCRP タンパクのシグナルは、第一層頂端膜および第二層基底膜に局在する GLUT1 による 2 本のシグナルの間に検出され、さらに二層の SynT を gap junction で結合する Connexin 26 シグナルの胎児側に沿って重なって検出された。そのため、MDR1 および BCRP タンパクは SynT 第二層において頂端膜に局在することが示された。以上の結果から、MDR1 および BCRP が母体血と直接接触するヒト胎盤 SynT とは異なり、げっ歯類においては、ABC トランスポーターによる胎児移行抑制を SynT の胎児側層が担うと考えられた。

### Ⅲ. ヒト・ラット胎盤刷子縁膜ベシクルへの MeAIB 取り込みに果たす各 system A サブタイプの寄与に関する研究

System A は Na<sup>+</sup>依存性な小型中性アミノ酸輸送を担う。さらに、system A で取り込まれたアミノ酸が交換輸送の排出側基質となることで、system L を介した大型中性アミノ酸の取り込みも促す。そのため、system A は中性アミノ酸の細胞内供給において中心的役割を果たしている。System A は sodium-coupled neutral amino acid transporter (SNAT) 1、2、および 4 の 3 サブタイプで構成される。いずれも胎盤関門の刷子縁膜に発現しているが、各サブタイプがどの程度取り込みに寄与しているか不明である。本研究ではヒトおよびラット胎盤関門刷子縁膜(microvillous membrane: MVM)への methylaminoisobutyric acid (MeAIB)取り込みにおける、system A サブタイプ別の寄与率評価を目的とした。ヒト満期胎盤および妊娠 19.5 日目ラット胎盤から MVM ベシクルを調製した。ベシクルへの [<sup>14</sup>C]MeAIB 取り込みに対し、system A 介在輸送全体を阻害する 20 mM MeAIB、SNAT2 選択的に阻害する 10 mM betaine、および SNAT4 選択的に阻害する 5 mM L-arginine の影響を評価した。解析の結果、ヒトおよびラット MVM ベシクルへの [<sup>14</sup>C]MeAIB 取り込みは、Na<sup>+</sup>非存在下で各々 59%および 73%減少した。本取り込みは 20 mM MeAIB でも同程度阻害されたため、MVM ベシクルへの Na<sup>+</sup>依存性 [<sup>14</sup>C]MeAIB 取り込み輸送は、ほぼ system A を介したものであると示唆された。ヒト MVM ベシクルへの [<sup>14</sup>C]MeAIB 取り込みは 5 mM L-arginine で 14%阻害された一方、10 mM betaine では減少しなかった。ラット MVM ベシクルでは、10 mM betaine で [<sup>14</sup>C]MeAIB 取り込みが 20%阻害された一方、5 mM L-arginine では減少しなかった。以上から、system A を介した MeAIB 輸送に SNAT1、2、および 4 が寄与する割合は、ヒト胎盤 MVM において各々 69%、1%、および 30%である一方、ラットでは各々 70%、30%、および 0%であった。Betaine と L-arginine を用いた system A のサブタイプ別機能評価の結果、胎盤 MVM における MeAIB 輸送には、ヒトおよびラット共に SNAT1 が主たる役割を果たすことが示唆された。

### Ⅵ. プラセボ効果の要因解析と臨床応用に関する研究：アロマテラピーとカウンセリングの併用効果

服薬カウンセリングで患者自身が薬理効果を理解することは、治療効果を増大させるが科学的立証研究は少ない。芳香療法の効果は直接の薬理効果では十分に説明できず、何らかの香りを介する心的制御効果も関与することが示唆されている。本研究は芳香療法の心的制御効果を利用し、心理的效果を変動させるカウンセリング効果を主観的・客観的指標を用いて検討することを目的とした。23 名の女性を対象に臨床試験を行った。bergamot oil・rosemary oil を用いて、カウンセリング併用効果を主観的

指標・客観的指標（脳血流量変化、唾液アミラーゼ濃度）で評価した。またレジリエンス（ストレス抵抗力）を用いてカウンセリングに対する効果の個人差について検証した。本研究は慶應義塾大学薬学部研究倫理審査（承認番号：140611-2）を受けて実施した。カウンセリング介入時、主観的指標では bergamot で疲労感の改善傾向、rosemary で集中力低下・眠気の改善傾向が観察されたことより、カウンセリング内容により期待される効果が示された。客観的指標の脳血流量は bergamot で 46 野の右脳側で有意な減少が観察された。rosemary で前頭前野の脳血流量が全体的に有意な減少が示された。2 種類の香りで前頭前野脳血流量の異なる変動が観察された。また、唾液アミラーゼ濃度測定結果から、香りはリラックス効果を引き出し、特に bergamot で著名なことがわかった。ストレス抵抗力の低い（レジリエンス評価の低い）群で、唾液アミラーゼ濃度が有意に変化した。カウンセリング介入で期待される効果を主観的・客観的に評価できた。その効果はレジリエンスによって異なる可能性があり、個体間変動要因を踏まえた適切な服薬カウンセリングの重要性が示された。

## Ⅶ. カフェインによるプラセボ効果とセロトニントランスポーター遺伝子多型との関連性

プラセボ効果の臨床応用には、発生、維持、消失における脳科学的アプローチからの要因解析が重要である。プラセボ効果の発現機構には認知と条件付けがあり、カフェインではプラセボ効果の発現が報告されている。そこで本研究は、カフェインのプラセボ効果を主観的指標と客観的指標で検討し、セロトニントランスポーター(5-HTT)遺伝子多型で個別化することを目的とした。被験者 35 名（脱落者 1 名）を対象に、無作為化二重盲検法で臨床試験を行なった。試験 1 日目にカフェイン、2 日目にプラセボ（乳糖）を服用した群を条件付け群、試験 1 日目、2 日目ともにプラセボを服用した群を非条件付け群とし、両群を比較した。評価には主観的指標（眠気度調査：SSS, VAS）と客観的指標（脳血流変化：NIRS 光トポグラフィー）を用いた。試験後にアンケート調査と遺伝子多型診断を行なった。（慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会、同ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会承認：承認番号 130926-1, G130926-1）。カフェインの条件付けによるプラセボ効果は、両群比較では主観的にも客観的にも示されなかった。条件付け群のプラセボ服用では、認知を司る部位での血流増加が観察された。非条件付け群で過去にカフェインによる眠気抑制効果の経験を持つ人は、経験を持たない人に比べ有意に眠気が改善した。5-HTT 遺伝子多型では、非条件付け群において S/S 型と S/L 型に比べ L/L 型で有意に眠気抑制効果と脳血流増加が観察された。プラセボ効果における認知活性化が NIRS で観察できる可能性と、過去に経験したカフェインの眠気抑制効果がプラセボ効果に影響する可能性が示された。5-HTT 遺伝子多型では L/L 型でプラセボ効果が発現しやすいことが示された。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

学生教育の方針として、IPDO（Input：学ぶ、Present：発表する、Discuss：討論する、Output：論文にする）の才能を開花させ、医療従事者・創薬研究・臨床開発研究者として活躍できる人材を育成することを目標としている。教室内研究ミーティングでは、隔週で全学生に対して実験結果報告と、それに対する学生からの質疑応答を課し、プレゼンテーション能力やディベート能力を涵養した。さらに、英語文献の抄読会や英語での研究成果報告会（年 2 回）も実施した。薬学科 6 年に対しては、アドバンスト実習参加枠を設定して参加を推奨することで医療従事者としての能力向上を図り、2 名が国内アドバンスト実習に参加した。その成果として、大学院生や学部生による研究成果を、研究業

績欄に示すように国際学会および国内学会での発表へと導くことが出来た。薬学専攻博士課程 2 年の野口幸希は第 9 回トランスポーター研究会年会における発表に対し、優秀発表賞を受賞した。野口幸希および薬科学専攻修士課程 1 年の稲垣舞は 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting における発表に対し、日本薬物動態学会 (JSSX) から travel grant を授与された。薬科学専攻修士課程 1 年の明石知也は日本薬学会第 135 年会における発表に対し、優秀発表賞を受賞した。

## II. 研究について

今年度の講座構成員は教授 1 名、准教授 1 名、専任講師 1 名、共同研究員 2 名、大学院博士課程 3 年 2 名、2 年 1 名、大学院修士課程 2 年 2 名、1 年 4 名、薬学科 6 年 8 名、5 年 8 名、薬科学科 4 年 5 名であった。以下の外部研究資金によって研究概要欄に示した研究成果を挙げ、研究業績欄中に示す英文原著論文にまとめ公表することができたほか、専任講師の西村は 5th Asia Pacific ISSX Meeting における発表に対し、Second Post-Doctoral Poster Presentation Award を受賞した。講座構成員が研究代表者として得た外部研究資金は、①科学研究費基盤研究(B)「ヒト胎盤透過速度プロファイルに基づく合理的な妊娠期食事設計戦略」、②科学研究費基盤研究(C)「プラセボ効果の解析と新規服薬カウンセリング療法への展開」、③科学研究費挑戦的萌芽研究「妊娠期食生活に応じたメチル基供与体の胎児移行機構制御とエピゲノム変動」、④科学研究費若手研究(B)「エズリンをシード遺伝子とする胎盤機能制御遺伝子ネットワーク解析」、⑤上原記念生命科学財団「エズリンを基軸とする胎児発育制御分子ネットワーク」、⑥鈴木謙三記念医科学応用研究財団「妊娠期高血圧に対する胎盤中性アミノ酸輸送系の適応による胎児保護機構」である。また、研究分担者として参画した外部研究資金は、⑦科学研究費基盤研究(C)「副作用マネジメントと毒性回避のための臨床薬物動態研究」、⑧科学技術振興機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発個別課題「幹細胞パッケージングを用いた臓器再生技術と新規移植医療の開発」、⑨私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「国民の健康の増進を目指した生物資源の活用基盤研究拠点の形成」、⑩私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「創薬ルネサンス：既承認薬の潜在能力を引き出す体内資源活用の研究基盤形成」である。さらに塾内研究資金として、⑪慶應義塾学事振興資金個人研究特 B「胎児成長を担うヒポタウリントランスポーター-SLC6A13 のインタラクトーム解析」(研究代表)、⑫慶應義塾大学次世代研究プロジェクト推進プログラムミニ COE 型「医工薬連携による微小循環を伴う三次元組織再生と医療応用への検討」(研究分担) の援助を受けた。

## 研究業績

### 原著論文 (英文)

1. Isawa M, Inoue S, Itoh H, Nishimura T, Tomi M, Shimada H, Saito H, Nakashima E. Influence of counseling intervention on the effectiveness of aromatherapy with bergamot oil in healthy women volunteers measured with a brain monitoring system. *J Jpn Cosmet soc* 38(2):81-86 (2014)
2. Tomi M, Miyata Y, Noguchi S, Nishimura T, Nakashima E. Role of protein kinase A in regulating steroid sulfate uptake for estrogen production in human placental choriocarcinoma cells. *Placenta* 35(8):658-660 (2014)
3. Nishimura T, Higuchi K, Sai Y, Sugita Y, Yoshida Y, Tomi M, Wada M, Wakayama T, Tamura A, Tsukita S, Soga T, Nakashima E. Fetal growth retardation and lack of hypotaurine in ezrin knockout mice. *PLoS*

One 9(8):e105423 (2014)

4. Isawa M, Shimizu A, Miyashita E, Itoh H, Nishimura T, Tomi M, Shimada H, Saito H, Nakashima E. Influence of counseling intervention on the effectiveness of a revitalizing medicinal product in healthy volunteers, using a brain monitoring system. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 40(10):558-566 (2014)

#### 国際学会発表

1. Nishimura T, Tomi M, Nakashima E. Hypotaurine transporter contributes to cytoprotection in placental trophoblasts from oxidative stress. 5th Asia Pacific ISSX Meeting Tianjin, China (2014/5)
2. Tomi M, Eguchi H, Nishimura T, Maruyama T, Nakashima E. Uptake mechanism of an estriol precursor, 16 $\alpha$ -hydroxy dehydroepiandrosterone sulfate (16 $\alpha$ -OH DHEAS), at the basal plasma membrane of human term placenta. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2014 Paris, France p70 (2014/9)
3. Tomi M, Eguchi H, Nishimura T, Maruyama T, Nakashima E. Characterization of 16 $\alpha$ -hydroxy dehydroepiandrosterone sulfate transport in human placental basal plasma membrane vesicles. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting San Francisco, USA p268 (2014/10)
4. Yoshida Y, Nishimura T, Higuchi K, Tomi M, Nakashima E. Characterization of hypotaurine transport by Slc6a GABA/taurine transporters. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting San Francisco, USA p296(2014/10)
5. Nishimura T, Araki H, Takaki Y, Tomi M, Nakashima E. Distribution of hypotaurine transporter, Slc6a13, in placental trophoblasts during mid to late pregnancy. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting San Francisco, USA p297 (2014/10)
6. Akashi T, Nishimura T, Takaki Y, Tomi M, Nakashima E. Localization of MDR1 and BCRP in syncytiotrophoblast layers of rodent placenta. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting San Francisco, USA p302 (2014/10)
7. Inagaki M, Nishimura T, Nakanishi T, Akanuma S, Tachikawa M, Tamai I, Hosoya K, Tomi M, Nakashima E. Localization of transporter and enzymes regulating prostaglandin E2 level in mouse placenta. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting San Francisco, USA p302 (2014/10)
8. Takahashi Y, Nishimura T, Suda S, Tomi M, Nakashima E. Respective contribution system A subtypes to neutral amino acid transport at the placental microvillous membrane. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting San Francisco, USA p304 (2014/10)
9. Noguchi S, Nishimura T, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. OAT4-mediated transport of olmesartan at the basal plasma membrane of the human placental barrier. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX meeting San Francisco, USA p311 (2014/10)

#### 国内学会発表

1. 明石知也、西村友宏、高木良也、登美斉俊、中島恵美. げっ歯類胎盤関門における Mdr1 および Bcrp の局在解析. 日本薬剤学会第 29 年会 大宮, 要旨集 p161 (2014/5)
2. 高橋優、西村友宏、須田沙耶加、登美斉俊、中島恵美. 胎盤刷子縁膜中性アミノ酸輸送における System A サブタイプ別寄与率の評価. 日本薬剤学会第 29 年会 大宮, 要旨集 p162 (2014/5)
3. 西村友宏、荒木光、小島和晃、登美斉俊、中島恵美. ヒポタウリントランスポーターSlc6a13 の胎盤にお

- ける発現と細胞保護作用. 日本薬学会第 29 年会 大宮, 要旨集 p228 (2014/5)
4. 登美斉俊、江口拡美、丸山哲夫、西村友宏、中島恵美. ヒト胎盤基底細胞膜における OAT4 を介した  $16\alpha$ -OH DHEAS 輸送. 日本薬学会第 29 年会 大宮, 要旨集 p160 (2014/5)
  5. 西村友宏、小島和晃、高木良也、荒木光、登美斉俊、中島恵美. Slc6a13 の胎盤における発現分布とヒポタウリン取込み輸送による酸化ストレスからの細胞保護. 第 9 回トランスポーター研究会年会 名古屋, 要旨集 p47 (2014/6)
  6. 野口幸希、登美斉俊、西村友宏、中島恵美. 有機アニオントランスポーター OAT4 による olmesartan 輸送. 第 9 回トランスポーター研究会年会 名古屋, 要旨集 p41 (2014/6)
  7. 登美斉俊、江口拡美、丸山哲夫、西村友宏、中島恵美. ヒト妊娠期エストロール合成における胎盤基底細胞膜 OAT4 の関与. 第 9 回トランスポーター研究会年会 名古屋, 要旨集 p42 (2014/6)
  8. 稲垣舞、西村友宏、中西猛夫、赤沼伸乙、立川正憲、玉井郁巳、細谷健一、登美斉俊、中島恵美. Prostaglandin E2 動態制御分子群のマウス胎盤における発現分布. 医療薬学フォーラム 2014 / 第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 東京, 要旨集 p243 (2014/6)
  9. 国府里紗子、成瀬千明、井上志保、井澤美苗、西村友宏、登美斉俊、中島恵美. 薬理効果に及ぼす心理的要因の解析: カウンセリング介入によるアロマセラピー効果の変動. 医療薬学フォーラム 2014 / 第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 東京, 要旨集 p243 (2014/6)
  10. 野口幸希、登美斉俊、西村友宏、中島恵美. 有機アニオントランスポーター OAT4 を介した olmesartan 輸送機構の解析. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会 東京, 要旨集 p216 (2014/7)
  11. 藤林彩里、野口幸希、西村友宏、登美斉俊、中島恵美. Tetracycline 誘導性 OAT4 発現細胞を用いた Olmesartan 取り込み輸送解析. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 町田, 要旨集 p271 (2014/10)
  12. 小澤夏美、西村友宏、登美斉俊、中島恵美. 胎盤トロフォブラストにおける浸透圧誘導性 SNAT2 の発現誘導機構. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 町田, 要旨集 p272 (2014/10)
  13. 成瀬千明、国府里紗子、田代亮太、伊藤博之、井澤美苗、西村友宏、登美斉俊、中島恵美. カフェインを用いたプラセボ効果の臨床研究. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 町田, 要旨集 p272 (2014/10)
  14. 明石知也、高木良也、西村友宏、登美斉俊、中島恵美. げっ歯類胎盤 syncytiotrophoblast 第二層頂端膜における Mdr1 及び Bcrp の局在. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 要旨集 p121 (2015/3)
  15. 小澤英輝、西村友宏、登美斉俊、中島恵美. 胎盤 syncytiotrophoblast からの serotonin 排出輸送機構の解析. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 要旨集 p121 (2015/3)
  16. 国府里紗子、成瀬千明、井澤美苗、伊藤博之、西村友宏、登美斉俊、中島恵美. 芳香療法におけるカウンセリング併用効果. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 要旨集 p208 (2015/3)
  17. 成瀬千明、国府里紗子、井澤美苗、伊藤博之、西村友宏、登美斉俊、中島恵美. カフェインによるプラセボ効果とセロニントランスポーター遺伝子多型との関連性. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 要旨集 p208 (2015/3)

#### 国内学会招待講演

1. 中島恵美. 薬剤学における国際性教育の要素. 日本薬学会第 29 年会 大宮, 要旨集 p67 (2014/5)
2. 登美斉俊. 薬物胎児移行支配要因としての胎盤トランスポーター. 医療薬学フォーラム 2014 / 第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 東京, 要旨集 p155 (2014/6)
3. 登美斉俊、西村友宏、中島恵美. 薬物の胎児移行における胎盤トランスポーターのインパクト. 第 30 回

日本 DDS 学会学術集会 東京, 要旨集 p128 (2014/7)

4. 登美斉俊、西村友宏、中島恵美. ヒト胎盤関門トランスポーターによる胎児防御機構と薬物輸送制御日本薬学会第 135 年会 神戸, 要旨集 p57 (2015/3)

#### 解説・雑誌記事等

1. 中島恵美. 帯状疱疹・口唇ヘルペスとセルフケア. なごやか 25.9 (2014)
2. 中島恵美. 夏バテとセルフケア. なごやか 26.9 (2014)
3. 中島恵美. 肝斑とセルフケア. なごやか 27.9 (2014)
4. 中島恵美. むくみとセルフケア. なごやか 28.9 (2014)
5. 中島恵美. 突発性難聴とセルフケア. なごやか 29.9 (2015)
6. 中島恵美. アレルギー性鼻炎とセルフケア. なごやか 30.9 (2015)

#### 著書・訳書

1. 中島恵美監修. 自分の体を守る薬は、上手に選んで、賢く使おう！ 東京都農林漁業団体健康保険組合 (2014)
2. 中島恵美. セルフメディケーションハンドブック 2014. 日本 OTC 医薬品連合会 (2014)
3. 中島恵美. わかりやすいセルフメディケーションと OTC 医薬品の使い方 改訂 2 版. ネオメディカル 厚木:1-325 (2015)
4. 中島恵美. 薬の生体内運命 改訂 6 版. ネオメディカル 厚木:154-159, 163-166 (2015/3)
5. 登美斉俊, 西村友宏. 血液胎盤関門. 薬剤学実験法必携マニュアル - Pharmaceutical Scientist のために (日本薬剤学会出版委員会編). 南江堂 東京:138-145 (2014).

## 基礎教育講座

教授：江原吉博

教授：池田年穂

教授：菅田節朗

准教授：植村良太郎

准教授（有期）：Patrick J. Foster

専任講師（有期）：井上賀絵

### 担当授業概要

江原吉博：科学英語 IA（1単位：必：ユニット責任者）、科学英語 IB（1単位：必：ユニット責任者）、  
第2外国語（2単位：選必：ユニット責任者）、A(1)生命の大切さを知るために I（4単位：  
必：コース責任者）、科学英語 IIC（1単位：必：ユニット責任者）

池田年穂：英語 I（1単位：必：ユニット責任者）

菅田節朗：F(3)基礎物理（1単位：選必：ユニット責任者）、基礎物理演習（1単位：自由：ユニット責任者）、  
物理学演習（1単位：自由：ユニット責任者）、C1(3)（3コマ：必）、C1(4)（0.5単位：  
必：ユニット責任者）、薬学実習ⅡA（4日：必）、総合薬学演習Ⅱ(1コマ：選択)

植村良太郎：英語 I（1単位：必：ユニット責任者）、科学英語 I B（1単位：必：ユニット責任者）、  
英語 I I（1単位：必：ユニット責任者）、科学英語 I I B（1単位：必：ユニット責任者）、  
A(1)生命の大切さを知るために I（4単位：必：チューター）、薬科学概論 A（1単位：必：  
チューター）

Patrick J. Foster：科学英語 I A（1単位：必：ユニット責任者）科学英語 I B（1単位：必：ユニ  
ット責任者）、科学英語 IIA（1単位：必修）、薬学英語 D（1単位：選必）、医療薬学英語 C  
（1単位：選必）、Science Lectures in English（1単位：必）Introduction to Overseas  
Clinical Rotation（1.5単位：選）、Medical-Pharmacological Lectures in English（大  
学院 1単位：選）

井上賀絵：F(6)基礎微分積分学 A（1単位：必：ユニット責任者）、F(6)基礎微分積分学 B（1単位：必：  
ユニット責任者）、F(6)基礎統計（1単位：必：ユニット責任者）、数学演習（1単位：自由：  
ユニット責任者）、A(1)生命の大切さを知るために I（4単位：必：チューター）

### 研究概要

江原吉博：演劇評論（劇評、評論、演劇書評を東京新聞、演劇専門誌「テアトロ」「悲劇喜劇」等に連  
載・執筆した）。また、日本保健医療福祉連携教育学会の理事として、医療系学部の連携教育  
実践に努めた。

池田年穂：移民や難民など人の流れに関心をもって継続的に研究を進めた。特に日系移民の歴史と文  
学には常に注意を払っている。また、翻訳にも力を入れ、平成26年度には、ウクライナ情  
勢を知る上でも恰好の評伝『赤い大公—ハプスブルク家と東欧の20世紀』（ティモシー・  
スナイダー著）、ホロコーストを扱ったヒストリカル・フィクション『ホロコーストを逃  
れて—ウクライナのレジスタンス』（ジェニー・ウィテリック著）を翻訳、刊行した。

菅田節朗：「変化と平衡の数理モデル」という一貫したテーマの一部として、最近は入学試験における歩留率を研究している。今まで、歩留率モデルの提案とそのモデルに基づく歩留率の予測および歩留率の性質の解明を行ってきたが、引き続きその応用について検討している。

植村良太郎：社会学的観点からの社会心理、特に、自己概念、社会意識、心理的ウェルビーイングについての研究を行なっている。

フォスター J. パトリック：Medical Science Communication – The Use of Common Languages (Quantitative & Qualitative) in Tandem.

