

# 慶應義塾大学薬学部 教育・研究年報

THE ANNUAL BULLETIN OF  
KEIO UNIVERSITY  
FACULTY OF PHARMACY

# 2020



慶應義塾大学薬学部



## 2020 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	11
3. 講座等 活動報告	27
有機薬化学講座	27
天然医薬資源学講座	37
衛生化学講座	45
生命機能物理学講座	53
薬理学講座	59
代謝生理化学講座	65
病態生理学講座	75
化学療法学講座	83
薬物治療学講座	91
生化学講座	99
臨床薬物動態学講座	109
医薬品情報学講座	119
薬効解析学講座	129
医薬品開発規制科学講座	145
創薬物理化学講座	159
医薬品化学講座	169
薬剤学講座	185
病院薬学講座	195
基礎教育講座	203
RI・分析室	207
薬学教育研究センター	211
4. センター組織 活動報告	225
医療薬学・社会連携センター	225
医療薬学・社会連携センター（医療薬学部門）	229
医療薬学・社会連携センター（社会薬学部門）	243
薬学メディアセンター（芝共立薬学図書館）	253
国際交流センター	255
芝共立インフォメーションテクノロジーセンター	261
5. 附属薬局 活動報告	263

6. 委員会等活動報告	269
薬学部運営委員会	269
カリキュラム委員会	273
実習委員会	277
実務実習委員会	279
倫理系カリキュラム小委員会	281
CBT 実施委員会	283
CBT・国試対策委員会	285
FD 委員会	287
学生生活・課外活動委員会	289
就職・進路委員会	293
薬学奨学金運営委員会	297
薬学奨学委員会	299
生涯学習委員会	301
認定薬剤師研修制度委員会	305
薬学部研究推進委員会	307
実験動物飼育施設運営委員会	311
遺伝子組換え実験安全委員会・研究用微生物等実験安全委員会	319
薬学部等利益相反マネジメント委員会	321
人を対象とする研究倫理委員会　ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会	323
放射線安全委員会	325
大学院カリキュラム委員会	329
創薬研究センター運営委員会	331
環境・安全委員会	333
7. 大学基礎データ	335

# 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. 学位授与方針（ディプロマポリシー）

#### 薬学科

- ・ 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

### 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

- ・ 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

- ・ 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. 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

## II. 2020年度年間行事日程

キャンパス	日吉/芝共立 (1年生)	芝共立 (2・3年生)	芝共立 (4年生)	芝共立 (6年生)	芝共立 (5年生) ※
入学式	4月1日(水)	—	—	—	—
ガイダンス	4月2日(木)～3日(金)	3月31日(火)	3月30日(月)		—
春学期(春学期前半)開始	4月7日(火)	4月6日(月)			—
健康診断	(男子)4月11日(土) (女子)4月18日(土) @日吉	4月下旬・5月上旬			4月5日(日)
春学期休日の授業	4月23日(木)(開校記念日) 4月29日(水)(昭和の日) 5月6日(水)(振替休日)	4月23日(木)(開校記念日) 4月29日(水)(昭和の日) 5月6日(水)(振替休日)			—
医療系三学部合同教育後期	—	—	—	4月25日(土) @信濃町・芝共立	—
医療系三学部合同教育初期	(薬学科)5月23日(土) @日吉	—	—	—	—
春学期補講日	5月28日(木)・29日(金) 7月11日(土)・13日(月)	6月3日(水)・4日(木) 7月13日(月)・14日(火)			—
春学期前半定期試験	—	6月5日(金)～13日(土)			—
春学期後半授業開始	—	6月16日(火)			—
春学期前半追加試験	—	6月22日(月)～30日(火)			—
春学期定期試験	(日吉) 7月14日(火)～23日(木)	—	—	—	—
春学期末追加試験	(日吉) 7月31日(金)、 8月1日(土)、3日(月)	—	—	—	—
春学期後半定期試験	—	7月15日(水)～21日(火)			—
春学期後半追加試験	—	7月27日(月)～8月1日(土)			—
夏季休校	7月24日(金)～9月21日(月) ※9月23日(水)～30日(水) はガイダンス	7月22日(水)～8月30日(日)			(I・II期実習生) 5月12日(火)～24日(日) 8月12日(水)～9月13日(日) (II・III期実習生) 2020年3月9日(月)～30日(月) 5月12日(火)～24日(日) 8月12日(水)～23日(日)
秋学期(秋学期前半)開始	10月1日(木)	8月31日(月)			—
医療系三学部合同教育中期	—	—	(薬学科)9月19日(土) @SFC	—	—
秋学期休日の授業	11月3日(火)(文化の日)	1月11日(月)(成人の日) ※2年生は休講			—
秋学期補講日	11月18日(水)午前、 26日(木)、27日(金)、 1月21日(木)、22日(金)	10月28日(水)・29日(木) 1月13日(水)～15日(金)			—

学事	キャンパス	日吉/芝共立 (1年生)	芝共立 (2・3年生)	芝共立 (4年生)	芝共立 (6年生)	芝共立 (5年生) ※
秋学期前半定期試験		—	10月30日(金)～11月7日(土)			—
秋学期前半追加試験		—	11月17日(火)～25日(水)			—
秋学期後半授業開始		—	11月9日(月)			—
三田祭による休校期間		11月18日(水)午後～23日(月) ※24日(火)は授業を実施	薬学部は通常どおり授業を実施する			
薬学共用試験(OSCE): Objective Structured Clinical Examination		—	—	(薬学科) 12月6日(日)	—	—
冬季休校		12月26日(土)～1月5日(火)	12月26日(土)～1月5日(火)			
福澤先生誕生記念日		1月10日(日)	1月10日(日)			
薬学共用試験(CBT): Computer-Based Testing		—	—	(薬学科) 1月13日(水)・14日(木)	—	—
秋学期末定期試験(日吉)		1月23日(土)～2月4日(木)	—	—	—	—
秋学期後半定期試験		—	1月20日(水)～27日(水)			—
ガイダンス		—	—	(新5年生) 1月28日(木)	—	—
白衣式		—	—	(薬学科) 1月29日(金)午前	—	—
秋学期後半追加試験		—	2月1日(月)～2月8日(月)			—
秋学期末追加試験(日吉)		2月下旬	—	—	—	—
卒業式		—	—	(薬科学科) 3月23日(火)	3月23日(火)	—

※【5年生】実務実習実施日程：第Ⅰ期 2月25日(火)～5月10日(日)、第Ⅱ期 5月25日(月)～8月9日(日)、第Ⅲ期 8月24日(月)～11月8日(日)

なお、新型コロナウイルス感染防止への対応が必要となり、芝共立キャンパスにおいては授業・試験期間について以下のとおり変更した。

- 春学期前半授業開始 : 4月6日(月) → 4月30日(木)  
 春学期後半授業開始 : 6月16日(火) → 7月9日(木)  
 春学期後半定期試験 : 7月15日(水)～21日(火) → 7月27日(月)～8月1日(土)  
 春学期後半追加試験 : 7月27日(月)～8月1日(土) → 8月12日(水)

### Ⅲ. 学部卒業生数

薬学科 140, 薬科学科 62 合計 202

#### IV. 学科別在籍者数

2020. 5.1 現在

学科 学年	薬学科 (6年制)	薬科学科 (4年制)	計
1年	156	66	222
2年	150	63	213
3年	160	49	209
4年	147	63	210
5年	155	-	155
6年	148	-	148
計	916	241	1,157

#### V. カリキュラム

##### 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。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2015（平成27）年度入学者から適用されて以来、初めて全学年において新しいカリキュラムに基づいた教育が実施された。

薬学科（6年制）の新カリキュラムは、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す履修モデルとなっている。また、高年次では、高度な薬学研究を学び研究能力を高めるための科目や、薬物療法における実践的かつ高い臨床能力を身につけるための国内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、進路に沿った幅広い科目選択が可能である。

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している。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、2015（平成27）年度から新カリキュラムが適用され、

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年次から実習を導入するとともに3年次秋学期から卒業研究を開始している。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。

2020年度 薬学科および薬科学科入学者の全授業予定は、別表に掲げるとおりである（表1）。

(表 1)

「薬学科」6年間のカリキュラム 2020年度1年生

・( )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。  
・学期の「1」は春学期前半、「2」は秋学期前半、「3」は秋学期後半、「4」は秋学期後半になります。

Table with columns for years (1st to 6th) and semesters (1 to 4). Rows include: 必修科目 (必修), 必修科目 (選択), 選択科目 (1st year), 選択科目 (2nd-6th year), 自由科目, 必修単位数 (134 units), 選択単位数 (54 units).

※注：各年で自由科目として履修できます。 ※注2：2017～2019年度は3学期開講  
の科目は実習に相当する科目です。未履修の場合は進級できません。  
卒業必要単位数 188 単位

「薬科学科」4年間のカリキュラム 2020年度 1年生

( )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。  
 ・学期の「1」は春学期前半、「2」は秋学期前半、「3」は秋学期後半、「4」は秋学期後半になります。

年次	1年次				2年次				3年次				4年次							
学期	春学期		秋学期		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1A/1B(2)	薬学研究のためのコミュニケーション2A/2B(2)	科学と社会 A/B/C/D																	
	分析化学(2)	物理化学(2)	物理化学2	物理化学3	物理化学4	物理化学3														
	有機化学(2)	有機化学2(2)	有機化学3	有機化学4																
	薬科学概論	数学(2)	生物有機化学-生体分子の化学的性質																	
	情報・コミュニケーション論	機能生化学(2)	機能生化学2	機能生化学3	機能生化学4	機能生化学3														
	薬学への招待	細胞の機能と構成分子(2)	代謝生化学	代謝生化学2	代謝生化学3	代謝生化学4														
		実験法概論(2)	微生物学	微生物学2	微生物学3	微生物学4														
			免疫学1	免疫学2	免疫学3	免疫学4														
			生化学1	生化学2	生化学3	生化学4														
必修科目(実習)	早期体験学習(薬科学科)	薬学基礎実習(2)	有機化学実習(2)																	
選択科目	第2外国語(2)	第2外国語(2)	基礎数学(2)	基礎物理学(2)	基礎生物学(2)	体育実技														
1年次:	18単位以上	18単位以上	11単位以上																	
2~4年次:	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上	11単位以上
自由科目	有機化学演習1A(2)	有機化学演習1B(2)	有機化学演習2A(2)	有機化学演習2B(2)	有機化学演習3A(2)	有機化学演習3B(2)	有機化学演習4A(2)	有機化学演習4B(2)	有機化学演習5A(2)	有機化学演習5B(2)	有機化学演習6A(2)	有機化学演習6B(2)	有機化学演習7A(2)	有機化学演習7B(2)	有機化学演習8A(2)	有機化学演習8B(2)	有機化学演習9A(2)	有機化学演習9B(2)	有機化学演習10A(2)	有機化学演習10B(2)
必修単位数(97単位)	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位	必修28単位
選択単位数(29単位)	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位	選択18単位
卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位	卒業必要単位数 126単位

## 2. 卒業および進級条件

### 薬学科

#### ①卒業に必要な年数および単位数

1年次から6年次までの全ての学期に在学し、次の単位を取得しなければならない。

(※括弧内は実習の単位数で内数)

1年次 44単位以上：必修科目26(3)単位、選択科目18単位以上

2年次 37単位：必修科目37(10)単位

3年次 33単位：必修科目33(3)単位

3・4年次 8単位：必修単位8(8)単位

4年次 7単位：必修科目7単位

4・5年次 20単位：必修科目20(20)単位

4～6年次 30単位：必修科目3単位、選択必修科目27単位

※5・6年次科目および6年次科目を含む。

2～6年次 9単位以上：選択科目9単位以上

合計188単位以上

#### ②進級条件

各年次において全ての学期に在学し、1年次からの必修科目未取得単位数の累計が原則として次の単位以下の場合に進級できる。ただし、必修科目のうち、実習科目および実習に相当する科目は、原則としてその年次内で単位を取得しなければならない。

1年次末 6単位かつ選択科目の未了4単位

2年次末 6単位(うち過年度未了2単位)

3年次末 4単位(うち過年度未了2単位)

4年次末 0単位(うち過年度未了0単位)

### 薬科学科

#### ①卒業に必要な年数および単位数

1年次から4年次までの全ての学期に在学し、次の単位を取得しなければならない。

(※括弧内は実習の単位数で内数)

1年次 44単位以上：必修科目26(3)単位、選択科目18単位以上

2年次 37単位：必修科目37(10)単位

3年次 11単位：必修科目11(3)単位

4年次 23単位：必修科目23単位

2～4年次 11単位以上：選択科目11単位以上

合計126単位以上

#### ②進級条件

各年次において全ての学期に在学し、1年次からの必修科目未取得単位数の累計が原則として次の単位以下の場合に進級できる。ただし、必修科目のうち、実習科目および実習に相当

する科目は、原則としてその年次内で単位を取得しなければならない。

1 年次末 6 単位かつ選択科目の未了 4 単位

2 年次末 6 単位（うち過年度未了 2 単位）

3 年次末 4 単位（うち過年度未了 2 単位）



# 慶應義塾大学大学院薬学研究科 学事報告

## 1. 2020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

2020年4月 2日 (木)	大学院薬学研究科ガイダンス (オンラインで代替)
2020年4月 3日 (金)	大学院入学式 (延期)
2020年6月27日 (土)	2021年度修士・博士課程推薦入学試験
	2020年9月入学後期博士課程留学生入学試験 (募集中止)
2020年9月 5日 (土)	2020年9月入学後期博士課程入学試験 (募集中止)
	2021年度修士・後期博士・博士課程一次入学試験
2020年9月24日 (木)	2020年度9月大学院入学式 (4月・9月入学者対象) 動画配信
2021年1月16日 (土)	2021年度修士・後期博士・博士課程二次入学試験
2021年2月24日 (水)・25日 (木)	博士学位論文審査会
2021年2月26日 (金)・27日 (土)	修士学位論文審査会
2021年3月26日 (金)	2020年度大学院学位授与式

## 2. 2020年度学位取得者並びに学位論文題目

### 課程博士

[薬科学専攻]

- ① 大越 一輝 (天然医薬資源学講座)  
論文題目: 「Berberine-Baicalin 複合体の溶解を促進するサンシン成分の研究」  
主 査: 木内教授 副査: 増野教授、須貝教授  
学位授与年月日: 令和3年3月23日  
学 位: 博士 (薬科学) (学位記授与番号: 博甲第 5555 号)
  
- ② 立石 泰寛 (医薬品化学講座)  
論文題目: 「代謝活性化を回避した医薬品類縁体の創製研究」  
主 査: 増野教授 副査: 木内教授、東林准教授  
学位授与年月日: 令和3年3月23日  
学 位: 博士 (薬科学) (学位記授与番号: 博甲第 5556 号)
  
- ③ 永井 基慈 (生化学講座)  
論文題目: 「栄養シグナルによる腸管免疫系の制御機構の解明」  
主 査: 長谷教授 副査: 杉本教授、大谷教授  
学位授与年月日: 令和3年3月23日  
学 位: 博士 (薬科学) (学位記授与番号: 博甲第 5557 号)
  
- ④ 潘 晓乐 (薬剤学講座)  
論文題目: 「胎盤栄養膜細胞の分化におけるmiR-126の役割」  
主 査: 登美教授 副査: 多胡教授、松下准教授  
学位授与年月日: 令和3年3月23日  
学 位: 博士 (薬科学) (学位記授与番号: 博甲第 5558 号)

[薬学専攻]

- ① 関 夏美 (生化学講座)  
論文題目:「腸内環境変化が宿主生理機能に与える影響の解明」  
主 査:長谷教授 副査:服部教授、齋藤教授  
学位授与年月日:令和3年3月23日  
学 位:博士(薬学)(学位記授与番号:博甲第5548号)
  
- ② 廣瀬 美嘉子 (薬理学講座)  
論文題目:「ALSモデルマウスにおけるアクアポリン4を介する老廃物排泄機構の解析」  
主 査:三澤教授 副査:有田教授、登美教授  
学位授与年月日:令和3年3月23日  
学 位:博士(薬学)(学位記授与番号:博甲第5549号)
  
- ③ 関 博行 (臨床薬物動態学講座)  
論文題目:「CYP2C19 遺伝的 variants に対する天然果実成分の阻害特性解析」  
主 査:大谷教授 副査:中村教授、松元教授  
学位授与年月日:令和3年3月23日  
学 位:博士(薬学)(学位記授与番号:博甲第5550号)
  
- ④ 前川 祐太朗 (創薬物理化学講座)  
論文題目:「新たな医療モダリティへの応用を目的とした機能性高分子を用いた分離システムの開発」  
主 査:金澤教授 副査:齋藤教授、大江准教授  
学位授与年月日:令和3年3月23日  
学 位:博士(薬学)(学位記授与番号:博甲第5551号)
  
- ⑤ 松村 一輝 (生命機能物理学講座)  
論文題目:「Gating-modifier toxin APETx1による電位依存性カリウムイオンチャンネルhERG阻害機構の解析」  
主 査:大澤教授 副査:三澤教授、鈴木岳之教授  
学位授与年月日:令和3年3月23日  
学 位:博士(薬学)(学位記授与番号:博甲第5552号)
  
- ⑥ 前田 絢子 (医療薬学・社会連携センター医療薬学部門)  
論文題目:「機械学習による漢方薬の処方支援及び服薬指導支援システムの開発に関する研究」  
主 査:中村教授 副査:山浦教授、堀教授  
学位授与年月日:令和3年3月23日  
学 位:博士(薬学)(学位記授与番号:博甲第5553号)
  
- ⑦ 森田 時生 (臨床薬物動態学講座)  
論文題目:「果汁飲料による小腸有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)阻害作用の活性本体の探索とその阻害活性の検討」  
主 査:大谷教授 副査:木内教授、登美教授

学位授与年月日：令和3年3月23日

学 位：博士（薬学）（学位記授与番号：博甲第5554号）

#### 論文博士

① 横川 貴志

論 文 題 目：「がん化学療法におけるRelative Dose Intensity の向上を目指した副作用予測因子  
および支持療法最適化に関する研究」

主 査：中村教授 副査：服部教授、堀教授

学位授与年月日：令和3年2月25日

学 位：博士（薬学）（学位記授与番号：博乙第5147号）

② 中村 篤央

論 文 題 目：「腸内微生物叢によるポリアミン産生機構とその生理学的意義の解明」

主 査：長谷教授 副査：有田教授、齋藤教授

学位授与年月日：令和3年2月25日

学 位：博士（薬学）（学位記授与番号：博乙第5148号）

### 3. 2020年度修士修了者並びに修士論文題目

[薬科学専攻]

- ① 戸田 恵里花 主査：多胡教授 副査：長谷教授、市川助教  
未分化大細胞リンパ腫 ALCL における NPM-ALK による STAT5 の発現制御
- ② 丹羽 みずほ 主査：長谷教授 副査：鈴木小夜教授、長瀬准教授  
腸内細菌が子宮 T 細胞系列の発達に与える影響の解析
- ③ 石井 咲樹 主査：金澤教授 副査：多胡教授、青森准教授  
温度応答性高分子を用いた新規抗体精製法の開発
- ④ 石川 祐美 主査：大澤教授 副査：有田教授、植草助教  
PIP2 結合タンパク質によるイノシトールリン脂質アシル鎖認識機構の解明
- ⑤ 磯部 尚輝 主査：有田教授 副査：増野教授、加藤助教  
12/15-LOX による炎症性サイトカイン産生制御機構の解析
- ⑥ 印南 綾夏 主査：金澤教授 副査：多胡教授、橋口准教授  
CD44 発現細胞を標的とした温度応答性ナノリポソームの開発
- ⑦ 枝常 吾郎 主査：金澤教授 副査：橋口准教授、原准教授  
間葉系幹細胞を標的とした温度制御型細胞分離法の検討
- ⑧ 大澤 翔 主査：服部教授 副査：齋藤教授、森脇専任講師  
新規フタルイミド体 TC11 の結合分子 NPM1 を介した薬理作用の解明

- ⑨ オスターハウス 賢悟 S. 主査：須貝教授 副査：増野教授、成川専任講師  
血小板凝集抑制作用を有するハーキュリン類の大環状構造の合成研究
- ⑩ 小畑 翔太郎 主査：三澤教授 副査：服部教授、齋藤教授  
回収型分子標的薬・インテレクチン融合 TNF 受容体を用いた血中 TNF の選択的除去
- ⑪ 梯 尚貴 主査：金澤教授 副査：青森准教授、木村俊介准教授  
siRNA デリバリーのための温度応答性高分子修飾脂質ナノ粒子の開発
- ⑫ 片岡 寛樹 主査：大谷教授 副査：三澤教授、野口助教  
定量的標的プロテオミクスを用いた変異型 OATP1A2・OATP2B1 の輸送活性および pH 依存性の評価
- ⑬ 片桐 遼 主査：木内教授 副査：須貝教授、高橋恭子専任講師  
フラボノイド類の合成と抗炎症作用の評価
- ⑭ 神島 海 主査：三澤教授 副査：鈴木岳之教授、木村真規専任講師  
スロー運動ニューロンが選択的に死滅したマウスにおける横隔膜の解析
- ⑮ 北澤 早紀子 主査：金澤教授 副査：堀教授、上田助教  
機能性高分子を用いた温度制御型ウイルスベクター分離法の開発
- ⑯ 木林 由佳 主査：登美教授 副査：大谷教授、奥田准教授  
マウス栄養膜幹細胞 3次元培養系における関門機能分子の発現誘導
- ⑰ 君塚 達希 主査：長谷教授 副査：松元教授、原准教授  
D-アミノ酸が腸管病原細菌に与える影響の解析
- ⑱ 桑島 佑太朗 主査：有田教授 副査：杉本教授、大澤教授  
細胞膜環境の変化と共役した TRPV4 チャネルの機能制御機構の解析
- ⑲ 小林 透威 主査：増野教授 副査：杉本教授、東林准教授  
HIV/HCV 共感染治療薬を志向した多標的型ピリジニウム型 C60 誘導体の創製
- ⑳ 小松 彩登 主査：木内教授 副査：大江准教授、永沼助教  
抗トリパノソーマ活性を有する植物成分の探索
- ㉑ 小山 天溪 主査：三澤教授 副査：鈴木岳之教授、榎木助教  
スロー運動ニューロンを選択的に死滅させたマウスの下腿筋における変化の解析
- ㉒ 在津 虎次郎 主査：杉本教授 副査：有田教授、西村准教授  
P-gp 結合タンパク質の機能に関する研究
- ㉓ 設楽 周聖 主査：三澤教授 副査：登美教授、中澤専任講師

睡眠による脊髄からの老廃物排泄への影響の解析

- ②④ 篠田 知希 主査：三澤教授 副査：大澤教授、松元教授  
内在性因子 Ly6H のアルファ7 型ニコチン受容体修飾機能解明
- ②⑤ 鈴木 悠斗 主査：松元教授 副査：三澤教授、登美教授  
メトヘモグロビン内包リポソームの新規シアン中毒解毒剤としての有用性評価
- ②⑥ 須田 雄大 主査：齋藤教授 副査：松下准教授、森脇専任講師  
マイクロ流体デバイスを用いた肝内胆管がんオルガノイドと肝星細胞との相互作用の検討
- ②⑦ 高橋 透 主査：漆原教授 副査：山浦教授、堀教授  
電子診療録由来の診療情報データベースを用いたコントロール不良の小児喘息患者を対象としたモンテルカストと吸入ステロイド薬の有効性比較可能性の検討
- ②⑧ 高橋 諒 主査：増野教授 副査：須貝教授、横川専任講師  
ラジカル消去能を有するヒダントイン共役ピロール類の合成と構造活性相関
- ②⑨ 茶谷 良一 主査：堀教授 副査：山浦教授、漆原教授  
非イオン性ヨード造影剤の副作用回避のための予防薬の有用性評価とリスク予測モデルの構築
- ③⑩ 富岡 佐和子 主査：長谷教授 副査：金澤教授、青柳助教  
腸内細菌利用糖である L-アラビノースが宿主代謝機能に与える影響の解析
- ③⑪ 永井 智也 主査：松元教授 副査：大谷教授、木村真規専任講師  
Apelin による慢性腎臓病誘発サルコペニアに対する治療効果の検討
- ③⑫ 長縄 貴清 主査：有田教授 副査：中村教授、近藤助教  
リノール酸エポキシ化経路に関わる脂肪酸代謝酵素の包括的解析
- ③⑬ 中原 正貴 主査：須貝教授 副査：木内教授、原田助教  
アルカロイドの一種イサルプロロン類の網羅的全合成を志向した[7,5]縮環骨格の合成研究
- ③⑭ 野上 和幹 主査：齋藤教授 副査：松下准教授、田口専任講師  
腸管上皮 organoid に対する NAD<sup>+</sup>前駆体および Sirt1 阻害による効果の検討
- ③⑮ 野崎 健 主査：木内教授 副査：大江准教授、花屋専任講師  
タクシャ中化合物の脂肪細胞分化に対する影響
- ③⑯ 平野 愛美 主査：有田教授 副査：金教授、横川専任講師  
アレルギー性接触性皮膚炎の病態を制御する脂肪酸代謝系の包括的解析
- ③⑰ 藤橋 和也 主査：服部教授 副査：奥田准教授、田口専任講師  
ドラッグリポジショニングによるオートファジー経路を標的とした多発性骨髄腫治療薬の開発

- ③⑧ 松木 優典 主査：長谷教授 副査：金澤教授、中澤専任講師  
HDAC2 選択的阻害による濾胞制御性 T 細胞の分化誘導機構の解明
- ③⑨ 溝上 遼 主査：登美教授 副査：長谷教授、秋好専任講師  
マウス胎仔 Ezrin 遺伝子欠損が胎盤の脱落膜における免疫細胞に及ぼす影響
- ④⑩ 吉田 逸平 主査：増野教授 副査：木内教授、東林准教授  
抗がん剤耐性克服を志向したアミドを有する新規ナフタレン型 Keap1-リン酸化 p62 結合阻害剤の創製
- ④⑪ 若山 暖乃 主査：金澤教授 副査：漆原教授、木村俊介准教授  
創薬モデルとしての活用を目指した骨格筋組織の収縮力測定と薬剤反応性評価
- ④⑫ 渡辺 大智 主査：大谷教授 副査：服部教授、西村准教授  
CYP2C19 の代謝キネティクスにおける \*23 変異アレルの影響と、その基質間差

#### 4. 大学院薬学研究科在学者数（2020年5月1日現在）

##### ①修士課程在学者数

学 年	薬科学専攻		
	1 年	51	男
	女		9
2 年	45	男	35
		女	10
合 計	96	男	77
		女	19

##### ②後期博士課程在学者数

学 年	薬科学専攻		
	1 年	12	男
	女		3
2 年	7	男	4
		女	3
3 年	8	男	7
		女	1
合 計	27	男	20
		女	7

③博士課程在学者数

学 年	薬学専攻		
	1 年	9	男
女			3
2 年	17	男	8
		女	9
3 年	7	男	6
		女	1
4 年	11	男	7
		女	4
合 計	44	男	27
		女	17

## 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（2017 年度以前入学者）<br>8 単位以上（2018 年度入学者）<br>7 単位以上（2019 年度以降入学者） |
| 2. 大学院特別講義（必修）            | 1 単位（2018 年度以前入学者）   |
| 大学院特別講義 A・B（必修）           | 各 1 単位（2019 年度以降入学者）   |
| 3. 演習（必修）                 | 4 単位   |
| 4. 課題研究（必修）               | 16 単位  |
| 5. 研究臨床体験プログラム（必修）        | 1 単位（2018 年度以降入学者）   |
| 6. 海外レギュラトリーサイエンス特別研修（選択） | 1 単位   |
- （修了条件：計 30 単位以上）

### 授業科目

#### 【講義科目(単位数)】（選択）

・2019 年度以前入学者

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)  
Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine (1)

・2020 年度入学者

物質機能化学特論(1) 生理活性物質化学特論(1) 分子機能生物学特論(1)  
免疫代謝学特論(1) 分子腫瘍神経科学特論(1) 病態薬物治療学特論(1)  
薬物動態制御学特論(1) 薬剤情報科学特論(1) 臨床薬物評価特論(1)  
生命・研究倫理(1) Medical-Pharmacological Lecture in English(1)  
Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine (1)

#### 【大学院特別講義】（2018 年度以前入学者）

1 単位・・・1 年次必修、1～2 年通して 1 単位を付与。

毎回講義終了時のレポート提出を義務とし、講義への参加態度とレポート評価により単位を認定する。

#### 【大学院特別講義 A・B】（2019 年度以降入学者）

A・B（各 1 単位）はそれぞれ隔年で開講され、2 年間で双方を履修し、単位を修得する。

毎回講義終了時のレポート提出を義務とし、講義への参加態度とレポート評価により単位を認定する。

#### 【演習科目(単位数)】（※は 1 年次選択）

・2019 年度以前入学者

※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) データサイエンス演習(1)

・2020 年度入学者

※高度研究機器特別演習(1) データサイエンス演習(1)

【演習】（4 単位・・・必修。1～2 年次の 2 年間で修得する）

【課題研究】（16 単位・・・必修。1～2 年次の 2 年間で修得する）

【研究臨床体験プログラム】（1 単位・・・2018 年度入学者より必修。医学研究科と合同開催）

【海外レギュラトリーサイエンス特別研修】(1単位・・・選択。薬学部薬学科6年次科目と合同開講)

② 授業科目、単位数及び履修方法

・2019年度以前入学者

授業科目 ※2020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	2春		2
疾患分子生物学特論	2通		2
薬品機能解析・動態制御学特論	2通		2
※医薬品情報特論	2春		2
免疫学・代謝生化学特論	2通		2
※システム生体機能学特論	2通		2
※生命・研究倫理	2春		1
臨床薬物評価特論	2通		1
Medical-Pharmacological Lecture in English	2通		1
Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine	2秋		1
大学院特別講義	1～2通	1	
※大学院特別講義A	1～2通	1	
大学院特別講義B	1～2通	1	
高度研究機器特別演習	1通		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	
研究臨床体験プログラム(2018年度入学者より必修)	1通	1	
※海外レギュラトリーサイエンス特別研修	1・2通		1
修了に必要な単位		21 (2017年度以前入学者)	9以上 (2017年度以前入学者)
		22 (2018年度入学者)	8以上 (2018年度入学者)
		23 (2019年度入学者)	7以上 (2019年度入学者)
		30単位以上	

・2020年度入学者

授 業 科 目 ※2020年度は開講しない科目	配当学年	単 位 数	
		必 修	選 択
※物質機能化学特論	1春		1
※生理活性物質化学特論	1春		1
分子機能生物学特論	1通		1
免疫代謝学特論	1通		1
分子腫瘍神経科学特論	1通		1
病態薬物治療学特論	1通		1
※薬物動態制御学特論	1春		1
※薬剤情報科学特論	1春		1
臨床薬物評価特論	1通		1
※生命・研究倫理	1春		1
Medical-Pharmacological Lecture in English	1通		1
Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine	1秋		1
※大学院特別講義A	1～2通	1	
大学院特別講義B	1～2通	1	
高度研究機器特別演習	1通		1
データサイエンス演習	1秋		1
演習	1～2通	4	
課題研究	1～2通	16	
研究臨床体験プログラム	1通	1	
※海外レギュラトリーサイエンス特別研修	1通		1
修了に必要な単位		23	7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 I・II (必修)                             | 各 1 単位 | } (修了条件：計 18 単位以上) |
| 2. 演 習 (必修)                                      | 4 単位   |                    |
| 3. 課題研究 (必修)                                     | 12 単位  |                    |
| 4. Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine (自由) | 1 単位   |                    |
| 5. 海外レギュラトリーサイエンス特別研修 (自由)                       | 1 単位   |                    |
| 6. データサイエンス特論 (自由)                               | 2 単位   |                    |

授業科目

【大学院特別講義Ⅰ・Ⅱ】（各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、講義への参加態度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）

【課題研究】（12単位…必修。1～3年次の3年間で修得する）

【Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine】（1単位…自由）

【海外レギュラトリーサイエンス特別研修】（1単位…自由）

【データサイエンス特論】（2単位…自由）

② 授業科目、単位数及び履修方法

授 業 科 目 ※2020年度は開講しない科目	配当学年	単 位 数	
		必 修	自 由
大学院特別講義Ⅰ	1・2通	1	
※大学院特別講義Ⅱ	1・2通	1	
Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine	1～3秋		1
演習	1～3通	4	
課題研究	1～3通	12	
※海外レギュラトリーサイエンス特別研修	1～3通		1
データサイエンス特論	1～3通		2
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・研修（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Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ（必修） | 各 1 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）

・2019年度以前入学者

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)

Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine (1)

・2020年度入学者

創薬科学特論(1) 生命薬学特論(1) 病態薬学特論(1) 医療薬学特論(1)

臨床薬学特論(1) 医薬品開発規制学特論(1) 薬剤疫学・データサイエンス特論(1)

Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine (1)

- ・薬学がん研究者養成コース生対象（毎年開講）
    - がん専修特論Ⅰ(1)（必修） がん専修特論Ⅱ(0.5)（必修） がん専修特論Ⅲ(2)（選択）
    - がん臨床特別研修（2）（コース学生のみ履修可）
  - 【臨床研究導入講義】（1単位…1年次必修）
  - 【大学院特別講義Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ】（各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、講義への参加態度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る。
- 【課題研究】（16単位…必修。1～4年次の4年間で修得する）
- 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る。
- 【研修】（選択…いずれも薬学部薬学科6年生科目と合同開講）
- 海外臨床特別研修（2） 海外レギュラトリーサイエンス特別研修（1）
- 【講義】（選択…データ関連人材育成プログラム）
- データサイエンス特論（2）

## ② 授業科目、単位数及び履修方法

### 2019年度以前入学者

授 業 科 目 ※2020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	2～4通		1
※化学系薬学特論Ⅱ	2～4		1
生物系薬学特論Ⅰ	2～4通		1
※生物系薬学特論Ⅱ	2～4		1
※医療系薬学特論Ⅰ	2～4		2
医療系薬学特論Ⅱa	2～4通		1
医療系薬学特論Ⅱb	2～4通		1
Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine	2～4秋		1
臨床研究導入講義	1	1	
大学院特別講義Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ （Ⅰ・Ⅱは2020年度開講せず）	1・2・3	各1	
演習	1～4通	6	
課題研究	1～4通	16	
※海外臨床特別研修	2～4通		2

