

# 慶應義塾大学薬学部 教育・研究年報

THE ANNUAL BULLETIN OF  
KEIO UNIVERSITY  
FACULTY OF PHARMACY

2015



慶應義塾大学薬学部



# 平成 27 年度（2015 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	9
3. 講座等 活動報告	19
有機薬化学講座	19
天然医薬資源学講座	27
衛生化学講座	33
生命機能物理学講座	41
薬理学講座	49
創薬科学講座	55
病態生理学講座	59
化学療法学講座	67
薬物治療学講座	75
臨床薬学講座	85
医薬品情報学講座	95
実務薬学講座	103
医薬品開発規制科学講座	115
創薬物理化学講座	123
医薬品化学講座	135
生化学講座	147
薬剤学講座	157
基礎教育講座	167
RI・分析室	171
薬学教育研究センター	175
4. センター組織 活動報告	189
医療薬学・社会連携センター（医療薬学部門）	189
医療薬学・社会連携センター（社会薬学部門）	195
薬学メディアセンター（芝共立薬学図書館）	209
国際交流センター	211
芝共立インフォメーションテクノロジーセンター	215
5. 附属薬局 活動報告	217
6. 実験動物飼育施設運営委員会 活動報告	221
7. 研究倫理委員会 活動報告	227

8. 第三者評価委員会	229
9. 大学基礎データ	231



# 慶應義塾大学薬学部 学事報告

## I. 薬学部の目的と3つのポリシー

### 1. 薬学部の目的

薬学部は、本塾建学の精神に則り、薬学の理論と応用とを研究教授し、医療・創薬に関わる分野で求められる学識と能力を培うことを目的として、薬学科と薬科学科の2つの学科を設置している。薬学科は科学の基盤をもち、医療人としての自覚のもと、高い臨床能力を発揮できる、人に優しい薬剤師の育成を目的としている。一方、薬科学科は創薬、臨床開発、環境・生命科学などの幅広い分野における科学者の育成を目的とする。これらの目的を達成するために、薬学部は以下の3つのポリシーを掲げている。

### 2. 入学者受入方針（アドミッションポリシー）

福澤諭吉の建学の精神は、独立自尊の人格を育成し、気品の泉源、智徳の模範となり全社会の先導者たる人を養成することである。薬学部では、建学の精神に則り、医療・創薬に関わる分野で求められる学識と能力を培うことを目的に薬学の理論と応用とを研究教授する。その目的を理解し、化学、数学、語学（英語）の基礎力と薬学を学ぶ強い意志を持つ学生の入学を求める。

薬学科（6年制）

- ・医療薬学を学び薬剤師の資格を持って社会に貢献する意欲のある学生

薬科学科（4年制）

- ・自然科学に興味があり、薬の創製等を通して人類へ貢献する意欲のある学生

### 3. 教育課程の編成・実施方針（カリキュラムポリシー）

薬学科（6年制）

- ・薬学教育モデル・コアカリキュラムを基本
- ・教養教育と倫理教育による高い倫理観と患者への思いやり、チーム医療における協調性と責任感の醸成
- ・外国語教育等を通じた医療分野での国際性の涵養
- ・医薬品や化学物質と生命現象を理解するための基礎的な科学力の習得
- ・適正な薬物療法を推進するための知識および実践的技能の習得
- ・健康増進や公衆衛生の向上のための知識の習得
- ・卒業研究を通じた問題発見・解決能力およびプレゼンテーション能力の醸成

薬科学科（4年制）

- ・生命科学を中心とした自然科学の知識・実験技術の習得
- ・薬学に特徴的な科目による医薬品や医療の知識の習得
- ・生命科学や創薬研究に関わる人材に相応しい倫理観の醸成
- ・卒業研究を通じた問題発見・解決能力およびプレゼンテーション能力の醸成
- ・外国語教育等を通じた科学者としての国際性の涵養

### 4. 学位授与方針（ディプロマポリシー）

### 薬学科（6年制）

- ・6年以上在籍し、所定の単位を修得
- ・医療人としての広い教養を身につけ、高い倫理観、使命感を有していること
- ・医薬品適正使用の基盤となる科学を修得していること
- ・医療人として必要なコミュニケーション・プレゼンテーション能力を修得していること
- ・医薬品の専門家としてチーム医療に貢献できる能力を修得していること
- ・地域保健医療に貢献できる能力を修得していること
- ・医療薬学領域における問題発見・解決能力を修得していること
- ・生涯を通じて国内外の最先端の医療知識を取り入れ活用する能力と態度を有していること

### 薬科学科（4年制）

- ・4年以上在籍し、所定の単位を修得
- ・生命科学や創薬研究に関わる上で必要な高い倫理観、使命感を有していること
- ・生命科学や創薬研究に必要な基礎的知識と技術を修得していること
- ・科学に立脚した問題発見・解決能力を修得していること
- ・科学者として国内外で活躍するために必要なコミュニケーション・プレゼンテーション能力を修得していること
- ・最先端の情報を収集し活用する能力と態度を有していること

## Ⅱ. 平成 27（2015）年度年間行事日程

学部入学式	4月1日（水） *日吉キャンパス
ガイダンス（1年）	4月2日（木） *日吉キャンパス
ガイダンス（4～6年）	4月3日（金）
実務実習説明会および平成26年度報告会	4月4日（土）
ガイダンス（2～3年）	4月6日（月）
春学期授業開始	4月7日（火）
白衣式（5年）	4月24日（金）
春学期定期試験（2～6年）	7月2日（木）～13日（月）
C B T 体験受験（4年薬学科）	7月22日（水）・23日（木）
第1回実務実習報告会（5年）	8月1日（土）
春学期追試験（1年）	8月8日（土）～11日（火） *芝キャンパス
春学期追再試験（2～6年）	8月26日（水）～9月7日（月）
総合薬学演習Ⅱ 1次試験	8月31日（月）
秋学期授業開始（2～4年）	9月8日（火）（1年は24日開始）
芝共薬祭	10月10日（土）午後～10月11日（日）
卒業研究発表（薬学科）	10月31日（土）
三田祭休校期間	11月18日（水）～24日（火）
総合薬学演習Ⅱ 2次試験	11月30日（月）
共用試験（O S C E）（4年薬学科）	12月6日（日）
秋学期定期試験（4年）	12月9日（水）～11日（金）
秋学期定期試験（2～3年）	12月8日（火）～12月17日（木）
総合薬学演習Ⅱ 3次試験	1月7日（木）・1月8日（金）
共用試験（C B T）（4年薬学科）	1月13日（水）・14日（木）

秋学期定期試験（1年） （2年再度秋学期定期試験）	1月22日（金）～2月4日（木） ＊日吉キャンパス
秋学期追再試験（4年）	1月18日（月）～20日（水）
秋学期追再試験（2～3年） （3～4年再度秋学期追再試験）	1月22日（金）～29日（金）
卒業判定会議（薬学科）	2月8日（月）
薬学部一般入学試験	2月10日（水）
秋学期追再試験（1年）	2月17日（水）＊芝キャンパス
未了単位取得試験（4年）	2月5日（金）～9日（火）
卒業研究発表（薬科学科）	2月20日（土）
卒業判定会議（薬科学科）	2月22日（月）
共用試験再試験（O S C E）（4年薬学科）	2月24日（水）
薬剤師国家試験	2月27日（土）・28日（日）
共用試験（C B T）追再試験（4年薬学科）	3月2日（水）
進級判定会議（1～4年薬学科）	3月7日（月）
学部卒業式	3月23日（水）＊日吉キャンパス

### Ⅲ. 学位記授与者

薬学科 158, 薬科学科 63, 合計 221

### Ⅳ. 学科別在籍者数

2015. 5.1 現在

学科 学年	薬学科 (6年制)	薬科学科 (4年制)	計
1年	154	68	222
2年	160	67	227
3年	157	55	212
4年	150	66	216
5年	158	－	158
6年	162	－	162
計	941	256	1197

### Ⅴ. 授業科目及び履修方法

#### 1. 授業科目

薬学部では、カリキュラムポリシーに従って編成したカリキュラムに基づいた教育を行っている。薬学科においては、改訂された薬学教育モデル・コアカリキュラム（「薬学教育モデル・コアカリキュラム-平成 25 年度改訂版-」）が平成 27 年度入学者から適用され、新しいカリキュラムがスタートするとともに、薬科学科についてもカリキュラムの見直しを行なった。一方、平成 26 年度以前の入学者については、改定前の薬学教育モデル・コアカリキュラムに基づいた教育を継続した。

薬学科（6 年制）では、モデル・コアカリキュラムの改訂を受けて、学士課程のカリキュラムを平成 27 年度入学者から改訂した。具体的には、1 年次からの実習の導入や、旧カリキュラムより約半年早い 4 年次秋学期からの卒業研究の開始などにより、基礎的な科学力や研究能力のより早期からの涵養を目指した。また、6 年次では、高度な薬学研究を学び研究能力を高めるための科目や、薬物療法における高い実践的な臨床能力を身につけるためのアドバンスト実習科目、国際的な視野とグローバルなコミュニケーション能力を身につけるための海外アドバンスト実習科目など、学生の適性、興味、進路にそった幅広い科目選択を可能とした。さらに、大学における実務実習事前学習の充実と病院・薬局との連携強化等の必要性から、医療系教育の充実を目指して学部組織を改組し、医療薬学・社会連携センターを新設した。

旧カリキュラムで実施してきた医学部、看護医療学部と合同で行う医療系三学部合同教育は、新しいカリキュラムにおいても継続する。初期プログラム（薬学科 1 年生が参加）、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）の 3 つのプログラムで構成され、それぞれにおいてグループワークを行い、チーム医療と多職種連携について三学部の学生が共に学ぶ機会を提供している。

これらのカリキュラム改訂により、本学科の目的である「科学の基盤をもった、人に優しい薬剤師の育成」をより一層推進していく。

一方、薬科学科（4 年制）においても、これまでの学生の進路や研究指向の学生が多いことなどを考慮して、1 年次からの実習の導入、3 年次秋学期からの卒業研究の開始などのカリキュラム改訂を実施した。この改訂を通じて、より早い時期から最先端のサイエンスを実体験として学ぶ機会を提供し、また、高年次では、創薬のための学問はもちろん、医薬統計学や医薬品情報学、バイオ産業論、薬剤疫学、老年薬学等、幅広い分野の医薬関連科目を選択科目として開講し、これまで以上に学生の適性、興味、進路にそった科目履修を可能とした。これにより、本学科の目的である「創薬、臨床開発、環境・生命科学など幅広い分野における卓越した科学者の育成」をより一層推進していく。

平成 27 年度薬学科および薬科学科入学者の全授業予定は、別表に掲げる通りである（表 1）。

今年度は新旧カリキュラム切替えの初年度であるため、これに伴う措置も必要となった。旧カリキュラム対象者で 1 年次科目の単位を未取得のまま 2 年次へ進級した学生に対しては、必要に応じて未取得科目の補講を行った。1 年次に原級となった者には新入生と同じ学則が適用されるため、取得した科目に対応する新学則科目への読み替え措置を行なった。また、新カリキュラム

では多くの専門科目の履修時期が前倒しとなったため、一部の科目では旧カリキュラムの2年次科目とともに、これに対応する新カリキュラムの科目が1年次でも開講された。このようなダブル開講は新カリキュラムの学年進行に伴い次年度も続くため、カリキュラム編成上の工夫が必要である。

平成27年度から芝共立キャンパスでの講義時間を75分間から90分間に延長した。また、講義開始時刻を9時に繰り上げ、三田および日吉キャンパスの振鈴時刻と同一とした。

## 2. 履修方法

### 薬学科（平成27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、188単位以上を修得しなければならない。

1年次 必要単位 計44単位：必修（23）、実習（3）、選択（18）以上

2年次 必要単位 計37単位：必修（27）、実習（10）

3年次 必要単位 計33単位：必修（30）、実習（3）

4年次 必要単位 計15単位：必修（7）、3～4年次実習（8）

4～6年次 必修単位 計41単位：必修（21）、実習（20）

2～6年次 必要単位 計18単位以上：2～6年次選択（9）以上、6年次選択必修（9）以上

合計188単位

②進級基準：上記の各学年次での必要単位のうち、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6単位以下の場合に進級できる。ただし、2年次への進級には1年次末の必修科目未了が6単位以下であることに加えて選択科目未了が4単位以下であることが必要である。また、3、4年次への進級では、過年度未了単位（当該年度以前の未了単位）は2単位までしか認められない。実習科目については、配当された学年で単位を取得しなければならず、取得できなかった場合は進級することができない。4年次では1年次からの必要単位を全て修得しないと5年次へ進級できない。

### 薬科学科（平成27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44単位：必修（23）、実習（3）、選択（18）以上

2年次 必要単位 計37単位：必修（27）、実習（10）

3年次 必要単位 計11単位：必修（8）、実習（3）

4年次 必要単位 計23単位：4年次必修（2）、3～4年次必修（21）

2～4年次 必要単位 計11単位以上：2～4年次選択（11）以上

合計126単位

②進級基準：上記の各学年次での必要単位のうち、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6単位以下の場合に進級できる。ただし、2年次へ進級するには1年次末の必修科目未了が6単位以下であることに加えて選択科目未了が4単位以下であることが必要である。ま

(表 1)

[illegible]

- ※1 海外アドバンス実習を履修する者は、卒業研究2Bを履修する
- ※2 国内アドバンス実習を履修する者は、卒業研究2Cを履修する
- ※3 総合薬学演習4を履修する者は、総合薬学演習2、総合薬学演習3、卒業研究2B、卒業研究2Cの中から、6単位を履修する
- ※4 海外アドバンス実習を履修する者は、Introduction to overseas clinical rotation, Case Study Practiceを履修する

「薬科学科」4年間のカリキュラム(27年度入学者の場合)

・学期の「1」は春学期前半、「2」は春学期後半、「3」は秋学期前半、「4」は秋学期後半になります。																				
年次 学期	1年次				2年次				3年次				4年次							
	春学期		秋学期		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
必修科目(講義)	薬学研究のための コミュニケーションスキル1A/1B(2)		薬学研究のための コミュニケーションスキル2A/2B(2)		科学と社会 A/B/C/D		科学と社会 A/B/C/D	科学と社会 A/B/C/D	科学と社会 A/B/C/D					英語演習(薬科学科)(2)						
	物理化学1(2)		数学(2)		物理化学2		物理化学3	物理分析学	製剤学1	卒業研究 (薬科学科) (21)										
	有機化学1(2)		有機化学2(2)		有機化学3		有機化学4	薬物動態学1	薬物動態学2											
	細胞の機能と構成分子(2)		分析化学(2)		生体有機化学 -生体分子の化学 構造-		生体有機化学 -生体分子の化学 反応-	医薬品化学1	医薬品化学2											
	薬科学概論 情報・コミュニケーション論 薬学への招待		機能生理学1(2)		機能生理学2		天然物化学	生薬学1	生薬学2											
			実験法概論(2)		代謝生化学		栄養と健康	公衆衛生と 予防薬学	薬事関係 法規1											
					微生物学		化学療法学1	化学療法学2	精密有機合成											
					免疫学1		薬理学1	薬理学2	薬理学3											
					生化学1		生化学2	免疫学2												
	必修科目(実習)	基礎実験実習(薬科学科)(1)		薬学基礎実習(2)		有機化学実習 (2)		生薬学実習 (2)	微生物学実習 (1.5)	薬理学実習 (1.5)										
						衛生化学実習 (1.5)	薬剤学実習 (1.5)													
				医薬品化学 実習(1.5)		生化学実習 (1.5)														
選択科目 1年次: 18単位以上 2~4年次: 11単位以上	第二外国語1(2)		第二外国語2(2)		有機化学 演習2 アドバンス 情報科学	化学物質の 生体影響														
	基礎数学(2)					天然薬物学														
	基礎物理学(2)					病態生化学														
	基礎生物学(2)					社会保障制度 と医療														
	体育実技		体育実技			日本薬局方														
	一般教養(日吉共通科目および体育学講義)					薬物治療学6														
						臨床物理 薬剤・製剤														
						レギュラトリー サイエンス														
自由科目	薬化学演習		有機化学演習1(2)		短絡障がい者との交流から学ぶ(0.5)															
必修単位数(37単位)					必修26単位				必修37単位				必修11単位				必修23単位			
選択単位数(28単位)					選択18単位								選択11単位							

・( )内は単位数を表します。( )のない科目は1単位の科目になります。

卒業必要単位数 126単位





## 慶應義塾大学大学院薬学研究科 学事報告

### 1. 平成 27(2015)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

2015年4月 2日 (木)	2015年度大学院薬学研究科ガイダンス
2015年4月 3日 (金)	2015年度大学院入学式
2015年6月27日 (土)	2016年度修士・博士課程推薦入学試験
	2015年9月入学後期博士課程留学生入学試験
2015年8月 4日 (火)	2015年9月入学後期博士課程入学試験
	2016年度修士・後期博士・博士課程一次入学試験
2016年1月16日 (土)	2016年度修士・後期博士・博士課程二次入学試験
2016年2月19日 (金)	博士論文発表会
2016年2月25日 (木)・26日 (金)	修士論文発表会
2016年3月28日 (月)	2015年度学位授与式

### 2. 平成 27(2015)年度学位取得者並びに学位題目

#### 課程博士

〔薬学専攻〕

① 81255034 古田 未有 (有機薬化学講座)

論文題目: 「ドミノ環化を基盤とする生理活性ステロイドの創薬研究」

主 査: 須貝教授 副査: 木内教授、大江准教授

学位授与年月日: 平成 28 年 3 月 23 日

学 位: 博士 (薬学) (学位記授与番号: 博甲第 4390 号)

〔薬科学専攻〕

① 81354023 垣尾 翔大 (衛生化学講座)

論文題目: 「コーヒー成分による神経保護効果の作用メカニズムの解析」

主 査: 田村教授 副査: 三澤教授、齋藤 (英) 教授

学位授与年月日: 平成 28 年 3 月 23 日

学 位: 博士 (薬科学) (学位記授与番号: 博甲第 4389 号)

#### 論文博士

〔薬科学専攻〕

① 田中 太作

論文題目: 「アトピー性皮膚炎治療薬を志向した、キマーゼを阻害する化合物の分子設計と合成に関する研究」

主 査: 須貝教授 副査: 増野教授、大澤教授

学位授与年月日: 平成 28 年 2 月 19 日

学 位: 博士 (薬科学) (学位記授与番号: 博乙第 4815 号)

### 3. 平成 27(2015)年度修士修了者並びに修士論文題目

〔薬科学専攻〕

浅見 賢仁 主査: 須貝 副査: 石川、成川

生理活性化合物の立体選択的合成研究

- 会見 昂大            主査：杉本            副査：中島、長谷  
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
- 明石 知也            主査：中島            副査：杉本、松元  
げっ歯類胎盤関門における MDR1 および BCRP の微小局在と機能発現推移
- 飯塚 啓人            主査：長谷            副査：齋藤（英）、多胡  
腸内細菌代謝物による大腸 IgA 誘導メカニズムの解明
- 石川 光雄            主査：黒川            副査：木津、望月  
医薬品及び医学系研究を対象とした新聞報道内容の質に関するレギュラトリーサイエンス的研究
- 稲垣 舞            主査：中島            副査：三澤、山浦  
胎盤内プロスタグランジン E2 の微小分布制御に果たす酵素および輸送体の役割
- 植田 尚            主査：木内            副査：高橋（恭）、花屋  
エキノкокクス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究
- 薄井 慎矢            主査：杉本            副査：田村、齋藤（義）  
G $\beta$  $\gamma$ 活性化剤のドライアイに対する効果
- 内田 亮            主査：金澤            副査：大谷、黒川  
生体試料中薬物分析の全自動化を目指した温度応答性 2 次元 HPLC システムの開発
- 大久保 廣平            主査：金澤            副査：大澤、大江  
温度応答性高分子を用いた新規タンパク精製用固相抽出カラムの開発
- 大野 祐歩            主査：三澤            副査：野口、登美  
末梢神経障害原因遺伝子 SIMPLE の細胞内局在及び機能解析
- 加藤 ひかる            主査：金澤            副査：庄司、中澤  
ドキシソルピシン内封温度応答性リポソームによる機能的デリバリーシステムの構築
- 北畠 翔太朗            主査：服部            副査：須貝、野口  
ハイリスク多発性骨髄腫に対する抗原虫作用を有する天然物由来の新規治療薬の開発
- 氣谷 晋太朗            主査：杉本            副査：須貝、服部  
BCRP の発現と機能に対する二量体フラボノイド化合物の効果
- 久保 那月            主査：三澤            副査：鈴木（岳）、西村  
ニコチン受容体に対する内在性神経毒素類似タンパク質 Ly6H の修飾作用
- 近藤 駿介            主査：田村            副査：木津、服部  
機能性食品表示の有効性と安全性に関するエビデンスの検証

- 杉崎 俊文            主査：杉本            副査：三澤、多胡  
既承認薬ライブラリーを用いた新規特発性肺線維症治療薬の探索
- 高橋 優            主査：中島            副査：石井、木村  
胎盤関門における小型中性アミノ酸輸送に果たす各 system A サブタイプの寄与とそのヒト・ラット間種差
- 高見 麻由            主査：杉本            副査：大澤、登美  
PKC と Pim-1 による P-gp の発現制御
- 中山 拓哉            主査：田村            副査：齋藤（英）、松下  
コーヒーによる大腸がん予防効果の分子メカニズムの解析
- 名取 直輝            主査：須貝            副査：田中、横川  
1,3-ベンゾジオキサール骨格を有するキラル分析試薬の合成と開発
- 花村 駿            主査：須貝            副査：羽田、蛭田  
酵素触媒を活用する有用フェノール性生理活性物質の合成研究
- 平井 翔子            主査：増野            副査：羽田、松下  
アルツハイマー病治療薬を目指した 2-インダノン誘導体の探索
- 穂積 暢史            主査：服部            副査：木内、奥田  
新規フタルイミド体 TC11 の可溶化による抗骨髄腫作用および薬物動態に関する検討
- 堀部 祐布美          主査：杉本            副査：木内、森脇  
HO-1 誘導剤のアンチエイジング化粧品としての有用性の検討
- 本釜 圭太            主査：杉本            副査：田村、長谷  
Aurora kinase 阻害剤に対する感受性規定因子の探索
- 丸山 穂高            主査：黒川            副査：大谷、中村  
バイオ後続品の開発と使用促進に向けた諸課題に関する研究
- 森崎 祐太            主査：三澤            副査：鈴木（岳）、齋藤（義）  
筋萎縮性側索硬化症の運動神経サブタイプ選択的脆弱性を規定するメカニズム
- 山田 有紗            主査：金澤            副査：片山、市川  
がん細胞イメージングを目指した環境応答性蛍光ポリマーの開発
- 吉田 裕子            主査：中島            副査：増野、青森  
放射標識体を用いた SLC6A トランスポーターおよび ezrin 欠損マウス胎盤を介した hypotaurine 輸送の解析

#### 4. 大学院薬学研究科在学者数（平成 27 年 5 月 1 日現在）

##### ①修士課程在学者数

学 年	学 生 数 (計)			専 攻	
				薬科学	
1 年	46	男	33	46	33
		女	13		13
2 年	30	男	21	30	21
		女	9		9
合 計	76	男	54	76	54
		女	22		22

##### ②後期博士課程在学者数

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	3	男	3	3	3	-		-	
		女	0		0				
2 年	8	男	8	8	8	-		-	
		女	0		0				
3 年	5	男	3	3	2	0	0	2	1
		女	2		1		0		1
合 計	16	男	14	14	13	0	0	2	1
		女	2		1		0		1

##### ③博士課程在学者数

学 年	学 生 数 (計)			専 攻	
				薬学	
1 年	8	男	5	8	5
		女	3		3
2 年	7	男	6	7	6
		女	1		1
3 年	9	男	6	9	6
		女	3		3
4 年	2	男	0	2	0
		女	2		2
合 計	26	男	16	26	16
		女	8		8

## 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 生化学 薬理学 化学療法学  
 創薬物理化学 創薬科学 生命機能物理学 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  
 医療薬学・社会連携センター

#### 【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27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春		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
Medical-Pharmacological Lecture in English	1・2春		1
大学院特別講義	1～2通	1	
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

演習	1～2通	4	
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 生化学 薬理学 化学療法学  
創薬物理化学 創薬科学 生命機能物理学 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  
医療薬学・社会連携センター

【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	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・社会連携センター 有機薬化学

天然医薬資源学 医薬品化学 衛生化学 生化学 薬理学 化学療法学 創薬物理化学

創薬科学 生命機能物理学

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27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	

薬学がん専修コース	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		2*

\*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まない。



## 8. 平成 28 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 28 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	37 名	合格者	37 名
・一般入学試験				
1 次試験	志願者	15 名	合格者	11 名
2 次試験	志願者	7 名	合格者	5 名

### ② 入学者数

・推薦入学試験	34 名
・一般入学試験	13 名
合計	47 名

### ① 平成 28 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	1 名
2 次試験	志願者	5 名
・社会人入学試験		
1 次試験	志願者	0 名
2 次試験	志願者	1 名
・留学生入学試験 (9 月入学)	志願者	0 名
・9 月入学試験 (一般)	志願者	0 名
・9 月入学試験 (社会人)	志願者	1 名

### ② 入学者数

・一般入学試験	6 名
・社会人入学試験	1 名
・留学生入学試験	0 名
・9 月入学試験 (一般)	0 名
・9 月入学試験 (社会人)	1 名
合計	8 名

### ① 平成 28 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	4 名	合格者	4 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	0 名	合格者	0 名
2 次試験	志願者	1 名	合格者	1 名

### ② 入学者数

・推薦入学試験	4 名
・一般入学試験	1 名
・社会人入学試験	1 名
合計	6 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

#### 有機化学 1 [春学期 (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) 有機立体化学
- (2) 基礎有機理論化学
- (3) 有機酸・塩基
- (4) 求核置換反応
- (5) 脱離反応

#### 有機化学 2 [秋学期 (2 単位・必修、阿部・大江先生と分割)]

有機化学 1 で学んだ内容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) アルケンの付加反応
- (2) 不飽和結合の酸化・還元
- (3) カルボニル化合物の性質
- (4) 有機金属化学

#### 有機化学演習 I [秋学期 (2 単位・自由)]

有機化学 1 および 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 (3) 官能基 A・B [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 A・II B [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実習を行った。

- (1) 基本操作(再結晶、濾過、融点)
- (2) アルコールの酸化
- (3) ケトンの誘導体合成
- (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、配属の1名に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年生と同様の内容で実施した。

##### **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、約2ヶ月後に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(3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年生と同様の内容で実施した。

##### **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5名に学生一名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。

#### **大学院**

## 創薬有機化学特論 [2 単位、有機系 3 講座で分割]

須貝教授、庄司准教授で分担し下記の内容に関する講義を行った。

- ・複素環化合物の命名法
- ・鏡像異性体分子の生物学的意義
- ・酵素反応速度論
- ・鏡像異性体の速度論的光学分割
- ・鏡像異性体の絶対立体配置決定
- ・多段階合成における保護基の有効活用法
- ・有機金属試薬を用いる炭素-炭素結合形成法

## 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

*Cladosporium* 属の糸状菌から単離、構造決定されたジテルペン配糖体の合成研究をおこなった。本天然物は、ヒト急性白血病細胞 HL-60 に対し分化誘導活性を有し、また、インターフェロン $\alpha$ との併用で、卵巣がん細胞を移植したマウスの 60%以上が完全に治癒したうえ、副作用は観察されなかったことが報告されている。このように、本天然物は非常に興味深い生物活性を示し、新規抗がん剤リード化合物および生化学研究用ツールとして需要が高まる一方、生産菌の変異により、現在は培養による供給が困難である。そのため、有機合成的手法による供給が切望されているが、高度に歪んだ三環性アグリコンおよび複雑な糖部位を有し、これまで全合成は達成されていない。そこで、本天然物の世界初の全合成および量的供給を目指すこととした。

三環性アグリコンは、5-8-5 員環構造をもつ。そこで、2 つの 5 員環をそれぞれ調製したのちに連結し、中央の 8 員環を構築することとした。まず、市販のリモネンを既知の手法で 5 員環アルデヒドに誘導した。続いて、種々の変換を経て官能基を整え、5 員環セグメントの一方を合成した。次に、市販の 5 員環ケトエステルをヒドロキシエステルに還元後、アルキル鎖の導入を経て、もう一方の 5 員環セグメントを合成した。

### 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、速度論的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、アルケン、 $\beta$ -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、ドミノ環化によるステロイド・テルペノイドの ABCD 環部骨格の一举構築に成功した。

多段階合成における種々の合成中間体、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）

本課題では、プロドラッグ・代謝生成物の選択的構造変換およびプロセススケールの合成を志向し、加水分解酵素検討に著しい進捗状況・高い達成度を示した

加水分解酵素が示す、位置選択性脱アセチル化を活用した有用ポリフェノール類の短段階合成

天然から豊富に得られるポリフェノール類を位置選択的に変換すれば、付加価値の高い化合物を効率的に合成できる。我々は、酵素触媒を活用し、セリノン、アカセチン、レスベラトロール配糖体等を合成した。セリノンは 1967 年に *Selinum vaginatum* Clarke から単離された抗カビ活性を有するフラバノンである。ナリンゲニンの全アセチル体を基質とする脱アセチル化は、求核剤を作用させると 7-位が優先する。これに対し *Candida antarctica* リパーゼ B によるエステル交換の条件を検討したところ、化学的方法と相補的な位置選択性をもって 4'-位で脱アセチル化が進行し重要前駆体が得られた。続くプレニル化と脱アセチル化でセリノンを 4 工程、総収率 55% で合成した。

#### 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

「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きた。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。

ラクト-*N*-ビオース(LNB)および 4-位エピマーの GNB は、ビフィズス菌に対し増殖効果を示し、ラクト-*N*-ビオースホスホリラーゼを用いた酵素的調製法が報告されている。本年度は GNB の構成成分である GalNAc を GlcNAc から合成した際の鍵段階、シリル化を中心にさらに検討した。

*N*-トリフルオロアセチル体を TBDPS 化する際の初発生成物 6-位モノシリル体を積極的に活用、アセチル化して 1,3,4-トリアセチル体とした(二段階 89%)。HF-ピリジンを用いて 6-位を遊離とした  $\alpha$ -ジアセチル体と、1-位がエピメリ化した  $\beta$ -体 (2 : 1) の混合物を 95% で得た。この化合物は、Crout らの GalNAc 合成における中間体と窒素原子上の保護基が異なるのみであり、従来法に比べ簡便な合成経路を確立した。

#### 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

第二級アルコールの純粋な鏡像異性体は生物活性物質の合成中間体として有用で、立体選択的調製において不斉還元酵素触媒は非常に重要である。今回、ダイセル化学工業から市販されている Chiralscreen<sup>®</sup> OH キットを用い対応するケトンの還元を検討した。この中に含まれるカルボニル還元酵素が立体選択的に還元する触媒として働く。補酵素や還元型補酵素再生系もキットに含まれ、微生物

の前培養や酵素精製など操作は全く必要ない。

バイアル中でキットを水に溶解し、予め適切な溶媒に溶かした基質を加え 24 時間 30 °C 程度で攪拌した。その後、抽出し  $^1\text{H-NMR}$  や HPLC で分析した。反応の進行と生成物の立体化学・鏡像体純度をチェックすることにより適切な酵素触媒をスクリーニングした。

酵素触媒の基質特異性をプローブするため、置換基の立体的特徴がそれぞれ異なる鎖状ケトン、ジケトン、環状ケトン等を設計、合成しそれらを基質として、Chiralscreen<sup>®</sup> OH トライアルキットを用い不斉還元を試みた。カルボニル基の片側の置換基が比較的小さな基質では良好な反応性や選択性を示す酵素が見出された。予備試験の結果高い立体選択性や転換率を示した酵素を用い、医薬品中間体、ジテルペン合成における重要出発原料、昆虫フェロモンなどを調製した。

## 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」を担当した。2015 年度は、新カリキュラムに移行し、従来のカリキュラムと比較し進度が著しく高まったので、この年度は特に、いかに学習効果を高めるかに苦心した。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。講義資料は事前に PDF として教育専用サイトにアップ、独自に編集した問題集を配布して、予習・復習の効果を高めた。学生からの質問にも、直接面談やメール返信等で丁寧に対応した。さらに、演習科目（上記問題集を題材とする）の開講で講義内容を十分に補えたと考ええる。秋学期の後半は、春学期に開講した有機化学 1 の内容に即した演習を実施し、基礎的事項を復習させた。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。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ている。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、プレゼンテーション作成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、 $^1\text{H-NMR}$ 、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で勉強する姿勢を身につけた。

## II. 研究について

平成 27 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）4 年 1 名、大学院博士修士課程 2 年 3 名、大学院博士修士課程 1 年 1 名、4 年制学部卒論研究学生（4 年次）1 名、6 年制学部卒論研究学生（6 年次）5 名、6 年制学部卒論研究学生（5 年次）3 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）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 16 件、国内学会発表 8 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. Kazuki Yashiro, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai, Kengo Hanaya. New Synthesis of Artepillin C, a Prenylated Phenol, Utilizing Lipase-catalyzed Regioselective Deacetylation as the Key Step. *Biosci Biotechnol Biochem*, 79: 1926–1930 (2015)
2. Kengo Hanaya, Shohei Yoshioka, Shinya Ariyasu, Shin Aoki, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai. Development of a Novel Sulfonate Ester-based Prodrugs Strategy. *Bioorg Med Chem Lett*, 26: 545–550 (2016)
3. Shun Hanamura, Kengo Hanaya, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai. Synthesis of Acacetin and Resveratrol 3,5-Di-*O*- $\beta$ -glucopyranoside Based on the Lipase-catalyzed Regioselective Deacetylation on Polyphenol Glycoside Peracetates as the Key Step. *J Mol Catal B: Enz*, 128: 19–26 (2016)

### 国際学会発表

1. SHOJI M, SHIMIZU K-i, TOMITA M, FUHSHUKU K-i, SUGAI T. Formal synthesis of madindoline A utilizing enzymatic discrimination of quaternary carbon. 16th Tetrahedron Symposium, Berlin, Germany (2015/6)



2. FURUTA M, HANAYA K, SUGAI T, SHOJI M. Divergent synthesis of pseudoenantiomers for ABC-ring moiety of steroids. 16th Tetrahedron Symposium, Berlin, Germany (2015/6)
3. FUJITANI B, KUWATA K, HANAYA K, SUGAI T, SHOJI M. Synthesis of 4-ketoglucopyranoside and its derivatives. 16th Tetrahedron Symposium, Berlin, Germany (2015/6)
4. KUWATA K, HANAYA K, SUGAI T, SHOJI M. Synthetic study for convergent route toward tricyclic terpenoids. 16th Tetrahedron Symposium, Berlin, Germany (2015/6)
5. NATORI N, SHOJI M, SUGAI T, HANAYA K. Lipase-mediated kinetic resolution of 1,3-dioxols toward development of new chiral derivatizing reagents. BIOTRANS 2015, Vienna, Austria (2015/7)
6. TSUNEKAWA R, HANAYA K, SHOJI M, SUGAI T. Biocatalytic approach to stereochemically enriched forms of 2-hydroxycyclohexanecarboxylate esters. BIOTRANS 2015, Vienna, Austria (2015/7)
7. YASHIRO K, HANAYA K, SHOJI M, SUGAI T. Synthesis of artemisinin C, based on lipase-catalyzed regioselective deacetylation. BIOTRANS 2015, Vienna, Austria (2015/7)
8. HANAMURA S, MANDAL S, ITOU T, HANAYA K, SHOJI M, SUGAI T. Lipase-catalyzed regioselective transformation of acetate esters in polyphenols. BIOTRANS 2015, Vienna, Austria (2015/7)
9. TSUNEKAWA R, NATORI N, HATAOKA M, SAKURAI S, HANAYA K, SHOJI M, SUGAI T. Pros and cons between whole-cell microorganisms and Chiralscreen® in the quest of best biocatalyst for asymmetric reduction. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A. (2015/12)
10. NATORI N, SHOJI M, SUGAI T, HANAYA K. Recognition of remote stereogenic center in lipase-mediated kinetic resolution of 1,3-benzodioxols, useful scaffold of chiral derivatizing reagents. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A. (2015/12)
11. KUWATA K, HANAYA K, SUGAI T, SHOJI Mitsuru. Synthetic study of tricyclic terpenoids via convergent strategies. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A. (2015/12)
12. FURUTA M, HANAYA K, SUGAI T, SHOJI M. Divergent synthesis of pseudoenantiomers toward ABC-ring moiety of steroids. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A. (2015/12)
13. SHOJI M, SHIMIZU K-i, TOMITA M, FUJISHUKU K-i, SUGAI T. Formal synthesis of madindoline A via enzymatic discrimination of quaternary carbon center. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A. (2015/12)
14. HANAYA K, YAMAZAWA S, SHOJI M, SUGAI T. Preparation of BSA-based hybrid enzyme containing multiple functions. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A. (2015/12)
15. YASHIRO K, MANDAL S, HANAYA K, SHOJI M, SUGAI T. Enzyme-catalyzed phenolic acetyl group manipulation technology-1: Application to the synthesis of physiologically active natural products. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A. (2015/12)
16. HANAMURA S, KOBAYASHI R, ASAMI K, HANAYA K, SHOJI M, SUGAI T. Enzyme-catalyzed phenolic acetyl group manipulation technology-2: Application toward synthesis of glycosylated derivatives. PACIFICHEM 2015, Honolulu, U.S.A. (2015/12)

## 国内学会発表

1. 名取直輝, 庄司満, 須貝威, 花屋賢悟. 酵素光学分割を鍵反応とした、1,3-ベンゾジオキソール骨格を有する分析試薬の合成. 第 107 回有機合成シンポジウム, 東京, 要旨集 p121 (2015/6)

2. 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 57 回天然有機化合物討論会, 横浜, 要旨集 p507 (2015/9)
3. 成田敦貴, 野城和貴, 花村駿, マンダルスサンタ, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威. フェノール性ヒドロキシ基の位置選択的導入・変換による有用物質の合成. 第 108 回有機合成シンポジウム, 東京, 要旨集 p181 (2015/11)
4. 野城和貴, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満. 抗トリパノソーマ作用を有するマングロマイシン A の合成研究. 日本化学会第 96 春季年会, 京都 (2016/3)
5. 佐藤壮一郎, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満.  $\gamma$ -イソプロペニル- $\gamma$ -ラク톤を有するテルペノイドの合成研究. 日本化学会第 96 春季年会, 京都 (2016/3)
6. 山下泰信, 花屋賢悟, 庄司満, 須貝威. 酵素による速度論的光学分割を用いた(R)-メペンゾラート前駆体の合成. 日本化学会第 96 春季年会, 京都 (2016/3)
7. 桑田和明, 花屋賢悟, 須貝威, 庄司満. 5-8-5 員環骨格を有するテルペノイドの合成研究. 日本薬学会第 136 年会, 横浜 (2016/3)
8. 花屋賢悟, 吉岡翔平, 有安真也, 青木伸, 庄司満, 須貝威. プロドラッグへの応用を志向した新規刺激応答性アミノスルホン酸エステルリンカーの創製. 日本薬学会第 136 年会, 横浜 (2016/3)

## 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、ユニット責任者：金澤]

オムニバス形式で行う講義の 1 回を担当した。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。

**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収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、生薬からの成分の抽出並びに再結晶による単離、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、漢方処方構成生薬の鑑定を実習した。

**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) 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ト実習として、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た。また、食品薬学の立場から、素材として食の中の機能性成分の特徴、及び、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：山浦]

社会薬学講座主催の本科目の中で、医療用漢方薬と一般用漢方薬の違いと役割、及び、煎剤とエキス剤など剤形の違いによる漢方薬の特徴について講義した。

## 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、副作用等を解説するとともに、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)天然物化学のアドバンスとして、動植物の二次代謝産物の中から医薬品への開発、乱用薬物を含む自然毒、食品薬学、精油と香料について講義した。医薬品の開発では天然由来の物質が医薬品開発に果たしてきた役割や誘導体化による構造の最適化などの実例を紹介した。自然毒についての講義では食中毒の原因となる動植物について解説し、天然由来の乱用薬物について講義を行なった。食品薬学では予防薬学の観点から食の中の“薬”を機能性成分と関連させ、さらに特定保健用食品、機能性表示食品など健康食品に関する情報について解説した。精油と香料では補完代替療法の一つとして注目されているアロマテラピーに用いられている精油・香料などを天然物化学の立場から理解することを目標とした。

**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]

漢方医薬学は、漢方概論 C7(3)のアドバンスにあたり、実務実習を修了した学生の実学としての講義を目指した。まず漢方概論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の漢方処方を例にとり処方学に基づいて詳細に解説した。また、24の症例報告を課題として演習を行った。最後に、非常勤講師による養生法の1つとしての鍼灸の基礎的な講義も行った。

## 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索するために、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り、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エキノコックス多包条虫(*E. multilocularis*)より見出された糖鎖を合成し、ELISAにより患者血清との相関を調べることにより、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、マンソ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。さらにはブタ回虫 *Ascaris suum* 由来糖脂質非還元末端糖鎖数糖に焦点を当て、現在鑑別が困難となっているブタ・イヌ両回虫による幼虫移行症の鑑別及び確定診断のための合成を行ってきた。本年度は、エキノコックス単包条虫 (*E. granulosus*) 由来の糖タンパク質糖鎖、マンソン住血吸虫由来糖タンパク質の糖鎖、及び海綿より見出された糖脂質の合成を目指した。*E. granulosus* 由来の糖鎖はこれまでに四糖鎖  $\alpha$ -D-Galp(1→4)- $\beta$ -D-Galp(1→3)- $\beta$ -D-Galp(1→3)- $\beta$ -D-GalNAcp(1→)R の合成が完了しているが、さらに中間位にガラクトースの  $\beta$  1→3 結合を持つ五糖鎖の合成を行い、効率的な合成法を確立して五糖誘導体の合成まで完了した。マンソン住血吸虫由来の糖鎖合成においては、LacdiNAc(GalNAc  $\beta$  1-4GlcNAc)構造のそれぞれの3位にフコースを導入した四糖体の合成を完了した。海綿由来の糖脂質もこれまでに報告例のない新規な糖脂質の合成に着手した。
- 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、ホスホジエステラーゼなどの酵素阻害や脂肪細胞分化、メラニン生成抑制、エストロゲン代謝に対する影響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。本年度は昨年引き続きジンコウ(沈香)から phosphodiesterase (PDE)阻害活性物質の探索を行い、2種の新規物質を含む 2-(2-phenylethyl)chromone 類を単離、構造決定した。さらに比較的強い PDE3A 阻害活性を有する化合物について、その構造と活性との関連性について検討を行なった。また、市場に流通しているジンコウの中で特異な成分パターンを有するロットの成分を検討し、従来のジンコウからの報

告が少ないアミド類やジアリルヘプタノイドを単離、構造決定した。また、漢方処方においての使い分けが明確でないビャクジュツ（白朮）およびソウジュツ（蒼朮）について、使い分けの指標を明らかにする目的でマウス繊維芽細胞株 3T3-L1 細胞を用いた脂肪細胞分化に対する影響を検討した結果、ビャクジュツにのみ脂肪滴生成の亢進が認められ、その作用が主成分である *atractylon* に基づくものであることを明らかにした。天然由来のメラニン生成抑制物質の探索研究においてはこれまでに生薬由来のリグナンがメラニン生成抑制活性を示したことから、複数の基原植物から多数のリグナンが報告されている生薬シンイ（辛夷）に着目し、基原植物間での成分比較と単離した化合物のメラニン生成抑制活性を検討した。エストロゲン代謝に影響を及ぼす生薬成分に関しては硫酸化エストロゲンの脱硫酸を触媒する酵素であるステロイドサルファターゼの阻害活性を有する生薬の探索を行い、比較的高い阻害活性を示したコウブシ（香附子）についてはスチルベンオリゴマー画分が阻害活性を示すことを明らかにした。

- 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、漢方処方の有効性の解析に関しては、漢方処方「四逆散」の抗炎症作用に関与する処方解析を行った。四逆散を構成するサイコ、シャクヤク、キジツ、カンゾウの4種の生薬について、単独で煎じた場合の抽出物とそれらの組合せ並びに四逆散として煎じた場合の抽出物の効果を、培養細胞における NO 産生抑制活性を指標として比較した結果、個々の生薬の抽出物の活性はカンゾウ>キジツ>サイコ>シャクヤクだったのに対し、一味抜きの場合ではシャクヤクを抜いた場合に四逆散と較べて顕著な活性の低下が見られた。この結果から、シャクヤク中にはそれ自体では顕著な活性を示さないが、他の生薬成分と組合せることにより活性を示す化合物が存在するものと考えられた。また、オウレンとオウバクの成分であるベルベリンとオウゴンに含まれるフラボン配糖体であるバイカリンによって生じる沈殿を溶解させるサンシシの成分の同定を目指した研究を継続し、サンシシの色素成分であるクロシン類が活性を示すことを明らかにした。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カロコン、キキョウ、コウブシ、ゴオウ、ゴシュユ、チョウジ、バクモンドウ、ボウフウの8種の生薬について、TLC を用いた新たな確認試験法を設定するための研究を行い、ゴシュユについてはアルカロイド成分のレトルシンを指標成分とし、紫外線（主波長 365 nm）照射並びに噴霧用ドラージェンドルフ試液を用いて検出する TLC による確認試験法を、ゴオウについては胆汁酸の成分のうちコール酸とデオキシコール酸の2つの成分を指標とする TLC を用いた確認試験法を確立した。また、ボウフウについては、現行の日本薬局方で採用されている確認試験法の再検討を行い、展開溶媒、展開距離並びにスポット量を変更する改正案を作成した。

## 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、生薬や漢方エキスを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、講義等では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。また、漢方概論及び漢方医薬学の講義では、代表的な漢方処方について構成生薬ごとにセットした生薬標本を回覧し、2年次の生薬学の講義並びに実習の復習とともに、処方の構成生薬を眼で体感できる工夫をした。このような漢方処方を構成生薬でセットにした標本は、CBT 及び国家試験対策にも役立つと考える。更に、浦和の薬用植物園での薬用植物観察を義務づけ、2年生全員に対して生薬学の講義の一部として薬用植物観察を実施した。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年次までに学んだ生薬・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 27 年度の構成員は、教員 3 名、薬科学専攻後期博士課程院生 1 名、前期修士課程院生 6 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 6 名の計 30 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。また、昨年度卒業できず留年となった講座所属の 6 年生については、薬学教育センターと協力して指導を行い、卒業させることができた。

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している。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りつつある。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, 中村雄一, 菊地祐一, 平倉一弘, 西村浩昭, 袴塚高志, 合田幸広, 川原信夫, 木内文之. TLC による乾ジオウと熟ジオウの化学的識別. 生薬学雑誌 69(2):41-47 (2015)

### 原著論文（英文）

1. Ueda F, Iizuka K, Tago K, Narukawa Y, Kiuchi F, Kasahara T, Tamura H, Funakoshi-Tago M. Nepetaefuran and leonotinin isolated from *Leonotis nepetaefolia* R. Br. potently inhibit the LPS signaling pathway by suppressing the transactivation of NF- $\kappa$ B. Int Immunopharmacol 128(2):967-976 (2015)
2. Fuchino H, Yazawa A, Kiuchi F, Kawahara N, Takahashi Y, Satake M. Novel Monoterpene Lactones from *Cinnamomum inunctum*. Chem Pharm Bull 63(10):833-836 (2015)
3. Kawahara Y, Hoshino T, Morimoto H, Shimizu T, Narukawa Y, Fuchino H, Kawahara N, Kiuchi F. LC-MS Based Quantification Method for Achyranthes Root Saponins. J Nat Med 70(1): 102-106 (2016)
4. Ohtsuka I, Hada N, Kanemaru M, Fujii T, Atsumi T, Kakiuchi N. Synthesis of a new glycosphingolipid, neurosporaside, from *Neurospora crassa*. Carbohydrate Res 404:9-16 (2015)
5. 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* Bunde. Heterocycles 90(1):563-578 (2015)

## 著書

1. 中島恵美 他 35 名. 今日の OTC 薬 改訂第 3 版 (中島恵美, 伊藤明彦 編集) 33 漢方製剤 618-661 (2015/3)
2. 鳥居塚和生, 木内文之, 小林義典, 三巻祥浩, 牧野利明, 中村智徳, 袴塚高志. 現代医療における漢方薬 (日本生薬学会 監修) 第 1 章漢方医学と漢方薬, 第 5 章漢方薬の副作用, 1-12, 89-96 (2016/1)

## 国際学会招待講演

1. Kiuchi F. A study for scientific bases of effectiveness of a Kampo formula. The 6th International Conference on Natural Products for Health and Beauty. Khon Kaen Thailand, abstracts p39 (2016/1)

## 国内学会発表

1. 金谷貴行, 眞塩理帆, 羽田紀康, 渡邊敏子. 子囊菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来新規糖脂質の合成研究 (2). 第 34 回日本糖質学会年会 東京, 講演要旨集 p230 (2015/8)
2. 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 (2). 日本生薬学会第 62 回年会 岐阜, 講演要旨集 p161 (2015/9)
3. 西野愛佳, 川元智愛, 成川佑次, 木内文之. コウブシ由来のステロイドサルファターゼ阻害成分の探索. 日本生薬学会第 62 回年会 岐阜, 講演要旨集 p168 (2015/9)
4. 山内理奈, 成川佑次, 木内文之. メラニン生成抑制活性を有するシンイ由来リグナンの探索. 日本生薬学会第 62 回年会 岐阜, 講演要旨集 p160 (2015/9)
5. 植田尚, 羽田紀康, 木内文之. エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究. GlycoTOKYO2015 シンポジウム 横浜, 講演要旨集 p55 (2015/10)
6. 古沢小波, 羽田紀康, 木内文之. 海綿 *Agelas dispar* 由来の糖脂質の合成研究. GlycoTOKYO2015 シンポジウム 横浜, 講演要旨集 p56 (2015/10)
7. 大越一輝, 大嶋直浩, 成川佑次, 羽田紀康, 木内文之. ベルベリンとバイカリンの沈殿を溶解するサンシシ成分の研究. 第 6 回食品薬学シンポジウム 岡山, 講演要旨集 p66 (2015/10)
8. 藤井拓弥, 清水智史, 木内文之. 四逆散の抗炎症作用に関する処方解析. 第 6 回食品薬学シンポジウム 岡山, 講演要旨集 p63 (2015/10)
9. 大塚功, 定金豊, 羽田紀康, 厚美聡孝, 垣内信子. 光アフィニティーラベル法による LeX 型糖鎖の機能解明を施行した分子ツールの開発. 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 2 p162 (2016/3)
10. 鶴田侑也, 川元智愛, 成川佑次, 木内文之. 朮類生薬の脂肪細胞分化に対する影響. 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 2 p227 (2016/3)
11. 柴田峻佑, 杉山拓司, 成川佑次, 木内文之, 増井涼. ジンコウ由来ホスホジエステラーゼ阻害物質の探索 (4). 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 2 p221 (2016/3)
12. 古沢小波, 木内文之, 羽田紀康. 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究 (56) 海綿 *Agelas dispar* 由来の糖脂質 (2). 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 2 p214 (2016/3)
13. 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 (3). 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 2 p214 (2016/3)
14. 山内理奈, 成川佑次, 木内文之. シンイ由来化合物のメラニン生成抑制活性の研究. 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 2 p221 (2016/3)
15. 矢加部亮, 平倉一弘, 神本敏弘, 五十嵐靖, 菊地祐一, 高尾正樹, 濱口隆, 諸田隆, 川原信夫, 袴塚高志, 合田幸広, 木内文之. 「葛根湯加川キュウ辛夷エキス」のシンイ確認試験成分の構造. 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 2 p203 (2016/3)
16. 河瀬聡, 成川佑次, 木内文之, 渕野裕之, 川原信夫, 山本豊. LC-MS によるゴシツサポニン成分の分析 2. 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 2 p206 (2016/3)
17. 杉山拓司, 柴田峻佑, 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 (3). 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 2 p221 (2016/3)
18. 小室友紀, 野村さやか, 多胡憲治, 成川佑次, 木内文之, 多胡めぐみ, 田村悦臣. ParvifloronE による TNF $\alpha$  シグナル伝達経路の抑制機構の解明. 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集 3 p125 (2016/3)



## 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  
助 教：中澤 洋介

### 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 A (薬学科) / 毒性物質の化学 A (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)

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 B (薬学科) / 毒性物質の化学 B (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。

**薬学英語演習 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

**生物系薬学特論** [2 単位] (化学療法学講座との分担)

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の解析を進めてきた。これまでに、大腸がんの多くで変異が起きているがん遺伝子 KRAS の発現を、コーヒーが抑制することを見出している。本年度は、その抑制のメカニズムの解析を進めた。EGF によるシグナル伝達に与える影響を解析した結果、コーヒー添加により、下流のシグナル分子である Akt および ERK のリン酸化が抑制された。また、KRAS をターゲットとする miRNA (miR-30c および miR-96) の発現に対するコーヒーの効果を検討した結果、コーヒー成分により、添加後 3 時間をピークとして発現誘導が見られた。この変化は、コーヒーによる KRAS 発現抑制と一致した。また、miRNA の発現は、コーヒー濃度依存的に起こった。さらに、miRNA の発現誘導は、コーヒーの主成分ではなく、焙煎により生成する成分であった。

#### ②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、習慣的なコーヒー摂取が、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。昨年度は、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、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り、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を明らかにした。本年度は、抗肥満効果を示すコーヒー豆含有成分を同定と、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た。有機溶媒による分配と、HPLC による分析の結果、有効成分は、焙煎で生成し、酢酸エチルで抽出される成分であることが判った。また、前駆肥満細胞 3T3-L1 を用いて解析した結果、抗肥満効果はインスリン受容体のアダプタータンパク質 IRS1 の分解促進によることが明らかとなった。今後、有効成分の更なる解析と、IRS1 分解抑制効果の分子メカニズムの解析を進める予定である。

### ③コーヒーの認知症予防効果の分子基盤の解明～VEGF を中心にして

コーヒー摂取が、アルツハイマー症等の認知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。これまでに、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いて、コーヒー添加による増殖因子 BDNF の発現と活性に対する効果を調べた。本年度は、神経保護因子として働き、アルツハイマー症発症の予防に寄与する可能性が示唆されている血管内皮成長因子(VEGF)の機能に対するコーヒーの効果を検討した。その結果、培地への 2%(v/v)コーヒーの添加で、6 時間をピークに VEGF 遺伝子の発現が誘導され、培地中へ VEGF が分泌されることが明らかとなった。詳細な検討の結果、この発現誘導は、コーヒーの酢酸エチルで抽出される焙煎成分による HIF-1 $\alpha$ の活性化によることが判明した。さらに、この活性化は、PDH2 による HIF-1 $\alpha$ のプロリン水酸化反応の阻害によることが明らかとなった(Kakio et al., Nutr. Neurosci., *in press*)。コーヒーの神経細胞における VEGF 発現誘導がアルツハイマー症等、認知症予防効果と関連している可能性が示唆された。今後、有効成分の同定とモデル動物への効果を検討していく予定である。

### ④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。コーヒーを飲用したマウスでは、肝臓、腎臓における LPS によるケモカイン、サイトカインの発現誘導が有意に抑制されることを見出している。また、コーヒー豆抽出液は、LPS 刺激によるマクロファージからの炎症性メディエーターの産生を抑制することを明らかにしており、今年度は、抗炎症作用を示すコーヒー含有成分の同定をめざした。

### ⑤コーヒーによる白内障予防効果の解析

コーヒー摂取が白内障を予防する効果があることが知られているが、その有効成分やメカニズムについては不明な点があった。我々は、亜セレン酸で白内障を誘導したモデルラットを用いて、コーヒーを投与することで白内障の発症が抑制され、その効果が、コーヒー豆の焙煎度に比例することを見出した。この結果は、従来カフェインが有効成分と考えられてきたが、新たな白内障予防効果を持つ成分の存在を示唆する。この有効成分の同定を進めている。