井上賀絵：不変測度を持つ変換のエルゴード理論的性質を主に研究している。現在は piecewise rotation と interval exchange map との関係について特に注目し、castle や zippered rectangles との関連も含めてより自然な対応の構築を試みている。

## 自己点検評価

基礎教育講座の教員は、原則的に日吉キャンパスでの講義・演習を受け持ち、2年生以上の教育は芝共立キャンパスに出講して行うかたちをとっている。

上記専任スタッフ3名は英語、科学英語などの語学科目、基礎微分積分学、基礎統計など、薬学習得上基礎となる科目を中心に講義・演習を行った。

また優れた薬剤師養成のために、人間性の理解と倫理観の涵養をはかり、患者とのコミュニケーション能力の向上をはかることを目的として、9年前から薬学科(6年制)学生用に導入されたSGL(小グループ学習)、「生命の大切さを知るためにⅠ～Ⅲ」は、1年生向けについても施設設備の関係上芝共立キャンパスで行っており、2名(植村、井上)がファシリテータとして参加した。

薬学部は日吉で必修の専門科目を多く開講しているため、選択可能な「人と文化」(共通科目)の選択幅は狭く、体育実技が必修として加わったこともあり、この点は今後も改善を要することのひとつである。

## 研究業績

### 国内学会発表

1. 阿部芳廣, 鈴木岳之, 永井総子, 権田良子, 植村良太郎, 井上賀絵, 石川さと子, 横田恵理子. 4年制薬学生の”科学的に考える力”の醸成—グループ討議によるアプローチ. 第135回日本薬学会大会, 神戸(2015/03).

### 著書・訳書

1. ティモシー・スナイダー著、池田年穂訳『赤い大公—ハプスブルク家と東欧の20世紀』 512pp. 慶應義塾大学出版会 2014/04/23
2. ジェニー・ウイテリック著、池田年穂訳『ホロコーストを逃れて ウクライナのレジスタンス』 219pp. 水声社 2014/06/01

## RI・分析室

教授：望月 眞弓（兼任）

専任講師：森田 裕子

### 担当授業概要

#### 学部1年

##### C1 物質の物理的性質 (1)物質の構造 [春学期 (1単位・必修)]

物質を構成する基本単位である原子および分子の性質を理解するために、原子構造、化学結合の成り立ちと分子構造、および分子の物理的性質に関する知識を修得する。分子間相互作用、原子核の壊変、電離放射線の種類と物質との相互作用、代表的な核種の物理的性質、核反応と放射平衡、電離放射線の測定を担当した。

##### A(1) 生命の大切さを知るために [通年 (4単位・薬学科必修)]

生命の尊さを認識し、相手の心理、立場を理解して、信頼関係を確立できる薬剤師となるために、必要な基本的知識、技能、態度を習得する。必要な情報、意思の伝達を行うことができ、グループの意見を整理して効果的に発表できるようにするために、プレゼンテーションの基本的知識、技能、態度を習得する。

#### 学部3年

##### C12 環境 (1)化学物質の生体への影響 A [秋学期 (1単位・薬学科必修)]

##### 毒性物質の化学 A [秋学期 (1単位・薬科学科選択)]

有害な化学物質などの生体への影響を回避できるようになるために、化学物質の毒性などに関する基本的知識を習得する。電離放射線の生体への影響と非電離放射線の生体への影響を担当した。

##### 薬学実習ⅢE(物理薬剤・製剤・TDM) [秋学期 (1単位・必修)]

薬物と製剤材料の性質を理解し、応用するために、それらの物性に関する基本的知識、および取扱いに関する基本的技能を修得する。また、日本薬局方の製剤に関連する代表的な試験法を実施し、品質管理への適用について学ぶ。物理薬剤・製剤（製剤試験法、製剤の物性測定）を担当した。

#### 学部4年

##### C12 環境 (2)生活環境と健康 [春学期 (1単位・薬学科必修)]

##### 環境科学 [春学期 (1単位・薬科学科選択)]

生態系や生活環境を保全、維持するために、それらに影響を及ぼす自然現象、人為的活動を理解し、環境汚染物質などの成因、人体への影響、汚染防止、汚染除去などに関する基本的知識を修得する。

##### C18 社会と薬学(1)薬事関係法規 [春学期 (1.5単位・薬学科必修・薬科学科自由)]

薬事関係法規は、本来薬学を学ぶ上で一番根底にあり、薬学専門知識を社会で応用する場合に一つの接点をなすものであることを理解する。薬の管理者としての薬剤師に必要な事項について主に解説する。放射性医薬品基準および制度、品質管理に関する試験法を担当した。

##### D1 病院・薬局に行く前に B [通年 (3単位・薬学科必修)]

卒業後、医療に参画できるようになるために、病院実務実習・薬局実務実習に先立って、大学内で調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を修得する。代表的な放射性医薬品の種類、用途、管理と取扱い（投薬、廃棄等）を担当した。

#### 実務実習事前学習 [秋学期 (5 単位・薬学科必修) ]

卒業後、医療に参画できるようになるために、病院実務実習・薬局実務実習に先立って、大学内で調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を修得する。調剤と服薬指導の一部を担当した。

#### 臨床物理薬剤・製剤学 [春学期 (1 単位・薬学科選択) ]

患者や高齢者に対する QOL の改善を目的とした口腔内崩壊錠などの新しい製剤の開発や遺伝子製剤・キット化製剤など新しい形態の医薬品製剤が導入されている。臨床での医薬品のリスクマネジメントの上でも物理化学的要因に基づく薬物の分解、析出、吸着等の不安定化現象を事前に予測して適切に対処する必要がある。基礎薬学を十分に習得し、それを基盤として医療現場や製薬企業など幅広い分野で活躍するために、現在臨床で使用されている医薬品製剤の取扱いや新しい製剤についての知識を習得する。治療で使用される  $^{131}\text{I}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$  標識医薬品の取扱いや標識調製について説明できる。

### 学部 6 年

#### 薬学英語演習 T [通年 (2 単位・薬学科必修) ]

環境や衛生、医療関連の科学英文を読み、主題を把握し内容を正確に説明できる。英語表現による専門用語を説明できる。

#### 総合薬学演習 II [通年 (3 単位・薬学科必修) ]

これまでに学んだ講義内容を復習し、5 年次の実務実習で学んだ内容と共にふりかえって、薬学の知識を統合化して問題解決に資する知識に高める。薬学部として開講する総合的な科目として位置づけ、薬剤師となったときに重要な知識に重点を置くだけでなく、実務実習や卒業研究期間の間に変更された重要な内容についても取り上げる。環境科学と電離放射線を担当した。

### 大学院

#### 高度研究機器特別演習 [春学期 (1 単位・必修) ]

創薬研究に欠かすことのできない最先端の分析機器について理解し、その操作法を習得する。さらに RI 施設の概要と放射性物質の取扱い方を身につける。研究活動において欠かせない IT 活用と効果的な情報収集について、さらにコンピュータを使った分子モデルとの相互作用解析について学ぶ。RI 施設の概要、放射性物質の取扱いと測定機器 (FLA・LSC) の理解と操作法を担当した。

### 研究概要

○生体内放射性セシウムの除去剤としてのキレート化合物 Ca-EDTA に対して、pH や共存する金属イオン等の影響を調べ、その有効性の評価を行った。緩衝液中で放射性セシウム(約 1 kBq)とともに、1~24 時間振盪させた後、ペーパークロマトで展開、イメージングプレートで分布を数値化し吸着率を求めたところ、pH6.8 緩衝液中で吸着率は 99%を示した。また、カリウムイオン存在下では 20 mEq/L で吸着率は 71%、鉛イオン存在下では 40 mEq/L で 74%に低下した。共存する陽イオンにより、吸着

能は影響を受けるが、生体内の<sup>137</sup>Csを除去できる可能性があり、緊急時における治療の選択肢の増加が期待される。

○乾燥果実は、加工度が低く食品の感覚で手軽に食べられる一方で、乾燥品であるため放射性物質の濃縮による影響が懸念される。2011年3月の震災前後に購入した乾燥果実加工品に含まれる放射性核種(<sup>134</sup>Cs,<sup>137</sup>Cs,<sup>90</sup>Sr)の濃度を測定し、震災前後での比較を行った。また土壌中の放射性セシウム(<sup>134</sup>Cs,<sup>137</sup>Cs)の測定から、深度分布と経時変化を調査した。試料を灰化し、Ge半導体検出器を用いてγ線放出核種(<sup>134</sup>Cs,<sup>137</sup>Cs)の濃度を測定した。その後、シュウ酸塩法によりSrを抽出し、放射平衡後に生じた<sup>90</sup>Yを分離して、液体シンチレーション検出器で改良積分計数法を用いて測定し、<sup>90</sup>Sr濃度を算出した。全20試料中で、<sup>134</sup>Csは検出されず、<sup>137</sup>Csは3試料から検出された。また<sup>90</sup>Srは3試料から検出された。預託実効線量は<sup>137</sup>Csで最大 $3.3 \times 10^{-4}$  mSv/年、<sup>90</sup>Srが最大 $9.0 \times 10^{-3}$  mSv/年でありこれらの値は全て基準値よりも十分低い値であり、過剰摂取しても安全であると判断される。土壌試料については全ての時期で、表層から5 cm内に放射性セシウムの90%以上が検出された。また、震災から3年経過した段階であるが、放射性セシウムの環境半減期を計算したところ1.90~2.11年となった。

## 自己点検・評価

研究室の構成員は、教授(兼任)1名と講師1名であり、卒論生4名が配属されている。学部教育における講義は、統合型カリキュラムに沿って、特に放射化学に関連した薬学の基礎の領域から臨床応用の領域、そして今年度から環境関連の講義も担当している。これらの講義は他の教員や外部講師と分担して行っているため、定められた時間内に学生たちが理解を深められるよう、重要な事項をまとめたわかりやすい講義資料を作成し、短時間で十分な効果が得られるよう工夫している。卒業研究の学生の指導では、報告会や交代で英語文献紹介を毎週行っている。6年生はそれぞれの研究成果を学会で発表することができた。研究については、環境放射能に関連した研究を継続している。新たな研究領域へも幅を広げていけるようにしたいと考えている。研究成果については第58回日本薬学会関東支部会で報告を行った。環境放射能関連の研究については、今後は国内の状況に対しても重要な検討課題となる可能性があるため一層の推進を図る。

薬学部におけるRIの使用に関連した監督・管理・サポート業務も担当している。薬学部RI施設は、研究で使用する教員と学生等合わせて今年度は約100名が従事者登録し、共同実験施設として使用されている。薬学部放射線取扱主任者として障害発生の防止に関する指導、監督の職務を、また安全管理責任者として放射線管理に関する業務を遂行してきた。法令に基づく届出、報告、記帳、記録の監査・管理、教育訓練の立案と実施およびRIの受入れから廃棄物の保管にいたる幅広い業務を、安全確保を心がけて役割を果たしてきた。放射線取扱主任者の職務と安全管理責任者の業務を兼務して行っているが、施設運営は放射線安全委員会(教員6名で構成)の審議を中心に、従事者の健康診断に関する計画は保健管理センタとデータを共有し、また、法定記録の作成と書類整理の一部はアルバイトのサポートを得る等で、よりよい体制を目指している。11月に、原子力規制庁による立入検査が行われたが、重大な指摘事項もなく終了した。

## 研究業績

### 国内学会発表

1. 岡田英実子、森田裕子. キレート化合物による放射性セシウム除去能の検討. 第58回日本薬学会関

東支部大会 東京, 講演要旨集 p219 (2014/10)

2. 廣田吉朗, 森田裕子. 乾燥果実加工品に含まれる環境放射能の定量. 第 58 回日本薬学会関東支部大会 東京, 講演要旨集 p212 (2014/10)

## 薬学教育研究センター

教 授：阿部 芳廣  
准 教 授：鈴木 岳之  
専任講師：永井 総子  
専任講師：石川 さと子  
専任講師：横田 恵理子  
助 教：権田 良子

### 担当授業概要

#### 学部1年

A(1)生命の大切さを知るためにI プレゼンテーション、薬学生のための情報科学、コミュニケーション／ヒューマニズム [通年(4単位・薬学科必修)、鈴木、永井、横田(コミュニケーション／ヒューマニズム ユニット責任者)、石川(プレゼンテーション、薬学生のための情報科学 ユニット責任者)、権田]

この授業は、少人数グループによる学習方法を基本として生命の尊さを認識し、相手の心理、立場を理解して、信頼関係を確立できる薬剤師となることを目指した薬学科の必修科目である。

春学期のプレゼンテーションおよび薬学生のための情報科学は、両科目の関連性を持たせ、石川がユニット責任者として各科目12回(2分割)の講義を行った。プレゼンテーションの講義では、相手を意識して、必要な事柄を分かりやすく伝えるスキルを伝達することを目指す一方で、薬学生のための情報科学では、自分が必要とする情報を的確に収集し、信憑性を判断することの重要性を伝え、また情報倫理、セキュリティについても繰り返し意識するような授業構成としている。

コミュニケーション／ヒューマニズム(秋学期)では、横田がユニット責任者として講義、演習の中心となっている。1年次は、生命倫理に関する様々な問題を日常的な身近な問題としてとらえ、SGDを行う事により他者の考えを認めながら、個々の考えを発展あるいは深めるようすすめている。医療現場の現状について知るために特別講義を設定し、また公開されている「患者の語り」(乳がん、認知症)、「患者家族の語り」(認知症)を聞くことで、患者や家族がどのような思いや考えを抱いているのかについて考えるきっかけとした。コミュニケーション演習では、薬局店頭での薬の受け渡し場面を設定し、どのような問いかけをすれば相手の状況や気持ちを汲み取れるのか、またわかりやすい伝え方はどのようにすればいいか、などロールプレイングを繰り返し、互いに気づいたことを話し合った。年間を通して、センターの各教員がチューターとして参加し、講義担当を除いたチューター担当回数は、鈴木3回(5コマ)、永井9回(14コマ)、横田15回(23コマ)、石川5回(8コマ)、権田6回(12コマ)である。

薬科学概論A [春学期(1単位・必修)、阿部2回、鈴木1回、永井2回、横田2回、石川3回、権田2回]

薬科学科学生に対して、金澤教授を中心にオムニバス形式で行う授業の一部として、研究の倫理、科学的根拠について考える目的で、同日に2コマ通してグループワークを行った。グループワークのテーマ、内容については、事前に薬学教育研究センターで検討し、当日の講義、解説は阿部、横田、石川が担当し、

グループワークのファシリテーターを阿部、永井、横田、石川、権田および基礎教育講座の植村准教授、井上講師で担当した。

この他に鈴木は、本学で行われている研究内容(神経疾患および、バイオ産業のビジネス論について)をベースとして最新の研究の現状を感じ、今後に対するモチベーションを上げるようにするための講義を行った。また、石川は「核酸の化学」をテーマとして、核酸の構造と機能、突然変異と疾患との関連、創薬との関連について解説し、1年次の基礎科目の理解から研究までのつながりを意識させる講義を行った。

#### **薬科学概論 B** [秋学期 (1 単位・必修)、石川 2 回]

春学期に引き続き開講される授業の一部として、蛭田助教のサポートのもとで情報学入門をテーマとして MMPC 室での演習を 2 回行った。テーマは、PC を使った効果的な研究成果のまとめかた、薬学研究に必要な情報収集についてとした。

#### **B(2)早期体験学習 (大学内研究室)** [春学期(1 単位・必修)、阿部・権田 2 回]

“考える”をテーマに問題解決型の 2 つの実験を行った。1 回目は 4 名ずつの小グループに分かれ、「溶液の中に含まれる化合物を実験的に突き止めるには、どうすればよいか」というテーマで意見を出し合ってもらい、それぞれのグループごとに実験プロトコルを作成し、それに従って実験を行って結果を発表、比較した。2 回目は、「3 階から生卵を落としても割れないような容器を考案する」というテーマで、ボール紙 2 枚を使って各自工夫して容器を作ってきてもらい、検証した。

#### **C1(1)物質の構造** [春学期(1 単位・必修)、阿部(ユニット責任者)7 回]

物理系薬学の基礎となる量子化学の内容のうち、原子軌道、分子軌道について概説した。電子と光の相互作用、不確定性原理、水素原子の電子の軌道とエネルギー、シュレディンガー方程式の意味と原子軌道、その空間的な形、水素型原子モデルに基づいた各元素の原子軌道、LCAO-MO 法による分子軌道の考え方などが主な内容である。

#### **C9(1)生命をミクロで理解する 細胞を構成する分子** [秋学期 (1 単位・必修)、横田 5 回]

石井准教授が行う講義 (11 回) のうち、糖質の構造・性質・役割、ビタミンの構造・性質・役割に関する部分を 5 回担当した。

#### **F(4)基礎化学** [春学期 (1 単位・選択必修)、阿部(ユニット責任者)4 回、石川 7 回]

ガイダンス授業も含めて 11 回のうち 4 回を阿部が、7 回を石川が担当した。阿部の講義内容は、化学平衡、酸塩基平衡、石川は原子の構造、電子配置、分子間相互作用、化学結合などについて担当し、高校化学と C1(1)、C4(1)のつなぎとなるような基本的事項を取り扱った。

#### **F(5)基礎生物** [春学期 (1 単位・選択必修)、横田 (ユニット責任者) 11 回]

生物に興味を持ち、生命とは何かを理解することをめざして開講された講義である。高校で生物学をほとんど履修してこなかった学生を対象とし、以降の生物系専門科目履修に必要な基礎的事項の修得を目的とする。生物の基本構造、細胞の増殖と細胞周期、染色体と遺伝子、DNA の複製、転写、遺伝子発現、エネルギーと代謝酵素、環境応答と恒常性についての講義を行った。

#### **薬学基礎研究のための情報リテラシー** [秋学期 (1 単位・薬科学科自由)、石川 (ユニット責任者) 12 回]

薬科学科の学生にとって必須となる基本的な情報リテラシーを教授することを目的として開講している。内容は、情報倫理とセキュリティ、報告書作成、化学構造式描画、情報検索と情報の吟味、研究成果の公開などであり、薬学科とは異なり、研究活動ですぐに役立つような情報をできるだけ伝えるように意識して実施した。

## 学部 2 年

**A(2)生命の大切さを知るためにⅡ－生命倫理** [春学期(1 単位・薬学科必修、薬科学科自由)、永井(ユニット責任者)4 回]

医療における基本的倫理を理解し、守秘義務、インフォームド・コンセント、医療者・患者関係他についての知識および倫理的問題について考える講義である。講師に文学部教授をお願いしているが、講義進行さらに倫理系カリキュラム委員会主導で成績管理を行っているため、毎回講義のサポートを行っている。グループワークではチューターとして 4 回(8 コマ)担当した。

**C4(4)化学物質の構造決定** [秋学期(1 単位・必修)、阿部(ユニット責任者)10 回]

化学物質の構造決定に用いられる、赤外線吸収スペクトル測定法、NMR 測定法、質量分析法、X 線回折法、ならびに MRI イメージングの原理についても概説した。大江准教授と分担した。

**C8(3)生理学** [通年(2 単位・必修)、鈴木(ユニット責任者)22 回]

生命活動を行うための「正常な」生理機能を理解し、疾患をその「異常」としてとらえ、薬物治療をはじめとする各種治療の原理を理解することを目標とする。本講義において学生は、薬学部における生物系教科の重要性を改めて認識したと思われる。本講義の学生評価は 4.5 程度と高いものである。

**C9(5)生理活性分子とシグナル分子** [秋学期(1 単位・必修)、鈴木(ユニット責任者)12 回]

生体内の個々の細胞の活動が統合的な生命活動をもたらすためには細胞間の情報伝達が非常に重要である。本講義では、細胞間情報伝達という現象を生化学的・生理学的に理解することを目的として講義を行った。

**薬学実習ⅡA(化学・物理)** [春学期(2 単位・必修)、阿部(ユニット責任者)、永井、横田、権田]

実験の基礎となる、秤量、溶液の調製、薄層クロマトグラフィーによる分離分析、分光、酵素を用いる反応については、他講座の多くのスタッフの協力を得て実施した。

なお、本実習は薬学部に入学期後、初めての实習であるため、実験の基本事項および基本操作について「学生がわかる実習」になるように、2分割として実習前後の講義とフィードバックを行い、個人実習になるように、丁寧に行っている。

**薬学実習ⅡB(生物)** [春学期(2 単位・必修)、鈴木]

生理学領域および基礎薬理学領域の実習(in vitro 実験系を用いた実習)を行い、基本的な生理現象を自らの実験により理解する。

**薬学実習ⅡC(有機系)** [秋学期(5 単位・必修)、石川、権田]

石川は、有機薬化学講座が主体となつて行う有機化学実習(11 回)を分担して担当し、基本的な有機化学実験の手技についての指導、および有機定性分析に関する講義を行った。事前の実習書作成時は、実習が円滑に進行し、学生が効果的に学ぶことができるという視点でのアドバイスを行っている。

権田は、有機化学実習(11 回)、医薬品化学実習(11 回)をサポートした。

阿部は、医薬品のスペクトルによる構造解析の演習 4 回を担当した。

## 学部 3 年

**薬学英语 D** [春学期(1 単位・選択必修)、阿部(ユニット責任者)12 回]

Native の教員と協力して、医療に関わる英語によるプレゼンテーション、コミュニケーションの授業を行った。学生のパワーポイントのチェック、出欠・成績の管理、テキストの準備などは、薬学英语 C、D ともに阿部が行っ