※海外レギュラトリーサイエンス特別 研修	1～4通		1
データサイエンス特論	2～4通		2
修了に必要な単位		26	4単位以上
		30単位以上	

### 2020年度入学者

授 業 科 目 ※2020年度は開講しない科目	配当学年	単 位 数	
		必 修	選 択
※創薬科学特論	1		1
生命薬学特論	1通		1
病態薬学特論	1通		1
※医療薬学特論	1		1
※臨床薬学特論	1		1
医薬品開発規制学特論	1通		1
薬剤疫学・データサイエンス特論	1通		1
Pharmaceutical Sciences for Nanomedicine	1秋		1
臨床研究導入講義	1通	1	
大学院特別講義Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ (Ⅰ・Ⅱは2020年度開講せず)	1・2・3	各1	
演習	1～4通	6	
課題研究	1～4通	16	
※海外臨床特別研修	2～4通		2
※海外レギュラトリーサイエンス特別 研修	1～4通		1
データサイエンス特論	1通		2
修了に必要な単位		26	4単位以上
		30単位以上	

### 薬学がん研究者養成コース

授 業 科 目	配当学年	単 位 数	
		必 修	選 択
がん専修特論Ⅰ (コース必修科目)	1～4		1

がん専修特論Ⅱ（コース必修科目）	1～4		0.5
がん専修特論Ⅲ	1～4		2
がん臨床特別研修 （コース学生のみ履修可）	1～4		2

\*修了に必要な選択科目の単位として認定する。

## 8. 2021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 2021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	26名	合格者	26名
・一般入学試験				
1次試験	志願者	26名	合格者	20名
2次試験	志願者	7名	合格者	4名

#### 【入学者数】

・推薦入学試験	26名
・一般入学試験	22名
合計	48名

### ② 2021年度後期博士課程(薬科学専攻)入学試験

#### 【志願者数・合格者数】

・一般入学試験				
1次試験	志願者	0名	合格者	0名
2次試験	志願者	5名	合格者	5名
・社会人入学試験				
1次試験	志願者	1名	合格者	1名
2次試験	志願者	1名	合格者	1名
・留学生入学試験				
1次試験	志願者	0名	合格者	0名
2次試験	志願者	0名	合格者	0名
・9月入学試験 （一般・社会人・留学生）	志願者	0名	合格者	0名

#### 【入学者数】

・一般入学試験	5名
・社会人入学試験	2名
・留学生入学試験	0名
・9月入学試験（一般・社会人）	0名
合計	7名

### ③ 2021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	8名	合格者	8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	2名	合格者	1名
2次試験	志願者	1名	合格者	1名

**【入学者数】**

・推薦入学試験		8名
・一般入学試験		0名
・社会人入学試験		2名
	合計	10名



# 有機薬化学講座

教授：須貝 威  
准教授：東林 修平  
専任講師：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有機化合物の構造、物性、反応性を理解するため、比較的基本的な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) 二分子求核置換反応
- (5) 二分子脱離反応

コロナ感染対策のため、講義内容 PDF、音声解説 MP3 をオンデマンド配信する形式で講義を行った。毎回の確認テストは授業支援システムを通じアップロードさせた。学力確認試験はウェブレポート課題、およびオンサイト学期末試験・ウェブレポート課題併用形式で実施した。

#### 有機化学演習1A [春学期 (2単位・自由)]

有機化学1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。コロナ感染対策のため、講義内容 PDF、音声解説 MP3 をオンデマンド配信する形式で実施し、毎回の確認テストは授業支援システムを通じアップロードさせた。

#### 有機化学2 [秋学期 (2単位・必修)]

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) 一分子 (単分子) 求核置換反応
- (2) 一分子 (単分子) 脱離反応
- (3) アルケンの付加反応
- (4) 不飽和結合の酸化・還元
- (5) カルボニル化合物の求核付加反応
- (6) カルボン酸とその誘導体
- (7) 有機金属化学
- (8) 酸化と還元

コロナ感染対策のため、(1)～(3)須貝担当分に対しては、講義内容 PDF、音声解説 MP3、分子模型動画 MP4 などをオンデマンド配信する形式で講義を行った。(4)～(8)の花屋担当分については、講義動画をオンデマンド配信する形式で講義を行った。毎回の確認テストは授業支援システムを通じアップロードさせた。

### 有機化学演習 1B [秋学期 (2 単位・自由)]

有機化学 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。  
コロナ感染対策のため有機化学演習 1A に準じ、講義内容 PDF、音声解説 MP3 をオンデマンド配信する形式で実施し、毎回の確認テストは授業支援システムを通じアップロードさせた。

## 学部 2 年

### 有機化学演習 2 [春学期 (1 単位・選択)]

有機化学 1、2 の内容に関連する分野について、幅広く理解力を深め、促進する演習を行った。コロナ感染対策のため、講義動画をオンデマンド配信する形式で講義を実施した。

### 有機化学 4 [秋学期前半 (1 単位・必修)]

1 年生時、また 2 年生春学期を通じ身につけた、有機化学における電子の動きやエネルギー図等に関連づけながら、以下の項目について講義を行った。

- (1) 炭素アニオンの反応
- (2) 芳香族化合物の反応
- (3) ペリ環状反応

コロナ感染対策のため、講義動画をオンデマンド配信する形式で講義を実施した。

### 有機化学実習 [春学期前半 (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) 液状化合物の取り扱い
- (2) 結晶性化合物の取り扱い、物質の同定
- (3) 化合物の酸・塩基性を利用した有機化合物の分離と同定
- (4) カルボン酸、フェノール、アルコール、ケトン、アミン類の官能基定性試験

さらにそれらの基礎知識・技術となる、「有機化合物の IUPAC 組織命名法」「結晶性誘導体の合成と物質同定の原理」「有機化合物の官能基定性・呈色試験の理論と実例」を学ぶよう、実習講義を行った。コロナ感染対策のため、実験は 4 分割で実施し、実習講義、官能基定性試験はオンデマンド配信形式で行い、レポートの作成は在宅学習とした。

## 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。コロナ感染対策のため、発表はオンラインで行った。

### 卒業研究 [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名ごと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。コロナ感染対策のため、実験報告はオンラインで行った。

## 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・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な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。コロナ感染対策のため、発表はオンラインで行った。

### 卒業研究A [5~6年 春・秋学期 (23単位・必修)]

「生物活性物質創製の基盤となる有機合成化学」について、配属の1名ごと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。コロナ感染対策のため、実験報告はオンラインで行った。

## 大学院

### 有機薬化学演習 [4単位]

有機合成化学、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。コロナ感染対策のため、発表、討論はオンラインで行った。

## 研究概要

天然資源や酵素触媒を活用する医薬品、生物活性物質合成前駆体の位置・立体選択的合成

フラボノイドは天然資源として、しばしば配糖体の形で産出されるが、アグリコンや単糖配糖体に変換して利用する場合には、効率よく、かつ選択的な糖部分除去の条件確立が求められる。天然より得られるフラボノイド配糖体の中には、有用な生物活性を示すものの、ごく少量しか得られない化合物が多く、それらを安価・大量に入手可能な出発原料から効率よく合成する手法の確立は非常に重要である。

具体的には、ウーロン茶の茶葉から単離されたチャフロシドBの新しい調製法について検討した。チャフロシドBは皮膚に対しUVB保護作用を示す化合物である。しかし茶葉中の含有量は非常に少ない(1gあたり29.4ng)ので、天然資源から容易かつ大量に得られる材料から「半合成」する量的供給が望まれている。本研究では、野菜「つるむらさき」(*Basella alba*)に含まれるD-アラビノフラノシルビテキシンを、高圧・高温条件において温度および時間を精密にコントロール可能な高圧蒸気滅菌器(オートクレーブ)中で熱水抽出した溶液を酸加水分解し、チャフロシドBと同一の炭素骨格を持つビテキシンを得た。実験では、栽培、生産時期が異なる、徳島産、宮城産、秋田産を比較した。どの産地のツルムラサキを用いても、得られた量に差はほとんどなかった。同一の品種で、栽培法にも違いがないと考えられる。なお、粗生成物はアセチル化を経て簡易的なシリカゲルカラムクロマトグラフィーで十分に精製可能であった。ビテキシンは光延法で閉環し、チャフロシドBとした。「つるむらさき」生葉1gを出発原料にした場合、約600 $\mu$ gのチャフロシドBが得られることから、ウーロン茶から抽出・製造する方法に比べ格段に効率が良い。

## 窒素-窒素結合で連結された含窒素複素環化合物の軸不斉の安定性

炭素-炭素一重結合によって2つの芳香環が連結された軸不斉化合物は、これまで生物活性物質、不斉金属触媒配位子、不斉有機触媒などこれまで多くの化合物が知られており、その軸不斉の熱的安定性についても十分に研究されてきた。一方、窒素-窒素結合で複素環が連結された軸不斉化合物は極めて例が少なく、カルバゾール二量体構造をもつ天然生物活性物質の Dixiamycin と置換ピロール二量体が報告されているのみであり、その軸不斉の熱的安定性は十分に調べられていない。また、窒素-窒素結合は熱的にラジカル種に開裂し得るが、ラセミ化と開裂反応のいずれが優先するか、知見が得られていなかった。そこで、窒素-窒素結合を有する軸不斉化合物の生物活性物質、機能性分子としての応用を念頭に、その軸不斉の熱的安定性について調べることにした。軸不斉化合物として tert-ブチル置換基を有するカルバゾール二量体を選択し、合成したラセミ体をキラル固定相を有するカラムを用いたクロマトグラフィーにより光学分割した。得られた光学活性化合物を加熱し、そのラセミ化と窒素-窒素結合の開裂温度を調べた。その結果、140 °Cで開裂反応が進行したのに対し、同温度ではラセミ化は観測されなかったことから、開裂温度以下ではその軸不斉が安定に存在することが明らかとなった。

## 金属触媒を用いた生体分子の化学選択的修飾反応の開発

タンパク質の位置または化学選択的修飾は、生命科学の基礎研究だけでなく、創薬においても非常に重要な技術である。人工分子をタンパク質の特定の場所にのみ結合するためには、1) 1つしか含まれていないアミノ酸残基、または2) N末端やC末端アミノ酸残基を標的にすれば良い。1)のアプローチとして、相対的に存在割合が低いトリプトファンを標的とし、酸化的カップリング反応を活用した化学修飾法を検討した。2)のアプローチとして、N末端アミノ酸を狙った化学修飾を検討した。

タンパク質の化学修飾反応は、タンパク質表面に存在する多数の官能基の中から特定の官能基のみを反応させることができる。そのため、汎用性の高い有機合成反応としての可能性を秘めている。このような考えのもと、以前見出したニッケルを用いたシステインのアリール化の反応条件を再度検討し、種々のチオール類をアリール化する反応に適用することに成功した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

学部の1,2年生を対象とする「有機化学」を担当した。2020年度は、2015年に改訂された新カリキュラムに対応し1年生春学期に有機化学1、秋学期に有機化学2、2年生秋学期に有機化学4を担当した。2020年度はコロナ感染対策のため、対面講義が制限されたため、配信講義の形式で講義を行った。講義資料を事前にPDFとして授業支援システムにアップし、動画または音声による講義をオンデマンドで配信した。また、分子模型および独自に編集した問題集を配布し、予習・復習の効果を高めた。学生からの質問にも、メール返信、授業支援システムで丁寧に対応した。演習科目においてはレポートを授業支援システムに提出する形式とした。

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。キャンパス閉鎖とコロナ感染対策のため、例年より遅い時期における実施となった。キャンパスにおける

実習は感染対策を十分に施した上で実施した。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4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。4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。単離・同定を重視し、さまざまな官能基に対する「誘導体調製」「官能基定性試験」を集中的に履修できるような実習プログラムを実施した。一方で環境・安全教育を強化し、学生から高い評価を受けた。一方、実習講義、官能基定性試験は、コロナ感染対策のため、オンデマンド配信形式で行い、レポートの作成は在宅学習とした。レポートは授業支援システムに提出する形式とした。

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。講座セミナーはコロナ感染対策のため、WebExシステムを使用し、オンライン形式としたが、対面と変わらない発表、討論が行えた。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た上で発表している。さらに英語の実験書を正確な発音で読み、日本語に訳すことによって化学英語を「読む」力も身につけた。機器分析のセミナーでは、<sup>1</sup>H-NMR、MS、IRなどの機器データから化合物の構造を推定することによって、機器分析についての知識も得られた。またこれら大学院学生を中心としたセミナーでは、学生同士でディスカッション・質疑応答し、問題点を見つけ出し、お互いの知識を深め合いながら助け合って勉強する姿勢を身につけた。

## II. 研究について

令和2年度の講座構成員は教授1名、准教授1名、専任講師1名、大学院博士課程（薬学専攻）2年1名、大学院博士課程（薬科学専攻）2年1名、1年4名、大学院修士課程1年1名、6年制学部卒論研究学生5年6名、4年3名、4年制学部卒論研究学生4年1名、3年1名であった。取得研究費は、学外からは基盤研究（C）（研究代表者：須貝威）、基盤研究（C）（研究代表者：東林修平）、若手研究（研究代表者：花屋賢悟）、学内からは学事振興資金（個人研究）（研究代表者：花屋賢悟）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反応開拓」である。新規手法による生物活性物質・天然物合成（東林）と、タンパク質化学修飾法の開拓（花屋）も展開し、幅広い研究を行った。講座構成員が責任著者、発表者となった研究報告は、原著論文6件、国内学会発表10件であった。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。

## 改善計画

### I. 教育について

2020年度は、東京オリンピックが開催を予定されていた関係で講義日程が過年度とは異なっていた上、コロナウイルス感染対策の関係上、1年生春学期の講義および演習（日吉）は例年に比べほぼ一か月繰り下げで開始した。講義は14回、演習は12回全て配信型（オンデマンド）で実施、成績評価も遠隔課題（ウェブレポート課題）を活用した。過年度と比べコンテンツを十分に伝えることはできたものの、受講者の理解度は勉強量と強い正の相関がより高まり、習熟度に大きな差が生じてきた。次年度は理解不十分な受講生のボトムアップが課題である。

2年生の実習は6月から対面型でスタートしたが、一学年210名を超える大きな母集団の安全を守り学習効果を上げることを目的として、さまざまな工夫を施した。従来の2分割を4分割とし実習室内の密度を下げ、処々で感染対策を万全にした上、配信型に置換可能な課程や課題は全てコンテンツを作成して実施、レポートの収集も専用ウェブサイトを通じて行った。担当実習幾期間中、2年生、教職員、TAなど実習補助者には誰一人のコロナウイルス感染者が出なかったこともあり、対面・遠隔併用方式は、関係教職員の一方ならぬ努力のおかげで、非常に成功を収めたと判断される。オンライン実験で実施した実験内容も、コアカリキュラム充足を十分に尊重して精選したことにより、次年度以降にノーマルな状況にもどった際も、内容は実習形式策定に向け良い情報を得ることができた。

### II. 研究について

学生は、研究遂行に伴うストレスは避けて通れず、これがしばしば負担になる。大学院学生（特に修士）にとっては、長期にわたる就職活動の影響もあり、課題研究・実験の活力が低下すると「自壊型の落ち込み」により、複数月以上の実質的「休業」に陥らざるを得ないケースが散見されている。それらのケースに対し1) 講座内複数教員による定期的面談；2) 学生相談室との連携；3) 保証人との情報共有・意見交換を早い段階から実施する。また、あらゆる学生・院生に対し、課題研究や演習に求められることを、履修・進捗状況に応じ、定期的に通告しておくことが必要と考えられ、2021年度はさらに積極的にアプローチする。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Yamasaki N, Iwasaki I, Sakumi K, Hokari R, Ishiyama A, Iwatsuki M, Nakahara M, Higashibayashi S, Sugai T, Imagawa H, Kubo M, Fukuyama Y, Omura S, Yamamoto H. A concise total synthesis of dehydroantofine and its antimalarial activity against chloroquine-resistant plasmodium falciparum. *Chem. Eur. J.*, 27, 5555-5563 (2021)
2. Hanaya K, Ohtsu H, Kawano M, Higashibayashi S, Sugai T. Nickel(II)-mediated C-S cross-coupling between thiols and ortho-substituted arylboronic acid. *Asian J. Org. Chem.*, 10, 582-587 (2021).
3. Hashimoto R, Iai H, Fujita R, Hanaya K, Higashibayashi S, Inoue H, Sugai T. Chemo-enzymatic semisynthesis of caffeic acid  $\beta$ -phenethyl ester, an antioxidative component in propolis, from raw coffee beans extract. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 85, 476-480 (2021).
4. Sugai, T, Hanaya K, Higashibayashi S. Semisynthesis of prunetin, a bioactive O-methylated isoflavone

- from naringenin, by the sequential deacetylation of chalcone intermediates and oxidative rearrangement. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 85, 143-147 (2021).
5. Kobayashi T, Ishiwari F, Fukushima T, Hanaya K, Sugai T, Higashibayashi S. Analysis of interconversion between atropisomers of chiral substituted 9,9'-bicarbazole. *Eur. J. Org. Chem.*, 449-451 (2021).
  6. Kurahayashi K, Hanaya K, Higashibayashi S, Sugai T. Improved preparation of vitexin from hot water extract of *Basella alba*, the commercially available vegetable Malabar spinach ("Tsurumurasaki" in Japanese) and the application to semisynthesis of chafuroside B. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 84, 1554-1559 (2020).
  7. Hashiba R, Hashimoto R, Nishiguchi M, Kobayashi T, Hanaya K, Higashibayashi S, Sugai T. Comprehensive semisyntheses of catathelasmols C, D, and E from D-glutamic acid, utilizing lipase-catalyzed site-selective reactions on intermediates. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 84, 1339-1344 (2020).

#### 国際学会発表

特になし.

#### 国際学会招待講演

特になし.

#### 国内学会招待講演

1. 須貝威. 高校生から大学生までを惹きつける生物有機化学と実験(化学教育賞受賞講演). 日本化学会 第101 春季年会, オンライン, (2021/3/19/-22).

## 国内学会発表

1. 橋本理一, 花屋賢悟, 東林修平, 須貝威. 位置選択的反応と分子内カップリングによる Salvinolone の合成研究. 第 62 回天然有機化合物討論会, オンライン, (2020/9/22-24).
2. 須貝威, 花屋賢悟, 東林修平. 入手容易な生物資源から出発し、酵素触媒反応を活用した生物活性物質の合成. 日本農芸化学会関東支部大会, オンライン, (2020/11/28).
3. 須貝威, 橋本理一, 花屋賢悟, 東林修平. リパーゼ触媒による, ポリフェノールアセタート脱アセチル化の位置選択性の検討と応用. 第 22 回生体触媒化学シンポジウム, オンライン, (2020/12/15).
4. 須貝威, 橋本理一, 花屋賢悟, 東林修平. ポリフェノールアセタート類を基質とする、リパーゼ触媒反応の位置選択性. 日本農芸化学会 2021 年度大会, オンライン, (2021/3/18/-21).
5. Hiroki Deguchi, Kengo Hanaya, Takeshi Sugai, Shuhei Higashibayashi. Intramolecular oxidative nucleophilic aromatic substitution reaction between phenols and alkenes. 日本化学会第 101 春季年会, オンライン, (2021/3/19/-22).
6. Riichi Hashimoto, Kengo Hanaya, Shuhei Higashibayashi, Takeshi Sugai. The synthesis of substituted catechols by 1,2-rearrangement of ortho-quinols. 日本化学会第 101 春季年会, オンライン, (2021/3/19/-22).
7. 小林俊文, 花屋賢悟, 須貝威, 東林修平. 置換カルバゾール二量体の窒素-窒素結合に由来する軸不斉における熱安定性の解明. 日本化学会第 101 春季年会, オンライン, (2021/3/19/-22).
8. 出口裕己, 花屋賢悟, 須貝威, 東林修平. フェノールとアルケン類の分子内酸化的芳香族求核置換反応の開発(2). 日本薬学会第 141 年会, オンライン, (2021/3/26-/29).
9. 橋本理一, 花屋賢悟, 東林修平, 須貝威. フェノールの位置選択的水酸化と新規 1,2-転位によるカテコール類の合成手法の開拓. 日本薬学会第 141 年会, オンライン, (2021/3/26-/29).
10. 倉林一樹, 花屋賢悟, 東林修平, 須貝威. 天然より豊富に得られるアラビノシルビテキシンを出発原料としたチャフロシド B の調製. 日本薬学会第 141 年会, オンライン, (2021/3/26-/29).
11. 藤田理愛, 花屋賢悟, 須貝威, 東林修平. シンビオイミンの全合成を志向した、官能基選択性非依存的なヒドロキノリン構築法の開拓. 日本薬学会第 141 年会, オンライン, (2021/3/26-/29).

## 受賞

1. 須貝威. 2020 年度 日本化学会より「高校生から大学生までを惹きつける生物有機化学と実験」にて化学教育賞を受賞.

# 天然医薬資源学講座

教授：木内 文之  
講師：成川 佑次  
助教：植草 義徳

## 担当授業概要

### 学部1年

**薬科学概論** [春学期 (1 単位・必修)、科目責任者：金澤] 木内 1 回担当

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。

### 学部2年

**有機化学3** [春学期前半 (1 単位・必修)、科目責任者：大江] 木内 4 回担当

基本的な有機化合物や生体分子の構造解析ができるようになるために、代表的な機器分析法の基本知識と構造解析の知識・技能を習得させることを目的とした講義で、プロトン核磁気共鳴 ( $^1\text{H}$  NMR) スペクトル、 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトル並びに X 線結晶構造解析を講義した。

**天然物化学** [秋学期前半 (1 単位・必修)、科目責任者：木内]

天然物の基本的な生合成経路とそこから生み出される化合物の構造と生物活性の多様性の理解を目標に講義を行った。日本薬局方収載の天然由来の医薬品を中心に、生合成経路に基づく基本構造で分類したグループ毎に、生合成経路、一般的な性質と反応、個々の化合物の特徴と利用を講義し、代表的な医薬品あるいはそのリードとなった化合物を整理して理解できるように配慮した。

**生薬学実習** [秋学期 (必修)、科目責任者：木内] 木内、成川、植草担当

生薬学、天然物化学の知識を実体験としての修得することを目指し、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、生薬の確認試験、漢方処方構成生薬の鑑定を実習した。生薬学の講義が始まる前の実習であることから、実習開始時に生薬とは何かに関する講義を行うとともに、生薬の標本等を実習室に展示し、生薬に親しむことができるよう配慮した。なお、本年度は COVID-19 対策として、2 グループでの分割実習としたため、実習内容を例年の約半分に圧縮し、遠隔講義で不足分を補った。

**生薬学1** [秋学期後半 (1 単位・必修)、科目責任者：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。すべて遠隔講義となったため生薬の標本を回覧できないことから、講義動画並びに講義資料に生薬並びに基原植物の写真を多く使用して、初めて学ぶ

生薬に少しでも親しんでもらえるように配慮した。また、確認問題の提出を義務づけ、遠隔講義による理解度の把握に努めた。

## 学部3年

### 生薬学2 [春学期前半 (1単位・必修)、科目責任者：木内]

医薬品の原点であり漢方治療の基礎となる生薬を薬物として理解し、臨床の場で活用できるようにするために、生薬の成り立ち、基原植物と薬用部位、含有成分とその薬効を中心に解説した。特に、日本薬局方の生薬に関する規定並びに各条に記載されている生薬の確認試験等の規定を中心に、天産品である生薬特有の問題点を理解するよう配慮した。本講義は2年次の「生薬学1」からの継続講義であり、生薬各論に加えて麻薬関連植物並びに健康食品等としての利用についても講義した。すべて遠隔講義となったため生薬の標本を回覧できないことから、講義動画並びに講義資料に生薬並びに基原植物の写真を多く使用した。また、確認問題の提出を義務づけ、遠隔講義による理解度の把握に努めた。なお、例年行っている浦和共立キャンパスにある薬用植物園での薬用植物観察は、COVID-19のため中止し、自宅周辺での植物観察に変更した。

### 漢方概論 [秋学期後半 (1単位・薬学科必修、薬科学科選択)、科目責任者：成川]

講義前半は漢方医学の歴史及び考え方、その特色を概略的に講義した。初学者にとって理解の難しい漢方医学独特の概念、用語などを出来るだけ平易に説明し、漢方処方についても処方群の特徴から体系的に理解できるよう配慮した。後半は医療薬学・社会連携センター中村先生、医学部・漢方医学センター堀場先生に担当していただき、副作用などに対する注意点や漢方薬の新しい使われ方、医療現場での診断と治療など、漢方が現代医療において重要な役割を果たしていることを理解し、漢方薬に対する正しい知識が身に付くように配慮した。COVID-19の影響により全て遠隔講義となったため、毎授業、小テストを実施することにより出席状況、理解度を確認した。

### 医薬分子設計化学 [春学期後半 (1単位・選択)、科目責任者：増野] 成川2回担当

留学中の植草助教に代わり成川が講義を行った。創薬研究に必要な分子構造解析の習得を目的に、機器分析を用いた高度な解析法について講義した。核磁気共鳴 (NMR) の講義では、二次元 NMR 法を用いた化合物の構造決定、ならびに NMR を用いたタンパク質と生理活性物質との相互作用解析への応用について講義した。質量分析 (MS) の講義では、様々な測定法を解説するとともにプロテオミクスの手法について概説し、タンパク質の一次構造決定やタンパク質修飾など生体分子解析への質量分析の応用について講義した。

### 日本薬局方 [秋学期後半 (1単位・必修)、科目責任者：石川] 木内1回担当

日本薬局方における生薬に関連する規定を、生薬総則並びに生薬試験法を中心に、生薬の品質の確保の観点から講義した。

## 学部6年

### 漢方医薬学 [春学期 (1単位・薬学科選択)、科目責任者：成川]

漢方医薬学は、漢方概論のアドバンストにあたり、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、概論では講義出来なかった漢方処方各論について処方群別に約 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、10 の症例報告を課題として演習を行った。最後に西島非常勤講師による漢方の古典に基づく病気の予防や養生法および鍼灸の基礎的な講義も行い、東洋医学における統合医療の知識を身に付け、実践できるように講義を行った。

## 研究概要

以下の 4 つのテーマについて、研究を実施した。

- 1) 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、脂肪細胞分化、女性ホルモ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。昨年度に引き続き群馬大、エルサルバドル大との共同研究により、中南米において問題となっているシャーガス病の原因となるトリパノソーマ原虫の殺虫活性を有する天然由来物質の探索を行った。安全性の高い epimastigote 型原虫を用いて、MTT/PMS 法、及び CellTiter-Glo®を用いた生物発光法および顕微鏡による最小致死濃度 (MLC) 算出により評価を行った。昨年度までのスクリーニングで強い活性を示したエルサルバドルの植物のうち、*Piper* 属植物の MeOH エキスからカルコン誘導体を活性成分として単離するとともに、関連するフラバノン誘導体を新規化合物として単離した。また、昨年度エルサルバドルの研究者が日本での研修中に *Peperomia* 属植物から単離したリグナン誘導体が、trypomastigote の細胞への感染並びに細胞内での amastigote の増殖を抑制することを群馬大学医学部との共同研究で明らかにするとともに、この植物から精製したものの構造が決まっていなかった epimasitigote に対して非常に強い活性を示す化合物の構造を決定した。シソ科 *Salvia* 属植物についてもスクリーニングを行い、*S. semiatrata* の根に強い epimastigote 型原虫に対する殺虫活性を認めたため、成分分離を進めたところ 1 種の新規ジテルペノイドを含む 4 種の化合物を単離した。得られた新規化合物は CellTiter-Glo®による活性評価により IC<sub>50</sub> 値: 2.99 μM と比較的強い活性を示した。また、殺虫活性の認められたハクモクレン *Magnolia heptapeta* の蕾の MeOH 抽出物から 5 種の既知化合物を単離したが、高い活性を示す化合物は得られなかった。エルサルバドル産植物のスクリーニングで比較的高いトリパノソーマ殺虫活性を示した *Ageratum* 属植物からポリメトキシフラボン類を単離し活性を検討したが、単離化合物では弱い活性しか認められなかった。

月経前症候群(PMS)の治療薬として市販されているチェストベリー (シソ科 *Vitex agnus-castus* L. の果実) 抽出物と生薬・マンケイシ (蔓荊子, *V. rotundifolia* L. の果実) 抽出物の成分を比較し、両者の成分は共通性が高いものの含量比が異なることから区別は可能であることを明らかにした。また、女性ホルモンの代謝に関わる酵素であるステロイドサルファターゼ (STS) 阻害活性を検討したところ、主フラボノイドである casticin が混合型非競合阻害活性を示すことから、基質結合部位とは別のアロステリックな位置に結合することが示唆された。

漢方に使用される生薬の薬効解析を目的としてタクシャに含有されるトリテルペノイドのマウス線維芽細胞株 3T3-L1 の脂肪細胞分化への影響について検討し、alisol B monoacetate および 11-

deoxyalisol B が脂肪滴蓄積抑制活性を示し、脂肪細胞の分化初期に対して働き抑制を示すことを明らかにした。

- 2) 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、漢方についてもエビデンスの確立が求められており、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。前年度に引き続き生薬の品質評価の観点から、日本薬局方に記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ニガキなどについて、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った。また、バクモンドウの TLC を用いた新たな確認試験で標品として使用される予定の **methylophiopogonanone A** の効率的な合成法を確立するとともに、この化合物を TLC 板にスポットした際に生成する高極性化合物の構造を決定した。さらに、日本薬局方外生薬規格に記載されている生薬 8 種の TLC による確認試験の妥当性について検討した。
- 3) 生物活性成分同士、並びに生物活性成分と生体成分との相互作用解析：生薬は多種多様な成分を含んでおり、成分単体のみならず、それら成分が相互に作用することで様々な生物活性を発揮することが考えられる。生物活性成分間の相互作用解析として、オウレンとオウバクの成分である **berberine** と、オウゴンに含まれるフラボン配糖体である **baicalin** によって生じる沈殿（複合体）の水溶液中における相互作用の解明を目指し、本年度も研究を継続した。**Berberine** と **baicalin** との沈殿形成を阻害するサンシシの成分に関する研究においては、主たる活性成分の **crocin-1** と **berberine** 並びに **baicalin** との相互作用について NMR を用いて解析した。DOSY を用いた見かけの分子量の測定では、**crocin-1** と **berberine**、**crocin-1** と **baicalin** 並びにこれら三者は、溶液中で複合体を形成していることが示唆され、混合比を変えた際の各シグナルの化学シフト値の変化や NOESY の結果から、**crocin-1** はそのポリエン部で **berberine** 並びに **baicalin** と相互作用していることが明らかとなった。生物活性成分と生体分子との相互作用解析では、まず生物活性発現機構の初期段階に位置付けられる細胞膜（リン脂質膜）と活性成分との相互作用（親和性）に着目し、紅茶に含まれる 4 種のテアフラビン類（TF-1, TF-2A, TF-2B および TF-3）のリン脂質膜中での相互作用解析を引き続き実施した。水溶液中およびモデルリン脂質膜であるバイセルに作用させた状態のテアフラビン類について NOESY 測定をさらに進め、取得した分子間相互作用に関する情報を基に、TF2A とリン脂質膜との相互作用モデル図を作成した。しかしながら、今回取得できた NOE 情報を拘束条件とした場合、TF2A とリン脂質分子との位置関係を一義的に決定することは困難であった。そこで、上記拘束条件を満たす 3 種類の相互作用状態のモデル図を提示した。いずれの相互作用モデル図においても、ベンゾトロポロン環はリン脂質分子の  $\beta$  位と  $\gamma$  位の間に位置するアンモニウムイオン（カチオン）に近接していた。先行研究において、カテキン類である ECg は galloyl 基とリン脂質分子のアンモニウムイオンとの間でカチオン- $\pi$  相互作用していることを報告しており、TF2A についても同様にカチオン- $\pi$  相互作用が関与していることが考えられる。現在、TF2B とリン脂質膜との相互作用モデル図を作成しているが、TF2B は TF2A と galloyl 基の結合位置が異なることから、リン脂質膜と相互作用した際にリン脂質分子とのカチオン- $\pi$  相互作用や分子内で生じる  $\pi$ - $\pi$  スタッキングの状態が TF2A とは異なることが予想され、この相互作用様式の違いが TF2A と TF2B の挙動の違いを説明する重要な因子になるのではないかと考えている。フラボン類とリン脂質膜との相互作用解析においては、A 環に酸素置換基を有するフラボン誘導体について、Caco-2 細胞（ヒト結腸癌由来細胞株）を用いた細胞膜親和性および細胞

膜透過性実験を実施した。トランスウェルに Caco-2 細胞の単層膜を作製し、各フラボン誘導体を管腔側に添加して細胞膜あるいは細胞内の蓄積量を定量した。その結果、蓄積量はフラボン誘導体の種類により大きく異なり、その度合いはリン脂質 (immobilized artificial membrane: IAM) カラムを用いた HPLC 分析によって得られたリン脂質膜親和性 ( $K_{IAM}$  値) と強い相関を示すことが明らかとなった。従って、細胞取り込み量 (蓄積量) は IAM カラムを用いた分析により得られる  $K_{IAM}$  値から短時間かつ簡便に評価できることが示された。細胞透過試験では、管腔側から基底膜側への細胞透過は一置換体においては 5 位、7 位、8 位のヒドロキシ基がメトキシ基に置換されると細胞透過性が増加し、6 位がメトキシ基に置換されると細胞透過性が減少する傾向が認められた。また、5 位にヒドロキシ基を有するフラボン誘導体は細胞透過が見られない、あるいはごくわずかであった。このことから、比較的高い  $K_{IAM}$  値を示すフラボン誘導体は管腔側から基底膜側への透過が起こりにくく、細胞膜あるいは細胞内に蓄積されることが考えられた。

- 4) 生薬の品質評価ならびに生物活性予測に資する多成分一斉分析法の構築：生薬抽出物 (チンピ) の HPLC および NMR 分析データを基にして主成分分析 (PCA) を行うことで、含有成分プロファイルから原産地を判別できる可能性が示唆されており、これまでに抽出物間の成分プロファイルの違いに寄与するいくつかのマーカ化合物 (ポリメトキシフラボン類やフラバノン配糖体) を明らかにしている。本年度は、global natural products social molecular networking (GNPS) を用いて、各抽出物に含有する化合物の分子ネットワークを作成した。その結果、含有量が極少量であったことからこれまでの分析では見逃されていたメトキシ基の置換パターンが異なる様々なメトキシフラボン類の存在が明らかとなり、チンピ抽出物ごとの各メトキシフラボン類含有割合を効率的に把握できるようになった。多成分系の化合物プロファイルの取得と GNPS 解析を組み合わせることにより得られた本研究成果により、未知化合物のアノテーションと生物活性を担う化合物の同定を迅速かつ効率的に達成することができた。本手法は、成分プロファイルを用いた生物活性強度の予測にも応用可能になると期待される。

## 点検・評価

当講座は、改訂薬学教育モデル・コアカリキュラムの C5「自然が生み出す薬物」並びにその関連科目の教育を主として担当している。医学部での漢方教育が拡充されつつある中で、漢方の基礎となる生薬を十分理解していることが、チーム医療の担い手となる薬剤師には求められることから、この観点からの教育に努力している。特に、生薬や漢方エキス製剤と合成医薬品との品質に関する考え方の違いを理解することは重要であり、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していたが、講義がすべて遠隔授業となったため、講義した全ての生薬の写真並びにその基原植物の写真を可能な限り講義に取り入れ、実際の生薬を知る一助とした。なお、生薬学実習期間中に重要生薬を実習室に展示して、観察できるように配慮した。なお、浦和の薬用植物園での薬用植物観察を義務づけていたが、COVID-19 のためにこれを中止し、3 年生全員に対して生薬学の講義の一部として実施していた薬用植物観察を、自宅周辺での植物観察に変更した。また、「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・漢方の知識を更に拡張できるように配慮した。

当講座の 2020 年度の構成員は、教員 3 名、薬科学専攻後期博士課程 1 名、修士課程 6 名、薬学科 6 年生 6 名、薬学科 5 年生 5 名、薬学科 4 年生 6 名、薬科学科 4 年生 3 名、薬科学科 3 年生 3 名の計 33

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た。なお、植草助教は 8 月までアメリカに留学していたが、必要に応じて Web を使った研究の指導を行ってもらい、研究指導体制を確保した。今年度は、COVID-19 の感染拡大による緊急事態宣言の発出により、実験が全く行えない期間があったこと並びに実験が再開されて後も一度に実験できる人数が制限されたことにより、研究活動が停滞せざるを得なかった。また、例年多くの学生が研究成果を発表する生薬学会が開催されなかったこともあり、学会での研究成果の発表も低調だった。実験が全くできなかった期間は、各自の研究の背景に関する学習やこれまでの実験データのまとめそして今後の実験計画の作成を行うように指導して実験の再開に備えた。また、Web を利用した研究室セミナーを行うとともに必要に応じて個人面談を行った。実験が再開されてからは、実験室と使用する時間帯を午前・午後・終日に分けて各自の実験計画を基に登校スケジュールを調整し、研究活動の効率化を図った。

## 改善計画

次年度も COVID-19 の感染の状況によっては、研究活動が制限される可能性が大きい。今年度は、全く実験ができない期間があったこともあり、日常的に実験を行う習慣が薄れてしまった学生が見られた。これを踏まえて、各自の実験計画の策定に際しての指導を強化するとともに、登校日時の指定なども含めたタイム・シェアリング計画の策定を考慮する必要がある。一度に実験できる人数の制限は、実験スペース不足の解消にも繋がることから、限られたスペースを有効に利用して充実した卒業研究ができるよう、引き続き改善に務める予定である。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Shibata S, Sugiyama T, Uekusa Y, Masui R, Narukawa Y, Kiuchi F, Five New 2-(2-Phenylethyl)chromone Derivatives from Agarwood, *J Nat Med*, **74**(1): 561-578 (2020).
2. Okoshi K, Uekusa Y, Narukawa Y, Kiuchi F. Solubility enhancement of berberine-baicalin complex by the constituents of Gardenia Fruit. *J Nat Med*, **75**(1): 76-83 (2021).
3. Morita T, Akiyoshi T, Sato R, Uekusa Y, Katayama K, Yajima K, Imaoka A, Sugimoto Y, Kiuchi F, Ohtani H. Citrus Fruit-derived flavanone glycoside narirutin is a novel potent inhibitor of organic anion-transporting polypeptides. *J Agric Food Chem*, **68**(48): 14182-14191 (2020).
4. Christy MP, Uekusa Y, Gerwick L, Gerwick WH. Natural products with potential to treat RNA virus pathogens including SARS-CoV-2. *J Nat Prod*, **84**(1): 161-182 (2021).
5. Nabeshi H, Tsutsumi T, Imamura M, Uekusa Y, Hachisuka A, Matsuda R, Teshima R, Akiyama H. Continuous estimation of annual committed effective dose of radioactive cesium in Japan from 2013 to 2019 after Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. *Food Safety*, **8**(4): 97-114 (2020).
6. Yamada K, Yamaguchi Y, Uekusa Y, Aoki K, Shimada I, Yamaguchi T, Kato K. Solid-state  $^{17}\text{O}$  NMR analysis of synthetically  $^{17}\text{O}$ -enriched D-glucosamine. *Chem Phys Lett*, **749**: 137455 (2020).