## 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。

### ① 脂質異常症治療の予防・治療に対する有用性と制御機構の解明

これまでの研究で、ヒト小腸モデル系 Caco-2 細胞を用いて、プロバイオティクスが CYP3A4 の遺伝子発現や活性を低下させること、およびコレステロールの小腸吸収を抑制することを見出している。本年度は、プロバイオティクスによる CYP3A4 の転写調節因子を介した制御機構を明らかにした。また、CYP3A4 で代謝される Statin の吸収および代謝がプロバイオティクス曝露により変化することを明らかにした。

## ② 関節リウマチに対するプロバイオティクスの有用性と医薬品との相乗効果

本年度は、ヒト慢性関節リウマチ (RA) 由来滑膜細胞を用い、プロバイオティクスが炎症性シグナル伝達経路を抑制することで、RA における抗炎症効果を持つ事を明らかにした。また、これまで不明であった RA 治療のアンカードラッグである Methotrexate およびその代謝物による抗 RA の作用機序について詳細に検討を行うとともに、これら作用にプロバイオティクスとの併用効果があることを見出した。さらに、モデル動物による効果の検証を進めている。

## 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

2015 年 4 月から施行された機能性表示食品制度の既出届出成分の有効性・安全性に対する再評価を行い、食品への機能付加情報の適性を評価することを目的としている。本年度は、2015 年 10 月現在における届出製品の成分と効能を分類し、食品メーカーの届出の傾向を調査した。その中で届出成分数や効能を考慮し、7 成分の有効性について、我々が種々のデータベースを用いて独自に採択した文献と、消費者庁に提出された各機能性表示食品の文献資料の内容を、メタ解析により比較評価した。その結果、消費者に対し、機能性表示食品の有効かつ安全な使用法に関する情報が明確に提供できていない事が明らかとなった。本研究より、機能性表示食品制度による食品への機能性付加における効能表示の重要性と問題点・改善点等が示唆された。

## Ⅳ. チロシンキナーゼ JAK2V617F 変異体の発がん誘導機構の解析

慢性骨髄増殖性腫瘍の原因遺伝子として同定されたチロシンキナーゼ JAK2 の点変異体 (V617F) は、エリスロポエチン受容体 (EpoR) との共発現下、恒常的な活性化を示し、異常な細胞増殖を誘導することを観察してきた。今年度は特に、EpoR のリン酸化の役割に着目し、JAK2V617F 変異体が誘導する細胞増殖における各リン酸化部位の機能について解析した。また、JAK2V617F 変異体発現細胞では、RNA helicase DDX5 の発現が誘導されることを見出し、DDX5 を介した発がんの分子機構を解析した。その結果、DDX5 は、癌遺伝子産物 c-Myc と相互作用することにより、細胞増殖や腫瘍形成を誘導することを明らかにした (Tago et al. Oncogene 2015)。

## Ⅴ. 炎症性サイトカインのシグナル伝達機構の解析

IL-33 は、IL-1 ファミリーメンバーの 1 つであり、Th2 細胞や肥満細胞に特異的に発現する受容体 ST2L のリガンドである。IL-33 はアレルギー発症に関連することが明らかにされており、そのシグナル伝達経路を抑制する化合物は抗炎症薬として期待される。今年度は、本学天然医薬資源学講座との共同により、ネパール産プロポリスに含有されるフラボノイドが、IL-33 による転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を阻害することにより、抗炎症作用を示すことを明らかにした (Funakoshi-Tago et al. Int Immunopharmacology 2015)。また、ケカニア *Leonotis nepetaefolia* R. Br. に含有されるジテルペノイドである nepetaefuran や leonotinin が LPS のシグナル伝達経路を抑制する分子機構を解析し、報告した

## 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。

平成 27 年度より 4 学期制導入により、講義時間が延長され (75 分→90 分)、コマ数が減少した。それに対応するため、講義内容の見直しを図ったが、補講が必要になった科目もあった。次年度から、新コアカリキュラム対応となるので、さらに、講義内容をコンパクトにする工夫が必要となると予想されるが、今回の経験も踏まえて対応していきたい。

就職活動の長期化、活発化に伴い、就職活動を理由に卒業研究を休む学生が、ここ数年目立ってきた。これに対応するために、就職活動に関するルールを決めて守るよう指導したが、全学部的な対応が望まれる。

### 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。また、教員の各種受賞も続いており、外部からの評価も高いものと思われる。

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。特に、抗肥満、抗炎症効果は、様々な疾患の予防につながり、重要である。この点を強調して、外部研究費の獲得に努力したい。また、プロバイオティクスの消化管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. Shota Kakio, Megumi Funakoshi-Tago, Kenji Kobata and Hiroomi Tamura Coffee induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human neuroblastoma SH-SY5Y cells.  
*Nutritional Neuroscience*, 9 (2016) DOI:10.1080/1028415X.2015.1133106
2. Megumi Funakoshi-Tago, Takahiro Hattori, Fumihito Ueda, Kenji Tago, Tomoyuki Ohe, Tadahiko Mashino and Hiroomi Tamura. A proline type fullerene derivative inhibits adipogenesis by preventing PPAR $\gamma$  activation.  
*Biochemistry and Biophysics Reports*, 5, 259-265 (2016)

3. Kakio, S., Nakazawa, Y., Funakoshi-Tago, M. and Tamura, H. Coffee modulates the function of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neuroscience & Medicine*, 6, 165-174 (2015)
4. Ueda, F., Iizuka, K., Tago, K., Narukawa, Y., Kiuchi, F., Kasahara, T., Tamura, H. and Funakoshi-Tago, M. Nepetaefuran and leonotinin isolated from *Leonotis nepetaefolia* R. Br. potently inhibit the LPS signaling pathway by suppressing the transactivation of NF- $\kappa$ B. *Int Immunopharmacol.*, 28, 967-976 (2015)
5. Miyamoto Y, Eguchi T, Kawahara K, Hasegawa N, Nakamura K, Funakoshi-Tago M, Tanoue A, Tamura H, Yamauchi J. Hypomyelinating leukodystrophy-associated missense mutation in HSPD1 blunts mitochondrial dynamics. *Biochem Biophys Res Commun.* 462, 275-281 (2015)
6. Hashiguchi M., Ohta Y., Shimizu M., Maruyama J., Mochizuki M. Meta-analytic evaluation on efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *J.Pharm.Health Care Sci.* 1,1-12 (2015)
7. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura H, Mochizuki M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. *PLoS One.* 10(10):e0139795 (2015)
8. Hashiguchi M, Imai S, Uehara K, Maruyama J, Shimizu M, Mochizuki M. Factors Affecting the Timing of Signal Detection of Adverse Drug Reactions. *PLoS One.* 10(12):e0144263 (2015)

#### 国際学会発表

1. Shota Kakio, Katunori Takahashi, Megumi Tago, Hiroomi Tamura. Effects of coffee on BDNF activity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. 25<sup>th</sup> Meetings of International Society for Neurochemistry, 2015.8.25, Cairns, Australia.
2. Yosuke Nakazawa, Mikako Oka, Hiroomi Tamura, Makoto Takehana. Effect of interaction between aquaporin 0 and filensin on the functions of aquaporin 0. The 3rd International Conference on the Lens 2015. 2015.12.6, Kona, Hawaii. USA

#### 国内学会発表

1. 多胡 めぐみ. MPN 原因遺伝子としての JAK2 キナーゼ変異と増殖制御. 第 16 回 Pharmacology Hematology シンポジウム, 2015. 6. 13 東京.(招待講演)
2. 袴田 潤, 橋口正行, 清水 美貴子, 丸山 順也, 望月眞弓. 関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの治療反応性と遺伝子多型の関連のメタアナリシス. 第 18 回 日本医薬品情報学会総会・学術大会, 2015.6.27, 岡山.
3. Shota Kakio, Soichiro Enoki, Kenji Kobata, Megumi Fubakoshi-Tago, Hiroomi Tamura. Effects of coffee on vascular endothelial growth factor expression in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. 第 58 回 日本神経化学会(大宮)大会, 2015.9.12. 大宮.
4. Kazuya Fukuyama, Shota Kakio, Soichiro Enoki, Kenji Kobata, Megumi Fubakoshi-Tago, Toshiharu

- Suzzuki, Hiroomi Tamura. Coffee reduces BACE1 expression in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. 第 58 回日本神経化学会(大宮)大会, 2015.9.13. 大宮.
5. 中澤洋介, 岡美佳子, 田村悦臣, 竹鼻眞. アクアポリン 0(AQP0)の細胞間接着に関与するアミノ酸の確定. 第 54 回日本白内障学会総会, 2015.09.18. 名古屋.
  6. 岡美佳子, 中澤洋介, 竹鼻眞. 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, 2015.09.18. 名古屋.
  7. 垣尾翔大, 榎崇一郎, 古旗賢二, 多胡めぐみ, 田村悦臣. SH-SY5Y 細胞における血管内皮増殖因子 VEGF の発現に対するコーヒーの影響. 第 5 回日本認知症予防学会学術集会, 2015.9.25. 神戸.
  8. 福山和也, 垣尾翔大, 榎崇一郎, 古旗賢二, 鈴木利治, 多胡めぐみ, 田村悦臣. コーヒーはヒト神経細胞腫 SH-SY5Y における BACE1 の発現を抑制する. 第 5 回日本認知症予防学会学術集会, 2015.9.25. 神戸.
  9. 田村悦臣. コーヒーによる認知症予防効果の分子基盤の解析. 第 5 回日本認知症予防学会学術集会, 2015.9.27. 神戸. (招待講演 シンポジウム VIII)
  10. 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 変異体による形質転換に重要な Epo 受容体のリン酸化部位の探索. BMB2015(第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会), 2015.12.1 神戸.
  11. 服部 貴大, 多胡 めぐみ, 大江 知之, 増野 匡彦, 田村 悦臣. プロリン型フラレン誘導体による PPAR $\gamma$  の活性阻害を介した脂肪細胞の分化抑制. BMB2015(第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会), 2015.12.1 神戸.
  12. 中山 拓哉, 八木 利恭, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. ヒト結腸がん細胞の K-ras 発現に対するコーヒーの影響. BMB2015(第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会), 2015.12.2 神戸.
  13. 安積 尊, 上田 史仁, 多胡 憲治, 柳澤 健, 多胡 めぐみ, 田村 悦臣. 慢性骨髄増殖性腫瘍の原因遺伝子産物 JAK2V617F 変異体が誘導する形質転換における DDX5 の役割. BMB2015(第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会), 2015.12.3 神戸.
  14. 清水美貴子, 鈴木真伍, 村尾直彦, 松本光晴, 橋口正行, 望月眞弓, 田村悦臣. ヒト小腸でのビフィズ菌による BCRP 発現制御機構の解明. 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会, 2015.12.11 東京.
  15. 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 変異体による形質転換における EpoR リン酸化の役割. 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.27.神戸.
  16. 班目陽一, 清水美貴子, 松本光晴, 田村悦臣. プロバイオティクスの CYP3A4 制御を介した脂質異常症治療の有用性の評価. 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.28. 神戸.
  17. 鈴木真伍, 清水美貴子, 松本光晴, 袴田潤, 橋口正行, 望月眞弓, 田村悦臣. 関節リウマチに対するプロバイオティクスの有用性とメトトレキサートとの相互作用の検討. 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.28.神戸.
  18. 石森奈奈, 中澤洋介, 岡美佳子, 竹鼻眞, 多胡めぐみ, 田村悦臣. コーヒーによる白内障抑制効果の検討. 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.28.神戸.
  19. 谷尾真由美, 野中勇佑, 武田峰佳, 八木利恭, 古旗賢二, 多胡憲治, 多胡めぐみ, 田村悦臣. コーヒー豆抽出液が示す抗炎症作用の検討. 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.29.神戸.
  20. 町田直矢, 上田史仁, 多胡めぐみ, 田村悦臣. JAK2V617F 変異体による形質転換における DDX5 の

機能解析. 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.29.神戸.

21. 内原脩貴, 横田重信, 上田史仁, 多胡めぐみ, 田村悦臣. クリゾチニブによる NPK-ALK 発現細胞のアポトーシス誘導機構の解析. 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.29.神戸.
22. 四元佑樹, 内原脩貴, 上田史仁, 多胡憲治, 多胡めぐみ, 田村悦臣. メトトレキサートによる JAK2V617F 変異体発現細胞のアポトーシス誘導機構. 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.29.神戸.

#### 著書

H. Tamura, Effects of Coffee on Estrogen Sulfation in Human Colon Carcinoma Caco-2 Cells.

In *Coffee in Health and Disease Prevention* (ed. V. Preedy) Chapter 61, pp. 545-552 (2015) Academic Press.

#### 受賞

1. 平成 27 年度 三島海雲記念財団学術研究奨励賞受賞 (多胡 めぐみ) 『抗肥満作用を示すコーヒー薬効成分の同定とその作用機序の解明』
2. The 3rd International Conference on the Lens YOUNG INVESTIGATOR TRAVEL AWARDS. (中澤洋介) 『Effect of interaction between aquaporin 0 and filensin for functions of aquaporin 0』



# 生命機能物理学講座

教 授：大澤 匡範  
助 教：横川 真梨子  
助 教：秋元 まどか

## 担当授業概要

### 学部 1 年

**分析化学**〔秋学期（2 単位・必修）〕ユニット責任者：大澤匡範（蛭田助教と分担）

分析化学における各種分析法の原理・特長を理解するため、代表的な医薬品の定性、定量法を含む各種分離分析法の基本的知識と技能について講義を 9 回行った。

**実験法概論**〔秋学期（2 単位・必修）〕大澤匡範、横川真梨子、秋元まどか（阿部教授と分担）

実験に関する基本的な態度、考え方、技術などを身につけるための講義を 5 回行った。

**薬学基礎実習**〔秋学期（2 単位・必修）〕大澤匡範、横川真梨子、秋元まどか（阿部教授と分担）

実験に関する基本的な態度、考え方、技術などを身につけるための実習、pH メーター、中和滴定、酸化・還元滴定、イオン交換の原理、紫外・可視吸収スペクトルについてを 4 回行った。

**基礎物理学**〔春学期（2 単位・選択）〕ユニット責任者：大澤匡範

薬学の専門科目を学ぶ上で必要となる物理学の基礎の講義を行った。

### 学部 2 年

**C1 物質の状態ⅡB**〔秋学期（0.5 単位・必修）〕大澤匡範（伊藤講師、蛭田助教と分担）

溶液の化学と電気化学についての講義を 2 回行った。

**C1(4) 物質の変化**〔秋学期（0.5 単位・必修）〕ユニット責任者：大澤匡範 横川真梨子

化学反応の進行を定量的に記述できるよう講義を行った。

**薬学実習ⅡA（化学、物理）**〔春学期（2 単位・必修）〕阿部教授、永井講師他と分担

実験に関する基本的な態度、考え方、技術などを身につけるための実習、pH メーター、中和滴定、酸化・還元滴定、イオン交換の原理、紫外・可視吸収スペクトルについてを 4 回行った。

### 学部 3 年

**C2（3）分析技術の臨床応用**〔春学期（1 単位・必修）〕ユニット責任者：大澤匡範

臨床分析・創薬研究において用いられる分析技術の原理、実施法、応用例について講義を行った。

### 学部 4 年

**薬科学英語演習 H**〔通年（1 単位・薬科学科必修）〕ユニット責任者：大澤匡範、横川真梨子、秋元まどか

本研究室に配属された4年生を対象に文献紹介セミナーを行った。

**卒業研究** [通年 (通年 (18 単位・薬科学科必修))] ユニット責任者：大澤匡範、横川真梨子、秋元まどか

本研究室に配属された4年生を対象に研究の指導・セミナーを行った。

## 学部5年

**薬学英語演習 H** [通年 (2 単位・選択)] ユニット責任者：大澤匡範、横川真梨子、秋元まどか

本研究室に配属された5年生を対象に文献紹介セミナーを行った。(6年生は在籍無し)

**卒業研究 A,B,C** [通年 (23, 13, 21 単位・必修)] ユニット責任者：大澤匡範、横川真梨子、秋元まどか

本研究室に配属された5年生を対象に研究の指導・セミナーを行った。

## 大学院

**生命機能物理学演習** [1-4 通年 (6 単位・必修)] ユニット責任者：大澤匡範、横川真梨子、秋元まどか

9月より本研究室に転講座してきた薬学科博士課程の学生を対象に文献紹介セミナーを行った。

**生命機能物理学課題研究** [1-4 通年 (16 単位・必修)] ユニット責任者：大澤匡範、横川真梨子、秋元まどか

9月より本研究室に転講座してきた薬学科博士課程の学生を対象に研究の指導・セミナーを行った。

## 研究概要

### 電位依存性 K<sup>+</sup>チャネルの膜電位依存的構造変化機構の解明

電位依存性 K<sup>+</sup>チャネル(Kv)は、神経や心筋などの興奮性細胞において、膜電位依存的に開閉することにより K<sup>+</sup>イオンを膜透過させ、膜電位を制御する膜タンパク質である。Kv は S1～S6 の 6 本の膜貫通ヘリックスからなり、S5～S6 の部分で 4 量体を形成して機能する。その中央には、K<sup>+</sup>透過路が形成されることから、S5～S6 はポアドメイン(PD)と呼ばれる。一方、S1～S4 は電位感受ドメイン(voltage-sensing domain, VSD)と呼ばれ、膜電位を感受して立体構造を変化させる機能を有する。S4 には正電荷を有する Arg や Lys が 3 残基ごとに配置する領域が存在する。これまでにこの S4 が膜電位依存性に膜内の細胞内側と細胞外側の間で移動することがアロステリックに PD のゲートの開閉を制御することが分かっていたが、膜電位存在下でのタンパク質の立体構造解析は従来の構造生物学的手法では困難であり、VSD の膜電位依存的な構造変化様式の詳細は不明であった。そこで、当講座では、VSD をリポソームに再構成し膜電位を発生させた際の構造を、S1 と S4 に変異導入した Cys 同士のジスルフィド(SS)結合により安定化する方法を確立した。さらに、SS 結合を検出する方法を確立した。S1 の 4 か所のうちの 1 残基、S4 の 9 か所のうちの 1 残基をそれぞれ Cys に置換した変異体、計 36 変異体を調製し、解析を進めている。

## Gating modifier toxinによる電位依存性 K<sup>+</sup>チャネル阻害の構造メカニズムの解明

Kv を阻害する動物由来の毒素は、pore blocker と gating modifier に大別される。Pore blocker は、PD の細胞外側に結合し物理的に K<sup>+</sup>の膜透過を阻むことが明らかにされており、慢性疼痛や自己免疫疾患の治療薬としての応用がなされている。一方、gating modifier は VSD に結合し、膜電位依存的な Kv の構造変化を阻むことで Kv を阻害することが知られているが、VSD との相互作用は不明であり、阻害のメカニズムは未解明であった。当講座では、溶液 NMR 法により VSD と gating modifier の複合体の立体構造解析を行い、低分解能ながら世界で初めて複合体の立体構造を解明した (Ozawa et al, Sci Rep 201)。本研究により、gating modifier は脱分極時の VSD の構造を認識・安定化し、VSD の静止膜電位下の構造への遷移を阻害することが明らかとなった。本研究の成果は、状態選択的にイオンチャネルと相互作用するリガンドの創製、という新たな創薬戦略への道を開くものである。

## ポリ A 結合タンパク質 PABP の多量体化機構の解明

真核生物の mRNA は、核内で転写後に 5' 末端に cap の付加、3' 末端に 200 塩基程度のポリ A 鎖の付加を受け、核から細胞質に移動する。細胞質では、5'-cap 構造には複数の翻訳因子が結合し、3'-ポリ A にはポリ A 結合タンパク質 PABP が 8 分子程度結合し、PABP 多量体を形成する。5'末端の翻訳因子と 3'末端の PABP は相互作用しており、mRNA は環状化しており、3'末端近傍の翻訳終結部位である終止コドンにおいて mRNA から解離したリボソームを 5'末端翻訳開始部位に効率よくリクルートすることで翻訳活性を劇的に上昇させている。また、ウイルスの中には、PABP に結合して mRNA の環状化を阻害することにより宿主の翻訳を抑制し、宿主の翻訳装置を利用して自らの mRNA の翻訳を促進する機構を備えているものがあり、PABP の多量体化機構および翻訳因子との相互作用様式を解明することにより、翻訳・増殖に深く関わるがんの治療戦略や、抗ウイルス薬の創製につながる。しかしながら、PABP 多量体は高分子量かつ不均一であるため、その生物学的重要性にも関わらず従来の構造生物学的手法では解析が困難であった。本講座では、溶液 NMR 法により PABP の多量体化機構を解明すべく、試料調製法・構造解析を行う NMR 手法を工夫し、この困難な系に挑戦している。これまでに、多量体化に重要な役割を果たしている PABP 上のアミノ酸残基を同定し、低分解能な多量体化モデルを提唱した。年度末の日本薬学会年会にて大学院生が成果を発表し、優秀発表賞を受賞した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

基礎物理学の講義については、入学試験に物理がないため、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。大学で履修する物理系薬学科目の内容のうち、物理化学・分析化学における量子化学、波動関数、エネルギー準位、光の吸収・放出、熱力学（エントロピー、エンタルピー、化学ポテンシャル）などの理解には、高校物理の基礎的な知識が必要であるが、

これらの知識を習得するための基礎物理学の講義と並行して、物理化学で波動関数の量子化学の基礎講義が開講されているため、基礎物理学での波動の基礎知識に関する講義が後手に回ってしまっていた。今後、物理系科目間の連携をとり、順を追って学生が理解しやすいように、講義の順番を工夫したい。

3年生の科目であるC2(3)分析技術の臨床応用においては、学生の基礎的な物理の知識が不足していたため、臨床応用よりも基礎知識の習得に時間を割かざるを得なかった。1, 2年生における学習の積み上げが重要であると感じた。今後、低学年教育を充実させていきたい。

## II. 研究について

当講座は、平成27年4月に開設された。4-6月に実験室のリフォーム工事、実験設備の購入・設置を進め、7月より本格的な実験が可能となった。

平成27年度の当講座の構成員は教員3名、後期博士課程学生1名、薬学科5年生5名、薬科学科4年生3名の計12名であった。4-6月の実験ができない期間は、各自の研究テーマに関してのこれまでに報告されている研究論文を読み込み、まとめ、今後の研究戦略を検討するディスカッションを精力的に進めた。7月に実験を行うことができるようになってからは、各自の研究テーマに必要な試料の調製を通じ、遺伝子操作、タンパク質の発現・精製、分析法などの基本的な実験操作を習得し、研究を推進した。

PABPの多量体化機構を解明する研究では、平成28年3月に行われた日本薬学会年会で、大学院博士課程の学生が口頭発表を行い、優秀発表賞を受賞した。

日本分光学会企画委員、ならびに、NMR分光部会長として活動を行った（大澤）。

## III. その他

特に無し。

## 研究実績

(論文)

1. **Yokogawa M**, Tsushima T, Noda NN, Kumeta H, Enokizono Y, Yamashita K, Standley DM, Takeuchi O, Akira S, and Inagaki F. “Structural basis for the regulation of enzymatic activity of Regnase-1 by domain-domain interactions” *Sci Rep* (2016) 6, 22324.
2. Toyama Y, **Osawa M**, **Yokogawa M**, and Shimada I. “NMR Method for Characterizing Microsecond-to-Millisecond Chemical Exchanges Utilizing Differential Multiple-Quantum Relaxation in High Molecular Weight Proteins” *J Am Chem Soc.* (2016) 138(7), 2302-11.

3. Kobashigawa Y, Amano S, **Yokogawa M**, Kumeta H, Morioka H, Inouye M, Schlessinger J, and Inagaki F. “Structural analysis of the mechanism of phosphorylation of a critical autoregulatory tyrosine residue in FGFR1 kinase domain” *Genes Cells* (2015) 20 (10) 860-70.
4. **Akimoto M**, McNicholl E T, Ramkissoon A, Moleschi K, Taylor S S, and Melacini G. Mapping the Free Energy Landscape of PKA Inhibition and Activation: A Double-Conformational Selection Model for the Tandem cAMP-Binding Domains of PKA RI $\alpha$ . *PLoS Biology*, (2015) 13(11), e1002305.
5. Moleschi K J, **Akimoto M**, and Melacini G. Measurement of State-Specific Association Constants in Allosteric Sensors through Molecular Stapling and NMR. *J Am Chem Soc.* (2015) 137, 10777-10785.
6. VanSchouwen B, **Akimoto M**, Sayadi M, Fogolari F, and Melacini G. Role of Dynamics in the Auto-Inhibition and Activation of the Hyperpolarization-Activated Cyclic-Nucleotide-Modulated (HCN) Ion Channels. (2015) *J Biol Chem.* 17642-17654.
7. Ozawa S, Kimura T, Nozaki T, Harada H, **Shimada I**, **Osawa M**. Structural basis for the inhibition of voltage-dependent K<sup>+</sup> channel by gating modifier toxin. (2015) *Sci Rep.* 5:14226.
8. Marshall C B, Nishikawa T, **Osawa M**, Stathopoulos P B and Ikura M. Calmodulin and STIM proteins: Two major calcium sensors in the cytoplasm and endoplasmic reticulum. (2015) *Biochem Biophys Res Commun.* 460, No1

(学会発表)

[国内学会]

1. ポリ A 上での PABP 多量体化の構造生物学的解析. 沢崎 綾一, 今井 駿輔, **横川 真梨子**, 臼井 遥子, 星野 真一, 堅田 利明, 嶋田 一夫, **大澤 匡範**. 日本薬学会第 136 回年会. 平成 28 年 3 月, 横浜. (優秀発表賞受賞)
2. Structural basis for the inhibition of voltage-dependent K<sup>+</sup> channel by gating modifier toxin. **大澤 匡範**. 日本薬学会物理系薬学部会シンポジウム, 平成 28 年 3 月, 横浜.
3. 構造機能解析による Mg<sup>2+</sup> 選択性チャネル MgtE のイオン透過孔開閉に対する ATP の作用の解明. Atsuhiro Tomita, Hironori Takeda, Tatsuro Maruyama, **Masanori Osawa**, Ichio Shimada, Ryuichiro Ishitani, Motoyuki Hattori, Osamu Nureki. 日本分子生物学会年会, 平成 27 年 12 月, 神戸.
4. G タンパク質三量体による G タンパク質共役型内向き整流性カリウムチャネル活性制御

機構の構造生物学的解明. 加納 花穂, 外山 侑樹, 岩橋 優太, 間瀬 瑤子, 横川 真梨子, 大澤 匡範, 嶋田 一夫. 第 38 回日本分子生物学会年会 第 88 回日本生化学会大会合同大会, 平成 27 年 12 月, 神戸.

5. NMR method for characterizing microsecond-to-millisecond chemical exchanges utilizing differential multiple-quantum relaxation in high molecular weight proteins. 外山 侑樹, 大澤 匡範, 横川 真梨子, 嶋田 一夫. 第 54 回 NMR 討論会, 平成 27 年 11 月, 千葉. (若手ポスター賞受賞)
6. Structural basis for the inhibition of voltage-dependent  $K^+$  channel by gating modifier toxin. 大澤 匡範. VSP 研究会, 平成 27 年 11 月,
7. Role of Dynamics in the Auto-Inhibition and Activation of the Hyperpolarization-Activated Cyclic-Nucleotide-Modulated (HCN) Ion Channels. Bryan VanSchouwen, Akimoto M, Maryam Sayadi, Federico Fogolari and Giuseppe. 28th Annual MOOT NMR Conference, 2015/10/25, *canada*
8. PKA Inhibition and Activation: A Double-Conformational Selection Model for the Tandem cAMP-Binding Domains of PKA  $R_{\alpha}$ . Akimoto M, McNicholl E T, Ramkisson A, Moleschi K, Taylor S S, and Melacini G. 28th Annual MOOT NMR Conference, 2015/10/24, *Canada*
9.  $Mg^{2+}$  選択性チャネル MgtE と ATP の複合体の構造及び機能解析. Atsuhiko Tomita, Hironori Takeda, Tatsuro Maruyama, Masanori Osawa, Ichio Shimada, Ryuichiro Ishitani, Motoyuki Hattori, Osamu Nureki. 日本結晶学会年会, 平成 27 年 10 月, 大阪
10. ケモカイン受容体の細胞内領域に含まれるケモカインシグナル制御因子フロント結合領域の構造生物学的解析. 吉永壮佐, 江崎芳, 辻辰一朗, 遠田悦子, 寺島裕也, 齊藤貴士, 神田大輔, 河野俊之, 大澤 匡範, 上田卓見, 嶋田一夫, 松島綱治, 寺沢宏明. 第 53 回日本生物物理学会年会, 平成 27 年 9 月, 金沢
11. カリウムイオンチャネルのミリ秒オーダーの開閉の構造機構の解明. 岩橋優太, 外山侑樹, 今井俊輔, 竹内恒, 大澤 匡範, 嶋田一夫. タンパク質科学学会年会, 平成 27 年 6 月, 徳島

#### [国際学会]

1. Allosteric Inter-Domain Communication in Protein Kinase A. Akimoto M, Olivia Byun, McNicholl E T, Ramkisson A, Moleschi K, Taylor S S, and Melacini G. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. 2015/12/17 *Honolulu, Hawaii, USA*.

2. Structural insights into ATP binding and channel gating in bacterial MgtE  $\text{Mg}^{2+}$  channels. Atsuhiro Tomita, Hironori Takeda, Tatsuro Maruyama, **Masanori Osawa**, Ichio Shimada, Ryuichiro Ishitani, Motoyuki Hattori, Osamu Nureki. COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES. 平成 27 年 5 月, *China*





## 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. 小房型トランスポーターにおけるエンドサイトーシス・シグナル配列の機能解析

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た後に、クラスリン被覆小胞へ取り込まれて細胞内に移行する。我々はこれまでに、ムスカリン性アセチルコリン受容体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、小房型グルタミン酸トランスポーターVGLUT1 と小房型 GABA トランスポーターVGAT のそれぞれの細胞質側領域内に共通して 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、VGAT/VGLUT1 はいずれも FXXXDXL 配列を介してクラスリン系アダプタータンパク質 AP2 と相互作用することなどを見出している。

AP2 は  $\alpha$ ,  $\beta 2$ ,  $\mu 2$ ,  $\sigma 2$  からなるヘテロ四量体であるが、バキュロウィルス-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詳細に解析したところ、VGAT/VGLUT1 は FXXXDXL 配列を介して  $\alpha/\sigma 2$  複合体と結合することを見出した。ジロイシンモチーフは  $\alpha/\sigma 2$  複合体と結合することが知られているため、両者の  $\alpha/\sigma 2$  複合体との結合様式を解析したところ、VGAT/VGLUT1 はジロイシンモチーフ結合部位に変異を導入した  $\alpha/\sigma 2$  変異体とは結合しなかった。

また、VGAT/VGLUT1 と  $\alpha/\sigma 2$  複合体の結合はジロイシンモチーフを含むペプチド共存下で阻害された。FXXXDXL 配列は $\alpha/\sigma 2$  複合体のジロイシンモチーフ結合部位に結合すると予想される。この結合を分子的に理解するには、FXXXDXL 配列を含むペプチドを結合させた AP2 複合体の高次構造の解析が必要である。AP2 複合体の X 線結晶構造解析を進めるべく、AP2 の全サブユニットを大腸菌に同時に大量発現させ、AP2 複合体の精製を行った。結晶化を行うためにはミリグラムオーダーの精製標品が必要になるため、収量の改善と精製条件の最適化を行っている。

また、VGAT/VGLUT1 以外のトランスポーターにおける未知のエンドサイトーシス・シグナル配列を探索するため、小胞型ヌクレオチドトランスポーターVNUT とインシュリン感受性グルコーストランスポーターGLUT4 の細胞質側領域のスクリーニングを行った。いずれも第 3 細胞質側ループ内に存在する特定のジロイシンモチーフがエンドサイトーシス活性をもつことを見出した。

## 2. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における運動ニューロンの選択的脆弱性を規定する因子の解析

筋萎縮性側索硬化症 (ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis) は、中年・初老期に発症する進行性の神経変性疾患である。大脳皮質および脊髄前角の運動ニューロンが選択的に変性することによる骨格筋の萎縮・麻痺により、人工呼吸器を装着しない場合には発症後 2-5 年で呼吸筋不全により死に至る。ALS の大半は孤発例であるが、遺伝性 ALS では細胞内の活性酸素を消去する酵素 SOD1 (Cu/Zn superoxide dismutase 1) の優性変異が多く見られる。変異 SOD1 を過剰発現させたトランスジェニックマウス (変異 SOD1 マウス) が ALS の病態をよく再現することから、病態モデルマウスとして世界中で広く使われ、病態解析や治療実験が行われている。一方で、SOD1 を欠失したマウスは神経変性を来さないことから、変異 SOD1 蛋白が本来の酵素活性と関係ない未知の毒性を発揮すること (gain of toxic function) が運動ニューロン細胞死の原因と考えられている。

ALS で変性するアルファ MN は投射する筋線維のタイプにより、FF (fast-twitch fatigable)、FR (fast-twitch fatigue-resistant)、S (slow-twitch fatigue-resistant) の 3 種のモーターユニットに分類される。ALS では、病態進行に伴い FF、FR の順序で変性が起こり、S は変性に抵抗性であることが知られている。現在これらの MN サブタイプを識別できる分子マーカーは確立されていない。我々はこれまでに、細胞外マトリクス (ECM) 蛋白質であるオステオポンチン (OPN) がアルファ MN に特異的に発現し、MN の変性に伴い細胞外に放出されて ECM に蓄積することを報告している。また、OPN KO マウスと ALS モデルマウス (SOD1<sup>G93A</sup>-Tg) を掛け合わせることで発症が遅延することを見出している。一方で、Fast MN に特異的に発現する分子としてマトリクス・メタロプロテアーゼ 9 (MMP-9) の報告がある。本研究では、OPN の MN サブタイプマーカーとしての有用性と、ALS モデルマウスにおける MN 選択的脆弱性との関連について解析を行った。

野生型マウス脊髄の免疫染色より、OPN と MMP-9 は異なる MN に発現していた。また、赤筋及び白筋への逆行性神経トレーサー注入によるモーターユニット特異的な標識、および筋線維タイプ (I, IIA, or IIB) の分別染色により、OPN は FR または S タイプ MN に特異的に発現することを見出した。さらに、ALS モデルマウス各病期の脊髄における免疫染色では、病気の進行に伴い MMP-9 陽性 MN の数が最初に減少し、その後 OPN 陽性 MN の数が減少する傾向が見られた。また ALS 発症期の前後において、野生型マウスではほとんど観察されない OPN 及び MMP-9 共陽性の MN (ダブルポジティブ MN) が観察された。このダブルポジティブ MN は、FF モーターユニットの変性 (第 1 波の MN 変性) の後に代償的にリモデリングした FR (または S) であることを、筋線維サブタイプの分別染色および筋

肉への逆行性神経トレーサー注入により確認した。さらに、ダブルポジティブ MN では小胞体ストレスマーカーである p-eIF2 $\alpha$  や ATF3 の発現上昇および OPN 受容体であるインテグリン ( $\alpha$ v $\beta$ 3) の発現が観察された。以上より、ALS 病態進行における第 2 波の MN 変性の機序に、OPN によるインテグリンを介した MMP-9 の活性化が関与することが示唆された。また一方で、OPN はグリア細胞を介して神経保護作用を示すことが知られている。我々は、ALS モデルマウスおよび培養細胞を用いて、OPN のアストロサイトおよびミクログリアへの作用を検討した。その結果、OPN は CD44 を介してアストロサイトの遊走と増殖を促進するとともに、オプソニンとしてミクログリアを活性化して貪食を促進することを見出した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

当講座では「C13(1)(2) 薬の作用と生体内運命・薬の効き方 I」(2 単位)を 3 年春学期に、「C13(3) 薬の効き方 II」(1 単位)を 3 年秋学期に担当している。春学期においては毎週 2 コマの薬理学の講義があることになり、履修すべき内容も広範に渡るため、学生への負担が大きいと感じている。薬理学の講義は週 1 コマずつを 3 タームに渡って履修するシステムが良いと考える。カリキュラム改定時には考慮すべき課題である。

また、薬学実習ⅢD(薬理学)では、動物実験の 3R の原則を堅持しつつも、学生に丸ごとの動物(マウス)を用いて薬の作用を解析する貴重な機会を提供している。

### II. 研究について

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ークスルーを目指している。講座配属のパンフレットには、「ここでは何をしてもらえるのか」ではなく「ここでは何をさせてもらえるのか」と考えることのできる積極性のある学生の参加を求める、と記載している。各学生に対する指導は、厳しい中にも和やかな態度で、学生の意思を十分に尊重する様に意を配っている。最近の学生の特徴として、与えられた課題に対しては積極的に取り組み有能であるが、未知の課題に対して柔軟性をもち忍耐強く取り組む姿勢が弱いと考えられる。また、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模索しているが、いまだに十分とは言えない。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. Kawashima K, Fujii T, Moriwaki Y, Misawa H, Horiguchi K. Non-neuronal cholinergic system in regulation of immune function with a focus on  $\alpha$ 7 nAChR. Int Immunopharmacol, 29: 127-134 (2015/4)

2. Moriwaki Y, Takada K, Tsuji S, Kawashima K, Misawa H. Transcriptional regulation of SLURP2, a psoriasis-associated gene, is under control of IL-22 in the skin: A special reference to the nested gene LYNX1. *Int Immunopharmacol*, 29: 71-75 (2015/5)
3. Moriwaki Y, Takada K, Nagasaki T, Kubo N, Ishii T, Kose K, Kageyama T, Tsuji S, Kawashima K, Misawa H. IL-22/STAT3-induced increases in SLURP1 expression within psoriatic lesions exerts antimicrobial effects against *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*, 10: e0140750 (2015/10)
4. Lasien J, Komine O, Fujimori-Tonou N, Powers B, Endo F, Watanabe S, Shijie J, Ravits J, Horner P, Misawa H, Yamanaka K. Neuregulin 1 confers neuroprotection in SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis mice via restoration of C-boutons of spinal motor neurons. *Acta Neuropathol Commun*, 4: 15 (2016/2)

## 国際学会発表

1. Morisaki Y, Tsubota A, Watanabe M, Moriwaki Y, Yamanaka K, Misawa H. Roles of osteopontin and matrix metalloproteinase-9 in the subtype-selective motor neuron vulnerability in ALS. The 45th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Chicago, USA, Abstr# 159.04/P13 (2015/10/18)
2. Moriwaki Y, Ohno Y, Ishii T, Takamura Y, Sango K, Watabe K, Misawa H. SIMPLE, a causative gene for Charcot-Marie-Tooth disease type 1C, participates in protein trafficking in trans-Golgi network and recycling endosome. The 45th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Chicago, USA, Abstr# 394.12/D17 (2015/10/19)

## 国内学会発表

1. 小峯起、山下博史、藤森典子、森脇康博、三澤日出巳、山中宏二. ALS モデルマウスにおける自然免疫 TRIF 経路の役割. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 演題番号 3P142 (2015/07/30)
2. 星野友則、山下博史、田代善崇、三澤日出巳、小峯起、山中宏二、高橋良輔. 運動ニューロン特異的 26S プロテアソームノックアウトマウスを用いた運動ニューロンの網羅的遺伝子発現解析. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 演題番号 1P144 (2015/07/28)
3. 石井智裕、川上江美子、柳澤比呂子、秋山けい子、遠藤堅太郎、三澤日出巳、渡部和彦. 組換えアデノウイルスによる培養ニューロン細胞内 TDP-43 凝集体形成の経時的観察. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 演題番号 1P143 (2015/07/28)
4. 渡辺さおり、阿部陽一郎、安井正人、三澤日出巳. ALS モデルマウスのアストロサイト足突起におけるアクアポリン-4 局在異常の特性解析. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 演題番号 1P138 (2015/07/28)
5. 渡部和彦、石井智裕、柳澤比呂子、三五一憲、秋山けい子、川上江美子、遠藤堅太郎、阿久津英憲、三澤日出巳. 幹細胞由来ニューロンと株化シュワン細胞の共培養によるミエリン形成. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 演題番号 1P009 (2015/07/28)
6. 森崎祐太、坪田充司、森脇康博、山中宏二、三澤日出巳. 運動ニューロンサブタイプの選択的脆弱性におけるオステオポンチンとマトリックスメタロプロテアーゼ-9 の役割. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸市, 演題番号 1O03-2-4 (2015/07/28)
7. 山中智行、戸崎麻子、宮崎春子、黒澤大、小池正人、内山安男、Sankar N Maity、三澤日出巳、服部信孝、貫名信行. 転写因子 NF-Y の機能欠損は細胞種特異的な神経変性病態を示す. 第 38 回日本神経

科学大会, 神戸市, 演題番号 1O03-1-3 (2015/07/28)

8. 久保那月, 森脇康博, 杉野太郎, 宮沢祐太, 加藤総夫, 三澤日出巳. 内在性神経毒素類似タンパク質 Ly6H がニコチン受容体を修飾する. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜市, 演題番号 1-YO-07 (2016/03/09)
9. 森崎祐太, 渡邊みずほ, 森脇康博, 山中宏二, 三澤日出巳. ALS における運動神経サブタイプ選択的脆弱性を規定するメカニズム. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜市, 演題番号 2-YO-05 (2016/03/10)



## 創薬科学講座

教 授：杉本 芳一  
助 教：田中 健一郎  
助 教：石原 知明  
助 教（特任）：浅野 帝太

### 担当授業概要

#### 学部1年

**実験法概論** [秋学期 2単位 ユニット責任者：阿部] 田中、石原

実験に関する基本的な態度、考え方、技術等を身につける事に重点を置き、講義した。特に、薬学部に入學後、初めての實習となる薬学基礎實習で取り扱う内容や機器の使用方法、実験動物を扱う際の注意点や動物愛護の精神について詳しく解説した。

**薬学基礎實習** [秋学期 2単位 ユニット責任者：阿部] 田中、石原

生物系の実験における基本的かつ重要な知識について解説し、実際に実験を行う形で實習を実施した。動物の解剖や組織切片・血球の観察を通して、生物をマクロとミクロの両方の視点でとらえる事ができるように構成した。

なお、本實習は薬学部に入學後、初めての實習であるため、實習前後の講義とフィードバックを丁寧に行った。

#### 学部2年

**C8(1) ヒトの成り立ち B** [春学期 1単位 ユニット責任者：大谷] 大谷、田中、石原

人体の基本構造を機能形態学の面から講義した。薬学の知識を学ぶ上で重要な基本的事項であるため、丁寧に解説した。また、各器官単独の内容を解説するだけでなく、それぞれの器官の連携についても詳しく説明した。

**C8(2) 生命体の基本単位としての細胞 B** [春学期 1単位 ユニット責任者：大谷] 大谷、田中、石原

生命の基本単位である細胞の生命活動の基礎的内容を講義した。特に、細胞生物学のうち、細胞内小器官の構造や機能、細胞内情報伝達、増殖や分化、癌化、発生、細胞死について詳細に解説した。

**薬学實習ⅡB（生物）** [春学期 2単位 ユニット責任者：鈴木] 鈴木、田中、石原

生物系の実験における基本的かつ重要な知識について解説し、実際に実験を行う形で實習を実施した。動物の解剖や組織切片・血球の観察を通して、生物をマクロとミクロの両方の視点でとらえる事ができるように構成した。

#### 学部4年

**薬科学英語演習 P** [通年 1単位] 杉本、田中、石原

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 [通年 18 単位] 杉本、田中、石原

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。

## 学部 5-6 年

### 薬学英語演習 P [通年 2 単位] 杉本、田中、石原

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 [通年 23 単位] 杉本、田中、石原

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

### 生物系薬学特論Ⅱ [秋学期 博士課程 1 単位] 田中

抗酸化剤、及び既承認薬を用いた創薬戦略について講義した。

## 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、機能性胃腸症、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。Reprod Sci., J Neurochem., Sci Rep., Biochem Biophys Res Commun., FEBS open Bio. で発表した。

### 2. 遺伝子改変マウスを用いた、ストレスタンパク質と疾患に関する研究

細胞はストレスに曝されると、Heat shock protein (HSP)や Superoxide dismutase (SOD)などのストレスタンパク質を誘導して自らをストレスに耐性化することにより、ストレス環境下での生存を可能にしている。様々な疾患は一種のストレスと考えられるため、ストレスタンパク質の誘導剤やストレスタンパク質それ自体は疾患治療薬として有望であると考えられる。

これまでに我々は、HSP 過剰発現マウスを用いた解析から、HSP が UV による皮膚障害を抑制する事を報告している。本年度我々は、生薬由来の成分であるアルニカが HSP を誘導する事を報告した。さらに、鬱病に対する SOD の効果を調べるために、SOD 過剰発現マウスを用いて鬱病モデルを作製し表現型を野生型マウスと比較した。その結果、SOD が鬱病に対して抑制的に働いている事を見出した。J Dermatol Sci., Biochem Biophys Res Commun. で発表した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

今年度は、春学期に 2 年生の実習、秋学期に 1 年生の実習というダブル実習の年であったが、大きなトラブルなく無事完了することができた。講義に関しては、今後の授業に学生が無理なくついていけるように、機能形態学や細胞生物学の基本を徹底的に理解させることを心がけた。また、薬との関係など学生が興味を持って学べるように、発展的な内容についても紹介した。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

2015 年度当講座は、大きな成果を挙げることが出来た。発表した英語原著論文は 8 報であり、前年度を上回っている。また、これらの成果に関して、多くの学会で研究成果を発表することが出来た。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Usui K, Ikeda T, Horibe Y, Nakao M, Hoshino T, Mizushima T. Identification of HSP70-inducing activity in Arnica montana extract and purification and characterization of HSP70-inducers. *J Dermatol Sci*. 2015 Apr;78(1):67-75.
2. Kakigano A, Tomimatsu T, Mimura K, Kanayama T, Fujita S, Minato K, Kumasawa K, Taniguchi Y, Kanagawa T, Endo M, Ishihara T, Namba T, Mizushima T, Kimura T. Drug Repositioning for Preeclampsia Therapeutics by In Vitro Screening: Phosphodiesterase-5 Inhibitor Vardenafil Restores Endothelial Dysfunction via Induction of Placental Growth Factor. *Reprod Sci*. 2015 Oct;22(10):1272-80.
3. Aimi T, Suzuki K, Hoshino T, Mizushima T. Dextran sulfate sodium inhibits amyloid- $\beta$  oligomer binding to cellular prion protein. *J Neurochem*. 2015 Aug;134(4):611-7.
4. Tanaka Y, Ishitsuka Y, Hayasaka M, Yamada Y, Miyata K, Endo M, Kondo Y, Moriuchi H, Irikura M, Tanaka K, Mizushima T, Oike Y, Irie T. The exacerbating roles of CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) in the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the preventive effects of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) against pulmonary fibrosis in mice. *Pharmacol Res*. 2015 Sep;99:52-62.
5. Asano T, Aida S, Suemasu S, Tahara K, Tanaka K, Mizushima T. Aldioxa improves delayed gastric emptying and impaired gastric compliance, pathophysiologic mechanisms of functional dyspepsia. *Sci Rep*. 2015 Dec 1;5:17519.
6. Uchihara Y, Tanaka K, Asano T, Tamura F, Mizushima T. Superoxide dismutase overexpression protects against glucocorticoid-induced depressive-like behavioral phenotypes in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Jan 22;469(4):873-7.
7. Asano T, Aida S, Suemasu S, Mizushima T. Anethole restores delayed gastric emptying and impaired gastric accommodation in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Mar 25;472(1):125-30.
8. Suzuki K, Aimi T, Ishihara T, Mizushima T. Identification of approved drugs that inhibit the binding of amyloid  $\beta$  oligomers to ephrin type-B receptor 2. *FEBS open Bio*. 2015

### 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 第 31 回日本 DDS 学会学術集会 2015 東京, 要旨集 p38 (2015/7)

2. 田中健一郎. ドラッグリポジショニングによる COPD 治療薬の開発 BMB2015 2015 年 12 月 神戸、3W9-p
3. 田中健一郎. ドラッグリポジショニングによる COPD 治療薬の発見と開発 第 89 回日本薬理学会 2016 年 3 月 横浜、2-W-02

## 病態生理学講座

教 授：服部 豊  
准 教 授：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・10 コマ必修)]

服部 豊 (1 コマ、ユニット責任者)、松下麻衣子 (1 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・9 コマ必修)]

松下麻衣子 (4 コマ、ユニット責任者) 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、感染症における免疫反応機構、免疫不全、臓器移植における免疫反応、関節リウマチを初めとする自己免疫疾患などについて、それぞれの免疫病態と臨床像について解説した。また、抗体を用いた検査や治療についても将来の創薬につながる最新の研究成果を交えながら解説した。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・10 コマ必修)]

服部 豊 (10 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学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・20 コマ必修)]**

服部 豊 (12 コマ、ユニット責任者)、松下麻衣子 (8 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)

DI [秋学期 (4 回、12 コマ必修)] 松下麻衣子 (3 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 ではフィジカルアセスメントとして、医療面接の進め方、身体所見の取り方 (フィジカル エグザミネーション)、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 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。DI では、学生が薬物治療に関する論文を批判的な観点を含めて解説し、最終的に医師に対する処方提案を行わせた。その提案に対して教員が解説、指導を行った。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 (10 コマ 選択必修)]

服部 豊 (2 コマ、ユニット責任者)、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ー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の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 (2 コマ、ユニット責任者)、松下麻衣子 (2 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。

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

#### **新規薬剤抵抗性骨髓腫細胞株の新たなバイオマーカーの開発**

我々は、予後不良染色体異常である t(4;14) や P53 遺伝子欠損に伴う del 17 を有する骨髓腫細胞では、造血器腫瘍でありながら固形がんの転移に関係するとされる上皮間葉系移行 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 関連遺伝子が強発現していることを見出した。その生物学的意義について探求し、臨床バイオマーカーになりうるかについて検討を進めた。同時に、造血器腫瘍における EMT 遺伝子発現にかかわる環境因子やそれを抑制する新規化合物ライブラリーのスクリーニングも開始した。

#### **新規ハイリスク骨髓腫治療薬のスクリーニングと骨髓腫担癌マウスを用いた抗腫瘍効果の検討**

我々は、多くの日本人由来の骨髓腫細胞株を入手し、ハイリスク染色体・遺伝子異常を有するものを分別し、骨髓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髓腫治療薬の創薬研究を遂行する。

この数年の内に、サリドマイド、その誘導体レナリドミドなどの免疫調節薬 (immunomodulatory drugs) およびプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブが、わが国でも広く使用されるようになってきた。しかし、いずれもハイリスク症例には無効であり、催奇形性への懸念は常に払拭できない。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、ハイリスク骨髓腫細胞の *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、骨髓腫細胞に対してもアポトーシス誘導を示すことがわかった。さらにこれを、ヒト骨髓腫担癌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。さらに最適化を進め水溶液への可溶化を目指している。日本人研究者により、IMiDs の結合分子として E3 ユビキチンリガーゼ複合体を形成する cereblon が同定され世界的な話題となっているが、柳川訪問教授らが開発した IVV 法により IMiDs の新規結合分子として、 $\alpha$  tubulin および細胞周期コントロール機能を有するシャペロン分子である nucleophosmin1 を世界で初めて同定した。

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髓腫細胞にアポトーシスを誘導する新規化合物 GTN024 を見出した。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、最適化を進めた。

#### **ハイリスク骨髓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。我々は骨髓腫細胞においても、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。本年は、EMT を引き起こす因子(driving force)についても探索し、増殖因子刺激、低酸素、酸性下培養、抗がん剤への長期暴露について検討が進んでいる。

## 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 抗原の臨床的意義の検討

近年、がん治療においては、数々の分子標的薬が開発され、めざましい効果を上げている。しかし、これらの治療薬を使用した場合、がん細胞が遺伝子変異を起こすことなどにより、治療抵抗性を獲得し、がんが再発することが臨床的に経験されている。例えば、慢性骨髄性白血病ではイマチニブを初めとするチロシンキナーゼ阻害薬が著効を示すが、この薬剤の服用を中止すると、再び白血病細胞が患者体内で増加することが複数の臨床試験で証明されている。そこで、我々は、既存の抗がん剤とは異なる機序で白血病の完治を目指すため、免疫治療法の開発につながる基礎研究を行ってきた。とくに、悪性黒色腫遺伝子として同定された KU-MEL9 遺伝子が白血病のがん幹細胞分画に高発現することを明らかにし、さらに KU-MEL9 に由来する HLA-A\*24:02 拘束性の KU-MEL9 由来エピトープペプチドを同定した。そこで今年度は、このペプチドを認識する T 細胞を検出するためのデキストラマー試薬を開発し、さらに、慶應義塾大学病院血液内科との共同研究により、イマチニブ服用中止後の白血病患者末梢血検体を解析したところ、15 名中 3 名の症例で KU-MEL9 特異的 T 細胞を検出した。しかも、この 3 例はいずれもイマチニブ中止に関わらず完全寛解を維持している症例であった。症例数が少ないものの、白血病の排除に KU-MEL9 に対する免疫反応が関与している可能性が示唆された。

### 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、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。本年度はこの改変エピトープを用いて HLA-A\*24:02 陽性リンパ球より抗原特異的 CTL の誘導を試みたが、詳細な解析に十分な量の CTL を得ることができなかったため、プロトコールの変更を含め、今後さらに検討を続けていく予定である。

## III. I 型糖尿病の病態解明とバイオマーカーの検索

I 型糖尿病は、インスリンなどの自己抗原に反応性を示す T 細胞により膵  $\beta$  細胞が破壊される自己免疫疾患であるが病態の詳細は未だ不明であり、発症早期のバイオマーカーが求められている。これまでに I 型糖尿病患者の  $\beta$  細胞において炎症性ケモカインである IP-10(CXCL10)が発現し、血中濃度が高値であることが報告されている。そこで、我々は、糖尿病患者末梢血中のインスリンペプチド反応性 T 細胞の応答と血清 IP-10 値の相関を I 型糖尿病疾患感受性 HLA の有無と併せて比較検討した。その結果、HLA-DR9 陽性患者において、インスリンペプチド刺激時の T 細胞からの IFN- $\gamma$  産生量と血清 IP-10 値の間に有意な正の相関が認められた。これにより、血清 IP-10 値は、HLA-DR9 陽性の I 型糖尿病患者において、病勢を反映する有力なマーカーの候補の 1 つとなる可能性が示唆された。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

本年度の薬科学前期博士（修士）課程学生 6 名、薬学科博士課程学生 2 名に学部学生を合わせて 32 名が講座に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 28 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。学生たちは、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)A 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)B 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。また、C14(1)A, B は、新コアカリのフィジカルアセスメントに対応できる内容である。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英語で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、外部医療機関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を展開し、臨床に応用しうる基礎研究を推進してゆく。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Matsushita M, Otsuka Y, Tsutsumida N, Tanaka C, Uchiumi A, Ozawa K, Suzuki T, Ichikawa D, Aburatani H, Okamoto S, Kawakami Y, Hattori Y. Identification of Novel HLA-A\*24:02-Restricted Epitope Derived from a Homeobox Protein Expressed in Hematological Malignancies. PLoS One 11(1); e0146371 (2016/1).

### 原著論文（和文）

1. 井上 純子, 池田 昌弘, 新垣 清登, 宮崎 寛至, 飯塚 聡介, 阿部 有, 関根 理恵子, 塚田 信弘, 服部 豊, 鈴木 憲史. 多発性骨髄腫における CD138 陽性細胞比率が低下することの臨床的意義 臨床血液 56(11):2311-2317, 2015.
2. 服部 豊 下痢の受診勧奨のポイント 日本薬剤師会雑誌 2015, 67(10):1439-1441.
3. 服部 豊 便秘の受診勧奨のポイント 日本薬剤師会雑誌 2015, 67(7):957-961.