た。

#### 医療薬学英語 D [秋学期(1 単位・選択必修)、阿部(ユニット責任者)12 回]

Native の教員と協力して、薬物治療に関わる英語によるプレゼンテーションの授業を行った。学生の発表用パワーポイント・スライドのチェック、出欠・成績の管理、テキスト、試験問題の準備などは、医療薬学英語 C、D ともに阿部が行った。

#### A(3)生命の大切さを知るためにⅢ－患者から学ぶ [春学期(1 単位・薬学科必修、薬科学科自由)、石川・横田・権田 1 回]

福島教授がユニット責任者として行っている授業であり、薬害被害者、患者からの声を聞き、医療人としての使命感を醸成することを目的としている。授業の最終段階として、薬剤師のための職業倫理に関するグループディスカッションを行っており、その際のファシリテーターの一員として、横田、石川、権田が担当した。

#### C10(2)生体防御 免疫系の破綻・免疫系の応用 [秋学期(1 単位・必修)、横田 1 回]

服部教授がユニット責任者としてコーディネートされている講義(12 回)のうち、予防接種とワクチンの分野を 1 回担当した。

#### C11(2)社会・集団と健康 [秋学期(1 単位・必修)、永井(ユニット責任者)8 回]

田村教授と分担し、全 12 回のうち(2)社会・集団と健康の 8 回を担当した。社会における集団の健康と疾病の現状とその影響要因を把握するために、保健統計では基礎的知識と現状について日本の抱える問題を先進国の取り組みを紹介しながら、さらに疫学では基本的知識とその応用について講義を行った。

#### C11(3)疾病の予防 [秋学期(0.5 単位・必修)、永井(ユニット責任者)4 回]

公衆衛生の向上に貢献するための国民の健康を確保する薬事衛生に関与する基本事項として、感染症、職業病等の現状とその予防に関する基礎知識の修得を目的とし、さらに最新の現状の紹介も加えて講義を行った。

#### 薬学実習ⅢA(微生物系) [春学期(2 単位・必修)、権田 12 回]

化学療法学講座が主体となって行う実習(12 回)をサポートした。

#### 薬学実習ⅢB(生化学) [春学期(2 単位・必修)、横田]

生化学に関する実習を分担した。主に項目「免疫電気泳動法」と「ELISA」を担当し、抗原抗体反応を用いた分析法の手技を指導した。

#### 薬学実習ⅢC(衛生化学・公衆衛生学) [春学期(2 単位・必修)、阿部 3 回、永井 11 回]

衛生試験法にある食品添加物の分析に従い、酸化防止剤の高速液体クロマトグラフィーによる分離・定量を行った。(阿部)「水質汚濁の試験」「毒物の定性試験」、その他実習項目全般について実験の手技・手法について指導した。(永井)

#### 薬学実習ⅢD(薬理学) [秋学期(2 単位・必修)、永井 4 回、横田 4 回]

薬理学に関する実習を分担した。永井は項目「腸管に作用する薬物」を、横田は項目「麻酔薬」と「鎮痛薬」を担当し、薬理学実験、動物実験の基本的な手技、手法さらに態度について指導した。

## 学部 4 年

#### 総合薬学演習 I [秋学期(1 単位・薬学科必修)、阿部 4 回、鈴木(ユニット責任者)3 回、横田 3 回、石川 6 回]

この講義は、充実した実務実習を行うために、基礎薬学・薬理学に関する基本的知識を再確認するこ

とを目的とし、CBT・国試対策委員会委員長である阿部教授がユニット責任者となり、本センター教員(阿部、鈴木、横田、石川)がすべての講義および試験の実施を担当している。平成 26 年度は、初回講義時に 3 年次までの学習内容をふり返ることを目的として確認テストを行い、その結果を以降の授業内容に反映させた。また、定期試験は CBT の準備に繋げるためにオンラインテストとして実施しているが、一定の得点に満たない学生に対しては、定期試験発表日前に繰り返し試験を受験することを課し、1 月の CBT に向けての学習を促すこととした。

阿部:これまでに学んだ分析の領域の基本的知識の確認という趣旨で、pH の計算、機器分析法を復習する講義を担当した。

鈴木:生理・薬理・薬物治療の分野の問題演習および講義を行った。

横田: C8, C9 に相当する範囲で、国家試験過去問から適宜問題を選択し、演習を行なった。

石川: C1, C2 の範囲から物理平衡と溶液の性質、C4~C6 の範囲から特徴のある有機化学反応について、問題を解きながら解説した。

#### **基礎神経科学** [春学期(1 単位)・選択]、鈴木(ユニット責任者)6 回]

現在の最先端の神経科学領域の話題を理解できるように、基礎から最先端のトピックスまで広く話題を提供した。

#### **日本薬局方** [春学期 (1 単位・薬学科選択)、阿部(ユニット責任者)5 回、石川 7 回]

医薬品の品質確保の重要性と、それに係わる日本薬局方の意義と構成について理解することを目的としている。石川は日本薬局方の構成、通則、確認試験と純度試験の意義、一般試験法のうち化学的、生化学的試験法、医薬品各条などについて、阿部は一般試験法のうち物理的試験法に主眼を置いて講義を行った。

#### **生命科学の基礎** [春学期 (1 単位・薬学科自由)、横田 (ユニット責任者) 8 回]

1~2 年次に学習した生理学、生化学などの生命科学の基礎を振り返り、基礎学力を定着させることを目的とした講義である。岡准教授、木村講師、多胡講師と分担して、横田は 12 回中 8 回担当し、主に生化学(生体を構成する分子、代謝など)に関する内容をふり返り、基本的な知識の確認を行った。

#### **基礎薬化学** [春学期 (1 単位・薬学科自由)、石川 (ユニット責任者) 12 回]

C1、C4~C6 で学んだ有機化学に関する内容をふり返り、化学物質の化学的性質に関する基本的な知識の確認を、問題解説を中心として行った。

#### **バイオ産業論** [春学期(1 単位・薬学科自由、薬科学科選択)、鈴木(ユニット責任者)8 回]

経営管理研究科や、企業の研究開発の担当者と協力して、他学部学生にも受講可能な科目として開講している。討議を学習方法に取り入れた科目である。また、他学部の学生が参加をするためのネットワーク利用を前提とする講義として実施している。

#### **C12(2)生活環境と健康 環境科学** [春学期 (1 単位・薬学科必修・薬科学科選択)、権田 1 回]

水環境、特に下水に関して、最新のデータや話題を交えて講義を行った。

#### **実務実習事前学習** [秋学期(5 単位・薬学科必修)、横田 4 回、石川 1 回]

この科目では、実務実習に先だって、調剤・製剤や服薬指導等に関する一連の知識、技能、態度を学ぶ。「医療における倫理」について 1 コマ設定し、シナリオを元に医療スタッフの一員として、患者の考えや思いに対しどのように行動するのがいいのか、スモールグループディスカッションによって考える授業を、医療系教員と協力して行なった。

## 学部 5～6 年

**総合薬学演習Ⅱ** [秋学期 (3 単位・薬学科必修)、阿部、鈴木(ユニット責任者)、永井、横田、石川]

この講義は、学生たちが 4 年次までに学んだ内容を復習し、5 年次の実務実習で学んだ内容と一緒にふりかえって、知識を統合化して意味づけをすることを目的としており、薬学部として開講する総合的な科目である。多くの教員が分担する合計 60 コマ (出席必須 41、選択 19 コマ) の講義内容をコーディネートし、阿部 6 回、鈴木 5 回、永井 3 回、横田 3 回、石川 4 回の講義を行った。各科目の確認試験を実施し、その日のうちに結果を返却し、フィードバック講義を行うという形式を導入した。卒業生のアンケートでは、「試験したその日に解説が聞けたので、内容が理解しやすかった」という記述がみられ、「演習形式は勉強をスタートする良いきっかけになった」という意見も複数あった。

**生体試料分析Ⅱ** [春学期 (0.5 単位・薬学科選択)、阿部(ユニット責任者)5 回]

電気泳動法、イムノアッセイ、生体試料の取り扱い、クロマトグラフィー、毒物の分析、バリデーションについて講義した。

**薬学英語演習 U** [通年 (2 単位・薬学科選択)、阿部(ユニット責任者)、鈴木、永井、横田、石川、権田 12 回]

学術論文検索の基本について演習を行い、その後、各自の研究テーマに関係する英語文献 (学術論文や英文ホームページ) の講読を行った。

## 学部 1～6 年

**薬学生のための体験学習プログラム A** [0.5 単位・薬学科・薬科学科自由]、阿部、石川、横田]

「医療チームの一員となるために」について、8 月に行われた保健・医療・福祉系学生交流合同セミナーを主宰した。

**薬学生のための体験学習プログラム D** [0.5 単位・薬学科・薬科学科自由]、石川 (ユニット責任者)]

「リハビリテーション・介護福祉を理解するために」のカリキュラム (特別講義、体験実習) をコーディネートして担当した。山梨県笛吹市の甲州リハビリテーション病院と折衝し、2 泊 3 日の実習を組み立て、学生の引率を行った。

## 大学院

**細胞培養・遺伝子実験特別演習** [春学期 (1 単位・選択)、横田 3 回]

野口准教授を中心に、細胞培養、遺伝子操作の概要とそれら技術の習得、さらに遺伝子研究や動物実験の倫理を学ぶ、集中講義と実習からなる 12 回の演習のうち、細胞培養に関する実習 3 回を担当した (実際には施設の都合から 2 分割で行ったため、全 24 回中 6 回を担当した)

**高度研究機器特別演習** [春学期 (1 単位・選択)、石川 2 回]

石井准教授を責任者とした集中講義形式の演習のうち、研究活動における IT 活用と情報収集、およびコンピュータシミュレーションによる生体高分子の相互作用解析の 2 回 (3 コマ) を担当した。

## 活動概要

### I. 教育活動

薬学教育研究センターは、実習、学部入口教育、ヒューマニティ教育、CBT 対策、薬剤師国家試験

対策などを中心として、薬学部の教育に関する中心的な役割を担う目的で設置されており、関係委員会の活動主体となり、学部全体にわたって教育プログラムの統括および実施を行っている。

## 1. 学部実習教育

阿部教授が委員長を務める実習委員会に鈴木、永井、権田が所属し、永井、権田が中心となって以下のような実習に係る業務を行った。

- ① 各階の実習室管理（BF 実習室管理：横田、2F 実習室管理：永井、権田、3F 実習室管理：権田、永井）、定期清掃のための実習室の整理、年度末の器具などの確認
- ② 複数の実習で共通する消耗品（ワイパー、手袋、チップ、ガラス器具類など）の一括購入
- ③ 実習機器（UV 計、顕微鏡、電子天秤、HPLC 装置、ミニ遠心器、天秤・製氷機）、備品（オートピペット、マイクロピペッター）の保守、定期点検の実施と計画的な更新
- ④ 実習倉庫の管理
- ⑤ 教育研究費のうち実習費予算執行の伝票処理と予算管理

## 2. ヒューマニティ教育

横田専任講師が委員長を務める倫理系カリキュラム小委員会に阿部、永井、石川が所属し、以下のような関連科目の実施、統括業務を行った。

### ① 授業の担当

横田、石川、永井が 1,2 年生のヒューマニティ関連科目のユニット責任者として、その他の教員はファシリテーター教員として、授業に実質的に関与した。1 年生の「生命の大切さを知るために」の講義では、薬学生が主体的に学習するためのアカデミックスキルともなるプレゼンテーションスキル、コミュニケーションスキル、情報リテラシーを教授するほか、人としての倫理観の醸成を目指して、学生が様々な意見を尊重しながら深く考えることができるようなカリキュラムを構築してきた。

また、年度の初めには、年間のファシリテーター配置案を作成し、倫理系カリキュラム小委員会へ提示後、協力を依頼した。薬学教育研究センター教員の実際の講義担当以外のファシリテーター担当コマ数は、他の研究系教員の 3.2 倍であり、ファシリテーターの急な欠員に対しての要員という役割も担った。

### ② ファシリテーターの養成

倫理系カリキュラム小委員会では、ファシリテーター養成ワークショップをこれまで継続して実施しており、平成 26 年 8 月には第 9 回目のワークショップ(講習会)を開催した。

### ③ 医療系三学部合同教育への参画

三学部合同教育の初期 WG 委員に横田、中期 WG 委員に阿部が薬学部の委員として参画している。それ以外の教員は、ファシリテーターとしていずれかの合同教育に参加した。

### ④ 多職種連携学生交流合同セミナーの開催

毎年 8 月に開催している他学部、他大学と協働して、保健・医療・福祉系学生交流合同セミナーについて、実質的な運営を担った。（→体験学習プログラム A）

## 3. CBT 対策・国家試験対策

CBT・国試対策委員会では、鈴木准教授が委員長を務め、各科目担当の委員と共に、主に6年生の総合薬学演習Ⅱの試験、講義について検討している。薬学教育研究センターとしては、試験、講義実施に係る実務を担当するほか、以下のような活動を行っている。

(1) CBT・国家試験対策講義の統括・実施

① CBT 対策

4年次の必修科目である総合薬学演習Ⅰ、および自由科目である生命科学の基礎・基礎薬化学を担当した。

② 国家試験対策

6年次の総合薬学演習Ⅱは、CBT・国試対策委員会委員長である鈴木准教授がユニット責任者となり、試験問題の作成、講義予定案の検討、アンケートによる学生からの意見収集と取りまとめ、次年度講義案への反映を行った。

1次試験（出題問題数：180問）は、教育センター教員が問題の選定、アレンジ等、学生課に依頼する問題冊子の印刷以外の問題作成に係わる全ての作業を行った。一方、2～3次試験問題（出題問題数：計505問）の作成では、作問用テンプレートの作成、作問に必要な資料の準備を行った。また、作問担当教員より提出された2～4次試験問題に関して、問題検討委員会の実施前の基本的な確認を行い、問題検討委員会前に作問者への問合せ等を実施した。問題検討委員会では、鈴木、永井、横田、石川は科目主任として、阿部、権田は検討委員として、各科目の問題内容および科目間の重複等の検討を行い、委員会後に検討内容の確認、精査を行った。その後、作問者より提出された電子ファイルを取りまとめ、各試験問題の最終原稿の作成、正答一覧、解説集を作成した。試験実施後は、採点、結果のとりまとめを行ったほか、学内ホームページを介して学生へ問題解説一覧を提示し、学生が速やかに復習することを可能としたほか、学生からの疑義を受け付けることで試験が適正に行われたことを確認している。疑義照会を受け付けた内容については、関連教員に問い合わせ、その結果は成績開示時に学生へフィードバックした。

(2) CBT・国試対策学生実行委員会のサポート

2009年度よりCBT・国家試験対策の学生実行委員会を立ち上げ、学生による自主学習の機会をつくることを推進してきた。現在は、3年秋学期の学生実行委員会が組織されるよう4年生から3年生へ説明会を行い、その後、各学年の委員が決定した後は、上級生から下級生への情報伝達がスムーズに行われるようサポートしているほか、保護者会からの補助や予備校との交渉などに関しては学生との橋渡しを行っている。学生委員の活動に関する担当としては、国試対策は主に横田、CBT対策は主に石川である。これにより、本学における4年から6年の国家試験までの自主学習が円滑に行われるようになった。平成26年度も、6年生に対して4月に「確認テスト」、また7月に学生委員会と共催で「プレテスト」を行った。

(3) その他、CBT・国試対策に係わる業務

① 3年生へのCBTに関する説明会

3年次1月の定期試験後にCBTに関する説明会を実施し、石川が説明を担当した。4年生で行う学習は、単にCBTに合格するための学習ではなく、応用力をつけ、実務実習、卒業研究、国試に向けての準備段階であることを強調した。

## ② 成績が芳しくない学生への面談、学習指導

これまで、6年生総合薬学演習Ⅱの再試験後に、成績不良の学生に対しての面談、学習指導を行ってきたが、平成25年度より、面談を早めに行い、試験に向けた学生のモチベーションや学習方法、学習環境などの確認、アドバイスを行うこととした。これは、成績が伸びない、あるいは下降傾向にある学生の把握を行い、早めの対応を相談することを目的としている。平成26年度6年生には、1次試験後、演習Ⅱ確認試験後、2次試験後、3次試験後などのタイミングで、必要に応じて呼び出し・面接を行った。多くの学生が複数回の面談を受けており、今後はそのような学生に対する方策についてさらに検討する。

4年次には、CBT体験受験の結果が各アドバイザー経由で学生にフィードバックされる。平成25年度は、11月の模擬試験終了後に、成績等を鑑みて学生との個人面談を行い、学習方法等に関する相談・アドバイスを行った。来年度は、体験受験後の成績についても考慮して学生の学習状況を把握し、適切な指導を行っていく予定である。

## ③ 6年春学期の薬学セミナーの開催

6年春学期より、基礎系科目(物理、化学、生物)と薬理学について講義および演習を適宜行う薬学セミナーを開催した。本セミナーは、特に国家試験で点数が伸びにくい基礎系科目を不得意とする学生に対して、早めの対策を開始するもので、学生の自主的な参加を原則としている。引き続き、秋学期にかけて基礎系科目の応用的な領域および薬理に関しても継続的なセミナーを行った。

## ④ 国家試験問題集および解説集の作成と配布

3月の国家試験終了後に、問題冊子を印刷し、教員ほか、4年生以上の学生へ配付している。平成26年度は、学生実行委員会と協働して第99回国家試験の解説作成を、5年生で分担し、本センターでは学生が作成した解説文を確認し、その後学内教員へ添削を依頼した。すでに、印刷した冊子を、各学年に配付済みである。引き続き3月の第100回国家試験終了後に、次学年の学生委員と解説作成を開始している。

## ⑤ 国家試験問題データベースの構築と運用

国家試験問題データベースを「薬学生のためのeラーニング自習システム TOPNetII」として運用しており、平成26年度は、第99回国家試験の問題と解説、前年度の総合薬学演習Ⅱの過去問題を登録し、公開した。

## 4. 学習・教育支援システムの運営、教育支援ツールの評価および導入検討

### (1) コミュニケーション促進・学習支援システム dotCampus の活用支援とeポートフォリオ作成

教育センター教員が担当しているCBT・国試関連科目、ヒューマニティ関連科目において積極的に活用し、学生による効率的な学習を支援している。プレゼンテーション、ヒューマニズムの科目においては学生の印象が薄れないうちに手書きのレポートを推奨しているが、提出されたレポートはPDF化し、dotCampusにアップロードすることにより、その時の自分の考えを後から振り返ることを可能としている。これらは学習の足跡としてデータを蓄積し、薬学科学生に対しては、卒業時に6年間の学習の振り返りCDとして個別に渡し、卒業後も自分の学習内容を閲覧できるようにした。

dotCampusは他講座教員も活用しているが、今後、さらに活用を推進すべく、講習会実施やサポート体制を構築していきたい。

## (2) 会議支援、電子黒板システム OpenStage の導入と評価

OpenStage はデジタルペンを用いたシステムであり、PC から提示されているスライドに直接コメントを書き込んだり、別途印刷した用紙へ書き込んだ内容をリアルタイムでプロジェクターに投影することが可能である。平成 24 年度に引き続き、平成 25 年度にも機器を追加し、日吉キャンパスでの活用も可能としたほか、芝共立キャンパスで黒板のないマルチメディア講堂での講義（6 年次総合薬学演習 II）で活用した。

## (3) 講義収録システム MediaSite の利活用

MediaSite（メディアサイト）は、スライドを提示しながら行う講義、講演を収録するシステムであり、平成 25 年度予算で機器を更新した。このシステムにより、外部講師による貴重な講演を収録して、後から PC 上で閲覧したり、グループワークの成果発表を収録して、学生自らが振り返ることも可能となった。今後は、特別講義だけではなく、薬学部教員による講義を収録し、学生がいつでも復習できるようなリソースを提供することも視野に入れている。

## (4) オーディエンスレスポンスシステム KeePad の利活用

KeePad（キーパッド）は、双方向性をもつ講義を可能とするレスポンスデバイスであり、学生の理解度を随時確認したり、学生からの意見をその場で収集することを可能とする。平成 24 年度に教員用デバイスを複数購入し、希望者が事前に利用評価ができる仕組みを構築したが、平成 25 年度には、さらに学生用のデバイスを追加購入し、既存のデバイスと合わせて 1 学年全体で利用できるようにした。今後は、活用事例を提示するなど、さらに利用を推進していく。

## 5. 教育に関する FD の開催

平成 27 年度から改訂薬学教育コア・カリキュラムに基づいた新カリキュラムを施行するため、FD 委員会、倫理系カリキュラム小委員会と共催で FD「薬学におけるカリキュラム改訂とチュートリアル教育を考えるワークショップ」を 4 月に開催した。また、8 月には倫理系カリキュラム小委員会と共催で「第 9 回ファシリテーター養成講習会」を開催した。これらの FD を通して、改訂コアカリについての情報共有やカリキュラム構築の考え方、またアクティブラーニングを実施する意義について教員の意識の統一をはかった。

## II. 研究活動

### 1. ヒト血清アルブミンの薬物結合サイトに関する研究(阿部)

ヒト血清アルブミンに強く結合する DNS-D-Pro の結合部位を明らかにすることを目的とした研究のほか、ビリルビン結合部位に対するプローブの探索研究、新生児の核黄疸に関する文献調査研究を行った。

### 2. 難治性疾患発症機序の解明(鈴木)

研究テーマは「神経変性疾患および心疾患の発症メカニズムの解明と治療法の検索」というものを中心に関連研究を学内外の研究者と共同研究も含めて行った。

神経系に関しては、ES 細胞を神経系研究に用いるために効果的に神経系へ分化させるシステム構築に関して検討を行った、また、新たな中枢作用性薬物の作用点の解明を検討した。また、神経変性疾患発症機序の一つと考えられる神経炎症の生じる機序に関して解明を進めた。心血管系に関しては、心肥大を生じさせる新規病態原因遺伝子の解析を行った。

### 3. 医薬品開発戦略の薬学-経済学横断的解析(鈴木)

これまで、薬学部では行われてこなかった、医薬品を商品として考えた場合の医薬品業界の特殊性と、その特異な市場に対するマーケティング戦略を、様々な視点から解析するという新たな研究分野を開拓している。