### 国内学会発表

1. 遠周 直人、植草 義徳、木内 文之. Caco-2 細胞を用いたフラボン類の細胞透過性とリン脂質

- 膜親和性及び抗炎症作用の連関. 日本薬学会第 141 年会 広島, 講演要旨集 28P01-048S (2021/3/28)
2. 陳 瀟逸、植草 義徳、中山 勉、木内 文之. NMR を用いたテアフラビン類とリン脂質膜との相互作用解析 (第 2 報). 日本薬学会第 141 年会 広島, 講演要旨集 28P01-049S (2021/3/28)
  3. 加々美 茉那、中村 美青、植草 義徳、成川 佑次、嶋田 淳子、木内 文之. シソ科植物由来ジテルペンの抗トリパノソーマ活性評価. 日本薬学会第 141 年会 広島, 講演要旨集 28P02-047S (2021/3/28)
  4. 河野 徳昭、酒井 英二、井上 聡、木内 文之、丸山 卓郎、山崎 真巳、松本 敏一、岩本 嗣、菱田 敦之、五十嵐 元子、安食 菜穂子、林 茂樹、乾 貴幸、熊谷 健夫、淵野 裕之、吉松 嘉代、川原 信夫. 薬用植物総合情報データベースの拡充整備. 日本薬学会第 141 年会 広島, 講演要旨集 27P01-043 (2021/3/27)
  5. 新屋 和花、徳本 廣子、林 茂樹、安食 菜穂子、高浦 佳代子、袴塚 高志、丸山 卓郎、森田 洋行、川原 信夫、小松 かつ子、高橋 京子、木内 文之. インドジャボクの鏡検による鑑別. 年会 広島, 講演要旨集 27P01-040S (2021/3/27)



# 衛生化学講座

教授：多胡 めぐみ

専任講師：中澤 洋介

助教：上田 史仁

## 担当授業概要

### 学部1年

薬科学概論 [春学期 (1 コマ・必修)]

衛生化学講座の研究の概要

### 学部2年

栄養と健康 [秋学期 (1 単位・必修)] (多胡：ユニット責任者)

ヒトの健康を維持し守るために必要な要項に関して、化学を中心に据えて学ぶ。「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、栄養と疾病の関係を理解する。さらに、食品に含まれる毒性物質（食品汚染物質、自然毒、食品添加物など）の毒性とその安全性の確立法について学ぶ。

公衆衛生と予防薬学 [秋学期後半 (1 単位・必修)] (多胡：ユニット責任者)

人々(集団)の健康と疾患の現状およびその影響要因を把握するために、保健統計と疫学に関する基礎的知識を習得する。さらに健康を理解し疾患の予防に貢献できるようになるために、感染症、生活習慣病、職業病などについての現状とその予防に関する基本的知識を習得する。

衛生化学実習 [秋学期後半 (1.5 単位・必修)] (多胡：ユニット責任者)

(協力講座；薬学教育研究センター 権田良子 助教)

食品成分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、各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を理解する。

### 学部3年

化学物質の生体影響(薬学科)／毒性物質の化学(薬科学科) [春学期前半 (1 単位・薬学科必修、薬科学科選択)] (多胡：ユニット責任者)

薬物を含めた化学物質の代謝、毒性反応、試験法、関係法規について学ぶ。発がん遺伝子、がん抑制遺伝子について理解する。

健康食品学 [春学期後半 (0.5 単位・選択)] (金澤：ユニット責任者)

多様な健康食品が流通しているなかで、有効性や安全性など様々な問題が生じている。こうした中で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

について学ぶ。

**環境科学** [秋学期前半 (1 単位・薬学科必修・薬科学科選択)] (森田：ユニット責任者)

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。

## 学部 4 年

**薬科学英語演習 G** [通年 (1 単位・必修)]

自然科学、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))]

変異型チロシンキナーゼによる発がん誘導の分子メカニズムや白内障の発症機序や水晶体の透明性維持機構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)

**栄養情報学演習** [春学期後半 (0.5 単位・選択)] (金澤：ユニット責任者)

多様な健康食品が流通しており、適切な選択およびアドバイスが出来るような知識、情報を得て活かせる薬剤師として必要な栄養情報について学ぶ。

## 学部 5・6 年

**薬学英語演習 G** [通年 (1 単位・必修)]

自然科学、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 A** [通年 (23 単位・必修)]

変異型チロシンキナーゼによる発がん誘導の分子メカニズムや白内障の発症機序や水晶体の透明性維持機構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

**大学院特別講義** [通年・1 単位] : 多胡

**免疫学・代謝生化学特論** [通年・2 単位] (2019 年度以前入学者) (他講座との分担)

**分子機能生物学特論** [春学期・1 単位] (他講座との分担)

衛生化学講座担当分として、主に食品の生活習慣病予防やサイトカインシグナル伝達経路に関する最近の知見、進歩について概説する。

**高度研究機器特別演習** [春学期・1 単位] (他講座との分担)

中澤担当分として、共焦点顕微鏡の原理と操作法、そしてデータ解析方について概説する。

## 研究概要

### I. 変異型チロシンキナーゼによる発がん誘導機構の解明および新規治療薬の開発

チロシンキナーゼ JAK2 の点変異体は、慢性骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の原因遺伝子産物であるが、JAK2 の変異が MPN の発症へと至る分子機構には不明な点が多い。これまでに、MPN の治療薬として JAK2 阻害剤 Ruxolitinib が開発されているが、その治療効果は低く、より効果的な MPN 治療薬の開発が求められている。また、融合型チロシンキナーゼである NPM-ALK や BCR-ABL は、それぞれ未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) や慢性骨髄性白血病 (CML) の原因遺伝子産物であることが知られている。ALCL や CML の治療薬として、ALK 阻害剤や BCR-ABL 阻害剤が用いられているが、これらの阻害剤の長期投与における耐性の出現が問題となっている。そこで、JAK2 変異体、NPM-ALK、BCR-ABL による発がんシグナルを解明することにより、新たな治療標的分子を同定し、新規治療薬の開発を目指す。

#### ① JAK2V617F 変異体による DDX5 を介した発がんシグナルの解析

JAK2 点変異体発現 Ba/F3 細胞および MPN 患者由来 HEL 細胞において、DNA ヘリカーゼである DDX5 の発現が亢進することを見出した。DDX5 は、大腸がんや乳がんなどにおいて高発現しており、形質転換に関与することが報告されている。JAK2 点変異体発現 Ba/F3 細胞や HEL 細胞において、転写因子 STAT5 の活性化が DDX5 タンパク質の安定化に寄与することを明らかにした。また、shRNA を用いて STAT5 をノックダウンすると、JAK2 点変異体発現 Ba/F3 細胞の増殖能や腫瘍形成能が顕著に低下することを見出しており、DDX5 が MPN の新しい治療戦略となる可能性を示した。

#### ② 核小体に局在する NPM-ALK の発がんシグナルの解析

これまでに私達は、NPM-ALK が細胞質だけでなく、核小体にも局在することを見出している (Uchihara et al PLoS One. 2017)。細胞質において、NPM-ALK は転写因子 STAT3 の活性化を誘導し、細胞増殖や腫瘍形成を誘導することが明らかにされている。一方で、核小体に局在する NPM-ALK の機能は不明であった。今年度は、核小体における NPM-ALK の複合体を精製し、新規の NPM-ALK 結合分子として、rRNA の合成に関わる核小体タンパク質 EBP2 を同定した。shRNA による EBP2 の発現抑制は、Akt-mTORC1 経路を介して、がん抑制遺伝子産物である p53 の活性化を誘導し、ALCL 細胞の細胞増殖を抑制することを見出した。本研究により、核小体において、NPM-ALK は EBP2 と結合し、p53 の活性化を抑制するという新しい発がん制御機構を明らかにした (Uchihara et al. Mol Oncol. 2021)。

#### ③ フラーレン誘導体による BCR-ABL 陽性 CML 細胞のアポトーシス誘導機構の解析

本学医薬品化学講座で合成されたビスピロリジニウム型フラレン誘導体 (BPF) は、ROS 産生を介して、BCR-ABL 陽性 CML 患者由来 K562 細胞のアポトーシスを誘導することを見出した。BPF は、ROS 産生を介して、BCR-ABL の分解を誘導し、K562 細胞のアポトーシスを誘導した。また、BPF は、MEK-ERK 経路の活性化を介し、抗アポトーシス因子 Mcl-1 の発現低下を誘導することが明らかになった。さらに、BPF は、BCR-ABL 阻害剤に耐性を示す gatekeeper 変異を有する BCR-ABL T315I 変異体を発現した細胞においても、顕著なアポトーシスを誘導することを見出した。今後、さらなる BPF による CML 細胞のアポトーシス誘導機構を解析することにより、BPF の CML 治療薬としての応用性を検討する。

## II. コーヒー、ヘスペリジンおよび漢方薬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、白内障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与えることについて、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する効果があることを示す疫学研究成果が多数報告されてきている。また、酸化ストレスは、炎症、がん、神経変性疾患など多くの疾患の発症の要因となることが知られており、抗酸化剤が様々な疾患に対する効果的な治療薬として期待されている。これまでに、ミカンなどの柑橘類に含まれるヘスペリジンには高い抗酸化活性があることが知られている。本研究では、コーヒーやヘスペリジンの生活習慣病予防効果を検討し、これらの食品成分の効果を分子レベルで解明することをめざした。

### ① コーヒーが示す抗炎症作用のメカニズム解析

これまでに、コーヒー豆抽出液は、炎症応答の引き金となる LPS 刺激による炎症性メディエーターであるサイトカインや一酸化窒素 (NO) の産生を顕著に抑制することを見出している。今年度は、コーヒー含有成分であるクロロゲン酸の熱処理による分解物であるピロカテコールが抗炎症作用を示すことを明らかにした。また、コーヒーおよびピロカテコールは、炎症応答に不可欠な転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を抑制し、さらに、炎症応答を負に制御する転写因子 Nrf2 を活性化することを見出した (Funakoshi-Tago et al. *Sci Rep* 2020)。コーヒーには、カテコール類以外にも抗炎症作用を示す化合物が存在する可能性が高い。今後、さらなる抗炎症作用を示すコーヒー含有成分の同定を目指すと共に、コーヒーによる抗炎症作用の分子機構を解明することを目的とする。

### ② コーヒー飲用による乳がん治療効果の改善メカニズムの解析

疫学研究により、コーヒーの飲用が乳がんの治療効果を改善することが報告されている。本研究では、乳がん治療におけるコーヒーの効用を実証するために、エストロゲン陽性乳がん細胞 MCF-7 細胞を用いて、乳がん治療薬タモキシフェンによるアポトーシス誘導に及ぼすコーヒー豆抽出液の影響を検討した。MCF-7 細胞において、コーヒー豆抽出液は、タモキシフェンと協同的に働き、がん抑制遺伝子産物である p53 の発現を誘導し、顕著なアポトーシスを誘導することを見出した。また、コーヒー豆抽出液が示すタモキシフェンによる p53 の活性化の増強には、コーヒー成分であるカフェインが関与することを見出した (Funakoshi-Tago et al. *Sci Rep* 2020)。今後、カフェインとタモキシフェンによる p53 の活性化の分子機構を解明することをめざす。

### ③ コーヒーおよびヘスペレチン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、すでに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ている。今年度は、水晶体上皮細胞株を用いて、酸化ストレス暴露による細胞死をコーヒーがどのように抑制するのかを検討した。また、細胞内の抗酸化タンパク質の発現変動に与える影響について検討した。今後、より詳細な分子メカニズムの解析を図るとともに、コーヒー成分をリード化合物とした新規抗白内障薬の創製を目指す。また水溶性ヘスペレチンを用いて経口での白内障予防効果を検討し、水晶体の硬化抑制効果があることを明らかにし、報告した (Nakazawa et al., 2020, *Mol Med Rep*, Nakazawa et al., 2021, *Biochem Biophys Rep*)。

#### ④ 糖尿病患者に処方される漢方薬のグルカゴンシグナルに及ぼす影響の解析

Ⅱ型糖尿病では、インスリンの抵抗性だけでなく、グルカゴン分泌の異常が認められることが知られている。Ⅱ型糖尿病に対して、9種類の漢方薬が処方されているが、これらの漢方薬のグルカゴンシグナルに対する影響は明らかにされていない。本研究では、グルカゴンによる転写因子 CREB の活性化に及ぼす9種類の漢方薬の影響を検討した。その結果、六味丸、八味地黄丸、牛車腎気丸は、CREB の CBP との結合を阻害することにより、その転写活性を抑制することを明らかにした (Funakoshi-Tago et al. Heliyon. 2020)。

### Ⅲ. 老眼発症メカニズムの解析

老眼は、早い人で35歳から発症する発症率ほぼ100%の眼疾患である。これまで老眼の発症メカニズムは不明であったが、水晶体内の静水圧上昇が老眼を引き起こすと推察されている。水晶体内の静水圧はNaイオン濃度によって規定されており、水晶体ではTRPV1とTRPV4によって制御されていると報告されている。これまでに我々は、水晶体に発現しているTRPV1およびTRPV4の局在を解明している。今年度は、TRPV1とTRPV4の変化および水の挙動を制御するアクアポリンの局在や活性を加齢とともに検討し、また、TRPV1を介した後発白内障予防の可能性を検討した。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

学部唯一の衛生薬学関連講座として、衛生化学関連の講義・実習を担当している。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継続して望まれる。3年生を対象とする「化学物質の生体影響」および「環境科学」は薬学科必修・薬科学科選択の科目であり、毎年、薬科学科の学生の受講は少ない。前者は化学物質の毒性や代謝を学ぶ科目であり、後者は、大気、水質の環境だけでなく、RIなどの基本的知識を学ぶ科目である。両科目とも、薬科学科の学生においても非常に重要な科目であるため、より多くの薬科学科の学生が興味を持って受講するようになる工夫が必要であると思われる。今年度は、ほとんどすべての講義をWEBにより実施した。そのため、対面講義に比べて、学生毎の習得度に差が認められた。今後、全学生が十分に講義内容を理解できるようなWEB講義の方法を検討する必要があると考えられた。また、衛生化学実習は、3部制にして、実習室の入室人数を制限し、3課題をWEB実習、3課題を実技により行った。

本年度は、コロナ禍により、大学全体の閉鎖期間もあり、1年間、研究室の入室人数も制限されていた。そのため、卒論生、大学院生の大学で研究を行う時間が限られ、従来に比べ、研究の進捗状況は遅れていた。そのため、WEBによるセミナー、学生との討論の回数を増やすことで、積極的に研究指導を行った。今年度はコロナ禍で学会の中止や紙面開催が多かったこともあり、大学院生、卒論生が研究発表を行う機会が減少した。その中で、今年度は、日本薬学会において、大学院生に加えて、薬科学科5年生が研究成果を口頭で発表した。

## II. 研究について

コーヒー、ヘスペレチンなどの食品成分や漢方薬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いる。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、重要となるテーマと考えられる。また、変異型チロシンキナーゼによる発がんメカニズムの解析や白内障・老眼の発症機序の解析は、新規の抗がん剤や抗白内障薬、抗老眼薬の開発へと繋がることが期待される。特に、学内の他講座との共同研究から、新たな CML 治療薬に関して、一定の成果が出てきたことは評価できる点であると思われる。今後、外部研究費の獲得に努力し、より一層の研究の発展を図りたい。

## 改善計画

### I. 教育について

今後、対面講義に加え、WEB 講義の実施も非常に重要になると思われる。これらの講義形式を十分に利用し、充実した講義の実施を目指していきたい。また今後限られた時間内でより効率的に卒業研究が行えるシステムの構築を目指す。より積極的な学生への研究指導を行い、研究活動の活性化を目指す。

### II. 研究について

さらに質の高い研究成果を得るために、より一層の外部資金の獲得をめざし、各種研究資金へ申請を行う必要がある。また、学内他講座との共同研究をさらに推進し、学部全体の研究レベルの向上に貢献したい。

## 研究業績

### 原著論文（英語）

1. Funakoshi-Tago M, Yu S, Kushida A, Takeuchi K, Tamura H. Kampo medicines, Rokumigan, Hachimijiogan, and Goshajinkigan, significantly inhibit glucagon-induced CREB activation. *Heliyon*. 2020 Mar 20;6(3):e03598.
2. Funakoshi-Tago M, Nonaka Y, Tago K, Takeda M, Ishihara Y, Sakai A, Matsutaka M, Kobata K, Tamura H. Pyrocatechol, a component of coffee, suppresses LPS-induced inflammatory responses by inhibiting NF- $\kappa$ B and activating Nrf2. *Sci Rep*. 2020 Feb 13;10(1):2584.
3. Nakazawa Y, Aoki M, Ishiwa S, Morishita N, Endo S, Nagai N, Yamamoto N, Funakoshi-Tago M, Tamura H. Oral intake of  $\alpha$ -glucosyl-hesperidin ameliorates selenite-induced cataract formation. *Mol Med Rep*. 2020 Mar;21(3):1258-1266.
4. Funakoshi-Tago M, Tago K, Li C, Hokimoto S, Tamura H. Coffee decoction enhances tamoxifen proapoptotic activity on MCF-7 cells. *Sci Rep*. 10 ( 1 ) 19588
5. Nakazawa Y., Aoki M., Doki Y., Morishita N., Endo S., Nagai N., Funakoshi-Tago M., Tamura H. *Biochemistry and Biophysics Reports* 25

## 国内学会発表

1. 武田 健吾、仲本 眞子、多胡 憲治、上田 史仁、多胡 めぐみ. JAK2V617F 変異体による腫瘍形成に及ぼす DDX5 の役割. 日本薬学会 第 141 年会 (web 開催)
2. 杉山 裕紀、河田 沙礼、阪上 瞳子、中澤 洋介、田村 悦臣、多胡 めぐみ. 後発白内障における Capsaicin の機能解析. 日本薬学会 第 141 年会 (web 開催)
3. 芳谷 郁実、初田 航一、内原 脩貴、多胡 憲治、多胡 めぐみ. NPM-ALK 発現 ALCL におけるメトレキサートによるアポトーシス誘導機構 日本薬学会 第 141 年会 (web 開催)
4. 中澤洋介  $\alpha$ -glucosyl hesperidin の白内障予防効果の検討. ヘスペリジン研究会 臨時ウェブセミナー (web 開催):



# 生命機能物理学講座

教 授：大澤 匡範  
専任講師：横川 真梨子  
助 教：原田 彩佳

## 担当授業概要

### 学部1年

**分析化学** [春学期 (2単位・必修)] ユニット責任者：大澤匡範、原田彩佳 (長瀬准教授と分担)

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、また物理化学分野から量子化学の基礎的知識に関するオンライン講義を計7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、原田彩佳 (石川准教授他と分担)

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オンライン講義を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、原田彩佳 (石川准教授他と分担)

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の実習を5回行った。

**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：大澤匡範、横川真梨子、原田彩佳 (ユニット責任者：金澤教授他と分担)

MMPc 室 (2号館地下実習室に移設) にてコンピュータグラフィクスソフトウェアを使いながら、タンパク質の立体構造の成り立ち、薬物と標的タンパク質との相互作用を視覚的に理解する実習形式の体験学習を行った。

### 学部2年

**物理化学3** [秋学期前半 (1単位・必修)] 横川真梨子、原田彩佳 (ユニット責任者：金澤教授他と分担)

溶液の化学、電気化学、反応速度の進行の定量的な記述についての講義を4回行った。

**物理分析学** [秋学期 (1単位・必修)] ユニット責任者：大澤匡範、横川真梨子 (三熊敏靖日本薬科大学講師と分担)

臨床分析・診断・創薬研究において用いられる分析技術の原理、実施法、応用例についてオンライン講義を6回行った。

## 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、原田彩佳

本研究室に配属された 4 年生を対象にオンラインで文献紹介セミナーを行った。

**卒業研究** [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、原田彩佳

本研究室に配属された 4 年生を対象にオンラインで研究の指導・セミナーを行った。

## 学部 5, 6 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、原田彩佳

本研究室に配属された 5~6 年生を対象に文献紹介セミナーを行った。

**卒業研究 A, B, C** [通年 (23 単位・必修)] ユニット責任者：大澤匡範、横川真梨子、原田彩佳

本研究室に配属された 5~6 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、原田彩佳

薬科学科修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、原田彩佳

薬科学科修士課程の学生を対象に研究の指導・セミナーを行った。

**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、原田彩佳

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、原田彩佳

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。

**薬品機能解析・動態制御学特論** [春学期 (2 単位・選択)] ユニット責任者：金澤教授 大澤匡範、横川真梨子、原田彩佳

構造生物学の基礎、および創薬への応用に関する講義を 5 回行った。

**化学系薬学特論** [春学期 (2 単位・選択)] ユニット責任者：大澤匡範 (金澤教授、増野教授と分担)

タンパク質の立体構造情報を利用した創薬に関する講義を 3 回行った。

**分子機能生物学特論** [春学期 (2 単位・選択)] ユニット責任者：大澤匡範、横川真梨子、原田彩佳 (多胡教授と分担)

構造生物学の基礎、および創薬への応用に関する講義を 4 回行った。

**生命薬学特論** [春学期 (2 単位・選択)] ユニット責任者：有田教授 大澤匡範、横川真梨子 (多胡

教授と分担)

イオンチャネルの構造と機能、ウイルス感染の分子機構に関する講義を2回行った。

## 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 をリボ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。また、これまでに、VSD だけでなく KvAP 全長の発現系について、SS 結合を形成するほど近接する Cys 残基対を 3 ペア同定していた。

2020 年度は、Cys 同士の SS 結合を形成するペアを網羅的に探索するために、25 種類のダブル Cys 変異体の発現系を構築し、SS 結合形成能を調べたところ、10 種類の変異体で SS 結合を形成することが分かった。

### 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。これまでに当講座では、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 2015)。本年度は、ヒト心臓由来のイオンチャネルを特異的に阻害する gating modifier toxin およびそれらの変異体の電気生理活性を調べることにより、toxin における阻害活性の原因となるアミノ酸残基の同定に成功した。2019 年度は、ヒト心臓由来のイオンチャネルの阻害 toxin による阻害機構を電気生理学的に解明し、複合体の立体構造モデルを構築した。

### 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。

2020 度は、PABP の機能を阻害する因子である Paip2、および、PABP に結合する deadenylase 複合体と PABP との相互作用の定量的解析・構造生物学的解析を行った。Paip2 およびポリ A と PABP の各 RRM ドメインとの結合親和性を等温滴定型カロリメトリーにより定量的に評価し、両者とも RRM2～RRM3 の領域で結合するが、RRM2 の結合親和性に大きな差があることが分かった。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

2020 年度はコロナ感染予防対策として、講義はすべて動画による遠隔講義により実施した。特に量子化学分野など、オンデマンドでの動画配信により理解しづらい部分を繰り返し視聴できることが対面講義よりも大きな教育効果を上げ、意欲的な学生の理解度は格段に上がった。一方、動画を積極的に視聴しない学生への教育効果は当然ながら上がらないことから、意欲的な学生とそうでない学生の差が開いた感がある。定期試験でも満点に近い学生数が増えた一方、不合格者数は例年とあまり変わらなかった。動画の作成には多大な時間を要し、教員の苦労は倍加した。しかし、毎回の講義動画についてアンケートによる視聴確認をした結果、学生からの意見を知る機会ができ、次の回の講義動画作成に参考にできた点など、講義を行う側にもメリットがあった。

薬学基礎実習においては、1 年生は週に 1 回しか芝共立キャンパスに来ないため、午前・午後の分割実習を実施することにより実習室の人口密度を避けるなど、感染予防対策をしながら安全に実習を実施することができた。コロナ禍の中、実習だけでも対面で実施できたことは、学生にも高評価であった。

講座における教育については、各学生の研究の進捗を毎日確認し、研究計画の提出を求め、使用機器の予約を差配しつつ入室の必要のある学生のみに入室を許可し、研究を進めた。セミナーはすべてオンラインで実施した。4～5 月中の学部が閉鎖された時期には、各学生には、卒業論文、修士・博士論文のイントロダクションの章を充実させるべく、メールや ZOOM で積極的に指導を行った。その結果、薬学科 6 年生は、実験が再開した後もよく考えて研究を進め、充実した卒業研究とすることができた。一方で、コミュニケーションをとることが苦手な学生は、思うように研究を進められなかった傾向にあった。コロナによる入館制限により、学生ごとの差がより大きく表れた印象がある。

### II. 研究について

2020 年度の当講座の構成員は教員 3 名、薬学科博士課程 3 名、薬科学科修士課程 2 名、薬学科 6 年生 3 名、5 年生 3 名、4 年生 1 名、薬科学科 4 年生 2 名、薬科学科 3 年生 3 名の計 20 名であった。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。

入室の人数制限がある中、講座での実験と在宅での研究を進めた。得られた成果は、すべてオンラインではあるが学会発表を行った。

日本薬学会同学会関東支部評議員、日本分光学会代議員として活動を行った（大澤）。

### Ⅲ. その他

特に無し。

### 改善計画

学生・スタッフの論文発表の機会を増やすべく、研究活動により時間と精力を割く必要がある。業務全般について、効率化を図る。

### 研究実績

#### (論文)

1. Shimizu Y, Yonezawa T, Sakamoto J, Furuya T, **Osawa M**, Ikeda K. "Identification of novel inhibitors of Keap1/Nrf2 by a promising method combining protein-protein interaction-oriented library and machine learning" Scientific Reports(2021)7420
2. Matsumura K, Shimomura T, Kubo Y, Oka T, Kobayashi N, Imai S, Yanase N, Akimoto M, Fukuda M, **Yokogawa M**, Ikeda K, Kurita J, Nishimura Y, Shimada I, **Osawa M**. "Mechanism of hERG inhibition by gating-modifier toxin, APETx1, deduced by functional characterization" BMC Mol. Cell Biol.(2021)22:3
3. Iwahashi Y, Toyama Y, Imai S, Itoh H, **Osawa M**, Inoue M, Shimada I. "Conformational equilibrium shift underlies altered K<sup>+</sup> channel gating as revealed by NMR" Nat Commun.(2020)Oct 14;11(1):5168. doi: 10.1038/s41467-020-19005-3. PMID: 33057011 Free PMC article.
4. Kato Y, Kunimasa K, Takahashi M, **Harada A**, Nagasawa I, **Osawa M**, Sugimoto Y, Tomida A. "GZD824 Inhibits GCN2 and Sensitizes Cancer Cells to Amino Acid Starvation Stress" Mol Pharmacol.(2020)Dec;98(6):669-676.