## 国際学会発表

1. Hozumi M, Ichikawa D, Matsushita M, Kamiyama E, Yanagawa H, Tabata N, Kitabatake S, Ueda A, Yamaguchi T, Sato M, Hattori Y. Drug Design for Overcoming High-Risk Myeloma and Identification of Novel Binding Proteins to Immune -Modulatory Drugs. 57th AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY Annual Meeting and Exposition. Orlando, FL. (2015/12)

## 国内学会発表

1. Hozumi M, Matsushita M, Ichikawa D, Ozaki Y, Hasegawa Y, Terada F, Yanagawa H, Tabata N, Shiheido, H, Oikawa T, Matsuo K, Yamada T, Wenlin Du W, Kitabatake S, Ueda A, Hattori Y. Identification of New IMiDs-Binding Proteins and Nonteratogenic Drug Design for High-Risk Myeloma. 第 77 回 日本血液学会. 金沢 (2015/10)
2. Kasuga M, Ikeda M, Shingaki S, Miyazaki K, Meshituka S, Yoshiki Y, Abe Y, Tsukada N, Hattori Y, Suzuki K. Clinical significance of 11;14 translocation in myeloma, AL amyloidosis and mantle cell lymphoma. 臨床血液 2015, 56(9):497(1613). 第 77 回日本血液学会 金沢 (2015/10)
3. 神地沙織、小澤光司、松下麻衣子、松木絵里、櫻井政寿、雁金大樹、市川大樹、岡本真一郎、服部豊. イマチニブ投与中止後 CML 患者におけるがん幹細胞抗原特異的 CTL の解析. 第 7 回 血液疾患免疫療法研究会学術集会. 東京 (2015/9)
4. 北畠翔太朗、松下麻衣子、市川大樹、尾崎由枝、長谷川由佳、寺田落子、柳川弘志、田畠典子、始平堂弘和、及川司、松尾光一、山田健人、杜雯林、穂積暢史、植田有美、服部豊. ハイリスク多発性骨髄腫に対する新規治療薬の開発. 第 16 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム 東京 (2015/6)

## 総説

1. Matsushita M. Immunotherapy Targeting Leukemia Stem Cells. Int.J.Hematol.Dis. 2(2): 39-42. (2015/8)
2. Hayakawa K, Formica AM, Colombo MJ, Ichikawa D, Shinton SA, Brill-Dashoff J, Hardy RR. B cells generated by B-1 development can progress to chronic lymphocytic leukemia. Ann N Y Acad Sci. 1362:250-5. (2015/12)



## 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)遺伝子进行操作する** [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]

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した。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った。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た。

**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した。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  $\beta$ -ラクタム薬から抗菌薬の講義を開始した。

#### 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した。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、理解を深めた。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した。

**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した。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した。

**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った。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した。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した。

**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した。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った。

**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、薬理学講座 奥田、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した。また、ゲノム情報の創薬への利用について概説した。遺伝子改変動物とその薬学分野への利用について概説した。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した。

## 学部 4、5、6 年

**薬学英语演習 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、発表を行った。

## その他、講義の一部担当したもの

**生命倫理** [1 年春学期 (薬学科必修 1 単位) 一部ファシリテーター担当、野口、片山]

**情報コミュニケーション論** [1 年春学期 (薬学科必修 1 単位) 一部ファシリテーター担当、片山]

**早期体験学習 (薬科学科)** [1 年春学期 (薬科学科必修 1 単位) 一部担当、野口]

**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、片山]

## 大学院

**生物系薬学特論 II** [薬学専攻博士 (必修 1 単位)、担当 杉本、野口、片山]

創薬科学講座、衛生化学講座とともに、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った。

**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、創薬科学講座、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・実習を行った。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った。

大学院薬科学専攻修士課程の学生に対しては、他講座と共同で、「疾患分子生物学特論」(2 単位)の講義を行う。これは隔年の講義であり、平成 27 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 (P-gp/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

Aurora kinase (AURK) 阻害剤は新規がん分子標的薬として開発が進んでいる新薬候補である。この AURK 阻害剤に対する薬剤感受性規定因子を探索するため、大腸がん細胞株 HCT 116 を用いて AURK 阻害剤 VX-680、AZD1152-HQPA、MLN8237 の細胞増殖阻害機構を解析するとともに、VX-680 耐性株を樹立してその薬剤耐性形質を解析した。AURK 阻害剤耐性細胞を樹立するため、VX-680 の濃度を段階的に上げながら HCT 116 細胞を培養し、6 ヶ月以上薬剤存在下で安定に増殖できる耐性株 5 クローンを単離した。薬剤耐性細胞株における蛋白質や遺伝子発現はウエスタン法やマイクロアレイ解析で比較した。その結果、AURK 阻害剤 VX-680 や ADZ1152-HQPA 処理により HCT 116 細胞では tetraploidy が誘導されるが、単離した VX-680 耐性細胞は tetraploid 様細胞であった。VX-680 耐性の 5 株は全て AZD1152-HQPA と MLN8237 にも交差耐性を示した。P-糖蛋白質や BCRP の過剰発現は、VX-680 と AZD1152-HQPA には耐性を与えるが MLN8237 感受性には影響しなかった。一方、VX-680 耐性細胞では BCRP の過剰発現は認められず、また P-糖蛋白質の発現上昇は 1 株のみで観察された。マイクロアレイ解析などから、VX-680 耐性の 4 株では AKT3 の発現上昇が認められ、また活性化型 AKT3 の導入発現により AURK 阻害剤 VX-680、AZD1152-HQPA、MLN8237 に対する薬剤抵抗性が獲得されたことから、AKT 3 経路の活性化が AURK 阻害剤感受性に影響することが明らかになった。以上のことから、AURK 阻害剤の感受性には、AKT3 の活性化シグナルや P-糖蛋白質の機能発現が影響することが示唆された。

## 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ることも報告されており、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。これまでの研究において、ヒト結腸がん細胞である HCT 116 に *snail*、*slug*、*twist* を導入すると EMT 様の形態変化が引き起こされること、また *snail* および *slug* を導入した細胞において side population (SP) 細胞が誘導されること、さらにこの SP 細胞が幹細胞様の性質を有することが示されてきた。さらに、non-SP 細胞に対する SP 細胞の遺

伝子発現の変化の検討を real time PCR や cDNA microarray 解析で検討したところ、SP 細胞では、non-SP 細胞と比較して *CDH1*、*ZEB1* の mRNA 発現に大きな変化は無く、*VIM* の mRNA 発現は低下していた。また、*ABCB1*、*ABCG2* の mRNA 発現は上昇していた。さらに SP 細胞では HAT1 関連、EZH2 ターゲット等の遺伝子セットで発現が変動していることが確認された。以上の結果から、EMT に伴って誘導された SP 細胞では ABC トランスポーター mRNA が発現することが明らかになった。またそれに伴ってヒストンのアセチル化やメチル化といったエピジェネティックな遺伝子制御に関与する遺伝子セットで発現が変動していることが示された。

### Ⅲ. P-糖タンパク質の発現制御機構の解析

P-gp の発現は抗がん剤の効果・副作用発現の規定因子の一つである。P-gp の発現レベルに影響を与える阻害薬を探索したところ、MEK 阻害薬が P-gp の発現を低下することを見出し、報告してきた。また、P-gp の発現制御機構の解析から、P-gp はユビキチン-プロテアソーム系で分解されること、この際ユビキチン E3 リガーゼ複合体 SCF<sup>Fbx15</sup> (SKP1-CUL1-FBXO15) が P-gp を認識し、UBE2R1 が P-gp をユビキチン化することを報告してきた。そこで、MEK 阻害による P-gp の発現低下と、P-gp のユビキチン化機構の関連について検討した。平成 26 年度までに、MEK の下流キナーゼである RSK1 が UBE2R1 をリン酸化することを明らかにしており、平成 27 年度は UBE2R1 のリン酸化の機能解析を行った。

内因性 P-gp を発現するヒト大腸がん細胞株 HCT-15 に、空ベクター、野生型 UBE2R1 あるいはリン酸化部位変異型 UBE2R1 (T162A, T162D) を遺伝子導入した 15/mock、15/WT、15/TA、15/TD 細胞を樹立した。タンパク質発現の解析には免疫沈降、western blotting、FACS を、P-gp の機能解析には FACS と WST-8 assay を用いた。

各細胞における UBE2R1 のタンパク質安定性を調べたところ、UBE2R1-T162D は自己ユビキチン化して速やかに消失した。15/WT と 15/TA 細胞では 15/mock 細胞と比べて P-gp のユビキチン化が亢進していたが、15/TD 細胞では変化はなかった。RSK1 と RSK3 をノックダウンすると、P-gp のユビキチン化は亢進した。15/WT と 15/TA 細胞では HCT-15 や 15/mock 細胞と比較して P-gp の発現量は低下していたが、15/TD 細胞では変化がなかった。MEK 阻害薬はすべての細胞の P-gp 発現を減少させたが、とくに 15/WT 細胞での発現低下が顕著であった。P-gp の蛍光基質である rhodamine123 の細胞内蓄積量は P-gp の発現量と逆相関した。また、P-gp の基質抗がん剤 vincristine や doxorubicin に対する各細胞の感受性は P-gp の発現量と逆相関を示した。MEK 阻害薬は、vincristine や doxorubicin に対する感受性を有意に増大させ、とくに 15/WT 細胞ではその効果は顕著であった。

以上のことから、RSK は UBE2R1 の発現を低下させ、P-gp のプロテアソーム分解を抑制することを明らかにした。また、MEK/RSK 阻害薬は P-gp による抗がん剤耐性を低減することが示唆された。

## 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 単位の講義を行った。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した。

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した。

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った。2 年次の「C9 生命をミクロに理解する(6)遺伝子进行操作する」、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、杉本は新規に文科省科研費挑戦的萌芽研究「がん幹細胞の自己複製能と多分化能を制御する因子の解明とがん治療への応用」(平成 27~28 年度)、野口は継続で基盤研究 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. Kondo S, Hongama K, Hanaya K, Yoshida R, Kawanobe T, Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y. Upregulation of cellular glutathione levels in human ABCB5- and murine Abcb5-transfected cells. *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 16: 37 (2015)
2. Saeed M, Jacob S, Sandjo L, Sugimoto Y, Khalid H, Opatz T, Thines T, Efferth T. Cytotoxicity of the sesquiterpene lactones neoambrosin and damsine from *Ambrosia maritima* against multidrug-resistant



- cancer cells. *Front. Pharmacol.*, 6: 267 (2015)
- Katayama K, Kapoor K, Ohnuma S, Patel A, Swaim W, Ambudkar IS, Ambudkar SV. Revealing the fate of cell surface human P-glycoprotein (ABCB1) The lysosomal degradation pathway. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1853: 2361-2370 (2015)
  - Saeed M, Abdelgadir H, Sugimoto Y, Khalid, HE, Efferth T. Cytotoxicity of 35 medicinal plants from Sudan towards sensitive and multidrug-resistant cancer cells. *J. Ethnopharmacol.*, 174: 644-658 (2015)
  - Saeed M, Kadioglu O, Khalid H, Sugimoto Y, Efferth T. Activity of the dietary flavonoid, apigenin, against multidrug-resistant tumor cells as determined by pharmacogenomics and molecular docking. *J. Nutr. Biochem.*, 26: 44-56 (2015)

#### 国際学会発表

- Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y. RSK1 regulates a ubiquitin-conjugating enzyme E2 R1 that is associated with multidrug resistance in cancer cells. Tenth AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: From Biology to Therapeutics, Maui, USA, Program p154 (2016/2/19)
- Noguchi K, Katayama K, Sugimoto Y. AKT3 expression modulates chemosensitivity to aurora kinase inhibitors. AACR-NCI-EORTC International Conference, Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Boston, USA, Abstract p81, No. B62 (2015/11/7)

#### 国内学会発表

- 宮澤雅典, 野口耕司, 片山 和浩, 杉本芳一. KSHV RTAによるinterleukin-10プロモーターの活性化. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市 プログラム p114 (2016/3/28)
- 石塚周平, 野口耕司, 片山 和浩, 杉本芳一. BET 阻害剤に対する耐性メカニズムの検討. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市 プログラム p114 (2016/3/28)
- 近藤慎吾, 片山 和浩, 野口耕司, 杉本芳一. ABCB5 はグルタチオン合成阻害薬の効果を低下させる. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市 プログラム p109 (2016/3/28)
- 高見麻由, 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. PKC  $\alpha$  による Pim-1L の制御. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市 プログラム p104 (2016/3/27)
- 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. RSK1 によるユビキチン連結酵素 UBE2R1/CDC34 のリン酸化と抗がん剤耐性. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市 プログラム p104 (2016/3/27)
- 野口耕司. 新規がん分子標的治療薬に対する耐性メカニズムの解明. 日本薬学会第 136 年会, 横浜市 プログラム p31 (2016/3/27)
- 片山和浩, 野口耕司, 杉本 芳一. RSK は P-糖タンパク質/ABCB1 のユビキチン化酵素 UBE2R1 をリン酸化する. 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋市 プログラム p221 (2015/10/10)
- 氣谷晋太郎, 野口耕司, 片山 和浩, 杉本芳一. BCRP による抗がん剤耐性に対する 2 量体型フラボノイドの効果. 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋市 プログラム p199 (2015/10/9)
- 高見麻由, 片山 和浩, 野口耕司, 杉本芳一. P-glycoprotein の発現を制御する FLT3/Pim-1 シグナル系路における protein kinase C の役割. 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋市 プログラム p198 (2015/10/9)
- 野々宮悠真, 野口耕司, 片山 和浩, 杉本芳一. Plk 阻害薬耐性細胞における細胞死メカニズムの変化.

第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋市 プログラム p146 (2015/10/9)

11. 近藤慎吾, 片山 和浩, 野口耕司, 杉本芳一. *ABCB5* 遺伝子導入細胞の BSO 耐性機構. 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋市 プログラム p146 (2015/10/9)
12. 野口耕司, 片山 和浩, 杉本芳一. Aurora kinase 阻害剤感受性に及ぼす AKT3 の効果. 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋市 プログラム p143 (2015/10/9)
13. 田中伯享, 吉田喜香, 松村由起子, 杉本芳一, 清宮啓之. 大腸癌細胞株でのタンキラーゼ阻害剤に対する感受性規定因子. 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋市 プログラム p85 (2015/10/8)
14. 石塚周平, 野口耕司, 片山 和浩, 杉本芳一. Bromodomain-containing protein 4 阻害剤の耐性形質の解析. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 船橋市 要旨集 p212 (2015/9/12)
15. 高見麻由, 片山 和浩, 野口耕司, 杉本芳一. PKC 阻害剤は P-gp 発現を低下させる. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 船橋市 要旨集 p144 (2015/9/12)
16. 本釜圭太, 野口耕司, 片山 和浩, 杉本芳一. AKT3 は Aurora kinase 阻害剤に対する抵抗性を付与する. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 船橋市 要旨集 p125 (2015/9/12)
17. 野々宮悠真, 野口耕司, 片山 和浩, 杉本芳一. Polo-like kinase 阻害剤耐性細胞における耐性形質の解析. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 船橋市 要旨集 p124 (2015/9/12)
18. 近藤慎吾, 片山 和浩, 野口耕司, 杉本芳一. *ABCB5* は細胞内グルタチオンを変動させる. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 船橋市 要旨集 p123 (2015/9/12)
19. 野口耕司, 片山和浩, 杉本芳一. Aurora kinase 阻害剤に対する薬剤感受性規定因子の探索. 第 19 回日本がん分子標的治療学会, 松山市 プログラム・抄録集 p94 (2015/6/12)
20. 片山和浩, 野口耕司, 杉本芳一. P-糖タンパク質/*ABCB1* のプロテアソーム分解における RSK の関与. 第 19 回日本がん分子標的治療学会, 松山市 プログラム・抄録集 p130 (2015/6/11)

## 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

生命倫理 [春学期 (1 単位・薬学科必修)] (1/8 コマ)

小グループ学習 (SGL) のファシリテーターを担当した。

情報・コミュニケーション論 [春学期 (1 単位・薬学科・薬科学科必修)] (1/8 コマ)

グループワークの進め方についての SGL のファシリテーターを担当した。

早期体験学習 (薬科学科) [春学期 (1 単位・薬科学科必修)] (3/27 コマ)

製薬企業 (第一三共) 見学の引率を行った。

#### 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)] (6/20 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)] (2/10 コマ)

代表的なステロイドホルモン、代謝調節系ホルモンについて講義を行った。

#### 学部 4 年

C14 (3) 疾患と薬物治療 (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, 10/10 コマ)

C14 (4) 疾患と薬物治療 (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, 8/8 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, 10/10 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+3 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。医療系三学部合同教育 (中期) のファシリテーターを担当した。

#### **病態生化学** [春学期 (1 単位・薬学科選択)] (1/8 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)] (3/10 コマ)

生体の構造と機能、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, 10/10 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**

#### **医学系薬学特論** [2 単位・選択] (4/15 コマ)

慢性疾患の治療について慢性肝炎を例にして歴史的に重要な論文を読破、理解し、発表しながら考察する演習を行った。

#### **細胞培養・遺伝子実験特別演習** [1 単位・1 年次選択] (4/18 コマ)

細胞培養に必要な基本的実験手技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。ヒトテロメラーゼ活性は HDAC-i により低下することが判明しているが、DNA メチル化阻害によっては低下していなかった。しかし、これも細胞の種類により異なる可能性も示唆されており、これらの作用の違いがどうして生ずるかを解明中である。

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た。現在のところ、肝内の炎症を惹起する物質として最も強いものは、長鎖飽和脂肪酸であると考えられた。一次胆汁酸から二次胆汁酸への変化は脂肪酸の影響を助長するものであるが、肝内の炎症や脂肪の蓄積に関わる一義的なものではないと考えられた。

長期的な飼育を進行し、肝細胞がんの発生が認められた。抗生物質投与により、肝内に形成された腫瘍数は有意に減少した。このことは、短期間飼育に見られた脂肪性肝炎の成立と肝発がんに密接な関連があることを示している。今後、腸内細菌叢、胆汁酸、脂肪酸の関連を詳細に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クスの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クスの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-AZA-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。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した。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が、なかなか難しいのが現状である。Nrf2 阻害薬の臨床応用を考え、Nrf2 阻害薬と従来から使用されている抗がん剤の相加効果、相乗効果について in vitro にて検討しており、近い将来に研究がまとまる予定である。

## 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。そのため、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病態から薬物治療まで深められるよう、努力を行っている。授業の内容は毎年更新しており、常に新しい知識の供給に努力していると考えている。

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。そのために卒業研究の進行については、試験対策の進行に合わせて調節を行っているつもりである。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。しかし、近年、就職活動の時期との兼ね合いで卒業研究の進行に支障を来すこともあり、原則、大学におけるミーティングや研究等が優先としているが、就職活動関係に優先することもあり、今後は、さらに時期的なことを配慮していく予定にしている。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。特に若い世代に不足がちになった face-to-face のコミュニケーションを大事に考えて指導している。

大学院生に対する教育は、主に、論文の理解、評価から実際の研究の遂行について逐次対応して指導しており、それなりの成果をあげているものとする。

### 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。修士から博士に進む学生はまだ少なく、研究室全体の研究体制を維持していく力は弱く、リクルートに勢力を傾けているが、今後はさらに博士課程へのリクルートを強化したいと考えている。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. 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* 45(5): 658-666 (2015)
2. Chu P S, Ebinuma H, Nakamoto N, Sugiyama K, Usui S, Wakayama Y, Taniki N, Yamaguchi A, Shiba S, Yamagishi Y, Wakita T, Hibi T, Saito H, Kanai T. Genotype-associated differential NKG2D expression on CD56+CD3+lymphocytes predicts response to pegylated-Interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *PLoS One* 10(5): e125664 (2015)
3. Kagawa T, Hirose S, Arase Y, Oka A, Anzai K, Tsuruya K, Shiraishi K, Orii R, Ieda S, akazawa T, Tomita K, Hokari R, Miura S, Ebinuma H, Saito H, Kitamura T, Horie Y, Okuse C, Wasada M, Inoko H, Tohkin M, Saito Y, Maekawa K, Takikawa H, Mine T. No contribution of the ABCB11 p.444A Polymorphism in Japanese patients with drug-induced cholestasis. *Drug Metab Dispos* 43(5): 691-69 (2015)
4. Yang M, Kimura M, Ng C, He J, Keshvari S, Rose F J, Barclay J L, Whitehead J P. Induction of heme-oxygenase-1 (HO-1) does not enhance adiponectin production in human adipocytes: Evidence against a direct HO-1 - Adiponectin axis. *Mol and Cell Endocrinol* 413: 209-216 (2015)
5. Saito Y, Nakaoka T, Saito H. microRNA-34a as a therapeutic agent against human cancer. *J Clin Med* 4(11): 1951-1959 (2015)
6. Saito Y, Serizawa H, Kato Y, Nakano M, Nakamura M, Saito H, Suzuki H, Kanai T. First-line eradication for Helicobacter pylori-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol* 21(48): 13548-54 (2015)

### 原著論文（邦文）

1. 齋藤義正、齋藤英胤、金井弥栄. マイクロ RNA の発現異常は肝発癌にどのようにかかわっているのか？ 分子消化器病 12(4): 55(371)-61(377) (2015)

### 国内学会招待講演・シンポジウム

1. 山田翔土、江島智子、齋藤英胤. マウスNASH様モデルの病態形成における腸内細菌叢と代謝物変化に基づく新たな治療標的. シンポジウム「NAFLD/NASHの病態解明と治療の新展開」. 第101回日本消化器病学会総会 仙台/日本消化器病学会雑誌 112: A64 (2015/4/23-25)
2. 山田翔土、渡辺光博、齋藤英胤. 高脂肪食による腸内細菌叢と胆汁酸および関連トランスポーター発現の変化. パネルディスカッション「生活習慣がもたらす肝疾患: アルコール性肝障害とNAFLD」. 第51回日本肝臓学会総会 熊本/肝臓 56 Suppl1: A89 (2015/5/21-22)
3. 植木里美、木村真規、齋藤義正、齋藤英胤. 細胞内エネルギー代謝に伴うSIRT1発現を介したエピゲノム変化の網羅的解析. 第15回日本抗加齢医学会総会 福岡 抄録集: 181 (2015/5/29-31)
4. 富田健吾、寺谷俊昭、鈴木貴博、岡田義清、栗原千枝、中本伸宏、海老沼浩利、齋藤英胤、渡辺知佳子、高本俊介、永尾重昭、杉山和夫、三浦総一郎、穂刈量太、金井隆典. NASH 新規治療標的としての、肝星細胞遊離コレステロール制御機構の解析. シンポジウム「NASH のバイオロジー」. 第22回肝細胞研究会 鳥取 抄録集: 39 (2015/6/4-5)
5. 中本伸宏、海老沼浩利、網谷猛、林篤史、楮 柏松、谷木信仁、山口晃弘、志波俊輔、長沼誠、齋藤英胤、金井隆典. 肝臓内免疫寛容誘導に寄与する腸内細菌叢の検討. ワークショップ



「腸内細菌と消化器免疫－さまざまな病態への腸内細菌の関与を探る－」. 第52回日本消化器免疫学会総会 東京 抄録集: 38 (2015/7/30-31)

6. 齋藤英胤、山田翔士、渡辺光博. 高コレステロール食マウス肝病態と胆汁酸・腸内細菌動態の検討. ワークショップ「12. 消化器疾患と胆汁酸－病態・診断・治療への関わり－(消化器病学会・肝臓学会)」. 第57回日本消化器病学会大会 東京 112 Supple:A778 (2015/10/8-11)

#### 国際学会発表

1. Saito H, Takaki Y, Takasugi A, Yamada S, Muramatsu T, Kimura M, Sugiyama K, Suzuki H, Kanai Y, Saito Y. Decrease of microRNA-122 is a key event during hepatocarcinogenesis from non-alcoholic steatohepatitis. 2015 Annual Meeting of American Association for Cancer Research. Philadelphia, PA, USA (2015/4/21)
2. Nakamoto N, Ebinuma H, Chu P S, Taniki N, Amiya T, Yamaguchi A, Shiba S, Saito H, Kanai T. The gut-liver axis plays a crucial role in murine immune tolerance in the liver. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, CA, USA. *Hepatology* 62(1supple): 300A (2015/11/13-17)
3. Ebinuma H, Saito H, Wakayama Y, Yamaguchi A, Miyake R, Shiba S, Taniki N, Usui S, Chu P S, Nakamoto N, Sugiyama K, Kanai T. The loss of skeletal muscle mass is associated with poor prognosis in the patients with chronic liver disease. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, CA, USA. *Hepatology* 62(1supple): 492A (2015/11/13-17)
4. Taniki N, Nakamoto N, Ebinuma N, Chu P S, Amiya T, Shiba S, Yamaguchi A, Wakayama Y, Saito H, Kanai T. The gut-liver axis coordinate T-cell-mediated immunity by regulating the antigen-presenting activity of macrophages in murine liver. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, CA, USA. *Hepatology* 62(1supple): 1245A (2015/11/13-17)
5. Amiya T, Nakamoto N, Chu P S, Taniki N, Yamaguchi A, Shiba S, Miyake R, Ebinuma H, Saito H, Kanai T. The origin and differentiation of newly identified CCR9+ inflammatory macrophages in murine acute liver injury. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, CA, USA. *Hepatology* 62(1supple): 1249A (2015/11/13-17)
6. Yamaguchi A, Ebinuma H, Nakamoto N, Miyake R, Shiba S, Taniki T, Wakayama Y, Chu P S, Saito H, Kanai T. The association between sarcopenia and liver fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease: assessment by non-invasive transient elastography and bioelectrical impedance body composition analyzer. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, CA, USA. *Hepatology* 62(1supple): 1296A (2015/11/13-17)

#### 国内学会発表

1. 木村真規、J p Whitehead、齋藤義正、齋藤英胤. 若齢期マウスにおける習慣的な運動が成熟期の脂肪組織中遺伝子発現に及ぼすエピジェネティクス効果. 第15回日本抗加齢医学会総会 福岡 (2015/5)
2. 海老沼浩利、中本伸宏、岡本幸重、田原利行、小松弘一、塚田信廣、玉井博修、堀江義則、常松 令、齋藤英胤、金井隆典. 肝線維化進展C型肝炎例に対する治療対策－シメプレビル三剤併用療法の治療成績からみた限界と経口剤治療への期待. 第51回日本肝臓学会総会 熊本/肝臓 56Supple1: A246 (2015/5/21-22)
3. 齋藤義正、日比野沙奈、村松俊英、木村真規、杉山和夫、海老沼浩利、金井隆典、齋藤英胤. EZH2 阻害薬によるがん抑制マイクロRNA の活性化と肝発がん抑制. 第51回日本肝臓学会総会 熊本/肝臓 56Supple1: A399 (2015/5/21-22)

4. 山口晃弘、海老沼浩利、志波俊輔、谷木信仁、若山遊子、楮柏松、中本伸宏、齋藤英胤。NAFLDにおける非侵襲的肝線維化・脂肪化測定及び生体電気インピーダンス測定の有用性—骨格筋と線維化の関連—。第51回日本肝臓学会総会 熊本/肝臓 56Supple1: A543 (2015/5/21-22)
5. 碓井真吾、倉持みずき、玉井恒憲、古宮憲一、細田泰雄、関塚永一、片山正、楮柏松、中本伸宏、山岸由幸、海老沼浩利、金井隆典、齋藤英胤。B型肝炎キャリアにアルコール性肝障害が加わり、急性増悪を認めたと思われる一例。第41回日本急性肝不全研究会 熊本/プログラム・抄録集: 16 (2015/5/20)
6. 齋藤義正、芹澤宏、中野雅、中村正彦、鈴木秀和、齋藤英胤、金井隆典。ウレアーゼ産生常在菌により尿素呼気試験が陽性を示したHelicobacter pylori陰性胃炎の一例。第21回日本ヘリコバクター学会学術集会 (2015/6/26)
7. 齋藤義正、芹澤宏、中野雅、中村正彦、鈴木秀和、齋藤英胤、金井隆典。ウレアーゼ産生常在菌により尿素呼気試験が陽性を示したHelicobacter pylori陰性胃炎の一例。第21回日本ヘリコバクター学会学術集会 (2015/6/26)
8. 山口晃弘、海老沼浩利、中塚誠之、中本伸宏、三宅麗、志波俊輔、谷木信仁、若山遊子、楮柏松、岩崎栄典、山岸由幸、齋藤英胤、金井隆典。内視鏡的乳頭切開術(EST)施行後の肝動脈化学塞栓療法(TACE)により肝膿瘍を発症した2例。Liver abscess formation after TACE in patients with previous EST: a report of two cases. 第51回日本肝癌研究会—肝癌、限界への挑戦— 神戸/抄録集: 275 (2015/7/23-24)
9. 木村真規、齋藤義正、Jonathan P. Whitehead、鈴木政登、齋藤英胤。若齢期における運動が成熟期の骨格筋・肝臓・脂肪組織の網羅的遺伝子発現に及ぼすレガシー効果。第70回日本体力医学会大会 和歌山 予稿集: 716, 体力科学 64(6): 716 (2015/9)
10. 中岡哉彰、齋藤義正、島本百合子、村松俊英、木村真規、齋藤英胤。腸管腫瘍オルガノイドにおける miR-194 および miR-215 を含むマイクロRNA クラスターの役割。第74回日本癌学会学術総会 名古屋/抄録集: 128 (2015/10/8-10)
11. 中本伸宏、海老沼浩利、山岸由幸、楮柏松、齋藤英胤、篠田昌宏、板野理、北川雄光、金井隆典。当院における原発性胆汁性肝硬変—自己免疫性肝炎オーバーラップ症候群症例の検討。第19回日本肝臓学会大会 東京 56Supple(2): A771 (2015/10/8-9)
12. 木村真規、齋藤義正、Jonathan P. Whitehead、齋藤英胤。若齢期の高脂肪食摂取が成熟期の骨格筋・肝臓・脂肪組織の網羅的遺伝子発現に及ぼすレガシー効果。第36回日本肥満学会大会 名古屋/肥満研究 21(Supplement): 206 (2015/10)
13. 古川大祐、定方彩乃、橋口正行、丸山順也、齋藤義正、齋藤英胤、望月眞弓。近赤外分光法(NIRS)を用いた下肢むくみの客観的評価法の検討。日本薬学会136年会 横浜/要旨集: 194 (2016/3/26-29)

#### 著書・訳書・雑誌記事等

1. 亀井淳三、齋藤英胤。Principal Pharmacotherapy NEO 薬学シリーズ 3 ネオメディカル 神奈川 (2015/6)
2. 齋藤 義正。エピジェネティクスとアンチエイジング医学。「アンチエイジング医学の基礎と臨床」第3版。メジカルビュー社 東京 42-44. (2015/9)

知的財産権等

1. 齋藤 義正、齋藤 英胤、佐藤 俊朗、尾島 英知、金井 弥栄、村松 俊英. がん幹細胞集団の調製方法、異種移植片の調製方法、スクリーニング方法、m i R - 3 4 a の発現量を低下させる方法及びがん幹細胞増殖抑制剤. 特願 2015-142164 (2015/7/16)

賞・称号

1. 齋藤義正. 慶應義塾大学薬学部学部長賞 (2015)



## 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

**生命倫理** [春学期 (必修・1 単位)] (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。

**情報・コミュニケーション論** [春学期 (必修・1 単位)] (今岡・分担)

各種ソフトを活用し、得られた情報や自らの考えをあわせて、効果的なプレゼンテーション資料の作成ができることを目的に、SGL を行った。

**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。

**早期体験学習(薬学科)** [春学期 (必修・1 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 2 年

**薬学科早期実習** [秋学期 (必修・0.5 単位)] (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)

液状製剤、吸入剤、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、3 回にわたり解説を行った。また、科目責任者として 2 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 3 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** [春学期 (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、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 以外の臨床的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、薬物動力学的作用にも触れ、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える。

#### **Introduction to overseas clinical 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「老年期疾患治療論」

## 研究概要

### I 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、CYP3A4 基質としてミダゾラム (MDZ) を用いて、MBI 阻害剤であるエリスロマイシン (EM)、クラリスロマイシン (CAM) 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、EM と CAM による CYP3A4 阻害強度を、MDZ の 1'-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、MDZ の 1'-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、EM の  $k_{\text{inact, max}}$  は .7 で 0.50 倍に低下し、 $K_i$  値は .16 で 2.69 倍に上昇した。一方、CAM の  $k_{\text{inact, max}}$  は .16 で 0.33 倍に低下し、 $K_i$  値は .16 で 1.45 倍に上昇した。すなわち、MDZ の場合も、variants 間で阻害剤に対する感受性が異なることが明らかになった。そして、これらの阻害プロファイルに及ぼす遺伝子変異の影響パターンは TST を基質として評価した場合とほぼ一致していた。

なお、本研究内容については、日本薬学会第 136 年会 (2016 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、琉球大学医学部との共同研究にて行った。

### II CYP3A4 変異型分子種に対する競合阻害剤の阻害特性の体系的比較

これまでに当研究室では、CYP3A4 genetic variants 間で、テストステロン (TST) またはミダゾラム (MDZ) 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、CYP3A4 基質としてニフェジピン (NIF) を用い、阻害剤として ITCZ、CMD を用いたときの NIF 代謝活性に及ぼす影響を検討し、基質に TST、MDZ を用い

た際の結果と比較検討することで、遺伝的変異の影響が基質間でどのように異なるかを体系的に比較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、NIF 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 ( $K_m$ ,  $V_{max}$ ,  $K_i$ ) を算出した。その結果、両阻害剤はともに各分子種に対し、NIF 酸化活性を濃度依存的に阻害した。ITCZ の  $K_i$  値は、全ての変異型において野生型より高かった。一方、CMD の  $K_i$  値は WT と比較し、.18 では同程度であったが、その他の変異型では有意に高く、NIF を基質とした場合も、variants 間で阻害剤に対する感受性が異なることが確認された。さらに、両阻害剤間で、各 variants における  $K_i$  値の大小に良好な相関関係が認められた。この関係は MDZ を基質とした場合と類似し、TST を基質とした場合とは異なっていた。よって、阻害強度に対する変異の影響は、基質と阻害剤の組み合わせにより異なることが示唆された。

なお、本研究内容については、第 59 回日本薬学会関東支部大会 (2015 年 9 月) において報告し、さらに優秀ポスター賞を受賞した。なお、本研究内容については、群馬大学医学部、琉球大学医学部との共同研究にて行った。

### III 薬物代謝酵素の阻害を介した薬物間相互作用の個人間変動は CYP 分子種間で異なっているか

薬物間相互作用のリスク評価においては、薬物血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) の上昇率 (AUC 比) が着目されているが、AUC 比が同じでも、その個人間変動が大きければ臨床的リスクは高い。そこで本研究では、cytochrome P450 (CYP) の阻害を介した薬物間相互作用の臨床報告を集計、解析し、CYP 分子種ごとに AUC 比の個人間変動の大小を評価することで、CYP 分子種間で薬物間相互作用の臨床的リスクの個人差に差異があるか否かを明らかにすることを目的とした。具体的には、PUBMED より、CYP3A4、2D6、1A2 を介した薬物相互作用が報告されている文献を収集し、臨床報告の AUC 比およびその分散から、それぞれの臨床試験において、着目する CYP 分子種を介したクリアランス ( $CL_{CYP}$ ) の変動係数 ( $CV(CL_{CYP})$ ) を算出し、これを CYP 分子種間で比較した。その結果、 $CV(CL_{CYP})$  の平均値は、CYP3A4 の 0.59 に対して、CYP2D6 では 0.68 と同程度であったのに対し、CYP1A2 では 1.75 と、統計学的に有意ではないが高い傾向がみられた。このことから、代謝酵素の阻害を介した薬物間相互作用の個人間変動の大小は、その原因となる CYP 分子種の種類によって異なる可能性が示唆された。

### 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。しかしその臨床的な誘導作用は、典型的な CYP3A4 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、CYP3A4 基質であるテストステロン (TST) 代謝活性を指標に、APR の CYP3A4 誘導特性を経時的に評価した。具体的には、HepG2 細胞に 3, 10  $\mu$ M APR を 1, 3, 6 日間処置した後に TST を添加し、生成した 6 $\beta$ -hydroxytestosterone 量から TST クリアランスを算出し、CYP3A4 活性の指標とした。Positive control には RIF を用いた。その結果、対照群に比べ、3 日後までは CYP3A4 の活性増大を認めなか



ったが、50 $\mu$ M RIF、10  $\mu$ M APR を 6 日間作用させた群では、CYP3A4 活性が増加した。APR による誘導強度は RIF に比べて弱かったものの、両者の間で誘導のキネティクスに違いは見出されなかった。今後、両剤の誘導メカニズムや強度の差異を詳細に解明していく必要がある。

## V 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。さらに金属カチオンの種類によっても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 ( $\text{Al}^{3+}$ ) 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。さらにこのとき、 $\text{Al}^{3+}$  の透過量は、CPFX 存在下で増大することも明らかにした。本研究では、CPFX、鉄 (II) イオン (Fe)、および両者共存下における両物質の Caco-2 細胞単層膜透過を定量的に評価し、先行研究の結果とあわせて比較評価した。これにより、CPFX の消化管吸収に対する各種金属カチオンの影響の違いを *in vitro* において明らかにするとともに、*in vivo* の臨床試験結果と比較することを目的とした。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、CPFX、硫酸鉄、または両者を含む溶液を 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 CPFX と Fe の濃度を定量し、透過係数 ( $P_{\text{app}}$ ) を算出した。その結果、CPFX と Fe の  $P_{\text{app}}$  はともに Fe 濃度依存的に低下した。また、臨床用量比における Fe による CPFX 透過の低下は、臨床試験で観測された吸収低下と同程度だった。さらに、先行研究と比較したところ、CPFX の膜透過に及ぼす金属カチオンの影響は  $\text{Fe} \geq \text{Al} > \text{Mg}$  となり、この順序は臨床試験の結果と一致した。よって、本相互作用に関して、*in vitro* 細胞透過実験の結果から、臨床における相互作用を予測できる可能性が示唆された。

なお、本研究内容については、日本薬学会第 136 年会 (2016 年 3 月) において報告した。

## 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 situ* 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。さらに金属カチオンの種類によっても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。当研究室では、今までに、NQs と金属カチオンの相互作用に関する *in vitro* 検討において、両剤の併用によりシプロフロキサシン (CPFX) の細胞単層膜透過性が低下する一方、 $\text{Al}^{3+}$  の透過性は増大することを確認している。本研究では、ラット *in situ* 実験系において、CPFX 単独または  $\text{Al}^{3+}$  併用時における CPFX や  $\text{Al}^{3+}$  の消化管吸収量を定量し、*in vitro* 試験の結果と比較検討することを目的とした。具体的には、ラット腸管 closed loop 内に 2.0 mM CPFX 単独、または 6.0 mM  $\text{Al}^{3+}$  併用溶液を注入し、150 分後におけるループ内、尿中、及び血漿中 CPFX 濃度を HPLC-UV 法により定量した。ここから、CPFX のループ内残存率、尿中回収率を計算するとともに、血漿中濃度に分布容積を乗じて体内残存率を計算した。その結果、 $\text{Al}^{3+}$  併用により CPFX の尿中回収率は単独時の 24%、体内残存率は 23% にまで低下し、CPFX の吸収量が低下することが示された。また、ループ内残存率は両群とも 25% 以下であった。以上より、 $\text{Al}^{3+}$  併用による CPFX 吸収量変化について、これまでの *in vivo*、*in vitro* における報告と同様の傾向が見られた。また、尿中  $\text{Al}^{3+}$  の定量法はまだ確

立できていないので、今後検討していく必要がある。

## VII 抗がん剤誘発性消化管障害が Pept1 を介した薬物吸収に与える影響に関する基礎的検討

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、ペプチドトランスポーター (Pept1) などを介した薬物の吸収も変動している可能性がある。そこで本研究では、*in vivo* 試験に最適な Pept1 のプローブ医薬品を探る一環として、*in vitro* において、ヒト大腸がん由来培養上皮細胞 (Caco-2 細胞) を用いて、経口  $\beta$  ラクタム系抗生物質セファレキシン (CEX) の消化管吸収に対する Pept1 の寄与を検討することを目的とした。具体的には、Caco-2 細胞を Transwell® 上に単層に培養し、Pept1 のプローブ基質であるグリシルサルコシン (Gly-Sar) の存在下または非存在下で 0.1 mM または 30 mM CEX を apical 側に添加後、basal 側の CEX 濃度を 2 時間まで経時的に測定し、透過係数  $P_{app}$  を算出した。そこから、パラセルラーマーカである FITC inulin の透過係数を差し引き、これを経細胞透過係数  $P_{app,tc}$  (cm/sec) とした。CEX の濃度は HPLC-UV 法にて定量した。その結果、0.1 mM CEX 単独時の  $P_{app,tc}$  と比較し、Gly-Sar 併用時の  $P_{app,tc}$  は平均して 59%、30 mM CEX 単独時の  $P_{app}$  は平均して 57% まで低下した。Gly-Sar 併用時の  $P_{app,tc}$  は、Pept1 の機能が飽和すると考えられる 30 mM CEX の  $P_{app,tc}$  の低下率と同程度であった。これらのことから、Caco-2 細胞を介した CEX の経細胞透過には Pept1 が関与し、その寄与はおよそ 40% 程度であることが示唆された。今後は、抗がん剤誘発性消化管障害モデルラットに CEX を投与し、薬物動態を解析することで、抗がん剤誘発性消化管障害が Pept1 を介した薬物吸収に与える影響を検討していきたいと考えている。

## VIII 抗がん剤による消化管障害がダビガトラン - クラリスロマイシン薬物相互作用に及ぼす影響

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。我々はこれまでに、抗がん剤誘発性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) を経口投与したところ、対照群と比較して、活性代謝物ダビガトラン (DAB) の血漿中濃度が低下し、さらに薬効も減弱することを明らかにしている。しかし、抗がん剤誘発性消化管障害が、薬物吸収過程に関わる各種トランスポーターを介した相互作用に与える影響は未だ明らかになっていない。そこで本研究では、抗がん剤誘発性消化管障害が、薬物トランスポーターの一つである P 糖タンパク質 (P-gp) の阻害を介した相互作用に及ぼす影響を評価することを目的とした。P-gp 基質を DABE、P-gp 阻害剤をクラリスロマイシン (CAM) として、消化管障害モデルラットにおける DABE の薬物動態と薬効を評価した。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 DABE 3 mg/kg を経口投与後、DAB の血漿中濃度を LC-MS/MS 法で定量した。P-gp 阻害剤併用群には、DABE 投与 5 分前に CAM 10 mg/kg を経口投与した。本研究では、DABE 単独、DABE + CAM、5-FU 処置 DABE 単独、5-FU 処置 DABE + CAM の 4 群を試験した。また、抗凝固作用の指標として、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定し、DABE 投与前 (APTT pre) 及び投与 30、360 分後 (APTT post 30 min、APTT post 360 min) の APTT 比 (APTT post / APTT pre) を用いて薬効を評価した。その結果、5-FU 非処置群では、CAM 併用により DAB の  $C_{max}$ 、AUC がそれぞれ 249%、129% に増加し、同時に APTT 比は 1.5 倍となった。一方、5-FU 処置群においては、CAM 併用により DAB の  $C_{max}$ 、AUC がそれぞれ 236%、169% に増加し、同時に APTT 比は 1.1 倍となった。CAM と 5-FU の 2 要因の間に有意な交互作用はみられなかった。5-FU 処置群においても、P-gp 阻害剤である CAM 併用による DAB 血漿中濃度の上昇が見られたことから、消化

管障害時でも P-gp の機能が失われていないと考えられる。また、DABE を単独投与した 2 群において、5-FU 処置により、 $C_{\max}$  は 44%、AUC は 47% 減少し、CAM を併用した 2 群で比較すると、5-FU 処置により、 $C_{\max}$  は 46%、AUC は 38% 減少した。つまり、抗がん剤誘発性消化管障害による血漿中 DAB 濃度の低下が確認された。以上より、CAM と 5-FU の 2 要因の間に交互作用がなかったことから、5-FU による消化管障害は P-gp 阻害を介した DABE と CAM の相互作用に影響を与えないものと考えられる。ただし、消化管障害群と対照群で DAB の  $C_{\max}$ 、AUC の上昇の程度に差があることから、5-FU 誘発消化管障害時に、P-gp 発現量の変動などが起きている可能性がある。

なお、本研究内容については、第 9 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム (2015 年 11 月) において報告した。

## IX グレープフルーツ成分の消化管吸収の定量的評価に関する基礎的検討

グレープフルーツまたはその果汁 (GFJ) に含まれるフラノクマリン類は、消化管の cytochrome P450 (CYP) 3A を不可逆的に阻害し、CYP3A 基質薬物の吸収動態に影響を与えることが知られている。また、近年、GFJ の飲用により肝臓中の CYP3A4 及び 2C19 の阻害を介した相互作用を示唆する臨床試験結果が報告された。しかし、これまでにフラノクマリンそのものの消化管吸収特性についてはほとんど報告されていない。そこで本研究では、ヒト大腸がん由来培養上皮細胞 (Caco-2 細胞) 単層膜におけるフラノクマリン類の透過性を *in vitro* において定量的に評価するにあたっての基礎的検討を行った。具体的には、Caco-2 細胞を Transwell® 上に単層に培養し、代表的なフラノクマリン類である 6',7'-dihydroxybergamottin (DHB) 溶液を apical 側に添加後、basal 側から 60 分まで経時的にサンプリングした。Basal 側の DHB 濃度を HPLC-UV 法にて定量し、透過係数  $P_{app}$  (cm/sec) を算出した。また、パラセルラーマーカースとして FITC-イヌリンを用いた。その結果、DHB の透過量は、30 分まではおおむね線形的に増加した。また、apical 側の DHB 初期濃度が 7.35  $\mu$ M または 22.7  $\mu$ M の時の  $P_{app}$  は、各々 1.89 または 1.86 ( $\times 10^{-5}$  cm/sec) であった。しかし、apical 側と basal 側の濃度から計算された回収率が低かったことから、定量法をはじめとする実験条件をより詳細に検討する必要があると考えられ、今後も引き続き検討を行っていく。

## X グレープフルーツ - 薬物間相互作用の強度に影響を及ぼす諸因子の解明

グレープフルーツ (GF) は CYP3A4 の基質となる薬物と相互作用を引き起こすが、全ての CYP3A4 基質薬物と強く相互作用をするわけではない。これまでにカルシウム拮抗薬に関しては、バイオアベイラビリティ (BA) と血漿中非結合型分率 ( $f_u$ ) が相互作用の程度を決める要因であると報告されている。しかし、その他の薬物についての検討は行われていない。そこで本研究では、CYP3A4 基質薬物全般について BA や血中タンパク非結合分率 ( $f_{uB}$ ) と相互作用の程度との関係を解析するとともに、薬物の脂溶性や分子量といった物理化学的性質との関係についても検討し、薬物と GF との相互作用の程度に影響を及ぼす諸因子を明らかにすることを目的とした。具体的には、GF と CYP3A4 基質薬物との相互作用を評価した臨床試験報告から、各薬物の AUC 比 (GF 併用時の AUC / GF 非併用時の AUC) を収集した。また、各薬物の BA、 $f_{uB}$ 、物理化学的性質に関する情報を文献等より収集し、それらと AUC 比との関係を解析した。49 種の薬物について解析した結果、BA と AUC 比、 $f_{uB}$  と AUC 比に関して統計学的に有意な双曲線回帰を得ることができた (回帰式:  $AUC \text{ 比} = 1 + 8.20/BA$ ,  $AUC \text{ 比} = 1 + 0.227/f_{uB}$ )。一方、AUC 比と油水分配係数の対数値 ( $\log P$ ) または膜透過性の指標である  $\log(P/$

分子量<sup>1/2</sup>)との間には、いずれも統計学的に有意な関係性は見出されなかった。以上より、CYP3A4 基質の中でも、BA や fu<sub>B</sub> が小さい薬物ほど GFJ との相互作用を強く起こすため、注意が必要であると考えられた。

なお、本研究内容については、日本薬学会第 136 年会 (2016 年 3 月)において報告した。

## 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料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。

講義科目以外にも、大谷は、卒業研究配属直後の学部学生に対して、2016 年 2 月に実施された研究倫理集中演習の中で、研究倫理に関する講義を行い、好評を得た。

国内アドバンス実習として、本講座からは 2 名の学部 6 年生を国立がんセンター中央病院と国立成育医療研究センターにそれぞれ 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、国際交流の一環として、今年度はタイ王国のコンケン大学から 1 名の留学生を受け入れ、ラボワークや講座セミナーにも参加してもらった。留学生からもタイ王国の医療薬学について紹介してもらいなど、約 1 ヶ月間にわたり留学生と英語でコミュニケーションをとることで国際交流を図ることができたと考える。

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 10 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、C 型慢性肝炎治療薬スネベプラ®カプセル、ダクルインザ®錠、悪性黒色腫治療薬オプジーボ®点滴静注などを取り上げた。

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労したようであるが、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、2015 年度は ACCP Global Conference、日本薬学会、医療薬学会、日本薬学会関東支部大会、若手医療薬科学シンポジウムなど国内外の学会において計 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. Akiyoshi T, Ishiuchi M, Imaoka A, Ohtani H. Variation in the inhibitory potency of terbinafine among genetic variants of CYP2D6. *Drug Metabol Pharmacokinet* 30(4):321-324 (2015)
2. Ohtani H, Hakoda R, Imaoka A, Akiyoshi T. In silico evaluation of warfarin-bucolome therapy. *Biopharm Drug Dispos* 37:232-242 (2016)

### 原著論文（邦文）

1. 三井梨恵子, 秋好健志, 今岡鮎子, 大谷壽一. 常用量以下の曝露量における全身性副作用の用量依存性の推定. *医薬品情報学* 17(2):77-86 (2015)

## 国内学会招待講演

1. Hisakazu Ohtani, Current status and future progress of pharmaceutical care and sciences in Japan; in 国際シンポジウム「四半世紀の近未来医療薬学について」Perspectives of Pharmaceutical Health Care and Sciences for the Next Quarter of a Century, 第 25 回日本医療薬学会 横浜, 要旨集 p30 (2015/11)

## 国際学会発表

1. Hisakazu Ohtani, Patrick Foster, Motoko Kanke, Tomonori Nakamura, Yoshihiro Abe, Mayumi Mochizuki. Students exchange program between Keio University and US universities for international clinical practice. 2015 ACCP (American College of Clinical Pharmacy) Global Conference on Clinical Pharmacy, San Francisco (CA, USA), p 351 (2015/10)

## 国内学会発表

1. 綾華奈子, 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 variant に対する競合阻害剤の阻害特性の体系的比較. 第 53 回日本薬学会関東支部大会 船橋, 要旨集 p228 (2015/9)
2. 和田直樹, 秋好健志, 今岡鮎子, 辻井一成, 大谷壽一. 抗がん剤誘発性消化管障害がダビガトラン-クレリスロマイシン薬物相互作用に及ぼす影響. 第 9 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 千葉 (2015/11)
3. 関耕平, 秋好健志, 今岡鮎子, 大谷壽一. 消化管におけるアムロジピンと活性炭の薬物相互作用に対する食事の影響. 第 25 回日本医療薬学会年会 横浜, 要旨集 p264 (2015/11)
4. 内藤里菜, 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 各変異型分子種の代謝活性に対する MBI 阻害剤の阻害強度の体系的比較. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
5. 亀井佑莉, 今岡鮎子, 秋好健志, 大谷壽一. グレープフルーツ - 薬物間相互作用の強度に影響を及ぼす諸因子の解明. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
6. 四元敬一, 秋好健志, 今岡鮎子, 大谷壽一. 5-FU による消化管障害時には P-gp の発現量が著明に増大する. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
7. 今岡鮎子, 山宮果純, 秋好健志, 大谷壽一. シプロフロキサシンと各種金属カチオンの相互作用に関する *in vitro* - *in vivo* 比較. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)

## 著書・解説

1. MR テキスト I, 医薬品情報 2012 (2015 年改訂), 大谷壽一, 岡淳一郎, 折井孝男 (編集); 大谷壽一, 秋好健志 他 (執筆); 南山堂 (2015)
2. 大谷壽一. 薬物動態から見た感染症治療薬の相互作用-代謝過程における相互作用-. 化学療法の領域 31(10): 1972-197 (2015/9)

## 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・必修)]

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・必修)]

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・必修)]

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。

### 医薬品情報特論 [2 単位]

医薬品情報の収集と評価、医薬品情報の創生に必要な臨床研究法、疫学研究法、薬剤経済分析法などの基礎を講義するとともに、臨床への活用法について医療安全の視点を踏まえて講義をおこなった。

### 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（日本医療科学研究開発機構委託研究）

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。これまでに、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。これら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、今年度 PC 版の副作用確認システムの構築を行った。

### II. 医薬品の使用実態試験等の実施に関する研究（日本医療科学研究開発機構委託研究）

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。平成27年度は添付文書の内容やプロトコルの見直しを行い、添付文書理解度調査については、



複数の医薬品を対象とした調査の実施及び米国、英国、日本の添付文書の比較検討を行った。消費者を対象とした一般用医薬品の適正使用と消費者安全を確保することを目的として調査を行い、理解度調査や使用実態試験を行うためのガイドラインを作成する。

### Ⅲ. 一般用医薬品添付文書の理解度に関する検討（科学研究費助成事業）

これまでの研究から、添付文書の文字の大きさやレイアウト等を変更することで、誘目性が上昇したとしても、必ずしも理解度の向上には繋がらないことが示唆された。また、従来の理解度調査に加え、眼球運動記録装置アイ・トラッカーを用いた評価の結果、理解度に影響を及ぼす因子の一つとして、添付文書の記載項目と配列順の概要を事前に説明することにより理解度が向上することが示された。その一方で、生活者にとって一般用医薬品の添付文書の記載内容は専門的でわかり難いとの意見があった。そこで、一般用医薬品の添付文書が活用しやすくなるために、アイ・トラッカーによる視線運動（停留や戻り読み）と文章中の難解な部分に相関があるかを探索的に調査し、評価を行うと共に、視線運動が文章の理解とどのように関連しているかを検討した。その結果、一般用医薬品の添付文書は、生活者にとって重要な情報源であるにも関わらず難解な用語や表現が存在することが明らかとなった。今後は、一般用医薬品の添付文書に関して、生活者にとって意味がわからない用語や理解し難い文章表現を抽出する。さらに、用語や表現を改変した添付文書を作成し、改変後の添付文書が生活者にとって理解しやすくなっているかどうかを調査する。

### Ⅳ. 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、1) 一般用医薬品副作用報告（平成 26 年 8 月～27 年 3 月）の整理、2) 医療用医薬品添付文書の改訂（平成 26 年以降）、3) 平成 26 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に向けた検討を行った。本研究結果より、現在のリスク分類の見直しに際し、検討材料となり得る項目が明らかとなった。今後、一般用医薬品によるセルフメディケーションを推進し、国民の健康を守るためには、薬局薬剤師及び登録販売者の適切な情報提供によって、副作用の未然発生、早期発見、重篤化防止等に結びつけられるよう、薬剤師及び登録販売者のより一層の資質向上を図ることや、一般用医薬品の副作用報告が適時適切に行われるような医療関係者等への啓発、環境整備等を行った上で、引き続き、今後の副作用報告状況を監視する必要がある。

### Ⅴ. テーターメード医療を目指した薬物治療個別化に関する研究

#### 1. MTX の薬物動態に関連する輸送担体および酵素の遺伝子多型と安全性との関連の検討（慶應義塾大学医学部リウマチ内科との共同研究）

メトトレキサート(MTX)は関節リウマチでのアンカードラッグに位置付けられている。そこで、MTX の薬物動

態に関連する輸送担体および酵素に焦点を当て、各遺伝子多型の遺伝子頻度と、MTX の安全性との関連を日本人関節リウマチ(RA)患者 141 名を対象に検討した。MTX 関連の遺伝子多型(RFC1 80G>A、ABCB1 3435C>T、ABCB1 1236C>T、ABCC2 1249G>A、ABCC2 1058G>A、ABCC2 IVS23+56T>C、ABCG2 914C>A、FPGS 1994G>A、GGH 16T>C、GGH 452C>T、GGH -401C>T)を real-time PCR 法で評価した。MTX の安全性の評価項目は MTX 投与期間中の副作用歴、MTX 投与量をカルテより収集した。本検討での日本人 RA 患者の遺伝子頻度は、過去の日本人での報告と同じであった。RFC1 80G>A の遺伝子多型と消化器障害、肝障害・肝機能低下との間に関連が示されたが、他の遺伝子多型、副作用歴、MTX 投与量との関連性は示されなかった。

## Ⅵ. 光トポグラフィを用いた新規薬効評価方法の検討（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）

### 1. 日本人における西洋ハーブ製剤の有効性に関する客観的なエビデンスの創出（医療法人相生会との共同研究）

記憶障害、集中力の低下等の効能で一般用医薬品として販売されているイチヨウ葉エキス製剤(G)の作業記憶(WM)と脳血流量の変化との関連性について、健康成人志願者 36 名を対象に検討した。試験薬のプラセボ(P)、G120mg、240mg 単回経口投与の試験を行い、WM の評価にリーディングスパンテスト(RST)、前頭前野の脳血流量の測定には近赤外分光法(NIRS)を用いた。各試験日に試験薬服用前、服用後 2.5、4 時間に RST を 1 回ずつ計 3 回実施し、各回において RST の実施と脳血流量の測定を同時に行った。本研究の結果から G 投与は脳血流量が減少しないことから、集中力を持続させる可能性があると考えられた。さらに 240mg 投与では脳血流量と WM 成績を増加させる可能性が考えられた。

### 2. 近赤外分光法（NIRS）を用いた下肢血液量変化の検討～健康成人における下肢静脈動態比較～

我が国では、足のむくみの改善薬として赤ブドウ葉乾燥エキスが一般用医薬品として販売されている。足のむくみの評価は一般に自覚症状、下肢周囲径、水置換法による体積測定で行なれるが主観的であること、熟練した測定技術を要することから簡便で客観的な方法が必要である。本検討では下肢のむくみの評価に NIRS を用いた下肢血液量測定が有用であることをむくみの自覚がある健康成人女性志願者 9 名を対象に、5 時間着座試験を行なった。むくみの評価は、下肢全体と下部の体積、下肢の最大周囲径と下部周囲径、自覚症状の変化量とした。NIRS による血液量は酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)、総ヘモグロビン(total-Hb)を評価した。着座試験終了時に体積、周囲径、自覚症状の全ての評価項目において、むくみの出現が確認された。NIRS による血液量の評価では、下肢全体の体積と oxy-Hb との間に最も強い相関が認められた。本検討より下肢のむくみの評価に NIRS を用いた血液量測定が有用であり、血流改善を目的とする医薬品の有効性の評価に NIRS が利用可能であると考えられる。

## Ⅶ. 大規模データベースを利用した医薬品安全監視に関する薬剤疫学研究

### 1. データマイニング手法を用いた希少疾病用医薬品の副作用シグナル検出の研究（平成 26 年度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」）

近年、副作用シグナル検出に関する薬剤疫学研究が盛んに行われているが、これらは主として使用頻度が高い薬剤を対象としている。本研究では、希少疾病用医薬品のような使用頻度の少ない医薬品の副作用シグ

ナル検出に自発報告データベース JADER が利用できるかを検討した。厚生労働大臣が指定した希少疾病用医薬品の中で HIV 治療薬のリナビルについて、副作用の種類と件数、添付文書改訂と報告数との関連、副作用シグナル検出について検討した。シグナル検出の指標には、ROR、PRR、IC を用いた。リナビルの最も多かった副作用は、免疫再構築炎症反応症候群で 76 件であった。免疫再構築炎症反応症候群の発現日と報告日のずれの期間は 2 四半期以上あり、添付文書改訂の 2 四半期後に報告件数の上昇する場合もあった。添付文書の改訂時期は、報告件数増加の 1 年前後に行われる傾向が見られた。免疫再構築炎症反応症候群のシグナルは報告のあった初期から検出される傾向があり、シグナル指標のみならず、個々の症例や使用成績調査等の情報を用い、医薬品の安全性を考える必要がある。

## 2. 使用成績調査データベースを用いた HMG-CoA 還元酵素阻害薬による糖尿病・高血糖発症のリスク因子の検討

くすりの適正使用協議会により構築された高脂血症用剤の使用成績調査データベース(本 DB)を用いて HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)投与に伴う糖尿病・高血糖発症のリスク因子を検討した。スタチン使用者を対象としたネステッド・ケース・コントロール研究を行った。対象者は 1 種類のスタチンを使用しており、スタチン服用期間が明確かつ糖尿病を合併していない症例とした。スタチン服用中に糖尿病・高血糖を発症している症例をケースと設定し、ケース 1 症例に対して 20 症例のコントロールを時点マッチングにより抽出した。スタチン使用に伴う糖尿病・高血糖発症のリスク因子として、性別、年齢、合併症、併用薬、臨床検査値等について検討した。解析の結果、糖尿病・高血糖発症のリスク因子として脂肪肝合併、高尿酸血症合併が抽出された。非アルコール性脂肪肝については、糖尿病や肥満、インスリン抵抗性との関連が指摘されており、高尿酸血症についてはライフスタイルの影響による可能性が考えられた。本検討より、脂肪肝、高尿酸血症合併患者へのスタチン使用が糖尿病・高血糖の発症リスクを増大する可能性が示された。

## Ⅷ. 薬効評価における変動要因の検討

### 1. プラセボ効果に影響を与える要因についての研究

プラセボは臨床試験で対照薬として使用されるが、プラセボ効果が大きくなると試験薬の効果の大きさを誤る可能性が大きい。特に精神疾患では影響が大きい。本研究ではプラセボ効果に影響を与える要因として、患者背景(ベースライン時の重症度)や試験デザイン(被験者数、プラセボ群の割付比、試験期間)、論文出版年に注目し、抗うつ薬の臨床試験を収集し検討した。PubMed、Embase、医中誌 Web を用いて文献検索を行った。評価指標は HAM-D、MADRS のベースラインからの変化量を用いた。HAM-D ではベースライン時の重症度、論文出版年、MADRS では論文出版年との間に有意な相関があった。プラセボ効果は年代が進むにつれ、また重症度が高くなるほど大きくなった。評価指標の変化量はプラセボ群の割付比、試験期間では差はなかった。重回帰分析の結果は、HAM-D ではベースライン時の重症度、論文出版年、MADRS では論文出版年が要因として抽出された。これらの結果より、プラセボ効果に影響を与える因子として、論文出版年、ベースライン時の重症度が考えられ、被験者数、プラセボ群の割付比、試験期間は低いと考えられた。

## Ⅸ. 地域薬局におけ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(日本医療科学研究開発機構委託研究)

「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」を題目とした平成 26 年度厚労科研費取得の研究結果で市民の脂質測定への関心の深さと受診勧奨域にある市民が特定健診から漏

れている実際が浮かんできた。しかし、受診が必要とされる対象者が実際の受診行動に結びつく背景は明らかでなかった。そのため、AMED 研究において、検体測定室の利用者に対して、受診行動に結びつく背景(例えば、薬剤師からの受診勧奨の力の入れ方や利用者の疾病への理解度)とともに利用者の受診行動に結びつく要因を探るためのアンケートを用意し、その解析を計画した。平成 27 年度は検体測定室の開設を認可されている 14 薬局の協力のもと、47 名の本研究への参加同意取得がえられ、検体測定室での自己採血による血清脂質測定が施行されるとともに自己血清脂質測定者の属性、測定に至る動機、測定への期待、得られた結果に対する行動変容を推し量る目的で、自己血清脂質測定前後のアンケートを取得し、その回収と分析を行った。

## 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、臨床上の問題の定式化、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 4 名、2 年 1 名、大学院博士前期課程 1 年 2 名、学部 6 年生 10 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リウマチ内科、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、東京慈恵会医科大学、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 10 報をまとめた。それらの成果の一部を、第 18 回日本医薬品情報学会年会、日本薬学会第 135 年会、医療薬学フォーラム 2015/第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム、第 25 回日本医療薬学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。

## 研究業績

### 原著論文 (英文)

1. 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.