### 4. サプリメントや健康飲料等の胎児に与える影響を予測するスクリーニング法の検討(永井)

サプリメント成分や健康飲料の簡便に胎児に与える影響を予測する方法をヒト胎盤由来培養細胞を用いて、細胞毒性、薬物代謝酵素発現および関連因子やトランスポーター発現の変動等について検討した。培養細胞では、先に行ったラットによる投与実験で得た結果と相関が確認された。繁用されている健康飲料やサプリメントについて簡便な方法を確立するために検討した。

### 5. 昆虫忌避剤・防虫剤に起因する炎症反応とその機序(横田)

肺上皮細胞でのサイトカイン・ケモカイン産生とサーファクタントタンパク質産生を指標に、昆虫忌避剤 DEET やピレスロイド系防虫剤の作用、および細胞内シグナル伝達系への影響について引き続き検討した。

### 6. 倫理系教育が学生の意識に与える影響(横田)

1年次「生命の大切さを知るために」で実施した「患者の語り」を聴く授業に関する授業アンケートについて解析し、学生がどのように感じ、考え方に影響を受けたか検討した。

4年次実務実習事前学習の中で実施した「医療における倫理」の授業に関する授業アンケートについて解析し、その授業を学生がどのように位置づけ、どのような気づきがあったと自身で考えたか、について検討した。

### 7. 多職種連携協働への薬学生の参画をサポートする略語/用語集の作成と評価(石川)

医療現場で利用される略語・用語について、インターネット上に公開されている情報源を調べ、すでにデータベースに登録されている用語(約1200語)との重複を確認し、薬学生の視点でデータベースに追加すべき用語等をリストアップし、解説文を作成した。最終的に、約420語の用語と約200の和名略語を解説文と共にデータベースに登録した。今後は、内容の精査と共に携帯情報端末での利用を前提としたシステムを構築し、薬学生が実務実習において多職種の現任者とコミュニケーションをとる際に活用する方策を検討する。

### 8. 紅麹に含まれる筋細胞に対する副作用の発現機構(権田)

紅麹に含まれる、ロバスタチンとその開環体以外に光学活性を示す化合物の単離と構造決定を目的に検討を進めている。

## 自己点検・評価

本センターは、6名の教員(阿部教授、鈴木准教授、永井、石川、横田講師、権田助教)を構成メンバーとして活動している。SGLによる教育、薬学共用試験CBT、ならびに薬剤師国家試験にむけて学生の学習を支援することを含めて、「総合薬学演習Ⅰ」、「総合薬学演習Ⅱ」の科目を中心に教育活動を行った。また、研究面でもウェット研究だけでなく、文献調査による研究指導も実施するよう努力した。

## I. 教育について

主に、基礎化学、基礎生物学などの基礎的な科目と、ヒューマニティ、コミュニケーション、IT といったグループワークを授業方法とする科目を担当するほか、薬学部における実習の最初のユニットを担当している。センターの構成教員の専門分野は多岐にわたるので、この他にも、専門科目も担当した。

本センターの重要な責務は、学習法を改善し、学生の学力を向上することである。特に、CBT、国家試験というアウトカムを問われる試験もあるので、CBT に対して、秋学期の「総合薬学演習Ⅰ」では必修科目として全員に必要な基本事項についての講義を行い、学生の学習意識を高めるように努力した。また、CBT 対策に関するアンケート項目を次年度に CBT を受験する 3 年学生実行委員と共に考え、CBT 本試験終了直後に 4 年生に対して、学生たちの学習方法や取り組み方についてアンケートを実施し、その集計結果を速やかに 3 年生にフィードバックした。これにより、下級生の学生委員が対策を検討して自発的な学習態勢がとれるように配慮した。

国家試験対策に関しては、9 月に実施される 6 年次「総合薬学演習Ⅱ」の 1 次試験の試験問題を作成した。さらに、CBT・国試対策委員会と協力して、薬学部のほとんどの教員が作問を担当する 2 次、3 次試験の問題作成・問題検討・試験の実施・採点に尽力し、11 月からの講義内容のコーディネートも行った。今年度は 11 月に基礎学力試験を実施し、低学年での知識の確認を行った。

国家試験後には 6 年生の解答状況を調査し、迅速に採点して 6 年生へフィードバックした。同時に、国家試験対策に関するアンケートを行い、その結果を在学生、教員に提示した。これにより、国家試験を受験した学生の経験を下級生に伝えている。

4 月に、学生委員と協働して、国家試験問題の解説集作成を行った。国家試験問題を学生に提示し、全員で分担して解説を作成することにより国家試験に向けての学習の動機付けにつなげることができた。

本センターのもう一つの重要な責務であるヒューマニティ関連講義への貢献については、年間を通して開講される 1 年次の「生命の大切さを知るために」の講義を実質的に運営しており、また講義・実習が重ならない時間は優先的にファシリテーターを担当することで、他教員の負担軽減をはかった。次年度には、ファシリテーター養成を目的としたワークショップを開催し、学生のグループワークを効果的に実施するための教員のスキルアップを目指して、薬学部における SGL、PBL 教育のさらなる推進に貢献する予定である。

実習教育に関しては、今年度は 2 年次の導入教育にも位置づけられる薬学実習ⅡA を主体的に実施し、センター教員の多くが担当教員として参加した。実習施設、器具備品の管理面では、実習器具倉庫の移転を無事に完了した。

## II. 研究について

本センターでは、教育を優先して活動しているが、各教員が独立して研究テーマを設定しており、学内外との共同研究も行うなど、研究活動も推進している。実験スペースに大きな制限があるため、学内の実験スペースを有効に使っている。

### 研究業績

#### 原著論文(英文)

1. Inami K, Takada M, Itoh K, Ishikawa S, Mochizuki M. Assessment of the antimutagenic effects of aqueous

- extracts from herbal medicines against *N*-nitroso-*N*-alkylureas induced mutagenicity using the *umu* test. *Gen Environ* 36:33-38 (2014)
2. Tatsuzaki J, Jinwei Y, Kojo Y, Mine Y, Ishikawa S, Mochizuki M, Inami K. Antimutagenicity screening of extracts from medicinal and edible plants against *N*-methyl-*N*-nitrosourea by the Ames assay. *Gen Environ* 36:39-46 (2014)
  3. Takahashi M, Abe Y, Tanaka M. Elucidation of molybdsilicate complex in the molybdate yellow method by ESI-MS. *Talanta*, 131:301-308 (2015).
  4. Fujimori K, Takaki J, Shigemoto-Mogami Y, Sekino Y, Suzuki T, Sato K. Paroxetine prevented the down-regulation of astrocytic L-Glu transporters in neuroinflammation. *J Pharmacol Sci* 127:145-149 (2015)

#### 国内学会発表

1. 石川さと子, 奥直人, 前田定秋, 増野匡彦, 伊藤喬, 宮崎智, 伊藤智夫, 中村明弘, 山口政俊, 出口芳春, 山元弘. 平成 25 年度薬学共用試験 CBT 報告. 第 46 回日本医学教育学会大会 和歌山 (2014/7)
2. 阿部芳廣, 鈴木岳之, 永井総子, 権田良子, 植村良太郎, 井上賀絵, 石川さと子, 横田恵理子. 4 年制薬学生の”科学的に考える力”の醸成—グループ討議によるアプローチ. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集(DVD) 26PB-am230 (2015/3)
3. 横田恵理子, 江原吉博, 保科直美, 阿部芳廣. 薬学部ヒューマニティ教育における「患者の語り」の活用. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集(DVD) 26PB-am269 (2015/3)
4. 小林典子, 岸本桂子, 秋好健志, 市川大樹, 井上賀絵, 石川さと子, 横田恵理子, 木津純子. 実務実習事前学習におけるヒューマニティ教育実施の試み. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集(DVD) 26PB-am270 (2015/3)
5. 石川さと子, 奥直人, 中村明弘, 増野匡彦, 伊藤喬, 宮崎智, 伊藤智夫, 前田定秋, 山口政俊, 出口芳春, 石塚忠男, 三田智文, 飯島史朗, 松野純男, 山元弘. 2014 年度薬学共用試験 CBT の結果解析. 日本薬学会第 135 年会 神戸, 講演要旨集(DVD) 26PB-am286 (2015/3)



## 研究開発センター

教 授：望月 眞弓（兼任）

専任講師：小田 泰子

### 担当授業概要

#### 学部 1 年

C9(3) 生命をミクロで理解する [秋学期（1単位）薬学科、薬科学科とも必須]：小田泰子（ユニット責任者）

生化学領域の講義では、生体を構成している有機成分の構造と、それらの生体での機能について解説している。この講義では、生命活動を担うタンパク質に焦点を絞り、構造とその構造決定法、性質、及び機能について基礎的な知識を解説し、毎講義毎にミニテストを行い、理解度をチェックしてきた。また、日々タンパク質に関する新たな知見が明らかとされていることを踏まえ、最新のホットな研究の紹介もあわせ行った。

### 活動概要

今年度行ってきた研究は、これまでのテーマの継続として既存医薬品等の炎症性サイトカイン産生系に及ぼす効果を検討した。

その結果、漢方薬の主成分である ursodeoxycholic acid の効果は非特異的な作用であることを示唆することができた。また、微小管重合阻害化合物の中で微小管構成タンパク質との結合部位が明らかとされている化合物には、炎症性サイトカイン・インターロイキン8の産生誘導系の向上効果のあることを見いだした。

### 自己点検・評価

研究面では、一般的に避けがちな、ネガティブデータの蓄積が可能な環境であったことを評価したい。本年度をもって、本センターは閉鎖されるが、本センターが目指してきた創薬への貢献は、新たに創設された薬学部創薬研究センターへ引き継がれ、発展されることを期待する。

### 研究業績

#### 国内学会発表

1. 小田泰子. Effects of Ursodeoxycholic Acid on Human Hepatocyte Carcinoma Cells. 第 87 回日本生化学大会, 京都, 3P-445 (2014/10)
2. 小田泰子. インターロイキン8 産生系への微小管重合阻害化合物の効果. 日本薬学会第 135 年会 神戸, DVD 要旨集 28PB-pm058 (2015/3)
3. 小田泰子. Effects of Ursodeoxycholic Acid on Human Hepatocyte Carcinoma Cells. 第 86 回日本生化学大会 パシフィコ横浜, 1P-222 (2013/9)
4. 小田泰子, 山崎寛之, 浪越通夫. 肝がん細胞株から産生するインターロイキン 8 への天然物の効果. 日本薬学会第 134 年会 熊本, DVD 要旨集 29amM-216 (2014/3)



## 生涯学習センター

センター長：齋藤 英胤 教授

センター教員：藤本 和子 助教

### 自己点検・評価

平成 26 年度の事業として、①公開講座、②薬剤師継続学習通信講座、③薬剤師基礎英語コミュニケーションワークショップ、④慶應義塾大学薬学部認定薬剤師研修制度 について点検していく。

#### ① 公開講座

公開講座 A (基礎講座) は年により、他講座に振り替えている。公開講座 B (医療薬学講座)、公開講座 C (研修講座)、公開講座 D (一般向け講座) の演題、がんプロフェッショナル研修会・シンポジウムの講師およびその所属については、別表にまとめた。

公開講座 B (医療薬学講座) は、6 月から 9 月までに 10 回の講座を開催し、参加受講者は累計 1,177 名であり、毎年受講者数が減少して来ている。また平成 22 年度より公開講座 B に限り、本学の生涯研修単位と、日本薬剤師研修センター単位のどちらかを選択できるようにしている。

B 講座における発行単位は慶應義塾大学研修単位数 1,020 単位、日本薬剤師研修センター単位数 1,045 単位であり、受講者の 8 割が研修単位を受け取り、研修認定薬剤師を目指して受講されている。その中で日本薬剤師研修センターでの認定薬剤師を目指している方が半数以上であることがわかる。また、各講座の受講者数は 40 名から 182 名であり、快適な環境での聴講が出来ていると思われる。

公開講座 C (研修講座) は 7 回開催したが、薬剤師継続学習通信講座のスクーリングとして午前の講義 (2 回) を含んでいる。受講者数は延べ 611 名であった。また、東京オリンピック誘致が決まり、昨年の東京都開催国体による Sports Pharmacists のプログラムの公開講座以上に 公開講座 C での一般薬剤師向け講演および午後に引き続き、Sports Pharmacists のためのワークショップを開催した。この Sports Pharmacists のプログラムは 2020 年の東京オリンピックの年まで継続的に行う事となっている。

公開講座 D は、一般向け講座としており、1 月の金曜日 18:30~20:00 開催で行った。「高齢者をめぐる医療と薬」として福島紀子教授の最終講演であり、時間が遅い開催にもかかわらず 44 名の参加があった。

#### ② 薬剤師継続学習通信講座

昨年より 2 講座を増設し、7 講座 37 科目 (全講座に共通する科目「薬剤師のための症候学」1 科目を含む) を実施した。増設した講座の、第 VI 講座は 高齢者支援プログラムとしての 6 科目を揃え、この講座を修了した者には、「高齢者支援プログラム」修了証を付与している。この講座は、2014 年で収束した、厚労省「専門的看護師・薬剤師等医療人材養成事業」の福島紀子教授が事業責任者であった「地域で活躍する高齢者支援指導薬剤師養成」の事業を引き継いだものとして、通信講座の 1 講座に収めたものである。また IT 時代に即して増設した WEB 講座では、通信講座の既存の科目を 6 科目ウェブ上で解答できるように組みなおし、選択問題で合格点を取らないと記述問題に進めない解答シ

システムになっている。

7 講座の科目は「薬剤師継続学習通信講座」の一覧表を参照されたい。この「薬剤師継続学習通信講座」開講は6月からで、1ヶ月に1冊のテキストを学習し、演習問題の5選択肢問題18問、記述問題2問をマークカードで解答し返送するシステムである。添削された解答マークカードと演習問題の解答解説が次のテキスト配布時に届けられる。12月までの6ヶ月で6科目6テキストの学習を行う。解答が規定の成績に満たない場合は、返送し再度解答の提出を求めている。今年度は10月、11月にスクーリングとして、午前中に講演の聴講、午後はSGL形式参加型演習をおこない、修了となる。マークカードの返送が滞っている受講生には、注意喚起の手紙をテキストとともに届けた。

受講者数は178名で、内訳は、第Ⅰ講座25名で、第Ⅱ講座34名、第Ⅲ講座29名で、第Ⅳ講座18名、第Ⅴ講座9名、第Ⅵ講座56名、WEB講座8名、であり修了・履修は全体の88%であった。

スクーリングは午前中に公開講座の聴講と午後ワークショップに参加する形式である。今年度は、①高齢者をサポートするための服薬支援（福島紀子教授）、②薬局でのトリアージ（藤本）のワークショップを2回行った。これらのワークショップの満足度は通信講座の受講者同士の交流の場でもあり毎回、受講者の満足度が高い。

今年度も受講者の約半分が以前の通信講座のリピーターである。以前より、修了・履修した受講者の割合がさらに高く、有効に講座で学習している受講者が増えている。また、殆どの受講者がアンケートで今後の通信講座の継続受講を希望すると回答していることから、この通信講座は受講して良さを理解し継続を望む受講者が多いことがわかる。リピーターが多いため、今年度の様に新講座が増設されれば受講者の微増加はあるが、この学習システムでは、新しい薬剤師受講者を獲得するには無理があるように思われる。

### ③ 薬剤師基礎英語コミュニケーションワークショップ (Basic English Communication Skills for Pharmacists: BECSP)

海外アドバンス実習に行く学生について、従来は4年制薬剤師が大学院に進学し、所属講座内で英語トレーニングをしてから海外研修に出ていたが、6年制薬剤師の場合、6年次のアドバンス実習で海外研修に行くことになった。そのため、絶対的な英語学習時間が少ないため、海外からの講師を招聘して講義して頂くに当たり、大学のカリキュラムの英語のプログラムだけでなく、2週の土曜日、日曜日の4日間を研修に行く学生のために英語トレーニングの予定であった。このワークショップは研修に行く学生7-8人のためだけでなく、一般の薬剤師にも公開したものである。

26年度は3年目の開催となり、最終回となったため、参加者を社会人薬剤師、海外研修に行く6年生学生だけでなく、5年生以下の海外研修に興味のある学生も参加可能とした。勿論他大学の学生も受け入れた。開催は、土日2週間連続の全4日間で朝9:30~17:00までの28時間のプログラムである。プログラムは菅家特任教授が編纂作成した約200ページのオリジナルテキストを使用した。ワークショップでは外国人講師2名を中心に、本学のフォスター講師も加わり、さらに、各グループにはかつて海外研修を経験している本学卒業社会人をメンターとして、6名が学習のサポートにあたり、また外国人模擬患者として、タイ国から来日しているレジデント学生と教員の協力を得ている。

### ④ 慶應義塾大学薬学部認定薬剤師研修制度

平成18年に薬剤師認定制度認証機構の認証を受けて「共立薬科大学認定薬剤師研修制度」が開始さ

れ、「慶應義塾大学薬学部認定薬剤師研修制度」に引き継がれた。平成 26 年度の本学部への新規認定薬剤師申請者は 9 名であり、更新 1 回目 28 名、更新 2 回目 19 名でした。当制度発足より認定薬剤師はのべ 216 名となったが、更新しなかった者を除くと現在 G04 認定薬剤師認定されている人数は、173 名である。

なお、今年 1 年間の広報を行い、来年度より、認定薬剤師申請日を年 2 回（4 月 1 日、10 月 1 日）とし、申請期間を 2 月 1 日～3 月 25 日、8 月 1 日～9 月 25 日とした。

以上、薬剤師が、医療人としての職能を向上させるための生涯学習の必要性は疑うべくもないところであり、今後も慶應義塾大学薬学部として、薬剤師の生涯学習の場を継続的に提供して行く前向きな取り組みは変わることはないと考え。しかし、ここ 4-5 年の年々減少する受講者を考慮すると、今後の生涯学習の社会への供給と共に当学部での認定薬剤師の認定システムの再検討が必要と考える。

また、生涯学習センターのウェブサイトを更新し、ウェブ上から受講申込みが出来る仕様になっている。しかし、会員管理システムについても検討していたが、方向は決定していない。

## 担当講義概要

（藤本）

生涯学習センター教員として、主に卒業した薬剤師を対象に生涯学習センター委員会で決定した公開講座 B, C, D 等の講演会、E, BECSP ワークショップ等を実施している。

通信講座では、通常の新テキストの構成、原稿チェックから校正、ゲラチェック、旧テキストでは追補作成を行った。6 月から開講進行中の全講座テキストの演習問題の編纂および、採点、添削指導を毎月行い 1 月を最終とした。WEB 講座の場合、6 科目の演習問題を WEB システムに合致するように作り変え、各問題の解答解説を作成し、記述問題の採点を行った。

学生向けの健康食品・栄養等のアドバイザースタッフの資格の受験資格として、「NR・サプリメントアドバイザー資格」養成校、および「健康食品管理士資格」養成指定校の手続きを行った。

### 学部 1 年

#### A(1)生命の大切さを知るために-1 [通年 (4 単位・薬学科必修)]

生命の尊さを認識し、相手の心理、立場を理解して、信頼関係を確立できる薬剤師になることをめざした少人数グループによる学習方法のチューター役としてこの教育に参画している。

#### B(2)薬学的保健体験学習 [秋学期]

全 12 コマのうちの 2 コマを「健康でいられるための栄養管理について①②」の講義を行なった。食事の摂り方から始まり、栄養情報、食品の表示、健康食品、トクホ、サプリメント等に付いて、説明解説をおこない、栄養管理について理解し、今後の医薬品との相互作用なども考慮する材料とする。

### 学部 2 年

#### 薬学実習 II B (生物) [春学期 2 単位]

生物学領域および基礎薬理学領域の実習を行い、基本的な生理現象を自らの実験により理解する、実験実習のモルモット回腸を使用した平滑筋の実験の教育に携わっている。

## 学部4年

### 栄養情報学演習 [秋学期 0.5 単位]

アドバイザースタッフ養成講座として、「NR・サプリメントアドバイザー」あるいは「健康食品管理士」の受験資格を得ることを目的としてプログラムを組んだ講義を行った。在学中に受験資格を得、合格すれば、在学中に資格を得ることが出来る。昨年度から、卒論指導教官の許可があれば、薬科学科の学生も受講できるようになった。講義時間以外の自習用に演習問題、練習問題を学生に課して、学生が受験に臨める体制をめざした。

### D1 実務実習事前学習 [秋学期 5 単位]

「附属薬局カウンターでの服薬指導」および「疑義紹介」実習を担当した。

#### 業績

##### ○学会発表

1. Fujimoto K, Saito H, Mochizuki M. The Sports Pharmacist System in Tokyo Japan. 10th International Conference Life Long Learning in Pharmacy 2014/06, 3112945 P12 Rotorua, New Zealand

2. 藤本和子. 災害医療支援薬剤師の登録とこれからの活動 ～薬剤師の資格について～. 日本災害医療薬剤師学会 第4回学術大会 2015年1月 講演要旨集 大会長基調講演p8