#### (学会発表)

##### [国内学会]

1. Takeru Sagae, Mariko Yokogawa, Ryoichi Sawazaki, Nao Hisoda, Shin-ichi Hoshino, Masanori Osawa Structural Mechanism of Translational Repression by PABP-interacting Protein 2 第20回日本蛋白質科学会年会 ポスター 2020/8
2. Tomoaki Ishiba, Mariko Yokogawa, Terumi Yokota, Taiki Muroi, Masanori Osawa Structural basis for the hepatocyte-specific entry of hepatitis B virus 第20回日本蛋白質科学会年会 ポスター 2020/8
3. 石場知彬、横川真梨子、横田旭美、室井大輝、大澤匡範 Structural basis for the hepatocyte-specific entry of hepatitis B virus 第43回日本分子生物学会年会 ポスター2020/12
4. Takeru Sagae, Mariko Yokogawa, Ryoichi Sawazaki, Nao Hisoda, Shin-ichi Hoshino, Masanori Osawa Structural Mechanism of Translational Repression by PABP-interacting Protein 2 第43回日本分子生物学会年会 ポスター2020/12

5. 松村一輝、下村拓史、久保義弘、岡貴之、小林直宏、今井駿輔、築瀬尚美、秋元まどか、福田昌弘、横川真梨子、池田和由、栗田順一、西村善文、嶋田一夫、大澤匡範 Gating-modifier toxin APETx1 による電位依存性カリウムイオンチャネル hERG 阻害機構の解析 第 43 回日本分子生物学会年会 ポスター 2020/12
6. 清水 祐吾、大澤 匡範、池田 和由 化合物の生物活性予測を組み込んだコアライブラリー構築法の開発 日本薬学会第 141 年会 ポスター 2021/3
7. 原田彩佳、石川貴大、横川真梨子、前田知輝、日向寺孝禎、藤田浩平、野崎智裕、嶋田一夫、大澤匡範 分子内ジスルフィド結合による電位依存性 K<sup>+</sup>チャネルの膜電位依存的構造変化機構の解明 日本薬学会第 141 年会 ポスター 2021/3

# 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 2 年

#### 薬理学 1 (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、平滑筋作用薬、呼吸器作用薬、耳鼻咽喉疾患作用薬に関して、9 コマの講義を行った。

#### 薬理学 2 (ユニット責任者分)

循環器系作用薬、泌尿器系作用薬、消化器系作用薬、代謝系作用薬などの各種薬物の薬理作用、臨床応用、副作用についての講義を 8 コマ行った。

### 学部 3 年

#### 薬理学 3 (ユニット責任者分)

神経系作用薬、免疫・炎症・アレルギー疾患治療薬、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 8 コマ行った。

#### 薬学実習ⅢD (薬理学) (ユニット責任者分)

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

## 研究概要

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

### 1. 小房型神経伝達物質トランスポーターにおけるエンドサイトーシス機構の解析

小房型神経伝達物質トランスポーターはクラスリン依存性エンドサイトーシスを介して細胞内に移行してシナプス小胞に局在する。この過程では、クラスリンアダプタータンパク質 AP-2 が標的膜タンパク質の細胞質側領域に存在する短いシグナル配列を認識して結合することが重要である。幾つかの小房型神経伝達物質トランスポーターではこのシグナル配列が同定されていなかったが、我々は小房型 GABA トランスポーター-VGAT と小房型グルタミン酸トランスポーター-VGLUT の細胞質側領域に共通して存在する新規のエンドサイトーシス・シグナル配列 (FDL モチーフ) を既に同定している。我々は、FDL モチーフと AP-2 との結合様式を分子的に明らかにするため、FDL モチーフを含むペプチドと AP-2 の複合体の X 線結晶構造解析を目指している。東京大学定量生命科学研究所の小川治夫

博士との共同研究により、AP-2 複合体の結晶化の試みを引き続き行った。AP-2 と、VGAT の FDL 配列を含有するペプチドの複合体についてシッティングドロップ蒸気拡散法で結晶化を試みた。その結果、10 mg/mL AP-2, 7 mg/mL VGAT ペプチド, 40% PEG 400, 0.2 M Lithium sulfate, 0.1 M Tris-HCl (pH 8.5)の試料を 20°C で 2 週間静置することによって、直径約 40  $\mu\text{m}$  の油滴状塊を複数得ることができた。これらの球状塊はタンパク質由来であることを SDS-PAGE で確認した。さらに結晶を成長させて X 線解析に適した大きさ (>100  $\mu\text{m}$ ) の結晶を得ることを目指して条件検討を行ったが、目的の大きさの結晶は得られておらず、結晶化条件の抜本的な再検討が必要である。

また、別のプロジェクトとして、ゲノム編集の効率化を目指したテーマにも近年取り組んでいる。神経系などの非分裂細胞においては、相同組換えの効率が極めて低く、ゲノム編集を行うのは困難である。この問題点を克服するため、我々は、相同組換えによって蛍光タンパク質の機能的発現が誘導されるレポーター遺伝子を発現させた HEK293 細胞をモデル系として、CRISPR/Cas9 システムを用いた相同組換えによるゲノム編集の効率を向上させる手法を探索してきた。その結果、エキソヌクレアーゼと Cas9 の共発現、あるいはエキソヌクレアーゼ・Cas9 の融合タンパク質の発現により、ゲノム編集効率を向上させることが可能であることを見出した。この手法が他種の細胞や種々の遺伝子座位でのゲノム編集効率化に適用可能であるかどうか、現在追試を行っている。

## 2. 筋萎縮性側索硬化症の病態進行におけるグリアリンパ系の関与

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、運動神経が変性・脱落する神経変性疾患である。ALS 患者は 3~5 年で死亡することが多く、根本的な治療薬は未だ確立されていない。ALS 患者では、SOD1、TDP-43、C9orf72 などの原因タンパク質が運動神経の細胞内および細胞外で凝集体を作って蓄積することが報告されている。このうち、変異 SOD1 の一種 (SOD1<sup>G93A</sup>) を過剰発現させたトランスジェニックマウス (以下、SOD1<sup>G93A</sup> マウス) では、ALS 患者と類似の病態進行を示すことから、ALS の動物モデルとして広く用いられている。

近年、脳からの老廃物の排泄機構としてグリアリンパ系という機構が提唱されている。脳の動脈周囲腔を流れる脳脊髄液 (CSF) が脳の実質内に浸透し、実質内の老廃物を溶質 (組織間液 ISF) として運搬し、CSF-ISF が静脈周囲腔へ向かって流れることで老廃物は髄膜リンパ管を経て脳外に排泄されると考えられている。アクアポリン 4 (AQP4) は脳血管の周囲を覆うアストロサイト足突起に限定して存在する水チャネルである。アストロサイトの足突起に AQP4 が整列していることが CSF の一方向性の流れの駆動力を作り出していると考えられている。我々は、グリアリンパ流と ALS 病態の発症・進行との関連に着目し、以下の実験を行った。

マウス組織中に含まれる異常構造タンパク質の定量はサンドウィッチ ELISA 法により行った。主病変部位 (脊髄) からのタンパク質排泄能評価には、脊髄実質内にタンパク質溶液を微量投与する方法 (脊髄内投与法) を用いた。投与後一定時間で、投与部位周辺の組織を採取し、ウエスタンブロッティング法により組織内の残存量を定量して排泄能の指標とした。SOD1<sup>G93A</sup> マウスにおけるグリアリンパ系の異常については、脊髄内投与法および CSF 内に直接蛍光標識トレーサータンパク質溶液を投与する方法 (大槽内投与法) の 2 つの方法により判定した。トレーサータンパク質としては ovalbumin (OVA) を用いた。蛍光標識した OVA を投与し、そのシグナルを観察、定量化する実験においては、OVA 投与後一定時間で 4% PFA にて灌流固定し、凍結組織切片を作製して解析に用いた。脊髄の血管周囲マクロファージ (perivascular macrophage: PVM) を枯渇させる目的で、クロドロン酸リポソームを大槽内に

投与した。コントロール群には、中身が空のコントロールリポソームを投与した。

SOD1<sup>G93A</sup>マウスの主病変部位（脊髄）では、疾患特異的異常タンパク質であるミスフォールド型 SOD1 および SOD1 オリゴマーの病態進行に伴った蓄積増加が観察された。これらの異常タンパク質は、非病変部位の小脳では検出されなかった。この SOD1<sup>G93A</sup>マウスの AQP4 を欠損すると、病変部位における異常タンパク質の蓄積は病態期を問わず亢進した。一方で、マウス正常 SOD1 を含む総 SOD1 量は、病変部位、非病変部位を問わず検出されたが、病態進行による蓄積増加も、AQP4 欠損による蓄積亢進も見られなかった。次に、AQP4 欠損マウスを用いて、疾患特異的異常タンパク質である SOD1 オリゴマーがグリアリンパ系を介して排泄されるかを調べた。脊髄内に投与した微量の SOD1 オリゴマーは、投与後、時間経過に従って徐々に排泄され、その排泄能は AQP4 欠損により低下することがわかった。特に、SOD1 オリゴマー投与 3 時間後における差は顕著で、AQP4 欠損による排泄能は 61%に低下した。また、SOD1<sup>G93A</sup>マウスでは WT マウスと比べて外来タンパク質の排泄が有意に遅延していることが示された。

実験の過程で、外来タンパク質の排泄過程にグリアリンパ系以外の経路が関与してくる可能性が浮上した。OVA を取り込んでいる細胞種を免疫組織染色により詳細に検討したところ、血管周囲マクロファージ（PVM）であることが判明した。また、WT に比べて ALS マウスでは OVA を取り込む PVM の数が増加していることがわかった。最後に、PVM とグリアリンパ系との関係性を調べるため、PVM 枯渇によるタンパク質排泄能の変化を調べた。PVM による OVA 取り込みは、大槽内投与法においても脊髄内投与法においても、比較的長時間経過してから観察される現象であったため、OVA 投与後 3 時間と 6 時間の時間経過でタンパク質排泄能を検討した。外来タンパク質 OVA を脊髄内投与したとき、3 時間後では排泄能に違いが見られなかったが、6 時間後では、枯渇群と非枯渇群で OVA の排泄能に違いが見られ、PVM 枯渇により排泄能が低下することがわかった。

SOD1<sup>G93A</sup>マウスにおいて、アクアポリン 4 を介する老廃物排泄機構（＝グリアリンパ系）の異常が示された。この異常は、現在までに報告されてきた AQP4 欠損マウスで観察されるグリアリンパ系の異常とは、別の機序であることが判明した。また、ALS マウスにおけるタンパク質排泄能異常を解析する中で、グリアリンパ系によるタンパク質排泄と PVM によるタンパク質排泄は中枢神経系において協働して老廃物を排泄していることが示唆され、グリアリンパ系を含むタンパク質排泄機構・タンパク質動態について、新しい知見が得られた。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

コロナ禍により、講義はリモート（オンデマンド配信）に変更となった。当初は、教員・学生ともに新しいシステムに馴染めず、双方のストレスが高まった時期があったが、工夫を重ねることで次第に適応できたと考えている。定期試験の結果がむしろ例年よりも高得点であったことも、結果的には学修効果にはプラスに働いた現れであると考えている。今後の講義スタイルを考える上でも有益な情報を得ることができた。

また、薬理学実習では、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。このためコロナ禍においても、オンサイトでの実施にこだわり、感染対策に十分に留意した上で、項目を厳選して実施した。学生からは高い評価が得られた。

## II. 研究について

本年度はコロナ禍により、研究活動は大きな影響を受けた。ラボ活動の人数制限により、新たに配属された学生は文献学習を余儀なくされた。また、ラボセミナーはリモートとなり、実験結果や実験手技の細部にわたる確認が難しくなった。実験研究においては、リモートに置き換えられる余地は小さいことを思い知らされた。

薬理学講座は、研究活動を講座運営上の最重要課題と位置づけ、意欲の高い学生とともに、学問的重要課題に真正面から向き合い、果敢に突破するブレイクスルーを目指している。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。卒業研究の開始が半年早まったことについては、医学部を含む外部研究機関との連携を一層深めるなどの方策をとっているが、研究スペースや担当教員数など、講座単位での対応には限界がある。学部全体としての対応策の検討が望まれる。外研先での学生の評価は概ね良好である。共同研究の成果も論文や学会で発表に結びついている。

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。

### 改善計画

薬理学の講義は、新たな薬の作用機序等を講義に盛り込む必要があるため、常に扱うべき内容が増加している。これを規定の講義コマ数で扱うことには困難があるため、現在よりも自己学習に重きを置いた教授方法・学習方法に移行する必要があると考えている。一方で、コロナ禍でのオンライン講義を体験することで、新たな教育方法についての知見が深まった。対面での講義を基本としつつも、オンラインも今後の教育に活かしたいと考えている。

2020年度は研究活動へ大きな制約がかかった。今後、状況が改善して研究活動が正常化することを期待している。

### 研究業績

#### 原著論文（英文）

1. Moriwaki Y, Kubo N, Watanabe M, Asano S, Shinoda T, Sugino T, Ichikawa D, Tsuji S, Kato F, Misawa H. Endogenous neurotoxin-like protein Ly6H inhibits alpha7 nicotinic acetylcholine receptor currents at the plasma membrane. *Sci Rep* 10: 11996 (2020/12)
2. Abe Y, Ikegawa N, Yoshida K, Muramatsu K, Hattori S, Kawai K, Murakami M, Tanaka T, Goda W, Goto M, Yamamoto T, Hashimoto T, Yamada K, Shibata T, Misawa H, Mimura M, Tanaka F-K, Miyakawa T,

- Iwatsubo T, Hata J, Niikura T, Yasui M. Behavioral and electrophysiological evidence for a neuroprotective role of aquaporin-4 in the 5xFAD transgenic mice model. *Acta Neuropathol Commun* 8: 67 (2020/05)
3. Mashimo M, Fujii T, Ono S, Moriwaki Y, Misawa H, Kawashima K. Minireview: Divergent roles of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors expressed on antigen-presenting cells and CD4+ T cells in the regulation of T cell differentiation. *Intern Immunopharmacol* 82: 106306 (2020/05)

#### 著書

1. 赤池昭紀, 市川厚, 太田茂, 鈴木匡, 平田収正, 松原和夫, 三澤日出巳. スタンダードテキストシリーズ II-9 薬学演習 I 医療薬学・臨床薬学 東京化学同人 東京 (2020/10)

#### その他

##### 総説

1. 米津好乃, 三澤日出巳, 村松里衣子. 脂質代謝調節による神経再生への寄与. *日薬理誌*, 155: 354 (2020/09)

#### 学会発表

##### 国内学会発表

1. 廣瀬美嘉子, 麻野珠都, 松本さおり, 山中宏二, 阿部陽一郎, 安井正人, 徳田栄一, 古川良明, 三澤日出巳. SOD1-ALS モデルマウスにおけるグリアリンパ系の破綻と老廃物排泄遅延. 第 94 回日本薬理学会年会, 札幌市, 演題番号 2-O-B3-1, 2021/03/09
2. 金守悠希, 森脇康博, 三澤日出巳, 今井浩三, 辻祥太郎. 抗中皮腫活性を示す二重特異性抗体の開発. 第 40 回日本分腫瘍マーカー研究会, 広島市, 演題番号 O-3-2, 2020/09/30



# 代謝生理化学講座

教 授：有田 誠  
助 教：永沼 達郎  
助 教：青柳 良平

## 担当授業概要

### 学部1年

#### 細胞の機能と構成分子 [秋学期 (2単位・薬学科/薬科学科 必修)]

有田

生命活動を担う基本単位である細胞の成り立ちを理解するために、細胞の構造と構成分子について基本的知識を習得させるようにした。長谷教授、横田准教授、高橋助教と分担し、有田は細胞内小器官や細胞骨格の構造と機能、代表的な脂質の種類や構造、性質、役割、および細胞膜の構造と性質について担当した。2020年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、オンデマンド配信による遠隔講義を行った。

#### 実験法概論 [秋学期 (2単位・薬学科/薬科学科 必修)]

永沼、青柳

薬学基礎実習を安全かつ効果的に学ぶことができるよう、実験に関する基本的なルールや態度、考え方、技術などを習得させるようにした。生物系実習に関する部分を鈴木教授と分担し、永沼・青柳は、生物や生体分子を対象とした実験において守るべきルールや態度、考え方、技術について概説した。2020年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、オンデマンド配信による遠隔講義を行った。

#### 薬学基礎実習 [秋学期 (2単位・薬学科/薬科学科 必修)]

有田、永沼、青柳

生物系実習では、鈴木教授と分担し、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、ラットの解剖、組織・血球細胞・染色体の光学顕微鏡による観察、マグヌス装置を用いた平滑筋の収縮実験を行った。

### 学部2年

#### 機能生理学2 [春学期 (1単位・薬学科/薬科学科 必修)]

有田、永沼

ホメオスタシスの維持機構を個体レベルで理解するために、生体各器官のダイナミックな生理機構に関する基本的知識を習得させるようにした。有田はオータコイド、血液・造血器系、消化器系、内分泌系について、永沼は呼吸器系、腎機能、日常の生理学について担当した。2020年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、オンデマンド配信による遠隔講義を行った。

## 生化学 2 [秋学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修)]

有田, 青柳

多くの細胞から成り立っている生物が正常に機能するためには、様々な生体内分子が機能調節を行っている。これらの生理機能の発現および調節機構を分子レベルで理解するための基本知識を習得させるようにした。木村講師と分担し、有田は代表的な生理活性物質の種類や役割、それによる細胞間のコミュニケーション様式、青柳は細胞間接着や細胞分裂に関わる分子やその役割について担当した。2020 年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、オンデマンド配信による遠隔講義を行った。

## 代謝生化学 [春学期 (1 単位・薬学科/薬科学科 必修)]

有田, 永沼

炭水化物 (糖), 脂質 (脂肪酸, コレステロール), タンパク質 (アミノ酸) など, 生体内分子の代謝様式について知り, その恒常性がどのように維持されており, その破綻がどのような疾患へと結びつくかについて, 分子レベルで理解させるようにした。有田は脂質・糖の代謝生化学, および全身のエネルギー代謝調節について, 永沼はアミノ酸および核酸代謝について担当した。2020 年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため, オンデマンド配信による遠隔講義を行った。

## 大学院

### 免疫代謝学特論 [春学期 (1 単位・修士課程 選択)]

有田, 永沼, 青柳

近年, 代謝系による細胞機能や組織恒常性の制御メカニズムが注目されている。代謝系による炎症・免疫システムの制御について分子レベルでの理解を深めるようにした。木村准教授, 山田特任助教と分担し, 有田は脂肪酸代謝と炎症の制御について, 永沼は脂質代謝による炎症性皮膚疾患の制御について, 青柳は脂質代謝の分析技術について, それぞれ担当した。2020 年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため, オンデマンド配信による遠隔講義を行った。

### 大学院特別講義 B [通年 (1 単位・修士課程 必修)]

有田

学内, 学外の研究者による講義を行い, 研究に対する広い視野とマインドを得ることを目標とした。系統的な講義の枠を離れ, 最先端の魅力的な研究に接することで研究者としての柔軟性と応用性を養うようにした。2020 年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため, 春学期はオンデマンド配信による遠隔講義, 秋学期からはオンサイト講義と Zoom 配信のハイブリッド形式にて講義を行った。

### 研究臨床体験プログラム [通年 (1 単位・修士課程 必修)]

有田

医学・薬学合同サマースクールおよび医学研究科ラボツアーを通じて創薬に向けた医学の最新知識を学習するとともに, 臨床の現場を体験することで高度専門医療について学ぶ機会を得るようにした。2020 年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため, サマースクールは Zoom 配信によるオンライン開催とした。

## 大学院特別講義Ⅰ [通年 (1 単位・後期博士課程 薬科学専攻 必修)]

有田

学内、学外の研究者による講義を行い、研究に対する広い視野とマインドを得ることを目標とした。系統的な講義の枠を離れ、最先端の魅力的な研究に接することで研究者としての柔軟性と応用性を養うようにした。2020 年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、春学期はオンデマンド配信による遠隔講義、秋学期からはオンサイト講義と Zoom 配信のハイブリッド形式にて講義を行った。

## 生命薬学特論 [春学期 (1 単位・博士課程 薬学専攻 選択)]

有田

生体の恒常性維持機構および種々の疾患の病因と病態に関する分子生物学的理解から、創薬基盤技術につながる知識と理解を深めることを目指した。大澤教授、多胡教授、横川専任講師、中澤専任講師と分担し、有田は脂肪酸代謝と炎症の制御、炎症・代謝疾患の背後に潜む脂質メタボリズムについて担当した。2020 年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、オンデマンド配信による遠隔講義を行った。

## 大学院特別講義Ⅲ [通年 (1 単位・博士課程 薬学専攻 必修)]

有田

学内、学外の研究者による講義を行い、研究に対する広い視野とマインドを得ることを目標とした。系統的な講義の枠を離れ、最先端の魅力的な研究に接することで研究者としての柔軟性と応用性を養うようにした。2020 年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、春学期はオンデマンド配信による遠隔講義、秋学期からはオンサイト講義と Zoom 配信のハイブリッド形式にて講義を行った。学内、学外の研究者による講義を行い、研究に対する広い視野とマインドを得ることを目標とした。系統的な講義の枠を

## 研究概要

代謝生理化学講座は液体クロマトグラフィータンデムマスペクトロメトリー (LC-MS/MS) を用いたメタボローム解析技術を軸に、生体内の多様な脂質代謝のバランスが生体恒常性を制御するメカニズムを分子レベルで理解することを目指している。これまでに当講座では、脂質分子を包括的に分析するノンターゲット解析、多価不飽和脂肪酸の代謝物 200 種類以上を捉えるターゲット解析に加え、2020 年度までに胆汁酸類、オキシステロール類、セラミド類、酸化リゾリン脂質類の各ターゲット解析系を構築し、これらの分析系を用いて以下に示す研究を進めている。

### I. $\omega$ 3 脂肪酸の代謝とその生理的意義の解析

エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などの  $\omega$ 3 脂肪酸は、各種炎症性疾患に対して有効であることが古くから示唆されている。 $\omega$ 3 脂肪酸は、 $\omega$ 6 系であるアラキドン酸から生成する起炎症性メディエーター (プロスタグランジンやロイコトリエン) の生成と作用に対して拮抗することで炎症を抑制すると考えられてきたが、新たに EPA や DHA から生成する抗炎症性代謝物が見出され、その生理機能が注目されている。そこで当講座では、アラキドン酸や EPA, DHA の代謝物を包

括的に定量する LC-MS/MS ターゲット解析システムや、各種脂肪酸代謝酵素の遺伝子改変マウスを利用して、活性代謝物の探索、代謝酵素の同定および脂肪酸バランスの生理的意義の解明を目指している。2020 年度には、 $\omega$ 3 脂肪酸代謝酵素の遺伝子欠損マウスの解析を引き続き行った。 $\omega$ 3 脂肪酸代謝酵素の欠損マウスの表現型として皮膚炎が認められ、免疫細胞における  $\omega$ 3 脂肪酸代謝の変化が関与している可能性が昨年度までに示唆されていた。今年度はその作用メカニズムに脂肪酸受容体が関与する可能性を、受容体欠損マウスを用いた解析により検証し、その寄与を明らかにした。別の  $\omega$ 3 脂肪酸代謝酵素の遺伝子欠損マウスについても表現型解析を進め、虚血再還流による腎障害モデルにおいてケモカイン産生が抑制されることを示した。また、 $\omega$ 3 脂肪酸を体内で合成することができる *fat-1* トランスジェニックマウスの解析では、非アルコール性脂肪性肝炎誘発モデルにおける線維化が抑制されることを昨年度までに明らかにしていたが、今年度はさらにその作用実体分子候補や代謝酵素阻害剤の投与実験により、作用分子として EPA および DHA のエポキシ代謝物を見出した。現在、 $\omega$ 3 脂肪酸代謝経路および脂肪酸バランスの生体内における役割について、細胞・分子レベルでの理解に向けて解析を進めている。

## II. 腸内細菌に由来する脂溶性代謝物の探索と生理的意義の解析

消化管には 100 兆個以上の細菌が存在し、宿主と共生関係を築いている。腸内細菌は外部病原細菌の増殖防止や食物繊維消化によるエネルギー供給、腸管免疫の制御などを担うことが知られており、そのバランスは宿主の生命活動に大きな影響を与えると考えられている。腸内細菌バランスが宿主の生体恒常性を制御する分子メカニズムは不明な点が多いが、近年、腸内細菌が産生する機能性代謝物の寄与が明らかとなってきている。例えば腸内細菌が産生する酪酸は、腸管における制御性 T 細胞の誘導を促進することで腸管免疫の制御に関与することが報告されている。酪酸のような水溶性代謝物だけでなく、レチノイン酸のような脂溶性代謝物にも制御性 T 細胞の分化を制御することが知られている。さらには、宿主には存在しない腸内細菌独自の代謝系で産生されるヒドロキシ脂肪酸 HYA は腸管上皮バリアの回復に関与しており、共役リノール酸 CLA3 は抗肥満作用を有する。このような背景のもと当講座では、LC-MS/MS を利用して脂溶性代謝物を包括的に分析することで、腸内細菌に由来する機能性代謝物の探索および疾患との関連、生理的意義の解明を目指し、研究を進めている。昨年度までに、加齢や病態により変動する様々な腸内細菌依存的な脂質代謝物を捉えてきた。また、これらの代謝物を産生する菌種や代謝酵素の同定を目指し、嫌気チャンバーを導入して様々な種類の腸内細菌を培養する準備を整えてきた。今年度は、培養可能な細菌の種類を 50 種類以上に拡充し、これらの細菌に基質を添加することで産生菌の同定を進めた。今後は、機能性代謝物を産生・分解する菌のさらなる同定および代謝酵素の探索、生理機能と作用メカニズムの解明を進める。

## III. 皮膚の恒常性維持に関わる脂質代謝系の網羅的メタボローム解析

皮膚に存在する多様な脂質分子は、それらの組成や代謝バランスが適切に制御されることで皮膚の機能性を巧みに制御している。一方で、このようなバランスを制御する機構が破綻すると、様々な皮膚疾患の発症や悪化につながる可能性が指摘されている。実際、アトピー性皮膚炎をはじめとした様々な皮膚疾患患者において脂質組成の異常が報告されている。しかし、どの脂質代謝異常がどのような病態に関わるのかは不明であり、脂質代謝異常を生じる分子メカニズムも明らかではない。当講座では、病態に関わる脂質代謝系の探索および代謝制御メカニズムの解明、さらには皮膚の恒常性制御に

関わる新たな脂質代謝系の発見を目指し、これまでに炎症・抗炎症性メディエーターを含む脂肪酸代謝物 200 種以上を一斉定量できるターゲットリポドミクス技術に加え、Q-TOF 型 LC-MS/MS を用いて脂質分子を一斉に捉えるノンターゲットリポドミクス技術を複数の異なる皮膚炎モデルマウスに適用することで、各皮膚炎病態の進行に伴う特徴的な脂質組成の変動を捉えてきた。2020 年度は昨年度に引き続き、遺伝子改変マウスを用いた表現型解析や酵素活性の生化学的解析により、脂質バランスが変動する分子メカニズムの追究および病態への寄与の検証を進め、バリア脂質の代謝経路や脂肪酸の酸化反応が、各疾患において脂質バランスの変化を引き起こし、病態に寄与する可能性を示唆した。また、脂肪酸の酸化経路については代謝酵素の発現細胞を明らかにし、細胞特異的な欠損マウスを用いた解析を現在進めている。今後は、各脂質代謝系が病態に関与するメカニズムや作用の構造特異性の評価、脂質バランスが変化する原因の酵素活性レベル/分子レベルでの究明を目指す。

#### IV. 細胞膜リン脂質クオリティと細胞機能の制御

生体膜を構成するリン脂質は、その構造中に脂肪酸を含む。脂肪酸はその炭素鎖長、不飽和度、水酸基の数など非常に多彩な構造を持ち、その組み合わせで多様なリン脂質が生み出される。リン脂質に含まれる脂肪酸はリモデリングが繰り返されており、常にクオリティを制御されている。こうしたリン脂質の質の変化が様々な細胞機能に影響を与えると考えられている。最近、アラキドン酸や EPA、DHA などの多価不飽和脂肪酸に由来する生理活性脂質である酸化脂肪酸も、リン脂質に取り込まれることがわかってきている。酸化脂肪酸を含むリン脂質は、はその構造中にヒドロキシ基やエポキシ環を有することで他のリン脂質とは異なった物性を示すことから、生体膜環境を大きく変化させ、細胞機能に影響を与えることが推測される。そこで当講座では、様々な酸化リン脂質を分析する LC-MS/MS 系を利用し、酸化脂肪酸がリン脂質に取り込まれる分子メカニズムやその生理的意義を解明し、これまでにない新たな治療薬開発ターゲットの発見を目指している。昨年度までに、酸化脂肪酸のアシル化に関わる酵素について siRNA を用いた包括的な解析を進め、酸化脂肪酸に特徴的な基質選択性を示すアシル基転移酵素を見出した。2020 年度は、酸化脂肪酸のアシル化による生体機能制御について探索し、特定のアラキドン酸のエポキシ代謝物に、パルミチン酸により誘導される小胞体ストレス応答を抑制する効果があることを見出した。また、新たにニトロ化脂肪酸が膜リン脂質に取り込まれ、小胞体ストレス応答を誘発する可能性を示唆した。今後はこれらの脂肪酸による小胞体ストレス応答への影響がアシル化を介したものであるかの検証を進め、細胞膜リン脂質クオリティによる細胞機能制御機構のさらなる解明を目指す。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

代謝生理化学講座では、薬学科および薬科学科の1年次必修科目として、「細胞の機能と構成分子」、「実験法概論」、「薬学基礎実習（生物系）」、2年次必修科目として、「機能生理学」、「生化学2」、「代謝生理学」を担当した。今年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、実習以外の講義をオンデマンド形式とした。「細胞の機能と構成分子」では、生命活動の基本単位である細胞とその構成分子について概説し、2年次以降の生物科目を理解するためのベースを身につけさせることができた。「機能生理学」、「生化学2」、「代謝生理学」では、ヒトの健康がどのような分子基盤の上で成り立っているかを概説し、疾患発症のメカニズムやその治療戦略の基本について理解させることができた。また、講義において医薬品の作用メカニズムなどを盛り込み、疾患を分子レベルで理解することの重要性を伝えられるよう工夫した。さらに「実験法概論」では、生物実験を行うに先立ち、守るべきルールや態度、基本技術を理解させるだけでなく、ルールが設定されている背景や理由、適切な態度で実験に臨むべき理由を、実際の事例をもとに説明することで、理解を深めるよう心がけた。「薬学基礎実習」では、適切な手技を身につけさせることに加え、「実験法概論」で理解したことを実践させるよう指導した。また、「実験法概論」と「薬学基礎実習」の内容をリンクさせた話題を盛り込んだことにより、生物系実験の留意事項をよりリアルに認識させることができた。

講座に配属された学生については、論理的な思考力や洞察力を養うために、日々のディスカッションを通して、実験結果に対して深く考察させるよう心がけた。また、セミナーやジャーナルクラブを毎週開催し、プレゼンテーション能力や文章読解力の向上を促した。さらに、シンポジウムや講演会への参加を促して最新の研究に触れさせることで、生物に対する幅広い興味や知見を得られるよう心がけた。なお、ラボセミナーは新型コロナ感染拡大防止のため Webex によるオンラインセミナーとした。

### II. 研究について

当講座では、LC-MS/MS を利用したメタボローム解析をベースに、多様な脂質代謝系が病態や生理機能にどのように関わるかを分子レベルで明らかにすることを目指している。2020年度は、上記研究概要に述べた研究テーマを推進した。得られた研究成果について様々な学会・シンポジウムで発表し、多くの学生が優秀発表賞を受賞した。また、創薬研究センター内に立ち上げた創薬メタボロームプロジェクト(iMeC)においては、脂肪酸に加え、胆汁酸、オキシステロール、リン脂質、セラミドなど多くの脂質代謝物の分析システムを拡充した。また、超臨界クロマトグラフィーシステムを新たに導入した。創薬シーズの探索・評価に向けたさらなる新規技術の開発を目指す。

2020年度の学生配属は、薬学科4年生4名、薬科学科3年生4名の計8名であり、教員と合わせて総勢39名となった。また、薬科学科4年生3人全員の博士前期課程への進学および薬学科6年生2人の博士後期課程への進学が決まり、講座内における連帯感および研究に対するモチベーションがますます高まっている。来年度はさらに教育・研究活動を加速させ、国際誌への論文投稿を目指す。

また本年度は研究推進のための公的資金として、文部科学省科学研究補助金基盤研究(A) (2020-2023年度、有田)、文部科学省科学研究補助金若手研究 (2019-2020年度、永沼) を運用した。

## 改善計画

今年度は新型コロナウイルス感染拡大防止のため、教育活動および研究活動に大きな制約がかかった。一方でオンライン会議システムの利用やクラウドによるラボ内情報交換網の構築など、新たな発展もあった。今後は状況に応じて対面およびオンサイトでのディスカッション・セミナーの開催を目指しながらも、オンラインツールを併用し、教育活動と研究活動のさらなる活性化を目指す。

## 研究業績

### 論文

#### 「原著論文（英文）」

1. \*Okahashi N, Ueda M, Matsuda F, \*Arita M. Analysis of lipid A in gram-negative intestinal bacteria using liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Metabolites* 11, 197 (2021)
2. Nishimura T, Oyama T, Hu HT, Fujioka T, Hanawa-Suetsugu K, Ikeda K, Yamada S, Kawana H, Saigusa D, Ikeda H, Kurata R, Oono-Yakura K, Kitamata M, Kida K, Hikita T, Mizutani K, Yasuhara K, Mimori-Kiyosue Y, Oneyama C, Kurimoto K, Hosokawa Y, Aoki J, Takai Y, Arita M, \*Suetsugu S. Filopodium-derived vesicles produced by MIM enhance the migration of recipient cells. *Dev Cell* 56, 842-859 (2021)
3. Saika A, Nagatake T, Hirata S, Sawane K, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Morimoto S, Node E, Tiwari P, Hosomi K, Matsunaga A, Honda T, Tomonaga T, Arita M, Kabashima K, \*Kunisawa J.  $\omega$ 3 fatty acid metabolite, 12-hydroxyeicosapentaenoic acid, alleviates contact hypersensitivity by downregulation of CXCL1 and CXCL2 gene expression in keratinocytes via retinoid X receptor  $\alpha$ . *FASEB J* 35, e21354 (2021)
4. \*Mi-ichi F, Ikeda K, Tsugawa H, Deoler S, Yoshida H, \*Arita M. Stage-specific de novo synthesis of very long chain dihydroceramides confers dormancy in Entamoeba parasites. *mSphere* 6, e00174-21 (2021)
5. Takahashi N, Kikuchi H, Usui A, Furusho T, Fujimaru T, Fujiki T, Yanagi T, Matsuura Y, Asano K, Yamamoto K, Ando F, Susa K, Mandai S, Mori T, Rai T, Uchida S, \*Arita M, \*Sohara E. Deletion of Alox15 improves kidney dysfunction and inhibits fibrosis by increased PGD2 in the kidney. *Clin Exp Nephrol* 25, 445-455 (2021)
6. Hirata T, Yamamoto K, Ikeda K, \*Arita M. Functional lipidomics of vascular endothelial cells in response to laminar shear stress. *FASEB J* 35, e21301 (2021)
7. Nagata M, Toyonaga K, Ishikawa E, Haji S, Okahashi N, Takahashi M, Izumi Y, Imamura A, Takato K, Ishida H, Nagai S, Illarinov P, Stocker BL, Timmer M, Smith D, Williams SJ, Bamba T, Miyamoto T, Arita M, Appelmelk BJ, \*Yamasaki S. Helicobacter pylori metabolites exacerbate gastritis through C-type lectin receptors. *J Exp Med* 218, e20200815 (2021)
8. Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, Wang T, Sugiura Y, Matsumoto M, Suzuki N, Kumamoto S, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Takami T, Yamaguchi R, Shimizu E, Ikeda K, Okahashi N, Mikawa R, Suematsu M, Arita M, Sugimoto M, Nakayama K, Furukawa Y, Imoto S, \*Nakanishi M. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science* 371, 265-270 (2021)
9. Nakashima Y, \*Sakai Y, Mizuno Y, Furuno K, Hirono K, Takatsuki S, Suzuki H, Onouchi Y, Kobayashi T, Tanabe K, Hamase K, Miyamoto T, Aoyagi R, Arita M, Yamamura K, Tanaka T, Nishio H, Takada H, Ohga S, \*Hara T. Lipidomics links oxidized phosphatidylcholines and coronary arteritis in Kawasaki disease. *Cardiovasc Res* 117, 96-108 (2021)

10. Ogawa K, Asano K, Yotsumoto S, Yamane T, Arita M, Hayashi Y, Harada H, Makino-Okamura C, Fukuyama H, Kondo K, Yamasoba T, \*Tanaka M. Frontline Science: Conversion of neutrophils into atypical Ly6G+SiglecF+ immune cells with neurosupportive potential in olfactory neuroepithelium. *J Leukoc Biol* 109, 481-496 (2021)
11. \*Sakayori N, Katakura M, Hamazaki K, Higuchi O, Fujii K, Fukabori R, Iguchi Y, Setogawa S, Takao K, Miyazawa T, Arita M, Kobayashi K. Maternal dietary imbalance between omega-6 and omega-3 fatty acids triggers the offspring's overeating in mice. *Commun Biol* 3, 473 (2020)
12. Ogawa M, Ishihara T, Isobe Y, Kato T, Kuba K, Imai Y, Uchino Y, Tsubota K, \*Arita M. Eosinophils promote corneal wound healing via the 12/15-lipoxygenase pathway. *FASEB J* 34, 12492-12501 (2020)
13. Sanjo H, Yao T, Katagiri K, Sato T, Matsumura T, Komeya M, Yamanaka H, Yao M, Matsuhisa A, Asayama Y, Ikeda K, Kano K, Aoki J, Arita M, \*Ogawa T. Antioxidant vitamins and lysophospholipids are critical in inducing mouse spermatogenesis under organ culture condition. *FASEB J* 34, 9480-9497 (2020)
14. \*Tsugawa H, Ikeda K, Takahashi M, Satoh A, Mori Y, Uchino H, Okahashi N, Yamada Y, Tada I, Bonini P, Higashi Y, Okazaki Y, Zhou Z, Zhu Z, Koelmel J, Cajka T, Fiehn O, Saito K, Arita M, \*Arita M. A lipidome atlas in MS-DIAL 4. *Nat Biotechnol* 38, 1159-1163 (2020)
15. Morita M, Saito S, Shinohara R, Aoyagi R, Arita M, \*Kobayashi Y. Synthesis of phosphatidylcholines possessing functionalized acids at sn-2, and 13C-14N and 13C-31P couplings in their 13C NMR spectra. *Synlett* 31, 718-722 (2020)
16. \*Sasaki H, Kaneda Y, Rogi T, Shibata H, Aoyagi R, Yamane T, Ikeda K, Arita M. Aging alters lipid mediator biosynthesis from polyunsaturated fatty acids in the brain of senescence-accelerated mice with age-related cognitive dysfunction. *Medical Mass Spectrometry* 4, 65-75 (2020)