2. 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)
3. Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences 2015, 1:14 (10 April 2015)
4. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. PLoS One. 2015 Oct 16;10(10):e0139795. doi: 10.1371/journal.pone.0139795. eCollection 2015.
5. Hashiguchi M, Imai S, Uehara K, Maruyama J, Shimizu M, Mochizuki M. Factors Affecting the Timing of Signal Detection of Adverse Drug Reactions. PLoS One. 2015 Dec 7;10(12):e0144263. doi: 10.1371/journal.pone.0144263. eCollection 2015.
6. Kunitomi T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Application of indirect comparison to the drug development process: forecasting direct comparison study results J Clin Pharmacol 2016/02/09 doi: 10.1002/jcph.717.
7. Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki M, Nakasone A, Ishizuka N, Murashima A. Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan Mod Rheumatol 4, 1-5 2016/03

#### 国際学会発表

1. Mayumi Mochizuki, Junya Maruyama, Masayuki Hashiguchi, Yohsuke Sanbayashi. DEVELOPMENT OF A METHOD FOR QUANTITATIVELY MEASURING THE DIFFICULTY OF UNDERSTANDING IN LABEL COMPREHENSION STUDY BY USING EYE TRACKING. 75th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2015.
2. Aya Furukawa, Mayumi Mochizuki. COMPARISON BETWEEN JAPAN AND WESTERN COUNTRIES REGARDING ROLES AND FUNCTIONS OF COMMUNITY PHARMACIES TO SUPPORT SELF-CARE AND SELF-CHECK FOR HEALTHCARE CONSUMERS 2015 FIP Congress 2015/10/01

#### 国内学会発表

1. 青森 達, 池谷修, 鈴木小夜, 丸山順也, 山口雅也, 中村智徳, 岡本真一郎, 望月眞弓. 慶應義塾大学薬学部 臨床系教員の病院における実地研修 (On the Job Training:OJT) . 第 25 回日本医療薬学会年会
2. 袴田潤, 橋口正行, 清水美貴子, 丸山順也, 望月眞弓. 関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの治療反応性と遺伝子多型の関連～メタアナリシスの評価方法の違いによる検討. 第 25 回日本医療薬学会年会
3. 滝口大樹, 丸山順也, 藤村亮嗣, 多田紀夫, 中村佳弘, 杉浦邦夫, 澤田絵里子, 金江靖, 望月眞弓. 地域薬局の参画による脂質異常症の早期発見を目的とした取り組み. 医療薬学フォーラム 2015/第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム

4. 袴田潤, 橋口正行, 清水美貴子, 丸山順也, 望月眞弓. 関節リウマチにおけるメトトレキサートの有効性と遺伝子多型の関連のメタアナリシス. 第18回日本医薬品情報会
5. 丸山順也, 三林洋介, 橋口正行, 望月眞弓. 一般用医薬品の添付文書におけるアイ・トラッカーを用いた理解度に関する応用可能性の研究. 第18回日本医薬品情報会
6. 上村直樹, 下平秀夫, 鹿村恵明, 若林進, 塚原俊夫, 出石啓治, 宮崎長一郎, 高中紘一郎, 望月眞弓. 災害時に対応できるOTC医薬品集のあり方についての検討(第1報) 第18回日本医薬品情報学会総会・学術大会 2015/06/27
7. 浜田隼輔, 松岡克善, 橋口正行, 久松理一, 長沼誠, 南木康作, 金井隆典, 望月眞弓. 日本人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. 医療薬学フォーラム2015 第23回クリニカルファーマシーシンポジウム 2015年7月4日～5日 名古屋
8. 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, 第25回日本医療薬学会年会
9. 清水美貴子, 鈴木真伍, 村尾直彦, 松本光晴, 橋口正行, 望月眞弓, 田村悦臣. ヒト小腸でのビフィズ菌によるBCRP発現制御機構の解明. 第36回日本臨床薬理学会学術総会

#### 解説・雑誌記事等

1. 日本循環器学会/日本TDM学会合同ガイドライン(2013-2014年度合同研究班報告)2015年版 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン

#### 著書・訳書

1. 丸山順也, 望月眞弓: 薬剤の副作用としてのドライシンドローム. ドライシンドロームの基礎と臨床, p.191-196, メディカルレビュー社, 2016/01/31.
2. 薬学テキストシリーズ 医薬品情報学ワークブック 望月眞弓, 山田浩 編著 朝倉書店 2015/04/10
3. 医薬品情報学 望月眞弓 編集・分担執筆 東大出版会 2016/03/24

# 実務薬学講座

教 授：木津 純子

准 教 授：松元 一明

助 教：黒田 裕子（2015 年 4 月～12 月）、横山 雄太（2016 年 1 月～3 月）

## 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 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、患者の立場に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。

**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) バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリドの薬物動態に関する基礎的検討

抗菌薬は pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) パラメータに基づいて投与することが推奨されている。しかし、バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリドの各種耐性グラム陽性菌に対する PK/PD パラメータは未だ明らかになっていない。本研究では、PK パラメータを得るために、ラットにこれら薬物を 10、25、50 mg/kg 静脈内投与し、経時的採血を行い、HPLC で血中濃度を測定後、Phoenix WinNonLin を用いて、薬物動態解析を行った。バンコマイシン投与群の最高血中濃度は各々  $10.0 \pm 1.8$ 、 $20.8 \pm 5.0$ 、 $37.9 \pm 4.4$   $\mu\text{g/mL}$ 、半減期は  $1.0 \pm 0.2$ 、 $1.1 \pm 0.2$ 、 $0.9 \pm 0.1$  h、分布容積/F は  $213.7 \pm 49.8$ 、 $273.9 \pm 69.8$ 、 $208.4 \pm 35.2$  mL、全身クリアランス/F は  $157.4 \pm 31.8$ 、 $165.7 \pm 14.8$ 、 $169.7 \pm 13.4$  mL/h、血中濃度-時間曲線下面積は  $21.6 \pm 4.1$ 、 $47.1 \pm 3.5$ 、 $96.7 \pm 7.9$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった。テイコプラニン投与群の最高血中濃度はそれぞれ  $18.5 \pm 5.1$ 、 $33.9 \pm 4.2$ 、 $64.7 \pm 5.7$   $\mu\text{g/mL}$ 、半減期は  $4.3 \pm 0.4$ 、 $5.8 \pm 0.1$ 、 $5.7 \pm 0.4$  h、分布容積/F は  $100.0 \pm 12.7$ 、 $119.1 \pm 16.0$ 、 $116.0 \pm 9.2$  mL、全身クリアランス/F は  $16.3 \pm 1.7$  mL/hr、 $14.3 \pm 1.6$  mL/hr、 $14.3 \pm 1.5$  mL/hr、血中濃度-時間曲線下面積は  $186.1 \pm 22.4$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $526.5 \pm 65.8$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $1092.8 \pm 119.8$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった。リネゾリド投与群の最高血中濃度はそれぞれ  $7.9 \pm 1.1$ 、 $20.8 \pm 2.4$ 、 $42.0 \pm 5.4$   $\mu\text{g/mL}$ 、半減期は  $1.0 \pm 0.1$ 、 $2.0 \pm 0.3$ 、 $2.0 \pm 0.3$  hr、分布容積/F は  $81.6 \pm 8.8$ 、 $81.3 \pm 11.1$ 、 $83.4 \pm 13.3$  mL、全身クリアランス/F は  $59.1 \pm 10$ 、 $29.3 \pm 6.0$ 、 $28.9 \pm 7.0$  mL/hr、血中濃度-時間曲線下面積は  $19.9 \pm 3.0$ 、 $71.0 \pm 16.6$ 、 $170.2 \pm 26.6$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であることを見出した。今後、PK パラメータに加え、有効性や安全性に関する PD パラメータを算出することで、これら薬物の至適投与量設計に寄与できると考えられる。

#### 2) ダプトマイシンの副作用発現状況およびそのリスク因子に関する検討



ダプトマイシンは、MRSA 感染症治療ガイドラインにおいて、添付文書に記載されている用量以上の高用量投与が推奨されている。一方、ダプトマイシンの特徴的な副作用であるクレアチンホスホキナーゼ（CPK）上昇はトラフ濃度が 23.4 µg/mL 以上で発現することが報告されているが、高用量投与時の安全性に関する報告はほとんどない。本研究ではダプトマイシンの副作用発現状況を調査し、安全性について検討した。2012 年 2 月～2015 年 6 月に慶應義塾大学病院において、ダプトマイシンが投与された患者 59 例を対象に、副作用の発現状況をレトロスペクティブに調査した。副作用の判定は、CTCAE v4.0 に基づき、grade 2 以上を副作用有りと判定した。また、ダプトマイシン投与前から異常値の場合は、2 倍に上昇または 50%低下した場合に副作用有りと判定した（倫理委員会の承認を経て実施した）。投与量およびクレアチニンクリアランスの中央値（最小値-最大値）はそれぞれ 5.8 (3.8-10.4) mg/kg/day、63.2 (26.9-149.8) mL/min であった。CPK 上昇の発現率は 7.8%であり、CPK 上昇と投与量または腎機能に相関は認められなかった。しかし、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン系薬）の併用により、CPK 上昇の発現率が有意 ( $p < 0.05$ ) に増加することが明らかになった。最も発現率が高かった副作用は、AST 上昇（13.8%）であったが、AST 上昇と投与量に相関は認められなかった。国内第Ⅲ相試験において、CPK 上昇の発現率は 2.0%であり、それに比べ、本研究での発現率は高く、スタチン系薬の併用が原因と考えられた。以上より、ダプトマイシンを投与している患者では、スタチン系薬との併用は避け、肝機能検査を定期的に行うべきであることが示唆された。

### 3) 肺 *Mycobacterium avium* complex 症治療薬の薬物動態に関する基礎的検討

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の治療には、クラリスロマイシン (CAM)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) の 3 剤併用療法が推奨されている。しかし、これらの薬物動態と有効性の関係については未だ明らかになっていない。そこでまず、CAM、RFP、EB の薬物動態を明らかにするために、血中濃度測定法を構築し、ラットにおける薬物動態を検討した。CAM、RFP はアセトニトリルによる除タンパク法、EB はジエチルエーテルと水酸化ナトリウムを用いて血漿から薬物を抽出した。抽出後、CAM は電気化学検出器付き HPLC、RFP は HPLC (UV 波長: 338 nm)、EB は NBD-F により蛍光誘導体化を行い HPLC (励起波長: 490 nm、蛍光波長: 540 nm) で測定した。3 剤共に単一のピークとして検出され、血漿成分と良好に分離した。CAM は 0.05～10 µg/mL ( $r=0.999$ )、RFP は 0.1～160 µg/mL ( $r=0.999$ )、EB は 0.1～1.7 µg/mL ( $r=0.998$ ) の範囲で高い直線性が得られた。ラットに 75 mg/kg の用量で経口投与し、経時的に採血を行い、血中濃度を測定し Phoenix WinNonLin を用いて、薬物動態解析を行った。CAM、RFP、EB の最高血中濃度は各々  $1.0 \pm 0.2$ 、 $79.8 \pm 18.4$ 、 $1.4 \pm 0.3$  µg/mL、半減期は  $2.0 \pm 0.6$ 、 $3.4 \pm 0.7$ 、 $1.5 \pm 0.5$  h、血中濃度-時間曲線下面積は  $4.0 \pm 0.8$ 、 $882.6 \pm 212.7$ 、 $4.2 \pm 0.8$  µg·h/mL、全身クリアランス/F は  $5.9 \pm 1.2$ 、 $0.03 \pm 0.01$ 、 $6.1 \pm 1.0$  L/h であった。本データは、人での薬物動態、有効性、安全性を考慮する際に、有用な基礎資料になると考えられる。

### 4) 肺 *Mycobacterium avium* complex 症治療薬における医薬品副作用データベースを用いた副作用解析

肺 MAC 症の治療には EB、CAM、RFP の三剤併用療法が推奨されているが、治療が長期に及ぶため副作用発現が治療失敗の大きな要因となっている。しかし、その実態は不明であり、肺 MAC 症の治療成績向上のため、副作用の実態把握は急務である。本研究では、医薬品副作用データベース

(JADER) を用いて EB、CAM、RFP の副作用実態調査を行った。医薬品医療機器総合機構の JADER からデータをダウンロードし、2004 年 4 月から 2015 年 3 月までの肺 MAC 症治療薬による副作用報告を調査した。さらに、EB、CAM、RFP が単剤で被疑薬になっている副作用報告を抽出した。肺 MAC

症治療薬の副作用報告件数は 985 件（患者数 638 人）で、眼障害が 100 人、血液及びリンパ系障害 97 人、臨床検査値異常 92 人、肝胆道系障害 89 人などであった。EB のみが被疑薬になっている 64 件中、眼障害は 47 件で未回復の転帰を辿る割合が多かった。EB による副作用発現時期は 180 日以上に 76%も発現していた。CAM のみが被疑薬になっている 27 件中、肝胆道系障害は 6 件、呼吸器・胸郭および縦隔障害 6 件であり、副作用発現時期は 30 日以内が 36%、31～180 日 36%、361 日以上 29%であった。RFP のみが被疑薬になっている 25 件中、腎および尿路障害は 6 件、血液およびリンパ系障害 5 件であり、30 日以内に 53%が発現していた。以上より、肺 MAC 症治療においては眼障害の発現が多く、治療開始 180 日以降に出現するため、眼障害の初期症状の説明と定期的な眼検査を継続して行う必要があることが示された。

## 5) 抗菌薬の TDM 実施に関する実態調査－抗菌薬 TDM ガイドラインとの比較－

2012 年に抗菌薬 TDM ガイドラインが作成されたが、その後、実臨床における使用実態について調査した報告はない。各施設の感染制御体制と抗菌薬の TDM 実施に関する実態調査を行い、抗菌薬 TDM ガイドラインと比較検討した。391 施設から回答が得られ、TDM 実施施設は 84%であり、感染防止対策加算取得施設、ICT または AST 設置施設、感染制御認定/専門薬剤師取得者、抗菌化学療法認定薬剤師取得者がいる施設で有意に多く、薬剤師の資格取得が寄与していることが示唆された。各施設のバンコマイシン、テイコプラニンの目標値は、抗菌薬 TDM ガイドラインの目標値内に 95%の施設で設定されていた。アルベカシン、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシンのピーク値はそれぞれ 88%、79%、82%、85%、トラフ値はそれぞれ 90%、75%、74%、72%の施設で目標値内に設定されていた。しかしながら、テイコプラニン初日と 2 日目の合計投与量を 1600 mg にしている施設は 59%であり、アルベカシンの腎機能正常患者への 1 日 1 回量を 200mg の固定用量が 46%、バンコマイシン投与設計時に AUC<sub>24</sub>を確認しない施設が 44%など、ガイドラインのさらなる周知が必要であることが認められた。

## II. 自動車運転に影響を及ぼす医薬品に関する検討

2013 年に厚生労働省より「添付文書の使用上の注意に自動車運転等の禁止等の記載がある医薬品を処方又は調剤する際は、医師又は薬剤師から患者に対する注意喚起の説明を徹底させること」との通知が出された。本通知後の保険薬局の該当薬剤の処方への対応についてアンケート調査を行い、東京都 503 薬局、滋賀県 116 薬局から回答を得た。通知を“十分把握”している薬局は 20%、“少し把握”が 44%であり、“警告の記載のある薬剤を把握”している薬局は 31%であった。患者が自動車運転をしているか“必ず尋ねる”薬局は 23%であった。運転への影響について必ず注意喚起していると回答（複数回答）したのは、“抗不安薬”が 74%、“睡眠薬”72%、“抗てんかん薬”64%であったが、同じ運転禁止の薬剤でも“禁煙補助薬”は 40%、“頻尿治療薬”17%であり、警告記載の“抗パーキンソン薬”も 46%であった。該当医薬品が処方された場合の対応としては、“運転しないよう指導”は東京都 71%、滋賀県 53%、“症状が出たら運転を中止するよう指導”が各 32%、48%であり、自動車運転を禁止しない理由についても、“原疾患の治療には確実に服薬することが重要と考える”22%、43%と東京都と滋賀県で差が認められた( $p < 0.01$ )。この差は、滋賀県では 80%の患者が薬局に自動車で来ることに関連していると考えられる。

同様な調査を、全国の病院を対象として実施し、384 施設から回答が得られた。自動車運転をしている患者に該当医薬品が処方された時に、“運転をしないように指導”する施設は 143 施設あった。残りの 241 施設は運転禁止以外の回答を選択し、その理由（複数回答可）としては“薬剤情報提供文書で

対応している”181 施設、“患者の日常・社会生活に影響が出る”152 施設、“原疾患の治療には確実に服薬することが重要である”150 施設であった。服薬指導の際に必ず注意喚起する医薬品は、“睡眠薬”64%、“抗不安薬”63%、“抗てんかん薬”59%、“抗アレルギー薬”55%、警告記載の“抗パーキンソン病薬”は 49%、“抗真菌薬”は 26%のみで薬局薬剤師と同様の傾向が認められた。今回の調査より、施設毎に該当医薬品への対応が異なっていることが示唆され、対象疾患の治療と共に患者の日常・社会生活等も考慮した具体的な医薬品ごとの服薬指導マニュアルの作成が必要であることが認められた。

### Ⅲ. 医薬品副作用被害救済制度からみた抗菌薬が関連した副作用被害の実態

医薬品副作用被害救済制度は、医薬品を適正に使用したにも関わらず発生した重篤な健康被害の救済を目的とする公的制度であり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに救済給付の決定に関する情報が掲載されている。本研究では、抗菌薬による副作用被害の実態を明らかにするために、抗菌薬を原因薬剤に含む副作用被害救済事例を調査した。対象は、2004 年 4 月から 2014 年 3 月の報告事例とし、抗菌薬の系統ごとに転帰や副作用症状等について集計・解析した。副作用被害請求総件数 9,845 件のうち、抗菌薬を含む件数は 2,067 件であり、支給 1,940 件、不支給 157 件であった。不支給事例として、“使用目的または使用方法が適正とは認められない”が 61 件あった。支給対象事例の副作用器官別大分類においては、皮膚および皮下組織障害 1,010 件、肝胆道系障害 429 件、免疫系障害 312 件などが主であった。転帰は、死亡 225 件、障害 79 件、軽快 1,636 件であった。死亡および障害事例は中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシーショックが多くを占めていた。また、支給対象となった抗菌薬単独使用の死亡事例では、免疫系障害（アナフィラキシーショック）が 43 件と最も多く、セフェム系薬 15 件、β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤 16 件、カルバペネム系薬 6 件、グリコペプチド系薬 2 件、ホスホマイシン系薬 2 件、ペニシリン系薬 1 件、マクロライド系薬 1 件であった。今回の調査において抗菌薬の不適正使用例も見受けられたことから、抗菌薬使用時の問診、患者への副作用の初期症状の説明および具体的な対処法等の情報提供に加えて、抗菌薬のさらなる適正使用の推進が重要であることが認められた。

## 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、実務実習事前学習は科目責任者として、実習全体スケジュール、教員担当などについての取りまとめを行うとともに、モデル・コアカリキュラムの改訂を見据えて、各実習項目における対象疾患、対象処方箋、実習形態などに関する見直しを行った。とくに、今年度は、学生の実習評価資料として、各実習の全成果物を学生自身がファイルし、実習中に携帯することにより随時振り返りを可能とした。ファイルは薬学共用試験 OSCE 実施後に提出し、実習評価の一部とした。本講座が中心となる「無菌操作の実践」では、例年同様“手洗い・手袋の着脱”実習は実務薬学講座の 6 年生が全て担当した。実務実習での経験を活かしたプログラムを学生が指導することにより 4 年生のモチベーションも向上し、大変好評であった。今年度は、薬学共用試験 OSCE に対しても、実施責任者（木津）、ステーション責任者（松元）、モニター（松元）として主体的に関わり、トラブルなく終了することができた。

学部 6 年生のアドバンスト実習としては、海外アドバンスト実習としてテキサステック大学に 1 名

を派遣し、約1ヵ月間にわたり最先端の医療現場で研修の機会を得ることができた。また、テキサス・テキサス大学からも概ね2週間の学生を受け入れ、講座内の語学交流も可能となった。また、国内アドバンスト実習として、慶應義塾大学病院に1名派遣し、主に感染制御センターにて感染症治療に係る実習及び研究を実践することができた。慶應義塾大学病院で実施した研究については、学生自ら日本医療薬学会の医療薬学公開シンポジウムにて発表し、学部学生による研究として高い評価を得ることができた。

3 学部合同教育に対しても、コアメンバーとして中心的役割を担ってきた。初期、中期、後期教育の企画・運営に加え、今年度はFDワークショップ2015を開催した（責任者：木津）。医学部教員13名、看護医療学部15名、薬学部19名の教員が参加し、ワールドカフェ方式のグループワークを用いて「より充実した三学部合同教育のために」についてディスカッションし、今後の三学部合同教育の方向性について検討することができた。

## II. 研究について

本講座は、6年生の薬学科の学生のみが在籍する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。今年度も、以前から共同研究を行っている慶應義塾大学病院、東京慈恵会医科大学病院、鹿児島大学病院と、抗菌薬のPK/PD解析を基盤とした特殊病態下における感染症治療に関する臨床研究を行い、投与法の最適化ならびに副作用マネジメントに関するエビデンスを構築し、医療現場にフィードバックできた。新たに、三井記念病院、新都市医療研究会関越病院、太田記念病院と共同研究の基盤を形成することができ、今後さらなる臨床研究の推進が期待できる。その他、日本医科大学病院、湘南中央病院とは患者QOLの改善に向けた新たな院内製剤の開発に関する研究を行い、一部は臨床応用に至った。また、医療現場における薬剤師の取組実態を把握するために、病院薬剤師や薬局薬剤師を対象としたアンケート調査を実施した。さらに、副作用データベース JADER や副作用被害救済制度などのデータを解析する研究も推進し、学会発表や論文作成を行うことができた。

このように今年度も幅広い分野の研究が展開でき、英文論文8報、邦文論文7報を発表するとともに、国際学会1件、国内学会（日本TDM学会、日本化学療法学会、日本医療薬学会、日本薬学会等）20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. Matsumoto K, Obara S, Kuroda Y, Kizu J. Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats. *J Infect Chemother* 2015; 21: 889-891.
2. Matsumoto K, Kitaoka M, Kuroda Y, Ikawa K, Morikawa N, Sasaki J, Iketani O, Iwata S, Horino T, Hori S, Kizu J. Pharmacokinetics and skin-tissue penetration of daptomycin in rats. *Clin Pharmacol* 2015; 7: 79-82.
3. Kawano S, Matsumoto K, Hara R, Kuroda Y, Ikawa K, Morikawa N, Horino T, Hori S, Kizu J.

Pharmacokinetics and dosing estimation of meropenem in Japanese patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *J Infect Chemother* 2015; 21: 476-478.

4. Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Morikawa N, Takeda Y. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections. *J Infect Chemother* 2015; 21: 284-289.
5. Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Yamamoto H, Imoto Y, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetics of prophylactic ampicillin-sulbactam and dosing optimization in patients undergoing cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 1817-1821.
6. Watanabe E, Nishikawa T, Ikawa K, Yamaguchi H, Abematsu T, Nakagawa S, Kurauchi K, Kodama Y, Tanabe T, Shinkoda Y, Matsumoto K, Okamoto Y, Takeda Y, Kawano Y. Trough level monitoring of intravenous busulfan to estimate the area under the plasma drug concentration-time curve in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Hematol* 2015; 102: 611-616.
7. Kawamura H, Matsumoto K, Shigemi A, Orita M, Nakagawa A, Nozima S, Tominaga H, Setoguchi T, Komiya S, Tokuda K, Nishi J. A bundle that includes active surveillance, contact precaution for carriers, and cefazolin-based antimicrobial prophylaxis prevents methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in clean orthopedic surgery. *Am J Infect Control* 2016; 44: 210-214.
8. Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, Fukamizu T, Shigemi A, Yokoyama Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. *Clin Pharmacol* 2016; 8: 15-18.

#### 原著論文（邦文）

1. 野田幸裕, 矢野育子, 青山隆夫, 渡邊美智留, 今田愛也, 中村均, 松下良, 森田邦彦, 三宅勝志, 瀬尾量, 上村直樹, 富岡佳久, 木津純子, 望月眞弓. 薬学臨床系教員の現状に関するアンケート調査（第2報）. *医療薬学* 2015; 41: 223-235.
2. 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一般用医薬品が関連した副作用被害の実態. *日本病院薬剤師会雑誌* 2015; 51: 425-428.
3. 木津純子, 堀誠治, 岩田敏. 医学部・看護学部・薬学部における感染制御教育の実態. *日本環境感染学会誌* 2015; 30: 202-206.
4. 黒田裕子, 徳田真実, 井上舞鳥, 増田克哉, 寺島朝子, 前澤佳代子, 松元一明, 木津純子. 溶出性・分割性からみた市販アセトアミノフェン坐剤の比較. *医療薬学* 2015; 41: 714-721.
5. 矢島領, 今岡楓太, 輪湖哲也, 黒田裕子, 松元一明, 木津純子, 片山志郎. フレーバー添加レバミピド内用液剤の安定性に関する基礎検討. *YAKUGAKU ZASSHI* 2015; 135: 1397-1402.
6. 歌野智之, 田庸一, 木津純子, 神谷尚宏, 小川千登世, 石田也寸志, 細谷亮太, 真部淳. 小児急性リンパ性白血病の維持療法期間におけるメルカプトプリン及びメトトレキサート投与量の推移～単施設における検討～. *日本小児血液・がん学会雑誌* 2016; 52: 399-404.
7. 高橋佑介, 松元一明, 黒田裕子, 大原整, 木津純子. 自動車運転に影響を及ぼす医薬品の処方における薬局薬剤師の対応. *日本交通科学協議会誌* 2016; 15(3): 29-37.

## 国内学会招待講演

1. 松元一明. シンポジウム2「医療関連感染対策のポイントー薬剤耐性菌感染・ウイルス感染アウトブレイクにいかに対応するかー」: 薬剤師(BCICPS)の立場からー曝露後予防投与についてー. 第89回日本感染症学会学術講演会 京都, 抄録集 p115 (2015/4)
2. 松元一明. シンポジウム2「抗菌薬 TDM ガイドラインを再考する」: バンコマイシンについて. 第32回日本 TDM 学会・学術大会 長野, 抄録集 p62 (2015/5)
3. 松元一明. スキルアップセミナー1「症例から学ぶ実践 TDM～抗 MRSA 薬ーリネゾリド」: 成人および小児におけるリネゾリドの適切な投与量を考える. 第32回日本 TDM 学会・学術大会 長野, 抄録集 p84 (2015/5)
4. 木津純子. シンポジウム1「ときめかそう“知関連携”～神戸への架け橋～」: 糖尿病患者に向き合う薬剤師の育成に向けて. 第4回日本くすりと糖尿病学会学術集会 新潟, 抄録集 p74 (2015/9)
5. 本多里佳子. シンポジウム「医療薬学研究の発展に向けてー薬学生への種蒔きから薬剤師での結実へー」: ダプトマイシンの血中濃度測定に基づく至適投与方法の検討. 日本医療薬学会第57回医療薬学公開シンポジウム 東京, 要旨集 p7 (2015/9)
6. 松元一明. シンポジウム 1「特殊病態下における抗菌薬の用量設定」: 腎機能障害時(透析時)の抗菌薬投与. 第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第62回日本化学療法学会東日本支部総会 北海道, 講演要旨集 p91 (2015/10)
7. 松元一明. 会長企画シンポジウム 1「抗菌薬適正使用にむけてのメソドロジー」: 抗感染症薬の TDM. 第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第62回日本化学療法学会東日本支部総会 北海道, 抄録集 p87 (2015/10)
8. 松元一明. シンポジウム 23「基礎から最新情報までアップデート;皮膚医療薬学」: 外用剤適正使用に役立つ基礎情報と臨床応用. 第25回日本医療薬学会年会 神奈川, 講演要旨集 p119 (2015/11)
9. 松元一明. 特別企画シンポジウム「次の四半世紀に向けて医療薬学を考える」: Pharmacist scientist の育成による新たなエビデンスの構築. 第25回日本医療薬学会年会 神奈川, 講演要旨集 p26 (2015/11)
10. 木津純子. 特別講演: 抗菌薬の適正使用ー病院薬剤師の知っておくべきポイントー. 第146回宮城県病院薬剤師会学術研究発表会 仙台, 要旨集 p5 (2016/3)
11. 木津純子. パネルディスカッション「地域包括ケア時代に向けてー地域で取り空感染対策について考えるー」: 地域での感染対策の基本は標準予防策の徹底と適切な抗菌薬使用. 日本医療マネジメント学会第16回東京支部学術集会 東京, 抄録集 p22 (2016/3)
12. 木津純子. シンポジウム53「改訂モデル・コアカリキュラムと薬学実務実習ガイドラインに沿った実務実習に向けて」: 大学と実務実習施設との連携における WEB システムの利用. 日本薬学会第136年会, 神奈川 講演要旨集 p266 (2016/3)
13. 木津純子. シンポジウム 64「自動車運転に影響を及ぼす薬剤処方に対する薬剤師の役割」: 抗ヒスタミン薬服用患者の実態と運転への影響. 日本薬学会第136年会, 神奈川 講演要旨集 p298 (2016/3)
14. 木津純子. シンポジウム「体調変化に起因した自動車事故を予防する取り組み」: 安全運転に向けた薬剤処方と服薬指導. 日本交通科学学会第11回交通科学シンポジウム 東京, 抄録集 p3 (2016/3)

## 国際学会発表

1. Matsumoto K, Kurihara Y, Kuroda Y, Hori S, Kizu J. Pharmacokinetics of carbapenems in plasma and brain in mice; a comparative study of brain penetration among carbapenems. Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy/International Congress of Chemotherapy and Infection 2015 San Diego, USA (2015/9)

## 国内学会発表

1. 松元一明, 北岡督司, 黒田裕子, 猪川和朗, 森川則文, 佐々木淳一, 池谷修, 岩田敏, 堀野哲也, 堀誠治, 木津純子. ラットを用いたダプトマイシンの体内動態および皮膚組織移行性の検討. 第 32 回日本 TDM 学会・学術大会 長野, 抄録集 p154 (2015/5)
2. 渡辺英里香, 西川拓朗, 猪川和朗, 精松貴成, 中川俊輔, 倉内宏一郎, 児玉祐一, 田邊貴幸, 新小田雄一, 松元一明, 岡本康裕, 森川則文, 武田泰生, 河野嘉文. 小児造血幹細胞移植患児における血漿中 Busulfan 濃度-時間曲線下面積算出のための limited sampling strategy. 第 32 回日本 TDM 学会・学術大会 長野, 抄録集 p140 (2015/5)
3. 西川拓朗, 渡辺英里香, 猪川和朗, 宮原恵弥子, 倉内宏一郎, 精松貴成, 中川俊輔, 児玉祐一, 田邊貴幸, 新小田雄一, 松元一明, 岡本康裕, 森川則文, 武田泰生, 河野嘉文. シクロフォスファミド大量療法施行患児における薬物動態～CY、CYP 遺伝子多型および急性心筋障害発生との関係～. 第 32 回日本 TDM 学会・学術大会 長野, 抄録集 p139 (2015/5)
4. 松元一明, 黒田裕子, 木津純子. カラゲニン足趾浮腫を用いた抗 MRSA 薬の抗炎症作用比較. 第 63 回日本化学療法学会総会 東京, 抄録集 p219 (2015/6)
5. 川村英樹, 茂見茜里, 松元一明, 徳田浩一, 西順一郎. MRSA 非保菌者における整形外科領域 MRSA 手術部位感染発症リスクの検討. 第 63 回日本化学療法学会総会 東京, 抄録集 p165 (2015/6)
6. 木津純子, 橋詰勉, 木内祐二, 入江徹美, 野田幸裕, 岡村昇, 岡崎光洋, 宮崎智, 山元弘. 2014 年度薬学共用試験 OSCE 報告. 第 47 回日本医学教育学会大会 新潟, 講演要旨集 p202 (2015/7)
7. 高橋佑介, 黒田裕子, 松元一明, 大原整, 木津純子. 自動車運転に影響を及ぼす医薬品の処方への対応 第 1 報. 医療薬学フォーラム 2015/第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム 愛知, 講演要旨集 p333 (2015/7)
8. 宮澤正幸, 櫛引智子, 片町守男, 松元一明, 木津純子. 湘南中央病院緩和ケア病棟におけるオランザピン坐剤の有用性. 第 9 回日本緩和医療薬学会年会 神奈川, 講演要旨集 p224 (2015/10)
9. 川村英樹, 茂見茜里, 松元一明, 徳田浩一, 西順一郎. 当院 ICU における緑膿菌薬剤感受性率と抗菌薬使用量の関連に関する検討. 第 63 回日本化学療法学会西日本支部総会/第 58 回日本感染症学会中日本地方会学術集会/第 85 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 奈良, 抄録集 p297 (2015/10)
10. 一ノ瀬直樹, 米沢牧子, 横沢隆行, 方違大介, 土橋直子, 芝崎健志, 森井大一, 小田智三, 木津純子. 医療従事者におけるインフルエンザワクチン接種に関する意識と有効率の調査. 第 54 回全国自治体病院学会 北海道, 演題番号[薬-066] (2015/10)
11. 佐藤沙紀, 松元一明, 黒田裕子, 木津純子. 医薬品副作用被害救済制度からみた抗菌薬に関連した副作用被害の実態. 第 64 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 62 回日本化学療法学会東日本支部総会 北海道, 抄録集 p147 (2015/10)
12. 木津純子, 高橋佑介, 黒田裕子, 松元一明, 山田純一, 永田泰造. 自動車運転に影響を及ぼす医薬

品の処方への対応 第2報. 第25回日本医療薬学会年会 神奈川, 講演要旨集 p231 (2015/11)

13. 黒田裕子, 安藤剛, 伊藤基泰, 坂本和紀, 西野夏希峰, 土生章太郎, 飛田悠里加, 横野加那子, 吉村拓音, 松元一明, 木津純子. 医薬品副作用データベース(JADER)を用いたラモトリギン有害事象の実態. 第25回日本医療薬学会年会 神奈川, 抄録集 p312 (2015/11)
14. 茂見茜里, 渡辺英里香, 松元一明, 横山雄太, 猪川和朗, 金澤直子, 梅崎靖弘, 竹下鮎美, 池田龍二, 森川則文, 武田泰生. 小児における静注・経口ポリコナゾール至適用量の検討. 第25回日本医療薬学会年会 神奈川, 講演要旨集 p327 (2015/11)
15. 一ノ瀬直樹, 米沢牧子, 土橋直子, 横沢隆行, 森井大一, 深尾絵里, 小田智三, 木津純子. 使用届出制下におけるメロニダゾール静注製剤の使用実態. 第31回日本環境感染学会総会・学術集会 京都, 抄録集 p446 (2016/2)
16. 松元一明, 市川楓子, 黒田裕子, 木津純子. 自動車運転に影響を及ぼす医薬品に対する病院薬剤師の対応. 日本薬学会第136年会 神奈川, 講演要旨集 p128 (2016/3)
17. 小坂由実, 菊田せいら, 脇田千実, 黒田裕子, 松元一明, 木津純子. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症治療薬の薬物動態に関する基礎的検討. 日本薬学会第136年会 神奈川 講演要旨集 p112 (2016/3)
18. 菊田せいら, 小坂由実, 脇田千実, 高橋祐介, 黒田裕子, 松元一明, 南宮湖, 長谷川直樹, 木津純子. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症治療薬における医薬品副作用データベースを用いた副作用解析. 日本薬学会第136年会 神奈川, 講演要旨集 p129 (2016/3)
19. 木津純子, 橋詰勉, 入江徹美, 野田幸裕, 岡村昇, 木内祐二, 中嶋幹郎, 松下良, 吉富博則, 宮崎智, 奥直人, 山元弘. 薬学共用試験 OSCE の結果解析 2015. 日本薬学会第136年会 神奈川, 講演要旨集 p240 (2016/3)
20. 小林美恵, 前澤佳代子, 上村明日香, 横田圭介, 佐藤美咲, 藤田美保, 久我あさひ, 加藤芳徳, 福田八寿絵, 杉山奈津子, 大澤光司, 木津純子, 百瀬泰行. 自動車運転に影響を及ぼす医薬品への対応に関する状況調査. 日本薬学会第136年会 神奈川 講演要旨集 p128 (2016/3)

#### 解説・雑誌記事等

1. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー: 日本における医療関連感染予防について: 安全文化の役割. *CARLISLE* 20(1):9 (2015)
2. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー: カテーテル出口部の皮膚への細菌定着とカテーテルのコロニー形成及びカテーテル由来敗血症の強い関連性. *CARLISLE* 20(1):9 (2015)
3. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー: 軟性内視鏡における細菌バイオフィルムの成長と内視鏡洗浄方法との関連. *CARLISLE* 20(2):9 (2015)
4. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー: 長期急性期病院におけるカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌によるコロニー形成と感染予防. 20(2):9 (2015)
5. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー: ノースカロライナ州及びサウスカロライナ州の保育施設における保育者の手指接触頻度に関する観察研究. *CARLISLE* 20(3):9 (2015)
6. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー: PCR 法の利用がクロストリジウム・ディフィシル感染の検出率に及ぼす影響. *CARLISLE* 20(3):9 (2015)
7. 橋倉万由子, 木津純子. 文献レビュー: 看護師の配置と医療関連感染に関する研究: 方法論的な課題と



想定される解決策. CARLISLE 20(4):9(2015)

8. 橋倉万由子、木津純子. 文献レビュー: マイクロファイバークロスはコットンクロスに比べ環境表面の *Clostridium difficile* 芽胞の伝播を減少させる. CARLISLE 20(4):9(2015)
9. 木津純子. 小児薬物療法と薬用量における考え方. 小児科臨床 68(4) p521-529 (2015)
10. 木津純子. 薬局における感染対策. 日本薬剤師会雑誌 68(2) p225-228 (2016)
11. 松元一明. リネゾリドの初期投与設計. 医薬ジャーナル 52(1) p143-147 (2016)
12. 松元一明. 高齢患者における薬物動態の考え方について教えてください. 月刊薬事 58(4) p714-717 (2016)

#### 著書・訳書

1. 木津純子. 新小児薬用量 改訂第7版. 診断と治療社東京, pp1-539(2015/4)
2. 木津純子. 2016 年度版(改訂第8版) 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー. ライフ・サイエンス 東京, pp51-57(2015/12)
3. 木津純子・土屋雅勇. ナーシング・グラフィカ 疾病の成り立ち② 臨床薬理学第4版. メディカ出版 大阪, pp35-66, 205-243(2016/1)
4. 木津純子. 今日の治療薬 2016. 南江堂 東京, pp1-1115(2016/1)



## 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)] ユニット責任者：漆原**

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)] ユニット責任者：黒川**

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料（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] ユニット責任者：黒川**

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 O(4 年生)、薬学英语演習 O(5、6 年生) [春学期、1 単位] ユニット責任者：黒川**

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践について解説し、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

### 生命・研究倫理 [春学期、1 単位] ユニット責任者 黒川

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、研究不正につながる研究者の倫理観及び知的財産の基礎知識と、研究成果活用のための技術移転などについて解説し、理解を深めた。

## 研究概要

### I. レギュラトリーサイエンスに関する研究

#### 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改訂

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として「医薬品のレギュラトリーサイエンス」を 2014 年度に出版し、その後の情勢変化に合わせた改訂版の作成を進め、年度末に第 2 版として刊行した。

## 臨床試験成績の結果公開の現状に関する研究

臨床研究のネガティブな結果は公開されないという公開バイアスが存在する。一方で臨床試験の公開データベースへの登録は必須となり、結果公開の要求も強まっている。そこで、平成25年度中に承認された医薬品の臨床研究に関して調査したところ、65試験のうち27%にあたる15試験が登録されていた。この結果から公開率は十分には程遠いものであり、結果公開は進んでいないことが示された。成果は日本医薬品情報学会にて発表された。

## バイオシミラー開発推進のための課題調査

バイオシミラー開発推進に向けた課題の抽出を目的とし関連するシンポジウム参加者に対しアンケート調査を実施した。先行薬減退の入手や製品情報の入手期間の不足などが課題としてあることが明らかとなった。成果は日本医薬品情報学会にて発表された。

## 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）により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誌に掲載された。

## II. 薬剤疫学関連

### 保険医療情報データベースを用いた児童におけるインフルエンザワクチンの有効性の検証

被用者保険組合の診療報酬請求情報を蓄積した大規模データベースを活用し、2011～2014年の4インフルエンザシーズンにわたり、各シーズンごと約26000～32000人の0～15歳のインフルエンザワクチン接種補助事業対象となる児童において、インフルエンザワクチンの有効性を検討した。

インフルエンザワクチン接種補助金申請の有無により、インフルエンザ発症を比較し、選択バイアスを除去するためにDouble Robust法を用いVaccine Effectivenessを算出し評価した。VEは13-31%とどのシーズンでも有意であり、児童におけるワクチンの有効性が検証された。成果はInternational Conference of Pharmacoepidemiology (Boston USA)にて発表された。

### スイッチ OTC 発売による処方せん薬処方動向の変化に関する研究

セルフメディケーションの一環として処方せん薬のスイッチ OTC 発売により医療費削減策がとられており、その効果を検証した研究である。7種類の抗アレルギー薬について売り上げ予測モデルを構築し、スイッチ OTC 発売後の処方せん薬の処方数が減少し、その減少推定幅は数十億円に上ることを示した日本初の研究である。成果は日本医薬品情報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 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。gefitinib と EGFR 遺伝子検査を組み合わせた治療の ICER は 338 万円/QALY と推計され、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 Lung Cancer 誌に掲載された。

## 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「臨床薬物評価学」（10 コマ）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として昨年度に引き続き2年次の実施である。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4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、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、2015 年 4 月 17 日から、3 日間 6 コマ計 9 時間相当分実施した。2015 年 6 月 6 日から 6 月 20 日までの米国全日程を参加学生全員が無事終了し、研修先担当者、現地学生との交流を行った。訪問研修先は次の通り。Drug Information Association (DIA) Annual Meeting (Washington DC), University of Washington (Seattle WA), Food and Drug Administration (White Oak MA), US Pharmacopoeia Convention (Silver Spring MA), H3 Biomedicine Inc. (Boston MA), Parexel International (Horsham MA). 2015 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 名及び薬局薬剤師 1 名であり、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。本プログラムの成果は日本臨床試験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) 維持可能な保険医療のための医療政策と薬剤経済
- 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。

これらの研究成果は、それぞれ国際、国内科学誌および関連の国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医薬品情報学会、DIA 日本年次会合、日本薬剤疫学会、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. Katada H, Yukawa N, Urushihara H, Tanaka S, Mimori T, Kawakami K. Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan CLINICAL RHEUMATOLOGY Vol34, No5 pp.949-956 (2015/5)
2. Takizawa O, Urushihara H, Tanaka S, Kawakami K. Price difference as a predictor of the selection between brand name and generic statins in Japan. HEALTH POLICY Vol119, No5 pp.612-619 (2015/5)
3. Narita Y, Matsushima Y, Shiroiwa T, Chiba K, Nakanishi Y, Kurokawa T, Urushihara H. Cost-effectiveness analysis of EGFR mutation testing and gefitinib as first-line therapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer Vol90, No1 71-77 (2015)
4. Takizawa O, Urushihara H, Tanaka S, Doi Y, Arai M, Matsunaga T, Ogata N, Kawakami K. Utilization trends and management and prescription of oral anticancer medicines using nationwide pharmacy databases and a questionnaire survey of community pharmacies in Japan . International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research Vol4, No3 pp.150-163 (2015)
5. Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. European Journal of Clinical Pharmacology Vol71, No12 1429-1440 (2015)
6. Yamamichi J, Seto K, Hinotsu S, Nagata K, Kobayashi Y, Urushihara H, Kawakami K. Patterns and trends in diagnostic tests used for detection of colorectal cancer after screening with the immunochemical fecal occult blood test in Japan. Open Journal of Clinical Diagnostics 107-116 (2015)

### 原著論文（邦文）

1. 伊藤知美, 漆原尚巳, 松嶋由紀子, 中島慶太郎, 黒川達夫. 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 臨床薬理 pp.233-241 (2015)



## 総説

1. 漆原 尚巳. 新たな研究倫理指針「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と研究倫理の枠組み. 月刊薬事 57 巻 13 号 pp.2173-2178 (2015/12)
2. 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. 薬剤疫学 19(2) 123-132. (2015/2)

## 国際学会発表

1. Shibata, N, Urushihara, H. Effectiveness of Influenza Vaccination for Children in Japan. 31st International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE) Boston, USA. (2015/8)
2. Urushihara H, Noguchi Y, Sakata Y, Daidoji K, Sumitomo K, Ishii M, Geary Ed S. Trends in the incidence of thyroid cancer and fine needle aspiration screening: Analysis of Japanese claims data. The 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress Vienna, Austria. (2015/9)

## 国内学会招待講演

1. 漆原尚巳. シンポジウム 16 適正な医薬品リスク管理計画 (RMP) の実践に向けて 現状とその課題. 医薬品安全性監視の潮流 医療データの標準化と集積がもたらすもの. 医療薬学フォーラム 2015/第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム 名古屋 (2015/7)
2. 漆原 尚巳. 臨床研究ステップアップセミナー「解析ソフトウェアに触れてみる」 日本臨床腫瘍薬学会臨床研究委員会 東京 (2015/10)

## 国内学会発表

1. 島崎啓輔, 高野佑真, 松嶋由紀子, 望月眞弓, 黒川達夫, 漆原尚巳. スイッチ OTC 薬上市による医療用医薬品の処方動向への影響評価. 第 18 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 岡山 (2015/6)
2. 佐藤亮平, 新井康通, 広瀬信義, 松嶋由紀子, 阿部由紀子, 高山美智代, 漆原尚巳. 地域在住超高齢者コホートにおける抗コリン作用薬及び鎮静薬が与える薬剤負荷の評価. 第21回日本薬剤疫学会学術総会. (2015.11.7, 埼玉)
3. 漆原尚巳, 黒川達夫, 大江知之, 大谷壽一, 島根純子, 三澤日出巳, 服部豊, 望月眞弓, 芳一. 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」米国におけるレギュラトリーサイエンス研修. 日本臨床試験学会第 7 回学術集会総会 名古屋 (2016/3)

## 解説・雑誌記事等

1. 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. ファルマシア 51(2):135-139 (2015)



# 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

#### 物理化学 1 [春学期 (2 単位・必修)]

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。

#### 分析化学 [秋学期 (2 単位・必修)]

試料中に存在する物質の種類および濃度を正確に知ることは薬学の基本である。分析化学における各種分析法の原理、特徴を理解し、代表的な医薬品の定性、定量法を含む各種分離分析法の基本的知識を習得する。

#### 早期体験学習 (薬科学科) [春学期 (1 単位・必修)] ユニット責任者：金澤

薬科学科学生の進路となる企業の見学を通じた体験や研究室での実験とそこで活躍している研究者や先輩からのアドバイスを受け、薬学出身者がどのような進路を決めどのような仕事についているかを聴き、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 [春学期 (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。

#### 生命倫理 [春学期 (1 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。

#### 情報・コミュニケーション論 [春学期 (1 単位・薬学科必修)]

情報倫理と情報セキュリティの重要性を十分に理解し、適切に行動するための知識、態度を身につける。

### 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 [通年 (1 単位・薬科学科必修)] 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 [通年 (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