##### ○「総説」

藤本和子. 学習を続ける薬剤師に. 日本薬剤学会誌 74(4), 235-239 2014

平成26年度 公開講座

	日程	内容	講演者	職名	受講者数	発行単位数 ( )は日本薬剤師 研修センター単位	
	4/12土・13日 4/19土・20日	Basic English Communication Skills for Pharmacist ワークショップ	菅家甫子	慶應義塾大学薬学部客員教授	175	-	
がん プロ	6/15 (日)	薬学がんプロフェッショナル研修会	中西 弘和 豊田 義貞	同志社女子大学薬学部医療薬学科 松井調剤薬局まつばら店管理薬剤師	56	98	
	10/5 (日)	がんプロフェッショナルシンポジウム がん化学療法に伴う制吐療法	齋藤光江	順天堂大学医学部 乳腺内分泌外科 教授	18	39	
B	1	6/14 (土)	循環器の診療で外せない七つのクスリ：バックボーンとなる考え方と共に	香坂 俊	慶應義塾大学医学部 第一三共心血管炎症学寄附講座特任講師	1,177	1,020 (1,045)
	2	6/21 (土)	ホルモン剤が拓くフェミニンな女性の一生～OC/LEPからHRTまで～	高松 潔	東京歯科大学市川総合病院産婦人科教授 慶應義塾大学医学部客員教授(産婦人科学)		
	3	6/22 (日)	骨の健康と栄養・運動	石見佳子	(独) 国立健康・栄養研究所 食品保健機能研究部 研究部長		
	4	7/5 (土)	①抗菌薬の使い方・考え方 ②ワクチン	齋藤昭彦	新潟大学大学院小児科学分野教授		
	5	7/6 (日)	高齢者の認知症と脳梗塞～看護の視点から～	今井栄子	城西国際大学看護学部看護学科准教授		
	6	7/12 (土)	漢方で未病を治す	渡辺賢治	慶應義塾大学環境情報学部教授		
	7	7/13 (日)	食べること 生きること～最期まで口から食べるためにできること～	五島朋幸	「ふれあい歯科ごとう」代表歯科医師		
	8	9/6 (土)	薬事法改正(医薬品医療機器法)における安全性対策について 薬事法改正(医薬品医療機器法)における規制環境改革	黒川達夫 三宅真二	慶應義塾大学薬学部教授(医薬品開発規制科学講座) 慶應義塾大学医学部・大学院医学研究科附属 クリニカルリサーチセンター 特任教授		
	9	10/18 (土)	病院内の感染対応	林 昌洋	虎の門病院薬剤部長		
	10	10/19 (日)	在宅医療と地域医療における薬剤師の役割	川添哲嗣	南国病院薬剤部 部長		
C	1	9/7 (日)	スポーツを支えるために - 今 - 薬剤師ができること	笠師久美子他	北海道大学病院薬剤部副薬剤部長	611	1,076
	2	10/25 (土)	関節リウマチ治療の最前線	桑名正隆	慶應義塾大学医学部内科学(リウマチ) 准教授		
	3	11/9 (日)	大腸疾患の診断と治療の進歩	長沼 誠	慶應義塾大学医学部内視鏡センター専任講師		
	4	11/15 (土)	薬疹の診かたと注意点	高橋勇人	慶應義塾大学医学部皮膚科学助教		
	5	11/16 (日)	疾病と検査値	菊池春人	慶應義塾大学医学部臨床検査医学専任講師		
	6	11/29 (土)	「うつ」を正しく診断し、適切に対応するには	渡邊衛一郎	杏林大学精神神経科学教室教授		
	7	11/30 (土)	食品の健康・栄養表示の現状と課題	梅垣敬三	(独) 国立健康・栄養研究所情報センター長		
D	1/23(金)	高齢者をめぐる医療と薬	福島紀子	慶應義塾大学薬学部教授	44	-	
F	5/18(日)	薬剤師に求められるプライマリ・ケア -多職種連携によるチーム医療をめざして-	葦沢龍人	東京医科大学八王子医療センター総合診療科科長 (教授) 卒後臨床研修センター センター長	56	63	
WS	9/7(日)	スポーツファームのための ワークショップ 「ドーピング防止活動をより身近に感じるためのCase Study2」	笠師久美子他	北海道大学病院薬剤部副薬剤部長	43	129	
総合計					2,180	2,425 (1,045)	

平成26年度 薬剤師継続学習通信講座

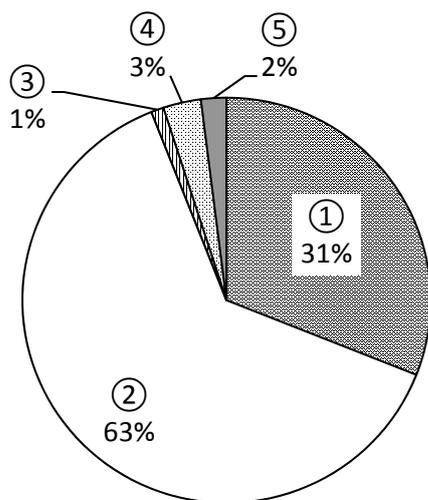
	テキストタイトル	執筆者	所属・職名	受講者数	発行単位数
全	薬剤師のための症候学	服部 豊	慶應義塾大学薬学部教授	—	—
第I講座	服薬指導に必要な薬剤学の基礎	中島 恵美 崔 吉道	慶應義塾大学薬学部教授 金沢大学附属病院准教授	25	258
	脂質異常症とその服薬指導	細山田 真 佐々木 英久	元慶應義塾大学薬学部准教授 現帝京大学薬学部教授 東邦大学薬学部 医療薬学研究室		
	外来で診る産婦人科疾患	大田 博明	国際医療福祉大学教授、山王メディカルセンター女性医療センター長		
	社会と薬学と法	福島 紀子	慶應義塾大学薬学部教授		
	外来で診る循環器疾患	(監) 福田 恵一	慶應義塾大学医学部教授		
	外来で診る呼吸器疾患と その服薬指導	佐藤 哲夫 北村 正樹	国際医療福祉大学教授 東京慈恵会医科大学附属病院薬剤師		
	第II講座	感染症-現状と化学療法の考え方-	中村 明子 佐藤 淳子		
在宅医療と薬剤師に必要な知識		山野 裕	亀田総合病院地域医療支援部部長補佐		
外来で診る皮膚疾患		多島 新吾	防衛医科大学校教授		
褥瘡の病態と薬剤選択について		古田 勝経	国立長寿医療センター副薬剤部長		
外来で診る糖尿病・メタボリックシンドローム		(監) 伊藤 裕	慶應義塾大学医学部教授		
免疫のしくみと免疫疾患		笠原 忠 岡崎 仁昭	慶應義塾常任理事・薬学部教授 自治医科大学教授		
薬剤適正使用のための薬物動態		大谷 壽一	慶應義塾大学薬学部教授		
第III講座	外来で診る高血圧症・腎疾患	齊藤 郁夫 河邊 博史	慶應義塾大学保健管理センター教授 慶應義塾大学保健管理センター教授	29	273
	外来で診る肝臓疾患・膵臓疾患	(監) 齋藤 英胤	慶應義塾大学薬学部教授		
	薬物間相互作用の考え方	奥平 典子	第一三共株式会社		
	病院で処方される漢方	(監) 渡辺 賢治	慶應義塾大学医学部准教授		
	外来で診る消化管疾患	(監) 日比 紀文	慶應義塾大学医学部教授		
	病院での臨床検査	(監) 村田 満	慶應義塾大学医学部教授		
第IV講座	外来で診る精神科疾患	(監) 渡邊衛一郎	杏林大学医学部准教授	18	138
	医療と医薬品情報	望月 眞弓	慶應義塾大学薬学部教授		
	ファーマシューティカルコミュニケーション	後藤 恵子	東京理科大学薬学部教授		
	外来で診る小児科疾患	(監) 高橋 孝雄	慶應義塾大学医学部教授		
	外来で診る関節痛(リウマチ)	(監) 竹内 勤	慶應義塾大学医学部教授		
	整形外科疾患	(監) 松本 守雄	慶應義塾大学医学部准教授		
	外来で診る眼科疾患	(監) 坪田 一男 (監) 根岸 一乃	慶應義塾大学医学部教授 慶應義塾大学医学部准教授		
	外来で診る泌尿器疾患	(監) 大家 基嗣	慶應義塾大学医学部教授		
第V講座	外来で診る慢性頭痛	(監) 鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部教授	9	81
	外来で診る老年期の医学と疾患	(監) 新村 健	慶應義塾大学医学部専任講師		
	薬剤師のための渡航医学	(監) 大越 裕文	渡航医学センター西新橋クリニック		
	ヘルスケア薬剤師のためのOTCセラピー	(監) 中島 恵美	慶應義塾大学薬学部教授		
	外来で診る耳鼻咽喉科疾患	(監) 小川 郁	慶應義塾大学医学部教授		
	OTC薬販売のための外国語対応	(監) 藤本 和子	慶應義塾大学薬学部助教		
第VI講座	薬剤師として身につけておきたい 老年薬学プラクティス(南江堂)	(編集) 福島 紀子	慶應義塾大学薬学部教授	56	549
	老年薬学-地域連携・在宅医療-	福島 紀子 大井 一弥	慶應義塾大学薬学部教授 鈴鹿医療科学大学薬学部教授		
	老年薬学-口腔領域における治療と薬剤-	(編) 飯沼 利光	日本大学歯学部 歯科補綴学専任講師		
	老年薬学-脳神経疾患-	(監) 鈴木 則宏 (監) 三村 将	慶應義塾大学医学部教授 慶應義塾大学医学部教授		
	老年薬学-体液・栄養管理-	谷口 英喜 若林 秀隆	神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部教授 横浜市立大学附属市民総合医療センター		
	老年薬学-リハビリテーション-	(監) 里宇 明元	慶應義塾大学医学部教授		
	臨床薬物動態学	大谷 壽一	慶應義塾大学薬学部教授		
WEB学習講座	服薬指導に必要な薬剤学の基礎	中島 恵美 崔 吉道	慶應義塾大学薬学部教授 金沢大学附属病院准教授	8	75
	ヘルスケア薬剤師のためのOTCセラピー	(監) 中島 恵美	慶應義塾大学薬学部教授		
	医療と医薬品情報	望月 眞弓	慶應義塾大学薬学部教授		
	ファーマシューティカルコミュニケーション	後藤 恵子	東京理科大学薬学部教授		
	薬物間相互作用の考え方	奥平 典子	第一三共株式会社		
	社会と薬学と法	福島 紀子	慶應義塾大学薬学部教授		
	合計				

# 平成 26 年度受講者統計

## 公開講座

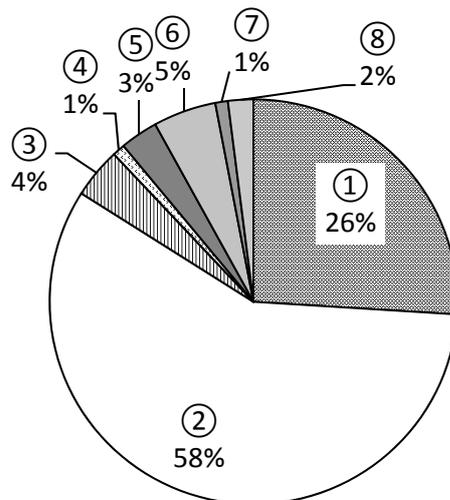
### ●出身大学

- ① 共立薬大・慶應薬卒業
- ② 他大学卒業生
- ③ 本学部卒業生
- ④ その他
- ⑤ 未記入



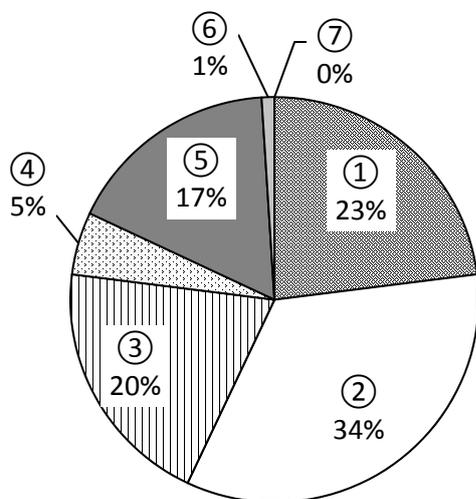
### ●職業

- ① 病院・診療所勤務薬剤師
- ② 薬局・薬店等開局又は勤務薬剤師
- ③ 企業
- ④ 研究機関
- ⑤ その他の職業
- ⑥ 無職
- ⑦ 本学部学生
- ⑧ 未記入



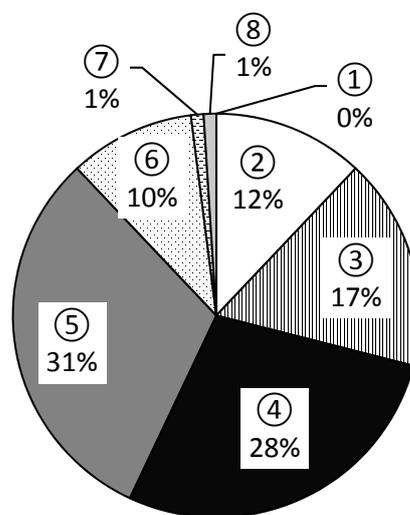
### ●受講目的

- ① 業務に必要な
- ② 薬剤師の知識として
- ③ 一般知識として
- ④ 再就職等に備え
- ⑤ 認定薬剤師制度単位取得のため
- ⑥ その他
- ⑦ 未記入



### ●年代

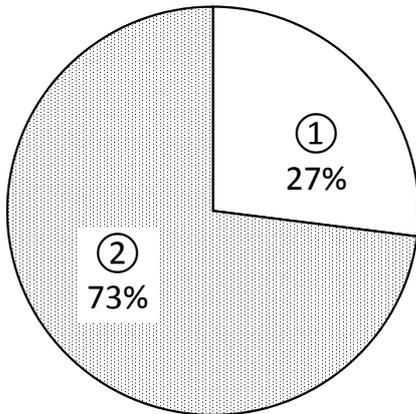
- ① 10代
- ② 20代
- ③ 30代
- ④ 40代
- ⑤ 50代
- ⑥ 60代
- ⑦ 70代
- ⑧ 未記入



●出身大学

①本大学卒業生

②他大学卒業生



●職業

①薬局薬剤師

②病院薬剤師

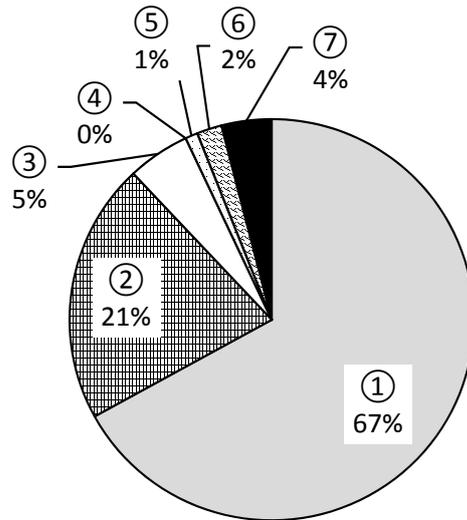
③会社員

④公務員

⑤大学職員

⑥その他

⑦不明



## 医療薬学センター

センター長： 中村 智徳 教授  
センター教員： 鈴木 小夜 専任講師      青森 達 専任講師  
                  大塚 尚子 助教            手塚 淑人 助教  
                  小林 典子 助教            地引 綾 助教

当センターは、1年次早期体験学習、2年次早期薬学実習、4年次実務実習事前学習、5年次病院・薬局実務実習、アドバンスト国内病院実習など、医療現場で役立つ薬剤師養成に関わる講義・演習・実習の円滑な実施を目的としている。

### 担当授業概要及び活動概要

#### 学部1年

##### B(2) 早期体験学習 [春学期 (1単位・薬学科：必修)]

見学に先駆けて、「薬局薬剤師の役割」、「病院薬剤師の役割」および「行政における薬剤師の役割」について講義を行い、1年次の4月～8月に全学生が病院および薬局を見学した。病院見学は学内教員の引率のもと、東京都・神奈川県内8施設を32グループに分かれて実施した。薬局見学は、学生1～2名ずつ引率者なしで、薬学部近隣の千代田区(1施設)、中央区(2施設)、文京区(8施設)、港区(28施設)および練馬区(16施設)の薬局で見学を実施した。

施設見学後は、レポートを提出するとともに、病院見学後は、グループに分かれて見学内容、薬剤師の職務などについて新たに学んだことを討論し模造紙にポスターとしてまとめた。全32グループを5班(各班6～7グループ)に分け、各班内でプレゼンテーションおよび質疑応答を行った後に各班の代表グループを選び、さらに選ばれた代表5グループによる全体発表を行った。学生達にとっては、自分が見学した以外の施設の取組みについても学ぶことのできるよい機会になった。

#### 学部2年

##### 薬学科早期実習 [秋学期 (0.5単位・薬学科：必修)]

薬剤師業務の基本の一つである調剤業務を体験し、薬学に対するモチベーションを高めることを目的として、計数調剤および計量調剤(散剤調剤、水剤調剤、軟膏調剤)の実習を行なったほか、衛生的手洗いやマスクの装着といった技能実習を実施した。また、病院薬剤師を招いて病院薬剤師業務全般およびチーム医療についての講義を行い、レポート提出による理解の確認を行なった。

#### 学部4年

##### C15(2) 患者情報 [秋学期 (1単位・薬学科：必修)]

個々の患者への適正な薬物治療に貢献できるようになるために、患者からの情報の収集、評価に必要な基本的知識、技能、態度が確実に修得できるような講義を行った。

##### D1 病院・薬局に行く前に [春学期 (2単位・薬学科：必修), 秋学期 (1単位・薬学科：必修)]

卒業後、医療に参画できるようになるために、病院実務実習・薬局実務実習に先立って、大学内で調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を修得できるよう講義を行った。

#### **D1 実務実習事前学習** [秋学期 (5 単位・薬学科：必修) ]

4 年次 9 月～12 月まで 62 日間 186 コマ、学生 1 人当たりでは 135 コマ、実習・演習関連の講義 6.5 コマと併せて 46 日間 138.5 コマを実施した。実務実習モデル・コアカリキュラムの方略における実習・演習は全て導入するとともに、モデル・コアカリキュラム以外にも、独自に“インスリンの自己注射に関する服薬指導”、“吸入ステロイド薬の服薬指導、ピークフロー測定”“注射剤の計数調剤”、“抗がん剤の調製”、“症例解析”、“薬物血中濃度解析”、“在宅医療・地域医療”、“保険請求”、“簡易懸濁法”、“医療における倫理”など 20 項目（学生一人当たり 15 日）の実習を導入し、有用性の高い事前学習を行った。2011 年度に開始した、医療薬学センター配属 5 年次生、6 年次生による企画・立案・実施の「セルフメディケーションと受診勧奨」、2012 年度から開始し、同じく学生主体で行う、実践的な服薬指導実習「アドバンスト服薬指導」、また処方せん受付から調剤（計数調剤・計量調剤）、監査、服薬指導までの薬局内業務の流れを総合的に学ぶ「総合実習」をさらに改善して実施した。今後も実務実習や学生の修得度などを反映しながら効果的な学習スケジュールを策定していく。

各実習内容については、学生が実習内容を把握しやすいように、さらに実務実習においても参照できるように、写真を多用した使いやすい学生主体の実習書を作成した。本実習書の平成 25 年度版は、平成 26 年度に本学学生が実務実習を行う全ての実習施設に配布し、本学での事前学習に関する理解を得た。

### **学部 5 年**

#### **実務実習の前に (6)** [春学期 (0.5 単位・薬学科：必修) ]

各医療施設における具体的なリスクマネジメントの工夫やその目的に関する知識と技能を修得できるよう講義を行った。

#### **実務実習の前に (8)** [春学期 (0.5 単位・薬学科：必修) ]

実務実習に行く前に、計数・計量および無菌調製などの基本的調剤業務に加え、TDM 業務、治験薬管理業務などの専門的な薬剤師業務が把握できるよう講義を行った。

#### **病院・薬局実務実習** [通年 (各 10 単位・薬学科：必修) ]

平成 26 年度実務実習開始準備として、実務実習開始前の 3～4 月に（特に新規施設を中心に）全実習施設を医療薬学センター教員が訪問し、学生の情報、実習スケジュール、緊急時の連絡先などについて確認するとともに、インターネットを利用し、実習中の学生、指導薬剤師および教員間の連携手段の 1 つとして導入した “実務実習指導・管理システム” の使用方法に関する説明を行った。さらに大学において事前学習および実務実習指導・管理システムに関する実習事前説明会を実施し、その際には学生と指導薬剤師との面談の機会を設けた。各実習生の卒論配属講座の新任教員に対しては実習開始前に個別に説明を行い、実務実習での訪問指導における教員の役割、連携システムなどについて情報を伝達した。

実務実習中には、卒論配属講座教員が実習初期に、医療薬学センター教員は実習中期および実習後期に全実習施設を訪問し、指導薬剤師および学生と面談を行い、実習の進捗状況を把握するとともに効果的な実務実習を行えるよう打ち合わせ等を行った。実務実習期間中、実務実習指導・管理システム

を利用し、実習を行っている学生、指導薬剤師および大学教員の連携をはかり、訪問指導の折の支援システムとして活用することができた。慶應義塾大学病院では、敷地内にある薬学部生セミナー室にて6週、11週終了時に開催する報告会に大学教員も参加し、実習期毎に実務実習に関わる指導薬剤師およびセンター教員による実務者会議を実施し連携を深めた。第I期および第II/III期終了後に病院・薬局の指導薬剤師を招き、全学生によるポスター発表形式の実務実習報告会を実施した。その際、実習終了後に学生、指導薬剤師および大学教員を対象にアンケートを行い、ポスター発表スライドとともにアンケート結果を「実務実習報告書」として作成し、実習施設への報告も行った。報告会の後には、学生・指導薬剤師間、教員・指導薬剤師間の情報交換会を開催した。

平成27年度の実務実習準備として、病院については、本学と契約を行っている41施設に学生を配属した。薬局については、希望するエリアを学生の住所および路線情報とともに病院・薬局実務実習調整機構（関東地区調整機構）に提出し、調整機構での抽選後にエリアの薬剤師会で実習薬局のべ158薬局が決定された。全実習施設の施設概要を入手し、認定実務実習指導薬剤師の有無、実務実習モデル・コアカリキュラムの到達目標の実施などを確認した。実務実習開始準備として、実務実習開始前に全実習施設を医療薬学センター教員が訪問し、学生の情報、実習スケジュール、緊急時の連絡先などについて確認するとともに実務実習指導・管理システムの使用法に関する説明を行った。

## 研究概要

平成25年度から医療薬学センターは、大学院薬学研究科博士課程での研究指導講座としても位置付けられ、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新たに設定し、卒研生の研究指導にも携わっている。

### (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

自己免疫疾患治療薬の薬物動態に変動を与えたり、抗がん薬の効果予測候補因子について、分子薬理的手法を用いた解明に取り組んでいる。当センターでは、慶應義塾大学医学部の診療科との共同研究を新たに構築し、自己免疫疾患治療薬を素材とした臨床研究を開始した。さらには、慶應義塾大学薬学部内の医療系ならびに基礎系研究室との連携を構築し、より精密で質の高い薬学研究に発展させていきたいと考えている。

### (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」を規定する因子を薬理遺伝学的に解析し、東洋医学理論との整合性について詳細に検証している。また、群馬大学医学部附属病院和漢診療科・同薬剤部との共同で、「西洋医薬品と和漢薬との併用による適正使用の確立」を目的とした研究を開始した。本研究については、和漢薬を扱う医療施設との共同研究ネットワークを確立し、今日的な和漢薬の新たな使用方法のあり方、すなわち、非常に強力な薬効を有する西洋薬による体調の変動（≒「証」の変動）や副作用を漢方薬等と和漢薬で改善するメカニズムの検証と、東西医薬品併用の適応データベースの構築を模索していきたい。また、生薬・天然物化学や有機化学系の研究者が単離した天然化合物や合成・化学修飾化合物の薬効評価について共同研究を進めている。

### (3) 医療薬学に関連した薬学教育の洗練化

卒論研究として2011年度から開始している、「一般用医薬品実習の実態調査」や「事前学習における症状を基盤とした一般用医薬品実習」をさらに展開させ、学生主体で構築する症状を基盤とした一