#### 「国際学会発表」

1. Makoto Arita: Biology of LipoQuality: Advanced lipidomics technology and its application in biology : 9th International Singapore Lipid Symposium (iSLS9) (2021/03/02) (オンライン開催)

#### 「国内学会発表」

1. 有田誠: リポクオリティの生物学: 最先端リポミクスから解き明かす病態・バイオロジー研究 (Biology of LipoQuality: Advanced lipidomics technology and its application in biology) : 第43回日本分子生物学会年会 (2020/12/03) (オンライン開催)
2. 有田誠: 最先端リポミクスから解き明かす病態・バイオロジー研究: 第45回日本医用マススペクトル学会年会 (京都生体質量分析研究会共催シンポジウム) (2020/09/19) (オンライン開催)
3. 有田誠: 脂質代謝ネットワークによる炎症性疾患の制御: 第93回日本生化学会大会 (2020/09/15) (オンライン開催)
4. 有田誠: 脂質代謝ネットワークによる炎症性疾患の制御: 第93回日本生化学会大会 (2020/09/15) (オンライン開催)
5. 青木秀憲、有田誠: ω3脂肪酸による NASH 病態制御機構の解析: 第93回日本生化学会大会 (2020/09/16) (若手優秀発表賞)
6. 黒羽小羊子、堅田侑作、宍倉匡祐、三輪幸裕、坪田一男、栗原俊英、有田誠: 網膜内 DHA 含有リン脂質による視機能調節機構の解析: 第93回日本生化学会大会 (2020/09/15) (若手優秀発表賞)
7. 桑島佑太郎、柳川正隆、阿部充宏、青柳良平、佐甲靖志、有田誠: 生体膜環境の変化による膜タンパク質の動態・機能制御機構の解析: 第93回日本生化学会大会 (2020/09/15)
8. 磯部尚輝、青柳良平、有田誠: 12/15-リポキシゲナーゼによる IL-1β 産生制御機構の解析: 第93回

日本生化学会大会 (2020/09/15)

9. 岩浪正剛、石原知明、津川裕司、有田誠：加齢に伴う臓器脂質変化を捉える包括的リピドミクス解析：第 93 回日本生化学会大会 (2020/09/14)
10. 木下俊志、青木秀憲、上田政宏、岡橋伸幸、有田誠：非アルコール性脂肪肝疾患における包括的リピドミクス解析：第 93 回日本生化学会大会 (2020/09/15)
11. 中村駿介、岡橋信幸、上田政宏、有田誠：テトラヒドロキシ胆汁酸の代謝動態と生理機能に関する研究：第 19 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム (2020/08/29) (オンライン開催)
12. 長縄貴清、磯部洋輔、石原知明、有田誠：リノール酸のエポキシ化代謝経路に関わる脂肪酸代謝酵素の包括的解析：第 19 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム (2020/08/29) (オンライン開催)
13. 岡村真宣、永沼達郎、有田誠：乾癬様皮膚炎におけるセラミド代謝異常の分子機構の解明：第 19 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム (2020/08/29) (オンライン開催)
14. 山本貴大、橋本怜暉、青柳良平、有田誠：酸化脂肪酸アシル化制御機構の包括的解析：第 19 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム (2020/08/29) (オンライン開催)
15. 永沼達郎、飯野雄大、平野愛美、岡村真宣、有田誠：炎症性皮膚疾患の病態形成過程における脂質代謝変動の包括的メタボローム解析：第 62 回日本脂質生化学会 (2020/5/14) (紙上開催)

## その他

### 「総説・雑誌記事等」

- 1 有田誠：生命の脂質多様性から解き明かす病態・バイオロジー研究：実験医学別冊 メタボロミクス実践ガイド (羊土社) pp.283-285 (2021)
- 2 岡橋伸幸、上田政宏、有田誠：マイクロバイオームのリピドミクス：ヒトマイクロバイオーーム研究最前線 Vol.2 (NTS)pp.71-78 (2020)
- 3 藤原昂平、磯部洋輔、有田誠： $\omega$ 3 脂肪酸から生じる脂質メディエーターの生理機能と代謝経路：BIO INDUSTRY (シーエムシー出版) Vol.37 No.10 (2020)



# 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2年

#### 免疫学2 [秋学期後半 (1単位・8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、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。加えて、炎症性腸疾患について、外部講師による特別講義を行った。

### 学部3年

#### 薬物治療学1 [春学期 (1単位・8コマ必修)]

服部 豊 (3コマ、ユニット責任者)、市川大樹 (3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。医療面接では、適切な情報収集を通じて患者のトリアージおよび治療法の選択ができるように症候学の講義を行った。これには、講師自身が内科診断学をベースに薬学部生向けに作成した独自のテキストを使用した。また、臨床検査情報は、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、疾患の臨床経過の観察や薬物療法の効果判定、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本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、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、内分泌、免疫血清、腫瘍マーカー検査であり、講義終了時には、総合演習として症例検討も行った。本年度は、新型コロナ禍により、全講義をwebを介して行った。

## 薬物治療学 2 [秋学期前半 (1 単位・8 コマ必修)]

服部 豊 (5 コマ、ユニット責任者)、松下麻衣子 (3 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・血管系疾患および血液疾患について、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。本年度は、新型コロナ禍により、全講義を web を介して行った。

## 薬物治療学 4 [秋学期後半 (1 単位・8 コマ必修)]

服部 豊 (4 コマ、ユニット責任者)、松下麻衣子 (4 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。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。本年度は、新型コロナ禍により、全講義を web を介して行った。

## 実務実習事前学習 (実習)

症例検討① [秋学期後半 (4 回、12 コマ必修)] 服部 豊 (12 コマ)

調剤② [秋学期前半 (4 回、12 コマ必修)] 服部 豊 (3 コマ)、松下麻衣子 (9 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 イグザミネーション)、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。調剤実習では、学生が処方箋をもとに適切な疑義照会を行えるように、実際に医師の立場で対応し、患者にとって最適な調剤を行うための実習を行った。

実務実習事前学習 5 [春学期前半 (1 単位・8 コマ必修)] 服部 豊 (1 コマ)

在宅医療やセルフメディケーションをテーマに講義が行われた。本講座では、在宅訪問時にありがちな意識障害・全身衰弱を呈する患者に接したときに、フィジカルアセスメントを通じて、それが脱水や低ナトリウム血症に由来することを見出し適切な一次対応が取れるように講義を行った。本年度は、新型コロナ禍により、全講義を web を介して行った。

医療・薬剤師倫理 [秋学期前半 (1 単位・9 コマ必修)] 服部 豊 (1 コマ)

生命・医療に係わる倫理観を身につけることを目的に、患者団体を含めた外部講師も招きながら講義および小グループ討論を行った。本講座からは、サリドマイドによる薬害を取り上げ、その歴史から近年造血器腫瘍の治療薬として復活の経緯や安全性確保のための方策について自らの経験を踏まえて概説した。本年度は、新型コロナ禍により、全講義を web を介して行った。

#### 病態生化学 [春学期 (8 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、外部講師も招いて授業が行われた。病態生理学講座では、基礎科目の講義で学んだ内容を臨床の現場で実践できるように、講義や症例検討を盛り込んでオムニバス形式の授業を行った。すなわち、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。本年度は、新型コロナ禍により、全講義を web を介して行った。

### 学部 4 年

#### 実務実習事前学習 (実習)

症例検討②, ③ [春学期前半 (8 回、24 コマ必修)] 服部 豊 (12 コマ)、松下麻衣子 (12 コマ)

入院④ [春学期前半 (4 回、12 コマ必修)] 服部 豊 (3 コマ) 松下麻衣子 (6 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)

総合演習 コミュニケーション [秋学期後半 (4 回、12 コマ必修)] 松下麻衣子 (9 コマ)

来年度の病院・薬局実習を想定して、症例検討②③では、PBL スタイルを導入し、各分野から 1 症例を学生に提示して、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。本年度は緊急事態宣言下であったため、グループワークは行わず、各自がレポートとして提出する形式をとった。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。入院④では、シナリオをもとに、代替薬提案についてグループごとに検討させ、Zoom を用いてオンラインでやり取りを行った。

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。

#### フィジカルアセスメントと画像検査 [春学期後半 (1 単位・8 コマ選択)]

服部 豊 (1 コマ、ユニット責任者)

新型コロナ禍により、本年度は休講とした。

## 学部6年

### 医療人としての倫理 [春学期] 服部 豊 (1コマ)

医療人としてのプロフェッショナリズムについて、チーム医療における多職種の立場から、基本的な考え方やその実際を症例を提示しながら学生とともに議論した。薬剤師法第1条「国民の健康な生活を確保する」から薬剤師の責務を学び、精神保健及び精神障害者福祉に関する法律、輸血拒否患者への対応、臨床研究法も踏まえたプロフェッショナルとしての対応を概説した。本年度は、新型コロナ禍により、講義をwebを介して行った。

## 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、松下麻衣子、市川大樹 (3名で講義1コマずつ担当)

臨床研究を適切に遂行できるようになるために、臨床研究の計画・立案、行政・法律等による規制、倫理的側面、臨床検体の扱い方、感染性廃棄物の取り扱い等について講義を通して知識・技能・態度を修得する。今年度は緊急事態宣言下であったため、webで講義を配信した。新人の博士課程学生には、文学部奈良雅俊教授の講義も受けてもらった。

### 医療系薬学特論Ⅰ [春学期] 服部 豊 (2コマ担当)

#### 造血器腫瘍の分子病態と治療

造血器腫瘍は、薬物治療によって治療が期待できる限られた悪性腫瘍である。その中でも、分子標的薬、免疫調節薬、抗体医薬といった新規薬剤の登場によって近年予後が著しく改善した慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群の症例を示し、分子病態の解説を加えながら治療薬開発の経緯を概説した。さらに将来の創薬研究の方向性についても考察した。本年度は、新型コロナ禍により、全講義をwebを介して行った。

### 病態薬物治療学特論 [春学期]

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(1コマ)

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

## 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

多発性骨髄腫は、治癒不可能な難治性造血器腫瘍とされてきた。この数年の内に、サリドマイドやその誘導体（免疫調節薬；immunomodulatory drugs, IMiDs）、プロテアソーム阻害薬、抗体医薬が、わが国でも広く使用されるようになり、予後が著しく改善した。しかし、TP53 遺伝子欠失などの細胞遺伝学的異常を有するハイリスク症例に対しては予後改善効果に乏しく、免疫調節薬においては催奇形性への懸念が常に払拭できない。そこで、なぜハイリスク症例の予後が不良であるのかについて、その分子機構を明らかにし、さらにハイリスク症例に対しても有効で安全性が高い新規治療薬の開発が望まれる。本年度は、以下に記載したテーマの研究を実施した。

### 新規薬剤抵抗性骨髄腫細胞株の新たなバイオマーカーの開発

新規薬剤抵抗性の分子機構を解明するために、サリドマイド誘導体であるレナリドミドに長期暴露した骨髄腫細胞株を複数樹立した。その中には、レナリドミド結合分子である cereblon の発現低下や骨髄腫細胞の増殖を促進する IKZF1/3 の発現上昇を認めるものもあった。さらに RNA sequence により耐性株で発現の変化のある遺伝子群を探索した。この中で、接着分子の発現上昇に着目し、細胞接着仲介薬剤耐性 (CAM-DR) の関与を明らかにした。これらの成果により、治療抵抗性のバイオマーカーを明らかにし、その克服法の開発にも挑む。

さらに、国立がん研究センターの落谷客員教授との共同研究として、薬剤耐性に関与するエクソソームの関与について検討が進んでいる。

### ハイリスク骨髄腫の治療抵抗性や髄外病変形成の分子機構の解明

TP53 遺伝子欠失などのハイリスク細胞遺伝学的異常を有する細胞株では、いわゆる山中因子をコードするリプログラミング遺伝子や上皮間葉系移行 (epithelial mesenchymal transition) に関連する遺伝子発現をとらえることができた。すなわち、ハイリスク骨髄腫細胞は分化を逸脱し固形癌に類似した形質を獲得し、固形癌の遠隔転移に相当する髄外病変形成や化学療法抵抗性に陥って患者は致命的となると推察した。本年度は、これらの遺伝子の下流に存在し、SOX2 強制発現細胞を作製して髄外病変形成、薬剤耐性、腫瘍増殖や浸潤に関わる因子の網羅的解析を行いながらそれらの探索を行った。さらに、リプログラミングや EMT を誘導する上流因子についても探索し、酸性下培養、抗がん剤への長期暴露について検討を進めた。これらの結果により、骨髄腫がなぜ治癒困難であるのかについて、その分子機構を明らかにしてゆく。

### 新規ハイリスク骨髄腫治療薬のスクリーニングと骨髄腫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髄腫細胞株を入手し、ハイリスク染色体・遺伝子異常を有するものを分別し、骨髄腫細胞パネルを作成した。さらに、それらの SCID マウスへの移植モデルも確立することができた。このシステムを用いて、スクリーニングをくり返しハイリスク症例にも有効な新規骨髄腫治療薬の創薬研究を遂行する。

まず、新規サリドマイド誘導体 TC11 は、ハイリスク染色体異常陽性のヒト骨髄腫担癌マウスに対し、有意な腫瘍縮小と病理組織学的にアポトーシス誘導を引き起こすことが確認された。日本人研究者により、免疫調節薬の結合分子として E3 ユビキチンリガーゼ複合体を形成する cereblon が同定され、

cereblon がサリドマイドの催奇形性および抗腫瘍効果の責任分子であることが判明した。共同研究者により免疫調節薬の新規結合分子として、 $\alpha$  tubulin および多機能シャペロン分子である nucleophosmin 1 を世界で初めて同定した。上述の TC11 は、tubulin と結合することによりその重合阻害作用を示し、その結果 p53 非依存的に M 期細胞停止を来すことが分かった。さらに、TC11 は CDK-1 による nucleophosmin 1 の恒常的リン酸化を引き起こし、核分裂時に多極化を来し M 期細胞停止効果を増強すると推測された。

また我々は、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、ハイリスク染色体異常を有する骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導する新規化合物 GTN024、GTN057 を見出した。これらは、ハイリスク染色体異常陽性のヒト骨髄腫 xenograft のアポトーシスを誘導した。とくに GTN057 は、活性酸素種 (ROS) 産生や c-MET チロシンキナーゼ阻害作用が判明し、正常細胞には安全性が高いことが明らかになった。

さらに、既存薬ライブラリーをスクリーニングし、ハイリスク染色体異常陽性の骨髄腫細胞に対しオートファジー阻害作用からアポトーシスを誘導する候補治療薬を見出した。今後、既存薬との併用効果や作用機構について解析を進め、ドラッグリポジショニングによる新規治療薬開発を進め、医師・薬剤師主導臨床試験を目指す。

## II. がん特異的抗原を用いた免疫治療法の開発

### 新規がん抗原に対する抗原特異的 T 細胞受容体遺伝子導入 T 細胞の作製

我々は、がん幹細胞を標的とした免疫治療法の開発を目指してきた。特に、近年注目されている免疫チェックポイント阻害剤が効き難いがんとして報告されている、多発性骨髄腫、前立腺がん、膵臓がんに着目して研究を行っている。

我々はこれまでに、新規がん精巢抗原である KU-MEL9 において HLA-A\*24:02 拘束性のエピートープペプチドを同定し、このエピートープに対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、前立腺がんの細胞を認識することを明らかにしてきた。今年度は、昨年に引き続き KU-MEL9 に対する CTL の T 細胞受容体 (TCR) のクローニングおよびヒト T 細胞への遺伝子導入を試みた。新たな TCR 候補配列を、レトロウイルスベクターを用いて CD8 を高発現する T 細胞性白血病細胞株に遺伝子導入し、抗原特異性を検討した。TCR 遺伝子導入 T 細胞は、がん抗原ペプチドを添加した HLA-A\*24:02 陽性細胞を認識したものの、同抗原を内因性に発現する骨髄腫細胞に対する反応性が弱く、TCR 導入細胞の検討が必要であると考えられた。

### 多発性骨髄腫細胞における免疫学的細胞死の検討

我々は、これまでに、ハイリスク骨髄腫細胞株に対してプロテアソーム阻害薬が通常の細胞死を誘導するだけでなく、その結果、細胞表面にカルレティキュリン分子を発現させる免疫学的細胞死を誘導することを明らかにしてきた。今年度は、当研究室の先行研究により発見された抗骨髄腫作用を持つ天然由来化合物を用いて、ハイリスク骨髄腫細胞において免疫学的細胞死が誘導されるかどうか検討を行った。その結果、一部の化合物の添加により、ハイリスク骨髄腫細胞株である MUM24 に対してプロテアソーム阻害薬よりも強い免疫学的細胞死が誘導されることを見出した。今後さらに詳細な検討を進める予定である。本研究により、ハイリスク骨髄腫に対する新たな治療戦略の開発が可能になると考えられる。

## 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 11 名、薬学科博士課程学生 1 名に学部学生を合わせて 20 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、2020 年度には新たに 4 名が薬科学前期博士（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、本年度は web を介した週 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 web ジャーナルクラブでは、学生には各自が興味を持った一流の英語論文を選ばせ、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質の高い論文を読みこなせるようになった。ワークカンファレンスおよびジャーナルクラブにおける学生の評価を客観的かつ適切に行うために、今後は出席はもちろんのことプレゼンテーションの内容、質疑応答への参加を毎回数値化し教員全員で行ってゆきたい。

「薬物治療学 2, 4」では、薬物治療総論、循環器疾患、血液疾患、呼吸器や乳癌を含む胸部疾患、自己免疫疾患、脂質異常症などについて、学生達が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、薬物治療 1 は、新コアカリキュラム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。

**改善計画** 医療の分野では年々加速度的に医療技術の進歩や新規医薬品の開発が著しいが、最新のガイドラインに沿った講義を行い、症例検討も適宜盛り込んだ教育を行って行きたい。これにより薬物治療学をはじめとする講義科目が、薬理学等の基礎科目をもとにして実務実習事前学習や実務実習に効率良くつながってゆく教育体制を構築してゆきたい。

### 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 を共通の専門分野としており、それぞれの得意な実験手法を融合させて、造血器腫瘍の分子病態解明と克服法の開発といった一定の方向性をもった研究活動が展開できた。これらの成果は、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や特許申請につながった。重要なこととして、学内他講座のほか塾理工学部・医学部、国立がん研究センター、東京都済生会中央病院、日本赤十字社医療センターとも積極的に共同研究を展開し、特許申請も行っている。

**改善計画** 2020 年度は、COVID-19 禍により学生の学会発表が叶わなかった。次年度は、学生の安全を確保したうえで、蓄積されたデータの発表機会を作ってゆきたい。医薬学研究、生物学的研究の進歩は著しく、オミックス解析はもちろんビッグデータ活用も当たり前の研究手法となりつつある。このような時代背景の中、2021 年以降も、積極的なコラボレーションを展開し、新しい研究手技を積極的に取り入れながら、臨床に応用しうる基礎研究（トランスレーショナルリサーチ）を推進してゆく。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Matsushita M, Saito S, Yokoe S, Ichikawa D, Hattori Y. Characteristics of a Novel Target Antigen Against Myeloma Cells for Immunotherapy. *Vaccines*, 8(4):579, 2020 Oct 2.
2. Nagase K, Ishii S, Ikeda K, Yamada S, Ichikawa D, Akimoto AM, Hattori Y, Kanazawa H. Antibody drug separation using thermoresponsive anionic polymer brush modified beads with optimised electrostatic and hydrophobic interactions. *Sci Rep*. 2020 Jul 27;10(1):11896. doi: 10.1038/s41598-020-68707-7.
3. Moriwaki Y, Kubo N, Watanabe M, Asano S, Shinoda T, Sugino T, Ichikawa D, Tsuji S, Kato F, Misawa H. Endogenous neurotoxin-like protein Ly6H inhibits alpha7 nicotinic acetylcholine receptor currents at the plasma membrane. *Sci. Rep.*, 10(1):11996, 2020 July20.

### 学会発表（国内、国外）

本年度は Covid19 パンデミックのため、発表を予定していた学会の開催が中止あるいは参加辞退となった。

### 総説

1. 國枝尚子、平尾磨樹、服部 豊 再発・難治性多発性骨髄腫の治療  
造血器腫瘍学（第2版） pp638 - 644 日本臨床社 78 (増刊号3) 2020/08/01

# 化学療法学講座

教 授：杉本 芳一  
助 教：近藤 慎吾  
助 教：加藤 優

## 担当授業概要

### 学部 2 年

**微生物学** [2 年次春学期前半 (薬学/薬科学科とも必修 1 単位)、担当 杉本 (ユニット責任者)、近藤、加藤]

2020 年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、WebEx を用いたオンライン講義を行った。また、学生の履修状況および理解度を確保するため、講義のレポートを課した。

最初に微生物学概論として、微生物の分類と構造、性質、細菌の性質、異化と同化、遺伝子伝達、細菌感染と共生について概説した。その後、微生物学および感染症学の各論として、グラム陽性球菌、グラム陽性桿菌、グラム陰性球菌、グラム陰性桿菌、ヘリコバクター、カンピロバクター、スピロヘータ、抗酸菌、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。

**化学療法学 1** [2 年次秋学期前半 (薬学/薬科学科とも必修 1 単位)、担当 杉本 (ユニット責任者)]

2020 年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、WebEx を用いたオンライン講義を行った。また、学生の履修状況および理解度を確保するため、講義のレポートを課した。

感染症の治療に用いられる  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬、キノロン系抗菌薬、代謝拮抗薬などの種類、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。これに併せて、それらの抗菌薬を用いる感染症の病態と治療について概説した。また、薬剤耐性菌、院内感染とその防止対策について概説した。引き続いて、真菌の生物学的特徴と真菌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。

**化学療法学 2** [2 年次秋学期後半 (薬学/薬科学科とも必修 1 単位)、担当 杉本 (ユニット責任者)]

2020 年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、WebEx を用いたオンライン講義を行った。また、学生の履修状況および理解度を確保するため、講義のレポートを課した。

DNA ウイルス、RNA ウイルス、原虫、寄生虫、プリオン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、抗原虫薬、抗寄生虫薬の種類、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に、抗悪性腫瘍薬として用いられるアルキル化薬、白金製剤、代謝拮抗薬の種類、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。これに併せて、それらの抗悪性腫瘍薬を用いる悪性腫瘍の病態と治療について概説した。また、抗悪性腫瘍薬の開発と臨床試験について概説した。

**微生物学実習** [2年次秋学期前半(薬学/薬科学科とも必修 1.5単位)、担当 杉本(ユニット責任者)、近藤、加藤、薬学教育研究センター 権田]

2020年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、3分割で実習を行った。学生を1グループ4-5名として48グループに分けて、1回に16グループが実習室において4日間の実習を行った。

本実習では、微生物を安全に取り扱うための基本的な技能と態度、消毒と感染防御の考え方を身につけることを目標に、実験者に危険がないように十分に配慮した上で病原微生物を取り扱う。実習室における実習では、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。また、培地作成、細菌の同定の一部、滅菌と消毒の理論はWeb実習とした。

学生は、これらの実習を通じて、微生物の形態や生化学的性質を学ぶとともに、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学んだ。

### **学部3年**

**化学療法学3** [3年次春学期前半(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)]

2020年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、WebExを用いたオンライン講義を行った。また、学生の履修状況および理解度を確認するため、講義のレポートを課した。

悪性腫瘍の治療に用いられる抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍植物由来天然物、ホルモン療法薬、分子標的治療薬の種類、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。これに併せて、それらの抗悪性腫瘍薬を用いる悪性腫瘍の病態と治療について概説した。また、抗悪性腫瘍薬による副作用を軽減するための支持療法について概説した。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。

### **学部4年**

**英語演習(薬科学科)** [通年(薬科学科4年次必修 2単位)、担当 杉本(ユニット責任者)、近藤、加藤]

2020年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、オンラインによる演習を行った。

学生は、がんの化学療法・分子標的治療・抗がん剤耐性などに関連した英文学術論文の内容についてオンラインで発表した。また、討論は文書による質問と回答の形式で行った。

### **学部5、6年**

**薬学英語演習K** [通年(薬学科5、6年次 選択2単位)、担当 杉本(ユニット責任者)、近藤、加藤]

2020年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、オンラインによる演習を行った。

学生は、がんの化学療法・分子標的治療・抗がん剤耐性などに関連した英文学術論文の内容についてオンラインで発表した。また、討論は文書による質問と回答の形式で行った。

## 大学院

### 分子腫瘍神経科学特論 [薬科学専攻修士1年次 (1単位)、担当 杉本、近藤]

2020年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、WebExを用いたオンライン講義を行った。薬理学講座と共同で、1単位の講義を開講した。化学療法学講座は、がん薬物療法2コマ、がん分子標的治療薬と薬剤耐性1コマを担当した。

### 疾患分子生物学特論 [薬科学専攻修士2年次 (2単位)、担当 杉本、近藤、加藤]

2020年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、WebExを用いたオンライン講義を行った。病態生理学講座、薬物治療学講座と共同で、2単位の講義を開講した。化学療法学講座は、がん薬物療法2コマ、がんの微小環境の生存適応と薬物療法1コマ、がん分子標的治療薬と薬剤耐性1コマを担当した。

### 病態薬学特論 [薬科学専攻修士 (1単位)、担当 杉本]

2020年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、WebExを用いたオンライン講義を行った。病態生理学講座、薬物治療学講座、薬理学講座と共同で、1単位の講義を開講した。化学療法学講座は、がん薬物療法2コマを担当した。

## 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。また、ABCG2、ABCB5などのトランスポーターは種々の幹細胞に発現することが示されており、幹細胞の自己保存的な性質の維持にも重要な働きをしていると考えられている。

近年、種々のがん分子標的治療薬が開発されている。がん分子標的治療薬は、細胞の特定の標的に対して作用するため、その効果を判定するバイオマーカーの開発が重要である。またがん分子標的治療薬も、既存の殺細胞性の抗悪性腫瘍薬と同様に多くの副作用を引き起こす。研究室では、新しいがん分子標的治療薬の効果と副作用を規定するバイオマーカーについての研究を行っている。

### I. P-gpの発現を制御するタンパク質の探索

P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) は、生体内では腎臓、小腸、大腸、血液脳関門に発現が見られ、生理活性物質や薬物の組織外への排出に寄与している。がん細胞に発現するP-gpは、基質化合物の抗がん

剤を細胞外に排出することで、抗がん剤に対する抵抗性獲得の原因となっている。先行研究の MALDI-TOF/MS 解析より、P-gp の C 末端領域 (C-ter-P-gp) に結合する候補タンパク質が 22 種類同定された。そのうち、これまでに FBX015、PPP2R3C などの 5 種類のタンパク質については、先行研究で解析がなされている。本研究では、P-gp を内在性に発現すヒト大腸がん細胞 SW620-14-4 に、残りの 17 種類の P-gp 結合候補タンパク質に対する siRNA を導入し、P-gp の発現を FACS により検討した。その結果、*INPP5E*、*MINPP1*、*RAB27A*、*SYDE1* の 4 種類の siRNA の導入で細胞膜上の P-gp の発現が上昇し、*AKAP95*、*CCAR1*、*MTA2* の 3 種類の siRNA の導入で細胞膜上の P-gp の発現が低下した。

RAB27A は RAB ファミリーに属する分子量 25 kDa の低分子量 GTPase である。HEK293FT 細胞に HA/FLAG-C-ter-P-gp 発現 plasmid と FLAG-RAB27A 発現 plasmid を共導入し、HA affinity gel を用いて免疫沈降を行うことにより、FLAG-RAB27A が HA/FLAG-C-ter-P-gp と結合することが確認された。また、His-P-gp を発現する 293/3HisMDR 細胞に FLAG-RAB27A 発現 plasmid を導入し、Ni-NTA agarose を用いて His-P-gp を精製することにより、FLAG-RAB27A が His-P-gp と結合することが確認された。

MINPP1 (Multiple inositol polyphosphate phosphatase 1) は、inositol polyphosphate (IP<sub>4</sub>~IP<sub>6</sub>) の 3 位のリン酸基を脱リン酸化し、細胞内の IP<sub>5</sub>、IP<sub>6</sub> 量を調節する酵素である。HEK293FT 細胞に HA/FLAG-C-ter-P-gp 発現 plasmid と FLAG-MINPP1 発現 plasmid を共導入し、HA affinity gel を用いて免疫沈降を行うことにより、FLAG-MINPP1 が HA/FLAG-C-ter-P-gp と結合することが確認された。また、His-P-gp を発現する 293/3HisMDR 細胞に FLAG-MINPP1 発現 plasmid を導入し、Ni-NTA agarose を用いて His-P-gp を精製することにより、FLAG-MINPP1 が His-P-gp と結合することが確認された。

以上より、RAB27A および MINPP1 が P-gp と結合することが明らかとなった。今後、P-gp への結合と P-gp 発現制御との関連について検討する。

## II. ABCB5 発現細胞の STAT1 発現増大による薬剤感受性の変化の解析

ABCB5 は、ATP 結合領域と細胞膜貫通領域を 2 つずつ持つ ABC トランスポーターで、ABCB1 と高い相同性をもっている。当研究室で樹立した ABCB5 発現細胞は、ドキシソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセルに耐性を示した。また ABCB5 発現細胞では細胞内グルタチオン含量が増大しており、グルタチオン合成阻害薬の buthionine sulfoximine (BSO) に耐性を示した。また、この ABCB5 発現細胞におけるグルタチオン含量の増大と BSO 耐性が、STAT1 の発現増大を介して起こっているということを示してきた。

ABCB5 $\beta$  は、ABCB5 の N 末側の ATP 結合部位の途中より翻訳が始まる ABC transporter であり、ATP 結合領域と細胞膜貫通領域を 1 つずつ持っている。ABCB5 $\beta$  は、メラノーマに高発現していることが報告されている。今回、ヒト *ABCB5 $\beta$*  cDNA を作成して HEK293 細胞に導入し、293/B5 $\beta$  細胞を樹立した。293/B5 $\beta$  細胞は、76 kDa の ABCB5 $\beta$  を発現していた。293/B5 $\beta$  細胞はドセタキセル、BSO に耐性を示さなかった。また、STAT1 の発現増大も起きていなかった。これらのことから、ABCB5 $\beta$  は単なる splicing variant であり、ABCB5 のトランスポーターとしての機能は全長 ABCB5 が担っていると考えられた。

ABCB5 発現細胞の、グルタチオン合成に関わるシスチン transporter である xCT に対する阻害薬 erastin の感受性について検討した。その結果、ABCB5 発現細胞は、コントロールの 293/mock 細胞と比較して erastin に 3~13 倍の耐性を示した。また、*STAT1* 遺伝子を導入した 293/STAT1-13、293/STAT1-18 細胞は、erastin に対してそれぞれ 7 倍、14 倍の耐性を示した。ABCB5 発現細胞、293/STAT1-13、193/STAT1-18 細胞では、xCT の発現が低下していた。また、STAT1 を一過性に導入した細胞でも、xCT

の発現低下が観察された。以上より、STAT1 が xCT の発現を低下させて erastin 耐性を誘導したと考えられた。

### Ⅲ. 細胞転換による薬剤感受性変動機構の解析

がん細胞は、その生存環境に応じて細胞転換を起こす。上皮間様転換 (EMT) では、上皮系の細胞が細胞間接着を低下させ、間様系の細胞に転換する。当研究室の先行研究において、ヒト大腸がん細胞株 HCT116 細胞に EMT を誘導する転写因子 SLUG、SNAIL を導入した細胞株 116/sluc 細胞と 116/snail 細胞が樹立された。116/sluc 細胞と 116/snail 細胞では、親株の HCT116 細胞と比較して一部抗がん剤に対して耐性を示した。一方で、EMT 細胞は BET 阻害剤に高感受性を示すことを報告している。この結果は、細胞転換により薬剤感受性が変動することを示している。

昨年度に引き続き、116/sluc 細胞のフェロトーシスの感受性規定因子について検討した。116/sluc 細胞では、glutathione peroxidase 4 (GPX4) の阻害剤 RSL3 に対して高感受性を示し、RSL3 によりフェロトーシスが誘導されることを明らかにした。116/sluc 細胞の GPX4 をノックダウンすると、RSL3 処理と同様に細胞生存率が低下し、フェロトーシスが誘導されることを見出した。このフェロトーシスの感受性規定因子を同定するため、細胞内のグルタチオン量を定量したところ、116/sluc 細胞では、親株の HCT116 細胞に比べ、グルタチオン量が約 4 分の 1 に低下していることを見出した。また、116/sluc 細胞が、細胞内のグルタチオン量を低下させる buthionine sulfoximine に対して高感受性を示すことを明らかにした。さらに、BSO は RSL3 の感受性を増強した。以上の結果より、116/sluc 細胞では、グルタチオン含量の低下が RSL3 の高感受性の原因であることが明らかになった。また、昨年度示したグルタチオンの産生に寄与する xCT の阻害が RSL3 の感受性を増大させることは、この結論を支持するものと考えられる。フェロトーシスは、放射線治療やイムノチェックポイント阻害剤による治療で起こることが報告されている。本研究成果は、こうしたがん治療によるフェロトーシスの誘導に対して SLUG 発現細胞が高感受性であること、さらに、xCT 阻害剤をはじめとした GSH 含量を抑制する薬剤の併用が有効であること示唆している。