温度応答性高分子である poly (*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) は、下限臨界溶解温度 (Lower critical solution temperature; LCST) を境に低温側では伸長—親水性、高温側では収縮—疎水性を示す特性を持つ。この性質を利用し、当研究室では温度応答性クロマトグラフィーを開発した。このシステムは、一般的な溶媒組成を変える方法とは異なり、温度変化により充填剤表面の性質を変えることで溶出制御を行う。また、タンパクの生理活性に影響を与える低 pH 溶媒や高塩濃度溶媒を用いる必要性がないため、温和な条件で分離を行うことが可能である。本研究では、HPLC と比較し、汎用性が高くコストもかからない固相抽出カラムを作製し、温度変化を利用した新規タンパク精製システムの開発を目指した。ゲル修飾法により、シリカゲルビーズ (粒径: 40–63  $\mu\text{m}$ , 細孔径: 300  $\text{\AA}$ ) 表面に NIPAAm モノマー、疎水性モノマーとして butyl methacrylate (BMA), 陰イオン性モノマーとして acrylic acid または 2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid (ATBS), 並びに架橋剤として *N,N'*-methylenebisacrylamide (BIS) を導入した温度応答性ハイドロゲル (架橋構造) 表面を有するシリカゲルビーズ担体を作製し、プラスチック製カラムに充填したもの (100 mg) を固相抽出カラムとして実験に使用した。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。これらの結果は Analytical Science に掲載された。シリカゲルビーズ表面への温度応答性高分子の修飾が、熱質量分析 (Thermo Gravimetry; TG) により確認された。次に、モデルタンパクを用い、作製した温度応答性固

相抽出カラムを評価した。カラム温度が高いときの方が静電的相互作用が強く働くことが明らかになり、温度によって充填剤表面の電荷密度を制御することで、タンパクの溶出挙動が制御可能であることが示唆された。共重合させるモノマー種に加えて、固定相表面の高分子鎖長、末端置換基による影響を比較、評価した。可逆的付加-開裂連鎖移動(RAFT)重合により2種類の鎖長のPNIPAmを重合し、それらの末端基を疎水性ドデシル基、又は親水性マレイミド基に置換した。これらのポリマーをシリカビーズ表面に固定し、鎖長が長いポリマー、短いポリマー、長短ポリマーの混合体、それらの末端基がドデシル基、マレイミド基と合計6種類のPNIPAm修飾シリカビーズを作製した。HPLCシステムを用い5種類のステロイドを分析し、溶出挙動により比較評価した。

高分子鎖長、末端置換基によりステロイドの溶出挙動は、異なった温度応答を示した。鎖長の長いポリマーでは、鎖長の短いポリマーと比較して温度変化による保持時間が大きく変化し、温度による親水/疎水変化が大きくなる事が示された。また、末端基を置換することで固定相最表面の親水/疎水変化が示された。これらの結果は、イギリス王立化学会の RSC Advances に掲載された。

## 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 PNIPAAm は、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 を自由に変化させることができる。本研究では、PNIPAAm と蛍光モノマーを共重合させたポリマーの末端に膜融合性脂質である L- $\alpha$ -Phosphatidylethanolamine, Dioleoyl (DOPE) を結合させた温度応答性蛍光ポリマープローブを創製し、細胞取り込みの温度依存性、DOPE の効果を蛍光顕微鏡、フローサイトメトリーで評価した。温度応答性蛍光ポリマープローブは、DOPE の結合に関係なく LCST 以下では細胞取り込みされずに、LCST 以上での細胞取り込みが確認された。DOPE を結合させることで、細胞膜との親和性が高くなり細胞への取り込み速度が向上することが確認された。これらの結果は、アメリカ化学会の Biomacromolecules に掲載された。

がん細胞周辺は正常細胞周辺 (pH 7.4 前後) と比べて低 pH (pH 6.8 前後) であることが知られている。がん細胞特有の微小環境 (低 pH) をとらえる事ができれば、がん細胞選択的なイメージングにつながると考えられる。そこで、本研究は、このわずかな pH の違いに応答して、細胞取り込みを変化させる pH 応答性蛍光ポリマープローブの開発を行った。NIPAAm, (*N,N*-dimethylacrylamide)(DMAAm), そして pH 応答性の sulfadimethazine (SMZ) を共重合することで、pH によって相転移 (親水性/疎水性) 温度が変化するポリマーを合成した。このポリマーに蛍光色素をラベル化することで pH 応答性蛍光ポリマープローブとした。合成した pH 応答性蛍光ポリマープローブを用いて、培養する培地 pH によるヒト子宮頸癌由来 (HeLa) 細胞への取り込み能の違いについて評価した。pH 7.4 では、細胞取り込みは見られず、pH 6.8 では取り込みが見られた。SMZ は pH 7.4 では解離型でマイナス電荷を持つため、マイナス電荷を持つ細胞膜との相互作用が小さいために取り込まれなかったと考えられる。それに対して、pH 6.8 では非解離型であるため、細胞膜との疎水性相互作用が増大したために、細胞への取り込みが促進したと考えられる。これらの結果から、開発した pH 応答性蛍光ポリマープローブは、低 pH 条件のがん細胞イメージングへの応用が期待される。これらの結果、Elsevier の Sensors and Actuators

B: Chemical に掲載された。

### Ⅲ. 新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) に関する研究

近年、薬物の治療効果の向上や副作用の軽減を目的とした DDS (Drug Delivery System) 薬物送達システムが創薬現場で注目されている。なかでもリポソームは薬物のターゲティングに広く用いられ、温度・pH などさまざまな環境変化に応答する機能性キャリアとして開発されてきた。また、遺伝子製剤としての開発が期待されている siRNA などの機能性 RNA は、細胞内移行が難しく、体内では不安定であるため、標的臓器・標的組織中の個々の標的細胞へ効率的に送達させる DDS が十分でないことが大きな課題となっている。siRNA のような核酸は生体内で分解されやすく、医薬品として実用化するには安定性の付与が必要である。本研究では温度応答性ポリマーPNIPAAmの共重合ポリマーを表面に修飾した機能性リポソームを作製し、低温ではPEG修飾リポソーム同様に体内で安定性を持ち、LCST 以上では表面が疎水性化して細胞との親和性が向上するナノ粒子の開発、ナノキャリアに細胞親和性の高い脂質を多く組み込ませることによりさらなる取り込み効率の向上を目指した。本研究で作製したキャリアは温度応答性ポリマーの LCST を境に凝集がみられた。内封物であるカルボキシフルオロセイン(CF)の放出率を蛍光高度計で測定したところ、LCST 以上における放出は 30 分で 80%という高効率であった。また、固定水和層厚み(Fixed Aqueous layer thickness, FALT)は低温では PEG 修飾リポソームと同等な FALT を持っていたのに対し、LCST より高温では大きく減少した。細胞取り込みは LCST 以上においては細胞質内に CF がすばやく広がり、効率的な取り込みがみられた。これらの結果から、この温度応答性リポソームは低温において PEG リポソームと同様に安定しており、高温では水和層が減少し、効率のいい放出を行うことが分かった。細胞取り込みにおいても短時間で細胞質に取り込まれることがわかり、優良なトランスフェクション試薬になりうることを示唆された。トランスフェクションでは siRNA の細胞内への高効率の導入が観察された。遺伝子抑制能は lipofectamine®RNAimax と比較して同等以上の siRNA 導入効率を示しており、キャリア自身による毒性がほとんど見られなかったことから、本研究で作製したリポソームは標的化治療のためのデバイスとして有望であると考えられる。以上の研究により特許申請を行った(特願 2015-117429, 2015 年 6 月 10 日)。

### Ⅳ. 溶出試験と皮膚透過試験によるテープ製剤の溶出性の違いおよびリポソームを用いた抗酸化機能性評価

近年、2025 年問題へ向け、厚生労働省は後発医薬品調剤体制加算の見直しや一般名処方の推進により、後発品の普及による医療費抑制の動きが活発化している。その一方で、同一主成分を含む医薬品であっても、その製剤設計が企業によって違う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、経皮吸収製剤の評価法自体は現在の日本薬局方では定められていないのが現状である。そこで、本研究では、後発品の生物学的同等性を *in vitro* で評価する溶出試験を実施し、医薬品の商品間、特に先発品と後発品の違いについて比較した。また、皮膚透過試験も合わせて行い、溶出試験の結果と比較検討することで、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。6 種類のツロブテロールテープの溶出試験と Franz 拡散セルを用いた試験を行った結果、先発品と後発品の薬物放出速度に差が認められた。後発品は皮膚の角質層によって薬物の放出が制御されているが、先発品は製剤自身が高い薬物放出制御能を有していることが確認された。また、2 つの試験による結果において関連性が認められ、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。

また、健康寿命の延伸を目的とした「スマート・ライフ・プロジェクト」が推進され、2015 年 4 月から食品の機能

性表示制度が始まり、サプリメントや機能性食品に対して今まで以上に科学的根拠に基づいた機能評価が必要となっている。我々はサプリメントに含まれる抗酸化物質の抗酸化能評価法として均一系溶媒系での測定と比べより生体に近い系であるリン脂質 L- $\alpha$ -Phosphatidylcholine dioleoyl (DOPC) と過酸化脂質に高い選択性を有する Diphenyl-1-pyrenylphosphine (DPPP) を用いたリポソームを作製し、食品の抗酸化評価法の最適化を試みた。さらに、現在評価法として汎用されている ORAC 法と比較した。ORAC 法とリポソーム膜酸化法どちらも、ビタミン E 類よりカテキン類 (EGCG, ECG) の方が高い抗酸化能を示した。また、 $\alpha$ -Toc と  $\delta$ -Toc,  $\alpha$ -T<sub>3</sub> と  $\delta$ -T<sub>3</sub> を併用することで相加以上の効果が示唆されたがカテキン類との併用では、ORAC 法とリポソーム膜酸化法では、異なる結果を示した。抗酸化能を様々な方法で評価することは抗酸化物質の効能の科学的根拠をより裏付けるために重要である。本研究のリポソーム膜酸化法は生体環境に近い系であり、抗酸化物質の機能評価法としての有用性が期待される。

## 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薬科学英語演習 B、薬学英語演習 B、薬学実習ⅢE の物理薬剤・製剤実習、物理系アドバンス実習、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、物理化学 1、分析化学、C1(3) 物質の状態、C16(2) 剤形をつくる、生命倫理、薬科学概論、早期体験学習 (薬科学科)、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。また、製剤などの専門的な知識が必要な場合は、非常勤講師として外部の専門家に講義を依頼した。

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、大学院博士課程 3 年 1 名、社会人博士課程 2 年 2 名、大学院修士課程 2 年 4 名、1 年 6 名、卒論生は薬学科 6 年生 7 名、5 年生 7 名、薬科学科 4 年生 6 名であった。

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や東京大学とのディスカッションを行った。卒論の外部連携先として医学部形成外科の貴志和生教授の研究室に卒論学生 1 名が配属された。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

本年度の研究活動は順調であり、原著論文 10 報を国際的な学術誌に報告した。科学研究費などの外部資金獲得も基盤 B をはじめ複数あり、研究成果は国内外の学会で積極的に発表した。遺伝子導入技術に関する特許出願を行った。

6 月にスイスのジュネーブで開催された 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques に金澤教授、蛭田助教、前期博士課程 2 年の内田、大久保院生が参加し、計 4 件を発表した。9 月に幕張メッセで開催された。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, 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 52 件であった。また, 5 月には前期博士課程 1 年の小出さやかさんが第 75 回分析化学討論会にて若手講演ポスター賞, 6 月には前期博士課程 1 年の秋丸倫子さんが第 22 回クロマトグラフィーシンポジウムにて若手ポスター賞, 蛭田助教が 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques にて HPLC2015 Best Poster Award, 8 月には学部 5 年の横澤みづきさんが第 40 回製剤・創剤セミナーにて優秀ポスター賞, BMAS2015 にて学部 5 年芳川満輝さんが星野・優秀ポスター賞, 蛭田助教が星野賞・研究奨励賞, 第 13 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラムにて蛭田助教が若手研究奨励賞, 9 月には前期博士課程 1 年の秋丸倫子さんが RSC International Conference 2015 にて Poster Presentation Award, 前期博士課程 2 年の内田亮さんが日本分析化学会第 64 年会にて若手優秀ポスター賞, 3 月には学部 5 年生の芳川満輝さんが日本薬学会 136 年会にて優秀発表賞(ポスター発表の部)を受賞した。タイで開催された The 6th International Conference on Natural Products for Health and Beauty (NATPRO6)において金澤教授が Honorary presentation award を受賞した。

博士課程 3 年生の王堅さんの遺伝子導入の研究が日経産業新聞に掲載された。Analytical Science 誌に掲載された論文(2015 年 9 月発行)が Hot Article に選ばれた。

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. Thermoresponsive Hydrophobic Copolymer Brushes Modified Porous Monolithic Silica for High-Resolution Bioseparation. Nagase K, Kobayashi J, Kikuchi A, Akiyama Y, Kanazawa H, Okano T. RSC Advances, 5, 66155-66167 (2015).
2. Effects of Terminal Group and Chain Length on Temperature-Responsive Chromatography Utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide) Synthesized via RAFT Polymerization. Hiruta Y, Nagumo Y, Miki A, Okano T, Kanazawa H. RSC Advances, 5, 73217-73224 (2015).
3. Temperature-responsive Solid-phase Extraction Column for Biological Sample Pretreatment. Akimaru M, Okubo K, Hiruta Y, Kanazawa H. Anal. Sci., 31(9), 881-886 (2015)
4. Design of Environmentally Responsive Fluorescent Polymer Probes for Cellular Imaging. Yamada A, Hiruta Y, Wang J, Ayano E, Kanazawa H. Biomacromolecules, 16, 2356-2362 (2015).
5. The effects of anionic electrolytes and human serum albumin on the LCST of poly(*N*-isopropylacrylamide)-based temperature-responsive copolymers. Hiruta Y, Nagumo Y, Suzuki Y, Funatsu T, Ishikawa Y, Kanazawa H. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 132, 299-304 (2015).
6. Measurement of the dynamic behavior of thin poly(*N*-isopropylacrylamide) hydrogels and their phase transition temperatures measured using reflectometric interference spectroscopy. Okada F, Akiyama Y, Kobayashi J, Ninomiya H, Kanazawa H, Yamato M, Okano T. J. Nanopart. Res., 17, 148 (2015).
7. The mechanism of melanocytes-specific cytotoxicity induced by phenol compound having a pro-oxidant effect, relating to the appearance of leukoderma. Nagata T, Ito S, Itoga K, Kanazawa H, Masaki H. Biomed.

Res. Int., Article ID 479798, 12 pages (2015).

8. Simultaneous Analysis of Oral Antidiabetic Drug by LC-MS/MS. Kai S, Ishikawa K, Ito H, Ogawa T, Yamashita H, Nagata Y, Kanazawa H. Chromatography, 36, 19-24 (2015).
9. pH/temperature-responsive fluorescence polymer probe with pH-controlled cellular uptake. Hiruta Y, Funatsu T, Matsuura M, Wang J, Ayano E, Kanazawa H. Sensors and Actuators B, 207, 724-731 (2015).

## 原著論文（邦文）

1. 降圧配合錠の製剤学的性質が成分溶出性に与える影響. 永田佳子, 阿南ゆりえ, 金澤秀子. 分析化学 (BUNSEKI KAGAKU), 64(11), 835-844 (2015).

## 国際学会発表

1. Effects of polymer chain length and terminal functional group on temperature-responsive chromatography utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide). Yuki Hiruta, Yuhei Nagumo, Hideko Kanazawa. 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Switzerland, Poster Number:PSB-COL-30, 2015.06.21-25.
2. Effect of a Polymer Containing a Molecular-recognition Site on the Separation Selectivity in Temperature-responsive Chromatography. Hideko Kanazawa, Yuki Hiruta, Eri Ayano. 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Switzerland, Poster Number:PSB-COL-35, 2015.06.21-25.
3. Development of a novel solid phase extraction column for purification of proteins by only changing temperature. Kohei Okubo, Michiko Akimaru, Yuki Hiruta, Hideko Kanazawa. 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Switzerland, Poster Number:PSB-COL-46, 2015.06.21-25.
4. Development of on-line pre-treatment method utilizing temperature-responsive chromatography. Ryo Uchida, Toshiyasu Mikuma, Yuki Hiruta, Hideko Kanazawa. 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Switzerland, Poster Number:PSB-COL-47, 2015.06.21-25.
5. DNA Aptamer Crosslinked Thermo-responsive Gel for Novel Affinity Chromatography System. Erika Hasuike, Aya Mizutani, Akimoto, Reiko Kuroda, Yuki Hiruta, Hideko Kanazawa, Ryo Yoshida. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Presentation No.A02, 2015.09.03-09.04
6. Cellular Uptake Control of Thermo-Responsive Polymer Modified Liposome. Ryo Nemoto, Jian Wang, Yuki Hiruta, Yoshie Maitani, Hideko Kanazawa. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Presentation No.A10, 2015.09.03-09.04
7. Development of temperature-responsive solid-phase extraction column for biological sample pretreatment. Michiko Akimaru, Kohei Okubo, Yuki Hiruta, Hideko Kanazawa. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Presentation No.B17, 2015.09.03-09.04
8. Effects of Terminal Group and Chain Length on Temperature-Responsive Chromatography Utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide) Via RAFT Polymerization. Yuhei Nagumo, Yuki Hiruta, Hideko Kanazawa. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Presentation No.B31, 2015.09.03-09.04

9. Development of Thermoresponsive Hibrid Nanoparticles Using Silica-block-copolymer. Sayaka Koide, Jian Wang, Yuki Hiruta, Hideko Kanazawa. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Presentation No.C09, 2015.09.03-09.04
10. Development of a novel solid phase extraction column for purification of the protein utilizing temperature-responsive polymer. Kohei Okubo, Michiko Akimaru, Yuki Hiruta, Hideko Kanazawa. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Presentation No.D28, 2015.09.03-09.04
11. Utility of online pretreatment method utilizing temperature-responsive chromatography. Ryo Uchida, Toshiyasu Mikuma, Yuki Hiruta, Hideko Kanazawa. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Presentation No.D30, 2015.09.03-09.04
12. Development of temperature-responsive chromatography using Hydroxyproline derivative polymer. Yuki Hiruta, Ryo Adachi, Hideko Kanazawa. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, Presentation No.D31, 2015.09.03-09.04
13. Characterization about thermosensitive liposome and make an effective cellular uptake. Wang J, Nemoto R, Ayano E, Hiruta Y, Maitani Y, Kanazawa H. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015.12.15-12.20
14. Development of fluorescence probe for cellular imaging utilizing a temperature-responsive polymer. Yamada A, Wang J, Hiruta Y, Kanazawa H. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015.12.15-12.20
15. Preparation and characterization of thermo-responsive polymer modified liposomes aimed at application to anticancer agent delivery. Nemoto R, Wang J, Hiruta Y, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015.12.15-12.20
16. Characterization about thermosensitive liposome and make an effective cellular uptake. Hiruta Y, Koide S, Wang J, Kanazawa H. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015.12.15-12.20
17. pH- and temperature-responsive organic-inorganic hybrid polymer nanoparticles with controlled cellular uptake. Wang J, Nemoto R, Ayano E, Hiruta Y, Maitani Y, Kanazawa H. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015.12.15-12.20
18. Effects of terminal group and chain length on temperature-responsive chromatography utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide) via RAFT polymerization. Nagumo Y, Hiruta Y, Kanazawa H. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015.12.15-12.20
19. Development of temperature-responsive solid-phase extraction column for biological sample pretreatment. Akimaru M, Okubo K, Hiruta Y, Kanazawa H. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015.12.15-12.20
20. Evaluation of antioxidative activities of polyphenols and simultaneous determination by ultra-fast HPLC. Kanazawa H, Nagata Y. The 6th International Conference on Natural Products for Health and Beauty (NATPRO6), Thailand, P188, 2016.1.21~1.23

## 国内学会発表

1. 複合型サプリメントの抗酸化機能評価法の探索および成分複合効果. 浜崎真衣, 平出園絵, 永田佳子, 金澤秀子. 第 75 回分析化学討論会 山梨 2015.05.23~05.24
2. シリカブロックコポリマーを用いた温度応答型ハイブリッド蛍光ナノ粒子の開発. 小出さやか, 王 堅, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 第 75 回分析化学討論会 山梨 2015.05.23~05.24
3. ヒドロキシプロリン誘導体高分子を用いた温度応答性クロマトグラフィーの開発. 安達 亮, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 第 75 回分析化学討論会 山梨 2015.05.23~05.24
4. 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22回クロマトグラフィーシンポジウム 東大阪 演題番号 P-13, 2015.05.28~05.30
5. RAFT 重合による Poly(*N*-isopropylacrylamide)を用いた温度応答性クロマトグラフィーにおける高分子鎖長および末端置換基効果. 南雲悠平, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 第 22 回クロマトグラフィーシンポジウム 東大阪 演題番号 P-14, 2015.05.28~05.30
6. 機能性リポソームを用いた高効率な遺伝子製剤デリバリーシステムの開発. 王 堅, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 第 31 回日本 DDS 学会学術集会 東京 要旨集 p150, 2015.07.02~07.03
7. 抗がん剤デリバリーへの応用を目指した機能性リポソーム. 根本 遼, 王 堅, 綾野絵理, 蛭田勇樹, 米谷芳枝, 金澤秀子. 第 31 回日本 DDS 学会学術集会 東京 要旨集 p194, 2015.07.02~07.03
8. 温度応答性高分子を用いた機能性リポソームの細胞取り込み制御. 根本 遼, 王 堅, 蛭田勇樹, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 第 40 回製剤・創剤セミナー 淡路島 要旨集 p61, 2015.08.20~08.21
9. 溶出試験と皮膚透過試験を用いたツロブテロール製剤の放出性の比較と 3DX 線による画像解析. 横澤みづき, 江見早紀, 永田佳子, 金澤秀子. 第 40 回製剤・創剤セミナー 淡路島 要旨集 p60, 2015.08.20~08.21
10. 病態細胞の可視化を目指した温度・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, 小出さやか, 金澤秀子. 第 13 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム 2015 長崎 演題番号 A5-1, 2015.08.20~08.21
11. 精密重合された Poly(*N*-isopropylacrylamide)を用いた温度応答性クロマトグラフィーの開発. 蛭田勇樹, 南雲悠平, 金澤秀子. 第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 長崎 演題番号 H-14, 2015.08.20~8.22
12. 複合型サプリメント成分の超高速 LC 迅速分析および成分組成と抗酸化活性との相関. 永田佳子, 浜崎真衣, 奥住彩香, 金澤秀子. 第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 長崎 演題番号 P-9, 2015.08.20~8.22
13. 河川水中溶存医薬品の検出を目指した温度応答性高分子導入カラムでの HPLC 分析. 加治屋瑞貴, 蛭田勇樹, 永田佳子, 金澤秀子. 第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 長崎 演題番号 PS-22, 2015.08.20~8.22
14. 温度応答性高分子導入カラムを用いた HPLC による向精神薬の一斉分析. 芳川満輝, 内田 亮, 黒木 巽, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 永田佳子, 金澤秀子. 第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 長崎 演題番号 PS-23, 2015.08.20~8.22
15. 細胞分離への応用を目指した温度応答性ゲルによる DNA アプタマーの立体構造制御. 蓮池英里香, 秋元 文, 黒田玲子, 蛭田勇樹, 金澤秀子, 吉田 亮. 第 37 回日本バイオマテリアル学会大会 京都 演題番号 2P-075, 2015.11.9~11.10

16. 温度応答性クロマトグラフィーによるポリフェノール配糖体の分離. 大島麻理子, 永田佳子, 金澤秀子. 第 26 回クロマトグラフィー科学会議 福岡 演題番号 PS-16, 2015.11.11~11.13
17. プロリン誘導体高分子を用いた温度応答性クロマトグラフィーによるキラル分離の検討. 安達 亮, 内田 亮, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 第 26 回クロマトグラフィー科学会議 福岡 演題番号 PS-22, 2015.11.11~11.13
18. 温度応答性固相抽出カラムのタンパク精製への検討. 大久保廣平, 秋丸倫子, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 第 26 回クロマトグラフィー科学会議 福岡 演題番号 O-18, 2015.11.11~11.13
19. ビタミン E と複合型サプリメント成分の併用効果. 永田佳子, 浜崎真衣, 奥住彩香, 金澤秀子. 第 27 回ビタミン E 研究会 香川 2016.1.8~1.9
20. 温度応答性高分子を用いた siRNA デリバリーナノキャリアの開発. 長谷川桃子, 王堅, 根本遼, 綾野絵理, 米谷芳枝, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
21. 温度応答性クロマトグラフィーによるポリフェノール配糖体の分析. 大島麻理子, 伊藤佳子, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
22. *In vivo* での VEGF 徐放による心筋シートへの血管網構築促進の検討. 南雲悠平, 長瀬健一, Chung Hey Jin, Kim Hee, Jung, Kyung Heiwon, Kim Min, 関根秀一, 清水達也, 金澤秀子, 岡野光夫, Lee Seung Jin, 大和雅之. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
23. 温度に選択的細胞取り込みを志向した機能性リポソームの開発. 根本遼, 王堅, 蛭田勇樹, 菱田真史, 綾野絵理, 米谷芳江, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
24. LAT1 標的性 Phenylalanine 導入ポリマーの合成と評価. 吉岡仁美, 山田有紗, 西村友宏, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
25. タンパク精製のための温度応答性固相抽出カラムの開発. 大阿久絢加, 大久保廣平, 秋丸倫子, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
26. 温度応答性高分子および DNA アプタマーを用いた新規アフィニティー担体の開発. 秋丸倫子, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
27. 向精神薬の分析を目指した温度応答性クロマトグラフィー. 芳川満輝, 黒木巽, 内田亮, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 永田佳子, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
28. 温度応答性クロマトグラフィーによる河川水中溶存医薬品の検出. 加治屋瑞貴, 内田亮, 蛭田勇樹, 永田佳子, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
29. 温度応答性ポリマーナノ粒子の開発と温度応答性細胞取り込みの評価. 蛭田勇樹, 小出さやか, 根本遼, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
30. 分離担体への応用を目指した温度応答性ハイドロゲルによる DNA アプタマーの立体制御. 蓮池英里香, 秋元文, 黒田玲子, 蛭田勇樹, 金澤秀子, 吉田亮. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
31. プロリン誘導体ポリマーを用いた温度応答性クロマトグラフィーによるキラル分離の検討. 安達亮, 内田亮, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29
32. 固形がん選択的ターゲティングを目指した pH 応答性高分子ミセルの創製. 永田勇貴, 山田有紗, 根本遼, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 日本薬学会第136年会 横浜 2016.03.27~03.29



## 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)]

2014 年度までは 75 分講義 12 回であったが、今年度より 90 分講義 10 回に変更した。薬学部では今年度より、1 単位は 90 分講義 8 回としているが、従来と同じ講義時間を確保した。内容の変更は行っておらず、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、有意性とその重要性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。昨年度までは6回450分で行っていたが、アドバンストな内容を一部削除することで、本年度は4回360分に短縮した。

### 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。昨年度までは6回450分で行っていたが、C5(1)との重複部分を削除することで、本年度は4回360分に短縮した。

### 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。昨年度までは6回450分で行っていたが、結晶場理論の一部を削除することで、本年度は4回360分に短縮した。

### 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)]

2014年度までは75分講義12回であったが、今年度より90分講義10回に変更した。薬学部では今年度より、1単位は90分講義8回としているが、従来と同じ講義時間を確保した。内容の変更は行っておらず、(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、オートコイド、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)]

2014 年度までは 75 分講義 6 回であったが、今年度より 90 分講義 4 回に変更した。薬学部では今年度より、1 単位は 90 分講義 8 回としており、0.5 単位分である。講義時間の短縮に伴い、モデル・コアカリキュラムにはないアドバンストの項目を簡素化した。「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)]

2014 年度までは 75 分講義 6 回であったが、今年度より 90 分講義 4 回に変更した。薬学部では今年度より、1 単位は 90 分講義 8 回としており、0.5 単位分である。講義時間の短縮に伴い、内容を多少簡素化したが、モデル・コアカリキュラムに含まれない講義内容であるので問題ない。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、レボフロキサシン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

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核オーバーハウザー効果、新モッシャー法による立体構造解析、生体分子解析への応用、質量分析については生体分子解析への応用などを解説した。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 線結晶構造解析や表面プラズモン共鳴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。75 分 6 回講義から 90 分 4 回講義に変更したが、主に X 線結晶構造解析を簡略化して対応した。

#### 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、フラレー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。また、他の発表者に質問することを義務づけている。

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

#### 化学系薬学特論 II [春学期(2 単位)、担当 大江 有機薬化学講座 須貝 庄司 天然医薬資源学講座 木内]

薬学専攻博士課程向けの有機化学系 3 講座による統合型講義の中で、医薬品化学講座は薬物代謝反応を有機化学的に解説する講義を行った。その後、薬物動態を考慮したドラッグデザインについて実例を交えて講義した。講義後、毎回小テストを行った。実際に創薬の現場で直面する具体的な問題を試験の題材とした。

#### 創薬・有機化学特論 I [春学期(2 単位)、担当 増野 大江 有機薬化学講座 須貝 庄司 天然医薬資源学講座 木内 羽田]

薬科学専攻修士課程向けの有機化学系 3 講座による統合型講義の中で、医薬品化学講座は酸化還元と活性酸素の化学を基礎として抗酸化剤のデザインまで有機化学的立場からの講義と、抗 HIV 薬の作用機序に基づいたデザインと構造活性相関および薬物動態を考慮したドラッグデザインの講義を行った。講義後、毎回小テストを行った。試験内容は講義内容の応用問題とした。

#### 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レーンの医薬品への応用研究、新規抗酸化活性化合物の創製、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、Keap1-Nrf2 相互作用阻害剤の開発の 5 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 薬を目指した多標的型フラーレン誘導体

C 型肝炎ウイルス (HCV) に感染し慢性肝炎に移行すると、宿主の酸化ストレス増大により、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。当講座では新規抗 HCV 薬リードとして、HCV RNA ポリメラーゼ (NS5B) 阻害活性を有するプロリン型フラーレン誘導体 (2,5-dicarboxypyrrolidino[60] fullerene) を見出し、そのメチン部位に様々な置換基を導入した誘導体でも強い NS5B 阻害活性を示すことを明らかにしてきた。これらの誘導体が高い酸化ストレス抑制効果を示せば多標的型 C 型肝炎関連疾患治療薬として有用であると考えられる。そこで本年度は、これらのプロリン型フラーレン誘導体について、酸化ストレス抑制効果の 1 つの指標としてヒドロキシルラジカル消去活性を評価した。フラーレン誘導体、硫酸鉄(II)、DMPO を含む反応液に過酸化水素溶液を加えて混和し、1 分後に ESR を測定した。得られたスペクトルのコントロールにおける DMPO-OH アダクトのシグナルと被検化合物添加群における DMPO-OH アダクトのシグナルの強度比からヒドロキシルラジカル消去活性を評価した。その結果、全ての誘導体にヒドロキシルラジカル消去活性があることが示され、特に水溶性置換基を有している誘導体に高い活性が認められた。以上のように、プロリン型誘導体は、NS5B 阻害活性と抗酸化活性を併せ持つ多標的型慢性 C 型肝炎治療薬リードとして有望である。

### 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

当講座では、種々のフラーレン誘導体が HIV 逆転写酵素阻害活性を有することを明らかにしてきた。一方、ある種のフラーレン誘導体には、HIV プロテアーゼ阻害活性があることが報告されている。このように、フラーレンコアは両酵素に対し高い親和性を持つことが示されているので、両酵素を同時に阻害する多標的型医薬品を創製できる可能性がある。HIV の増殖に関わるこの 2 つの重要な酵素を同時に阻害することができれば、画期的な抗ウイルス薬の創製に繋がるものと考えられる。HIV に対する ART 療法が AIDS に対する標準治療であることでも明らかなように、HIV に対して複数のターゲットを同時に阻害する多標的型医薬品の創製は高い治療効果が期待できる。本年度、これまで当講座において創製され HIV 逆転写酵素阻害活性のみ測定されてきたフラーレン誘導体の HIV プロテアーゼ阻害活性を調べたところ、いずれの誘導体にもプロテアーゼ阻害活性があることが明らかになった。しかし、逆転写酵素とプロテアーゼに対する阻害活性を IC<sub>50</sub> 値で比較すると、100 倍ほど逆転写酵素阻害活性の方が強く、両酵素を同時に阻害する多標的型医薬品を目指すためにはプロテアーゼ阻害活性をさらに強くする必要がある。

### 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。当講座では、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蛍光団を結合した蛍光標識化フラーレン誘導体を合成している。昨年度までにフルオレセインを結合した誘導体をいくつか合成したが、細胞内への移行は確認されたものの、細胞増殖抑制活性は消失した。これは、結合したフルオレセインが原因と考え、本年度は蛍光団を変更し、ベンゾフラザンやテトラメチルローダミンを結合したピロリジニウム型フラーレンを合成し、その細胞内取り込みおよびがん細胞増殖抑制効果を評価した。その結果、ベンゾフラザン標識体は細胞内で蛍光は検出されたがその強度は弱いものだった。そのため細胞増殖抑制効果も示さなかった。一方、テトラメチルローダミン標識体は、強い細胞内蛍光と強い細胞増殖抑制を示した。しかし、テトラメチルローダミンだけでも細胞増殖抑制効果があることが明らかになり、ピロリジニウム型フラーレンのがん細胞増殖抑制機構を調べるツールとしては不適切であることが示された。以上のように、蛍光標識化フラーレン誘導体は、その物性や生理活性が非標識体と大きく乖離してしまうため、がん細胞増殖抑制機構解明には別のアプローチが必要と

考えられた。

#### 1-4. フラーレン誘導体の薬物代謝

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、フルーレン誘導体の薬物代謝はほとんど研究されていない。当講座では前年度までにプロリン型誘導体の代謝研究を行ってきたが、本年度はカチオン型誘導体の薬物代謝を検討した。カチオン型誘導体は、がん細胞増殖抑制効果、抗菌効果、HIV 逆転写酵素阻害活性など多岐にわたる生理活性を持つ重要な誘導体群である。3 つのカチオン型誘導体を合成しシクロム 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 (Fe(III)TDFPP-mCPBA 系) により、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。これらのエポキシ体は肝ミクロソーム系では検出されなかったが、エステルを持つ誘導体に関してはエステルの加水分解生成物が検出され、フルーレン誘導体もエステラーゼの基質になり得ることが示された。

## 2. 新規抗酸化活性化合物の創製

活性酸素種・フリーラジカルは生体必須成分であり、同時に種々の疾病の原因もしくは増悪物質でもある。その生成と消去のバランスが失われると生体成分の傷害を引き起こす。多様な疾病の原因や増悪因子とされる活性酸素種を消去する抗酸化剤は、疾病の治療に用いる医薬品として、また疾病予防のセルフメディケーションに関わるサプリメントとしても注目されている。本研究では抗酸化活性物質として既存薬エダラボンや尿酸などを基盤としてデザインした類縁体を合成し、基化合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ている。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、 $\text{H}_2\text{O}_2$  により惹起される酸化ストレスに対する細胞保護効果、細胞毒性等を評価した。さらにエダラボンが ALS 治療薬として認可されたことも踏まえ、新たに神経変性疾患治療薬としての活性評価系を立ち上げた。

#### 2-1. 尿酸の構造を単純化した置換インドリノン誘導体の合成と抗酸化活性

尿酸は、 $\text{HO}\cdot$ 、 $\text{LOO}\cdot$ 、 $^1\text{O}_2$ 、 $\text{ONOO}^-$  消去作用を持つ内因性抗酸化剤である。パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症患者の血清尿酸値は健常者より有意に低いとの疫学的報告もある。しかし尿酸は血清に難溶なため、痛風の原因物質ともなる。当講座では高度に官能基化した尿酸の構造から活性発現に不要な原子を削除して抗酸化医薬品のリード化合物を創製することを目指し、5-ヒドロキシインドリノン類が尿酸を上回る活性を有することを明らかとしている。この過程でフェノールを持たないメトキシピリジン体 (5-methoxy-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one) に有意なラジカル消去活性を見出した。このものの DPPH ラジカル消去における二次反応速度定数  $k$  ( $\text{s}^{-1}\cdot\text{mM}^{-1}$ ) は尿酸の約 2/3 と弱いものの、尿酸と同様に1分子で2分子の DPPH を消去したことから、5-ヒドロキシインドリノン類のヒドロキシル基も活性発現には必須でないと示された。この知見を基に新たに合成したフェノールを持たない一連の尿酸アナログの一部は尿酸と同等以上のラジカル消去活性を示した。またこれらの細胞保護効果は脳保護薬エダラボンとほぼ同等であった。これらのラジカル消去活性は低いものの、高脂溶性であるため細胞膜を透過性しやすく、高い細胞保護効果を示したと考えられる。フェノールを持たない尿酸アナログは新規抗酸化医薬品のリード化合物として有用と期待できる。

#### 2-2. 抗酸化活性を有する 2-インドリノン誘導体の A $\beta$ 誘発細胞死保護効果

認知機能低下を主訴とするアルツハイマー病(AD)は、アミロイド $\beta$  (A $\beta$ )の凝集と蓄積、さらに凝集 A $\beta$ 誘発の活性酸素種(ROS)による神経細胞死が病因の一つと考えられる。そのため A $\beta$ 脱凝集活性と A $\beta$ 誘発細胞死保

保護効果を有する抗酸化化合物は AD 治療薬となり得ると考えた。当講座でデザイン・合成した抗酸化化合物の A $\beta$ 脱凝集活性を評価したところ 2-インダノン誘導体が高い活性を示したことから、一連の 2-インダノン誘導体の A $\beta$ 誘発細胞死に対する保護効果、細胞内 ROS 産生に対する抑制効果を評価した。

化合物(0~50  $\mu$ M)存在下のヒト神経芽細胞腫由来細胞(SH-SY5Y)に凝集 A $\beta$  (10  $\mu$ M)を添加し、24 時間後の細胞生存率を MTT 法により算出することで、化合物の A $\beta$ 誘発細胞死保護効果を化合物無添加群と比較した。また、化合物(0~50  $\mu$ M)存在下の SH-SY5Y 細胞に凝集 A $\beta$ (20  $\mu$ M)を添加し、一定時間後に ROS 感受性の蛍光色素である DCFH-DA(2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate)を添加し蛍光強度を測定して細胞内 ROS 量を評価した。

その結果 1 位にピリジン置換基を有する 2-インダノン誘導体は A $\beta$ 誘発細胞死保護効果を示した。また、A $\beta$ 誘発の細胞内 ROS 量は、これらの誘導体の添加により減少する傾向を示した。これは 2-インダノン誘導体の有する A $\beta$ 脱凝集活性もしくはラジカル消去能により細胞内における A $\beta$ 誘発 ROS 産生が抑制されたことを示唆しており、その結果として細胞保護効果を示したと考えられる。特に、1 位に *o*-メチルピリジン置換基を導入したインダノン誘導体は A $\beta$ 脱凝集活性と抗酸化活性を併せ持ち、低毒性で A $\beta$ 誘発細胞死からの保護効果を示すことから、AD の予防・治療薬候補として有望である。

### 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るケースや、中には市場から撤退せざるを得ないケースさえある。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。

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うちの一つであるが、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。これまで、ネビラピンの C-4 位のメチル基が水酸化されて生成する代謝物 12-OH-ネビラピン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。これは、12-OH-ネビラピンがさらに酸化され反応性代謝物 quinone methide imine が生成し、生体高分子と結合することにより毒性や CYP 阻害を引き起こすものと考えられている。しかし、前年度までの我々の研究で、少なくとも CYP3A4 の不可逆的阻害に関してはこの経路の寄与は小さく、もう一つの代謝経路である C-2 位水酸化を初発とする代謝活性化機構が主に関与していると考えられた。そこで、本年度は、上記の C-4 位や C-2 位の酸化が進行したとしても、その後の反応性代謝物 quinone methide imine が生成しないように、ネビラピンのアミドの窒素をメチル化した 2 化合物をデザイン・合成し、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、これら 2 つの化合物はネビラピンで見られた CYP3A4 不可逆的阻害活性が完全に消失した。このことから、ネビラピンのアミドをメチル化することは代謝活性化を抑制する上で有効な誘導化法であることが示された。一方、薬効である HIV 逆転写酵素阻害活性の方は顕著に減弱したので、今後は代謝活性化の回避と逆転写酵素阻害活性の維持を両立する誘導化のためのドラッグデザインを進める必要があり、現在様々な類縁体の合成と評価が進行中である。

### 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

パミン補充療法や手術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。これらの知見を基に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、旭川医科大学と共同研究を進め、昨年度までにオキシカム化合物の側鎖置換基の構造活性相関をほぼ明らかにした。

本年度は、オキシカム構造に含まれる環状スルホンアミドを中心に骨格の変換を試み、スルホンアミドを持たない 6 員環化合物でも有意な神経細胞保護作用を示すことを明らかにした。このことはオキシカム化合物の抗パーキンソン病作用はオキシカム構造に依存しないことを示している。そこでこの新規 6 員環化合物をもとに 7 種の側鎖類縁体を合成したところ、一部はメロキシカムと同程度の高い神経細胞保護効果を示した。また側鎖の構造活性相関はオキシカム化合物と同様の傾向を示した。

オキシカム系医薬品は非選択的 COX 阻害剤であることから、当研究室のオキシカム化合物は神経細胞保護作用と抗炎症作用をダブルターゲットとする医薬品に展開可能である。一方で新規 6 員環化合物は抗炎症作用を持たない、選択的神経細胞保護作用を持つ医薬品になり得る。パーキンソン病の完治には治療法がない現在、多様な医薬品を創製する可能性を新たに見い出したと考えている。

今後はさらに活性向上を目指すと共に、中枢移行性の指標となる細胞膜透過性、代謝安定性も考慮した構造展開を行い、パーキンソン病治療薬になり得る化合物の創製を目指す。

## 5. Keap1-Nrf2 相互作用阻害剤の開発

Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) は、酸化ストレスや異物に応答して nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) 転写因子の放出制御を行うタンパク質である。通常、Keap1 は Nrf2 とのタンパク質間相互作用 (PPI) により Nrf2 の働きを抑えているが、酸化ストレス等を Keap1 が感知するとその PPI が弱まり Nrf2 が解離し、解離した Nrf2 は核へ移行して抗酸化酵素等を誘導する。Keap1-Nrf2 系は酸化ストレス等を軽減し、細胞防御の役割を持つため、製薬企業を含む多くの研究機関で新規創薬ターゲットとして創薬研究が進んでいる分野である。我々も、2013 年度より東京大学創薬機構、新潟大学医学部との共同研究で Keap1-Nrf2 PPI 阻害剤の開発を行っている。

現在、東京大学創薬機構 15 万のライブラリー化合物からスクリーニングして見出されたヒット化合物 T-730061 を基盤に構造最適化研究を行っている。T-730061 はヒドロキサム酸を部分構造に持ち、化学的あるいは生体内での安定性に懸念があった。そこで、医薬品としての実用化に向けて、安定性、活性の向上を目指した複数のヒドラジド誘導体をデザイン、合成した。市販の 4-ニトロ-1-ナフチルアミンの接触還元により 1,4-ジアミノナフタレンを得た後、2 当量の 4-エトキシベンゼンスルホニルクロリドを縮合した。次いで硝酸セリウムアンモニウムによりキノイミン型へと酸化後、アセト酢酸エチルなどの求核剤を塩基性条件下 1,4-付加させ、最後に酢酸存在下、ヒドラジンにより閉環しヒドラジド誘導体を得た。合成した化合物の中には T-730061 と同等以上の Keap1-Nrf2 結合阻害活性を示すものもあり、これらは酸化ストレスを抑制する化合物として有望である。

また、T-730061 類縁体について予想代謝物を合成し、肝ミクロソーム系を用いて検索したところ代謝物とし

て得られることが判明した。しかし、代謝物は Keap1-Nrf2 結合阻害活性を示さなかった。

## 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 2 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。

2015 年度より薬学部では 1 単位は 75 分講義 12 回を 90 分講義 10 回に変更したため、総講義時間が短縮された。しかし、薬学科、薬科学科ともに必修で講義内容が多い C6(1)A、C6(2)では同じ講義時間を確保した。他の講義では主にモデル・コアカリキュラムにないアドバンストの項目を簡素化した。

### II. 研究について

本年度も 2014 年度に続き、医薬品開発を目指したフラール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、Keap1-Nrf2 相互作用阻害剤の開発の 5 つの課題について研究を進めた。Keap1-Nrf2 相互作用阻害剤研究は 2013 年度途中に創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業の一環としてスタートした課題で、今年度は当初より大幅に拡張している。

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、さらに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。各項目の主要な成果として、フラールレン研究では様々な多標的型薬の開発、新規抗酸化活性化化合物では毒性と関連しうるフェノール性水酸基のない尿酸誘導体、代謝活性化機構の解析では代謝活性化されないネビラピン誘導体の創製、パーキンソン病治療薬の創製では従来と異なる骨格を有する活性体の創製などがあげられる。

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(新潟大学医学部、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、千葉大学大学院薬学研究院、岡山大学大学院医歯薬総合研究科)。

2012 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、Keap1-Nrf2 相互作用阻害剤研究とは別に、東京大学創薬機構の化合物ライブラリーに新規化合物の提供等を行った。

## 研究業績

### 原著論文(英文)

1. Kitagawara Y, Ohe T, Tachibana K, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T, Novel bioactivation pathway of benzbromarone mediated by cytochrome P450, Drug Metabolism & Disposition 43 1303-1306 (2015)
2. Yasuno T, Ohe T, Takahashi K, Nakamura S, Mashino T, The human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition activity of novel pyridine/pyridinium-type fullerene derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 25:3226-3229 (2015)
3. Funakoshi-Tago, M, Hattori, T, Ueda, F, Tago, K, Ohe, T, Mashino, M, and Tamura, H, A proline-type fullerene derivative inhibits adipogenesis by preventing PPARgamma activation, Biochemistry and Biophysics Reports 20:258-263 (2016)

#### 国際学会発表

4. ○Hiroki Kataoka, Kyoko Takahashi, Tomoyuki Ohe, Shigeo Nakamura, Tadahiko Mashino, Synthesis of multi-target fullerene derivatives with both HCV RNA polymerase inhibitory and antioxidant activities for the treatment of HCV-related disease, THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015 Hawaii, poster 706, (2015/12/15-20)
5. ○Daisuke Yasuda, Tomoyuki Ohe, Rika Obata, Kyoko Takahashi, Tadahiko Mashino, Masaaki Komatsu, Yoshinobu Ichimura, Masayuki Yamamoto, Riyo Imamura, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano, Discovery and synthesis of a novel non-covalent inhibitor for protein-protein interaction between Nrf2 and Keap1, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 Hawaii, poster 2675, (2015/12/15-20)
6. ○Takumi Yasuno, Kyoko Takahashi, Tomoyuki Ohe, Shigeo Nakamura, Tadahiko Mashino, Synthesis of novel pyridine/pyridinium-type fullerene derivatives with human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition activity, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 Hawaii, poster 705, (2015/12/15-20)

#### 国内学会発表

1. ○榎田智史、高橋恭子、池貴幸、安田大輔、中村成夫、大江知之、増野匡彦、抗酸化活性環状ジペプチド化合物の脂質過酸化抑制効果, 第 68 回日本酸化ストレス学会学術集会 鹿児島, プログラム・抄録集, p 144, (2015/6/11-12)
2. ○岡崎希望、榎田智史、高橋恭子、大江知之、中村成夫、増野匡彦、インドール共役ヒダントイン誘導体の合成とラジカル消去活性, 第59回日本薬学会関東支部大会 船橋, 講演要旨集, p.121, (2015/9/12)
3. ○高橋恭子、五十嵐拓、平石至、中村成夫、大江知之、増野匡彦、尿酸の構造を単純化した置換インドリノン誘導体の合成と抗酸化活性, 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム 幕張, 講演要旨集p.145, (2015/11/25-27)
4. ○大江知之、北川原弓奈、橘久美子、藤田侑希、高橋恭子、中村成夫、増野匡彦、シトクロム P450 によるベンズブロマロンの新規代謝活性化機構, 日本薬物動態学会第 30 回年会 東京, 講演要旨集p.123, (2015/11/12-14)



5. ○関根秀一, 白川真帆, 佐藤智之, 瀬川雅博, 北川原弓奈, 藤田侑希, 大江知之, 増野匡彦, 伊藤晃成, ベンズブロマロン代謝物依存的なミトコンドリア毒性, 日本薬物動態学会第 30 回年会 東京, 講演要旨集 p.123, (2015/11/12-14)
6. ○服部貴大, 多胡(船越)めぐみ, 大江知之, 増野匡彦, 田村悦臣, プロリン型フラレン誘導体による PPAR $\gamma$  の活性阻害を介した脂肪細胞の分化抑制, 第 38 回日本分子生物学会年会/第 88 回日本生化学会大会 合同大会 神戸, 講演要旨集, (2015/12/1-4)
7. ○平井 翔子, 藤田 亮輔, 高橋 恭子, 中村 成夫, 大江 知之, 増野 匡彦, アルツハイマー病酸化ストレス仮説に基づいた 2-インダノン誘導体の活性評価, 第 30 回日本酸化ストレス学会関東支部会 東京, 講演要旨集 (2015/12/19)
8. ○漆原尚巳, 黒川達夫, 大江知之, 大谷壽一, 島根純子, 三澤日出巳, 服部豊, 望月眞弓, 杉本芳一, 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」米国におけるレギュラトリーサイエンス研修, 日本臨床試験学会第 7 回学術集会総会, 名古屋, 講演要旨集, (2016/3/11-12)
9. ○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プロリン型フラレン誘導体の抗酸化活性, 日本薬学会第 136 年会 横浜, DVD 要旨集, 28AB-am260, (2016/3/27-29)
10. ○榎田智史, 池貴幸, 安田大輔, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, シスプラチン誘発細胞毒性に対する環状ジペプチド化合物の保護効果, 日本薬学会第 136 年会 横浜, DVD 要旨集, 28AB-am263, (2016/3/27-29)
11. ○伊賀渉, 巴川暢子, 藤澤眞太郎, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 5 位メチル化による nevirapine の代謝活性化の回避, 日本薬学会第 136 年会 横浜, DVD 要旨集, 29AB-pm062, (2016/3/27-29)
12. ○轟龍馬, 榎田智史, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, 新規環状ジペプチド化合物の合成およびラジカル消去活性と置換基効果, 日本薬学会第 136 年会 横浜, DVD 要旨集, 28AB-am264, (2016/3/27-29)
13. ○平井 翔子, 藤田 亮輔, 高橋 恭子, 中村 成夫, 大江 知之, 増野 匡彦, 抗酸化活性を有する 2-インダノン誘導体の A $\beta$  誘発細胞死保護効果, 日本薬学会第 136 年会 横浜, DVD 要旨集, 28AB-am259, (2016/3/27-29)
14. ○大江 知之, 高橋 恭子, 中村 成夫, 増野 匡彦, 肝毒性を示す医薬品の代謝活性化機構の解析とそれに基づいた創薬戦略, 日本薬学会第 136 年会 横浜, DVD 要旨集, S66-1, (2016/3/27-29)

#### 著書・訳書

15. 大江知之. スタンダード薬学シリーズⅡ 化学系薬学 Ⅱ 生体分子・医薬品の化学による理解, 日本薬学会編, 東京化学同人 (2016), 158-164 (SBO19), 165-175 (SBO20), 304-309 (SBO41).