般用医薬品実習を行った。また実務実習での服薬指導に対して学生が抱える不安や問題点の軽減・解決を目的に、2012年度に学生自らが企画・実施を開始した実践的な服薬指導実習においては、さらなる実習改善を目指して薬学5年生のコミュニケーション能力に関する分析を継続して行うなど、医療現場に直結した種々の問題点解決および薬物治療の提案につながる研究を実施した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

今年度は、助教の教員1名の交代（手塚→地引）、教員1名の休職により計5名体制で教育業務に当たった。実務実習は5年目を迎え、事前準備や実習中訪問、実習後の報告会など、実務実習に関わる業務の概要が固まり、順調に実施することができた。今後は医療薬学関連の講義・演習および実務実習事前学習の内容をさらに充実させ、より効果的かつ効率的な実務実習の支援が行えるよう、引き続き業務上および教育上の改善をしていく。

また、卒研生の配属は6年次5名、5年次10名の計15名となり、それぞれに個別の研究テーマを与え、実務実習、アドバンスト国内病院実習（3か月）、もしくはアドバンスト海外病院実習（1ヶ月）とともに卒業研究に取り組ませた。

大学院教育についても、がんプロフェッショナル養成基盤推進プランなどにより積極的に関わった。

### II. 研究について

これまで当センターでの研究は、学部での実習など教育内容の改善を目的とした調査研究が主体であったが、これに加え、カルテ調査等にもとづく疫学的研究など、実臨床での薬物治療に関連した課題に取り組むとともに、問題解決の糸口を見つけるための実験的検証も開始した。平成26年度は科学研究費基盤研究（C）をはじめとする複数の外部資金を獲得し、平成25年度に整備した研究室にて分子薬理学的手法を用いた治療の個別化に関する研究を行った。これらは、第24回日本医療薬学会（名古屋）、日本薬学会第124年回（神戸）で発表を行ない、また「大腸癌における抗がん剤感受性におけるS100A10タンパク質の機能解析」に関する論文は英文誌に掲載された（その他、「研究概要」および「研究業績参照」）。

次年度は、平成26年度に行った研究をさらに展開させるとともに、臨床に貢献できる新たなテーマでの研究を行う予定である。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Suzuki S, Tanigawara Y: Forced expression of S100A10 reduces sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Proteome Science* 26, 12 (2014)
2. Aomori T, Fujita Y, Obayashi K, Sato H, Kiyotani K, Nakamura K, Nakamura T, Yamamoto K: Case report: dose adjustment of warfarin using genetic information and plasma concentration monitoring. *J Clin Pharma Ther* 39: 319-321 (2014)
3. Yashima H, Shimizu K, Araki T, Aomori T, Ohtaki Y, Nagashima T, Enokida Y, Atsumi J, Nakamura T,

- Takeyoshi I, Yamamoto K: Assessment of DDR2, BRAF, EGFR, and KRAS mutations as therapeutic markers in Japanese non-adenocarcinoma lung cancer patients. *Mol Clin Oncol* 2: 714-718 (2014)
- Ogawa J, Yokota A, Araki T, Aomori T, Nakamura T, Yamamoto K, Koshiishi I: Quantitative evaluation of biliary elimination of gadoxetate, a magnetic resonance imaging contrast agent, via geometrical isomer-specific transporting system in rats. *Biopharm & Drug Dispos* 35: 362-371 (2014)
  - Sekizuka M, Qi JW, Aomori T, Okada Y, Nakamura K, Araki T, Horiuchi R, Ohta S, Nakamura T, Yamamoto K: The Effect of a Dietary Supplement Containing Raspberry Ketone on CYP3A Activity. *Pharm Anal Acta* 5: 302 (2014)

#### 国内学会発表

- 青森 達, 中村智徳, 望月眞弓: がんプロフェッショナル養成に対する全国の薬系大学・大学院の取り組み. 第 24 回日本医療薬学会年会 名古屋 (2014/9)
- 小林典子, 鈴木小夜, 青森 達, 手塚淑人, 中村智徳: 効果的な実務実習に向けた事前説明. 第 24 回日本医療薬学会年会 名古屋 (2014/9)
- 井坂由佳, 前島多絵, 渡邊雅明, 堀内 学, 細野智美, 小西久美, 鈴木嘉治, 中島 綾, 中島正人, 熊田美由紀, 神林泰行, 本間真人: 病棟薬剤業務が疑義照会へ及ぼす影響. 第 24 回日本医療薬学会年会 名古屋 (2014/9)
- 葛西良佳, 青森 達, 坂下真大, 鈴木小夜, 小林典子, 中島 綾, 荒木拓也, 山本康次郎, 中村智徳: 和漢薬と西洋薬の併用の適正性に関する疫学的研究. 日本薬学会 第 135 年会 神戸 (2015/3)
- 北爪賀子, 鈴木小夜, 小林典子, 中島 綾, 青森 達, 中村智徳: ERCC1 と POLR3A: 大腸癌細胞におけるオキサリプラチン感受性予測バイオマーカー物質としての可能性. 日本薬学会 第 135 年会 神戸 (2015/3)
- 坂本麻味, 青森 達, 金子裕子, 石岡江梨子, 鈴木小夜, 小林典子, 中島 綾, 竹内勤, 中村智徳: アザチオプリン代謝酵素遺伝子多方の関節リウマチ治療効果に対する影響. 日本薬学会 第 135 年会 神戸 (2015/3)
- 小林典子, 岸本桂子, 秋好健志, 市川大樹, 井上賀絵, 石川さと子, 横田恵理, 木津純子: 実務実習事前学習におけるヒューマニズム教育実施の試み. 日本薬学会 第 135 年会 神戸 (2015/3)

#### 著書・訳書

- 鈴木小夜. TDM クリニカルガイドブック 第 3 版 「抗てんかん薬 (バルプロ酸)」. アボットジャパン株式会社, 東京 (2015/1)
- 谷川原祐介, 鈴木小夜. 今日の治療指針 2015 年度版 「薬物治療モニタリング(TDM)」. 医学書院, 東京, pp.1677-1692 (2015/1)

#### 特許 (取得)

- 谷川原祐介, 鈴木小夜, 入江秀大, 西牟田章戸, 鈴木哲也, 杉本伸二. 抗がん剤の感受性判定方法. 特許第 5548693 号 (2014/5)
- 谷川原祐介, 鈴木小夜, 生駒祐介, 西牟田章戸, 鈴木哲也, 杉本伸二. 抗がん剤の感受性の判定方法. 特許第 5548694 号 (2014/5)

3. Tanigawara Y, Suzuki S, Ikoma Y, Nishimuta A, Suzuki T, Sugimoto S. METHOD FOR DETERMINATION OF SENSITIVITY TO ANTI-CANCER AGENT. Patent No.: US 8,765,713 B2 (2014/7)

#### 解説・雑誌記事等

1. 鈴木小夜, 今村知世, 末丸克矢, 戸田貴大, 矢野育子, 湯川栄二, 中村秀文, 猪爪信夫. 抗てんかん薬の TDM. Vita 31 (2), 37-42 (2014/4)
2. 鈴木小夜, 木津純子. 小児薬用量の考え方と小児薬物療法における注意点. 今日の臨床サポート Web サイト:[www.clinicalsup.jp](http://www.clinicalsup.jp) (2014/8)
3. 鈴木小夜. 抗てんかん薬の血中濃度モニタリング. 臨床検査 58 (9), 1071-1078 (2014/9)

## 薬学メディアセンター（芝共立薬学図書館）

所 長：田村悦臣

事務長：石井宜明

事務員：関恭子、町田育代、木下理咲子

薬学メディアセンターは、電子ジャーナルやデータベース等の電子媒体を含む資料を選定、購入・契約管理し、利用に供する。貸出などの窓口サービスとともに、ネットワークを介したサービスや情報提供など、非来館型の利用環境の充実にも努めている。毎年度の事業計画や活動方針は、学生図書委員会を通じて寄せられる利用者の要望などを参考に、薬学メディアセンター協議会で検討される。

### 活動概要

**サービス** ・平成 26（2014）年 4 月 1 日より、開講期の閉館時間を平日は 20:00 から 21:00 に、土曜日は 13:00 から 17:00 に変更した。（※芝共薬祭開催日の土曜日は 13:00 閉館）  
開館時間延長に伴い、土曜日の業務体制を委託職員 1 名から 2 名に増員した。

・書庫縮小により学生証認証システムでの入庫管理ができなくなったため、4 年生以上の学部生にもカウンターでのカードキー貸出を行うことにした。（1 月）

**蔵書／施設** ・薬学部の教育・研究力強化に向けた取り組みの一環としてのキャンパス内スペース有効活用に協力するため 3 号館 4 階の薬学メディアセンター書庫のうち 408 号室部分（160 m<sup>2</sup> / 書架 80 面）を教員と博士課程学生の自習スペースに拠出し、書庫は 407 号室部分（53 m<sup>2</sup> / 書架 28 面）のみとなった。（4～12 月）

書庫に配架されていた資料について他地区メディアセンターとの重複調整、教員アンケート、除籍方針の検討のうえ ①407 号室に集約配架（継続保存） ②山中資料センター 2 号棟へ移動 ③除籍・廃棄 の選定を行い、図書と雑誌約 23,600 冊を除籍・廃棄、雑誌約 9,200 冊を山中資料センター 2 号棟に保存するため搬出した。（※山中資料センター 2 号棟は 2016 年度運用開始予定）

蔵書登録のない共立薬科大学卒業論文、学内刊行物は 1 号館地階の展示室に移管した。

・書庫運用変更と今後の蔵書管理のため、3 階フロアも含めた資料の配置を見直し、学位論文、大型本、文庫・新書コーナーの移設と、一部別置されていた一般図書の配置の一本化を行った。（11 月）

・将来的な書庫狭隘化対策のため、資料保存・除籍方針を文書化した。（3 月）

・共立薬科大学時代に受け入れた約 2,400 冊の書誌未登録の軽読用文庫本「ななえん文庫」について、重複、破損、今後利用の見込めないものを除籍し、保存するものは書誌登録をしてメインコレクションに組み入れる作業を数年にわたって行っていたが、すべての処理が終わり、「ななえん文庫」は解体した。（3 月）

・グループ学習室に可動式ホワイトボード 1 台を設置した。（1 月）

・入口利用案内、開館カレンダー、館内サインをリニューアルした。（3 月）

**そ の 他** ・国立国会図書館デジタル化資料送信サービス利用登録（11 月）

・国立国会図書館レファレンス協同データベース事業参加登録（3 月）



# 国際交流センター

国際交流センター長：黒川 達夫

## 活動概要

薬学部では、共立薬科大学時代の平成 17 年度から国際交流センターを設置し、国際的視野に立つ薬剤師および薬学者育成をサポートしている。平成 9 年から大学院修士課程において「海外病院研修」を実施してきた。薬学科 6 年制への移行に伴い、平成 23 年度からは、薬学科生を派遣し、医療薬学の先進国での研修を通し専門職業人としての国際化を目指している。

平成 26 年度事業概要は下記のとおりである。

### 1. Overseas Clinical Rotation Program (海外臨床実習プログラム)

#### (1) 派遣

「アドバンスト海外病院実習」(薬学科 6 年生対象、通年、自由科目 2 単位) の派遣学生への事前講義として 18 コマの講義(科目名:「Case Study Practice」)が行われた。

講師: テキサステック大学 Dr. Krystal Edwards: 4 月 14 日(月)~18 日(金)

コンケン大学 Dr. Suphat Subongkot: 4 月 21 日(月)、22 日(火)、24 日(木)、25 日(金)

#### 海外実習

アイオワ大学、ノースカロライナ大学、テキサステック大学、ワシントン大学(以上米国)、コンケン大学(タイ)に、アドバンスト海外病院実習として薬学科 6 年生を 4 週間~5 週間各 2~4 名ずつ派遣した。派遣学生 12 名中 10 名は、申請により JASSO 留学生交流支援制度による奨学金(月額 8 万円(米国)、7 万円(タイ))を、全員が慶應義塾大学総合医学教育奨励基金奨学金(10 万円)を受給した。

1. 相山 侑紀	創薬物理化学	ノースカロライナ大学	6 月 2 日~6 月 30 日
2. 北爪 賀子	医療薬学センター	ノースカロライナ大学	6 月 2 日~6 月 30 日
3. 金廣 静佳	薬学教育研究センター	ワシントン大学	6 月 2 日~6 月 30 日
4. 桐山 純奈	病態生理学	ワシントン大学	6 月 2 日~6 月 30 日
5. 伊藤 未希	実務薬学	コンケン大学	6 月 2 日~7 月 4 日
6. 小林 由季	臨床薬学	コンケン大学	6 月 2 日~7 月 4 日
7. 佐藤 航	社会薬学	コンケン大学	6 月 2 日~7 月 4 日
8. 天神 久実	実務薬学	コンケン大学	6 月 2 日~7 月 4 日
9. 澤近 萌	医療薬学センター	アイオワ大学	6 月 7 日~7 月 12 日
10. 白井 栄里奈	薬物治療学	アイオワ大学	6 月 7 日~7 月 12 日
11. 鈴木 千春	薬学教育研究センター	テキサステック大学	9 月 8 日~10 月 3 日
12. 藤井 有紀	医療薬学センター	テキサステック大学	9 月 8 日~10 月 3 日

#### 平成 26 年度派遣学生海外臨床実習プログラム報告会

平成 26 年度派遣学生海外臨床実習プログラム報告会を 12 月 9 日(火)に開催した。派遣施設(病

院 4 箇所) ごとに英語で発表。来日中のコンケン大学 Dr. Suphat Subongkot からも講評があった。

平成 27 年度の派遣学生への事前講義「Introduction to overseas clinical rotation」(薬学科 5 年生対象、秋学期、自由科目 1.5 単位、合計 18 コマ) を行った。

講師： 大谷 壽一教授：12 月 1 日 (月)

Foster, Patrick 准教授：12 月 2 日 (火) ～5 日 (金)

コンケン大学 Dr. Suphat Subongkot：12 月 8 日 (月) ～11 日 (木)

## (2) 受入

海外提携大学からの研修学生受け入れ

4 月中旬～7 月下旬にかけて、コンケン大学、テキサステック大学、ノースカロライナ大学チャペルヒル校、アイオワ大学、ワシントン大学から合計 10 名の薬学部生を 4 週間～6 週間受け入れた。研修生は日本における薬剤師業務を理解することをテーマとしており、薬学部とつながりのある病院の薬剤部や、薬局、研究所等において研修をした。また、今年度は、各講座でまとまった期間ラボワークができるよう留学生を配置したところ、それぞれの講座で学生同士の活発な国際交流が生まれた。

1. Pattariya Chantarasap Khon Kaen University Residency Program 4 月 9 日～25 日

2. Denjai Buathum Khon Kaen University Residency Program 4 月 9 日～25 日

3. Anyamanee Lapmag Khon Kaen University Residency Program 4 月 9 日～5 月 2 日

4. Kally Lafitte Texas Tech University Pharm D. Candidate in 2015  
5 月 25 日～7 月 4 日 (薬学教育研究センター)

5. Courtney Kret Texas Tech University Pharm D. Candidate in 2015  
5 月 23 日～7 月 4 日 (実務薬学講座)

6. Zainab Khan University of Iowa Pharm D. Candidate in 2015  
6 月 23 日～7 月 18 日 (薬物治療学講座)

7. Karl Niggemeyer University of Iowa Pharm D. Candidate in 2015  
6 月 23 日～7 月 18 日 (臨床薬学講座)

8. Alison Julia Houg University of Washington Pharm D. Candidate in 2015  
7 月 3 日～8 月 1 日 (創薬物理化学講座)

9. Ho Yee(Icy)Cheung University of Washington Pharm D. Candidate in 2015  
7 月 3 日～8 月 1 日 (病態生理学講座)

10. Araya Tenghattakorn Khon Kaen University Pharm D. Candidate in 2015  
9 月 22 日～12 月 12 日 (創薬物理化学講座)

11. Yanika Roongpairroj Khon Kaen University Pharm D. Candidate in 2015  
9 月 22 日～12 月 12 日 (創薬物理化学講座)

## 2. 平成 26 年度国際交流セミナー

(1) 第 1 回「米国薬学生と慶應義塾大学薬学生の交歓会」

日時・会場：平成 26 年 4 月 11 日 (金) 14:00-17:00 芝共立キャンパス 3 号館大学院セミナー室

内容：広島大学で研修中のマーサー大学、テネシー大学の薬学部生 4 名の訪問を受け入れたもので、Role of Pharmacists、Pharmacy and Pharmacist Education についての発表があった。

出席者:40名(学生、教職員) 座長:大谷壽一教授 使用言語:英語

(2)第2回「Fight globally against emerging infectious diseases」

演者:進藤奈邦子氏, Ph.D., WHO Medical Officer

日時・会場:平成26年6月10日(水)13:00-14:30 芝共立キャンパス 2号館 351講義室

出席者:43名(学生、教職員) 座長:黒川達夫教授 使用言語:英語

(3)第3回「米国交換学生の最終発表会(1)」

日時・会場:平成26年7月4日(金)9:00-9:50 芝共立キャンパス 2号館 156講義室

発表者:Kally Lafitte, Courtney Kret, Texas Tech University

出席者:30名(学生、教職員) 座長:パトリック・フォスター准教授 使用言語:英語

(4)第4回「米国交換学生の最終発表会(2)」

日時・会場:平成26年7月18日(金)11:00-12:00 芝共立キャンパス 3号館 大学院セミナー室

発表者:Zainab Khan, Karl Niggemeyer, University of Iowa

出席者:15名(学生、教職員) 座長:大谷壽一教授 使用言語:英語

(5)第5回「米国交換学生の最終発表会(3)」

日時・会場:平成26年8月1日(金)9:00-9:50 芝共立キャンパス 3号館 大学院セミナー室

発表者:Alison Julia Houng, Ho Yee Cheung (Icy), University of Washington

出席者:25名(学生、教職員) 座長:大谷壽一教授 使用言語:英語

(6)第6回「世界の患者さんにより良い薬物療法を(Towards the better pharmacotherapies for patients throughout the world)」

日時・会場:平成26年10月22日(水)18:00-19:30 芝共立キャンパス 1号館 マルチメディア講堂

演者:佐藤 淳子 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)国際規制情報調整課長

出席者:30名(学生、教職員) 座長:黒川達夫教授 使用言語:英語

(7)第7回「Internationalization of KKU Faculty of Pharmaceutical Sciences」

日時・会場:平成26年12月4日(木)16:00-17:00 芝共立キャンパス 3号館 1101会議室

演者:1. Prof. Bungorn Sripanidkulchai, Former Dean

2. Assoc. Prof. Paiboon Daosodsai, Dean

3. Dr. Acharawan Topark-Ngarm, Assistant Dean for International Relations and International Program, Khon Kaen University

出席者:40名(学生、教職員) 座長:大谷壽一教授 使用言語:英語

(8)第8回「タイ交換学生の最終発表会」

日時・会場:平成26年12月4日(木)17:00-17:40 芝共立キャンパス 3号館 1101会議室

発表者:Araya TENGHATTAKORN, Yanika ROONGPAIROJ, Khon Kaen University

出席者:40名(学生、教職員) 座長:大谷壽一教授 使用言語:英語

### 3. 慶應義塾大学留学フェアへの協力について

日吉キャンパスで開催された留学フェアにて、6月11日(水)に薬学部ブースを松嶋由紀子講師が担当。薬学部生4名の留学相談があった。

### 4. 海外視察について

- ・海外アドバンスト病院実習を行うタイでクーデターが発生、国内情勢を鑑み中村教授が実習生をタイのコンケン大学まで引率(5月31日～6月4日)
- ・未来先導プログラム事前視察および調整のため、漆原准教授がシアトルのゲイツ財団、ワシントン大学を訪問(3月9日～12日)

### 5. 2014年度『ラオス・プライマリヘルスケア保健医療チーム活動プロジェクト』について

研修期間：平成27年3月9日～3月19日

事前研修、現地研修、報告会から成る、医療系3学部による研修プログラム。引率教員5名、医学部生4名、看護医療学部生8名、薬学部生4名(乾 真優、藤井 萌未、中根 逸男、永井 基慈)が参加。ラオス保健科学大学とのワークショップ、農村でのフィールドワーク、小学校での健康教育などを実施。申請により派遣生の数名(薬学部は4名)が慶應義塾大学総合医学教育奨励基金より研修費補助として8万円を受給した。

### 6. 2014年度『未来先導基金公募プログラム』について

研修期間：平成26年6月14日～29日

「国際医薬品開発と規制を先導する薬学人材育成プログラム」として薬学部生2名、修士課程2名を米国へ派遣。Drug Information Association (DIA) 北米年次会合参加(サンディエゴ)、University of Southern California、FDA、PhRMA(ワシントンDC)、H3 Biomedicine Inc.(ボストン)等訪問した。

代表者：黒川達夫教授(医薬品開発規制科学講座)

引率者：漆原尚已准教授(医薬品開発規制科学講座)、大江知之准教授(医薬品化学講座)

参加者：成田勇介(医薬品開発規制科学講座 修士2年)

石川光雄(医薬品開発規制科学講座 修士1年)

川口華子(医薬品開発規制科学講座 薬学部6年)

吉村 遥(創薬物理化学講座 薬学部6年)

### 7. 訪問対応について

・コンケン大学新薬学部長一行

平成26年12月4日(木)10:30～18:00 芝共立キャンパス

施設・実習見学、今後の交流に関する懇談、大学紹介、当該大学からの留学生の研修発表会等を行った。両学部長が協定(更新)に署名した。

・台北医学大学薬学部長一行

平成27年3月12日(木)15:00～17:00 芝共立キャンパス

対応者：望月学部長、中島教授、大谷教授(海外アドバンスト病院実習担当)、植村准教授(次期国際交流センター長)

以上

# 芝共立インフォメーションテクノロジーセンター

所 長：鈴木岳之

事務長：石井宜明

事務員：中村進、柏崎あや

芝共立インフォメーションテクノロジーセンター（以下芝共立 ITC）は、義塾に必要な情報基盤を効果的に提供することによって、義塾の教育・研究の発展および義塾の円滑な運営に寄与することを目的としている。キャンパス内ネットワークや各種学内情報システムの運用・保守などを行っている。また情報倫理やソーシャルメディアなどネットワーク利用に関する注意等の啓蒙も行っている。