### Ⅳ. がん細胞特異的な integrated stress response の制御機構の解明

がん細胞は、その異常増殖に伴って栄養要求性やタンパク合成が亢進し、細胞内で代謝ストレスが生じている。しかし、がん細胞は適切なストレス応答を利用することで生存・増殖を可能にしている。その適応応答の一つが integrated stress response (ISR) である。ISR は、GCN2 や PERK などの eIF2 $\alpha$  キナーゼにより開始され、eIF2 $\alpha$  のリン酸化による翻訳の抑制と、ストレス応答に重要な転写因子 ATF4 の発現の上昇を誘導する。当研究室では、BCR-ABL による ISR の制御について検討し、BCR-ABL 陽性の細胞株では、アミノ酸飢餓、小胞体ストレス条件で ISR が生存に重要であることを見出している。本年度は、急性骨髄性白血病の原因遺伝子の一つである FLT3-ITD による ISR の制御について検討した。マウスの pro-B 細胞である BaF/3 細胞に FLT3-ITD を導入した BaF/3-ITD 細胞では、GCN2 と PERK のリン酸化が亢進し、ATF4 の発現が増大していた。BaF/3-ITD 細胞を FLT3 阻害剤で処理すると、GCN2 のリン酸化レベルの低下、ATF4 の発現低下が観察された。このことから、FLT3-ITD は、GCN2 を介して ISR を活性化させることが示された。L-asparaginase は、アスパラギン飢餓を誘導して GCN2 を活性化させることが知られている。BaF/3-ITD 細胞に GCN2 阻害剤と L-asparaginase を共処理したところ、GCN2 阻害剤による L-asparaginase 感受性の増強が観察された。一方で、BaF/3 細胞では L-asparaginase 感

受性の増強は見られなかった。また、FLT3-ITD 陽性の AML 細胞株においても、GCN2 阻害剤による L-asparaginase 感受性の増強が観察された。以上から、FLT3-ITD 陽性の細胞では、FLT3-ITD が GCN2 経路の活性化に働くこと、およびアミノ酸飢餓条件で GCN2 阻害剤が有効であることが示された。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

現在薬学部では、改訂薬学教育モデル・コアカリキュラムに準拠した新カリキュラムへの移行が進んでおり、2020 年度は新カリキュラムの完成年度であった。学部における講義と実習の全てが新カリキュラムに移行した。

2020 年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、WebEx を用いたオンライン講義を行った。化学療法学講座は、感染症と悪性腫瘍の原因、病態および治療に関する講義を行っている。これは、「微生物学」、「化学療法学 1」「化学療法学 2」「化学療法学 3」の 4 単位である。

この 4 単位の講義は体系的に構築されており、薬の講義とそれを用いる疾患の講義を併せて行っている。改訂薬学教育モデル・コアカリキュラムでは、薬理学と病態・薬物治療を同時に学ぶプログラムとなっているが、この 4 単位の講義は以前からそうした形態を取り入れているため、カリキュラムの移行は問題なく行われた。またこの 4 単位の講義は、薬学部における感染症と悪性腫瘍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、処方士の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ている。

微生物学実習 1.5 単位 (2 年) 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である。2020 年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、3 分割での実習となったが、必要な項目のほとんどを実習室に組み入れた。そのため、例年より 1 日に行う項目が多い、密度の濃い実習となった。実習中に実習室のガスが止まってその日の実習が中止になるアクシデントがあったが、翌日からディスプレイのエアーおよびコンラージ棒を用いた方法に変更することで、問題なく実習を完了した。

2019 年 4 月より着任した近藤助教と加藤助教は、講座の学生の研究指導と 2 年次の微生物学実習の指導に加えて、2020 年度は新たに、2 年次の「微生物学」の講義の一部を担当した。大学院教員となり、大学院の講義を担当した。また、学部の活動にも積極的に参加した。

### 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。

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。2019年4月より着任した近藤助教と加藤助教は、2020年度はそれぞれ筆頭著者または責任著者として英文原著論文を発表した。

## 改善計画

現在薬学部では、改訂薬学教育モデル・コアカリキュラムに準拠した新カリキュラムへの移行が進んでおり、2020年度は6年生まで全て新カリキュラムとなった。新カリキュラムの卒業研究では、薬科学科生は3年次の9月から、薬学科生は4年次生の9月から講座に配属となる。したがって、卒業研究期間が以前より長くなって、講座の人数が増えることになった。

しかし2020年度は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、流行当初は講座は閉鎖となり、その後も講座で研究できる人数が制限された。このため、卒業研究・大学院生の研究も制限を受けることとなった。したがって同一時間に講座にいる人数は制限され、学生の居場所がなくなるといった事態にはならなかった。

2021年度もまだ新型コロナウイルス感染症の流行は続くと思われるが、学生の講座滞在を登録制とし、1日を午前と午後に分けるなどして、実際に講座に来る必要があるwetな研究ができるだけスムーズに行えるよう配慮したい。また、講座の研究活動を維持するために、研究計画を事前によく考えた上で効率的に実験を行うことが求められる。

2020年度の微生物学実習は、新型コロナウイルス感染症の流行のため、3分割での実習となり、学生あたりでは4日間の実習となった。2021年度の実習では、2分割で学生あたり5日間の実習とする予定である。これにより従来の実習で行っていた項目のほとんど全てを行うことができる。ただし、2020年度よりさらに密度の濃い実習となるので、学生に説明する時間や学生が練習する時間は従来より少し減少している。このため、オンラインでの説明を行うなどして、学生の事前の理解を高めることが肝要であると考えている。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Morita T, Akiyoshi T, Sato R, Uekusa Y, Katayama K, Yajima K, Imaoka A, Sugimoto Y, Ohtani H. Citrus Fruit-Derived Flavanone Glycoside Narirutin is a Novel Potent Inhibitor of Organic Anion-Transporting Polypeptides. *J Agric Food Chem*, in press.
2. Morita T, Akiyoshi T, Sato R, Katayama K, Yajima K, Kataoka H, Imaoka A, Sugimoto Y, Ohtani H. pH-dependent transport kinetics of the human organic anion-transporting polypeptide 1A2. *Drug Metab Pharmacokinet*, 35(2): 220-227, 2020.
3. Kato Y, Kunimasa K, Takahashi M, Harada A, Nagasawa I, Osawa M, Sugimoto Y, Tomida A. GZD824 inhibits GCN2 and sensitizes cancer cells to amino acid starvation stress. *Mol Pharmacol*, 98: 669, 2020.
4. Mahmoud N, Saeed MEM, Sugimoto Y, Klinger A, Fleischer E, Efferth T. Putative molecular determinants mediating sensitivity or resistance towards carnosic acid tumor cell responses. *Phytomedicine* 77: 153271, 2020.
5. Takahashi C, Kondo S, Sadaoka K, Ishizuka S, Noguchi K, Kato Y, Sugimoto Y. Effect of TNIK upregulation on JQ1-resistant human colorectal cancer HCT116 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 530(1):230-234, 2020.

## 国内学会発表

1. 加藤優, 近藤慎吾, 杉本芳一. SLUG 導入 HCT116 細胞におけるフェロトーシス感受性規定因子の解明 第 79 回日本癌学会学術総会, 広島市, ポスター, 2020/10/01.
2. 近藤慎吾, 加藤優, 杉本芳一. STAT 1 が関与する薬剤耐性とその克服 第 79 回日本癌学会学術総会, 広島市, ポスター, 2020/10/01.
3. 高橋瑞希, 加藤優, 國政和弘, 杉本芳一, 富田章弘. GZD824 の GCN2-ATF4 ストレス応答経路に対する阻害効果 第 24 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 徳島市, 口演, 2020/10/06.
4. 加藤優, 近藤慎吾, 杉本芳一. SLUG 導入 HCT116 細胞における xCT の発現上昇とフェロトーシス抵抗性 第 24 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 徳島市, ポスター, 2020/10/06.
5. 佐々木大河, 加藤優, 片山和浩, 近藤慎吾, 杉本芳一. FLT3-ITD による integrated stress response の誘導 日本薬学会第 141 回年会, 広島市, ポスター, 2021/03/28.
6. 深澤ゆかり, 加藤優, 近藤慎吾, 杉本芳一. SLUG 導入 HCT116 細胞に対する GPX4 阻害剤の効果 日本薬学会第 141 回年会, 広島市, ポスター, 2021/03/28.
7. 森本かおり, 石井敬, 杉本芳一, 荻原琢男, 富田幹雄. Dextran による多剤耐性関連輸送体の阻害効果 日本薬学会第 141 回年会, 広島市, ポスター, 2021/03/28.

## 薬物治療学講座

教 授：齋藤 義正

准 教 授：松崎 潤太郎（2021年1月1日付で着任）

専任講師：木村 真規

### 担当授業概要

#### 学部2年

生化学2 [秋学期前半（1単位・薬学科・薬科学科必修）]

木村（4コマ）

ホルモン・内分泌による生体機能調節機構について講義を行った。COVID-19の影響により、オンデマンド配信による遠隔講義となった。

#### 学部3年

薬物治療学3 [秋学期前半（1単位・薬学科必修，薬科学科選択）]

齋藤（6コマ、ユニット責任者）、木村（2コマ）、外部講師（1コマ）

薬物治療学5 [秋学期後半（1単位・薬学科必修，薬科学科選択）]

齋藤（6コマ、ユニット責任者）、木村（2コマ）

各疾患の病態生理および個々の患者に応じた薬の選択と副作用を考慮した適正な薬物治療について講義を行った。COVID-19の影響により、オンデマンド配信による遠隔講義となった。

病態生化学 [春学期後半（1単位・薬学科・薬科学科選択）]

齋藤（1コマ）、木村（1コマ）

がんにおけるエピゲノムとマイクロ RNA の異常および肥満の病態生理・生化学について講義を行った。COVID-19の影響により、オンデマンド配信による遠隔講義となった。

実務実習事前学習（実習） [秋学期後半（8単位・薬学科必修）]

調剤②

齋藤（9コマ）

処方箋内容についての疑義照会について実習を行った。

#### 学部4年

薬物治療学6 [春学期前半（1単位・薬学科必修，薬科学科選択）]

齋藤（4コマ、ユニット責任者）、木村（4コマ）

各疾患の病態生理および個々の患者に応じた薬の選択と副作用を考慮した適正な薬物治療について講義を行った。COVID-19の影響により、オンデマンド配信による遠隔講義となった。

実務実習事前学習（実習） [通年（8単位・薬学科必修）]

症例検討④,⑤ 齋藤（24コマ）

入院④ 齋藤 (3 コマ)

総合演習 コミュニケーション 齋藤 (9 コマ)

症例検討④, ⑤では、各分野から 1 症例を学生に提示して、SOAP 方式により症例の検討を行った。COVID-19 の影響により、遠隔での実施となった。

入院④では、入院中の患者における処方案に関する実習を行った。

総合演習として、患者とのコミュニケーションに関する実習を行った。

## 大学院

病態薬物治療学特論 [春学期 (1 単位・修士課程)]

齋藤 (2 コマ)、木村 (1 コマ)

難治性がんオルガノイドを用いた創薬研究および加齢性疾患に対する治療法について講義を行った。COVID-19 の影響により、オンデマンド配信による遠隔講義となった。

疾患分子生物学特論 [春学期 (2 単位・修士課程)]

齋藤 (2 コマ)、木村 (1 コマ)

難治性がんオルガノイドを用いた創薬研究および加齢性疾患に対する治療法について講義を行った。COVID-19 の影響により、オンデマンド配信による遠隔講義となった。

病態薬学特論 [春学期 (1 単位・博士課程)]

齋藤 (2 コマ)

難治性がんオルガノイドを用いた創薬研究について講義を行った。COVID-19 の影響により、オンデマンド配信による遠隔講義となった。

大学院特別講義 [通年 (1 単位・修士・博士課程)]

齋藤 (1 コマ)

既存薬を用いた難治性がんに対する新たな治療戦略について講義を行った。COVID-19 の影響により、オンデマンド配信による遠隔講義となった。

## 研究概要

### 1. オルガノイド培養による難治性がんの *in vitro* 前臨床モデルの構築と創薬研究への応用

近年、幹細胞の新たな培養技術として、オルガノイド培養法が注目されている。オルガノイド培養法は、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、幹細胞を含む組織構造体 (オルガノイド) を培養・維持する技術である。このオルガノイド培養技術を用いて、特に難治性がんの代表である胆道がんや膵臓がんの臨床検体よりがん幹細胞を分離・培養を行った。樹立されたオルガノイド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おり、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試みた。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行った。

また、難治性がん組織より樹立したオルガノイドは生体内の腫瘍の特性を反映していることが確認され、*in vitro* 前臨床モデルと考えられる。樹立した難治性がん由来のオルガノイドを用いて既存薬による薬剤スクリーニングを行ったところ、興味深いことに、抗腫瘍薬以外にも抗真菌薬であるアモロルフィンやフェンチコナゾールおよび高脂血症の治療薬であるセリバスタチンなどがヒット化合物の中に含まれていた。これらの薬剤は既に安全性が確認されているため、胆道がんや膵臓がんに対する安全かつ有効な治療薬の候補となることが期待される。今後も *in vivo* での抗腫瘍効果の確認、非臨床 POC の取得、臨床治験の実施に向け、さらに研究を進めていく予定である。

## 2. 腸管上皮オルガノイドを用いたステムセルエイジングの検討

オルガノイド培養技術により、腸管上皮由来の若い幹細胞と老化した幹細胞を培養・維持し、網羅的な遺伝子発現やエピゲノム変化などを検討することでステムセルエイジングの解明を試みた。若齢マウスと比較して、老齢マウスでは、腸管上皮オルガノイド樹立の成功率が有意に低下しており、老齢腸管上皮由来オルガノイドでは、腸管陰窩構造の形成能力が低下していた。マイクロアレイにより網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、幹細胞マーカーである *Lgr5* の発現が老齢腸管上皮由来オルガノイドで有意に低下していた。また、*p16* や *p21* などの老化関連遺伝子の発現が老齢腸管上皮由来オルガノイドにおいて有意に上昇していた。

次に、加齢に伴うエピゲノム変化について解析を行ったところ、*p21* のプロモーター領域の DNA メチル化レベルが老齢腸管上皮由来オルガノイドにおいて有意に低下していた。また、*Lgr5* のプロモーター領域における遺伝子発現抑制系のヒストン修飾であるヒストン H3 リジン 27 トリメチル化 (H3K27me3) が老齢腸管上皮由来オルガノイドにおいて有意に亢進していた。

以上の結果より、老化したマウスの腸管上皮由来オルガノイドでは、組織構築能力が低下しており、幹細胞の増殖能も低下していることが示唆された。これらの一連の変化は DNA メチル化やヒストン修飾などのエピゲノム変化が重要な役割を果たしていると考えられた。若い幹細胞においてはエピゲノム状態はほぼ均一に保たれているが、加齢に伴い自己複製を繰り返すことでエピゲノム変化が蓄積し、最終的には幹細胞の枯渇に伴う組織の機能不全や増殖異常につながるということが考えられた。

また、長寿遺伝子であるサーチュインがニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD<sup>+</sup>) 依存性であることや、NAD<sup>+</sup> が加齢とともに体内で減少することから、NAD<sup>+</sup> の前駆体であるニコチンアミドモノヌクレオチド (NMN) を投与することで寿命が延長する可能性が考えられている。NMN の投与により、老齢マウス由来腸管上皮オルガノイドが若齢由来のような形態に変化し、幹細胞関連遺伝子の発現も回復した。老化制御因子である NMN が老化した腸管上皮において NAD<sup>+</sup> 活性を上昇させ、抗加齢効果を示していると考えられた。今後もステムセルエイジングの分子メカニズムの解明と新たな抗加齢介入の開発を目指す。

## 3. エクソソームによる細胞間相互作用を標的とした創薬研究

近年、血液などの体液から検出される細胞外 microRNA が様々な疾患バイオマーカーとして有用であることが明らかとなりつつある。この細胞外 microRNA はエクソソームなどの細胞内小胞によって細胞から細胞へと輸送される機能分子であると考えられているが、その複雑な細胞間コミュニケーションの全貌は未だ十分に明らかにされていない。我々は CRISPR/Cas9 技術を応用したレポーターシステムを活用することにより、細胞間のエクソソーム伝達を可視化することでその機能を紐解いていく研究

開発をスタートさせた。本年度は、RNA 結合蛋白質 MS2 を利用して single guide RNA をエクソソーム内に呼び込む機構をデザインし、これが機能することを実証し得た。今後、さらなる基盤技術開発を継続すると同時に、肝硬変に対するエクソソーム治療の開発など様々な応用に着手する予定である。

#### 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・抗老化効果

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。また高齢期からの摂餌制限、高脂肪食摂取や豊かな環境(Environmental Enrichment)での飼育が脂肪組織やその他の組織における加齢性変化や寿命に与える影響についても検討を行う。

#### 5. 肥満モデル動物を用いた抗肥満療法と抗老化効果に関する検討

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、生活習慣病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、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)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脂肪細胞の加齢様変化が関与している可能性が強く示唆されていることから、メトホルミンや脂肪細胞の分化を誘導するPPAR $\gamma$ アゴニストのひとつであるピオグリタゾンの効果について検討し、脂肪細胞における老化マーカーの加齢様変化が減弱化する可能性が示唆された。今後は褐色脂肪細胞に対する影響についても検討を行う予定である。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

新型コロナウイルスの感染予防のため、多くの講義がオンデマンド配信による遠隔講義となるなど、

教育面でも多大な影響を受けた。オンデマンド配信の講義は、臨場感に欠け、リアルタイムで質問が出来ないなどのマイナス面も多いが、学生からは、自宅などで好きな時間に講義を受けられることや、繰り返し視聴出来ることなどはプラス面であるとの意見もあった。

薬物治療学講座では、講義や実習などを通じて、単に薬学の知識を教えるだけではなく、チーム医療での役割や患者さんへの接し方、医療倫理などを含めた、総合的な薬剤師の教育に積極的に取り組んでいる。医療の進歩はまさに日進月歩であり、最近では薬剤師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てきている。そのため、特に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。教員自身も慶應義塾大学病院での診療活動などを継続することで研鑽を重ね、常に学生に最新の生きた医療情報を提供できるように心がけている。患者さんの病態を十分に把握し、薬剤の効果や副作用の情報に基づく最適な処方提案を行うことのできる有能な薬剤師の育成を目指している。

研究面では、学生の自主性および研究に対する興味や希望を最大限尊重しながら、研究室で行なっている研究に興味をもてるように指導を行っている。消化器慢性疾患や難治性がん、生活習慣病、老化の分子機序の解明および新規治療法の開発に関する研究を精力的に行なっている。研究成果は、卒業論文や修士・博士論文にとどまることなく、国内外の学会や英文論文などを通じて世界に発信するように心がけている。今後も、一流の英文科学誌への論文掲載や国際学会での口頭発表などを通じて、学生が国際的に活躍できるように指導していきたい。様々な場面で活躍できる優れた人材を社会に輩出すべく、コミュニケーション能力、プレゼンテーション能力などを含めた総合的な人材教育を積極的に実践している。一方で、大学院に進む学生が少なく、リクルートを行なっているが、まだ進学する学生が少ないのが現状である。また、最近の就職活動の長期化に伴い、研究の進行に支障を来す学生も見受けられたことは今後の課題である。

## II. 研究について

研究に関しては、上述のように、①難治性がんの *in vitro* 前臨床モデルの構築と創薬研究への応用、②幹細胞老化におけるエピジェネティクス変化、③エクソソームや内包される microRNA に注目した創薬開発、④肥満・生活習慣病に対する食事・運動・薬物療法と抗老化効果など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と画期的な新薬の創製を目指している。上記の研究テーマの他にも、東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療部門および医学部精神神経科学教室との共同研究を積極的に推進している。

新型コロナウイルスの感染予防のため、学生の研究室への入室制限やカンファレンスの遠隔開催などを行っている。その結果、全体的な研究時間の減少や学生とのコミュニケーション不足などから、講座の研究活動全般の活動性がやや低下したと感じている。

## 改善計画

新型コロナウイルスの感染予防のため、今後も学生の研究室への入室制限やカンファレンスの遠隔開催などが続くことが予想される。感染予防を徹底しながら、web ツールなどを利用して、学生とのコミュニケーションをしっかりととり、講座の研究活動が活性化するように、工夫をしていく。

後期博士課程に進学する学生が増えるように、卒業研究の段階で、研究の面白さや醍醐味などを学生に伝えていきたい。今後は Pharmacist Scientist の育成が重要な課題であり、薬学科からも博士課程に

進学する大学院生が増えるようにリクルート活動を行なっていく。

就職活動の長期化によって、研究の進行に支障を来すこともあるが、原則、大学における研究活動を優先するようにし、就職活動で遅れた部分はコアタイム以外の時間で補うように指導していく。

## 研究業績

### 論文

#### 原著論文（英文）

1. Abe S\*, Matsuzaki J\*, Sudo K, Oda I, Katai H, Kato K, Takizawa S, Sakamoto H, Takeshita F, Niida S, Saito Y, Ochiya T. (\*equally contributed to this work) A novel combination of serum microRNAs for detection of early gastric cancer. **Gastric Cancer** 24:835-43, 2021.
2. Saito Y, Muramatsu T, Saito H. Establishment and Long-Term Culture of Organoids Derived from Human Biliary Tract Carcinoma. **STAR Protocols** 1(1): 100009, 2020.
3. Kawasaki K, Toshimitsu K, Matano M, Fujita M, Fujii M, Togasaki K, Ebisudani T, Shimokawa M, Takano A, Takahashi S, Ohta Y, Nanki K, Igarashi R, Ishimaru K, Ishida H, Sukawa Y, Sugimoto S, Saito Y, Maejima K, Sasagawa S, Lee H, Kim HG, Ha K, Hamamoto J, Fukunaga K, Maekawa A, Tanabe M, Ishihara S, Hamamoto Y, Yasuda H, Sekine S, Kudo A, Kitagawa Y, Kanai T, Nakagawa H, Sato T. An Organoid Biobank of Neuroendocrine Neoplasms Enables Genotype-Phenotype Mapping. **Cell** 183: 1-16, 2020.
4. Kimura M, Suzuki S, Moriya A, Nogami K, Uchida R, Saito Y, Saito H. The Effects of Continuous and Withdrawal Voluntary Wheel Running Exercise on the Expression of Senescence-Related Genes in the Visceral Adipose Tissue of Young Mice. **International Journal of Molecular Sciences** 22(1): 264, 2020.

#### 原著論文（邦文）

1. 齋藤義正  
腸管上皮オルガノイドを用いたステムセルエイジング研究  
**ファルマシア** 56(11): 994-998, 2020.

### 学会発表

#### 国内学会発表

1. 木村真規, 柴川 涼, 松本吉弘, 齋藤義正, Jonathan P. Whitehead, 齋藤英胤  
若齢および老齢マウス脂肪組織の老化関連遺伝子発現に及ぼすピオグリタゾン投与の効果  
第20回日本抗加齢医学会総会  
2020年9月 東京
2. 野上和幹, 齋藤義正, 山西健太, 木村真規  
老齢腸管上皮 organoid に対する NAD<sup>+</sup> 前駆体の抗老化効果と分子メカニズムの解明  
第20回日本抗加齢医学会総会  
2020年9月 東京

3. 富永皓斗, 櫻井美帆, 齋藤義正  
ヒト肝内胆管癌 (IHCC) に対するスタチンの抑制効果  
第 79 回日本癌学会学術総会  
2020 年 10 月 web 開催
  
4. 須田雄大, 齋藤義正  
マイクロ流体デバイスでの共培養モデルにおいて、肝星細胞は胆管癌オルガノイドの浸潤を抑制する  
第 79 回日本癌学会学術総会  
2020 年 10 月 web 開催
  
5. 木村真規, 松本吉弘, 柴川 涼, 齋藤義正, Jonathan P. Whitehead, 齋藤英胤  
過食性肥満マウスに対するピオグリタゾンの投与が脂肪組織の老化関連遺伝子発現に及ぼす影響  
第 41 回日本肥満学会・第 38 回日本肥満症治療学会学術集会  
2021 年 3 月 web 開催

#### 国内学会招待講演

1. 齋藤義正  
エピジェネティクスと老化  
日本抗加齢医学会講習会  
2020 年 10 月 東京
  
2. 齋藤義正  
難治性がんオルガノイドを用いた創薬研究  
第 20 回日本再生医療学会総会  
2021 年 3 月 web 開催

#### 受賞

1. 2020 年度 日本体力医学会 学会賞 (JPFSM 賞)  
Masato Suzuki, Noriko Hodumi, Hidefumi Waki, Masaki Kimura, Tetsuya Seino, Naoko Onuma, Daisuke Shindo (2020) Effects of combined therapy of ACE inhibitor and exercise on cardiovascular functions and morphology of the heart and kidneys in SHR. Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine, 8(5): 229-240.  
<https://doi.org/10.7600/jpfsm.8.229>



# 生化学講座

教 授：長谷 耕二  
准 教 授：木村 俊介  
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 (4 コマ、ユニット責任者)、高橋 (2 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。授業支援システムを用いてミニテストを実施し、学生の理解度を高めた。

薬科学概論 [春学期 (1 単位・薬科学科必修) ]

長谷 (1 コマ)

パンデミックと文明について講義を行い、感染症の大規模流行が人類の歴史に与えたインパクトを解説することで、免疫学や感染学的重要性を理解させて学習意欲を高めた。

三学部合同教育(初期)プログラム [1 年春学期 (薬学科・薬科学科必修) ]

木村はファシリテーターとして参加した。

### 学部2年

免疫学1 [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、粘膜免疫応答など免疫学において基礎的かつ重要な項目を講義した。動画のオンデマンド配信を行った。授業支援システムを用いてミニテストを実施し、学生の理解度を高めた。

生化学1 [春学期 (1 単位・薬学科/薬科学科とも必修) ]

木村 (9 コマ、ユニット責任者)

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、遺伝子組み換え技術に関する基本的知識を修得することを目的とした。特に、遺伝子組み換え技術の薬学領域での応用、基礎研究での使用について具体的な例をあげて講義を行った。春学期定期試験前には授業支援システムを用いて復習問題を配布し、学生の理解度を高めた。

生化学実習 [秋学期 (2 単位・薬学科/薬科学科とも必修) ]

長谷 (ユニット責任者)、木村、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としている。学生を1グループ3-4名として52グループに分けて、以下の3項目を実習室にて実施した。

- 酵素反応とその阻害様式の解析、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

新型コロナウイルス感染症の流行下における実習室の入室制限を理由に、以下の3項目については、動画配信とした。

- 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

### 学部3・4年

バイオ医薬品とゲノム情報 [秋学期 (1単位・3年薬学科必修/薬科学科選択)]

長谷 (1コマ、ユニット責任者)

組み換え医薬品、遺伝治療、移植医療に関する基本的知識を習得し、その特色、有効性、安全性を説明できることを目的とした。

薬学英語演習C [春/秋学期 (1単位・薬科学科必修)]

長谷 (ユニット責任者)、木村、高橋

腸内細菌の解析手法やその異常による疾患形成機序、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。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・3年薬学科/薬科学科選択)]

長谷 (1コマ) は腸管バリアシステムの概略とその破綻による疾患について講義を行った。

### 学部5, 6年

薬学英語演習C [春/秋学期 (2単位・薬科学科選択)]

長谷 (ユニット責任者)、木村、高橋

学部4年生と合同で演習を行った。

### 大学院

データサイエンス演習 [博士前期課程、秋学期、1単位・選択]

長谷 (10コマ、ユニット責任者)、高橋 (10コマ)

長谷は本演習全体の取りまとめと外部講師による演習のサポートを行った。高橋は演習のサポートとともに、レポートの作成と成績評価を担当した。

免疫学・代謝生化学特論 [博士前期課程 (2019年度入学者)、秋学期、1単位・選択]

長谷 (2コマ、ユニット責任者)、木村 (1コマ)

長谷は代謝系による炎症・免疫システムの制御について、分子レベルでの理解を深めることを目指して講義を行った。木村は、免疫学研究における、最新の組織学的解析の紹介と実験データ、データ解析、解釈の実例を説明し、実際の研究に役立つことを目指して講義を行った。

## 研究概要

当講座では腸内細菌や食事因子による免疫系・代謝系の制御機構、ならびに、粘膜免疫系の構築における頭部粘膜組織における 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. 母体腸内細菌が胎児の疾患感受性に与える影響の解析

妊娠期における抗菌剤投与は、腸内細菌の攪乱につながり、生育後の疾患リスクを高めることが疫学調査により示唆されている。しかし、そのメカニズムについてはほとんど分かっていない。候補者は、『母体腸内細菌が産生する代謝物が胎児に取り込まれ、その発達や疾患感受性に影響を与えている』との作業仮説を立て、その検証を行った。妊娠マウスを通常環境下および無菌環境下で飼育し、分娩後は成長環境を同一するために、両群の出生仔を通常環境下で仮親によって成育させた。離乳後、高脂肪食摂取させたところ、無菌母親マウスの仔は、成長に伴って重度の肥満や高血糖・高脂血症などのメタボリック症候群を発症した。通常環境下においても、妊娠中に食物繊維をほとんど含まない餌を与えると、産仔に同様な症状が観察された。メタボローム解析より、無菌マウスや食物繊維除去食を与えたマウスの胎児血中では短鎖脂肪酸の濃度が低下していた。そこで、無菌飼育した妊娠マウスや低食物繊維を与えた妊娠マウスの餌に、短鎖脂肪酸の 1 つであるプロピオン酸を補充したところ、仔の肥満が抑制された。胎児の交感神経、腸管、膵臓には短鎖脂肪酸の受容体である GPR41 と GPR43 が高発現しており、短鎖脂肪酸はこれらの受容体に作用することで、神経細胞、腸内分泌細胞、膵β細胞の分化を促進した。その結果として、生後の仔の代謝・内分泌系が正常に成熟し、成長時のエネルギー代謝を整えることで、肥満になりくい体質を作ることを見出した。

以上の知見より、短鎖脂肪酸は胎児組織に発現する Gpr41 や Gpr43 を刺激することで、交感神経系や腸内分泌細胞の発達を促すことが判明した。発達期の環境が成人期における健康状態を左右するという学説は DOHaD (developmental origins of health and diseases) と呼ばれている。本研究により、『母親の腸内代謝物は胎児の代謝プログラミングを促し、DOHaD 現象に寄与している』ことを初めて明らかにした。

### 2. 眼周辺粘膜組織における M 細胞の分化機構と免疫応答における役割の解明

外部へと露出した眼表面は粘膜免疫システムによって防御されている。異物の排除には涙液中の IgA 抗体が主に働く。その産生は抗原が粘膜上皮を通過し粘膜関連リンパ組織へと認識されることで開始する。M 細胞は粘膜上皮を構成する上皮細胞であり、物質取り込みを担う細胞である。M 細胞の研究はこれまで腸管において進められ、腸管粘膜免疫応答の活性化に M 細胞からの取り込みが必要であることが明らかにされている。眼表面と鼻腔をつなぐ鼻涙管の涙嚢には涙道関連リンパ組織 (TALT) が存在するが、この部位における M 細胞の研究は進んでいない。そこで、TALT における M 細胞の分子マーカーと分化機構を解析し、免疫応答への関与を検証した。

TALT は頭蓋骨内部にあるため、骨を除去する必要があった。そこで、TALT の単離方法を確立した。マウス顔面部から鼻涙管を露出しホールマウント免疫染色を行った結果、鼻涙管の眼側入り口近傍の涙嚢に B 細胞の集積を認めた。切片作製後ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、この部位に TALT が存在することを確認した。続いて、複数の腸管 M 細胞マーカーによる免疫組織染色を行い、GP2, Sox8, Tnfaip2 陽性細胞が TALT 濾胞関連上皮に存在することを見出した。この細胞は点眼した微粒子を取り

込むこと、腸管や呼吸器における M 細胞誘導因子である RANKL の腹腔内投与により増加したことから、TALT M 細胞であると結論付けた。続いて OVA 抗原とコレラ毒素を点眼し免疫応答を誘導した結果、RANKL 投与群では涙液中の OVA 特異的 IgA 抗体が増加していた。これは TALT M 細胞の増加が眼部の免疫応答を活性化させる可能性を示唆する。M 細胞は腸管と呼吸器において解析が行われてきた。これらの組織は単層上皮で覆われる。一方で、TALT を覆うのは重層扁平上皮である。本研究から RANKL の M 細胞分化誘導能は上皮の形状に関わらず共通すること、さらに、粘膜上の異物が M 細胞を介して重層上皮を越えて取り込まれる機構が明らかになった。本研究の成果を応用することで、点眼による粘膜免疫応答の活性化を利用したワクチン開発につながる可能性がある。

### 3. 腸管リンパ組織における濾胞性ヘルパー T 細胞誘導機構の解明

腸管粘膜は、体全体を覆う皮膚の約 200 倍もの表面積を有しており、食事由来抗原や 30 兆個にも及ぶ腸内共生微生物と常に対峙している。さらに SARS-CoV2 のような腸管を介しても感染する病原微生物の脅威にも曝されている。この為、腸管には二次リンパ組織であるパイエル板を代表とする、体内最大の免疫系が構築されておりこれらに対応している。腸管免疫系における液性免疫は、IgA 応答が主体であり、その司令塔として機能するのが濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞である。Tfh 細胞は、リンパ濾胞の胚中心において、抗原に対して高い親和性を持つ IgA を産生する B 細胞の分化誘導に必須の役割を担う。パイエル板には他の二次リンパ組織と比較し、多数の Tfh 細胞が常在する事が知られ、食事由来抗原や腸内細菌に対する IgA 応答をコントロールしている。さらに Tfh 細胞は、SARS-CoV2 のような病原微生物に対する IgA 産生の誘導にも極めて重要であり、産生される IgA は病原体を腸管内で中和・排除することで感染から防御する。最近の我々の研究から、パイエル板に常時多数存在すると考えられていた Tfh 細胞は、食餌成分の違いで大きく増減する事を明らかにした。また、Tfh 細胞数に比例して腸管腔に分泌される IgA 濃度も大きく増減することを見出した。現在、こうした知見を基に、SARS-CoV2 のようなウイルス感染時に IgA 抗体の産生を増加させるような食餌成分の同定を目指して研究を進めている。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

生化学講座では 1 年秋学期の「細胞機能と構成分子」において、タンパク質の構造や機能、酵素反応論を担当している。2020 年度は新型コロナの影響でほとんどの授業がオンデマンド配信となったが、授業支援アンケート機能を利用して授業に対する質問・コメントの入力を義務付けて聴講を促すとともに、次回講義で質問に答えることで可能な限り双方向の授業となるよう心がけた。また生物学を履修してこなかった学生にも理解を促し、内容に興味を持たせるよう動画や身近な話題を取り入れて講義を行った。「細胞機能と構成分子」の定期試験では初めてオンライン試験を導入したが、特に問題なく終えることができた。一方で、オンラインテスト中のネット検索や SNS による学生同士の連絡を防止するのは難しいため、どの程度正確に学習到達度を反映させるためには、今後検討の余地が残る。

2 年春学期の「免疫学 1」においても、授業支援システムにおけるアンケートの他に、ミニテスト機能を拡充させて、自己学習の機会を増やした。また免疫系の成り立ちや活性化機構の流れを理解するよう丁寧な解説を行うとともに、レジメのみならず教科書をしっかり読み込むよう促した。各講義の中で過去の内容の一部を反復して提示し、統合的理解を促すと共に、免疫学研究に関わる歴史やトピ

ックを適宜提供することで免疫学に対する学生の興味を引き出した。「生化学 I」では核酸の構造と機能、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動画を用いてわかりやすく解説するとともに、各講義後に講義内容についての復習問題を授業支援システムを用いて行い、さらに各講義中の学生からの質問をアンケート機能によって受け付け、学生の理解度を高めた。

「細胞機能と構成分子」「免疫学 I」「生化学 I」で身につけた知識は、2 年秋学期の「生化学実習」の基本的知識となり、実習を行うことで当該分野の知識と技能を体系化して身につける機会を提供している。実習前の導入講義では、概要する箇所を簡潔に振り返るとともに、各実習の事前講義として上記の科目内容の確認を行った。生化学実習では実習室の入室人数の制限より、例年 6 項目を実施しているうちの 3 項目を実習室で実施するに留まった。残りの 3 項目については動画配信とし、実習室で実施する以上の丁寧な説明を心掛けた。動画配信項目についても例年と同様のレポート課題を課して評価を行ったところ、理解度は例年と大きな差は無かった。従って、生化学実習が目的としている、細胞生物学、免疫学、生化学の知識と技能の体系化については、概ね例年通り達成出来たと考えている。これは実習を実施する側としては貴重な経験であり、今後も一部の項目を引き続き動画配信とし、代わりに、より現在の講義内容に即した実験項目を実施することを考慮したい。

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、主にオンラインで実施された学会・シンポジウムに積極的に参加させた。一方で、オンライン開催の国際学会については、時差の関係もあり参加数は多くなかった。今後は COVID-19 の流行状況を鑑みながら、可能な限り現地開催される国際学会への参加を促していく。これにより、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向上に努める。大学院生については、積極的に研究費や外部奨学金の申請を推進した。その結果、慶應義塾博士課程学生支援プログラムに申請した 7 名中 5 名が採択された。さらに免疫学会「きぼう」プロジェクト博士学生支援に 2 名が採択された他、吉田育英会マスター21 にも 1 名が採択された。これらの申請書作成により、論理的な文章構成力や課題設定能力の向上につながった。

## 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識を融合した分野横断型の研究を推進している。今年度は母体腸内細菌が胎児の発達や疾患感受性に与える影響について新たな発見が得られた。さらに、これまで手つかずであった眼周辺粘膜組織における M 細胞の分化機構と免疫応答における役割についても明らかにした。また IgA 応答の誘導に重要な Tfh 細胞の誘導機構についても重要な知見が得られた。

公的研究資金として、科学研究費補助金（科研費） 基盤研究 A（2020～2022 年度 長谷）、科研費 基盤研究 C（2019～2021 年度 木村）、科研費 学術変革領域 [2020～2024 年度 長谷（計画班分担）]、若手研究 B [2017～2020 年度（コロナ特例により 1 年延長）高橋]、基盤研究 C（2020～2024 年度 高橋）、AMED 革新的先端研究開発支援事業（AMED-Crest）・微生物領域 [2017～2021 年度 長谷（分担）]、AMED 革新的先端研究開発支援事業・早期ライフコース領域（2020～2025 年度 長谷）、AMED 難治性疾

患実用化研究事業 (2018~2020 年度 長谷)、JST 戦略的創造研究推進事業 さきがけ (2019 年度-2022 年度 木村)、JST 戦略的創造研究推進事業 Crest・細胞外微粒子領域 [2019~2024 年度 長谷 (分担)]、JST ムーショット型研究開発事業 (2020~2024 年度 長谷) を獲得するとともに、セコム科学技術振興財団 (長谷)、三菱財団自然科学研究助成 (長谷)、日本私立学校振興・共済事業団学術研究振興資金 (長谷)、九州大学生体防御医学研究所 共同利用・共同研究課題 (木村)、慶應義塾 次世代研究プロジェクト推進プログラム (木村・高橋)、慶應義塾 学事振興資金 特 B (高橋) より助成金を得た。

## 研究業績

### 原著論文 (英文)

†Co-first authors, \*Corresponding authors.