## 生化学講座

教 授：長谷 耕二

准 教 授：石井 功

助 教：高橋 大輔

### 担当授業概要

#### 学部 1 年

**細胞の機能と構成分子** [春学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修)]

長谷(6 コマ、ユニット責任者)、石井 (4 コマ)

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。毎回のミニテストにより、学生の理解度を高めた。

**生命倫理** [春学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修)]

高橋 (4 コマ)

SGL におけるファシリテーターを担当した。

**早期体験学習**[ 春学期 (1 単位・薬学科必修)]

高橋 (4 コマ)

車イス・高齢者疑似体験を担当した。

#### 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 (8 コマ、ユニット責任者)

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)]

石井 (1 コマ)

トランスジェニック動物・遺伝子ノックアウト動物に関する講義を担当した。

**C8(2) 生命体の基本単位としての細胞 A**[秋学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修・再履修者のみ対象)]

長谷 (8 コマ、ユニット責任者)

本科目は旧コアカリキュラムの内容であるが、新コアカリキュラムにおける読み替え科目の履修が困難な再履修者のみを対象として特別に開講した。生命体の基本単位としてのアミノ酸、糖質、脂質の構造と機能、細胞膜や細胞骨格などに関する基礎知識を習得させるように努めた。毎回のレポート課題により、学生の理解度を高めた。

#### 学部 3 年

**C10(1) 身体をまもる** [春学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修)]

長谷 (8 コマ、ユニット責任者)

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 (ユニット責任者)、石井、高橋

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 (ユニット責任者)、高橋

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**

#### **薬学英语演習 C [春／秋学期 (1 単位・薬科学科必修) ]**

長谷 (ユニット責任者)、石井、高橋

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 (毎週月曜 1 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。

#### **病態生化学 [春学期 (1 単位・薬学科選択) ]**

長谷 (1 コマ) は腸内細菌の異常による病態をテーマに講義を行った。

### **学部 5, 6 年**

#### **薬学英语演習 C [春／秋学期 (2 単位・薬学科選択) ]**

長谷 (ユニット責任者)、石井、高橋

学部 4 年生と合同で演習を行った。

#### **薬学総合演習 II [6 年通年 (3 単位・薬学科必修) ]**

長谷 (1 コマ) は免疫とその関連分野のまとめを、石井 (1 コマ) は代謝に関するまとめを講義し、これらの分野における基礎知識を再確認させた。

### **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]

長谷 (ユニット責任者) は、本演習全体の取りまとめと演習のイントロダクションを行った。高橋は Web ブラウザを用いた遺伝子配列解析手法を担当した

## 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 (ユニット責任者) は、演習全体の取りまとめと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。

## 研究概要

当講座では、昨年に引き続き、腸内細菌による免疫系の制御機構、ならびに、粘膜免疫系の構築における腸管 M 細胞の役割について研究を行った。その結果、以下に示す新たな知見が得られた。

### 1. 腸内細菌由来の短鎖脂肪酸による免疫修飾作用の解析

ヒトの腸管には数百兆個もの細菌が共生している。これらの腸内共生細菌は総体として、食物せんいなどの難消化性食事成分を発酵分解し多種多様な代謝物を産生する代謝系を構築している。これら腸内代謝産物はヒトの健康維持に重要な役割を果たしている。腸管免疫系は IgA を粘膜面に分泌し腸内細菌の生体内への移行を抑制する一方で、免疫寛容により腸内細菌への過剰な免疫応答を抑制しているものの、その調節メカニズムには不明な点が多い。本研究では、無菌マウスに腸内細菌を定着させ、大腸における IgA 産生細胞を解析した。その際に、食物せんいを含む食餌と含まない食餌を与え、IgA 産生誘導における腸内代謝物の影響を調べた。その結果、腸内細菌を定着させることで大腸における IgA 産生細胞が誘導された。これより腸内代謝物が IgA 産生細胞の誘導に重要であることが示唆された。

腸内細菌は食物繊維を微生物発酵により分解することで短鎖脂肪酸をはじめとする低分子代謝産物を産生する。実際に上記の高せんい食群の盲腸内容物における短鎖脂肪酸濃度の増加が観察された。短鎖脂肪酸添加飼料を離乳直後の SPF マウスに与えて飼育したところ、大腸内 IgA 産生細胞の誘導作用が認められた。IgA 産生細胞の誘導には、パイエル板の胚中心と呼ばれる部位で T 細胞の補助により誘導される T 細胞依存的な機構と、孤立リンパ小節や粘膜固有層内で T 細胞の補助なしで誘導される T 細胞非依存的な機構が存在する。短鎖脂肪酸がどちらの機構を促進するか調べるため、T 細胞欠損マウスを用いて同様の解析を行った。その結果、短鎖脂肪酸は T 細胞非存在下においても顕著に IgA 産生細胞を誘導した。これより短鎖脂肪酸は T 細胞非依存的な IgA 誘導を促進することが明らかとなった。分泌型 IgA は、粘膜バリア機能の向上やディスバイオーシスの抑制・補正に貢献する。近年、ディスバイオーシスが、粘膜系のみならず全身性や脳神経系の慢性疾患の悪化に関与することが報告されている。よって、粘膜面の防御において主要な役割を果たす分泌型 IgA の質と量を適切に保つことは疾患制御の観点から極めて重要と考えられる。本研究ではその誘導メカニズムの一端が明らかとなった。

### 2. 粘膜免疫系の構築における腸管 M 細胞の役割

腸管粘膜は、食物に含まれる種々の微生物や常在細菌に曝されている。これらの外来抗原を絶えず監視し、免疫応答を適切に誘導することは重要な生命維持機構の一つである。そのため腸管には多数のリンパ球が集積しており、生体内で最大の免疫系を構築している。その正常な機能に

は、免疫系細胞のみならず外部環境と接する上皮細胞による粘膜抗原の認識と選択的輸送が必要不可欠である。その中心的な役割を担うのは、パイエル板上皮層に存在する microfold(M)細胞である。M細胞には、管腔側に存在する抗原を取り込み、リンパ濾胞に面した側基底面に輸送する抗原トランスサイトシスと呼ばれる機構が発達しているものの、その分子メカニズムはほとんど分かっていない。さらに感染と宿主応答における M 細胞の重要性についても十分にわかっていない。

本研究では、まず FACS ソーティングにより純粋なM細胞を単離し、M細胞の機能や分化を司る遺伝子群の網羅的解析を試みた。上皮細胞はリンパ球に比較して、生細胞として FACS ソーティングを行うことが技術的に難しい。上皮の大部分は細胞調製中やソーティング中に死滅してしまう。そこで、最適な細胞調製法とソーティング条件について十分に検討を重ね、上皮細胞に対するダメージを最小限にしてソーティングする技術を確立した。さらに *Gp2* 遺伝子の下流に *Venus* 遺伝子をノックインしたM細胞レポーターマウスを作出した。本マウスから M 細胞を単離し、トランスクリプトーム解析を実施した。これより M 細胞特異的遺伝子群を同定した。現在、CRISPR/Cas9 システムを用いて、これらの遺伝子を欠損するマウスを作出した。

続いて、M 細胞の生物学的重要性の検証するために、M細胞欠損マウスを用いて経粘膜感染実験を行った。M 細胞欠損マウスに、ヒト病原性大腸菌のマウスモデルである *C. rodentium* を感染させたところ、M 細胞欠損マウスにおいて野生型マウスと比べて、重篤な大腸炎症状が認められた。さらに骨髄キメラマウスを用いた結果から、成熟 M 細胞の欠損が *C. rodentium* 感染に対して慢性炎症を引き起こす原因となっていることを強く示唆している。加えて、M 細胞欠損マウスでは脾臓が腫脹し、細菌の体内移行が増加した。つまり、M 細胞の欠損は感染時における腸管のバリア機能の低下を引き起こした。以上より、M 細胞は腸管粘膜のバリア機能を高め、感染性炎症を防ぐ役割を担っていることが推測される。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

生化学講座では、薬学科（6 年制）および薬科学科（4 年制）の共通必須科目として、生化学、免疫学などに関する授業と実習を担当した。このうち、「C10（1）身体をまもる」では、免疫系が単なる生体防御のみならず、自己と非自己を峻別するシステムであるという最新の概念を導入し、感染症・アレルギー・移植拒絶・がん免疫などを理解するためのベースとなる知識を習得できるよう心がけた。毎回の講義でミニテストを実施して理解度をチェックするとともに、講義内容に対する質問を受け、次の講義でフィードバックすることで理解を促した。

「C9(4)生体エネルギー」では糖・脂質・アミノ酸代謝の仕組みを個別に解説した後、代謝系全体を統合的に説明し、代謝系全体を俯瞰的に捉えられるような講義を心がけた。さらに代謝異常によって起こる疾患を例に挙げ、疾病治療における代謝関連知識の重要性を認識させた。

さらに今年度より、1 年生 薬学科・薬科学科必修の改訂コアカリキュラム科目として「細胞の機能と構成分子」の講義を担当した。本講義は、旧コアカリキュラム科目「C8(2)生命体の基本単位としての細胞A」および「C8(2)生命体の基本単位としての細胞B」を統合的に発展させたものである。本講義では、生命活動を担う基本単位である細胞の構造と構成分子（糖質、アミノ酸、

脂質、タンパク質)に関する内容を習得することで、新コアカリキュラム科目である生化学1・代謝生化学(いずれも2年次)を理解するためのベースとなる知識が備わったと考える。さらに本講義、生化学1、および、代謝生化学では、教科書を統一することで、生化学系分野に関する全ての範囲を2年までに体系的に理解できるような、教育的配慮を行っている。

研究室に配属された学部生および大学院生については、ライフサイエンス分野の最新知識を習得するために、学会・シンポジウムへの参加や外部研究者とのディスカッションに積極的に参加させた。また、論理的思考を養うためのグループディスカッションを頻繁に行うとともに、スーパーグローバル大学事業への対応としてラボミーティングの英語化を実施した。以上の教育活動を通じて、配属学生のリサーチマインドを高めるとともに、学生のグローバル対応力の育成を行った。

## II. 研究について

近年、花粉症、食物アレルギー、炎症性腸疾患などの免疫アレルギー疾患の患者数が年々増加している。これらの疾患の発症には、消化管や呼吸器などの粘膜組織における上皮バリアの破綻や免疫制御異常が深く関わっている。さらに、近年、腸内細菌叢のバランス異常が、炎症性腸疾患、アレルギー、自己免疫性疾患といった種々の疾患の素因となることが示唆されているものの、その病態メカニズムには不明な点が多く残されている。そこで当講座では、これらの問題にアプローチするため、粘膜免疫学、腸内細菌学、上皮細胞生物学などの知的基盤を統合した粘膜バリア学(Mucosal Barriology)という新たな学術研究を推進している。その成果の一つとして、腸内代謝物である酪酸が実験的炎症性腸疾患(IBD)の抑制に働くことを明らかにしてきた。さらにヒトIBD患者と健常者より得られた検体を用いて、酪酸産生を比較する研究を開始している。また粘膜免疫系において免疫監視を担うM細胞の生物学的重要性を明らかにした。このように基礎研究から得られた知見を、臨床に応用すべく研究を展開している。一連の研究を推進するため、公的研究資金として、文部科学省科研費基盤研究B(平成25～平成27年度、長谷)、新学術領域研究(平成26～27年度、長谷)、基盤研究C(平成25～平成27年度、石井)、基盤研究S(平成25～平成29年度、石井[分担])、スタートアップ研究(平成27～28年度、高橋)を獲得するとともに、三菱財団(長谷)、上原記念生命科学財団(長谷)、ヤクルト・バイオサイエンス研究財団(長谷)、アステラス病態代謝研究会(長谷)、ノバルティス研究奨励金(長谷)、細胞科学研究財団(長谷)、慶應義塾次世代研究プロジェクト(石井[分担])、福澤基金(石井)、学事振興資金(石井)、より研究助成を受けた。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。

## 研究業績

### 原著論文(英文)

1. Nakato G, Hase K, Ohno H. Distinct microRNA expression profiles in follicle-associated epithelium and villous epithelium. *Genom Data*. 5:388-90, 2015.
2. Ohnmacht C, Park JH, Cording S, Wing JB, Atarashi K, Obata Y, Gaboriau-Routhiau V, Marques R, Dulauroy S, Fedoseeva M, Busslinger M, Cerf-Bensussan N, Boneca IG, Voehringer D, Hase K, Honda K, Sakaguchi S, Eberl G. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> T cells. *Science* 349: 989-93, 2015.

3. 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. *Nature Commun.*, 6: 6255, 2015
4. 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: 650-60, 2015.
5. Abiko Y, Yoshida E, Ishii I, Fukuto JM, Akaike T, \*Kumagai Y. Involvement of reactive persulfides in biological bismethylmercury sulfide formation. *Chem Res Toxicol.* 28: 1301-1306, 2015.
6. Yamamoto J, Kamata S, Miura A, Nagata T, Kainuma R, \*Ishii I. Differential adaptive responses to 1- or 2-day fasting in various mouse tissues revealed by quantitative PCR analysis. *FEBS Open Bio.* 5: 357-368, 2015.
7. Kamata S, Akahoshi N, \*Ishii I. 2D DIGE proteomic analysis highlights delayed postnatal repression of alpha-fetoprotein expression in homocystinuria model mice. *FEBS Open Bio.* 5:535-541, 2015.
8. Madurga A, Golec A, Pozarska A, Ishii I, Mizikova I, Nardiello C, Vadasz I, Herold S, Mayer K, Reichenberger F, Fehrenbach H, Seeger W, \*Morty RE. The H<sub>2</sub>S-generating enzymes cystathionine beta-synthase and cystathionine gamma-lyase play a role in vascular development during normal lung alveolarization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 309: L710-L724, 2015.
9. Abiko Y, Ishii I, Kamata S, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Ihara H, Akaike T, \*Kumagai Y. Formation of sulfur adducts of N-acetyl-p-benzoquinoneimine, an electrophilic metabolite of acetaminophen in vivo: participation of reactive persulfides. *Chem Res Toxicol.* 28: 1796-1802, 2015.
10. \*Ishii I, Kamata S, Hagiya Y, Abiko Y, Kasahara T, Kumagai Y. Protective effects of hydrogen sulfide anions against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Toxicol Sci.* 40: 837-841, 2015.
11. Wedmann R, Onderka C, Wei S, Szijarto IA, Miljkovic JL, Mitrovic A, Lange M, Savitsky S, Yadav PK, Torregrossa R, Harrer EG, Harrer T, Ishii I, Gollasch M, Wood ME, Galardon E, Xian M, Whiteman M, Banerjee R, \*Filipovic MR. Improved tag-switch method reveals that thioredoxin acts as depersulfidase and controls the intracellular levels of protein persulfidation. *Chem Sci.* 7: 3414-3426, 2016.
12. Kitada Y, Kajita K, Taguchi K, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kawashima M, Asano M, Kajita T, Ishizuka T, Banno Y, Kojima I, Chun J, Kamata S, Ishii I, \*Morita H. Blockade of sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling attenuates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and systemic glucose intolerance in mice. *Endocrinology.* 157:1839-1851, 2016.

## 総説（英文）

1. Takahashi D and \*Hase K. Commensal microbiota-derived signals regulate host immune system epigenetics. *Inflammation and Regeneration* 35: 129-136. 2015.
2. Obata Y, Furusawa Y, Hase K. Epigenetic modifications of the immune system in health and disease. *Immunol. Cell Biol.* 93: 226-32, 2015.
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. *Inflammat. Regenerat.* 35: 3-13, 2015.
5. \*Klionsky DJ, Ishii I, et al (他2,472名). Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy.* 12:1-222, 2016.

## 国際シンポジウム招待講演

1. Koji Hase. Symbiotic microorganisms regulate host physiology via interkingdom signaling. The 12th



Japanese-German Frontiers of Science (JGFoS) Symposium. Kyoto (2015/10)

2. Isao Ishii. H<sub>2</sub>S and homocysteine; new insights from two hyperhomocysteinemic mutant mouse strains that lack H<sub>2</sub>S-generating enzymes. The 95<sup>th</sup> Annual Meeting of the German Physiological Society, Symposium. Lubeck, Germany (2016/3)

#### 国内学会招待講演

1. 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. 千里ライフサイエンスセミナーJ1「粘膜免疫システムの解明と免疫疾患」大阪 (2015/5)
2. 石井功. システイン・活性イオウ分子産生酵素 CSE のアセトアミノフェン肝障害における保護的役割. 第 42 回日本毒性学会学術年会. 金沢 (2015/6)
3. 長谷耕二. 腸内細菌による免疫修飾作用の分子基盤. 第 69 回日本細菌学会東北支部総会. (2015/8)
4. 長谷耕二. 腸内細菌による代謝物を介した免疫調節メカニズムの解明. 第 58 回日本放線菌学会学術講演会. 東京 (2015/10)
5. 長谷耕二. 腸内代謝物による免疫修飾作用と炎症性腸疾患. 第 2 回生活習慣病のための機能性食品開発に関する研究会. 大阪 (2015/9)
6. 高橋大輔, 長谷耕二 Commensal microbe-derived butyrate regulates the mucosal immune system. 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2015) 神戸 (2015/12)
7. 長谷耕二. 腸内細菌による Treg 誘導を介した炎症・アレルギー制御. 第 24 回関東アレルギークラブ. 東京 (2016/1)
8. Hase K. DNA methylation machinery in Treg cells prevents inflammatory response to microbial colonization. The 89th Annual Meeting of Japanese Society of Bacteriology. Osaka (2016/3)
9. 高橋大輔, 長谷耕二 腸内細菌由来の酪酸を介した免疫システムの制御. 第 89 回日本細菌学会総会, 大阪 (2016/3)

#### 国際学会・シンポジウム発表

1. Yamada T, Obata Y and Hase K. Functional defect of regulatory T cells under inflammatory conditions. Annual International Workshop on Mucosal Immunology and Vaccine for Young Investigators 2015 (MIVYI 2015), Imaiama, Japan, (2015/5)
2. Takahashi D, Seo G-Y, Shui Jr-W, Kim G, Kronenberg M and Hase K. Epithelial-lymphocyte crosstalk: Constitutive HVEM Signals Regulate Intraepithelial Lymphocyte Homeostasis. Annual International Workshop on Mucosal Immunology and Vaccine for Young Investigators 2015 (MIVYI 2015), Imaiama, Japan, (2015/5)
3. Isobe J, Obata Y, Iizuka K and Hase K. Gut microbe-dependent regulation of mucosal barrier functions. Annual International Workshop on Mucosal Immunology and Vaccine for Young Investigators 2015 (MIVYI 2015), Imaiama, Japan, (2015/5)
4. Obata Y, Furusawa Y, Hase K. The DNA methylation machinery regulates Treg homeostasis in the intestine. International Congress on Mucosal Immunology 2015 (ICMI2015). Berlin, Germany (2015/7)
5. Daisuke Takahashi, Goo-Young Seo, Jr-Wen Shui, Gisen Kim, Mitch Kronenberg and Koji Hase. Epithelial-lymphocyte crosstalk: Constitutive HVEM Signals Regulate Intraepithelial Lymphocyte Homeostasis. The 44th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Sapporo, Japan (2015/11)
6. Nakamura Y, Yarimizu C, Murayama S, Kaisho T, Kiyono H, Hase K. Biological significance of intestinal M cells in Th17 response to mucosal infection. The 44th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Sapporo, Japan (2015/11)

## 国内学会発表

1. 鎌田祥太郎, 赤星 軌征, 石井功. 高ホモシステイン血症マウスにおける血中  $\alpha$ -fetoprotein 蓄積. 第 16 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム. 東京 (2015/6)
2. 石井功, 中埜信太郎, 新村健, 玉城香代子, 菱木貴子, 赤星軌征, 井田智章, 中西豪, 鎌田祥太郎, 熊谷嘉人, 赤池孝章, 福田恵一, 佐野元昭, 末松誠. Hyperhomocysteinemia abrogates fasting-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion. 第 16 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム. 東京 (2015/6)
3. 磯部順哉, 宮本佑, 小宮崇広, 尾畑佑樹, 古澤之裕, 長谷耕二. 短鎖脂肪酸(SCFA)による腸上皮細胞の遺伝子発現調節作用の解析. 第 67 回 細胞生物学会大会. 東京 (2015/7)
4. 中村有孝, 鎌水千秋, 村山俊, 改正恒康, 清野宏, 長谷耕二. 粘膜感染症における M 細胞の生物学的重要性の解析. 第 158 回日本獣医学会学術集会. 青森 (2015/9)
5. 鎌田祥太郎, 山本隼也, 三浦あす美, 長田知子, 海沼亮, 石井功. 短期絶食によるマウス全身性応答 1 (臓器別遺伝子発現変化). 第 59 回日本薬学会関東支部大会. 船橋 (2015/9)
6. 大谷遥香, 山本隼也, 戸坂優花, 鎌田祥太郎, 石井功. 短期絶食によるマウス全身性応答 2 (臓器別タンパク質発現変化). 第 59 回日本薬学会関東支部大会. 船橋 (2015/9)
7. 戸坂優花, 大谷遥香, 三浦あす美, 長田知子, 鎌田祥太郎, 石井功. 食餌誘導性高ホモシステイン血症感受性マウスの解析. 第 59 回日本薬学会関東支部大会. 船橋 (2015/9)
8. 石井功, 中埜信太郎, 新村健, 玉城香代子, 菱木貴子, 赤星軌征, 井田智章, 中西豪, 鎌田祥太郎, 熊谷嘉人, 赤池孝章, 福田恵一, 佐野元昭, 末松誠. 心虚血再灌流障害におけるホモシステインの新規機序. 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2015) 神戸 (2015/12)
9. 鎌田祥太郎, 山本隼也, 海沼亮, 大谷遥香, 戸坂優花, 笠原忠, 石井功. 絶食によるマウス臓器タンパク質リモデリングの網羅的プロテオーム解析. 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2015) 神戸 (2015/12)
10. 山田恭央, 古澤之裕, 尾畑佑樹, 高橋大輔, 長谷耕二. 腸管上皮バリア破綻による大腸炎は制御性 T 細胞の機能不全を誘発する, 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2015) 神戸 (2015/12)
11. 野口遼太郎, 永井基慈, 杉山真知子, 高橋大輔, 土肥多恵子, 長谷 耕二. 栄養シグナルによるパイエル板の免疫細胞動態制御メカニズムの解明. 第 21 回 Hindgut Club Japan シンポジウム. 東京 (2015/12)

## 総説・解説

1. 磯部順哉, 長谷 耕二. 腸内細菌由来短鎖脂肪酸による免疫調節とエピゲノム修飾変化. 化学療法の領域 32 (2): 231-236, 2016.
2. 高橋大輔, 長谷 耕二. 腸内細菌と自己免疫疾患、免疫不全 臨床と微生物 42 (6): 727-732, 2015.
3. 長谷耕二, 尾畑佑樹. エピジェネティック制御因子 Uhrf1 による大腸制御性 T 細胞の恒常性制御. 臨床免疫・アレルギー科 64 (4): 323-327, 2015.
4. 尾畑佑樹, 長谷耕二. Uhrf1 による腸内細菌と T 細胞制御. 炎症と免疫 23: 217-221, 2015.
5. 長谷耕二. 腸内細菌による免疫・代謝機能制御. FFI ジャーナル 220(2): 132-138, 2015.
6. 長谷 耕二, 尾畑佑樹, 古澤之裕. 腸内細菌による Treg 誘導機構. 医学のあゆみ 253(5): 387-391, 2015.
7. 長谷耕二, ヒトの健康と疾患を制御する腸内微生物叢. ファルマシア 51(8): 750-754, 2015.

8. 中村有孝, 長谷 耕二. T 細胞と自然リンパ球の協調による感染防御機構. 実験医学 33(4): 2771-2777, 2015.
9. 中村篤央, 長谷耕二. 腸内細菌と宿主免疫系の相互作用. Pharma Medica 33(10): 9-14, 2015.
10. 長谷耕二. 腸管細菌と免疫系:新たな世界. 血管医学 16(3): 9-16, 2015.
11. 長谷耕二. 自己免疫疾患・アレルギー疾患. 医学のあゆみ 255: 703-709, 2015.

#### 著書

1. 長谷耕二. 腸内細菌定着とエピゲノム変化. 「ヒトマイクロバイオーーム研究最前線.」 (株) エヌ・ティー・エス (2014)

#### 受賞

1. 長谷耕二. 「粘膜面における免疫制御機構の解明」. 第 12 回 日本学術振興会賞.



# 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。

### 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 中井大元先生および横浜市民病院薬剤部 佐々木琢也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。

**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 山本武人博士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。卒業論文表題は以下の通りである。

- ✓ マウス胎盤に発現する OCTN3 の cDNA クローニング (市田智久)
- ✓ 胎児胎盤系の DNA 酸化損傷に対する ezrin の影響 (高橋昌也)
- ✓ Tetracycline 誘導性ヒト MFSD2A 発現細胞株の樹立 (野田亜侑美)

## 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。卒業論文表題は以下の通りである。

- ✓ OATP4A1 及び OAT10 の olmesartan に対する基質認識性の評価（内坪敬太）
- ✓ 胎盤の Slc6a13 と Ezrin FERM ドメインとの相互作用の検討（小幡早紀子）
- ✓ 高浸透圧誘導性 SNAT2 発現上昇における 3'UTR の役割（小島友恵）
- ✓ ヒトおよびラット ENT1 の核酸類縁医薬品に対する基質認識性における種差の検討（佐久間航大）
- ✓ 胎盤における OAT4 発現に与える転写開始点の影響（篠原裕美）
- ✓ Resilience の個体間変動がカウンセリング効果に及ぼす影響（生津弘毅）
- ✓ ヒト OAT4 を介した H<sub>1</sub> ブロッカーの輸送活性評価（向田紗也）
- ✓ プラセボ効果の臨床応用実態および研究状況調査（山口有貴）

### **大学院**

#### **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。

#### **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。修士論文表題は以下の通りである。

- ✓ げっ歯類胎盤関門における MDR1 および BCRP の微小局在と機能発現推移（明石知也）
- ✓ 胎盤内プロスタグランジン E<sub>2</sub> の微小分布制御に果たす酵素および輸送体の役割（稲垣 舞）
- ✓ 胎盤関門における小型中性アミノ酸輸送に果たす各 system A サブタイプの寄与とそのヒト・ラッ

ト間種差 (高橋 優)

- ✓ 放射標識体を用いた SLC6A トランスポーターおよび ezrin 欠損マウス胎盤を介した hypotaaurine 輸送の解析 (吉田裕子)

## 高校生・留学生

ファーマサイエンスショートコース (大学内研究室) (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。

## 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. 胎盤内プロスタグランジン E2 の微小分布制御に果たす酵素および輸送体の役割

胎盤 trophoblast 細胞は子宮間質に浸潤し、子宮らせん動脈の血管平滑筋細胞および血管内皮細胞と置き換わることで血管リモデリングを起こし、胎盤に必要な血流量を確保する。プロスタグランジン(PG) E2 は trophoblast 細胞の浸潤促進因子として知られるほか、胎児の動脈管開存維持、陣痛発来など妊娠の維持・出産に多様な役割を果たす。当該研究では、マウス胎盤における PGE2 濃度制御分子群 (PGE2 輸送担体 (PGT)、cyclooxygenase (COX)、microsomal PGE synthase-1 (mPGES-1)、PGE2 代謝酵素 15-hydroxyPG dehydrogenase (15-PGDH)) の局在を明らかにし、これら分子が PGE2 胎盤内微小分布および胎盤機能発達に及ぼす影響について解析することを目的とした。妊娠 17.5 日目の胎盤 3 部位におけるそれぞれの PGE2 濃度は、胎盤関門を構成する labyrinth zone において最も高く、labyrinth zone よりも母体側に位置する junctional zone において最も低いことが示された。2 層構造から成る胎盤関門細胞 SynT のマーカーと mPGES-1 の二重染色の結果、mPGES-1 は SynT の胎児側層に局在していることが示された。mPGES-1 と COX-1 の二重染色の結果、両酵素は SynT の胎児側層において共局在していることが示された。以上の結果から、胎盤 labyrinth zone の SynT の胎児側層において、PGE2 は COX-1 および mPGES-1 を介して合成され、胎児へと PGE2 が供給されることが示唆された。胎盤 junctional zone において、PGE2 は PGT を介して取り込まれ 15-PGDH によって分解されることで、胎盤内 PGE2 濃度が調整されることが示された。

### II. 放射標識体を用いた SLC6A トランスポーターおよび ezrin 欠損マウス胎盤を介した hypotaaurine 輸送の解析

Ezrin は細胞膜裏打ちタンパク質であり、組織構造の形成や膜タンパクの局在制御を担う。Ezrin 欠損マウスは子宮内発育遅延に加えて、胎児血漿中における hypotaaurine 濃度の減少を呈する。当該研究においては胎児胎盤系における hypotaaurine 輸送に関わることを推察される SLC6A ファミリーによる hypotaaurine 輸送を解析することを目的とした。2-Aminoethanethiol dioxygenase (ADO) リコンビナントタンパクを精製し、 $[^{14}\text{C}]$ cysteamine を $[^{14}\text{C}]$ hypotaaurine へ酵素的に化学変換した。HPLC での



条件検討の結果、保持時間の差により分析・分取可能とした。これらにより、 $[^{14}\text{C}]$ hypotaurine の生成に成功し、分取後の $[^{14}\text{C}]$ hypotaurine のクロマトグラムは単一ピークであることから $[^{14}\text{C}]$ hypotaurine の高純度な精製が示された。HEK293 細胞を利用した各種遺伝子強制発現細胞系による取り込み輸送評価において、マウス Slc6a GABA/taurine transporter 群のうち、Slc6a6 および Slc6a13 については $[^{14}\text{C}]$ hypotaurine の取り込みクリアランスが GABA または taurine と同程度あるいはそれ以上であった。一方、Slc6a1、Slc6a11、および Slc6a12 は hypotaurine を輸送するものの、その取り込みクリアランスは GABA 取り込みの 50%以下であった。Slc6a11 を介した $[^3\text{H}]$ GABA の取り込みは hypotaurine で競合的に阻害され、その  $K_i$  値は 3.6  $\mu\text{M}$  であった。一方、Slc6a1 および Slc6a12 を介した $[^3\text{H}]$ GABA 取り込みに対する hypotaurine による阻害について、 $\text{IC}_{50}$  は 300  $\mu\text{M}$  以上であると報告されている。以上の結果から、Slc6a6、Slc6a11、および Slc6a13 は高親和性 hypotaurine transporter であることが示された。胎盤においては Slc6a6 および Slc6a13 が発現し、Slc6a6 は生体内に存在する taurine で輸送はほぼ飽和しているため、Slc6a13 が hypotaurine 輸送において重要な役割を果たしていると考えられる。

### Ⅲ. ヒト OAT4 を介した $\text{H}_1$ ブロッカーの輸送活性評価

$\text{H}_1$  ブロッカーのうち第一世代の chlorpheniramine、第二世代の cetirizine や loratadine は妊婦に対して比較的安全性が高い。しかし、胎児への悪影響を懸念して必要性に対し過度に薬物治療を控える傾向にあるのが現実である。妊婦における薬物治療の適正化を図る上で、経験則に基づく情報のみならず、胎盤透過性の理解は重要である。本研究では、胎盤関門に発現する organic anion transporter (OAT) 4 による  $\text{H}_1$  ブロッカーの認識性を評価することを目的とした。Tetracycline 誘導性 OAT4 発現細胞を用い、典型的基質である $[^3\text{H}]$ DHEAS の取り込みに対する 11 種の  $\text{H}_1$  ブロッカーの阻害活性を評価した。阻害活性の高かった  $\text{H}_1$  ブロッカーについて、OAT4 を介した取り込み輸送を検討し、LC/MS/MS を用いて定量した。OAT4 を介した $[^3\text{H}]$ DHEAS の取り込みに対し、1 mM の  $\text{H}_1$  ブロッカーが及ぼす阻害効果を評価した結果、cetirizine による影響が最も強く、71.5%阻害した。さらに、ラセミ体である cetirizine のうち、活性本体の R 体である levocetirizine による阻害効果は、S 体と比較してより強いことが示された。OAT4 発現細胞における levocetirizine の初期取り込み速度は、非発現細胞と比較して有意に高かった。 $\text{H}_1$  ブロッカーのうち、少なくとも levocetirizine は OAT4 を介して輸送されることが明らかとなった。

### Ⅵ. 高浸透圧誘導性 SNAT2 発現上昇における 3' UTR の役割

中性アミノ酸トランスポーターである SNAT2 (SLC38A2) は、syncytiotrophoblast において中性アミノ酸を細胞内へ取り込むことで浸透圧ストレスに耐性を示す。そのため浸透圧応答機構を含む SNAT2 発現調節機構は、胎盤における胎児成長支援メカニズムの一つとして重要である。当講座の先行研究で SNAT2 は浸透圧ストレス負荷（高張）時に mRNA およびタンパク発現が上昇し、それには mRNA 分解抑制機構が関与することが示唆された。本研究では SNAT2 3' UTR (untranslated region) の浸透圧ストレス感受性を解明することを目的とした。レポーター遺伝子下流に SNAT2 3' UTR の全配列あるいは部分配列を組み込んだレポーターベクターおよび 3' UTR のないレポーターベクター (Empty) を、TR-TBT18d-1 細胞に導入した。転写阻害剤存在下で、高張時 (500 mOsm) におけるレポーター遺伝子発現量を定量的 RT-PCR 法で評価した。SNAT2 3' UTR を組み込んだレポーター遺伝子の高張時の等張時に対す

る発現量は、SNAT2 3'UTR を組み込んでいない Empty ベクターでの発現量と比較して上昇した。SNAT2 3'UTR の部分配列では、2.2 kb を組み込んだベクターが高張時に最も高い発現量を示した。PCR での測定における非特異的な増幅を減らすため、逆転写プライマーにアダプター配列を付加し、さらに nested PCR による定量を試みた。その結果、2.2 kb を組み込んだベクターが高張時に最も高い発現量を示す結果が再び得られた。これらの結果より、2.2 kb より上流に浸透圧ストレス感受性に関わる領域があることが示唆された。SNAT2 3'UTR の 2.2 kb より上流の配列に高張時において、遺伝子発現安定化に関わる領域があることが示唆された。

## V. Resilience の個体間変動がカウンセリング効果に及ぼす影響

カウンセリングは認知療法の 1 つで、心的制御により治療効果を高める。臨床応用のためには脳科学的機構の解明と、その個体間変動要因を探索することが重要である。本研究は①カウンセリング効果と脳活動の関連を検証し、②ストレス抵抗力である resilience がカウンセリング効果の個体間変動要因であるか探索解明することを目的とした。被験者 40 名に生薬含有ドリンク剤を用いて臨床試験を行った。試験期間は 8 日間で、1 日目のドリンク剤服用後、8 日目のカウンセリング+ドリンク剤服用後に主観的指標（自覚症状、MFI-20、STAI）と客観的指標（脳血流量、唾液アミラーゼ、自律神経バランス）の評価を行った。①カウンセリングにより主観的指標に改善が見られ、脳血流量は認知を司るブロードマン脳地図 46 野で有意に上昇した。②高 resilience 群（High 群）は 16 名、低 resilience 群（Low 群）は 6 名であった。両群ともカウンセリングで同程度の改善がみられたが、カウンセリング無しの場合に High 群は Low 群より改善が大きく、resilience の個体差は心的制御効果に影響を及ぼすことが推測された。ドリンク剤のカウンセリング効果の誘導に認知を司る 46 野脳活動の関与が示唆された。また、High 群はカウンセリング効果以外の心的制御効果も示唆され、心的制御効果は個体の resilience により変動することが示唆された。

（慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会承認番号：150709-4, 150608-J6）

## 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 名が米国あるいはタイ王国において海外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。

またグローバルリーダーの育成のため、本塾が採択されているスーパーグローバル大学等事業において推進している海外副指導教授制度に申請し、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）の

教授である Leslie Z. Benet 博士に、薬学専攻博士課程 3 年生である野口の副指導教授に就任して頂いた。野口は 2016 年 2 月に UCSF の Benet 教授の研究室に 2 週間滞在し、博士論文の研究内容および論文執筆の指導を直接受けた。さらに、Benet 教授に 2016 年 3 月に 1 週間来日して頂き、野口に対し再度直接の研究指導に従事して頂いたとともに、本薬学部の国際交流セミナーにて講演頂き、学部生および大学院生の多くに対し先端教育の機会を提供することが出来た。

## 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 1 名、大学院博士課程 3 年 2 名、大学院修士課程 2 年 4 名、1 年 4 名、薬学科 6 年 8 名、5 年 7 名、4 年 1 名、薬科学科 4 年 3 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、准教授の登美は組織関門研究の功績が評価され、日本薬学会奨励賞を受賞した。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科学研究費基盤研究(C)「胎盤における母体環境ストレス緩和初動因子の機能発現制御」、④科学研究費挑戦的萌芽研究「胎児防御における関門遷移現象に基づく妊婦薬物療法の精緻化基盤」、である。また、研究分担者として参画した外部研究資金は、⑤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」、⑥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、⑦慶應義塾学事振興資金個人研究 A「胎児成長に伴う胎盤関門可塑性とその分子機構の解析」(研究代表)、⑧福沢諭吉記念慶應義塾学事振興資金「胎盤透過メカニズムにおける種差解明を通じた薬物のヒト胎児安全性評価基盤の構築」(研究代表)、⑨慶應義塾大学大学院博士課程学生研究支援プログラム「ヒト胎盤有機アニオントランスポーターによる降圧薬の胎児移行制御機構」(研究代表)、⑩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. Noguchi S, Nishimura T, Fujibayashi A, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. Organic anion transporter 4-mediated transport of olmesartan at basal plasma membrane of human placental barrier. J Pharm Sci. 104(9):3128-3135(2015).
2. Nishimura T, Duereh M, Sugita Y, Yoshida Y, Higuchi K, Tomi M, Nakashima E. Protective effect of hypotaurine against oxidative stress-induced cytotoxicity in rat placental trophoblast. Placenta. 36:693-698(2015)
3. Tomi M, Eguchi H, Ozaki M, Tawara T, Nishimura S, Higuchi K, Maruyama T, Nishimura T, Nakashima E. Role of OAT4 in uptake of estriol precursor 16 $\alpha$ -hydroxydehydroepiandrosterone sulfate into human placental syncytiotrophoblasts from fetus. Endocrinology. 156(7):2704-2712(2015).

## 国際学会発表

1. Tomi M, Akashi T, Takaki Y, Nishimura T, Nakashima E. Syncytiotrophoblast layer 2 expresses MDR1 and BCRP efflux transporters in rodent placenta. International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2015, Brisbane, Australia 2015 (2015/9)
2. Akashi T, Nishimura T, Asada T, Ozawa H, Sano Y, Katsube A, Tomi M, Nakashima E. Evaluation of materno-fetal permeability of various compounds by fetus uptake index (FUI) method. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand (2015/11)
3. Inagaki M, Nishimura T, Nakanishi T, Akanuma S, Tachikawa M, Tamai I, Hosoya K, Tomi M, Nakashima E. Distribution of enzymes and transporter regulating prostaglandin E<sub>2</sub> signaling in the mouse placenta throughout gestation. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand (2015/11)
4. Isawa M, Koh R, Itoh H, Nishimura T, Tomi M, Nakashima E. Influence of counseling intervention on the stress-reducing effect of bergamot oil and on the concentration-improving effect of rosemary oil in aromatherapy. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand (2015/11)
5. Nishimura T, Kojima T, Takahashi Y, Tomi M, Nakashima E. Induction of sodium-dependent neutral amino acid transporter 2 (SNAT2) by hypertonic stress in placental syncytiotrophoblasts. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand (2015/11)
6. Noguchi S, Nishimura T, Fujibayashi A, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. Human organic anion transporter 4-mediated transport of olmesartan in placenta. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand (2015/11)
7. Takahashi Y, Nishimura T, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E. Contribution of system A subtypes to neutral amino acids transport in human and rat placental barrier. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand (2015/11)
8. Yoshida Y, Nishimura T, Higuchi K, Tomi M, Nakashima E. Differences in affinity of hypotaurine towards Slc6a GABA/taurine transporters. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015, Bangkok, Thailand (2015/11)

## 国内学会発表

1. 野口幸希, 西村友宏, 藤林彩里, 丸山哲夫, 登美斉俊, 中島恵美. 胎盤関門基底細胞膜における OAT4 を介した olmesartan 輸送. 日本薬剤学会第30年会, 長崎 プログラム集 p47 21E3-3 (2015/5)
2. 西村友宏, 小澤夏美, 高橋優, 登美斉俊, 中島恵美. 胎盤 trophoblast における SNAT2 の高浸透圧刺激による急速発現調節. 日本薬剤学会第30年会, 長崎 プログラム集 p53 23D2-4 (2015/5)
3. 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 の局在とヒトとの種差. 第10回トランスポーター研究会年会, 東京 抄録集 p51 P-30 (2015/6)
4. 高橋優, 西村友宏, 丸山哲夫, 登美斉俊, 中島恵美. 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. 第10回トランスポーター研究会年会, 東京 抄録集 p52 P-31 (2015/6)
5. 吉田裕子, 西村友宏, 樋口慧, 登美斉俊, 中島恵美. Slc6a GABA/taurine transporter 群による hypotaurine の輸送特性解析. 第10回トランスポーター研究会年会 東京 抄録集 p52 P-32 (2015/6)

6. 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. マウス胎盤におけるプロスタグランジントランスポーターの局在と PGE2 胎盤内分布との関連. 第10回トランスポーター研究会年会 東京 抄録集 p54 P-35 (2015/6)
7. 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. マウス胎盤における PGE2 分布を規定する酵素・輸送体の発現局在性. 第23回日本胎盤学会学術集会 東京 プログラム・抄録集 p79 TO5-2 (2015/11)
8. 野口幸希, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. ヒト胎盤関門有機アニオントランスポーターが薬物胎児移行性に与える影響. 日本薬物動態学会 第30回年会 船堀 プログラム p88 1<sup>st</sup> P-03 (2015/11)
9. 高橋優, 西村友宏, 丸山哲夫, 登美斉俊, 中島恵美. 胎盤関門小型中性アミノ酸取り込みにおける system A サブタイプ別寄与率の評価とヒト・ラット間種差. 第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム. 熊本 要旨集 p65 A1-OE-7 (2015/11)
10. 生津弘毅, 山口有貴, 井澤美苗, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. レジリエンスを変動させる薬物の文献調査と病院薬剤師の認識調査. 第25回日本医療薬学会年会 横浜 要旨集 p399 P0804-23-AM (2015/11)
11. 山口有貴, 井澤美苗, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. プラセボ効果と遺伝子多型の関係及び臨床におけるプラセボ薬使用状況. 第25回日本医療薬学会年会 横浜 要旨集 p400 P0806-23-AM (2015/11)
12. 生津弘毅, 井澤美苗, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. Resilience の個体間変動がカウンセリング効果に及ぼす影響. 日本薬学会第136年会 横浜 プログラム p192 27AB-am385 (2015/3)
13. 野口幸希, 篠原裕美, 阿部真希子, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. ヒト OAT4 の臓器特異的転写制御に転写開始点の違いが与える影響. 日本薬学会第136年会 横浜 プログラム p196 27AB-pm042S (2015/3)
14. 向田紗也, 野口幸希, 西村友宏, 登美 斉俊, 中島恵美. ヒト OAT4 を介した H<sub>1</sub> ブロッカーの輸送評価. 日本薬学会第136年会 横浜 プログラム p196 27AB-pm043S (2015/3)
15. 西村友宏, 吉田裕子, 樋口慧, 登美斉俊, 中島恵美. Slc6a GABA/taurine トランスポーターによるヒポタウリン輸送活性の比較. 日本薬学会第136年会 横浜 プログラム p109 28L-am06 (2015/3)

#### 国内学会招待講演

1. 登美斉俊. 関門トランスポーターによる薬物組織分布制御機構の研究. 日本薬剤学会第30年会 長崎 プログラム集 p 25 (2015/5)

#### 解説・雑誌記事等

1. 中島恵美. 手足口病とセルフケア. なごやか 31.9 (2015)
2. 中島恵美. 健康食品、特定保健用食品(トクホ)について. なごやか 32.9 (2015)
3. 中島恵美. めまいとセルフケア. なごやか 33.9 (2015)
4. 登美斉俊. 紹介 第29回日本薬物動態学会・第19回国際薬物動態学会北米年会合同年会. 薬剤学 75(2):133-134 (2015).

5. 登美斉俊, 紹介 慶應義塾大学薬学部国際交流セミナーWilliam N. Charman 先生講演会, 薬剤学 75(6):381-382 (2015).
6. 登美斉俊, 胎児移行性の低い薬物について教えてください, 月刊薬事 58(4):54-56 (2016).

#### 著書・訳書

1. 中島恵美監修, 薬を賢く活用し、自分の健康を守る, 東京都農林漁業団体健康保険組合 (2015)
2. 中島恵美, セルフメディケーションハンドブック 2015, 日本 OTC 医薬品連合会 (2015)

## 基礎教育講座

准 教 授：植村 良太郎

准 教 授：Patrick J. Foster

専任講師：井上 賀絵

### 担当授業概要

植村良太郎：薬学研究のためのコミュニケーションスキル 1A (2 単位：必：ユニット責任者)、薬学研究のためのコミュニケーションスキル 1B(2 単位：必)、薬学研究のためのコミュニケーションスキル 2A (2 単位：必：ユニット責任者)、薬学研究のためのコミュニケーションスキル 2B(2 単位：必)、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)、生命倫理 (1 単位：必：チューター)、(情報・コミュニケーション論 (1 単位：必：チューター)

Patrick J. Foster：薬学研究のためのコミュニケーションスキル 1A (2 単位：必：)、薬学研究のためのコミュニケーションスキル 1B(2 単位：必：ユニット責任者)、薬学研究のためのコミュニケーションスキル 2A (2 単位：必)、薬学研究のためのコミュニケーションスキル 2B(2 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)、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：基礎数学 (2 単位：自由：ユニット責任者)、数学 (2 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

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、数学、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、10年前から薬学科（6年制）学生用にSGL（小グループ学習）を用いた生命倫理を扱う1年生用の科目では、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）の選択が限られていたことが前年度までの懸案事項であった。今年度からカリキュラムが大幅に改訂され、この点が改善されたと思われるが、今後しばらく学生の様子を観察していきたい。

## 研究業績

### 原著論文(英文)

1. Inoue, Kae and Hitoshi Nakada. 2016. "On the dual of Rauzy induction" Ergodic Theory and Dynamical Systems. (in press)
2. Shibata, Shoyo, Ryotaro Uemura, and Takeshi Suzuki. 2016. "Factors That Affect the Acquisition of Reward Premiums for Promotion of Innovative Drug Discovery in Japan" Therapeutic Innovation & Regulatory Science 50(1) 56-65
3. Shibata, Shoyo, Ryotaro Uemura, and Takeshi Suzuki. 2016. "Impact of Premium Rewards for the Promotion of Innovative Drug Discovery on the Japanese Pharmaceutical Market An Analysis by Therapeutic Area" Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 50 (1) 49-55
4. Shibata, Shoyo, Ryotaro Uemura, and Takeshi Suzuki. 2016. "Comparative Analysis Between the Top-Selling Drugs in the Japanese Pharmaceutical Market and Those in the United States, the United Kingdom, France, and Germany." Therapeutic Innovation & Regulatory Science 50(2) 221-227

### 原著論文(邦文)

1. 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察：第2報 ペニシリン及びストレプトマイシンの国産化の達成 八木澤守正、フォスター J パトリック、黒川達夫 薬史学雑誌 2015: 50(2): 131-142
2. 我が国において抗生物質医薬品の品質基準の果たした役割に関する薬史的・公衆衛生学的考察：第1報 抗生物質医薬品の発展 八木澤守正、フォスター J パトリック、黒川達夫 薬史学雑誌 2015: 50(2): 119-130

### 著書・訳書

1. スタンダード薬学シリーズⅡ 1 薬学総論 I. 薬剤師としての基本事項, 石川さと子, 井上 賀絵 第I部 薬学教育の概要と学習の在り方 第2章 学習の在り方, 東京化学同人 (2015/04/01).
2. Foster, Patrick. Bilateral Words & Worlds (Conveying Healing Knowledge Through Science), Taiyousha Publishing, Tokyo (2016/03)



## 学会発表

1. Foster, Patrick. Student exchange program between Keio University and US universities for international clinical practice (The American College of Clinical Pharmacy) ACCP' s Global Conference on Clinical Pharmacy, San Francisco, California, U.S.A. (2015/10).
2. 柴田 翔洋, 川口 ひとみ, 手島 敏貴, 植村 良太郎, 鈴木 岳之. 中枢神経疾患領域のオーファンドラッグの日本における開発・上市状況に関する包括的解析. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜 (2016/03).
3. 柴田 翔洋, 川口 ひとみ, 植村 良太郎, 中村 洋, 鈴木 岳之. 本邦特有の薬価制度である市場拡大再算定と新薬創出・適応外薬解消等加算における矛盾点の指摘. 第 136 回日本薬学会大会, 横浜 (2016/03).



## RI・分析室

教 授：望月 眞弓（兼任）～H27.9  
教 授：杉本 芳一（兼任）H27.10～  
専任講師：森田 裕子

### 担当授業概要

#### 学部1年

##### 物理化学1 [春学期 (2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。また、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。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。

##### 情報・コミュニケーション論 [春学期 (1単位・薬学科必修)]

情報倫理と情報セキュリティの重要性を十分に理解し、適切に行動するための知識、態度を身につける。自分の考えや信憑性の高い情報を他者の意見等と共に整理し、相手に分かりやすく伝達してコミュニケーションを成立させるために必要となる基本的知識、技能、態度を修得する。

##### 生命倫理 [春学期 (1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。倫理的問題について配慮し、主体的に行動するために、生命・医療に関わる倫理観を身につける。

#### 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や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。

## D1 病院・薬局に行く前にB [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。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を担当した。

## 学部6年

### 薬学英语演習Ⅰ [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

### ○吸着剤による放射性核種の排泄効果の検討

東日本大震災による原発事故によって、環境中に多くの放射性物質が放出され、特に  $^{137}\text{Cs}$  が注目されている。医療対応が必要な場合の生体内放射性セシウム除去剤として使用できる薬剤は、現在ブルシアンブルーのみであり、更なる除去剤が望まれている。当研究室では、イオン交換樹脂製剤が利用

できる可能性について報告しているが、さらに乳酸菌製剤に着目し、その有効性を検討した。緩衝液 (pH6.8,1.2) または水に製剤と  $^{137}\text{Cs}$  溶液を加え、室温で 1-24 時間振盪し、吸着前後の  $^{137}\text{Cs}$  濃度から吸着率を算出した。製剤による  $^{137}\text{Cs}$  の吸着は、3-6 時間までに平衡に達し、その後も長時間にわたり維持された。吸着率は水中 (15-46 %)、pH6.8 (12-21 %)、pH1.2 (4-17 %) の順に高かった。また水中ではカリウムイオン濃度が 20 mmol/L まで吸着率に大きな低下が見られた。胃通過の影響を検討するため、あらかじめ pH1.2 に曝露させた製剤の pH6.8 における吸着率を未処置製剤と比べると、胃通過後も吸着能は維持されていた。乳酸菌製剤は、体内の  $^{137}\text{Cs}$  除去を目的として利用できる可能性が十分にあることが示唆され、本来の適応とは別に、緊急時における治療の選択肢の増加が期待される。

#### ○放射性医薬品を扱う薬剤師の専門性に関する日米比較

薬剤師業務のうち、放射性医薬品の調製・管理等について調査し、チーム医療において果たすべき役割、現状について、米国での専門薬剤師の業務と比較した。国内の医療現場での放射性医薬品の取り扱いの状況を、論文や実態調査報告書で調査したところ、診療放射線技師が放射性医薬品の調製の多くを担当していた状態が、この数年間で、薬剤師が積極的に関与する方向に進んでいた。本来は薬剤師の業務である放射性医薬品の調製は、教育・研修を受けていればどの職種でも問題ないと思われるが、放射性医薬品の多くは  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  製剤など院内で標識調製され、薬学的な見地からも多くの注意点が存在し、品質維持の検定も必要であることなどから、放射性医薬品管理者は、必ず薬剤師から選出すべきである。米国での状況を nuclear pharmacy の official website 等から情報を得たところ、Nuclear Pharmacy 制度が確立しており、発注から廃棄まで幅広く手掛け、高報酬も伴い薬剤師の専門性が活かされていた。日本での PET,SPECT 検査件数は多く、医師・薬剤師・診療放射線技師がそれぞれの専門性を活かし協働するべきであるが、診療放射線技師が 4 月から業務範囲を積極的に拡大しているのに対し、薬剤師の関与はまだ少ない状況である。その原因としては、放射性物質に対する知識不足、薬剤師の人員不足、調剤報酬体制の不備が考えられた。日本でも「放射性医薬品」専門薬剤師の養成制度を整備し、大学等も研修に協力し、薬剤師が意欲的に取り組めるようにすることが重要である。

## 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、そして環境関連の講義を担当している。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、毎週金曜の午前に実験結果の報告会や交代で英語文献紹介を行っており、内容を理解してもらえる説明や質問へ簡潔な回答をするという訓練の場ともなっている。少人数であるので、定期的なレポートに対しても添削を行う等、精到な指導も可能である。6 年生の研究成果は学会で発表することができた。また、放射線取扱主任者試験の受験を支援しており、5 年生が「第 1 種」取扱主任者試験の合格を果たした。研究については、放射線を利用した分析と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くようにしたいと考えている。研究成果については 2015 放射化学学会年会・第 59 回放射化学討論会、日本薬学会第 136 年会で報告を行った。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、

共同実験施設であり、研究で RI を利用する教員と学生等合わせて今年度は約 100 名が放射線業務従事者に登録して使用している。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なっているが、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。さらに、医学部や学外施設での放射線・RI 利用者を、薬学部で放射線業務従事者として管理する形態が多くなっており、医学部放射線安全管理室との連携も欠かせない。

## 研究業績

### 国内学会発表

1. 岡部友美, 森田裕子. 乳酸菌による放射性セシウム排泄効果の検討. 2015 放射化学会年会・第 59 回放射化学討論会 仙台, 研究発表要旨集 p141 (2015/9)
2. 岡部友美, 青木隆浩, 井上裕紀, 森田裕子. 乳酸菌製剤による放射性セシウム吸着効果の検討. 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演番号 28AB-am421 (2016/3)

## 薬学教育研究センター

教 授：阿部 芳廣  
准 教 授：鈴木 岳之  
准 教 授：横田 恵理子  
准 教 授：石川 さと子  
専任講師：永井 総子  
助 教：権田 良子

### 担当授業概要

#### 学部 1 年

**生命倫理** [春学期(1 単位・薬学科必修)横田(科目責任者)8 回]

この授業は、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ものである。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、スモールグループディスカッションを行うことにより、他者の考えを認めた上で個々の考えを発展あるいは深めるよう進めている。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。グループワークの際には、権田がチューターとして 2 回(2 コマ)参加した。

この科目の中で、多職種連携教育の一環である慶應義塾大学医療系三学部合同教育(初期)も行い、センターの教員は全員ファシリテーターを担当した。

**情報・コミュニケーション論** [春学期(1 単位・必修)石川(科目責任者)9 回]

薬学科を 2 分割し、薬科学科と合わせて 3 分割の授業を行った。初回講義は能動的な学習の意義を伝えるとともに、情報倫理についての講義を行った。グループワークの基本を体験する授業を 2 コマ行い、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した。その他の授業は情報リテラシーに関する演習とし、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た。

**早期体験学習**[春学期(1 単位・薬学科必修)中村教授(科目責任者)]

医療薬学・社会連携センターの教員が主体となって行う一連の体験学習のうち、横田が「コミュニケーション演習」(3 回、9 コマ)と「車イス・高齢者疑似体験学習」(1 回、4 コマ)を受け持ち実施した。「コミュニケーション演習」では、チューターとして石川が 2 回(6 コマ)、権田が 1 回(3 コマ)参加した。また、「車イス・高齢者疑似体験学習」は、2 月に実施し、チューターとして権田が 1 回(2 コマ)参加した。

**薬科学概論** [春学期(1 単位・薬科学科必修)石川 1 回]

薬科学科の学生に対して、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、核酸の化学に関する講義を行った。

**物理化学 1** [春学期(2 単位・必修)、阿部 4 回、森田 3 回、伊藤 8 回(科目責任者)]

阿部は、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。光の性質、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

分子軌道の考え方が主な内容。

**有機化学 2** [秋学期(2 単位・必修)、阿部 7 回/16 回 科目責任者:庄司准教授]

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、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。8 回を庄司准教授、質量分析法 1 回は、大江准教授が担当した。

**細胞の機能と構成分子** [春学期(2 単位・必修)長谷 6 回(科目責任者)、石井 4 回、横田 4 回、中澤 1 回]

長谷教授、石井准教授、中澤助教と分担し、横田は細胞の構造(細胞内小器官)、糖質、ヌクレオチドと核酸に関する部分について担当した。

**基礎生物学** [春学期(2 単位・選択)、横田(科目責任者)15 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。生物の基本概念と基本構造、構成成分、細胞の増殖と形態形成、動物の組織と器官、生殖と発生、遺伝の様式、遺伝子、エネルギーと代謝、神経系と感覚器官、免疫、進化と多様性についての講義を行った。

**薬化学演習** [春学期(1 単位・自由)、石川 4 回]

須貝教授と分担し、1 年生の化学的基盤を強化することを目的とした演習である。石川担当の 4 回では、特に原子の構造と化学結合、単位と濃度といった基礎化学の分野についての演習を行った。

**機能生理学 1** [秋学期(2 単位必修)、鈴木 12 回、齋藤(義)2 回、松下 1 回]

新規開講科目である。人の全身の臓器の解剖学・生理学をほぼすべて網羅する科目で、2 年 1 学期まで続く。1 年本科目では、人の身体の基本的構成から始め、神経系、心臓、血液、消化器系の構造と機能に関して理解することを目的とした講義を行なった。本講義では、パワーポイントを用いず、指定教科書に要点を記入するという講義方法で講義を行ない、学生が興味を持ち、自主的な学習を行なうきっかけを与えるような内容とした。

**実験法概論** [秋学期(2 単位・必修)、阿部(科目責任者)、永井、鈴木、他]

1 年の実習科目に対応する講義科目である。実習を安全に行うための心得から、実験ノートの書き方、実験器具の取扱い方、さらに実習を効率よく理解して行うことができるように、各項目の基本的な原理や操作法の講義を行った。

**薬学基礎実習** [秋学期(2 単位・必修)、物理分析系 阿部(科目責任者)、永井、権田、大澤他、生物系担当 鈴木他]

物理分析系実習は、講義で学んだ知識を実験実習で学ぶ。平成 27 年度から 1 年次の秋学期に実習が開始されることとなった。学生にとっては、最初の実習となるので、実験の基礎となる電子天秤の使用法、溶液の調製法、器具の操作法、分析の基礎となる標定、薄層クロマトグラフィーによる医薬品の分離分析、酵素を用いた分析法、pH 測定、分光分析法、反応速度、イオン交換クロマトグラフィーを行った。電子天秤の操作から酵素を用いた分析までを、薬学教育センターが担当し、pH 測定以降 4 項目は、操作の指導などのサポートを行った。

生物系実習では、生物系の基礎的な内容を把握するための技能・態度を身につけるための実習を行なった。ラット解剖、組織観察、血球などの標本観察、マグヌス装置を用いた摘出臓器生理実験などをローテーションして実施した。学生にとっては初めての生物学領域の実習であり、講義等で学んだ知識を実際に確認する機会となった。



## 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医療の進歩に伴う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(20 コマ(2 分割))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 大澤教授、秋元助教、横川助教と分担]

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実施した。本実習は薬学部に入学後、初めての実習であるため、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、丁寧に行った。

**薬学実習ⅡB(生物)** [春学期(2 単位・必修)、鈴木他]

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)、阿部(コース責任者)、石川、権田]

石川は、有機薬化学講座が主体となっ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、および化合物命名法・有機定性分析に関する講義を行った。

権田は、有機化学実習(11 回)、医薬品化学実習(10 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 2 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)10 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 の 2 クラスを阿部、Foster 准教授が協力して行った。

**医療薬学英语 D** [秋学期(1 単位・選択必修)、阿部(ユニット責任者)10 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 の2クラスを阿部、Foster 准教授が協力して行った。

**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)、横田(ユニット責任者)8 回]

障がい者や患者、また薬害被害者らの声を聞き、医療人としての使命感・倫理観を醸成することを目的とした授業を行った。最終回には、患者安全に関わる薬剤師の職業倫理、責任に関するグループディスカッションを行い、ファシリテーターとして、石川、永井、権田が参加した。