## 活動概要

### 学生に対するガイダンスの実施

4月に2～6年生および大学院学生を対象としたガイダンスを行った。このガイダンスでは、適切なSNS（ソーシャルネットワーキングサービス）の心得について、啓蒙用の動画を交えて説明を行った。また芝共立キャンパスでのネットワーク利用についての説明も行った。

### 機器・ネットワーク環境整備

各種PC、サーバ、ネットワーク環境の整備を以下の内容で行った。

授業用貸出パソコンリプレイス作業（4月）

キャンパス内光ケーブル経路調査（7月）

芝共立キャンパス仮想化サーバ環境ソフトウェアバージョンアップ作業（8月）

2号館地下2階SPF室ネットワーク配線作業（1月）

3号館4階研究交流オフィス配線、プリンタ設置作業（3月）

3号館1階医療薬学・社会連携センター配線工事（3月）

2号館3階363室配線工事（3月）

芝共立キャンパス施設予約システム移行支援（3月）

薬学部学習支援システムバージョンアップ支援（3月）

### (薬学共用試験)OSCE 支援

OSCEにおいて、評価入力用コンピュータの環境構築、貸出、設置及びネットワーク設定を支援した。

### (薬学共用試験)CBT 支援

CBT体験受験、CBT本番の支援のため、MMPC室PCの環境構築および、準備作業。ネットワーク監視を行った。



## 附属薬局

薬 局 長：福島紀子

管理薬剤師：川本嘉子

薬 剤 師：林 直子

### 活動概要

#### I. 薬局実務

1. 平成 26 年度の保険処方箋受付枚数は 9,412、老健施設の処方箋受付枚数 1,797 となり、両者を合わせて 11,209 枚となり前年より増加した。
2. 1 ヶ月平均の受付医療機関数は、毎年 100 件を超えている。
3. 港区薬剤師会の夜間休日輪番制の対応に参加し、休日電話相談を行った。
4. 平成 26 年度は、3 名の教員が薬剤師として定期的に薬局で業務を行った。
5. 昨年より在宅医療に参画し、26 年度は 5 名の患者を受け持った。また近隣のクリニックからの漢方処方を受けて、漢方薬の調剤も多く扱った。

#### II. 介護老人保健施設及び介護老人福祉施設との連携

近隣の介護老人保健施設に対し、引き続き調剤と施設の薬の配薬や常備薬の管理を実施した。同施設は、5 年生の薬局実習の場としても利用し、高い教育効果を上げた。

平成 22 年 6 月より、特別養護老人ホームの調剤も受け入れ、平成 23 年度から継続して同施設において、医師の回診に薬剤師が同行し連携を図っている。

#### III. 薬局を基盤とした地域活動

地域活動として、健康づくり教室（10 回）を行った。

A コース 平成 26 年 4 月 18 日（金）～ 平成 26 年 8 月 22 日（金） 計 5 回

B コース 平成 26 年 9 月 19 日（金）～ 平成 27 年 1 月 16 日（金） 計 5 回

#### IV. 薬局実習・研修

1. 平成 26 年度も 5 年生学生の長期実務実習の受入れを、3 期に渡り計 6 名の学生の実習を行った。実習項目の一つである薬局製剤実習については、他の薬局の実習生も含め、本薬局で 3 回にわたり、講義及び実習を担当した。
2. 学部 4 年生の医療系事前実習を 8 日間実施した。
3. 米国薬学生やタイ国の薬学生及び教職員の薬局見学を受け入れた。
4. 学内の勉強会（4 回）および他団体の協力による薬局外研修(3 回)を行った。
5. みなと保健所からの要請により、研修医の薬局研修を 1 回実施し、地域の薬局の役割について理解してもらえるよう努めた。

#### V. 学術活動

港区薬剤師会主催の研修会（6 回）、港区薬剤師会在宅医療研修会（3 回）、東京都薬剤会研修会（5

回)、港区医師会研修会(4回)等に参加し、東京都薬局災害対策講習会や日本社会薬学会などに参加し、薬剤師としての資質向上を図った。また昨年からはじめた近隣のクリニックと地域連携勉強会を今年度も継続して実施した。

# 実験動物飼育施設運営委員会

## 実験動物飼育施設使用に関わる申請及び許可数

学部長より、「実験動物飼育施設使用申請書」及び「動物導入申請書」の審査を動物飼育施設運営委員会に依頼され、その報告に基づき実験動物飼育施設使用申請、動物導入申請を許可するよう答申した。申請数と許可数は下記の通りである。

実験動物飼育施設使用申請	32 件	許可数	32 件
薬物等使用届	3 件		

## 動物実験に関わる実習及び講習会

医学部動物実験センターおよび実験動物飼育施設運営委員会主催の動物実験従事者講習会および実験動物飼育施設利用者講習会を行った。また、薬学部生に対して実験動物の取り扱いに関する説明および実習を行った。日程と参加者は下記の通りである。

動物実験従事者講習会	4 月 16 日	157 名
実験動物飼育施設利用者講習会	4 月 16 日	188 名
2 年生 薬学実習ⅡB(生物)	5 月 29 日ほか	226 名
3 年生 薬学実習ⅢD(薬理学)	9 月 8 日ほか	217 名

## 実験動物の使用及び保管状況

平成 26 年 4 月 1 日から平成 27 年 3 月 31 日までの実験動物の入荷匹数及び 3 月 27 日現在の飼育匹数は下記の通りである。

	入荷数(匹)	飼育数 (匹)
マウス	4357	1127
ラット	1341	475
モルモット	22	0
ウサギ	3	2
ハムスター	4	4

## 実験動物飼育施設メンテナンス

### (1) 高圧蒸気滅菌装置点検整備

SPF 室に設置したオートクレーブについて、年 1 回実施する必要がある性能検査（法定点検）を 8 月 14 日に実施した。

第一種圧力容器性能検査

種 別 : 消毒器 (ジャケット付角型滅菌器)

検査証番号 : 第 4936 号

所轄労働基準監督署 : 三田監督署

検査者 : 日本ボイラ協会関東検査事務所

結 果 : 合格 (報告書番号第 2801 号)

有効期限 : 平成 26 年 8 月 25 日～平成 27 年 8 月 24 日

(2) SPF 室クリーンアップ作業

動物飼育施設の定期清掃および消毒作業を平成 27 年 3 月 24 日～3 月 27 日に実施した。

SPF 区域及びアイソレーターラックの HEPA フィルター交換の実施。

昨年と同様、動物を飼育したままの状態での消毒方式で行った。

作業終了の翌日に、環境モニタリングとして、寒天培地を用いて落下菌試験及び付着菌試験を実施した。

コンベンショナル区域についても、動物を飼育したままの状態、室内の壁面および天井の消毒さらに床面を次亜塩素酸ナトリウム液により塗布・清拭による消毒を実施した。

消毒対象物件 : 慶應義塾大学薬学部 B2 階 実験動物飼育施設

消毒実施期間 : 平成 27 年 3 月 24 日～3 月 27 日 (4 日間)

消毒実施者 : 株式会社エーテック

微生物環境検査実施者 : 株式会社大阪血清微生物病研究所

なお、消毒効果確認の為に実施した、微生物環境検査の結果は、以下のとおりである。

対象施設 慶應義塾大学薬学部 B2 階 実験動物施設

検査名 落下菌検査

測定日 平成 27 年 3 月 26 日

培養開始日 平成 27 年 3 月 28 日

判定日 平成 27 年 3 月 30 日および 4 月 2 日

使用培地		SCD 寒天培地 (日水製薬)	CP 加ボ <sup>®</sup> 寒天培地 (日水製薬)	備考
培養条件		37℃、2 日間	25℃、5 日間	
検査箇所		コロニー数 CFU/30min.	コロニー数 CFU/30min.	
室名	No.			
SPF 飼育室	1	0	0	
	2	0	0	
前室	3	0	0	
前室	4	0	0	

対象施設 慶應義塾大学薬学部 B2 階 実験動物施設

検査名 付着菌検査

測定日 平成 27 年 3 月 26 日

培養開始日 平成 27 年 3 月 28 日

判定日 平成 27 年 3 月 30 日および 4 月 2 日

使用培地			SCDLP 寒天培地 (極東製菓)	CP 加 PD 寒天培地 (極東製菓)	備考
培養条件			37℃、2日間	25℃、5日間	
検査箇所			コロニー数 CFU/10 cm <sup>2</sup>	コロニー数 CFU/10 cm <sup>2</sup>	
室名		No.			
SPF 飼育室	壁面	1	0	0	
	壁面	2	0	0	
	ラック	3	0	0	
	ラック	4	0	0	
	ラック	5	0	0	
	ラック	6	0	0	
前室	壁面	7	0	0	
前室	壁面	8	0	0	

### (3) 微生物モニタリング

実験動物施設の微生物による汚染状況を把握するため、微生物モニタリングを6月、9月、12月、3月の年4回実施することとし、検査は、公益財団法人実験動物中央研究所 ICLAS モニタリングセンターに依頼した。

9月実施匹数が多いのは前年度発生した蟻虫がコンベンショナル区域のマウスに感染していないか検査の為に、マウス1室・2室から各2匹検査を依頼した。

免疫不全コアセット		カテゴリー	6/24	9/30	12/16	3/10	
培養	<i>Citrobacter rodentium</i>	C	0/2	0/6	0/2	0/2	
	<i>Corynebacterium kutscheri</i>	C	0/2	0/6	0/2	0/2	
	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	B	0/2	0/6	0/2	0/2	
	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	D	0/2	0/6	0/2	0/2	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	D	0/2	0/6	0/2	0/2	
	<i>Salmonella spp.</i>	A	0/2	0/6	0/2	0/2	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	D	0/2	0/6	0/2	0/2	
	血清反応	<i>Clostridium piliforme</i>	C	0/2	0/6	0/2	0/2
Ectromelia virus		B	0/2	0/6	0/2	0/2	
LCM virus		A	0/2	0/6	0/2	0/2	
Mouse hepatitis virus		B	0/2	0/6	0/2	0/2	
<i>Mycoplasma pulmonis</i>		B	0/2	0/6	0/2	0/2	
Sendai virus		B	0/2	0/6	0/2	0/2	
鏡検		Ectoparasites	C/E	0/2	0/6	0/2	0/2
		Intestinal protozoa	C/E	0/2	0/6	0/2	0/2
	pimworm	C/E	0/2	0/6	0/2	0/2	
	<i>Pneumocystis carinii</i>	(B)	0/2	0/6	0/2	0/2	
PCR	<i>Helicobacter bilis</i>	C	0/2	0/6	0/2	0/2	
	<i>Helicobacter hepaticus</i>	C	0/2	0/6	0/2	0/2	
解剖所見			著変認めず	著変認めず	著変認めず	著変認めず	

## 結果

平成 26 年 9 月 30 日に実施したモニタリングにおいても全項目陰性であり、SPF 飼育室からコンベンショナル飼育室への感染はないと判断された。

その後実施の検査も全項目陰性である。

## その他

### (1) 動物慰霊祭の実施

平成 27 年 3 月 2 日に動物慰霊祭を、常照院で開催した。

### (2) 2 号館地下 2 階実験器具倉庫 (M-09) に SPF 飼育施設を増設し来年度以降稼働予定である。

# 研究倫理委員会

## 平成 26 年度研究倫理委員会

### 1. 委員

委員長	黒川 達夫	(薬学部教授)
委員	江原 吉博	(薬学部教授)
委員	金澤 秀子	(薬学部教授)
委員	木内 文之	(薬学部教授)
委員	漆原 尚巳	(薬学部准教授)
委員	並木 美枝	(芝共立キャンパス学生課)
委員	福田 哲也	
委員	鈴木 義彦	(独立行政法人国立病院機構東京医療センター薬剤科長)
委員	鈴木 雄介	(医師、弁護士)
事務局	門馬 陽子	(芝共立キャンパス総務課)

### 2. 開催状況

委員会は平成 26 年度は原則月 1 回開催し、委員長が軽易な事項と判断したものについては、委員長が指名する委員（主として学内委員）による迅速会議で対応した。

平成 26 度は、12 回の委員会が開かれ、61 件の申請書について審査を行なった。

## 平成 26 年度ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会

### 1. 委員

委員長	黒川 達夫	(薬学部教授)
委員	江原 吉博	(薬学部教授)
委員	金澤 秀子	(薬学部教授)
委員	木内 文之	(薬学部教授)
委員	漆原 尚巳	(薬学部准教授)
委員	並木 美枝	(芝共立キャンパス学生課)
委員	福田 哲也	
委員	鈴木 義彦	(独立行政法人国立病院機構東京医療センター薬剤科長)
委員	鈴木 雄介	(医師、弁護士)
事務局	門馬 陽子	(芝共立キャンパス総務課)

### 2. 開催状況

平成 26 年度は 6 回の委員会が開かれ、13 件の申請書について審査を行。



# 大学基礎データ



## 目 次

頁

I. 教育研究組織	
1. 設置学部・学科・大学院研究科	217
II. 教育研究の内容・方法と条件整備	
1. 開設授業科目における専兼比率	217
2. 単位互換協定以外で大学独自に行っている単位認定の状況	217
3. 卒業判定	218
4. 大学院における学位授与状況	218
5. 就職・大学院進学状況	218
6. 学部の進路状況	219
7. 大学院の進路状況	220
8. 早期体験学習 見学学生数	221
9. 国家試験合格率	221
10. 公開講座等開催件数	221
11. 国別国際交流協定締結先機関	222
12. 国際学術研究交流状況	222
III. 学生の受け入れ	
1. 学部・学科の志願者・合格者・入学者数の推移	223
2. 学部の入学試験結果	223
3. 学部・学科の学生定員及び在籍学生数	224
4. 学部の社会人学生・留学生・帰国学生数	224
5. 学部の転学科の状況	224
6. 学部・学科の退学者数	224
7. 大学院の入学試験結果	225
8. 大学院の学生定員及び在籍学生数	225
IV. 教育研究のための人的体制	
1. 教員組織	226
2. 専任教員年齢構成	226
3. 専任教員の担当授業時間	227

V. 研究活動と研究体制の整備	
1. 学術賞の受賞状況	227
2. 産学官連携による研究活動状況	227
3. 専任教員の研究旅費	227
4. 教員研究費内訳	228
5. 科学研究費の採択状況	228
6. 学外からの研究費の総額と一人当たりの額	229
7. 教員研究室	229
VI. 施設・設備等	
1. 講義室、実習室等の面積・規模	229
2. 規模別講義室・演習室使用状況	229
3. 附属薬局処方箋枚数	230
VII. 図書館及び図書等の資料、学術情報	
1. 図書、資料の所蔵数	230
2. 学生閲覧室等	230
VIII. 学生生活への配慮	
1. 奨学金給付・貸与状況	231

## I. 教育研究組織

### 1. 設置学部・学科・大学院研究科

平成 26(2014)年度

(表 1)

名 称	設置年月日	所 在 地	備 考
薬学部 薬学科	平成 20 年 4 月 1 日	東京都港区芝公園 1 丁目 5 番 30 号	6 年制
薬学部 薬科学科	平成 20 年 4 月 1 日	東京都港区芝公園 1 丁目 5 番 30 号	4 年制
薬学部 医療薬学科	平成 20 年 4 月 1 日	東京都港区芝公園 1 丁目 5 番 30 号	旧課程
薬学研究科 薬学専攻	平成 24 年 4 月 1 日	東京都港区芝公園 1 丁目 5 番 30 号	
薬学研究科 薬科学専攻	平成 22 年 4 月 1 日	東京都港区芝公園 1 丁目 5 番 30 号	※
薬学研究科 薬学専攻	平成 20 年 4 月 1 日	東京都港区芝公園 1 丁目 5 番 30 号	旧課程
薬学研究科 医療薬学専攻	平成 20 年 4 月 1 日	東京都港区芝公園 1 丁目 5 番 30 号	旧課程

※ 平成 22 年 4 月 1 日付けで前期博士課程（修士課程）、平成 24 年 4 月 1 日付けで後期博士課程を設置。

## II. 教育研究の内容・方法と条件整備

### 1. 開設授業科目における専兼比率

平成 26(2014)年度

(表 2)

学部・学科			必修科目	選択必修科目	全開設授業科目	
薬学部	(春学期) 薬学科 薬科学科	専門教育	専任担当科目数 (A)	60	47	107
			兼任担当科目数 (B)	0	2	2
			専兼比率 % (A / (A + B) * 100)	100.0	95.9	98.2
		教養教育	専任担当科目数 (A)	11.5	1.0	12.5
			兼任担当科目数 (B)	1.5	0	1.5
			専兼比率 % (A / (A + B) * 100)	88.5	100.0	89.3
	(秋学期) 薬学科 薬科学科	専門教育	専任担当科目数 (A)	47	15	62.0
			兼任担当科目数 (B)	0	0	0.0
			専兼比率 % (A / (A + B) * 100)	100.0	100.0	100.0
		教養教育	専任担当科目数 (A)	7.5	5	12.5
			兼任担当科目数 (B)	1.5	3	4.5
			専兼比率 % (A / (A + B) * 100)	83.3	62.5	73.5

### 2. 単位互換協定以外で大学独自に行っている単位認定の状況

平成 26(2014)年度

(表 3)

学 部 ・ 学 科	認定者数 (A)	大学・短大・高専等		その他		1 人当たり平均 認定単位数 (B + C) / A
		認定単位数 (B)		認定単位数 (C)		
		専門科目	専門以外	専門科目	専門以外	
薬学部 薬学科・薬科学科	0	0	0	0	0	0

### 3. 卒業判定

(表4)

学部・学科		平成 21(2009)年度			平成 22(2010)年度			平成 23(2011)年度		
		卒業 予定者 (A)	合格者 (B)	合格率(%) B/A*100	卒業 予定者 (A)	合格者 (B)	合格率(%) B/A*100	卒業 予定者 (A)	合格者 (B)	合格率(%) B/A*100
薬学部	薬学科	6	6	100.0				180	177	98.3
	医療薬学科	3	3	100.0				1	0	0.0
	薬科学科	12	12	100.0	35	34	97.1	46	45	97.8
計		21	21	100.0	35	34	97.1	227	222	97.8

学部・学科		平成 24(2012)年度			平成 25(2013)年度			平成 26(2014)年度		
		卒業 予定者 (A)	合格者 (B)	合格率(%) B/A*100	卒業 予定者 (A)	合格者 (B)	合格率(%) B/A*100	卒業 予定者 (A)	合格者 (B)	合格率(%) B/A*100
薬学部	薬学科	174	174	100.0	166	163	98.2	149	144	96.6
	医療薬学科	1	1	100.0	-	-	-	-	-	-
	薬科学科	42	41	97.6	42	41	97.6	67	65	97
計		217	216	99.5	208	204	98.1	216	209	96.8

### 4. 大学院における学位授与状況

(表5)

研究科・専攻		学 位	平成 22 (2010)年度	平成 23 (2011)年度	平成 24 (2012)年度	平成 25 (2013)年度	平成 26 (2014)年度
薬学 研究科	薬学専攻 (旧課程)	修士	70	-	-	-	-
		博士(課程)	2	3	1	2	1
		博士(論文)	2	3	0	0	1
		専門職学位					
	医療薬学専攻 (旧課程)	修士	31	1	-	-	-
		博士(課程)	7	-	1	2	1
		博士(論文)		-		0	0
		専門職学位					
	薬科学専攻 (新課程)	修士		8	22	27	25
		博士(課程)	-	-	-	-	2

### 5. 就職・大学院進学状況

学部	進路	平成 22 年度 (薬科学 科)	平成 23 年度 (薬学科)(薬科学科)		平成 24 年度 (薬学科)(薬科学科)		平成 25 年度 (薬学科)(薬科学科)		平成 26 年度 (薬学科)(薬科学科)		
薬学部	就 職	民間企業	1	146	7	136	6	123	3	119	9
		官公庁		11		21		16		5	0
		教員								0	0
		その他①		4		1		3		1	0
	進 学	自大学院	20	4	29	8	28	8	28	7	46
		他大学院	7	2	9		7	1	8	3	8
		他大学						3	1	1	0
		その他②	6	10	1	8	1	9	1	8	2
	合計		34	176	46	174	142	163	41	144	65

## 6. 学部の進路状況

平成 26 (2014) 年度 (薬科学科)

(表 7 - 1)

	男	女	計
総数	48	17	65
就職希望者数	9	2	11
就職者数	7	2	9
化学系他企業	6	2	8
CRO	0	0	0
製薬会社	1	0	1
病院	0	0	0
薬局	0	0	0
公務員	0	0	0
研究機関	0	0	0
病院研修生	0	0	0
未定	2	0	2
進学者数	39	15	54
就職希望なし	0	0	0

平成 26 (2014) 年度 (薬学科)

(表 7 - 2)

	男	女	計
総数	56	88	144
就職希望者数	50	83	133
就職者数	48	78	126
化学系他企業	6	5	11
CRO	3	5	8
製薬会社	21	24	45
病院	8	25	33
薬局	8	14	22
公務員	2	3	5
官庁所管独立行政法人	0	1	1
病院研修生	0	0	0
未定	2	6	8
進学者数	6	5	11
就職希望なし	0	0	0

## 7. 大学院の進路状況

修士課程／平成 26 (2014) 年度 (表8)

	薬学専攻		
	男	女	計
総数	20	5	25
就職者数	14	5	19
化学系他企業	4	3	7
CRO	1	2	3
製薬会社	9	0	9
病院	0	0	0
薬局	0	0	0
官庁所管独立行政法人	0	0	0
大学研究室	0	0	0
病院研修生	0	0	0
未定	1	0	1
進学者数	5	0	5

後期博士課程／平成 26 (2014) 年度

	薬学専攻		
	男	女	計
総数			
就職者数			
化学系他企業			
CRO			
製薬会社			
病院			
薬局			
官庁所管独立行政法人			
研究機関			
未定			

\*H26 年度修了者 3 名全員が社会人修了者のため記載しない

## 8. 早期体験学習 見学学生数

平成 26(2014)年度

(表 9)

内訳	施設数	見学回数	見学学生数 (一回あたり)	見学学生総数		
				薬学科	薬科学科	合計
病院見学	9	32	1~6	163	0	163
薬局見学	55	83	1~2	162	0	162
企業見学	7	7	11~67	0	201	201

## 9. 国家試験合格率

平成 26(2014)年度

(表 10)

学 部・学 科	国家試験の名称	内訳	受験者数 (A)	合格者数 (B)	合格率 (%) B/A*100
薬学部 薬学科	第 100 回薬剤師国家試験	現役	144	125	86.8
		既卒	38	17	44.7
		合計	182	142	78.0

## 10. 公開講座等開催件数

(表 11)