1. Kimizuka T, Seki N, Yamaguchi G, Akiyama M, Higashi S, Hase K, \*Kim YG. Amino acid-based diet prevents lethal infectious diarrhea by maintaining body water balance in a murine *Citrobacter rodentium* Infection Model. **Nutrients**. 2021;13(6):1896.
2. Komiyama S, Yamada T, Takemura N, Kokudo N, \*Hase K, \*Kawamura YI. Profiling of tumour-associated microbiota in human hepatocellular carcinoma. **Sci Rep**. 2021;11(1):10589.
3. Barutta F, Kimura S, Hase K, Bellini S, Corbetta B, Corbelli A, Fiordaliso F, Barreca A, Papotti MG, Ghiggeri GM, Salvidio G, Roccatello D, Audrito V, Deaglio S, Gambino R, Bruno S, Camussi G, Martini M, Hirsch E, Durazzo M, Ohno H, Gruden G. Protective Role of the M-Sec-Tunneling Nanotube System in Podocytes. **J Am Soc Nephrol**. 2021, 32(5):1114-1130.
4. \*Kurashima Y, Kigoshi T, Murasaki S, Arai F, Shimada K, Seki N, Kim YG, Hase K, Ohno H, Kawano K, Ashida H, Suzuki T, Morimoto M, Saito Y, Sasou A, Goda Y, Yuki Y, Inagaki Y, Iijima H, Suda W, Hattori M, \*Kiyono H. Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation. **Nat Commun**. 2021;12(1):1067.
5. Katono N, Tsuda M, Suzuka J, Oda Y, Wang L, Tanei ZI, Tanino M, Ohata T, Nagabuchi E, Ishida Y, Kimura S, Iwanaga T, \*Tanaka S. Involvement of BMP and Wnt Signals Leading to Epithelial-Mesenchymal Transition in Colon Adenocarcinoma with Heterotopic Ossification. **Ann Clin Lab Sci**. 51(2):271-276. **2021**
6. †Takahashi D, †Hoshina N, Kabumoto Y, Maeda Y, Suzuki A, Tanabe H, Isobe J, Yamada T, Muroi K, Yanagisawa Y, Nakamura A, Fujimura Y, Saeki A, Ueda M, Matsumoto R, Asaoka H, Clarke JM, Harada Y, Umemoto E, Komatsu N, Okada T, Takayanagi H, Takeda K, Tomura M, \*Hase K. Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting the differentiation of follicular regulatory T cells. **EBioMedicine**, 2020; 58: 102913.
7. Nakamura A, \*Takahashi D, Nakamura Y, Yamada T, Matsumoto M, \*Hase K. Polyamines polarized Th2/Th9 cell-fate decision by regulating GATA3 expression. **Arch Biochem Biophys**. 2020; 693:108587.
8. Mu Y, Kinashi Y, Li J, Yoshikawa T, Kishimura A, Tanaka M, Matsui T, \*Mori T, \*Hase K, and \*Katayama Y. Polyvinyl Butyrate Nanoparticles as Butyrate Donors for Colitis Treatment. **ACS Appl. Bio Mater**. 2021; 4: 2335.

9. Hino S, Mizushima T, Kaneko K, Kawai E, Kondo T, Genda T, Yamada T, Hase K, Nishimura N and \*Morita T. Mucin-derived *O*-glycans act as endogenous fiber and sustain mucosal immune homeostasis via short-chain fatty acid production in rat cecum. **J. Nutr.** 2020; 150: 2656–2665.
10. Hashimoto M, Kimura S, Kanno C, Yanagawa Y, Watanabe T, Okabe J, Takahashi E, Nagano M, \*Kitamura H. Macrophage ubiquitin-specific protease 2 contributes to motility, hyperactivation, capacitation and in vitro fertilization activity of mouse sperm. **Cell Mol Life Sci.** 2021; 78, 2929–2948.
11. †Tuganbaev T, †Mor U, Bashiardes S, Liwinski T, Nobs SP, Leshem A, Dori-Bachash M, Pinker EY, Ratiner K, Adlung L, Federici S, Kleimeyer C, Moresi C, Yamada T, Cohen Y, Massalha H, Massasa E, Kuperman Y, Koni PA, Harmelin A, Gao N, Itzkovitz S, Honda K, \*Shapiro H, \*Elinav E. Diet diurnally regulates SI microbiome-epithelial-immune homeostasis and enteritis. **Cell** 2020; 182:1441–1459.e21.

### 総説（英文）

1. Okawa T, Nagai M, \*Hase K. Dietary Intervention Impacts Immune Cell Functions and Dynamics by Inducing Metabolic Rewiring. **Front Immunol.** 2021; 11:623989.
2. Yakabe K, Uchiyama J, Akiyama M, and Kim Y-G. Understanding host immunity and the gut microbiota inspires the new development of vaccines and adjuvants. **Pharmaceutics.** 2021; 13(2), 163.
3. Otani K, \*Shichita T, Cerebral sterile inflammation in neurodegenerative diseases, **Inflamm. Regen.** 2020; 40:28.

### 国際シンポジウム招待講演

1. Koji Hase, Immune surveillance on the mucosal surface: Physiological impact and beyond. Edinburgh Immunology Group Webinar. (2021. 3. 25)
2. Koji Hase, Immune surveillance on the mucosal surface: Physiological impact and beyond. Fudan University Department of Immunology Seminar. (2020/11/27)
3. Koji Hase, Nutritional Signals regulate lymphocyte homing to gut-associated lymphoid tissue. The Korean Association of Immunologists (KAI) International Meeting 2020 Virtual. (2020/11/11)
4. Koji Hase, Gut microbiota and diet shape the gut immune system. The 7th Cancer Epigenomics Symposium & Seminar on Hematologic Malignancies and Epigenetics. (2020/11/13)

### 国内学会招待講演

1. 長谷耕二, 母体腸内細菌による胎児疾患感受性の制御. 第41回日本肥満学会. 2021年3月19日. (Web開催)
2. 長谷耕二, 食事と腸内細菌による免疫修飾作用. 腸内デザインサロンVol.10. 2021年2月19日. (Web開催)
3. 長谷耕二, 免疫と共生, 学術変革領域研究(A)マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学キックオフシンポジウム特別講演. 2021年1月23日. (Web開催)
4. 長谷耕二, 母体腸内細菌が産仔の疾患感受性に与える影響. 第11回慶應義塾生命科学シンポジウム

～食と医科学フォーラム. 2020 年 12 月 16 日.

5. 長谷耕二, 腸内細菌と栄養シグナルによる腸管免疫系の制御. 千葉大学真菌医学研究センター Monthly Semnar. 2020 年 12 月 1 日. (Web 開催)
6. Koji Hase, Immune surveillance on the mucosal surface: Physiological impact and beyond. Fudan University Department of Immunology Seminar. 2020. 11. 27 (Web 開催)
7. 長谷耕二, 環境因子による腸管免疫デザインは可能か? 腸内デザイン学会キックオフシンポジウム. 2020 年 11 月 18 日. 東京
8. 長谷耕二, 腸を起点とした多臓器連関と生命恒常性維持. 第 423 回和漢薬セミナー, 2020 年 11 月 16 日. 富山.
9. 長谷耕二, 腸内微生物による免疫修飾機構. 第 23 回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会, 2020 年 9 月 12 日. 大宮.
10. 長谷耕二, 免疫と共生. Science Café in Japan. 2020 年 7 月 29 日. (Web 開催)
11. 永井基慈. 絶食による粘膜免疫応答制御機構の解明. 第 29 回東京免疫フォーラム. 2021 年 3 月 2 日. 東京 (Web 開催).

#### 国際学会・シンポジウム発表

該当なし

#### 国内学会発表

1. 木村俊介、中村有孝、小林伸英、岩永敏彦、長谷耕二, Ostoprotegerin による M 細胞数の制御による腸管恒常性の維持, 第 24 回腸内細菌学会学術集会, 6 月 11 日、誌上開催.
2. 木村俊介、RANKL-OPG バランスによる腸管恒常性維持、第 62 回歯科基礎医学会学術大会 アップデートシンポジウム 1、2020 年 9 月 12 日、web 開催
3. 中村 篤央, 栗原 新, 松本 光晴, 長谷 耕二. 腸内細菌叢と宿主の共役的なポリアミン代謝は大腸の上皮増殖とマクロファージ分化を調節する. 農芸化学会 2021 年度大会. 2021 年 3 月 18-21 日. 仙台.
4. 大谷健人, 津山淳, 長谷耕二, 七田崇 「DAMPs 排除を促進するスカベンジャー受容体誘導因子の同定」第 141 回日本薬学年会, 2021 年 3 月 27 日.

#### 総説・解説

1. 木村 俊介, 長谷 耕二 Osteoprotegerin による M 細胞数の自己調節は粘膜免疫応答と上皮バリア機構のバランスを制御する 臨床免疫・アレルギー科, 75: 194-200, 2021.
2. 大谷 祐貴, 木村 俊介, 長谷耕二. 慢性炎症疾患における粘膜免疫系の関与: M 細胞の潜在的役割. 臨床免疫・アレルギー科. 75 (1): 1-8, 2021.
3. 永井基慈, 長谷耕二. 栄養状態に依存したリンパ球の腸-骨髄連関. 臨床免疫・アレルギー科. 74(2): 124-131, 2020.
4. 木梨祐輔, 山田恭央, 長谷耕二. 腸内微生物叢と免疫システム. 腸内微生物叢最前線-健康・疾

病の制御システムを理解する. 診断と治療社, 7-11, 2021.

5. 室井きさら, 高橋大輔, 長谷耕二. 食事因子による腸管の生体防御システムの構築. 実験医学増刊. 38(10): 1683-1689, 2020.
6. 永井基慈, 長谷耕二. 食事摂取によるパイエル板リンパ球動態と粘膜免疫応答制御. 感染・炎症・免疫. 50(1): 10-23, 2020.
7. 永井基慈, 土肥多恵子, 長谷耕二. 絶食-再摂食は免疫系細胞の動態と粘膜免疫応答に影響を及ぼす. 消化器病サイエンス. 4(1): 50-54, 2020.
8. 永井基慈, 長谷耕二. 絶食-再摂食によるパイエル板リンパ球動態と粘膜免疫応答の制御. 実験医学 38: 457 - 460, 2020.

## 著書

該当なし

## 受賞

1. 長谷耕二, 第23回日本免疫学会賞「粘膜免疫応答の制御機構の解明」 2020年12月.
2. 木村俊介, 令和2年度 慶應義塾大学薬学部 学部長賞 研究部門. 2021年3月.
3. 中村篤央, トピックス賞, 農芸化学会 2021年度大会 2021年3月18-21日. 仙台(web開催).



# 臨床薬物動態学講座

教授：大谷 壽一  
専任講師：秋好 健志  
助教：今岡 鮎子

## 担当授業概要

### 学部1年

**薬学への招待** [春学期 (1 単位・必修)] (大谷・分担)

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、薬学研究や薬学の国際化に関する講義を行った。

### 学部2年

**地域社会とドラッグストア** [春学期後半 (1 単位・選択)] (大谷・科目責任者)

本講義は、株式会社スギ薬局からの寄付を受け、寄付講座として開講した。学生には、ドラッグストア（主として調剤併設）とそれを取り巻く現状を知り、地域の特性にあわせたドラッグストアの姿を学ぶことで、地域社会における薬局やドラッグストアのあり方を考察するとともに、キャリアプランニングに必要な情報を得てもらうことを目的とした。大谷は、科目責任者として講義の計画立案、外来講師の招聘を行った。なお、本年度は COVID-19 感染拡大のため、ドラッグストアの実地見学研修は中止となった。

### 学部3年

**実務実習事前学習2** [秋学期前半 (1 単位・必修)] (大谷・科目責任者、秋好、今岡・分担)

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、医薬品ごとの注意点などを挙げ、それぞれ具体例を示しながら講義を行った。

**製剤学2** [秋学期前半 (1 単位・必修)] (大谷・科目責任者、秋好、今岡・分担)

医薬品の容器と包装、製剤試験法、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監査や服薬指導への応用例などについて解説を行った。また、大谷は、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。

### 学部4年

**個別化医療** [春学期前半 (1 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および技能は、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。大谷は、8 コマ中 5 コマを担当した。

#### 老年薬学 [春学期前半 (1 単位・必修)] (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(実習) [通年 (8 単位・必修)] (大谷、秋好、今岡・分担)

卒業後、医療に参画できるようになるために、病院実務実習・薬局実務実習に先立って、薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を習得するため、各実習を行った。その中で本講座では、服薬指導の基本、入院患者に対する服薬指導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 2~4 年

#### Thai Pharmacy Experience [通年 (1 単位・自由)] (秋好・科目責任者)

タイ王国コンケン大学薬学部との間での学部 2、3 年生を対象とした短期交換留学プログラム(旧名称: Thai Pharmacy visit program) は、本年度で 3 年目となるが、COVID-19 感染拡大により本年度は実施できなかった。本科目は、国際的視野を持った薬剤師、薬学研究者の育成を目的として、タイ王国のコンケン大学薬学部の訪問と、コンケン大学病院およびその他の地域医療施設の見学やそこで活躍する薬剤師との交流を行うものである。例年の訪問先は、コンケン大学病院、同薬学部附属薬局をはじめ、タイのハーブやマッサージを用いた Alternative Thai Traditional Medicine を提供する community hospital などであり、それらを訪問することで、参加学生は文化、教育、医療などにおける日本とのさまざまな違いについて大いに学び、多くの刺激を受けることができる。是非来年度は開講したい。

### 大学院

#### Medical Pharmacological Lecture in English [春学期 (1 単位・選択)] (大谷・科目責任者)

修士(薬科学)の学生を対象に、英語によるプレゼンテーション技能を向上させることを目的として、フォスター教授らとともに演習形式での講義を実施した。

### 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」(1 コマ)

## 研究概要

### I CYP3A4 を介した verapamil の代謝に対する CYP3A4 遺伝子型の影響に関する *in vitro* 検討

Cytochrome P450 (CYP) 3A4 基質 verapamil (VER) は、CYP3A4 により norverapamil (NOR) を含む複数の代謝物に代謝される。VER は自身の代謝酵素 CYP3A4 を時間依存的に阻害するため、NOR の生成量の違いは VER の総代謝活性の変動要因となる可能性がある。一方で、CYP3A4 には、アミノ酸変異を伴う遺伝的 variants が知られており、代謝活性や阻害剤に対する感受性が異なる。本研究では、CYP3A4 による VER 代謝活性と VER 総代謝のうち NOR 代謝経路が占める割合を variants 間で

比較した。具体的には、大腸菌発現系由来の CYP3A4 各 variants (CYP3A4.1, .2, .7, .16, .18) を用いて、0.3~300  $\mu\text{M}$  VER の代謝を、NOR 生成速度を指標とした代謝物生成法および基質枯渴法により評価した。その結果、代謝物生成法において得られた固有クリアランス ( $\text{CL}_{\text{int}}$ ) は CYP3A4.1 と比較して .2, .7, .16, .18 でそれぞれ 0.6, 0.5, 0.05, 0.7 倍と低下した。また、基質枯渴法において得られた  $\text{CL}_{\text{int}}$  は CYP3A4.18 では .1 の 2.0 倍となり、NOR 生成活性とは異なる傾向を示した。そのため CYP3A4.18 による VER 総代謝に対する NOR 生成の寄与率は .1 に比べて小さくなった。以上より、CYP3A4 を介した NOR 生成活性、VER 総代謝活性、および VER 総代謝における NOR 生成経路の寄与率は CYP3A4 variants 間で異なることが明らかとなった。

なお、本研究は、琉球大学医学部および群馬大学医学部との共同研究にて実施した。

## II CYP2C9 および 2C19 variants の代謝活性に対する pH の影響

薬物代謝酵素の活性は、通例、細胞外液に相当する pH 7.4 で評価されるが、肝細胞内 pH は 7.0 との報告もある。当研究室では今までに、cytochrome P450 (CYP) 3A4 野性型およびその遺伝的 variants の活性は pH によって影響を受け、その程度は variants 間で異なることを明らかにしている。しかし、他の CYP 分子種における pH の影響は不明である。本研究では、CYP2C9 および 2C19 の代謝活性に対する pH の影響を遺伝的 variants 間で比較検討した。具体的には、recombinant CYP2C9 各 variants (CYP2C9.1, .2, .3) および recombinant CYP2C19 variants (CYP2C19.1A, .1B, .8, .10, .23) の pH 6.5, 7.0, 7.4, 8.0 における代謝キネティクスを評価した。代謝活性はそれぞれ、CYP2C9 典型的基質 warfarin の 7 位水酸化、CYP2C19 典型的基質 omeprazole の 5 位水酸化を指標に評価した。各基質濃度と反応速度の関係に非線形最小二乗法を用いてミカエリスメンテン式を当てはめ、最大反応速度 ( $V_{\text{max}}$ ) とミカエリス定数 ( $K_m$ ) を算出した。その結果、CYP2C9 において、固有クリアランス ( $\text{CL}_{\text{int}}=V_{\text{max}}/K_m$ ) は CYP2C9.1, .2 では pH 7.0 で、.3 では pH 6.5 で最大となった。CYP2C19 において、 $\text{CL}_{\text{int}}$  は CYP2C19.1A, .8, .23 では pH 7.0 で、.1B, .10 では pH 7.4 において最大となった。pH による  $\text{CL}_{\text{int}}$  の変動は、CYP2C9 では主に  $K_m$  の変動に、2C19 では  $V_{\text{max}}$  の変動に起因していた。 $\text{CL}_{\text{int}}$  の変動幅はいずれの分子種においても variant により異なり、3.7~6.0 倍 (CYP2C9)、3~13 倍 (2C19) であった。以上より、pH はいずれの CYP 分子種においても代謝活性に影響をもたらす、その影響の程度は variants 間で大きく異なることが明らかとなった。

なお、本研究のうち CYP2C19 での検討は、琉球大学医学部および昭和薬科大学との共同研究にて実施した。

## III CYP2C19 遺伝的 variants に対する天然果実成分の時間依存的阻害特性

天然果実成分 resveratrol (RSV)、6,7-dihydroxybergamottin (DHB)、bergamottin (BG) は cytochrome P450 (CYP) 2C19 に対して mechanism-based inhibition (MBI) を引き起こす。CYP2C19 にはアミノ酸置換を伴う遺伝子多型が存在するが、上記成分の阻害特性に対する変異の影響は不明である。本研究では、CYP2C19.1A, .1B, .8, .10, .23 において、上記成分の MBI 特性を比較した。具体的には、CYP2C19 各 variants を大腸菌発現系により調製し、omeprazole の 5 位水酸化活性を指標に代謝活性を評価した。各種濃度の RSV、DHB、BG による不活性化を preincubation 時間を変えて評価した。得られた阻害剤濃度と不活性化速度との関係から、最大不活性化速度定数 ( $k_{\text{inact}}$ ) 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、RSV、DHB、BG はいずれも各

CYP2C19 variants の活性を preincubation 時間依存的に阻害し、不活性化速度は阻害剤濃度依存的に上昇したことから、阻害様式は MBI と考えられた。CYP2C19.1A における RSV、DHB、BG の  $k_{inact}/K_I$  (阻害強度の指標) はそれぞれ 0.00783、0.179 および 0.0229 であった。また、variants 間で、RSV、DHB、BG の  $k_{inact}/K_I$  にそれぞれ、最大 134 倍、7.84 倍、10.4 倍の差異が見られた。以上より、CYP2C19 の遺伝子多型は、薬物相互作用のリスクに個人差をもたらす一因となりうることが示唆された。

なお、本研究は、琉球大学医学部および昭和薬科大学との共同研究にて実施した。

#### IV CYP2C19 の代謝キネティクスにおける \*23 変異アレルの影響とその基質間差

Cytochrome P450 (CYP) 2C19 の遺伝的変異型である CYP2C19.23 (Ile331Val、Gly91Arg) は、野性型 (.1A) と比較して clopidogrel (CLO) の代謝活性が低く、S-mephenytoin (MPT) の代謝活性が高い。本研究では、CYP2C19 の代謝キネティクスにおける \*23 変異アレルの影響およびその代謝活性の変動傾向が基質間で異なる要因を明らかにすることを目的とし、Ile331 および Gly91 の変異の有無がそれぞれ異なる 4 種の CYP2C19 変異型分子種を用いて、代表的基質 CLO、omeprazole (OPZ) の代謝活性を定量的に評価するとともに、MPT を基質として検討した先行研究結果と比較した。具体的には、CYP2C19.1A (None)、.1B (Ile331Val)、.23 (Ile331Val、Gly91Arg)、.23-91R (Gly91Arg) を大腸菌に発現し、その膜画分を用いて CLO、OPZ の代謝活性を評価した。得られた代謝速度と基質濃度との関係にミカエリスメンテン式を当てはめ、最大反応速度 ( $V_{max}$ ) とミカエリス定数 ( $K_m$ ) を算出した。その結果、Gly91Arg 変異は基質親和性を低下させ、.23-91R の  $K_m$  値はいずれの基質においても .1A の 1.4~2.6 倍であった。一方、 $V_{max}$  に対する Gly91Arg 変異の影響は基質間で異なり、.23-91R の  $V_{max}$  は .1A と比較して OPZ では 0.64 倍、CLO では 1.2 倍、MPT では 2.7 倍であった。Ile331Val 単独変異 (.1B) は、.1A と比べいずれの基質の  $V_{max}$ 、 $K_m$  にもほぼ影響を与えなかった。結果的に、.1A と .1B の間では基質に関わらず代謝活性に差は見られなかったが、.23-91R の代謝活性は .1A と比較して OPZ では 0.4 倍、CLO では 0.5 倍、MPT では 2.0 倍となった。以上より、今回検討した 4 種の CYP2C19 変異型分子種において、Gly91Arg 変異が基質間において特異的な酵素活性変動を示す要因である可能性が示された。

なお、本研究は、琉球大学医学部および昭和薬科大学との共同研究にて実施した。

#### V 果汁飲料による小腸有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 阻害作用の活性本体の探索とその阻害活性の検討

有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) は pH 依存的に輸送活性が変動する。また、OATP2B1 を含むいくつかの OATPs には multiple binding component が存在し、それらは pH 環境により輸送活性が異なる。一方で、OATP1A2 については multiple binding component の有無や、それらを介した基質輸送特性に対する pH の影響は解析されていない。さらに、OATPs はグレープフルーツジュース (GFJ) 中の naringin により阻害されるが、naringin 以外の阻害成分については明らかになっていない。本研究ではまず、OATP1A2 典型的基質 estrone 3-sulfate (E3S) を用いて、OATP1A2 の pH 依存的輸送キネティクスを定量的に評価した。具体的には、OATP1A2 安定発現 HEK293 細胞を用いて、pH 6.3 と 7.4 における 0.3~3000  $\mu$ M E3S の初期取り込み速度を評価した。その結果、いずれの pH においても二相性が認められ、OATP1A2 においても 2B1 同様、親和性の異なる multiple binding component からなる輸送特性が明らかとなった。さらに、pH 低下に伴い輸送活性が上昇し、これには高親和性

component の基質親和性の亢進が寄与している可能性が示された。次に、GFJ 中の新規 OATPs 阻害成分を同定するために、GFJ をカラムクロマトグラフィーを用いて分離精製することにより得られた成分について、OATP1A2 または 2B1 安定発現 HEK293 細胞を用いて、0.3  $\mu\text{M}$  E3S 取り込みに対する阻害活性を評価した。その結果、新規 OATPs 阻害成分として narirutin を同定し、その阻害活性は naringin よりも強いことを明らかにした。さらに、この narirutin を高濃度に含有するジャバラ果汁について、OATP1A2 または 2B1 安定発現 HEK293 細胞を用いて、0.3  $\mu\text{M}$  E3S および 0.3  $\mu\text{M}$  fexofenadine 取り込みに対する阻害活性を評価したところ、ジャバラ果汁はいずれの基質においても強力に両 OATP 介在性輸送を阻害することを明らかにし、新たな薬物相互作用の可能性を見出した。

## VI 定量的標的プロテオミクスを用いた変異型 OATP1A2/OATP2B1 の輸送特性の評価

薬物輸送担体の活性（クリアランス：CL）は、*in vitro* では通例、検討に用いた細胞の総タンパク質量で規格化される。本研究は、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1A2 および 2B1 の遺伝的 variants を対象に、従来の総タンパク質量で規格化した CL と OATPs タンパク質発現量で規格化した CL との差異を検討することを目的とした。具体的には、OATP1A2 variants（野生型（WT）、Ile13Thr、Asn128Tyr、Glu172Asp、Ala187Thr、Thr667Ser）および OATP2B1 variants（WT、Pro15Ser、Val201Met、Asp215Val、Arg312Gln、Ser486Phe）発現 HEK293 細胞の細胞膜画分中の相対的 OATP 発現量を定量的標的プロテオミクス法で測定した。各細胞株への eatrone 3-sulfate の取り込みの濃度依存性を pH 6.3 で評価し、最大取り込み速度をミカエリス定数で除すことで、最大 CL ( $CL_{\text{max}}$ ) を算出した。 $CL_{\text{max}}$  は総タンパク質量または OATPs 発現量で規格化した。その結果、OATP 発現量で規格化した OATP1A2 の  $CL_{\text{max}}$  は、Ala187Thr 以外の変異型で WT の 1.4~2.6 倍と高かった。逆に OATP2B1 では Val201Met 以外の変異型で WT の 0.5~0.01 倍と低かった。これに対して総タンパク質量で規格化した場合、OATP1A2 Glu172Asp の  $CL_{\text{max}}$  は WT の 0.7 倍と、WT より輸送活性が低いとみなされるなど、遺伝子変異の影響が異なって観測された。したがって、輸送担体の活性に対する遺伝的変異の影響を正しく評価するためには、目的タンパク質の発現量を定量する必要があることが明らかとなった。

なお、本研究は、日本大学薬学部および東北大学薬学部との共同研究にて実施した。

## VII Irinotecan 投与がラット小腸および血液脳関門 P-gp 発現量に及ぼす影響

抗がん剤曝露とそれに伴う消化管障害は、小腸の組織損傷によるトランスポーターの発現量変動を引き起こし、消化管における薬物吸収過程に大きな影響を及ぼす。当研究室では過去に irinotecan (CPT-11) を 4 日間反復静脈内投与したラットの腸において、P 糖タンパク質 (P-gp) 発現量が増加することを明らかにした。しかし、CPT-11 投与中および投与後に休薬した際の経日的な発現量変動については検討されていない。また、小腸以外の臓器における P-gp の発現変動についても不明である。本研究では CPT-11 誘発性消化管障害モデルラットにおける小腸 P-gp タンパク質発現量を CPT-11 投与開始前から投与後まで経日的に評価するとともに、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) における P-gp 発現量も評価した。具体的には、SD 系雄性ラットに CPT-11 (60 mg/kg/day) を 4 日間反復静脈内投与することで CPT-11 誘発性消化管障害モデルラットを作製した。CPT-11 投与前、投与中、および休薬 2 日後までの毎日、当該ラットの腸上部、中部、下部における P-gp のタンパク質発現量を Western blotting (WB) 法により定量した。その結果、P-gp 発現量は、小腸のすべての部位において CPT-11 投与による経日的な変化が観察され、特に下部では 2 日目に最大約 6.9 倍

まで発現量が増加した。一方で休薬後は発現量が減少した。よって、臨床上 CPT-11 を数日間曝露すると、P-gp の基質薬物の消化管吸収は投与初期から徐々に低下し、薬効を減弱させる可能性がある。また、当該モデルラットから脳を摘出し、単離した脳毛細血管における P-gp 発現量を WB 法で評価した。その結果、脳毛細血管の P-gp 発現量は、CPT-11 投与により低下傾向を示したものの有意な変動は認められず、P-gp 発現に対する CPT-11 曝露の影響は、臓器により異なる可能性が示唆された。

## VIII Axitinib の消化管吸収に対する排出トランスポーターの寄与と curcumin による影響

Axitinib (AXI) は P 糖タンパク質 (P-gp) の基質であり、breast cancer resistance protein (BCRP) の中等度基質である。これまでに共同研究者らは、ラットに AXI 単回経口投与後の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) はウコン (主成分 curcumin (CUR)) の併用により約 5 倍に増大することを見出した。CUR は P-gp、BCRP および CYP3A4 を阻害するが、CUR 併用による AXI の AUC 増大の機序は不明である。本研究では、AXI の消化管吸収過程に着目し、これに対する P-gp および BCRP の寄与と CUR の影響を定量的に明らかにした。具体的には、ラット反転腸管を作製し、各種阻害剤 (CUR、P-gp 阻害剤 clarithromycin (CAM)、BCRP 阻害剤 ko143) 併用下における反転腸管内への AXI 取り込み量を評価した。その結果、AXI の取り込みクリアランスは CAM により 5.1 倍に有意に増大し、CUR および ko143 によってそれぞれ 2.4、1.9 倍に増大した。よって、AXI は P-gp および BCRP の基質であることが確認され、その AXI 吸収に対する寄与は BCRP よりも P-gp でより大きいことが明らかになった。また、先行研究で報告された AXI の AUC 増大は、主に CUR のこれらトランスポーター阻害による AXI 消化管吸収の増大に起因することが示唆された。

なお、本研究は、近畿大学薬学部との共同研究にて実施した。

## IX アルミニウム定量法および膜透過実験におけるアルミニウム吸着防止法の確立

ニューキノロン系抗菌薬 (NQs) とアルミニウムイオン ( $Al^{3+}$ ) 含有製剤を併用した際の、 $Al$  の吸収変動については報告されていない。当研究室では、ヒト大腸がん由来上皮細胞の単層膜を用いた膜透過実験により、 $Al^{3+}$  の透過性が NQs により亢進する可能性を見出した。しかし、この実験系で使用した細胞培養プレート (Transwell<sup>®</sup>) への  $Al^{3+}$  の吸着が示唆され、亢進の程度を定量的に評価することができなかった。また、 $Al^{3+}$  濃度は、ルモガリオンとの反応により形成させた蛍光キレート of 蛍光強度を、マイクロプレートリーダーを用いて測定することにより定量してきたが、十分な定量下限が得られていなかった。本研究では、従来の定量法の改善、および Transwell<sup>®</sup> への  $Al^{3+}$  吸着防止方法を確立し、NQs 併用による  $Al^{3+}$  透過の亢進を定量的に評価することを目的とした。具体的には、 $Al^{3+}$  定量法の改善において、イオン分析用のカラムを用いた間接吸光度検出法では  $Al^{3+}$  を、シアノプロピル基もしくはフェニル基を有するカラムを用いた HPLC-FL 法では  $Al^{3+}$  とルモガリオンの蛍光キレートを、それぞれ選択的に分離、定量可能か検討したところ、従来の定量方法に代わり HPLC による定量方法を確立し、定量下限値を従来の 1/3 まで下げることができた。また、 $Al^{3+}$  吸着防止法の検討においては、3 価の金属イオン ( $Al^{3+}$ 、 $Ga^{3+}$ 、 $Fe^{3+}$ ) の高濃度溶液やポリ-L-リシン、帯電防止剤、ボンドでコーティングした Transwell<sup>®</sup> を用いて膜透過実験を行い、吸着防止効果を評価した。その結果、ゴム系ボンドの塗布により  $Al^{3+}$  の Transwell<sup>®</sup> への吸着を防止できることを明らかにした。