**C10(2)免疫系の破綻・免疫系の応用** [秋学期(1 単位・必修)、松下 4 回(科目責任者)、市川 1 回、横田 1 回、非常勤講師 2 回(特別講義)]

松下准教授、市川助教と分担し、横田は予防接種とワクチンの分野について 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)7 回]

田村教授と分担し、全 10 回のうち(2)社会・集団と健康の 7 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。毎回、講義の最期に確認テストを行った。

**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)3 回]

清水専任講師と分担し、全 5 回のうち 3 回担当した。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、健康の疾病の概念、疾病の予防、WHO の役割および感染症について、基礎知識の修得を目的とし最新の現状の紹介も加えて講義を行った。講義の最期に確認テストを行った。

**薬学実習ⅢA(微生物系)** [春学期(2 単位・必修)、権田 10 回]

化学療法学講座が主体となって行う実習(10 回)をサポートした。

**薬学実習ⅢB(生化学)** [春学期(2 単位・必修)、長谷(ユニット責任者)、横田]

生化学に関する実習に参加し、主に項目「抗原抗体反応によるタンパクの検出」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。また、実習全般について、サポートした(全 10 回)。

**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 10 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」「油脂の変質試験」、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)、三澤(ユニット責任者)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

**C18(1)薬剤師を取り巻く法律と制度** [春学期(1.5 単位・薬学科必修)石川 2 回]

黒川教授がユニット責任者の科目を分担し、薬剤師と憲法及び法律の関係、薬剤師と倫理、法的責任で 1 回、薬剤師法、学校保健安全法で 1 回の講義を行った。

**総合薬学演習Ⅰ** [秋学期(1 単位・薬学科必修)、阿部 2 回、鈴木(ユニット責任者)2 回、横田 3 回、石川 3 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鈴木准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27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オンラインで確認テストを行い、その結果を以降の授業内容に反映させた。定期試験に関しても 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・薬物治療の分野の重点的内容の再確認講義と問題演習を行った。

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: 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5回(ユニット責任者)、石川5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を中心に講義を行った。

#### **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)10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。多胡准教授2回、木村講師3回、中澤助教1回と分担して、横田は10回中4回担当し、主に生化学(生体を構成する分子、代謝、生理活性物質)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)10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]

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 50 コマ(出席必須 40、選択 10 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 2 回、横田 5 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、「確認試験→振り返り授業のサイクルができたので良かった」「確認テストは実力把握のために役立った」という意見が複数あった。

**生体試料分析Ⅱ** [春学期(0.5 単位・薬学科選択)、服部(ユニット責任者) 阿部 3 回、市川助教 1 回]

生体試料の取り扱い、電気泳動法、イムノアッセイ、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。

**薬学英语演習 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]

5 年生に対しては学術論文検索の基本について演習を行い、卒業研究のテーマに関する英語文献(学術論文や英文ホームページ)を検索した。その後、各自が文献の内容をまとめ、その内容を紹介するプレゼンテーションと質疑・回答、教員からのフィードバックを行った。

## 学部 1～6 年

**多職種連携体験学習** [0.5 単位・薬学科・薬科学科選択]／**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(科目責任者)、横田]

他職種を知り、自職種(薬剤師)についてふり返ることで将来のチーム医療に貢献する人材を養成することを目的とした「保健・医療・福祉系学生交流合同セミナー」を継続して行った。2015 年度は首都大学東京が主催し、本学は共催校として、石川、横田がファシリテーターとして参加した。当日は、石川がワールド・カフェの講師も担当した。

**リハビリ体験学習** [0.5 単位・薬学科・薬科学科選択]／**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、2016 年 2 月 22 日～25 日の 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 6 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(2 分割で実施したため全 24 回)のうち、細胞培養に関する実習 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]

長谷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. ヒューマニティ教育

横田准教授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、永井が1～3年生のヒューマニティ関連科目の責任者として、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「生命倫理」の講義では、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、関連する講義として石川が1年春学期の「情報・コミュニケーション論」を担当し、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とともに、生命倫理で円滑なグループワークを行うための準備教育を行った。

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1.7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27年12月には第10回目のワークショップ(講習会)をFDとして開催した。

##### 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。(→多職種連携体験学習／体験学習プログラムA)

#### 2. 学部実習教育

石川准教授が委員長を務める実習委員会に阿部、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

### 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として、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 355 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

6 年生総合薬学演習Ⅱの 1 次試験の結果、成績が伸びない学生に対して面談を早めに行い、試験に向けた学生のモチベーションや学習方法、学習環境などを確認すると共に、アドバイスを行った。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。また、原級生に対するサポートを目的として、ダブルアドバイザー制度を取り入れ、卒論担当教員と共に、総合薬学演習Ⅱの試験や国家試験に向けた学習指導を行った。

#### 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 27 年度は、学生実行委員会と協働して第 100 回国家試験の解説を、5 年生で分担して作成した。本センターでは学生が作成した解説文を確認し、その後添削を学内教員へ依頼した。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 101 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 27 年度は、第 100 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、ツールの運用

### (1) コミュニケーション促進・学習支援システム dotCampus の活用と e ポートフォリオ作成

学習支援システムの dotCampus のメジャーバージョンアップに対応した。また、学習の足跡としてのデータ蓄積を継続し、薬学科学生に対しては、卒業時に 6 年間の学習のふり返し 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。

### (2) スキャネットシートの利活用

汎用のスキャナを利用して試験の採点、出席確認を行うスキャネットシートについて、継続して利用し、使用を希望する講座に対してはシートの提供、サポートを行った。6 年生の総合薬学演習Ⅱの講義時は、必修としたすべての講義でスキャネットシートによる出席確認を行い、オムニバス形式の講義での出席情報を統括して管理した。

## 5. 教育に関するFDの開催

12月には倫理系カリキュラム小委員会と共催で「第10回ファシリテーター養成講習会」を開催し、授業にグループワークを導入する意義や、実際に生じる問題への対応などについて、教員で話し合い、意識を高めた。

## 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、直鎖脂肪酸との競合パターンにより明らかにすることを目的とした研究、ビリルビン結合部位に対するプローブの探索研究、糖尿病患者の生活指導と服薬指導を薬剤師と栄養士が協働して行う薬局、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. 昆虫忌避剤・防虫剤に起因する炎症反応とその機序(横田)

好塩基球系白血病由来細胞をマスト細胞モデルとして用い、細胞活性化に対する昆虫忌避剤DEETやピレスロイド系防虫剤の影響について引き続き検討した。

### 5. 生命倫理に対する学生の問題意識(横田)

1年次「生命倫理」で実施した、『「生と死」に関わる倫理的問題や問題を含むと考える事象の記録』について解析し、学生がどのような事象について興味を持ち、それらの事象の中にどのような倫理的問題が包含されていると考えているか検討した。

### 6. 薬学生のふり返し学習を促進する動画コンテンツの有用性(石川)

本学の基礎薬学分野の講義について動画コンテンツを作成、公開し、アンケートの回答を解析することで、講義動画閲覧がふり返し学習の促進に有用かを検討した。黒板を利用した講義を撮影した映像を15～20分程度のトピックごとに分割し、補足情報をオーバーレイで追加してコンテンツを作成した。限定公開した動画を閲覧した学生35人によるアンケートでは、9割以上の回答者が「ふり返し学習に役立つ」と答えたが、10人が「雑音が気になる」、6人が「動画が長い」と答えた。このことより、講義動画が有用だと受け入れられた一方で、撮影・編集方法には改善が必要だとわかった。今後は技術的な改善と共に、質が担保されたコンテンツの数を



増やし、学生が講義動画コンテンツを身近なものとして認識できるような方策を検討する。それにより、薬学生の能動的なふり返し学習を促進できると考えた。

## 7. 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認するために検討した。その他、EPA,DHA の胎盤移行性と新生児の視覚、アルコール摂取と花粉症、経口糖尿病薬の適正使用について文献調査研究を行った。

## 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(センター長)、鈴木、横田、石川准教授、永井講師、権田助教)を構成メンバーとして活動している。倫理系科目、コミュニケーション科目を主体的に担当するほか、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ために、「総合薬学演習Ⅰ」、「総合薬学演習Ⅱ」の科目の授業・試験の実施、および薬学教育研究センターセミナー(薬学セミナー)を行った。また、1～3年次の実習の支援を行った。

## I. 教育について

主に、化学、生物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の授業内容、授業方法、評価方法の検討を行い、その実施と評価資料の収集を担当するほか、薬学部における実習の最初のユニットを担当している。また、一部の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。CBT 対策としては、秋学期の「総合薬学演習Ⅰ」を必修科目として開講し、薬学科全員に必要な基本事項についての講義を行うとともに、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を CBT 本試験終了直後に 4 年生に対して行い、学生たちの学習方法や取り組み方について調査したが、その結果を次年度の学生ヘフィードバックするタイミングが遅くなったため、次年度は速やかな集計と結果の公開を目指す。

国家試験対策に関しては、9 月に実施される 6 年次必修科目「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、薬学部の方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。平成 27 年度は 11 月に基礎学力を確認する試験を実施し、低学年での知識の確認を行った。また、これまでの卒業生からのフィードバックに基づき、前年度から開始した物理・化学・生物の基礎薬学 3 科目の定期試験(2 次試験)を 12 月初旬に行った結果、直後に行った予備校主催の全国統一模擬試験では、基礎薬学に関しては全国でほぼトップクラスの学力をつけることができた。その後、これまでと同様に 1 月に 3 次試験、再度試験(4

次試験)を行った。

国家試験後に6年生の解答状況を調査し、採点して6年生へフィードバックした。これまで2月にアンケートの回答用紙を配付し、国家試験後に郵送での提出を依頼していたが、回収率を上げると共に速やかにデータ解析を行うため、平成27年度より国家試験翌日の月曜日を6年生の登校日とした。その結果、回収率は89%となった。この調査時に、国家試験対策に関するアンケートを行い、その結果は在学生、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の担当については、1年次の「生命倫理」、2,3年次の「生命の大切さを知るために」の授業の計画、実施、評価の取りまとめを行い、さらに高学年での倫理教育として実務実習事前学習での「医療における倫理」を医療系教員と協働して実施している。平成27年度からは、1年次早期体験学習の「車イス・高齢者疑似体験学習」を担当・実施することで、ヒューマニティ教育の基盤形成に寄与した。また講義・実習が重ならない時間は、優先的にファン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。次年度以降も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教育を推進する。

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を主体的に実施すると共に、新カリキュラムの導入に伴い、1年次秋学期の薬学基礎実習のダブル開講に対応した。その他の実習に関しても、センター教員の多くが担当教員として参加すると共に実習施設、器具備品の管理、およびカリキュラム移行に伴う実習関連機器備品の準備などをコーディネートした。

## 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、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。

## 研究業績

### 原著論文(英文)

1. Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Impact of Premium Rewards for the Promotion of Innovative Drug Discovery on the Japanese Pharmaceutical Market: An Analysis by Therapeutic Area. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(1):49-55.
2. Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Factors That Affect the Acquisition of Reward Premiums for Promotion of Innovative Drug Discovery in Japan. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(1):56-65.

### 原著論文(邦文)

1. 石川 さと子, 横田恵理子, 飯島史朗. 薬学生の実践的な情報利活用・プレゼンテーション能力の醸成. *ICT活用教育方法研究*. 18(1):7-12 (2015/11).

### 国内学会発表

1. 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報告.

第 47 回日本医学教育学会大会 新潟, 予稿集 p202 (2015/7)

2. 石川さと子, 飯島史朗, 横田恵理子. 薬学生の実践的な情報利活用・プレゼンテーション能力の醸成. 平成 27 年度 ICT 利用による教育改善研究発表会 東京 (2015/8)
3. 柴田翔洋, 川口ひとみ, 鈴木岳之. 承認条件の有無が新薬の承認審査期間に及ぼす影響についての検討: 条件付き承認に影響を及ぼす医薬品特性の分析, 第 36 回 日本臨床薬理学会学術総会 東京 (2015/12).
4. Shibata S, Kawaguchi H, Teshima T, Uemura R, Suzuki T. Emerging Growth of Orphan Drugs for Neurological Diseases in Japan: Comprehensive Analysis to Encourage Orphan Drug Development, 第 89 回日本薬理学会年会 横浜, Programs and Proceedings 2-YO-26 (2016/3)
5. 横田恵理子, 阿部芳廣. 学生が挙げる生命倫理学的問題を包含する事象の解析. 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集(DVD) 27AB-pm343 (2016/3)
6. 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 薬学共用試験 CBT の結果解析—2015—. 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集(DVD) 27AB-pm403 (2016/3)
7. 柴田翔洋, 川口ひとみ, 植村良太郎, 中村 洋, 鈴木岳之. 本邦特有の薬価制度である市場拡大再算定と新薬創出・適応外薬解消等加算における矛盾点の指摘, 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集(DVD) 28K-pm18S (2016/3)

#### 国内学会招待講演

1. 鈴木岳之, 柴田翔洋, 川口ひとみ, 植村良太郎. 新薬創出力に影響する日本の医薬品市場の特性 シンポジウム S23 日本の医薬品産業を継続的な成長産業とするために: 日本発の医薬品の継続的創出 (オーガナイザー: 鈴木岳之, 中村 洋) 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集(DVD) S23-4 (2016/3)
2. 石川さと子. ヒューマニティ教育の現状と課題. シンポジウム S59 「薬学教育学」のスタートアップ—何をどのように見て、何を明らかにするのか(オーガナイザー: 有田悦子, 石川さと子) 日本薬学会第 136 年会 横浜, 講演要旨集(DVD) S59-2 (2016/3)

#### 解説／雑誌記事等

1. 石川さと子. どなたでも受講できる 認知症サポート薬剤師eラーニング講座のご案内. 都薬雑誌 37(7):51-53 (2015/7)
2. 石川さと子. 認知症サポート薬剤師eラーニング講座 第 6 講座 認知症の人との接し方. 東京都薬剤師会 <http://www.toyaku.or.jp/improvement/progress/dementia-support.html> (2015/9)

#### 著書

1. 石川さと子. スタンダード薬学シリーズⅡ 1 薬学総論 I. 薬剤師としての基本事項 (日本薬学会編). 東京化学同人, 東京 (2015/4)
2. 鈴木岳之, スタンダード薬学シリーズⅡ 4 生物系薬学 II. 器官系概論、皮膚、循環器系(心臓) (日本薬学会編). 東京化学同人, 東京 (2015/4)
3. 横田恵理子, 鈴木岳之. スタンダード薬学シリーズⅡ 4 生物系薬学 II. 器官系概論、皮膚 (日本薬

学会編). 東京化学同人, 東京 (2015/4)

4. 飯島史朗, 石川さと子. 生命科学・医療系のための情報リテラシー ～情報検索からレポート, 研究発表まで～ 第2版. 丸善出版, 東京 (2015/4)

## 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門

教 授：中村 智徳

専任講師：鈴木 小夜、青森 達

助 教：大塚 尚子、地引 綾、高木 彰紀（H28.3.1 より）

当部門は、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・実習を担当している。また多くの医療機関と連携し、薬物治療における様々な課題解決に向けた医療薬学研究や、薬学臨床分野の教育の洗練化に向けた調査研究に取り組んでいる。

### 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 5 月～7 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 31 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、薬学部近隣の文京区（4 施設）、港区（26 施設）および練馬区（21 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 31 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、衛生的な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126コマ、実習・演習関連の講義6.5コマと併せて43日間128.5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）の実習が行われている。これらのうち、すべての調剤実習（処方箋の監査、疑義照会、計数調剤、水剤調剤、散剤調剤、軟膏の混合、およびこれらの調剤薬監査）、院内製剤・薬局製剤実習、服薬指導実習（外来患者への服薬指導、吸入剤に関する服薬指導、インスリンの自己注射に関する服薬指導、附属薬局における服薬指導、錠剤鑑別、アドバンスト服薬指導）、そして薬局調剤業務の全体の流れを理解し処方箋の受付から服薬指導までの薬局業務の流れを総合的に学ぶ総合実習など多くの実習項目を医療薬学部門が担当しており、事前学習の中核を担った。中でも、2012年度から開始し、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「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）」、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」は2015年度には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27年度版は、平成28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27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）実習施設を事前訪問し、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”の使用法に関する説明を行った。さらに大学においては、Ⅰ期実習前の4月、Ⅱ期実習前の8月にそれぞれ、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開催し、その際には学生と指導薬剤師との面談の機会も設けた。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・社会連携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。学生に対しては、各期実習終了後に改訂モデル・コアカリキュラムの骨子である「薬剤師の10の資質」にもとづく6項目「薬剤師としての心構え」「患者・生活者本位の視点」「患者および他の医療従事者とのコミュニケーション能力」「チーム医療や地域医療連携への参画」「薬物療法における実践的能力（調剤、医薬品管理等）と（服薬指導や処方設計の提案等）の2項目」についての自己振り返りシートを作成させて、自己評価と次に向けての目標設定をさせた。また、ポスター発表についてはルーブリック評価表を作成し、卒論講座教員により評価が行なわれた。実習施設に対しては、ポスター発表スライドおよび学生、指導薬剤師および大学教員を対象としたアンケート結果を「実務実習報告書」として作成して実習施設に報告を行った。

平成28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50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150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。

## 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、分子薬理学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実施し、論文を作成中である。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、慶應義塾大学病院漢方医学センターとの共同で、「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、がん化学療法後の orphan syndrome に対する和漢生薬の有効性について論文調査研究を行い、西洋薬との比較検討を行った。この結果にもとづき、臨床研究に向けて医療機関との共同研究の準備も開始した。

### （3）医療薬学に関連した薬学教育の洗練化

2012 年度に卒論研究の一環として立ち上げた、学生自らが企画・実施を開始した実践的な 4 年次事前学習における服薬指導実習においては、本実習の有用性について評価・検証する目的にて、4 年次事前学習前、5 年次実務実習前、5 年次実務実習後にアンケート調査を行った。コミュニケーションスキルの観点からの評価、実務実習を振り返っての評価等に基づき解析を行い、さらなる実習の改善と、薬学教育への貢献を目指した研究を実施した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

医療薬学・社会連携センター医療薬学部門として組織改編され、5 年次実務実習および 6 年次国内アドバンスト実習、1 年次早期体験学習などの教育業務に当たった。実務実習に関わる業務を順調に実施するとともに平成 31 年度からの改訂モデル・コアカリキュラムに基づく実務実習の準備を開始した。さらに「薬剤師の 10 の資質」にもとづく自己振り返りシートを学生自身に作成させ、自己評価と次に向けた目標設定を明確化させた。1 年次早期体験学習では従来の病院および薬局見学に新たに調剤体験を組み込み実施した。今後も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薬学教育の改善を目指していく。

卒研究生は 6 年次 10 名、5 年次 11 名の計 21 名が配属し、それぞれに個別の研究テーマを与えて取り組みせるとともに、一部はアドバンスト国内/海外病院実習を実施した。

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

教育内容の改善・向上を目的とした調査研究に加え、関連病院・医療機関との共同研究実施体制の構築を進めた。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 27 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 年度より整備を進めてき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、21st Congress of European Association of Hospital Pharmacists (Vienna) および第 59 回日本薬学会関東支部大会（船橋）で発表を行ない論文作成中である（その他、「研究概要」および「研究業績参照」）。

次年度は、平成 27 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(和文)

1. 中村智徳: 生物学的製剤のリウマチ治療効果予測モデルの構築. 上原生命科学財団研究報告集 2015: 29; 1-4. (2015/12)

## 国際学会発表

1. Aomori Tohru, Tsuchiya Ayumi, Sakamoto Mami, Suzuki Sayo, Jibiki Aya, Otsuka Naoko, Ishioka Eriko, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu, Nakamura Tomonori: Effect of genetic polymorphism of azathioprine metabolizing enzymes on response to Rheumatoid arthritis treatment. 21st Congress of European Association of Hospital Pharmacists, Vienna, March, 2016 (2016/3)

## 国内学会発表

1. 羽田有里, 青森達, 坂下真大, 荒木拓也, 山本康次郎, 鈴木小夜, 地引綾, 中村智徳: アブレピタントによる補助療法ががん化学療法の治療経過に与える影響. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 船橋 (2015/9)
2. 林由梨果, 青森達, 鈴木小夜, 地引綾, 中村智徳: COX 阻害活性評価方法の確立およびそれを用いた NSAIDs の COX 阻害活性評価. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 船橋 (2015/9)
3. 青森達, 池谷修, 鈴木小夜, 丸山順也, 山口雅也, 中村智徳, 岡本真一郎, 望月眞弓: 慶應義塾大学薬学部 臨床系教員の病院における実地研修 (On the Job Training:OJT). 第 25 回日本医療薬学会年会, 横浜 (2015/11)
4. 内藤里菜, 秋好健志, 今岡鮎子, 日比野英幸, 荒木拓也, 宮崎光江, Guengerich F.P., 中村克徳, 中村智徳, 山本康次郎, 大谷壽一: CYP3A4 各変異型分子種の代謝活性に対する MBI 阻害剤の阻害強度の体系的比較. 日本薬学会第 136 年会, 横浜 (2016/3)

## 国内招待講演

1. 鈴木小夜. “グローバル人材育成のための大学院学生のキャリアパス形成支援 アカデミアの立場から”. キャリアデザイン談話会 in 東京. 京都大学大学院薬学研究科. 東京 (2015/8)
2. 鈴木小夜. “日常生活における副作用対策－薬剤師の立場から－”. 2015 年度第 4 回市民公開講座・QOL シンポジウム「がんサバイバーシップ 生活の支障を改善するケアとリハビリテーション」. がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン-高度がん医療開発を先導する専門家の育成. 東京 (2015/10)

## 著書・訳書

1. 中村智徳. “第1部 身体の病的変化を知る 医薬品の安全性”. NEO 薬学シリーズ3 改訂モデル・コアカリキュラム対応 Principal Pharmacotherapy. 亀井淳三, 齋藤英胤編. 厚木, ネオメディカル, 2015, p.65-91. (2015/6)
2. 鈴木小夜. “第3部 悪性腫瘍”. NEO 薬学シリーズ 3 改訂モデル・コアカリキュラム対応 Principal Pharmacotherapy. 亀井淳三, 齋藤英胤編. 厚木, ネオメディカル, 2015, p.1033-1052. (2015/6)
3. 中村智徳. “第7章 漢方薬の服薬指導” 現代医療における漢方薬 改訂第2版 日本生薬学会監修, 南江堂 2016, p.111-124. (2016/1)
4. 谷川原祐介, 鈴木小夜. “薬物治療モニタリング(TDM)”. 今日の治療指針 2016 年度版. 福井次矢, 高木誠, 小室一成編. 東京, 医学書院, 2016, p. 1788-1803. (2016/1)

5. 鈴木小夜. “がんサバイバーシップ 生活の支障を改善するケアとリハビリテーション: 日常生活における副作用対策・薬剤師の立場から”. 平成 27 年度 TEXT BOOK がん QOL テキストブック. がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン 高度がん医療開発を先導する専門家の養成. 2016, p. 33-41. (2016/3)
6. 鈴木小夜. “V. 薬物治療モニタリング: 解熱鎮痛薬”. 個別化医療を目指した臨床薬物動態学. 猪爪信夫, 栄田敏之, 伊藤邦彦編. 東京, 廣川書店, 2016, p. 302-308. (2016/3)
7. 鈴木小夜. “V. 薬物治療モニタリング: 精神神経薬”. 個別化医療を目指した臨床薬物動態学. 猪爪信夫, 栄田敏之, 伊藤邦彦編. 東京, 廣川書店, 2016, p. 309-314. (2016/3)

#### 特許(取得)

1. Tanigawara Y, Suzuki S, Sugimoto S.: METHOD FOR DETERMINATION OF SENSITIVITY TO ANTI-CANCER AGENT. Patent No. : US 9,089,540 B2. USA. 2015 年 7 月 28 日 取得 (2015/7)
2. 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, “抗癌剤感受性的判定方法”, ZL 2010 8 0049208.2. 中華人民共和国. 2016 年 3 月 23 日 取得 (2016/3)
3. 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, “抗癌剤感受性的判定方法”, ZL 2010 8 0049197.8. 中華人民共和国. 2016 年 3 月 2 日 取得 (2016/3)

#### 解説・雑誌記事等

1. 鈴木小夜, 木津純子. “授乳婦への薬物投与”. 今日の臨床サポート 改訂第 2 版. エルゼビア・ジャパン株式会社, 2015. www.clinicalsup.jp. (2015/6)
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 改訂第 2 版. エルゼビア・ジャパン株式会社, 2015. www.clinicalsup.jp. (2015/6)
3. 中村智徳: “治療抵抗性リウマチ性疾患に対する個別化薬物治療に向けた臨床薬理学的研究” 薬学研究所の進歩 薬学研究奨励財団, 2016: 32; 99-108. (2016/3)

#### 受賞

1. 優秀ポスター発表賞: 羽田有里, 青森達, 坂下真大, 荒木拓也, 山本康次郎, 鈴木小夜, 地引綾, 中村智徳: アプレピタントによる補助療法ががん化学療法の治療経過に与える影響. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 船橋 (2015/9)

## 医療薬学・社会連携センター 社会薬学部門

教 授：山浦 克典  
助 教：藤本 和子  
助 教：小林 典子  
助 教：岩田 紘樹

### 担当授業概要

#### 学部1年

早期体験学習（薬学科）〔春学期(1単位・必修)〕（山浦、藤本、小林、岩田・分担）

1年生の早期から薬学生としての学習のモチベーションを高めるために、卒業生が活躍する病院、薬局の現場を知るとともに薬剤師業務の基本となる計数調剤、計量調剤、衛生的手洗い、心肺蘇生法の実習を行った。さらに、患者と接するための態度について考え、グループワーク、ロールプレイ等を通じてコミュニケーションのスキルを醸成した。ロールプレイにおいては服薬指導の場面を設定し、実務実習が終了した6年生が患者役を務めることで、1年生は将来の学ぶべき目標を明確にした。一方で、6年生はどのように患者役をやれば効果的に1年生が学べるのかを事前に討論することにより、相互の理解を深めた。本科目は最初に「薬剤師の職能と病院薬剤師の役割」「薬剤師の職能と薬局薬剤師の役割」の講義を行い、その後、グループに分けて病院、薬局の見学を行った。並行して調剤、手洗い、救急救命法、コミュニケーションの実習を行い、最後に様々な施設で見学した成果をポスター発表形式で共有した。

#### 学部2年

薬学科早期実習〔秋学期(0.5単位・薬学科：必修)〕（小林、藤本・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。さらに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った。講義についてのレポートから、学生が現場の薬剤師像を理解しながら将来の目標につながる姿が読み取れた。

#### 学部3年

A(3)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・必修)〕（山浦・分担）

まず、医療や薬剤師に対する患者からの意見を聞くことで、これから必要な知識や社会に出てから正さねばならない態度について学ばせた。薬害の被害者から、副作用発生時の様子などを聞き、副作用回避のための薬剤師の役割を検討した。併せて企業からの意見等も交え、薬害について考えさせ、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した。学生は本科目から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た。最後のグループワークを担当した。

#### **C18(2)社会保障制度と薬剤経済**〔春学期(1 単位・必修)〕(山浦・科目責任者、岩田・分担)

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ことに努めた。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学ぶことを目的に、講義内容・テーマの設定をした。

#### **C18(3)コミュニティーファーマシー**〔秋学期(1 単位・必修)〕(山浦・科目責任者、藤本、小林、岩田・分担)

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、薬局業務および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た。地域薬局の業務とそのあり方を理解するために、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を設定した。また、アンチドーピングについては、スポーツファーマシストとして活躍している病院薬剤師を講師として招聘し、臨場感のある講義を行った。

### **学部 4 年**

#### **C18(1)薬剤師を取り巻く法律と制度**〔春学期(1.5 単位・必修)〕(山浦・分担)

放射性医薬品についての基準・制度及び代表的な放射性医薬品の試験法についてと健康保険制度と薬局とのかかわりについて解説した。

#### **D1 病院・薬局に行く前に B**〔秋学期(1 単位・薬学科：必修)〕(小林・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講義した。本科目では、製剤化の基礎として薬局製剤を担当した

#### **D1 実務実習事前学習**〔秋学期(5 単位・必修)〕(山浦、藤本、小林、岩田・分担)

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。主に、服薬支援の工夫、OTC 薬の相談及び選択、セルフメディケーションと受診勧奨、調剤報酬、医療における倫理に関する実習を担当した。セルフメディケーションと受診勧奨は 2011 年度から開始した項目で、実務実習を終えた学部 5 年生が中心となり企画・立案により実施しており、現場の臨場感がこれから現場で実務実習を行う 4 年生に伝わるように工夫した。また、医療における倫理ではグループワークでケースを検討したのち、現実の場をビデオで見せることにより、患者と家族を含めた他職種連携の姿を理解できるようにした。

#### **老年薬学と在宅医療**〔春学期(1 単位・選択)〕(山浦・科目責任者、小林・分担)

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、能力を、また、歯科医師及び看護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た。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べきかグル

ープディスカッションを行った。

## 学部 5 年

**病院・薬局実務実習** [通年(各 10 単位・薬学科：必修)] (山浦、藤本、小林、岩田・分担)

平成 27 年度実務実習開始準備として、実務実習開始前の 4 月に（特に新規施設を中心に）全実習施設を医療薬学・社会連携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、実習中の学生、指導薬剤師および教員間の Web 連携ツール“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。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、実務実習における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・社会連携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た。第 I 期（8 月）および第 II 期（次年度の 4 月）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。報告会で用いたポスター発表スライドは、後日「実務実習報告書」として冊子にまとめた。報告書には、実習終了後に学生、指導薬剤師および大学教員を対象に実施したアンケート結果も併せて掲載し、実習施設への報告も行った。I 期報告会の後には、学生、指導薬剤師および大学教員が参加しての情報交換会を開催した。

## 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(いちょう学級)** [通年(0.5 単位・自由)] (山浦・科目責任者、藤本、小林、岩田・分担)

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作業を行い、会話を交わすことで、理解力、表現力、感受性の多様性、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体験を通じて醸成した。

**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)] (山浦・科目責任者、藤本、小林、岩田・分担)

薬局でのヘルスマネージメント、国民の健康状態に対する意識向上に役立つ、体力・運動能力測定について実践を交えて学ぶことを目的とした。「健康づくり教室」に参加する港区在勤、在住の高齢者を中心とする人々の体力測定（肺活量、握力、閉眼片脚立ち、垂直跳び、長座体前屈）や血圧、骨量、体重・体脂肪等の測定を行った。また、参加者と一緒にストレッチ、卓球、ピラティス、エアロビクス、バレエなど行い、様々な年代の人々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

体験を通じて学ばせた。

## 大学院

### 医療系薬学特論Ⅰ [薬学専攻博士(2単位)] (山浦・分担)

医薬品の副作用について、ステロイド外用薬を取り上げ、皮膚疾患治療に伴う特徴的な副作用について解説した。

## 研究概要

社会薬学は、その学問・研究を通じ、薬学がどのように社会に応えていくかを明確にしていく役割を有している。社会薬学部門では、地域医療に係わる薬局・薬剤師業務にフォーカスをあて、社会の動向を把握しながら、我が国の薬局薬剤師が職能を発揮することで、如何に国民の健康維持・増進に貢献できるのか、そのエビデンスの構築を目的に、薬剤師業務がもたらす効果を定量化し、有用性をわかりやすい形で広く社会に向けて情報発信することを目指し、研究活動を行っている。

また、社会薬学部門主任は附属薬局長を兼任し、教員も附属薬局の保険薬剤師として兼務しており、大学内の研究室からは感じ取ることができない、現実社会、地域住民が薬局・薬剤師に求める役割を敏感にとらえ、大学研究者と薬局薬剤師の両方の視点から、両者の資源を融合させた独自の研究を展開している。以下に 2015 年度に行った主な研究成果について記す。

### 1. 検体測定室届出薬局における簡易血液検査の継続を阻害する要因の解明

2014 年 4 月、臨床検査技師法等に基づく告示が改正され、「検体測定室」の届出をした薬局において、利用者の自己採血による簡易血液検査（検体測定）が可能となった。しかし、1 年以上経過した時点でも届出薬局数は 1,000 件前後で頭打ちになっている。社会薬学部門では、検体測定室継続の阻害要因を明らかにし、薬局に新たな機能をもたらす検体測定の推進に寄与することを目的として、全国の検体測定室届出全薬局 924 件を対象に、郵送による質問紙調査を実施した。得られた回答は 395 件（回収率 42.7%）であり、そのうち 320 件の有効回答を解析した。検体測定室実施上の負担要因を実施前後で比較したところ、「負担なし」と回答した薬局数が実施後に有意に増加し（ $P=0.002$ ）、機器の初期費用などいくつかの負担要因は実施後に有意に低下した（ $P<0.001$ ）。また、現行のガイドラインにやりづらい点・改善すべき点があると回答した薬局は 90%を超え、検体測定室の利用者に対し助言することが違法行為とされている項目に関してアドバイスを求められた経験のある薬局も 80%を超えた。さらに両者の間に有意な関連性が認められた（ $P=0.003$ ）。本研究により、検体測定の実施前に負担要因と懸念された多くの項目は、実施後に負担要因とならないことが明らかとなった。一方、利用者に助言を実施するとガイドライン上違法行為とされる項目について、多くの薬局が実際に利用者からアドバイスを求められていた。これを踏まえ、ガイドライン上の規制と国民のニーズとの擦り合わせが必要と考えられた。

本研究内容については、日本薬学会第 136 年会（2016 年 3 月）において報告した。

### 2. 脂質異常症の早期発見における検体測定の有用性および地域住民の病識に関する研究

我が国には約 1,410 万人の脂質異常症の患者がいる。脂質異常症の予防のために、セルフメディケ

ーションの推進が重要となっている。前述の通り、2014年4月の臨床検査技師等法に基づく告示の改正により、薬局において、利用者の自己採血により、血糖値やHbA1c、脂質（コレステロール、中性脂肪）を測定することが可能となった。しかしながら、脂質の検体測定に関する実績報告はまだわずかであり、その有用性については不明な点が多い。社会薬学部門では、地域住民に対する脂質の検体測定イベントを実施して、脂質異常症の早期発見における検体測定の有用性を評価し、併せて脂質異常症に対する認識を質問紙にて調査した。48名の来場者のうち、45名が脂質を測定して質問紙に回答した。うち12名で、食事の影響を受けにくいHDL-Cとnon-HDL-Cのいずれかが基準値外であった。質問紙調査では、89%が脂質異常症の主な症状として「血管がつまりやすくなる」を挙げた。脂質上昇を抑える食事について、82%以上の人が青魚類や食物繊維、大豆製品を選択したが、果物を選択したのは31%に留まった。参加者の60%が薬局で検体測定ができることを知らなかったが、62%が検体測定を利用したいと回答した。本研究により、検体測定室を活用することが脂質異常症の早期発見に有用である可能性を示せた。ただし、検体測定室の存在を広く地域に周知する必要があること、地域住民の脂質異常症に対する認識をさらに高める必要があることも示唆された。

本研究内容については、日本薬学会第136年会（2016年3月）において報告した。

### 3. 高齢者の薬物治療における残薬発生・長期化の要因に関する質的研究

高齢者の薬物治療の特徴として、複数科受診や薬剤数の増加による残薬の発生リスクの増大が挙げられる。高齢者の残薬発生までの経緯と、それに関わる医療職や医薬品に対する患者の考えを調査し、残薬の発生・長期化を抑制するための薬剤師の関わりを明らかにすることを目的とする研究を実施した。薬剤師の在宅訪問により初めて残薬が発見された男性1名、女性4名にインタビュー調査を行い、収集した質的データをGrounded Theory Approachの手法に基づき分析した。対象者の語りから、医療者と患者の間でコンプライアンスに対する認識の差があり、患者が自身の服薬状況を肯定していること、残薬があるのは自分だけではないという思いから残薬を解決すべき問題と捉えていないことが残薬の発生・長期化に影響を与えることが示唆された。また、医療者との心理的距離も患者の相談行動の妨げになることも示唆された。薬剤師は継続服用している処方薬のある患者に対して薬の飲み残しの有無を漠然と聞くのではなく、一つひとつ服薬状況の確認を行い、患者が抱えている服薬上の問題の確認を行うことで残薬の発生防止・早期発見に繋がると考えられた。

### 4. 家族の介護をする可能性がある者等の在宅医療における薬剤師業務に対する認識の調査研究

我が国では介護を受ける高齢者数が増加しており、今後ますます医療の場が在宅へシフトすることが考えられる。そのような中、在宅における薬剤師による薬剤管理指導業務の推進が求められている。薬剤師の在宅医療への参画には、患者家族の意向も関与していることが報告されているが、薬剤師業務に対する認識の詳細は明らかにされていない。そこで、患者家族の在宅医療への薬剤師関与の希望を把握し、介護者自身からの依頼の増加につながる要因について検討した。神奈川県薬剤師会の48薬局から協力が得られ、50歳以上の来局者224名を対象に無記名自記式調査を実施した。在宅医療における薬剤師業務について約70%以上の人が「重要である」と回答した。自宅で医療を受けている家族に対する薬剤師の訪問を「有料でも必ず希望する」と回答したのは、Case1：多剤併用時は19.6%、Case2：残薬発生時は20.5%、Case3：医療用麻薬使用時は38.4%であった。介護者自身からの薬剤師の在宅訪問依頼につながる要因として、在宅医療における薬剤師業務の幅広い認知が示唆された。医

薬品や薬物治療に対する理解を深めるだけでなく、どのように薬剤師が関われるかを伝えていくことも重要であると考えられた。

本研究内容については、日本薬学会第 136 年会（2016 年 3 月）において報告した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

1 年生の早期体験学習は、薬学部に入学者が 6 年間の学びを経て将来薬剤師として活躍するために、様々な視点から薬剤師の職能をとらえ、目標と意識付けができるように配慮した。2014 年度の本科目は講義と病院・薬局見学から構成されており、2 年生で薬学科早期実習として調剤と衛生的手洗・マスク装着を実施していたが、2015 年度はこの 2 つの科目をまとめ、さらに心肺蘇生法とコミュニケーション（服薬指導）を導入した。いずれも 1 年生にとっては好評で、見学終了後のレポートやコミュニケーションのアンケートからもモチベーションの向上に役立ったことがうかがえる。

2 年生の薬学科早期実習は 2014 年度 1 年生早期体験学習の続きとして実施した。病院薬剤師の講義に引き続き、処方せんの基本的な見方、薬袋の書き方、調剤を取り扱いモチベーションの維持・向上につながるように努めた。

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、一般用医薬品やセルフメディケーションに関する講義を行った。さらに、薬剤師のアンチドーピング活動をコアカリにない大学独自の内容として取り入れた。

4 年生の「老年薬学と在宅医療」は、在宅医療の現場で活躍する薬剤師、歯科医師、看護師の講義の後、最終回では高齢者医療における薬剤師の役割についてスモールグループで討議させ、在宅医療に携わる医療人としての知識と態度の醸成につとめた。さらに、自由科目の「薬学生のための体験学習プログラム F」では、「健康づくり教室」に参加する地域高齢者の体力測定や血圧、骨量等の測定を学生に実践させた後、様々な年代の参加者と一緒にストレッチやエアロビクスなどを通じてコミュニケーションをとらせることで、高齢者医療に携わる医療人としての技能と態度の修得を図った。

### II. 研究について

2015 年度は、改組により研究室の状況に大きな変化があった。社会薬学講座と医療薬学の一部門および、生涯学習センターが統合された研究室となったため、研究内容では主に社会薬学講座が継続してきた部分と新たな研究室としての研究内容となっている。継続研究内容として、医療消費者に対する医薬品情報の質に関する研究、高齢者患者の残薬発生の要因に関する質的研究、在宅医療における薬剤師業務の認知度などの研究を行った。

新たな研究としては、薬局における検体測定室の届出に関する全国調査をはじめ、脂質異常症に関して地域住民の病識調査などを進めた。特に、附属薬局を活用した研究を強く推進し、連携を図っている地域医療機関との共同研究への発展を進めている。今年度動き出したばかりの研究室であるが、社会に埋没している未解決の課題について焦点をあてた調査研究を行い、社会へ問題提起するなど貢献度の高い研究を行う研究室を目指している。



### Ⅲ. 生涯学習について

平成 27 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 E (指導薬剤師養成講座)、がんプロフェッショナル研修会の演題、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 7 月までに 5 回の講座を開催し、参加受講者は累計 617 名である。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 590 単位、日本薬剤師研修センター単位数 584 単位であり、受講者の 9 割以上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。その中で慶應義塾大学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 84 名から 181 名であり、快適な環境での聴講が来ていると思われる。

公開講座 C (研修講座) は 6 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 739 名であった。また、東京オリンピック誘致が決まり、Sports Pharmacists のプログラムを開催したが、このプログラムは 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 E は、指導薬剤師養成講座として「改訂モデル・コアカリキュラムに基づいた新しい実務実習カリキュラムを作成してみよう！」をテーマに前半は講演を聴講し、後半はワークショップ形式で行われた。参加者は 60 名であった。

#### ② 薬剤師継続学習通信講座

昨年に引き続き 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。昨年より増設した第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。また 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たものであり、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 106 名で、内訳は、第Ⅰ講座 19 名で、第Ⅱ講座 9 名、第Ⅲ講座 24 名で、第Ⅳ講座 21 名、第Ⅴ講座 9 名、第Ⅵ講座 14 名、WEB 講座 10 名であり修了・履修は全体の 91% であった。

スクーリングは午前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機能性表示食品と食事摂取基準 2015 を中心に、栄養情報について (藤本和子助教)、②「健康づくり支援薬局 (仮称)」の備えるべき機能 (福島紀子名誉教授) のワークショップを 2 回行った。これらのワ

ークショッ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 6 割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。

### ③ 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 27 年度の本学部への新規認定薬剤師申請者は 15 名であり、更新 1 回目 6 名、更新 2 回目 5 名だった。当制度発足より認定薬剤師はのべ 231 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、131 名である。

なお、今年度より、認定薬剤師認定日を年 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ではないと考える。しかし、ここ 4-5 年の年々減少する受講者および認定者数を考慮すると、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。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

- 1 Uzu M, Sato H, Yamada R, Kashiba T, Shibata Y, Yamaura K, Ueno K. Effect of enhanced expression of connexin 43 on sunitinib-induced cytotoxicity in mesothelioma cells. *J Pharmacol Sci* 128(1): 17-26 (2015)
- 2 Yamaura K, Tanaka R, Bi Y, Fukata H, Oishi N, Sato H, Mori C, Ueno K. Protective effect of young green barley leaf (*Hordeum vulgare* L.) on restraint stress-induced decrease in hippocampal brain-derived neurotrophic factor in mice. *Pharmacognosy Mag* 11(Suppl 1): S86-92 (2015)
- 3 Ide K, Yamada H, Kitagawa M, Kawasaki Y, Buno Y, Matsushita K, Kaji M, Fujimoto K, Waki M, Nakashima M, Umegaki K. Methods for estimating causal relationships of adverse events with dietary supplements. *BMJ Open* 5(11):e009038 (2015)

### 国際学会招待講演

- 1 Yamaura K: Long-term topical steroid therapy can be a probable cause for pruritus. 8th World Congress on Itch, Nara, Japan (2015/9)

### 国内学会招待講演

- 1 山浦克典. 高齢者の病気と薬について, 港区高輪図書館自主事業講座 東京 (2015/7)
- 2 山浦克典. 検体測定事業の実施者に対する全国調査研究の報告. スマートヘルスケア協会シンポジウム 2015 東京 (2015/12)
- 3 山浦克典, 林直子, 今津嘉宏, 米田吉位, 内田恵美子, 鈴木順子. 在宅患者の爪白癬外用療法における薬局薬剤師の役割. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)

## 国際学会発表

- 1 Sato H, Kashiba T, Uzu M, Fujiwara T, Shibata Y, Suzuki R, Yamaura K, Hisaka A. Combined treatment of trichostatin A enhances cytotoxic effects of sunitinib on renal cell carcinoma cells. AACR 106th Annual Meeting, Philadelphia, USA , (2015/4)
- 2 Funakoshi A, Yamaura K, Onuma S, Tanaka R, Takei M, Kambe N, Sato H, Hisaka A. Topical application of DP1 agonist effectively prevents pruritus induced by long-term treatment of glucocorticoids in allergic contact dermatitis mice. 8th World Congress on Itch., Nara, Japan, (2015/9)

## 国内学会発表

- 1 中村友真, 福島紀子, 山浦克典, 岸本桂子. 院外処方の賛否に対する消費者の意思決定に関わる認知. 日本社会薬学会第 34 年会 熊本 (2015/7)
- 2 城山今日子, 福島紀子, 小林典子, 山浦克典, 岸本桂子. 中学生に対する「薬教育」の在り方と多職種からの視点～医薬品の適正使用教育と薬物乱用防止教育の関連性～. 日本社会薬学会第 34 年会 熊本 (2015/7)
- 3 松浦瑞穂, 山浦克典, 岸本桂子. 医療消費者がアクセスするインターネット上の医薬品情報の質は担保されているか? 日本社会薬学会第 34 年会 熊本 (2015/7)
- 4 田中里歩, 山浦克典, 楊金緯, 山下忠俊, 立崎仁, 佐藤洋美, 樋坂章博. ビルベリーエキスとホスファチジルイノシトールの配合剤を経口投与されたマウスにおいてアントシアニンの吸収が促進される. 第 9 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 千葉 (2015/11)
- 5 Takei M, Oishi N, Yamaura K, Onuma S, Kambe N, Sato H and Hisaka A. Role of histamine H4 receptor in pruritus; investigations by imiquimod-induced psoriatic mouse model. 第 89 回日本薬理学会年会 横浜 (2016/3)
- 6 寺田亜里沙, 福島紀子, 後藤知良, 山浦克典, 岸本桂子. 家族の介護をする可能性がある者等の在宅医療における薬剤師業務に対する認識の調査研究. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
- 7 利谷正浩, 福島紀子, 大岩眞二, 山浦克典, 岸本桂子. うつ病をもつ患者に対する薬局薬剤師の応対に関する要因の検討. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
- 8 羽坂亜希子, 福島紀子, 山浦克典, 岸本桂子. 薬剤師のマスク着用による視覚的情報の減少が消費者の相談行動心理に及ぼす影響. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
- 9 山浦克典, 吉田加奈, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 岡崎光洋. 全国調査による検体測定室の普及と継続を阻害する要因の解明. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
- 10 岩田紘樹, 増尾涼, 岡崎光洋, 福本正勝, 藤本和子, 小林典子, 山浦克典. 脂質検体測定イベントから見た地域住民の脂質異常の実態. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
- 11 鈴木順子, 今津嘉宏, 米田吉位, 山浦克典, 内田恵美子. 在宅医療のパラダイムの探求 ―爪白癬治療の取組を通して―. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
- 12 内田恵美子, 今津嘉宏, 米田吉位, 山浦克典, 鈴木順子. 訪問看護師と医師の協働による在宅療養者への白癬症ケア ―治療の介入とその効果―. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)
- 13 米田吉位, 今津嘉宏, 内田恵美子, 山浦克典, 鈴木順子. 在宅患者の爪白癬外用療法の現状. 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)

- 14 今津嘉宏, 米田吉位, 内田恵美子, 山浦克典, 鈴木順子. 医師・看護師・薬剤師の連携による地域医療の質の向上 ―忘れがちな障害, 爪白癬の共同的治療を通して―, 日本薬学会第 136 年会 横浜 (2016/3)

#### 解説・雑誌記事等

- 1 山浦克典. 胃腸の薬一作用のしくみと服用上の注意点. *milsil* 8(4) 16-17 (2015/7)

#### 著書

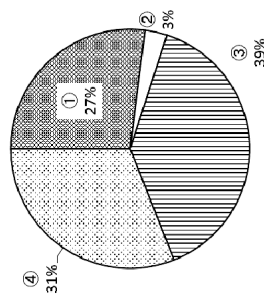
- 1 市田公美, 細山田真編, 山浦克典. 薬学生のための新臨床医学―症候および疾患とその治療 pp.121-122, 廣川書店, 東京 2015

# 平成 27 年度受講者統計

## 公開講座

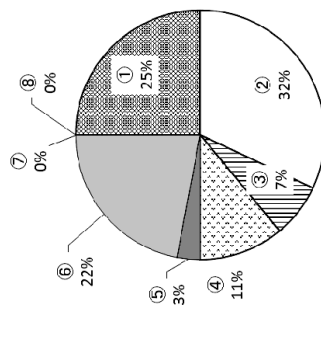
### ●出身大学

- ①共立薬大卒業生
- ②慶応大学卒業生
- ③他大学卒業生
- ④未記入



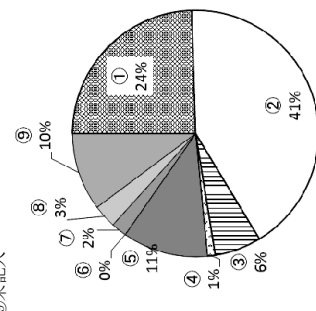
### ●受講目的

- ①日常業務に活用
- ②薬剤師の知識として
- ③一般知識として
- ④再就職等に備えて
- ⑤認定薬剤師制度単位取得・更新単位取得のため
- ⑥その他
- ⑦未記入
- ⑧0%



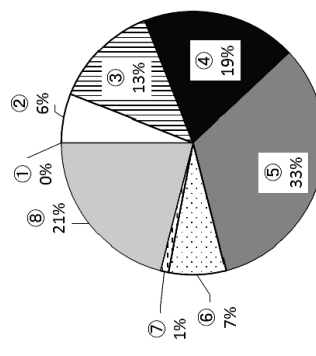
### ●職業

- 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会社員(製薬会社等企業)
- ④研究機関研究員・職員
- ⑤パート薬剤師
- ⑥大学生・大学院生
- ⑦無職
- ⑧その他の職業
- ⑨未記入



### ●年代

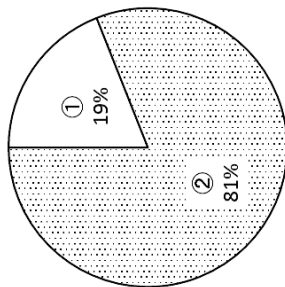
- ①10代
- ②20代
- ③30代
- ④40代
- ⑤50代
- ⑥60代
- ⑦70代以上
- ⑧未記入



## 通信講座

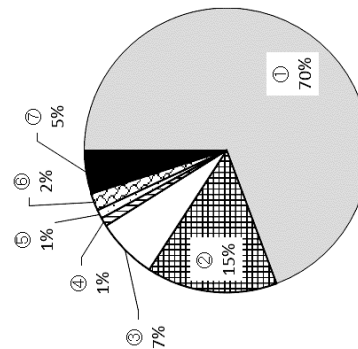
### ●出身大学

- ①共立薬科大・慶應大卒業生
- 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



## 平成27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
がん ブ ロ	6/14 (日)		薬局薬剤師がサポートする在宅がん化学療法 ～在宅輸液療法における工夫とヒント～  ～訪問鍼灸マッサージ活用のススメ～  ～外来化学療法の経験と患者が求めるサポート～	山口 秀樹	ゆう薬局 代表	54	100
			岡野 隆一	鍼灸マッサージ ケンコープラザ本院			
			中澤 幾子	アイデアフォー 世話人			
	10/4 (日)		薬学がんプロフェッショナル講習会・がん化学療法の症例検討			22	39
B	1	6/6 (土)	新制度における食品の機能性表示と薬剤師の役割	長村 洋一	鈴鹿医療科学大学 副学長 一般社団法人 日本食品安全協会理事長	617	590 (584)
	2	6/13 (土)	乳がん治療の最新情報-薬剤師が心得ておかなければいけない現状と今後の展開-	渡辺 亨	医療法人社団圭友会 浜松オンコロジーセンター院長		
	3	6/27 (土)	こうすれば腰痛は治る？ (骨粗鬆症を含む)	千葉 一裕	防衛医科大学校 整形外科科学講座 教授		
	4	7/4 (土)	こんな薬が望まれる-飲みやすい薬剤への挑戦-	並木 徳之	静岡県立大学 薬学部臨床薬学大講座 (実践薬学分野) 教授		
	5	7/5 (日)	双極性障害 (躁うつ病) の治療における諸問題とその対策	渡邊 衡一郎	杏林大学 医学部精神神経科学教室 教授		
C	1	7/11 (土)	腎機能障害のアセスメント	門川 俊明	慶應義塾大学 医学部医学教育統轄センター 教授	739	1,338
			腎機能低下患者への薬物治療法のポイント	木村 健	兵庫医科大学病院 薬剤部長		
	2	7/12 (日)	市中で出会う感染症とその治療薬	國島 広之	聖マリアンナ医科大学 総合診療内科 准教授		
			抗菌薬を科学的に使用する	松元 一明	慶應義塾大学 薬学部実務薬学講座 准教授		
	3	9/5 (土)	Episode3：スポーツを支えるために今、薬剤師ができることPart2	笠師 久美子	北海道大学病院 薬剤部 副薬剤部長 DI・臨床業務支援室		
			スポーツドクターがスポーツファーマシストに期待すること-国際競技会の経験をふまえて-	石田 浩之	慶應義塾大学 スポーツ医学研究センター 准教授		
	4	10/3 (土)	75分で分かる アトピー性皮膚炎と乾癬の外用療法／	江藤 隆史	東京通信病院 副院長兼皮膚科部長		
			皮膚外用剤を科学する	大谷 道輝	東京通信病院 副薬剤部長		
	5	10/17 (土)	働き盛り世代の糖尿病診療はどうあるべきか	島田 朗	東京都済生会中央病院 糖尿病・内分泌内科 部長		
			インスリン療法の実践と薬剤師のかかわり (血糖自己測定も含めて)	武藤 達也	名鉄病院 薬剤部長		
	6	11/8 (日)	経口抗凝固薬の選択、使い方について -循環器内科医から	志賀 剛	東京女子医科大学医学部循環器内科学 准教授		
			経口抗凝固薬の適正使用・薬剤師のマネジメント	木村 利美	東京女子医科大学病院 薬剤部長		
E	9/13(日)		【指導薬剤師養成講座】指導薬剤師のためのワークショップ	木内 祐二 木津 純子	昭和大学 薬学部薬学教育推進センター長・教授 慶應義塾大学 薬学部実務薬学講座 教授	60	74
総合計						1,492	2,141 (584)