年 度	公開講座 A	公開講座 B	公開講座 C	公開講座 D	公開講座 E	公開講座 F
平成 26(2014)年度	0	11	7	1	0	1
平成 25(2013)年度	0	10	6	1	1	0
平成 24(2012)年度	0	10	7	1	1	0
平成 23(2011)年度	1	11	8	1	1	0
平成 22(2010)年度	2	10	8	1	0	0

年 度	ワークショップ	共催講座	その他 (港区民大学・NR)	薬剤師継続 学習通信講座
平成 26(2014)年度	3	2	0	7
平成 25(2013)年度	3	15	0	5
平成 24(2012)年度	3	15	0	5
平成 23(2011)年度	0	22	16	5
平成 22(2010)年度	0	14	17	4

## 11. 国別国際交流協定締結先機関

(表 12)

年度	米 国	中 国	韓 国	タ イ	スウェーデン	オーストラリア	計
平成 26(2014)年度	5	1	1	2	0	0	9
平成 25(2013)年度	5	1	1	2	0	0	9
平成 24(2012)年度	5	1	1	2	0	0	9
平成 23(2011)年度	6	1	1	2	1	1	12
平成 22(2010)年度	6	1	1	2	1	1	12

[平成 26 年度末現在の国際交流協定校]

米国

- University of Washington School of Pharmacy [ワシントン大学薬学部]
- University of Maryland School of Pharmacy [メリーランド大学薬学部]
- Health Sciences Colleges University of Iowa, University of Iowa College of Pharmacy [アイオワ大学保健医療部門, 同大学薬学部]
- University of North Carolina School of Pharmacy [ノースカロライナ大学薬学部]
- Texas Tech University Health Sciences Center School of Pharmacy [テキサス工科大学健康科学センター薬学部]

韓国

- Sookmyung Women's University [淑明女子大学]

中国

- Sichuan University West China School of Pharmacy [四川大学華西薬学院]

タイ

- Khon Kaen University [コンケン大学]
- Mahasarakham University Faculty of Pharmacy [マハサラカーン大学薬学部]

## 12. 国際学術研究交流状況

(表 13)

学部・ 研究科等		派 遣										受 け 入 れ									
		平成 22 (2010) 年度		平成 23 (2011) 年度		平成 24 (2012) 年度		平成 25 (2013) 年度		平成 26 (2014) 年度		平成 22 (2010) 年度		平成 23 (2011) 年度		平成 24 (2012) 年度		平成 25 (2013) 年度		平成 26 (2014) 年度	
		短期	長期																		
薬学部 薬学研究科	新規	21		8		8		8		12		3				16		10		11	
	継続																				

### Ⅲ. 学生の受け入れ

#### 1. 学部・学科の志願者・合格者・入学者数の推移

(表 14)

		平成 23	平成 23	計	平成 24	平成 24	計	平成 25	平成 25	計	平成 26	平成 26	計	平成 27	平成 27	計	
		年度 (薬学科)	年度 (薬科学科)		年度 (薬学科)	年度 (薬科学科)		年度 (薬学科)	年度 (薬科学科)		年度 (薬学科)	年度 (薬科学科)		年度 (薬学科)	年度 (薬科学科)		
薬学部	一般入試	志願者	2,553	830	3,383	1,839	681	2,520	2,070	804	2,874	2,224	890	3,114	2,161	853	3,014
		合格者	443	255	698	285	167	452	280	190	470	313	223	536	313	214	527
		入学者	154	73	227	121	65	186	108	55	163	113	64	177	103	63	166
		募集定員	120	50	170	100	50	150	100	50	150	100	50	150	100	50	150
	附属校推薦	入学者	19	1	20	16	0	16	21	2	23	22	3	25	23	3	26
		募集定員	30	10	40	20	10	30	20	10	30	20	10	30	20	10	30
	公募推薦入試	志願者	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		合格者	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		入学者	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		募集定員	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	指定校推薦入試 (薬学科のみ)	志願者	-	-	-	24	-	24	31	-	31	25	-	25	24	-	24
		合格者	-	-	-	24	-	24	31	-	31	25	-	25	24	-	24
		入学者	-	-	-	24	-	24	31	-	31	25	-	25	24	-	24
		募集定員	-	-	-	30	-	30	30	-	30	30	-	30	30	-	30
	その他	志願者	4	3	7	1	0	1	4	1	5	5	2	7	7	1	8
		合格者	0	0	0	1	0	1	2	1	3	0	0	0	1	0	1
入学者		0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
募集定員		若干	若干	若干													
合計	志願者	2,557	833	3,390	1,864	681	2,545	2,105	805	2,910	2,254	892	3,146	2,192	854	3,046	
	合格者	443	255	698	310	167	477	313	191	504	338	223	561	338	214	552	
	入学者	173	74	247	162	65	227	161	57	218	160	67	227	150	66	216	
	募集定員	150	60	210	150	60	210	150	60	210	150	60	210	150	60	210	

注：補欠合格者は合格者に含んでいない。

#### 2. 学部の入学試験結果

平成 27 (2015) 年度

(表 15)

薬学科 [定員 150 名]						
	一般入試	指定校推薦	塾内進学	帰国生	留学生	合計
志願者	2,161	24	23	5	2	2,215
合格者	313	24	23	0	1	361
入学者	103	24	23	0	0	150
薬科学科 [定員 60 名]						
	一般入試	指定校推薦	塾内進学	帰国生	留学生	合計
志願者	853	—	3	0	1	857
合格者	214	—	3	0	0	217
入学者	63	—	3	0	0	66

注：補欠合格者は合格者に含んでいない。

### 3. 学部・学科の学生定員及び在籍学生数

平成 26(2014)年度

2014. 5.1 現在 (表 16)

学部	学科	入学定員	編入学定員	収容定員(A)	在籍学生総数(B)	編入学生数(内数)	B/A	在籍学生数											
								第1年次		第2年次		第3年次		第4年次		第5年次		第6年次	
								学生数	留年者数(内数)	学生数	留年者数(内数)	学生数	留年者数(内数)	学生数	留年者数(内数)	学生数	留年者数(内数)	学生数	留年者数(内数)
薬学部	薬学科(6年制)	150		990	952		0.96	165	5	165	15	153	12	162	18	158	3	149	9
	薬科学科(4年制)	60		210	256		1.22	69	2	58	6	62	6	67	7	—	—	—	—
合計		210		1200	1208	0	1.01	234	7	223	21	215	18	229	25	158	3	149	3

### 4. 学部の社会人学生・留学生・帰国学生数

平成 26(2014)年度

(表 17)

学部	学科	社会人学生数	留学生数	帰国学生数
薬学部	薬学科(6年制)	0	0	3
	薬科学科(4年制)	0	0	0
合計		0	0	3

### 5. 学部の転学科の状況

平成 26(2014)年度

(表 18)

学部	当初の在籍学科	転学科先	人数
薬学部	薬学科	薬科学科	9
	薬科学科	薬学科	6
計			15

### 6. 学部・学科の退学者数

(表 19)

学部	学科	平成 21(2009)年度					平成 22(2010)年度					平成 23(2011)年度										
		1年次	2年次	3年次	4年次	合計	1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	合計	1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	6年次	合計			
薬学部	薬学科(旧課程)			-	0	2					-	0	-	-	-		-	-	0			
	医療薬学科(旧課程)			-	0	0					-	0	-	-	-		-	-	0			
	薬学科(6年制)	9	6	12	0	17	12	4	1	0	0	17	12	4	1	0	0	0	17			
	薬科学科(4年制)	5	1	3	0	6	2	0	1	0	-	3	3	0	1	0	-	-	4			
計		14	7	4	15	25	14	4	2	0	0	20	15	4	2	0	0	0	21			
学部	学科	平成 24(2012)年度						平成 25(2013)年度						平成 26(2014)年度								
		1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	6年次	合計	1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	6年次	合計	1年次	2年次	3年次	4年次	5年次	6年次	合計
薬学部	薬学科(6年制)	14	2	1	1	2	0	20	7	1	1	0	0	0	9	6	4	3	0	0	1	10
	薬科学科(4年制)	6	0	0	0	-	-	6	4	0	2	0	-	-	6	3	1	0	0	-	-	4
計		20	2	1	1	2	0	26	11	1	3	0	0	15	9	5	3	0	0	0	14	

## 7. 大学院の入学試験結果

平成 27(2015)年度

(表 20)

前期博士課程 薬科学専攻 (入学定員 40 名)					
	推薦	一般(外国人含)			合計
志願者	36	16			52
合格者	35	14			49
入学者	35	11			46
後期博士課程 薬科学専攻 (入学定員 3 名)					
		一般(外国人・9月入学含)	社会人	留学生	合計
志願者		4	0	0	4
合格者		4	0	0	4
入学者		4	0	0	4
博士課程 薬学専攻 (入学定員 5 名)					
	推薦	一般(外国人含)	社会人		合計
志願者	6	1	1		8
合格者	6	1	1		8
入学者	6	1	1		8

## 8. 大学院の学生定員及び在籍学生数

平成 26(2014)年度

(表 21)

研究科	専攻	入学定員		収容定員		在籍学生数										C/A	D/B
		修士課程	博士課程	修士課程(A)	博士課程(B)	修士課程					博士課程						
						一般	社会人	留学生	その他	計(C)	一般	社会人	留学生	その他	計(D)		
薬学 研究科	薬科学専攻	20	3	40	9	60	/	0	-	60	6	8	2	0	16	1.50	1.78
	薬学専攻(旧課程)	-	3	-	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	医療薬学専攻(旧課程)	-	3	-	9	0	0	0	0	0	5	2	0	0	7	-	0.78
	薬学専攻	/	5	/	20	/	/	/	/	/	17	2	0	0	19	/	0.95
合計		20	14	40	47	60	0	0	0	60	28	12	2	0	42	1.50	0.9

#### IV. 教育研究のための人的体制

##### 1. 教員組織

平成 26 (2014) 年度

(表 22)

学部・学科、研究科・ 専攻、研究所等		専任教員数						備考
		教授	准教授	専任講師	助教	計	助手	
薬学部	薬学科 (6年制)	13	9	12	10(2)	44	2	( )は特任助教の人数 SA233名 TA43人 RA7人
	薬科学科 (4年制)	6	5	2	6(1)	19		
一般教養		3	2	1	0	6	0	
薬学部(共通)		1	0	2	4	7	0	
計		23	16	17	20(3)	76	2	
薬学研究科	薬科学専攻	10	8	5	10(3)	33(3)	0	
	薬学専攻	9	6	9	6	30	2	
計		19	14	14	16(3)	66(3)	2	

※上記の表示は薬学部および薬学研究科のみのものである。

##### 2. 専任教員年齢構成

平成 26 (2014) 年度

(表 23)

職位	71歳 以上	66歳～ 70歳	61歳～ 65歳	56歳～ 60歳	51歳～ 55歳	46歳～ 50歳	41歳～ 45歳	36歳～ 40歳	31歳～ 35歳	26歳～ 30歳	計
教授			9	8	3	1	2				23
			39.1%	34.8%	13.0%	4.3%	8.7%				100%
准教授			1		4	2	2	3			12
			8.3%		33.3%	16.7%	16.7%	25.0%			100%
専任講師			1	1	3	3	2	6			16
			6.2%	6.2%	18.8%	18.8%	12.5%	37.5%			100%
助教					2	1	2	2	6	1	14
					14.3%	7.1%	14.3%	14.3%	42.9%	7.1%	100%
計			11	9	12	7	8	11	6	1	65
			16.9%	13.8%	18.5%	10.8%	12.3%	16.9%	9.2%	1.5%	100%
助手					1			1	1		3
					33.3%			33.3%	33.3%		100%
合計			11	9	13	7	8	12	7	1	68
			16.2%	13.2%	19.1%	10.3%	11.8%	17.6%	10.3%	1.5%	100%

### 3. 専任教員の担当授業時間

平成 26(2014)年度

(表 24)

区 分	教 員					備 考
	教 授	准 教 授	専任講師	助 教		
最 高	17 授業時間	14 授業時間	16 授業時間	15 授業時間		【授業時間】 学部(芝) 75分 学部(日吉) 90分 大学院(昼) 90分
最 低	4 授業時間	5 授業時間	7 授業時間	0 授業時間		
平 均	11 授業時間	11 授業時間	12 授業時間	10 授業時間		

## V. 研究活動と研究体制の整備

### 1. 学術賞の受賞状況

(表 25)

	平 22(2010)年度		平 23(2011)年度		平 24(2012)年度		平 25(2013)年度		平 26(2014)年度	
	国内	国外								
受賞件数	4	0	2	1	1	1	7	0	7	1

### 2. 産学官連携による研究活動状況

(表 26)

	平成 22(2010)年		平成 23(2011)年		平成 24(2012)年		平成 25(2013)年		平成 26(2014)年	
	共同研究 の件数	受託研究 の件数								
新規	0	4	2	4	1	1	3	1	2	9
継続	2	3	0	1	1	2	2	1	2	2

### 3. 専任教員の研究旅費

平成26(2014)年度

(単位：千円) (表28)

	国外留学		国内留学	学会等出張旅費		備 考
	長期	短期	長期	国外	国内	
総 額	0	0	0	245	7,078	
支 給 件 数	0	0	0	2	101	
1回当たり支給額	0	0	0	122	70	

#### 4. 教員研究費内訳

(単位：千円) (表 29)

研究費の内訳		平成 22(2010)年度		平成 23(2011)年度		平成 24(2012)年度		平成 25(2013)年度		平成 26(2014)年度	
		研究費 (円)	研究費 総額に 対する 割合								
研究費総額		260,007	100%	505,239	100%	427,994	100%	304,070	100%	585,672	100%
学 内	107,786 (教員当 り積算校 費総額)	41%	147,085	29%	144,042	34%	141,384	46%	46%	142,784	24%
	0	0%	15,273	3%	10,400	2%	17,120	6%	6%	20,623	4%
学 外	64,961	25%	146,033	29%	130,128	30%	141,373	46%	46%	129,396	22%
	41,500	16%	65,500	13%	72,632	17%	67,600	22%	22%	116,129	20%
	5,000	2%	4,200	1%	2,000	0%	1,800	1%	1%	16,000	3%
	20,400	8%	93,048	18%	52,420	12%	38,300	13%	13%	67,200	11%
	6,860	3%	7,100	1%	8,250	2%	2,300	1%	1%	80,440	14%
	9,200	4%	24,000	5%	8,000	2%	35,577	12%	12%	13,100	2%
4,300	2%	3,000	1%	122	0%	0	0%	%	0	0%	

#### 5. 科学研究費の採択状況

(表 30)

平成 22(2010)年度			平成 23(2011)年度			平成 24(2012)年度			平成 25(2013)年度			平成 26(2014)年度		
申請 件数 (A)	採択 件数 (B)	採択率 (%) B/A*100												
47	11	23.4%	47	11	23.4%	48	13	27.1%	45	12	26.7%	51	10	19.6%

## 6. 学外からの研究費の総額と一人当たりの額

平成 26(2014)年度

(単位：千円) (表 31)

専任教員数	科学研究費補助金			その他の学外研究費			合計 (A+B)	専任教員1人 当たり合計額
	科学研究費補助金総額 (A)	うち間接経費の額	専任教員1人 当たり科研費	その他の学外 研究費総額 (B)	うち間接経費及び オーバーヘッドの額	専任教員1人当 たり学外研究費		
71	129,396	26,510	1,822	292,869	32,362	4,125	422,265	5,947

## 7. 教員研究室

平成 26(2014)年度

(表 32)

	室数			総面積 (㎡) (B)	1室当たりの平均面積 (㎡)		専任教員数 (C)	個室率 (%) (A/C*100)	教員1人当 たりの平均面積 (㎡) (B/C)
	個室 (A)	共同	計		個室	共同			
教授室	21	3	24	638.96	20.72	67.93	23	91.3	27.8
講座研究室	5	21	26	1660.45	53.65	92.81	48	10.4	34.6
合計(平均)	26	24	50	2299.41	27.05	66.50	71	36.6	32.4

## VI. 施設・設備等

### 1. 講義室、実習室等の面積・規模

平成 26(2014)年度

(表 33)

キャンパス名	講義室・実習室 学生自習室等	室数	総面積 (㎡)	学生総数	在籍学生1人当 たり面積 (㎡)
芝共立キャンパス	講義室	13	2,087.46	1,310	1.59
	実習室	9	1,540.30		1.18
	学生自習室	2	95.27		0.07
	体育館	1	741.95		0.57
浦和共立キャンパス	講義室	3	408.2		—
	実習室	0	—		—
	学生自習室	0	—		—
	体育館	1	965.5		—

### 2. 規模別講義室・演習室使用状況

平成 26(2014)年度

(表 34)

収容人員	使用教室数	総授業時数	使用度数	使用率 (%)
1 ~ 70	3	221	26	11.8%
71 ~ 130	5		58	26.2%
131 ~ 260	4		98	44.3%
261 ~ 400	1		8	3.6%
実習室			31	14%
合計				

### 3. 附属薬局処方箋枚数

(表 35)

	平成 22(2010)年度	平成 23(2011)年度	平成 24(2012)年度	平成 25(2013)年度	平成 26(2014)年度
処方箋枚数	12,018	8,153	7,066	8,243	
前年度比	109.6%	67.8%	86.7%	116.7%	

## VII. 図書館及び図書等の資料、学術情報

### 1. 図書、資料の所蔵数

(表 36)

年 度	図書の冊数 (冊)		定期刊行物の種類 (種類)		視聴覚資料の 所蔵数 (点数)	電子ジャーナルの 種類 (種類)
	図書の冊数	開架図書の 冊数(内数)	内国書	外国書		
平成 26(2014)年度	51,624	51,624	249	147	1,610	97,940
平成 25(2013)年度	72,754	72,754	303	315	1,882	94,541
平成 24(2012)年度	71,474	71,474	300	313	1,832	75,324
平成 23(2011)年度	72,592	72,592	298	318	1,764	67,308
平成 22(2010)年度	72,102	72,102	372	297	1,643	42,350

### 2. 学生閲覧室等

平成 26(2014)年度

(表 37)

図書館の名称	学生閲覧室 座席数 (A)	学生収容定員 (B)	収容定員に対する 座席数の割合 (%) $A/B * 100$	その他の学習室の 座席数
薬学メディアセンター (芝共立薬学図書館)	147	1,200	12.25	0

Ⅷ. 学生生活への配慮  
1. 奨学金給付・貸与状況

平成26(2014)年度(除1年生)								(表38)
奨学金の名称	学内・学外の別	給付・貸与の別	採用者数(A)	在籍者数(B)	在籍者数に対する比率(%) (A/B*100)	支給総額(C)	1件当たり支給額(C/A)	
慶應義塾大学給費奨学金	学内	給付	21	974 (学部)	2.16	4,200,000	200,000	
慶應義塾大学大学院奨学金	学内	給付	2	60 (修士)	3.33	1,000,000	500,000	
慶應義塾大学大学院奨学金	学内	給付	2	41 (博士)	4.88	1,000,000	500,000	
慶應義塾大学経済支援給費奨学金	学内	給付	1	974 (学部)	0.10	200,000	200,000	
慶應義塾維持会奨学金	学内	給付	6	974 (学部)	0.62	4,800,000	800,000	
慶應義塾大学特別奨学金(春・秋)	学内	給付	4	974 (学部)	0.41	1,200,000	300,000	
慶應義塾東日本大震災被災生特別奨学金	学内	給付	1	60 (修士)	1.67	630,000	630,000	
慶應義塾大学学問のすゝめ奨学金	学内	給付	3	974 (学部)	0.31	2,200,000	733,333	
慶應義塾創立150年記念奨学金(経済安定支援)	学内	給付	5	974 (学部)	0.51	2,355,000	471,000	
慶應義塾大学家賃補助	学内	給付	12	974 (学部)	1.23	1,440,000	120,000	
慶應義塾大学若手研究者研究奨励奨学金	学内	給付	8	41 (博士)	19.51	2,400,000	300,000	
小泉信三記念大学院特別奨学金	学内	給付	1	27 (修士2年)	3.70	360,000	360,000	
慶應義塾大学薬学部奨学金基金	学内	給付	15	974 (学部)	1.54	3,000,000	200,000	
慶應義塾大学薬学部奨学金基金	学内	給付	2	60 (修士)	3.33	400,000	200,000	
慶應義塾大学薬学部奨学金基金	学内	給付	9	41 (博士)	21.95	1,747,000	194,111	
慶應義塾大学総合医学教育奨励基金奨学金	学内	給付	20	974 (学部)	2.05	2,000,000	100,000	
慶應義塾大学総合医学教育奨励基金奨学金	学内	給付	11	101 (修士・博士)	10.89	4,000,000	363,636	
111年三田会記念大学奨学金基金	学内	給付	1	974 (学部)	0.10	500,000	500,000	
121年三田会記念大学奨学金基金	学内	給付	1	974 (学部)	0.10	300,000	300,000	
130年三田会記念大学奨学金基金	学内	給付	5	974 (学部)	0.51	2,500,000	500,000	
ゴールドマン・サックス・スカラーズ・ファンド	学内	給付	1	974 (学部)	0.10	500,000	500,000	
河内奨学財団	学外	給付	2	974 (学部)	0.21	960,000	480,000	
神林伊賀育英会	学外	給付	1	974 (学部)	0.10	360,000	360,000	
楠田育英会	学外	給付	1	974 (学部)	0.10	960,000	960,000	
慶応工学会	学外	給付	1	974 (学部)	0.10	360,000	360,000	
小森記念財団	学外	給付	1	974 (学部)	0.10	360,000	360,000	
公益信託鈴木万平記念薬学奨学金基金	学外	給付	1	974 (学部)	0.10	600,000	600,000	
竹中育英会	学外	給付	1	974 (学部)	0.10	960,000	960,000	
岐阜県教育委員会	学外	貸与	1	974 (学部)	0.10	192,000	192,000	
日本学生支援機構	学外	貸与	274	974 (学部)	28.13	253,416,000	924,876	
日本学生支援機構	学外	貸与	29	60 (修士)	48.33	26,064,000	898,759	
日本学生支援機構	学外	貸与	11	41 (博士)	26.83	14,592,000	1,326,545	



慶應義塾大学薬学部教育・研究年報 2014

---

平成 28 年 2 月発行（非売品）

編	集	東京都港区芝公園 1-5-30	慶應義塾大学薬学部・編集委員会
発	行	東京都港区芝公園 1-5-30	慶應義塾大学薬学部
印	刷	所 東京都墨田区立川 2-11-7	株式会社 キタジマ

---