平成27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	慶應義塾大学薬学部教授	19	216
	社会と薬学と法	崔 吉道	金沢大学附属病院准教授		
	外来で診る産婦人科疾患	福島 紀子	慶應義塾大学薬学部教授		
	脂質異常症とその服薬指導	太田 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		
	外来で診る呼吸器疾患とその服薬指導	細山田 真	帝京大学薬学部教授		
	外来で診る循環器疾患	佐々木 英久	東邦大学薬学部 臨床薬学教育センター		
		佐藤 哲夫	国際医療福祉大学教授		
第Ⅱ講座	感染症-現状と化学療法の考え方-	北村 正樹	東京慈恵会医科大学附属病院薬剤師	9	102
	在宅医療と薬剤師に必要な知識	(監)福田 恵一	慶應義塾大学医学部教授		
	外来で診る皮膚疾患	中村 明子	元慶應義塾大学薬学部客員教授		
	褥瘡の病態と薬剤選択について	佐藤 淳子	医薬品医療機器総合機構		
	外来で診る糖尿病・メタボリックシンドローム	山野 裕	亀田総合病院地域医療支援部部長補佐		
	臨床薬物動態学	(監)多島 新吾	防衛医科大学校教授		
	免疫のしくみとアレルギー・免疫疾患	古田 勝経	国立長寿医療センター 副薬剤部長		
第Ⅲ講座	外来で診る高血圧症・腎疾患	(監)伊藤 裕	慶應義塾大学医学部教授	24	246
	病院での臨床検査	大谷 壽一	慶應義塾大学薬学部教授		
	薬物間相互作用の考え方	笠原 忠	慶應義塾常任理事・薬学部教授		
	外来で診る肝臓疾患・脾臓疾患	岡崎 仁昭	自治医科大学教授		
	外来で診る消化管疾患	齊藤 郁夫	慶應義塾大学保健管理センター教授		
	病院で処方される漢方	河邊 博史	慶應義塾大学保健管理センター教授		
		(編)村田 満	慶應義塾大学医学部教授		
第Ⅳ講座	外来で診る泌尿器疾患	奥平 典子	第一三共株式会社	21	273
	外来で診る関節痛(リウマチ)	(監)齋藤 英胤	慶應義塾大学薬学部教授		
	・整形外科疾患	(監)日比 紀文	慶應義塾大学医学部教授		
	外来で診る眼科疾患	(監)日比 紀文	北里大学北里研究所病院 教授 北里大学北里研究所炎症性腸疾患先進治療センター長		
	外来で診る小児科疾患	(監)金井 隆典	慶應義塾大学医学部教授		
		(編)渡辺 賢治	慶應義塾大学医学部准教授		
		(監)渡邊 衡一郎	慶應義塾大学医学部専任講師		
第Ⅴ講座	外来で診る慢性頭痛	望月 眞弓	慶應義塾大学薬学部教授	9	126
	外来で診る老年期の医学と疾患	後藤 恵子	東京理科大学薬学部教授		
	薬剤師のための渡航医学	(編)大家 基嗣	慶應義塾大学医学部教授		
	ヘルスケア薬剤師のためのOTCセラピー	(監)竹内 勤	慶應義塾大学医学部教授		
	外来で診る耳鼻咽喉科疾患	(監)千葉 一裕	北里大学北里研究所病院 臨床教授		
	OTC薬販売のための外国語対応	(監)松本 守雄	慶應義塾大学医学部准教授		
		(監)坪田 一男	慶應義塾大学医学部教授		
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)	(監)根岸 一乃	慶應義塾大学医学部准教授	14	192
	老年薬学-地域連携・在宅医療-	(編)高橋 孝雄	慶應義塾大学医学部教授		
	老年薬学-口腔領域における治療と薬剤-	福島 紀子	慶應義塾大学薬学部教授		
	老年薬学-脳神経疾患-	大井 一弥	鈴鹿医療科学大学薬学部教授		
	老年薬学-体液・栄養管理-	(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-リハビリテーション-	(監)鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部教授		
		(監)三村 将	慶應義塾大学医学部教授		
W E B 学習講座	臨床薬物動態学	谷口 英喜	神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部教授	10	60
	服薬指導に必要な薬剤学の基礎	若林 秀隆	横浜市立大学附属市民総合医療センター		
	ヘルスケア薬剤師のためのOTCセラピー	(監)里宇 明元	慶應義塾大学医学部教授		
	医療と医薬品情報	大谷 壽一	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	中島 恵美	慶應義塾大学薬学部教授		
	薬物間相互作用の考え方	崔 吉道	金沢大学附属病院准教授		
	社会と薬学と法	(監)中島 恵美	慶應義塾大学薬学部教授		
合計				106	1,215





## 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**
- ・有効期限が設定されていなかった共立薬科大学卒業生図書利用券について、慶應義塾大学薬学部卒業生への対応と同じく毎年度末に期限を設定することとした。（4月）
  - ・掲示スペースを整備し、統一感のある掲示物のデザインの運用を開始した。（8月）
  - ・PC版 Web サイトをリニューアルした。（8月）
  - ・芝共立 ITC との共催で、教員・大学院生を対象とした文献管理・論文作成支援ソフト ENDNOTE の利用説明会を開催した。（8月）
  - ・携帯版 KOSMOS の廃止を受けて、携帯版サイトの運用を終了した。（12月）

- 蔵書**
- ・書庫スペースの狭隘化対策と予算の有効利用のため、他地区でも継続購入している継続図書の利用状況を調べ、岩波新書（新赤版）の継続購入を中止した。（8月）
  - ・4階書庫スペース縮小のため2014年12月に搬出した雑誌が山中資料センター2号棟に配架され、利用を再開した。（2月）
  - ・選書方針を文書化した。（3月）
  - ・国立情報学研究所（NII）の学術雑誌公開支援事業終了に伴い、共立薬科大学図書館が登録した「共立薬科大学研究年報」1(1955)～46(2001)の全文データのデジタルファイルを取得した。保存と公開については関係部署と調整を進める予定。（3月）

- 設備**
- ・南側入口に教員・大学院生の閉館時間帯入館対応のための人感センサー付照明を設置した。（3月）

- その他**
- ・港区立図書館から講演企画への講師紹介の依頼を受け、山浦 克典 薬学部教授兼附属薬局長の登壇を仲介した。（7月31日「高齢者の病気と薬について」 於：港区立高輪図書館）
  - ・日本薬学図書館協会関東地区研究会世話館退任（7月）



## 国際交流センター

国際交流センター長：植村 良太郎（～9月30日）

大谷 寿一（10月1日～）

### 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27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、選択必修科目2単位）の派遣学生への事前講義「Case Study Practice」（薬学科6年生対象、春学期、選択科目1.5単位、合計16コマ）を行った。

講師：ワシントン大学 Dr. Lee Suzanne：4月20日（月）～24日（金）

テキサステック大学 Dr. Craig D Cox：4月27日（月）、28日（火）、30日（木）、5月1日（金）

##### 海外実習

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）に各2名、アドバンスト海外病院実習として薬学科6年生、課題研究の一部として薬学研究科博士課程3年生を4週間～5週間派遣した。派遣学生6名中2名は、申請によりJASSO海外留学支援制度による奨学金（月額8万円（米国）、7万円（タイ））を、1名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. 小島 友恵（薬剤学）	コンケン大学	6月1日（月）～7月5日（日）
2. 篠原 裕美（薬剤学）	ワシントン大学	6月1日（月）～6月27日（土）
3. 水木 千紘（社会薬学）	テキサステック大学	9月3日（木）～9月30日（水）
4. 吉田 加奈（社会薬学）	ワシントン大学	6月1日（月）～6月27日（土）
5. 脇田 千実（実務薬学）	テキサステック大学	9月3日（木）～9月30日（水）
6. 日比野英幸（臨床薬学）	コンケン大学	6月1日（月）～7月5日（日）

平成27年度派遣学生海外臨床実習プログラム報告会を、12月7日（月）に開催した。派遣施設（病院3箇所）ごとに英語で発表。コンケン大学 Dr. Suphat Subongkot からも講評があった。

平成28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、選択科目1.5単位、合計18コマ）を行った。

講師：大谷 寿一教授：平成27年11月30日（月）

Foster, Patrick 准教授：平成27年12月1日（火）～4日（金）

コンケン大学 Dr. Suphat Subongkot：平成27年12月7日（月）～10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. Srimongkhon Piangwan Khon Kaen University Residency Program  
4月20日(月)～5月1日(金)
2. Paktipat Pawich Khon Kaen University Residency Program  
4月20日(月)～5月1日(金)
3. Ngoc Thi Trinh Texas Tech University Pharm D. Candidate in 2016  
5月26日(火)～7月3日(金)(有機薬化学講座)
4. Kim Ly Nguyen Texas Tech University Pharm D. Candidate in 2016  
5月26日(火)～7月3日(金)(実務薬学講座)
5. Michael Brunner University of Iowa Pharm D. Candidate in 2016  
6月22日(月)～7月17日(金)(薬物治療学講座)
6. Jiexuan Zhang University of Iowa Pharm D. Candidate in 2016  
6月22日(月)～7月17日(金)(創薬物理化学講座)
7. Jonathan Clark University of North Carolina Pharm D. Candidate in 2016  
6月1日(月)～30日(火)(薬学教育研究センター)
8. Lynn Truong University of North Carolina Pharm D. Candidate in 2016  
6月1日(月)～30日(火)(病態生理学講座)
9. Choojit Atjima Khon Kaen University Pharm D. Candidate in 2016  
9月24日(木)～12月11日(金)(臨床薬学講座)
10. Pongpanich Bunpakrit Khon Kaen University Pharm D. Candidate in 2016  
9月22日(木)～12月11日(金)(薬剤学講座)

## 2. 平成27年度国際交流セミナー

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27年4月17日(金) 14:00-17:00 芝共立キャンパス3号館 1101会議室

内容:Role of Pharmacists, Pharmacy and Pharmacist Education

出席者:40名(学生、教職員)

座長:大谷壽一教授

使用言語:英語

第2回「Brain delivery of lipid-based nanoparticulate systems for neuroprotective treatment and Parkinson's disease」

日時・会場:平成27年5月19日(金) 10:00-11:30 芝共立キャンパス3号館 大学院セミナー室

講演者:Professor GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Chulalongkorn University

出席者:40名(学生、教職員)

座長:中島恵美教授

使用言語:英語

第3回「Pharmaceutical Sciences: Monash Partnerships Education」

日時・会場:平成27年5月25日(月) 10:45-12:15 芝共立キャンパス1号館 マルチメディア講堂

講演者: Professor William Charman, Monash University

出席者:250名(学生、教職員)

座長:中島恵美教授

使用言語:英語

#### 第4回「第1回 海外交換学生の最終発表会」

日時・会場:平成27年6月30日(火) 9:30-10:30 芝共立キャンパス3号館 1101会議室

内容:米国薬学生の最終発表会

発表者:Jonathan Clark, Lynn Truong(University of North Carolina)

座長:大谷壽一教授

使用言語:英語

#### 第5回「第2回 海外交換学生の最終発表会」

日時・会場:平成27年7月3日(金) 10:00-11:00 芝共立キャンパス3号館 1101会議室

内容:米国薬学生の最終発表会

発表者:Ngoc Thi Trinh, Kim Ly Nguyen(Texas Tech University)

座長:大谷壽一教授

使用言語:英語

#### 第6回「Inhaled bacteriophage therapy for respiratory infections」

日時・会場:平成27年9月3日(木) 10:30-12:00 芝共立キャンパス3号館 大学院セミナー室

講演者:HAK-KIM CHAN, PhD, DSc, Professor of Pharmaceutics (Advanced Drug Delivery)

Faculty of Pharmacy, University of Sydney

出席者:25名(学生、教職員)

座長:中島恵美教授

使用言語:英語

#### 第7回「International Regulatory Science "Current and Future Global Perspective"」

日時・会場:平成27年10月8日(木) 9:30-11:30 芝共立キャンパス3号館 1101会議室

講演者:Frances J Richmond, Ph.D., Director, International Center for Regulatory Science,  
University of Southern California, School of Pharmacy

出席者:15名(学生、教職員)

座長:漆原尚巳准教授

使用言語:英語

#### 第8回「生物薬剤学の45年:Forty-five Years of Biopharmaceutical Sciences and Its Impact on the Profession of Pharmacy and Drug Development」

日時・会場:平成28年3月19日(土) 14:00~15:00 芝共立キャンパス1号館マルチメディア講堂

講演者:Leslie Z. Benet, Professor, Department of Biopharmaceutical Sciences, UCSF

慶應義塾大学海外副指導教授(平成27年度スーパーグローバル大学創成支援事業)

出席者:90名(学生、教職員)

座長:中島恵美教授

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8日(月)に薬学部ブースを植村委員が担当。薬学部生2名の留学相談があった。開催期間:6月8日(月)~11日(木)

### 4. 海外視察について

平成27年10月17日(土)~10月21日(水)にサンフランシスコで開催される ACCP (American College of Clinical Pharmacy)'s Global Conference on Clinical Pharmacy に大谷委員長が参加し、海外アドバンスト病院実習の取り組みについてポスター発表した。

## 5. 平成 27 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 28 年 3 月 8 日（火）～3 月 18 日（金）

事前研修、現地研修、報告会から成る、医療系三学部による研修プログラム。引率教員 4 名（山浦克典教授）、医学部生 4 名、看護医療学部生 9 名、薬学部生 8 名（石川結美子、加瀬由佳、中井麻琴、高橋三和子、熊谷智樹、音羽遼太郎、榎藤もにか、新屋和花）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。申請により派遣生全員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. 平成 27 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 27 年 6 月 6 日（土）～21 日（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。報告会は海外臨床実習プログラム参加者と合同で 12 月 7 日（月）に開催した。

代表者：漆原尚已准教授（医薬品開発規制科学講座）※職位は派遣当時のもの。

引率者：漆原尚已准教授（同上）、大谷壽一教授（臨床薬学講座）、大江知之准教授（医薬品化学講座）

参加者：丸山穂高（医薬品開発規制科学講座 修士 2 年）

四元敬一（臨床薬学講座 修士 1 年）

川井 舞（医薬品開発規制科学講座 薬学部 6 年）

光石早希（創薬物理化学講座 薬学部 6 年）

## 7. 2016 FDA Short-term Rotation Programについて

本プログラムでは、世界の薬事規制科学をリードする米国 FDA において、医薬品医療機器、再生医療製品等の開発とその審査、販売後の適正使用に関わる薬事規制や保健衛生の向上に関する教育と行政の実務に携わる機会を参加学生に提供する。募集は平成 28 年 3 月中に開始し、書類・面接選考を経て翌 4 月に決定。研修予定期間は平成 28 年 9 月 5 日～30 日。

## 8. 訪問対応について

平成 27 年 4 月 17 日（金）に、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 5 名を受け入れ、リサーチセミナー、薬局見学対応を行った。

シドニー大学訪問対応

平成 27 年 10 月 29 日（木）9:15～12:00 三田キャンパス東館 6 階 G-SEC ラボにて、シドニー大学一

（Provost and Deputy Vice-chancellor 他、経済学部、理工学部、薬学部、社会科学部）の訪問対応に同席。

真壁常任理事、経済学部・理工学部関係者の他薬学部からは 大谷壽一教授・国際交流センター長、森脇康博専任講師（分科会のみ）、島根、オアー（事務局）が出席し、二大学間の学術交流の活性化について意見交換した。

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

#### 利用者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。スマートフォン乗っ取りの脅威と対策について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実施した。

- 3 号館 5 階生命機能物理学講座用配線工事（5 月）
- 3 号館 1 階医療薬学・社会連携センターレイアウト変更に伴う配線移転対応（6 月）
- 芝共立キャンパス光ケーブル（シングルモード）敷設工事（7 月-8 月）
- 芝共立キャンパスネットワーク機器リプレイス [KISH6]（8 月）
- 3 号館 2 階基礎教育講座移転に伴う配線工事（10 月）
- 1 号館 1 階創薬研究センターラボラトリ配線工事（11 月）
- 国際無線 LAN ローミング基盤 eduroam への対応（12 月）
- 2 号館 1 階 168 号室配線工事（1 月）
- 芝共立キャンパス旧光ケーブル（マルチモード）撤去作業（3 月）
- 2 号館 1 階薬学教育研究センター移転に伴う配線工事（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、パソコン室の環境構築および、準備作業。ネットワーク監視を行った。





## 附属薬局

薬 局 長：山浦 克典

管理薬剤師：川本 嘉子

薬 剤 師：林 直子、岩田 紘樹

### 活動概要

#### I. 保険薬局実務

1. 保険処方箋受付枚数は 9,301、老健施設の処方箋受付枚数は 1,867 であった。また、受付医療機関数は月平均 100 機関を超えている。
2. 在宅患者は 4 名、訪問回数は 102 回であった。
3. 新たに 2 名の教員を常勤の保険薬剤師として届出した。2 名とも保険薬剤師として定期的に保険調剤業務に従事した。
4. 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（2 回）。
5. 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と調剤業務委託契約を 4 月に更新し、調剤・配薬を実施した。
  - ・定期的に当該施設と担当者会議を実施し、業務上の連携を図った。
  - ・特別養護老人ホームの医師回診同行並びに調剤を実施した。
6. 近隣のクリニックからの漢方処方調剤が増加したため、生薬分包機を導入し効率化を図った。
7. 12 月より無菌調剤室の共同利用を開始した（V. 新規事業・その他参照）。

附属薬局処方箋枚数

	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 27(2015)年度
処方箋枚数	8,153	7,066	8,243	11,209	11,168
前年度比	67.8%	86.7%	116.7%	136.0%	99.6%

#### II. 教育活動

1. 本学薬学科 4 年次の実務実習事前学習において、自動錠剤分包機・散薬監査システムを使用した調剤、錠剤の半割・粉碎、管理帳簿の指導を 8 日間担当した。
2. 3 月 2 日より 3 日間、外部施設で薬局実務実習を行なった本学 5 年次学生 1 名の補講を実施した。
3. 北里大学、東邦大学、横浜薬科大学の 5 年次学生の薬局実務実習を受入れ、3 期に渡り各期 2 名、計 6 名実施した。実習項目の一つである薬局製剤実習については、港区内の他薬局の実習生 20 名に対し、本薬局で各期 1 回計 3 回、講義及び実習指導した。
4. 米国、タイの協定校からの留学生 15 名の薬局訪問に対応した。なお、受入れた協定校は米国マーサー大学、米国テネシー大学、米国テキサステック大学、米国ノースカロライナ大学、米国アイオワ大学、タイ・コンケン大学の 6 校である。また、一般の薬局見学 16 名を受入れた。

#### III. 研究活動

1. 医師、薬剤師、看護師協働による爪白癬治療が、治療経過、医療行為に係わる負担などにもたらす

効果を検証することを目的に、北里大学薬学部、芝大門いまづクリニック、Y's クリニック、ナー  
スステーション東京と共同研究を実施した。

2. 近隣の複合型福祉施設福祉プラザさくら川で開催した健康イベントの参加者を対象に、脂質の検  
体測定を実施し、脂質異常症の早期発見における検体測定の有用性を評価し、併せて脂質異常症に  
対する認識を質問紙にて調査した（Ⅳ．地域貢献活動参照）。

#### Ⅳ．地域貢献活動

##### 1. 無菌調剤研修会

平成 27 年 11 月 21 日、港区薬剤師会会員薬局を対象に無菌調剤研修を実施した（Ⅴ．新規事業・  
その他参照）。

##### 2. 健康づくり教室

医療薬学・社会連携センターと協働し、地域住民の健康サポート活動として「健康づくり教室」  
を以下の通り行った。

第 1 回 平成 27 年 7 月 15 日（水）      第 2 回 平成 27 年 6 月 17 日（水）

第 3 回 平成 27 年 8 月 19 日（水）      第 4 回 平成 27 年 9 月 16 日（水）

第 5 回 平成 27 年 12 月 16 日（水）      第 6 回 平成 28 年 1 月 20 日（水）

※実施時間は各回とも午後 6 時 00 分 から 8 時 00 分まで

##### 3. 健康イベント

平成 27 年 9 月 6 日、福祉プラザさくら川体育館で地域住民を対象に健康イベントを開催した。  
健康維持における血中コレステロール・脂質管理の重要性の意識を高める目的で、以下 4 種のコー  
ナーを設置した。①検体測定による無料血中脂質測定、②管理栄養士による食事指導、③体脂肪測  
定、④脂質異常症に関する講話。

#### Ⅴ．新規事業・その他

##### 1. 検体測定室

平成 27 年 10 月 29 日に厚生労働省医政局へ検体測定室開設の届出を行い、平成 27 年 12 月 8  
日から運用を開始した。火曜日及び木曜日の夕方は随時、また他の曜日・時間帯は予約制にて  
HbA1c 及び血中脂質の測定を受け付けている。料金は 1 項目 1,000 円、2 項目 1,500 円と設定して  
いる。測定の詳細は店舗内外に掲示した案内ポスター等で周知している。検体測定室設置にあた  
っては港区医師会と連携し、基準値を外れた利用者には紹介状の役割を果たす情報提供書を作成  
すること、情報提供書を持参した利用者には対応頂けることを事前に区医師会長の承諾を得ると  
ともに区医師会理事会で周知頂き開始した。情報提供書には医療機関は特定せず、必要に応じて  
区の医療機関マップを提供している。平成 28 年 3 月末までに、のべ 27 人（一般 3 人、塾内 24  
人）が本検体測定室を利用した。

##### 2. 附属薬局無菌調剤室の共同利用

がん患者などの在宅医療を推進するため、高い無菌性が求められる注射薬や輸液などを身近な  
薬局で調剤できるよう、地域拠点薬局の無菌調剤室の共同利用体制の構築が全国で進められてい  
るが、港区薬剤師会で無菌調剤室を設置することが困難な状況である。そこで、区内で唯一無菌  
調剤室を有する当薬局が、地域貢献の観点から無菌調剤室の共同利用体制を構築することとした。

共同利用のためには、利用者の技術レベルの担保が不可欠なため、本年度は平成 27 年 11 月 21 日に港区内 4 薬局の薬剤師 4 人を対象に 6 時間の無菌調剤研修を行った。また、平成 28 年 3 月末までに 1 薬局と共同利用契約を締結した。

### 3. 看板・手すりの設置・パンフレットの更新

近隣クリニックから紹介された患者より、本薬局の立地が歩道から奥まっていることで認識しにくかったとの意見を踏まえ、歩道脇の入口 2 か所に附属薬局の看板を設置した。

歩行が困難な高齢患者からの要望を受け、薬局入口の段差の昇降時に転倒を防止するための手すりを設置した。

附属薬局の案内パンフレットの掲載内容とアクセスマップを改訂し、近隣の医療施設の患者待合室用に配布した。

## VI. 受講研修

調剤報酬の施設基準に関わる認定薬剤師に関連する研修会等の受講実績を以下に示す。

港区薬剤師会研修会	4 回	港区薬剤師会在宅医療研修会	2 回
東京都薬剤師会研修会	10 回	港区医師会研修会	6 回
東京都薬局災害対策講習会	1 回	港区介護保険サービス事業者	1 回
製薬メーカー研修会	2 回	関東信越厚生局集団指導	1 回
慶應義塾大学薬学部公開講座	5 回	慶應義塾大学薬学部 KP 会研修会	1 回
日本社会薬学会第 34 年会	1 回	第 25 回日本医療薬学会年会	1 回

## VII. 研究業績

### 国内学会招待講演

- 1 山浦克典. 高齢者の病気と薬について, 港区高輪図書館自主事業講座 東京, (2015/7)
- 2 山浦克典, 林直子, 今津嘉宏, 米田吉位, 内田恵美子, 鈴木順子. 在宅患者の爪白癬外用療法における薬局薬剤師の役割. 日本薬学会第 136 年会 横浜, (2016/3)

### 国内学会発表

1. 山浦克典, 吉田加奈, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 岡崎光洋. 全国調査による検体測定室の普及と継続を阻害する要因の解明, 日本薬学会第 136 年会 横浜, (2016/3)
2. 岩田紘樹, 増尾涼, 岡崎光洋, 福本正勝, 藤本和子, 小林典子, 山浦克典. 脂質検体測定イベントから見えた地域住民の脂質異常の実態, 日本薬学会第 136 年会 横浜, (2016/3)
3. 今津嘉宏, 米田吉位, 内田恵美子, 山浦克典, 鈴木順子. 医師・看護師・薬剤師の連携による地域医療の質の向上ー忘れがちな障害, 爪白癬の共同的治療を通してー, 日本薬学会第 136 年会 横浜, (2016/3)
4. 米田吉位, 今津嘉宏, 内田恵美子, 山浦克典, 鈴木順子. 在宅患者の爪白癬外用療法の現状, 日本薬学会第 136 年会 横浜, (2016/3)
5. 内田恵美子, 今津嘉宏, 米田吉位, 山浦克典, 鈴木順子. 訪問看護師と医師の協働による在宅療養者への白癬症ケアー治療の介入とその効果ー, 日本薬学会第 136 年会 横浜, (2016/3)
6. 鈴木順子, 今津嘉宏, 米田吉位, 山浦克典, 内田恵美子. 在宅医療のパラダイムの探求ー爪白癬

治療の取組を通してー, 日本薬学会第 136 年会 横浜, (2016/3)

#### 解説・雑誌記事等

1. 山浦克典, 胃腸の薬ー作用のしくみと服用上の注意点. *milsil* 8(4) 16-17 (2015/7)

## 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	31 件	許可数	31 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 27 日 128 名
実験動物飼育施設利用者講習会	4 月 27 日 181 名
2 年生 薬学実習ⅡB(生物)	5 月 21 日ほか 227 名
3 年生 薬学実習ⅢD(薬理学)	9 月 7 日ほか 212 名

### 実験動物の使用及び保管状況

平成 27 年 4 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日までの実験動物の入荷匹数及び 3 月 31 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	8531	1787
ラット	1151	127
モルモット	28	4
ウサギ	4	2
ハムスター	0	0

### 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

現 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）を平成 27 年 8 月 13 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 2871 号)

有 効 期 限 : 平成 27 年 8 月 25 日～平成 28 年 8 月 24 日

新 S P F 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 (法令点検) を平成 28 年 2 月 4 日に実施した。

第一種圧力容器性能検査

種 別 : 消毒器 (角型ジャケット付滅菌器)

検査証番号 : 第 5567 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 317 号)

有 効 期 限 : 平成 28 年 2 月 23 日～平成 29 年 2 月 22 日

## (2) S P F 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 28 年 2 月 23 日～2 月 26 日に実施した。

新設 S P F 区域及びコンベンショナル区域、コンベンショナル区域内アイソレーターラックのプレフィルター交換、フィルターボックス内清掃、消毒の実施。

昨年と同様、動物を飼育したままの状態での消毒する方式で行った。

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 28 年 2 月 23 日～2 月 26 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 : 株式会社江東微生物研究所 保菌検査センター

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 28 年 2 月 24 日

使用培地		血液寒天培地 (B D)	サブロー寒天培地 (栄研化学)	備考
培養条件		37℃、48 時間	37℃、48 時間	
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	N.D	N.D	
	2	N.D	N.D	

SPF 飼育室	3	N.D	N.D	
	4	N.D	N.D	
感染検査室	5	N.D	N.D	
後室	6	N.D	N.D	
感染実験室 前室	7	N.D	N.D	
前室・倉庫	8	N.D	N.D	
オートクレープ室	9	N.D	N.D	
	10	N.D	N.D	
更衣室	11	N.D	N.D	

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 28 年 2 月 24 日

使用培地		標準寒天培地 (極東製薬)	サブロー寒天培地 (極東製薬)	備考
培養条件		37℃、48 時間	37℃、48 時間	
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	1	N.D	N.D	
	2	N.D	N.D	
	3	N.D	N.D	
	4	N.D	N.D	
	5	N.D	N.D	
	6	N.D	N.D	
	7	N.D	N.D	
	8	N.D	N.D	
	9	N.D	N.D	
	10	N.D	N.D	
	11	N.D	N.D	
	12	N.D	N.D	
	13	N.D	N.D	
	14	N.D	N.D	
	15	N.D	N.D	
	16	N.D	N.D	
前室・倉庫	17	N.D	N.D	
	18	N.D	N.D	
前室・倉庫	19	N.D	N.D	
	20	N.D	N.D	
オートクレープ室	21	N.D	N.D	
	22	N.D	N.D	
	23	N.D	N.D	
	24	N.D	N.D	

オートクレーブ室	25	N.D	N.D	
	26	N.D	N.D	
	27	N.D	N.D	
	28	N.D	N.D	
感染検査室 前室	29	N.D	N.D	
	30	N.D	N.D	
	31	N.D	N.D	
	32	N.D	N.D	
感染検査室	33	N.D	N.D	
	34	N.D	N.D	
	35	N.D	N.D	
	36	N.D	N.D	
後室	37	N.D	N.D	
	38	N.D	N.D	
	39	N.D	N.D	
	40	N.D	N.D	
更衣室	41	N.D	N.D	
	42	N.D	N.D	
	43	N.D	N.D	
	44	N.D	N.D	

#### 結果

落下菌：11 検査点で全て未検出であった。

付着菌：44 検査点で全て未検出であった。

#### (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。

現SPF室から2匹、新SPF室から6匹の検査を依頼した。



薬学部では下記色つきの検査項目が必須であり *Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）も含むため免疫不全コアセットで検査を行っている。

免疫不全コアセット		カテゴリー	6月	9月	12月	3月
培養	<i>Citrobacter rodentium</i>	C	0/8	0/8	0/8	0/8
	<i>Corynebacterium kutscheri</i>	C	0/8	0/8	0/8	0/8
	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	B	0/8	0/8	0/8	0/8
	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	D	0/8	0/8	0/8	0/8
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	D	0/8	0/8	0/8	0/8
	<i>Salmonella spp.</i>	A	0/8	0/8	0/8	0/8
	<i>Staphylococcus aureus</i>	D	0/8	0/8	0/8	0/8
血清反応	<i>Clostridium piliforme</i>	C	0/8	0/8	0/8	0/8
	Ectromelia virus	B	0/8	0/8	0/8	0/8
	LCM virus	A	0/8	0/8	0/8	0/8
	Mouse hepatitis virus	B	0/8	0/8	0/8	0/8
	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	B	0/8	0/8	0/8	0/8
	Sendai virus	B	0/8	0/8	0/8	0/8
鏡検	Ectoparasites	C/E	0/8	0/8	0/8	0/8
	Intestinal protozoa	C/E	0/8	0/8	0/8	0/8
	pimworm	C/E	0/8	0/8	0/8	0/8
	<i>Pneumocystis carinii</i>	(B)	0/8	0/8	0/8	0/8
PCR	<i>Helicobacter bilis</i>	C	0/8	0/8	0/8	0/8
	<i>Helicobacter hepaticus</i>	C	0/8	0/8	0/8	0/8
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

全項目陰性である。

## その他

### (1) 動物慰霊祭の実施

平成 28 年 3 月 7 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。

平成 27 年 2 月 引き渡し

平成 27 年 5 月 運用開始

#### S P F 飼育室

マウス用個別換気システムラック 6 ラック

1 ラック 2 面 (1 面 70 ケージ) 1 ケージ 5 匹

1 ラックあたり 140 ケージ 700 匹

最大 840 ケージ 4200 匹 の飼育が可能となった。

### (3) 新 S P F 稼働に伴い現 S P F の終了

現 S P F は感染実験室 (P 2 A 対応) へ改装し平成 28 年度内に運用を開始。

# 研究倫理委員会

## 平成 27 年度人を対象とする研究倫理委員会

### 1. 委員

委員長	齋藤 英胤	(薬学部教授)
委員	黒川 達夫	(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	(一般人)
委員	鈴木 義彦	(帝京大学薬学部教授)
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 27 年度は 11 回の委員会が開催され、60 件の申請書について承認となった。

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。( ) は迅速審査承認件数

人を対象とする研究倫理委員会審査承認件数

2015 年 4 月	5 月	6 月	7 月	9 月	10 月
7 件	6 件	14 (5) 件	4 件	5 件	2 (1) 件
11 月	12 月	2016 年 1 月	2 月	3 月	合計
1 件	7 件	5 件	5 (1) 件	4 件	60 件

## 平成 27 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	齋藤 英胤	(薬学部教授)
委員	黒川 達夫	(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	(一般人)
委員	鈴木 義彦	(帝京大学薬学部教授)
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 27 年度は 9 回の委員会が開催され、13 件の申請書について審査を行なった。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会審査承認件数

2015 年 4 月	5 月	6 月	7 月	11 月	12 月
3 件	1 件	1 件	1 件	1 件	2 件
2016 年 1 月	2 月	3 月	合計		
1 件	2 件	1 件	13 件		

## 第三者評価委員会

平成 27 年度 第三者評価委員会

委員は下記のとおり。

1. 委員（平成 27 年 4 月 1 日～9 月 31 日）

委員長 阿部 芳廣（薬学部教授）  
委員 望月 眞弓（薬学部長）  
委員 大谷 壽一（学部長補佐・芝共立学習指導主任）  
委員 田村 悦臣（学部長補佐・芝共立学生総合センター長）  
委員 杉本 芳一（日吉主任）  
委員 中村 智徳（医療薬学・社会連携センター長）  
委員 中島 恵美（薬学部教授）  
委員 鈴木 岳之（芝共立 ITC 所長）  
委員 石井 宜明（事務長）  
委員 安川 力（学生課長）  
委員 竹越 功（総務課長）

10 月 1 日より、学部長ならびに運営委員会委員、諸委員の変更により、第三者評価委員会の委員は下記のように変更となった。

委員（平成 27 年 10 月 1 日～3 月 31 日）委員変更

委員長 阿部 芳廣（日吉主任）  
委員 杉本 芳一（薬学部長）  
委員 木内 文之（学部長補佐・芝共立学習指導主任）  
委員 齋藤 英胤（学部長補佐・芝共立学生総合センター長）  
委員 大谷 壽一（国際交流センター委員長）  
委員 須貝 威（大学院専攻長）  
委員 木津 純子（OSCE 実施委員長）  
委員 中村 智徳（医療薬学・社会連携センター長）  
委員 山浦 克典（附属薬局長）  
委員 田村 悦臣（薬学メディアセンター長）  
委員 鈴木 岳之（芝共立 ITC 所長）  
委員 石井 宜明（事務長）  
委員 安川 力（学生課長）  
委員 竹越 功（総務課長）

## 2. 開催状況

平成 27 年度は、薬学教育評価機構の評価対象年度であるが、4 月 6 日に第一回教授総会が開催されるためその報告事項として、参加した教員に対し、「平成 27 年度自己点検評価・報告書」の作成に必要な根拠資料の収集について、第三者評価委員長が説明を行い、根拠となる資料の収集について協力を求めることにした。

第一回第三者評価委員会を、5 月 1 日に開催し、今後のスケジュールを決めた。前期は資料の収集作業が主となり、前期の委員会開催は 1 回であった。後期は、学部長の交代により、委員の交代があった。執筆予定者の見直しを行うため、11 月 4 日に新学部長のもとで、執筆担当者の交代について協議し、「平成 27 年度 自己点検・評価書」の執筆担当者の一部を変更した。原稿の提出期日を平成 28 年 1 月 6 日とし、根拠資料の収集を早急に行い、執筆可能な項目から執筆することとした。

平成 28 年 1 月 8 日に「自己点検・評価書」原稿の完成に合わせて、その内容を確認するため、第三者評価委員に運営委員を加えた拡大第三者評価委員会を平成 28 年 1 月 12 日に開催し、執筆が完了した項目から学内教員のパブリック・コメントを求めた。平成 28 年 3 月 30 日に、2 回目の拡大第三者評価委員会を開催し、「平成 27 年度 自己点検・評価書」草案を承認し、薬学教育評価機構に提出することにした。

## 3. 自己点検・評価

今年度の自己点検・評価書の作成作業により、改善すべきことが確認され、平成 28 年度の諸委員会にフィードバックする。

当委員会として改善すべきこととして、「第三者委員会」の委員会規定の整備を行うこと、「自己点検・評価書」を作成してゆくプロセスの反省点として、根拠資料、特に成績資料の収集法について、必要な資料の周知方法、収集法を改善すること、収集した資料の確認作業の手順を決めておくことが必要である。

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	235
-------------------	-----

### 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	235
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	235
3. 卒業判定	236
4. 大学院における学位授与状況	236
5. 就職・大学院進学状況	236
6. 学部の進路状況	237
7. 大学院の進路状況	238
8. 早期体験学習 見学学生数	239
9. 国家試験合格率	239
10. 公開講座等開催件数	239
11. 国別国際交流協定締結先機関	240
12. 国際学術研究交流状況	240

### 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	241
2. 学部の入学試験結果	241
3. 学部・学科の学生定員及び在籍学生数	242
4. 学部の社会人学生・留学生・帰国学生数	242
5. 学部の転学科の状況	242
6. 学部・学科の退学者数	242
7. 大学院の入学試験結果	243
8. 大学院の学生定員及び在籍学生数	243

### IV. 教育研究のための人的体制

1. 教員組織	244
2. 専任教員年齢構成	244
3. 専任教員の担当授業時間	245

V. 研究活動と研究体制の整備	
1. 学術賞の受賞状況	245
2. 産学官連携による研究活動状況	245
3. 専任教員の研究旅費	245
4. 教員研究費内訳	246
5. 科学研究費の採択状況	246
6. 学外からの研究費の総額と一人当たりの額	247
7. 教員研究室	247
VI. 施設・設備等	
1. 講義室、実習室等の面積・規模	247
2. 規模別講義室・演習室使用状況	247
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	248
2. 学生閲覧室等	248
VIII. 学生生活への配慮	
1. 奨学金給付・貸与状況	249

## I. 教育研究組織

### 1. 設置学部・学科・大学院研究科

平成 27(2015)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 27(2015)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)	62	43	117
			兼任担当科目数 (B)	0	2	2
			専兼比率 % (A／(A＋B)＊100)	100.0	95.6	98.3
		教養教育	専任担当科目数 (A)	6.5	0	6.5
			兼任担当科目数 (B)	1.5	8	9.5
			専兼比率 % (A／(A＋B)＊100)	81.3	0.0	89.3
	(秋学期) 薬学科 薬科学科	専門教育	専任担当科目数 (A)	52	10	71
			兼任担当科目数 (B)	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)	4.5	2	6.5
			兼任担当科目数 (B)	1.5	9	10.5
			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 27(2015)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 22(2010)年度			平成 23(2011)年度			平成 24(2012)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				180	177	98.3	174	174	100.0
	医療薬学科				1	0	0.0	1	1	100.0
	薬科学科	35	34	97.1	46	45	97.8	42	41	97.6
計		35	34	97.1	227	222	97.8	217	216	99.5

学部・学科		平成 25(2013)年度			平成 26(2014)年度			平成 27(2015)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	166	163	98.2	149	144	96.6	159	158	99.4
	医療薬学科	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	薬科学科	42	41	97.6	67	65	97	66	63	95.5
計		208	204	98.1	216	209	96.8	225	221	98.2

### 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 23 (2011)年度	平成 24 (2012)年度	平成 25 (2013)年度	平成 26 (2014)年度	平成 27 (2015)年度
薬学研究科	薬学専攻 (旧課程)	修士	-	-	-	-	-
		博士(課程)	3	1	2	1	-
		博士(論文)	3	0	0	1	-
	医療薬学専攻 (旧課程)	修士	1	-	-	-	-
		博士(課程)	-	1	2	1	-
		博士(論文)	-	0	0	0	-
	薬学専攻 (新課程)	博士(課程)	-	-	-	-	1
		博士(論文)	-	-	-	-	-
	薬科学専攻 (新課程)	修士	8	22	27	25	30
		博士(課程)	-	-	-	2	1
		博士(論文)	-	-	-	-	1

### 5. 就職・大学院進学状況

(表 6)

学部	進路		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)		平成 27 年度 (薬学科) (薬科学科)	
薬学部	就職	民間企業	146	7	136	6	123	3	119	9	144	9
		官公庁	11		21		16		5	0	1	1
		教員							0	0	0	0
		その他①	4		1		3		1	0	0	0
	進学	自大学院	4	29	8	28	8	28	7	46	4	46
		他大学院	2	9		7	1	8	3	8	1	5
		他大学					3	1	1	0	1	0
		その他②	10	1	8	1	9	1	8	2	7	2
	合計		176	46	174	142	163	41	144	65	158	63

## 6. 学部の進路状況

平成 27 (2015) 年度 (薬科学科)

(表 7 - 1)

	男	女	計
総数	47	16	63
就職希望者数	7	3	10
就職者数	7	3	10
化学系他企業	6	3	9
C R O	0	0	0
製薬会社	0	0	0
病院	0	0	0
薬局	0	0	0
公務員	1	0	1
研究機関	0	0	0
病院研修生	0	0	0
未定	1	1	2
進学者数	39	12	51
就職希望なし	0	0	0

平成 27 (2015) 年度 (薬学科)

(表 7 - 2)

	男	女	計
総数	56	102	158
就職希望者数	53	98	151
就職者数	53	98	151
化学系他企業	9	7	16
C R O	3	9	12
製薬会社	18	22	40
病院	3	36	39
薬局	14	19	33
公務員	0	1	1
官庁所管独立行政法人	0	2	2
病院研修生	0	0	0
未定	3	4	7
進学者数	5	1	6
就職希望なし	0	0	0

## 7. 大学院の進路状況

修士課程／平成 27(2015)年度 (表8)

	薬科学専攻		
	男	女	計
総数	21	9	30
就職者数	19	6	25
化学系他企業	4	1	5
CRO	0	1	1
製薬会社	11	4	15
官庁所管独立行政法人	2	0	2
公務員	2	1	2
未定	0	0	0
進学者数	2	3	5

後期博士課程／平成 27(2015)年度

	薬科学専攻		
	男	女	計
総数	1	0	1
就職者数	0	0	0
化学系他企業	0	0	0
CRO	0	0	0
製薬会社	0	0	0
官庁所管独立行政法人	0	0	0
大学研究室	0	0	0
未定	1	0	1

博士課程／平成 27(2015)年度

	薬学専攻		
	男	女	計
総数	0	1	1
就職者数	0	0	0
化学系他企業	0	0	0
CRO	0	0	0
製薬会社	0	0	0
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
未定	0	1	1

## 8. 早期体験学習 見学学生数

平成 27(2015)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	8	28	5～6	155	0	155
薬局見学	56	80	1～3	155	0	155
企業見学	4	4	16～66	0	132	132

## 9. 国家試験合格率

平成 27(2015)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 101 回薬剤師国家試験	現役	158	144	91.1
		既卒	36	18	50.0
		合計	194	162	83.5

## 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 27(2015)年度	0	5	6	0	1	0
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

年 度	ワークショップ <sup>a</sup>	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 27(2015)年度	0	4	0	7
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

## 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 27 (2015) 年度	4	1	1	2	0	0	8
平成 26 (2014) 年度	4	1	1	2	0	0	8
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	5	1	1	2	0	0	9

〔平成 27 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]
- 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 23 (2011) 年度		平成 24 (2012) 年度		平成 25 (2013) 年度		平成 26 (2014) 年度		平成 27 (2015) 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 27 (2015) 年度	
		短期	長期	短期	長期	短期	長期	短期	長期	短期	長期	短期	長期	短期	長期	短期	長期	短期	長期	短期	長期
薬学部 薬学研究科	新規	8		8		8		12		6				16		10		11		10	
	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 24 年度 (薬学科)	平成 24 年度 (薬科学科)	計	平成 25 年度 (薬学科)	平成 25 年度 (薬科学科)	計	平成 26 年度 (薬学科)	平成 26 年度 (薬科学科)	計	平成 27 年度 (薬学科)	平成 27 年度 (薬科学科)	計	平成 28 年度 (薬学科)	平成 28 年度 (薬科学科)	計
薬学部	一般入試	志願者	1,839	681	2,520	2,070	804	2,874	2,224	890	3,114	2,161	853	3,014	2,024	821	2845
		合格者	285	167	452	280	190	470	313	223	536	313	214	527	339	220	559
		入学者	121	65	186	108	55	163	113	64	177	103	63	166	121	63	184
		募集定員	100	50	150	100	50	150	100	50	150	100	50	150	100	50	150
	附属校推薦	入学者	16	0	16	21	2	23	22	3	25	23	3	26	21	4	25
		募集定員	20	10	30	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	27	-	27
		合格者	24	-	24	31	-	31	25	-	25	24	-	24	27	-	27
		入学者	24	-	24	31	-	31	25	-	25	24	-	24	27	-	27
		募集定員	30	-	30	30	-	30	30	-	30	30	-	30	30	-	30
	その他	志願者	1	0	1	4	1	5	5	2	7	7	1	8	5	6	11
		合格者	1	0	1	2	1	3	0	0	0	1	0	1	1	0	1
		入学者	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		募集定員	若干	若干	若干	若干	若干	若干	若干	若干	若干	若干	若干	若干	若干	若干	若干
	合計	志願者	1,864	681	2,545	2,105	805	2,910	2,254	892	3,146	2,192	854	3,046	2,056	827	2883
		合格者	310	167	477	313	191	504	338	223	561	338	214	552	367	220	587
		入学者	162	65	227	161	57	218	160	67	227	150	66	216	169	67	236
		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 28 (2016) 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	2,024	27	21	1	4	2,077
合格者	339	27	21	0	1	388
入学者	121	27	21	0	0	169
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	821	—	4	0	6	831
合格者	220	—	4	0	0	224
入学者	63	—	4	0	0	67

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 27(2015)年度

2015. 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		900	941		1.05	154	4	160	5	157	1	150	4	158	0	162	4
	薬科学科 (4 年制)	60		240	256		1.07	68	2	67	3	55	1	66	2	—	—	—	—
合 計		210		1140	1197		1.05	222	6	227	8	212	2	216	6	158	0	162	4

### 4. 学部の社会人学生・留学生・帰国学生数

平成 27(2015)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	2
	薬科学科 (4 年制)	0	0	0
合 計		0	0	2

### 5. 学部の転学科の状況

平成 27(2015)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	3
	薬科学科	薬 学 科	6
	計		9

### 6. 学部・学科の退学者数

(表 19)

学部	学科	平成 22(2010)年度						平成 23(2011)年度						平成 24(2012)年度							
		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	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)	12	4	1	0	0	17	12	4	1	0	0	0	17	14	2	1	1	2	0	20
	薬科学科 (4年制)	2	0	1	0	-	3	3	0	1	0	-	-	4	6	0	0	0	-	-	6
計		14	4	2	0	0	20	15	4	2	0	0	0	21	20	2	1	1	2	0	26

学部	学科	平成 25(2013)年度							平成 26(2014)年度							平成 27(2015)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)	7	1	1	0	0	0	9	6	4	3	0	0	1	10	5	2	0	0	0	0	7
	薬科学科 (4年制)	4	0	2	0	-	-	6	3	1	0	0	-	-	4	4	0	1	2	-	-	7
計		15	1	3	0	0	0	15	9	5	3	0	0	1	14	9	2	1	2	0	0	14

## 7. 大学院の入学試験結果

平成 28 (2016) 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	37	22			59
合 格 者	37	16			53
入 学 者	34	13			47
後期博士課程 薬科学専攻（入学定員 3 名）（9 月入学含）					
		一般(外国人含)	社会人	留学生	合計
志 願 者		6	2	0	8
合 格 者		6	2	0	8
入 学 者		6	2	0	8
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	4	1	1	6	
合 格 者	4	1	1	6	
入 学 者	4	1	1	6	

## 8. 大学院の学生定員及び在籍学生数

平成 27 (2015) 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	40	3	80	9	75		1	-	76	8	4	2	0	14	0.95	1.56
	薬学 専攻 (旧課程)	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	医療薬学 専攻 (旧課程)	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	-	0.22
	薬学 専攻		5		20						23	3	0	0	26		1.30
合 計		40	8	80	29	75	0	1	0	76	31	9	2	0	42	0.95	1.45

#### Ⅳ. 教育研究のための人的体制

##### 1. 教員組織

平成 27 (2015) 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)	14	12	10	14(1)	50(1)	1	( )は特任助教の人数 SA320 名 TA159 人 RA7 人
	薬科学科 (4 年制)	6	4	2	6(1)	18(1)		
一般教養			2	1		3		
計		20	18	13	20(2)	71	1	
薬学研究科	薬科学専攻	10	7	5	10(2)	32(2)		
	薬学専攻	10	9	7	10	36	1	
計		20	16	12	20(2)	68(2)	1	

※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 27 (2015) 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			5	8		6	1				20
			25%	40%		30%	5%				100%
准教授				1	2	7	5	3			18
				5.6%	11.1%	38.9%	27.8%	16.6%			100%
専任講師			1	2		2	3	4	1		13
			7.7%	15.4%		15.4%	23.1%	30.7%	7.7%		100%
助 教				1	2	1		4	8	2	18
				5.6%	11.1%	5.6%		22.2%	44.4%	11.1%	100%
計			6	12	4	16	9	11	9	2	69
			8.7%	17.4%	5.8%	23.3%	13%	15.9%	13%	2.9%	100%
助 手										1	1
										100%	100%
合計			6	12	4	16	9	11	9	3	70
			8.6%	17.1%	5.7%	22.8%	12.9%	15.7%	12.9%	4.3%	100%

### 3. 専任教員の担当授業時間

平成 27 (2015) 年度

(表 24)

教 員 区 分	教 授	准 教 授	専任講師	助 教	備 考
最 高	16 授業時間	15 授業時間	15 授業時間	14 授業時間	【授業時間】 学部(芝) 90 分 学部(日吉) 90 分 大学院(昼) 90 分
最 低	7 授業時間	7 授業時間	6 授業時間	3 授業時間	
平 均	11 授業時間	12 授業時間	11 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 23 (2011) 年度		平 24 (2012) 年度		平 25 (2013) 年度		平 26 (2014) 年度		平 27 (2015) 年度	
	国内	国外	国内	国外	国内	国外	国内	国外	国内	国外
受賞件数	2	1	1	1	7	0	7	1	8	3

### 2. 産学官連携による研究活動状況

(表 26)

	平成 23 (2011) 年		平成 24 (2012) 年		平成 25 (2013) 年		平成 26 (2014) 年		平成 27 (2015) 年	
	共同研究 の件数	受託研究 の件数	共同研究 の件数	受託研究 の件数	共同研究 の件数	受託研究 の件数	共同研究 の件数	受託研究 の件数	共同研究 の件数	受託研究 の件数
新規	2	4	1	1	3	1	2	9	7	2
継続	0	1	1	2	2	1	2	2	2	11

### 3. 専任教員の研究旅費

平成27 (2015) 年度

(単位：千円) (表27)

	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	777	5,027	
支 給 件 数	0	0	0	6	89	
1回当たり支給額	0	0	0	130	56	

#### 4. 教員研究費内訳

(単位：千円) (表 28)

研究費の内訳		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 27(2015)年度	
		研究費 (円)	研究費 総額に 対する 割合	研究費 (円)	研究費 総額に 対する 割合	研究費 (円)	研究費 総額に 対する 割合	研究費 (円)	研究費 総額に 対する 割合	研究費 (円)	研究費 総額に 対する 割合
研 究 費 総 額		505,239	100%	427,994	100%	445,454	100%	585,672	100%	385,931	100%
学 内	経常 研究費 (教員当 り積算校 費総額)	147,085	29%	144,042	34%	141,384	32%	142,784	24%	146,214	38%
	学内共同 研究費	15,273	3%	10,400	2%	17,120	4%	20,623	4%	24,400	6%
学 外	科学研究 費補助金	146,033	29%	130,128	30%	141,373	32%	129,396	22%	94,588	25%
	政府もし くは政府 関連法人 からの研 究助成金	65,500	13%	72,632	17%	67,600	15%	116,129	20%	53,140	14%
	民間の研 究助成財 団等から の研究助 成金	4,200	1%	2,000	0%	1,800	0%	16,000	3%	4,800	1%
	奨学 寄付金	93,048	18%	52,420	12%	38,300	9%	67,200	11%	29,230	8%
	受託 研究費	7,100	1%	8,250	2%	2,300	1%	80,440	14%	20,159	5%
	共同 研究費	24,000	5%	8,000	2%	35,577	8%	13,100	2%	13,400	3%
	その他	3,000	1%	122	0%	0	0%	0	0%	0	0%

#### 5. 科学研究費の採択状況

(表 29)

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 27(2015)年度		
申請 件数 (A)	採択 件数 (B)	採択率 (%) B/A*100	申請 件数 (A)	採択 件数 (B)	採択率 (%) B/A*100	申請 件数 (A)	採択 件数 (B)	採択率 (%) B/A*100	申請 件数 (A)	採択 件数 (B)	採択率 (%) B/A*100	申請 件数 (A)	採択 件数 (B)	採択率 (%) B/A*100
47	11	23.4%	48	13	27.1%	45	12	26.7%	51	10	19.6%	65	17	26.2%

## 6. 学外からの研究費の総額と一人当たりの額

平成 27(2015)年度

(単位：千円) (表 30)

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		
70	94,588	21,056	1,351	120,729	10,947	1,725	215,317	3,076

## 7. 教員研究室

平成 26(2014)年度

(表 31)

	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 27(2015)年度

(表 32)

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	11	2,067.46	1,361	1.52
	実 習 室	9	1,607.30		1.18
	学 生 自 習 室	2	95.27		0.07
	体 育 館	1	741.95		0.55
浦和共立キャンパス	講 義 室	0	0		—
	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 27(2015)年度

(表 33)

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	13	6
71 ～ 130	5		40	18
131 ～ 260	4		83	38
261 ～ 400	1		5	2
実 習 室	9		79	36
合 計	22		220	100

## 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 34)

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 27(2015)年度	52,129	43,256	249	144	1,724	112,611
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

### 2. 学生閲覧室等

平成 27(2015)年度

(表 35)

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 (%) $A/B \times 100$	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	1,140	12.89	0



## Ⅷ. 学生生活への配慮

### 1. 奨学金給付・貸与状況

平成 27(2015)年度

(表 36)

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	17	1,197	学部	1.42	3,400,000	200,000
慶應義塾大学大学院奨学金	学内	給付	1	76	修士	1.32	500,000	500,000
慶應義塾大学大学院奨学金	学内	給付	3	42	博士	7.14	1,500,000	500,000
慶應義塾大学経済支援給費奨学金	学内	給付	3	1,315	学部・院	0.23	640,000	213,333
慶應義塾維持会奨学金	学内	給付	7	1,197	学部	0.58	5,600,000	800,000
慶應義塾東日本大震災被災塾生特別奨学金	学内	給付	1	1,315	学部・院	0.08	1,265,000	1,265,000
慶應義塾大学学問のすゝめ奨学金	学内	給付	5	1,197	学部	0.42	3,400,000	680,000
慶應義塾創立150年記念奨学金(経済安定支援)	学内	給付	4	1,197	学部	0.33	1,908,000	477,000
慶應義塾創立151年記念奨学金(海外学習支援)	学内	給付	2	1,197	学部	0.17	400,000	200,000
慶應義塾大学家賃補助	学内	給付	7	1,197	学部	0.58	840,000	120,000
慶應義塾大学若手研究者研究奨励奨学金	学内	給付	10	42	博士	23.81	3,000,000	300,000
小泉信三記念大学院特別奨学金	学内	給付	1	76	修士	1.32	360,000	360,000
慶應義塾大学薬学部奨学基金	学内	給付	15	1,197	学部	1.25	2,998,000	199,867
慶應義塾大学薬学部奨学基金	学内	給付	2	76	修士	2.63	400,000	200,000
慶應義塾大学薬学部奨学基金	学内	給付	14	42	博士	33.33	1,761,000	125,786
慶應義塾大学総合医学教育奨励基金奨学金	学内	給付	15	1,197	学部	1.25	1,500,000	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	19	42	博士	45.24	4,500,000	236,842
111年三田会記念大学奨学基金	学内	給付	1	1,197	学部	0.08	500,000	500,000
1990年三田会記念大学奨学金	学内	給付	1	1,197	学部	0.08	500,000	500,000
八千代三田会奨学金	学内	給付	1	1,197	学部	0.08	100,000	100,000
讃岐三田会奨学金	学内	給付	1	1,197	学部	0.08	100,000	100,000
河内奨学財団	学外	給付	3	1,197	学部	0.25	1,440,000	480,000
神林伊賀育英会	学外	給付	1	1,197	学部	0.08	360,000	360,000
楠田育英会	学外	給付	1	1,197	学部	0.08	360,000	360,000
慶応工学会	学外	給付	1	118	修士・博士	0.85	360,000	360,000
小森記念財団	学外	給付	1	1,197	学部	0.08	360,000	360,000
公益信託鈴木万平記念薬学奨学基金	学外	給付	1	1,197	学部	0.08	600,000	600,000
双日復興支援教育基金	学外	給付	1	1,197	学部	0.08	840,000	840,000
竹中育英会	学外	給付	1	1,197	学部	0.08	960,000	960,000
帝人奨学会	学外	貸与	1	42	博士	2.38	1,200,000	1,200,000
東京薬事協会	学外	給付	1	1,197	学部	0.08	300,000	300,000
日本薬学会 長井記念薬学研究奨励支援事業	学外	貸与	1	42	博士	2.38	600,000	600,000
岐阜県教育委員会	学外	貸与	1	1,197	学部	0.08	192,000	192,000
生活福祉資金(教育支援金)	学外	貸与	1	1,197	学部	0.08	780,000	780,000
日本学生支援機構	学外	貸与	268	1,197	学部	22.39	279,726,000	1,043,754
日本学生支援機構	学外	貸与	36	76	修士	47.37	35,432,000	984,222
日本学生支援機構	学外	貸与	8	42	博士	19.05	9,240,000	1,155,000



慶應義塾大学薬学部教育・研究年報 2015

---

平成 28 年 12 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

---