## X 薬物相互作用臨床試験をもとにした代謝経路寄与率算出の推定精度の評価

全身からの薬物消失に対する特定の肝代謝酵素の寄与率は、*in vitro* 代謝実験の結果から推定されることが多い。一方、臨床的には、選択的かつ強力な阻害剤との薬物相互作用 (DDI) 臨床試験を実施すれば、当該薬物の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の上昇率から特定の代謝酵素の寄与率を算出できると考えられる。しかし、DDI には個人差があるため、DDI 臨床試験に基づく酵素寄与率の予測精度は不明である。本研究では cytochrome P450 (CYP) 3A4 に着目し、DDI 試験に基づく酵素寄与率算出の妥当性を *in silico* DDI 試験により評価した。具体的には、母集団薬物動態シミュレータ (Simcyp™) を用いて、Simcyp™ に built-in されている 5 種の CYP3A4 基質 (zolpidem、sildenafil、omeprazole、triazolam、repaglinide) と 2 種の阻害剤 (ketoconazole、itraconazole) との *in silico* DDI 臨床試験を実施し、阻害剤非存在下の AUC と阻害剤存在下の AUC より CYP3A4 の寄与率 ( $CR_{est}$ ) を推算した。これと、Simcyp™ 上で設定された各薬物における CYP3A4 の寄与率 ( $CR_{def}$ ) を比較した。その結果、*in silico* DDI 試験を実施したすべての基質と阻害剤の組み合わせについて、 $CR_{est}$  と  $CR_{def}$  の差はほとんどの被験者で 10% 未満であり、DDI 試験に基づく AUC 上昇率から良好に CYP3A4 の寄与率を予測することができた。しかし、臨床用量では阻害剤の阻害強度が不十分である場合や、CYP3A を介した初回通過効果の寄与がある場合には、それぞれ過小評価や過大評価につながり、予測精度が低下すると考えられた。

## XI インターネットオークションにおける COVID-19 に関する違法出品の実態調査

本邦では、インターネットオークションにおいて国内承認医薬品や無承認無許可医薬品を譲渡することは違法であるが、実際は多数の医薬品が取引されている。本研究ではインターネットオークションに COVID-19 に関連するキーワードとともに出品された商品のうち、違法商品に該当する商品の取引実態を調査した。具体的には、インターネットオークションサイトである「ヤフオク!」を対象に、2020 年 2~5 月の間にオークションが終了した商品のうち、「食品、飲料」および「ビューティー、ヘルスケア」カテゴリーにおいて、COVID-19 に関連のあるキーワードを用いて遡及的に検索調査した。「COVID-19 に効く」またはそれに似た文章・表現を標榜している商品を「違法商品」、「COVID-19 予防・対策」等、COVID-19 に有効であると直接的には標榜されていない商品を「グレー商品」に分類した。その結果、キーワード検索により抽出された商品のうち、違法商品は約 10%、グレー商品は約 50% を占めており、出品物の効能標榜に対する違法性の認識が低いことが示唆された。また「コロナウイルスに効く」と研究機関等から報告され話題になった商品の違法取引が相次いでいた。以上より、COVID-19 に対して医薬品的な効能効果を標榜している商品の取引実態を無視することはできず、オークション主催者ならびに一般消費者に対して、インターネットオークションにおいて無承認無許可医薬品を取り扱うことの違法性をより一層啓蒙する必要がある。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

本年度は薬学科における実務実習事前学習において、講義および実習を行った。実習においては、COVID-19 感染拡大下にあって、十分な感染対策をとりつつ実施した。特に来局患者および入院患者への服薬指導に関しては、ビデオ面接なども活用して、制約のある中で可能な限りコミュニケーション能力の養成を行った。服薬指導における各練習では、一般市民から養成した模擬患者にも遠隔で実習

に協力してもらうことで、対面とは異なる環境での服薬指導を提供できた。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。

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、2020 年 9 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。

講座配属学生に対する教育としては、遠隔ではありながらも、学生の研究進捗状況を 2 週に 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。ここでは、研究活動の魅力についても伝えるよう十分に留意した。その結果、学生 11 名が学士、2 名が修士、2 名が博士の学位を修得することができた。そのうち、薬科学科配属学生 2 名が本学大学院修士課程に、薬学科配属および修士課程配属学生各 1 名が同博士課程に合格し、進学することになった。これらは、卒業研究の指導として十分な成果であると考えている。

また週 1 回開催される講座セミナーも遠隔で実施した。ここでは、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。本年度は、うつ病治療薬トリンテリックス<sup>®</sup>錠、痛風・高尿酸血症治療薬ユリス<sup>®</sup>錠などを取り上げた。

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

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

## II. 研究について

研究論文として、英文論文 7 報を発表することができた。この成果は、研究活動として評価できるものと考えられる。

研究費に関しては、秋好が新たに一般用医薬品セルフメディケーション振興財団助成金、今岡が科学研究費 若手研究を獲得でき、これまでの研究活動の成果が評価されたと考えられる。

## 改善計画

学部教育に関しては、COVID-19 感染拡大の中、教育効果を最大化するための方法を引き続き検討、実証するとともに、学生からのフィードバックを取り入れていく。

配属学生の卒論指導については、学会発表を一つの目標と位置づけ、各学会における継続的な受賞を目指すとともに、大学院生については国際学会への発表も積極的に推進する。特に、本年度は COVID-19 感染拡大に伴い、当講座が主体となった学会発表ができなかった。このため、次年度は教育

研究活動を正常化させ、5 件以上の学会発表を目指す。同時に、研究の面白さややりがいなどの面でも指導し、配属学生よりコンスタントに大学院に進学してもらうことを目指す。一方で、大学院生の人数も増えてきたことから、学部学生の指導などにも積極的に参画して指導力を磨くよう、指導体制を整備する。

また原著論文の発表数については、昨年度目標としていた「採択 5 件以上」を実現することができた（うち 2020 年内の出版は 3 件）が、引き続き、年間 5 件以上の原著論文の採択、出版を目指す。その他の出版啓蒙活動として、現在大谷らが執筆をすすめている「マンガでわかる薬物動態学」につき、来年度の上梓を目指す。さらに、各種研究費についても積極的に応募し、採択を目指す。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Ohtani H, Nakamura K, Imaoka A, Akiyoshi T. Novel method to estimate the appropriate dosing interval of activated charcoal to avoid interaction with other drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 76(11):1529-1536 (2020)
2. Semba Y, Akiyoshi T, Hibino H, Imaoka A, Ohtani H. Profile of the inhibitory effects of gefitinib on CYP2D6 variants *in vitro*. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 58(10):539-542 (2020)
3. Morita T, Akiyoshi T, Sato R, Uekusa Y, Katayama K, Yajima K, Imaoka A, Sugimoto Y, Kiuchi F, Ohtani H. Citrus fruit-derived flavanone glycoside narirutin is a novel potent inhibitor of organic anion-transporting polypeptides. *J Agric Food Chem*. 68:14182-14191 (2020)
4. Koinuma K, Tsuchitani T, Imaoka A, Akiyoshi T, Ohtani H. Relative contributions of metabolic enzymes to systemic elimination can be estimated from clinical DDI studies: Validation using an *in silico* approach. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 59(3):231-238 (2021)
5. Hibino H, Makino Y, Sakiyama N, Makihara-Ando R, Hashimoto H, Akiyoshi T, Imaoka A, Fujiwara Y, Ohe Y, Yamaguchi M, Ohtani H. Exacerbation of atrioventricular block associated with concomitant use of amlodipine and aprepitant in a lung cancer patient: A case report. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 59(4):328-332 (2021)
6. Yamaguchi Y, Akiyoshi T, Kawamura G, Imaoka A, Miyazaki M, Guengerich FP, Nakamura K, Yamamoto K, Ohtani H. Comparison of the inhibitory effects of azole antifungals on cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metab Pharmacokinet*. *in press*. (2021)
7. Ohtani H, Iwata R, Imaoka A, Akiyoshi T. Estimation of absolute oral bioavailability without performing an intravenous clinical study. *Drug Metab Pharmacokinet*. *in press*. (2021)

### 国内学会招待講演

1. 大谷壽一. 英語プレゼン・英語論文との終わりなき格闘～不得手克服への歩み～. 第 30 回 日本医療薬学会年会, シンポジウム 5 「がん化学療法における臨床的課題を解決する次世代リーダーの育成」, シンポジスト, Web (2020/9)

### 国内学会発表

1. 井上賀絵, 石川さと子, 市川大樹, 今岡鮎子, 岩田紘樹、河添仁、木村真規, 小林典子, 中村智

徳, 横田恵理子, 漆原尚巳. 薬学部における倫理観・コミュニケーション能力醸成の到達度を測るための学年横断的ルーブリック評価表の作成とその評価. 第 5 回日本薬学教育学会大会, Web (2020/9)

# 医薬品情報学講座

教授：堀 里子  
准教授：橋口 正行  
助教：木崎 速人

## 担当授業概要

\*新型コロナウイルスの感染拡大防止のためオンデマンド配信により講義を行った。

### 学部3年

#### 医薬品情報学1 [秋学期 (1単位・必修)] (堀・科目責任者)

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オンデマンド配信\*による講義を行った。

#### 医薬品情報学2 [秋学期 (1単位・必修)] (橋口・科目責任者)

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、医薬品の有効性・安全性情報の創製のための臨床研究の種類・解析方法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を身につけるためにオンデマンド配信\*による講義を行った。

#### 社会保障制度と医療 [秋学期 (1単位・必修)] (堀・科目責任者, 橋口・分担)

社会保障制度のもとで提供される医療と福祉、医薬品と医療の経済性に関する基本的知識を身につけるためにオンデマンド配信\*による講義を行った。

#### 実務実習事前学習(実習) [秋学期 (8単位・必修)] (堀, 橋口, 木崎・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、態度を修得するための実習を行った。おもに医薬品情報に関する実習を担当した。新型コロナウイルスの影響を勘案してフルオンラインでの実習とした。

### 学部4年

#### 薬事関係法規2 [春学期 (1単位・必修)] (堀・科目責任者)

調剤、医薬品等の供給、その他薬事衛生に係る任務を薬剤師として適正に遂行するために必要な法規に関する基本的知識を身につけるためにオンデマンド配信\*による講義を行った。医薬品医療機器等法(医薬品等の取扱い)の一部、及び毒物及び劇物取締法を担当した。

#### 薬剤経済学 [春学期 (0.5単位・選択)] (橋口・科目責任者)

薬剤師に必要な医療技術の評価、すなわち、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オンデマンド配信\*による講義を行った。

## EBMの実践 [春学期 (0.5 単位・選択)] (堀・科目責任者, 木崎・分担)

臨床現場における薬物治療を想定したシナリオに基づいた演習を行うことで、医薬品の比較・評価、EBMの基本概念と実践に関する知識や技能を習得するための講義ならびに演習を行った。新型コロナウイルスの影響を考慮し、オンデマンド配信とリアルタイム配信を併用し、オンラインにおいてもワークに取り組めるように工夫した。

## 大学院

### 医薬品開発規制学特論 [1 単位] (堀・分担)

製薬企業や行政において、医薬品の臨床開発における研究の企画・立案、新薬の審査における指導的役割を担える能力を養成するために必要な知識・技能を身につけることを目的とした本授業において、医薬品リスク管理のための情報学に関する講義を担当した。

### 薬剤疫学・データサイエンス特論 [1 単位] (堀・分担)

薬剤疫学・医療ビッグデータを利用した研究の活用事例を学び、今後のデータ分析に必要となる機械学習の理論を学び、実践することを目的とした本授業において、テキスト分析に関する講義を担当した。

## 研究概要

医薬品情報学講座では、医薬品適正使用と育薬の推進を目標として、臨床現場における諸課題(医薬品の有効性・安全性情報、インシデント・アクシデント事例、ニーズ等＝市販後情報)を効率的に見つけ出す仕組みを新たに作り、そこから見つけ出した課題を種々のアプローチで解決し、最終的には新規の医薬品情報やシステムの実装といった形で臨床現場に還元したり、医薬品の改良・進化の提案につなげていくことを目指している。以下に、2020年度に取り組んだ主な研究とその成果を示す。

### 非イオン性ヨード造影剤の副作用発現回避のための予防薬投与の有用性評価

非イオン性ヨード造影剤投与後の副作用発現は臨床上問題視されており、予防策としてステロイドや抗ヒスタミン薬などの前投薬が行われるが、それらの有用性は明らかではない。本研究では非イオン性ヨード造影剤投与における前投薬の使用実態を調査し、その有用性を評価した。2014年4月～2019年12月までに神奈川県警友会けいゆう病院にて非イオン性ヨード造影剤投与患者の臨床データ 46,269 件を後ろ向きに解析した。また、造影剤ヨード含有量、体重、臨床検査値 (ALT、CRE、Hb、Plt、WBC、eGFR)、アレルギー歴 (造影剤、食物、薬剤)、病歴 (アトピー性皮膚炎、喘息、糖尿病、脂質異常症) の患者背景を用いて逆確率重み付け法 (IPWE) を行い、前投薬あり群と前投薬なし群で副作用発症率を比較した。非イオン性ヨード造影剤の副作用発症率は全症例の 0.68% (315 件)、前投薬使用率は全症例の 0.57% (266 件) であった。傾向スコアを用いて平均処置効果 (ATE) の重み付け係数を計算し、前投薬有用性の推定を行った結果、前投薬あり群のオッズ比は 0.17 ( $P=0.079$ , 95% 信頼区間: 0.023-1.225) であった。また、傾向スコアの c 統計量は 0.75 であった。非イオン性ヨード造影剤投与時における前投薬の使用実態を調査した結果、外来患者より入院患者で前投薬が行われていることが分かった。前投薬あり群と前投薬なし群の患者背景因子の調整に、欠損率 40% 以下及び臨床上意味のある因子を傾向スコア計算に用いた結果、c 統計量は 0.75 であったことから、両群間の判別

能力は十分にあると考える。副作用発症率には前投薬あり群と前投薬なし群で統計学的有意差は見られなかったが、前投薬あり群で副作用発症率が低くなる傾向があり、前投薬は有用である可能性が示された。(けいゆう病院との共同研究、日本薬学会第 141 年会にて口頭発表)

#### 副作用発現に関連する患者背景因子検出法としての潜在クラス分析の有用性に関する研究

有害事象自発報告データベースは臨床試験において発見できなかったまれな副作用症例の収集が可能であり、現在、製造販売後での医薬品安全監視において未知の副作用シグナルの検出に利用されている。しかしながら、自発報告データベース掲載の患者背景因子と副作用発現との関連性は検討されていない。本研究では本邦の自発報告データベース JADER を用いて、抗インフルエンザ薬のノイラミニダーゼ阻害薬が被疑薬として報告された副作用症例を対象に、潜在クラス分析を用いて副作用発現に影響を及ぼす患者背景因子の抽出が可能であるか否かを検討した。JADER(2020 年 6 月版)を利用し、ノイラミニダーゼ阻害薬が被疑薬として報告されている症例 2,372 件に対して潜在クラス分析を実施し、患者背景因子(原疾患および生活習慣)の特徴によりクラスを分類した。クラス数は BIC により決定した。クラスごとの副作用報告件数を集計し、各クラスの副作用発現の特徴は特化係数を用いて比較した。患者背景因子によるノイラミニダーゼ阻害薬使用における副作用発現症例は 3 クラス(「精神神経系以外の有害事象発症群」,「異常行動発症群」,「異常行動以外の精神神経系有害事象発症群」)に分類され、各クラスで副作用の発現傾向は異なっていた。これらの結果は先行研究や添付文書記載の情報と一致しており、潜在クラス分析の有用性が示された。また、同じデータを用いて調整 ROR を算出した結果、精神神経系の有害事象ではシグナルが検出されたが、それ以外の有害事象ではシグナルが検出されなかった。シグナルが検出された有害事象についてロジスティック回帰により発症傾向を検討したところ、潜在クラス分析で確認された傾向と同様の結果であった。本研究における潜在クラス分析の方法論は他の医薬品にも応用可能であり、JADER を用いた医薬品安全性監視の新たな指標となることが期待される。(第 23 回日本医薬品情報学会総会・学術大会にて口頭発表)

#### メタ解析を用いた統合失調症維持期における第二世代抗精神病薬の減量投与の有用性の検討

統合失調症は、服薬中断により 2 年以内に 80%以上が再発し、また再発の繰り返しにより治療抵抗性になることが知られている。そのため、再発防止が非常に重要である。再発防止には服薬の継続が重要であるが、維持期における副作用発現リスクは用量に関連していることが多い。本研究ではメタ解析を用いて統合失調症維持期における第二世代抗精神病薬(SGA)の減量投与の有用性を検討した。PubMed 等の文献検索データベースを用いて、検索語に“schizophrenia”, “maintenance”, “relapse”などを用い、研究デザインを RCT に限定し、文献検索を行った。検索の結果得られた 101 件の論文から、SGA の標準用量群に対して低用量群との比較 4 試験を解析に使用した。メタ解析の結果、標準用量群は低用量群より再発リスクは有意に低く、治療失敗リスク、入院リスク、副作用による脱落リスクに関しては標準用量群と低用量群の間に有意差は認められなかった。本研究では SGA 低用量治療は再発リスクに関して標準用量による治療に劣ることが示された。また、副作用発現についても低用量治療により抑えることが可能であるという結果は示されなかった。したがって、SGA の治療効果を維持するには低用量では不十分であり、標準用量による治療が推奨されると考えられる。(日本薬学会第 141 年会にて口頭発表)

#### 支払い意思額と一人あたりの GDP を元にした増分費用対効果閾値の範囲の探索

医療政策における意思決定には医療に費やされる費用と得られる効果の比を示す費用対効果の評価が重

要となる。その際、基準として用いられる閾値の決定には、社会における1単位の質調整生存年(QALY)を獲得するための最大支払い意思額(WTP)と国民一人当たりの GDP による国の生活水準等を勘案する必要がある。しかしながら、これらの関連性を検討した報告は少ない。本研究では、1QALY あたりの支払い意思額(WTP/QALY)と一人当たりの GDP や健康調整寿命(HALE)との関連性を調査し、WTP を元にした新たな費用対効果閾値の範囲を調査した。MEDLINE, Web of Science のデータベースを用いて、WTP/QALY 関連文献を調査し、1.WTP/QALY を調査している、2.一般集団に対する調査である、3.英語で書かれている文献を採択した。収集した文献から国ごとの WTP/QALY の平均値を求め、WTP/QALY と一人あたりの GDP または HALE との回帰分析を行った。検索の結果、19 件の文献(16 カ国の値)を得た。WTP/QALY の平均値と一人あたりの GDP との比較では、ほとんどの国の WTP/QALY の値は一人あたりの GDP の 0.5-2 倍の範囲内にあり、WTP/QALY の中央値と一人あたりの GDP の比較では、0.5 倍以下の範囲に収まっていた。WTP/QALY と HALE との比較では、大きく外れていた台湾を除外した場合に統計学的に有意な正の相関( $r=0.645$   $p=0.009$ )が認められた。本研究より、閾値設定の範囲として、WHO が示している一人あたりの GDP の 1-3 倍より低い、新たな範囲(一人あたりの GDP の 1/2 - 2 倍)が示唆された。この範囲を日本に適応した場合、約 200 万円-800 万円の範囲となることを明らかとした。(日本薬学会第 141 年会にて口頭発表)

#### 調剤時の薬剤取違えに影響する要因の検討

薬剤取違えは死亡事故に繋がり得る大きな問題である。薬剤取違えの原因としては、薬名類似や薬効類似が考えられるが、これらが実際の薬剤取違いにどの程度寄与するかについては十分に検討されてこなかった。本研究では、リアルワールドデータを用いて薬名類似や薬効類似が薬剤取違いに与える影響について定量的に明らかにすることを目的とした。けいゆう病院薬剤部において集積された調剤室における薬剤取違えインシデント事例(641 件)を対象として、取違えが起きた薬剤間の薬名類似度を薬名類似度指標 m2-vwhfrag(玉木ら、2012)を用いて算出し、取り違えの生じやすさを判定する閾値を境に、類似(Similar)、非類似(non-Similar)に分類した。薬効類似度は薬効分類番号に基づいて薬効が同等(Same)、近い(Close)、遠い(Far)に分類した。さらに、院内採用薬リストからすべての起こりうる組み合わせを内服薬・外用薬ごとに作成し、全ペアの薬名類似度と薬効類似度を求め、上記と同様に分類した。各分類での取り違えの発生割合を、取り違え件数/採用薬ペア件数として評価した。取り違えの発生割合は、Same かつ Similar で最も高く 0.38、Far かつ non-Similar で最も低く 0.00022 であった。いずれの薬効類似度分類においても non-similar 群に比べ、similar 群の方が有意に取違えの発生割合が高く、いずれの薬名類似度分類においても Far、Close、Same の順に取違えが起こった発生割合が高くなり、その割合は Same で顕著に高かった。本研究により、調剤室内において、処方された薬剤と薬名や薬効の類似性を有する薬剤の存在は相乗的に取違えの発生に影響を及ぼすことが定量的に示された。(けいゆう病院との共同研究、日本薬学会第 141 年会にて口頭発表)

#### 薬剤師によるオンライン相談の実態調査

一般用医薬品へのアクセスが容易になる中で、薬剤師によるオンラインでの相談応需は、時間や場所に依存せずに消費者の医薬品適正使用をサポートできる可能性がある。本研究では、消費者から薬剤師へのオンライン相談記録を解析し、相談内容の特徴を明らかにすることを目的とした。オンライン薬局ミナカラの遠隔健康医療相談サービス(チャット形式)を通じて収集された消費者から薬剤師への相談記録 572 件を解析するとともに、本サービス利用者を対象として薬剤師によるオンライン相談に対する意識をたずねるウェブアンケートを実施した。相談者は 20-30 代が多いものの中高年齢層まで広く分布しており、女性が 65%超であった。症状別

では、皮膚(16%)や生理・デリケートな部分(12%)の症状のほか、痛み(10%)や睡眠(9%)、消化器(5%)に関連した症状の相談など多岐にわたっていた。相談内容としては、症状に合う薬(32%)や相互作用(医療用、一般用医薬品、サプリメント等)の有無(21%)についての相談が多かった。このほか、症状への対処法(8%)や医薬品の使い方(7%)、使用の可否(3%)といった相談が見られ、自宅で消費者が抱いた疑問に対応していることが示された。相談を受けた薬剤師は、一般的な受診勧奨(22%)のほか、不適正使用を未然に防止する助言(8%)を行っていた。本サービス利用者からは、オンライン相談のメリットとして「周りの目が気にならない」「時間・場所を選ばない」「文字に残るので後から読み返せる」等の意見が挙げられた。本調査から、薬剤師によるオンライン相談応需は、薬剤師による消費者への情報提供の機会を増やし、消費者が適切な情報をもとに判断する一助となることが示唆された。(株式会社ミナカラとの共同研究、日本薬学会第141年会にて口頭発表)

### 臨床研究コーディネーター(CRC)による被験者ケアにおける課題の抽出

臨床研究コーディネーター(CRC)は治験での患者ケア(被験者ケア)において中心的な役割を果たしている。CRCが被験者との関わりの中で捉えている課題は、被験者ケア向上において重要な知見をもたらすと考えられるが、これまでにCRC自身の語りに基づき、被験者ケアにおける課題を探索した取り組みは見られなかった。そこで本研究では、フォーカスグループインタビュー(FGI)を用いてCRCが被験者ケアについて抱える課題を抽出することを目的とした。病院で患者を対象とした治験業務経験のあるCRCを対象としてFGIを実施した(4名×4班)。FGIでは、インフォームド・コンセントのプロセス等での「被験者ケアにおける課題」を半構造化面接法により聴取した。得られた音声データを逐語録化し、KJ法を参考にしてコーディング、カテゴリ化を行うことで被験者ケアにおける課題を抽出した。対象者の年代は20代1名、30代4名、40代6名、50代4名、60代1名、職種は看護師6名、薬剤師7名、臨床検査技師2名、薬剤師兼臨床検査技師1名であった。分析の結果、CRCは、被験者の「治験への期待感が大きい」ことや「治験に対する思い込み」があること、様々な要因により「治験への参加判断が不十分」であることを課題だと考えていた。また、被験者が抱く「治験終了後のサポートに対する不安」への対応に苦慮しているCRCもいた。CRC自身は、膨大で用語が難解な説明文書に対して「被験者への説明の難しさ」や「被験者への説明に不安」を感じていた。救急用薬や小児用薬の治験などの「特殊なICへの対応が難しい」とする者もいた。治験中の被験者ケアに対しては「被験者に生じるリスクやデメリットへの対応が難しい」「被験者との関わり方が難しい」「追跡調査への対応が難しい」といった意見が挙げられた。「知識や技術が足りない」ことを課題として捉えている者もいた。他にも、被験者ケアに影響を与える課題として、「医師とCRCとの役割分担における課題」や「CRCの働く環境」「CRCの職種による違いで被験者ケアの仕方が異なったり、距離感が異なる」ことが課題として抽出された。(第20回CRCのあり方会議にてポスター発表)

## 自己点検・評価

### 1. 教育について

本年度は、「医薬品情報学1」、「医薬品情報学2」の科目において、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・加工に関する基本的知識、ならびに、臨床研究の種類・解析方法などに関する基本的知識に関する講義を行った。また、「実務実習事前学習(実習)」の「医薬品情報」では、こ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の実習を実施した。本年度は新型コロナウイルスの影響によりフルオンライン

での実習実施が余儀なくされたが、オンライン会議ツール zoom を使いながらリアルタイムの実習を実施した。実習実施後のアンケート調査では、昨年度の実習（すべて対面で実施）に比べて学生の実習に対する評価は少し低かったものの、フルオンラインでの実習が対面での実習と大きく変わらない学習効果が得られるとの評価を得ている。また、4年時春学期後期開催科目「EBMの実践」についても、オンデマンド配信とリアルタイム配信を併用して、オンラインでグループワークを行うことにより、学生の理解度を高めるように工夫した。

2020年度は新型コロナウイルスの影響により、配属学生の登校が大きく制限された。配属学生に対する教育を円滑に実施するため、ビジネス用メッセージングアプリ slack を研究室内の連絡や研究に関するコミュニケーションツールとして本格的に導入した。以前に比べて、学生同士・学生と教員間のコミュニケーションが円滑化したとの評価を得ている。在宅での研究活動が多くを占めたが、在宅での活動時にも研究室とのつながりを維持できるように工夫した。

在宅においても研究活動を円滑に進められるようにするため、学生の研究進捗状況を週1回のグループミーティングによって把握し、指導を行った。学校に全く登校できなかった4月～6月は、通常週1回開催される講座セミナーを週2回開催とし、つながりの機会を多く持てるようにした。

講座セミナーでは、研究進捗の報告を講座学生全員に対して実施した。本講座では、研究進捗報告におけるメルクマールを作成し、学生が目指すべき研究者像を提示するとともに、自身の研究の新規性と意義に関して十分にプレゼンテーションできるように指導した。これらの研究進捗の報告に加えて、学術英語論文の読解力を養うための論文紹介ゼミを週1回開催した。本ゼミでは自身に関連する研究分野の最新の英文学術誌を取り上げて読解することで、自身の研究分野の領域に関する理解を深めるとともに、読解した内容を知識が乏しい聴衆にわかりやすくプレゼンテーションすることを目的とした。発表にあたり、研究論文の新規性と意義について熟考するとともに、それらをわかりやすく提示可能な資料を作成するよう指導した。本ゼミの準備・実施を通じて、自身の研究内容についての理解を深めるとともに、研究者にとって重要な、内容を俯瞰的に見直してわかりやすく再構成する能力を磨くことができたと考えられる。

## II. 研究について

本年度の講座構成員は教員3名のほか、修士2年生1名、修士1年生2名、学部6年生9名、学部5年生10名、学部4年生11名、学部3年生2名、共同研究員2名であった。次年度博士課程進学を予定する学生も2名おり、研究を加速していく上で非常に良い環境が構築されつつあると考えられる。

本年度は、地域医療における医薬品適正使用・医療安全を推進するためのシステム構築を目指して、薬局やIT企業などと4件の共同研究契約を締結して研究を行った。これらにより、地域薬局を核として地域医療をフィールドとした情報学研究・実践を推進していくための基盤を構築することができたと考えている。また、本学医学部精神神経科、癌研有明病院薬剤部、けいゆう病院薬剤部、奈良先端科学技術大学院大学との共同研究も継続しており、その研究成果を学会発表したほか、論文執筆・投稿も進めている。来年度も引き続き、これらの研究を着実に発展させていきたい。

## III. 改善計画

学部学生の教育に関しては、オンラインの活用を含めた適切な演習・実習の形を検討していく予定である。特に、学部3年生を対象とした「実務実習事前学習（実習）」は、実務実習直前に全員が受講

する実習であるため、その重要性は大きいと捉えている。授業内で実施した学生からのフィードバックをもとに実習内容について再考し、学生の学びの最大化を可能とする実習の構築を模索する。また、配属学生の指導については、日々のディスカッション・論文紹介ゼミ・研究進捗報告を通して学生の成長を促し、より高いレベルでの研究遂行が実施できるように努力する。教員自身が研究に真摯に取り組む姿勢を見せることで学生にとってのロールモデルとなり、研究の面白さややりがいなどについても指導する。配属学生に対する指導を通じて、市販後情報を扱う領域で活躍する人材の輩出を目指すとともに、配属学生からコンスタントに大学院に進学してもらうことを目指す。

本年度は講座の研究体制が刷新されて3年目となり、研究成果の学会発表を通じて積極的な発信を行えるようになった。来年度は、研究成果の学術論文化を通じてより積極的に情報発信を行っていきたい。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Yokogawa N, Ohno-Tanaka A, Hashiguchi M, Shimizu M, Ozawa H, Ueno S, Shinoda K, Browning DJ. Early onset hydroxychloroquine retinopathy and a possible relationship with blood level: comment on the article Petri et al. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:358-359.
2. Kido K, Shimizu M, Shiga T, Hashiguchi M. Meta-Analysis Comparing Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Morbidly Obese Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2020;126:23-28.
3. Kabeya K, Satoh H, Hori S, Miura Y, Sawada Y. Characteristics of "Hard-to-Use" Press-Through-Package Sheets: An Analysis of Information Collected by Marketing Specialists of a Japanese Medical Wholesaler. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:1267-1274.
4. Kabeya K, Satoh H, Hori S, Miura Y, Sawada Y. Threshold Size of Medical Tablets and Capsules: Based on Information Collected by Japanese Medical Wholesaler. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:1251-1258.

### 原著論文（邦文）

1. 森玲奈, 孫大輔, 渡辺雄貴, 北村智, 堀里子, 高齢者のヘルスリテラシー向上を目指す情報検索ワークショップ. *日本教育工学会論文誌*, 44(Suppl.):69-72, 2020.
2. 児島恵美子, 柳奈津代, 佐藤宏樹, 堀里子, 澤田康文, 現場薬剤師の薬剤師国家試験実務関連問題に対する意識と評価. *医薬品情報学*, 22(4): 185-192, 2020.
3. 木崎速人, 白石朗, 鳥居雄治, 石井貴之, 馬来秀行, 三木晶子, 佐藤宏樹, 山本大輔, 小西 ゆかり, 舟橋健一, 臼井順信, 堀里子, 澤田康文. ワークショップを用いた、介護施設における介護スタッフ・看護師・薬剤師の連携に関する問題点の抽出とその対応策の検討 介護施設入居者の適正な服薬を目指した取り組み. *医薬品情報学*, 22(1): 44-52, 2020.

### 著書

1. 堀里子. 医療現場における医薬品情報の加工と提供. *医薬品情報学 第5版*. 望月眞弓, 武立啓子, 堀里子編. 山崎幹夫 監. 東京大学出版会, pp96-109 (2021.3).

## 国内学会発表

1. 箱田早和子, 橋口正行, 堀里子. メタ解析を用いた統合失調症維持期における第二世代抗精神病薬の減量投与の有用性の検討. 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021.3.28 (口頭発表・オンライン)
2. 茶谷良一, 上村忠聖, 鈴木信也, 小松原江里子, 林誠一, 橋口正行, 木崎速人, 堀里子. 非イオン性ヨード造影剤の副作用発現回避のための予防薬投与の有用性評価. 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021.3.28 (口頭発表・オンライン)
3. 飯野温, 橋口正行, 堀里子. 支払い意思額と一人あたりの GDP を元にした増分費用効果閾値の範囲の探索. 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021.3.28 (口頭発表・オンライン)
4. 前迫大典, 小川亮, 児玉亮二, 須永賢太, 喜納信也, 木崎速人, 堀里子. 薬剤師によるオンライン相談の実態調査. 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021.3.28 (口頭発表・オンライン)
5. 明貝怜美, 澤井夏海, 須藤洋行, 佐藤宏樹, 藤田行代志, 三島八重子, 木崎速人, 堀里子, 澤田康文. 保険薬局におけるがん薬物療法に関連した疑義照会事例の解析. 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021.3.28 (口頭発表・オンライン)
6. 池上慶祐, 橋口正行, 木崎速人, 堀里子. 大規模データベースを用いたデノスマブ投与による重篤な低 Ca 血症発生状況に及ぼす患者背景の検討. 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021.3.27 (口頭発表・オンライン)
7. 佐川晴香, 上村忠聖, 鈴木信也, 林誠一, 吉川康大, 木崎速人, 堀里子. 調剤時の薬剤取違いに及ぼす薬名類似と薬効類似の影響. 日本薬学会第 141 年会, 広島, 2021.3.27 (口頭発表・オンライン)
8. 清水美貴子, 水谷栄祐, 松尾美奈子, 橋口正行. メトトレキサートをを用いた関節リウマチ療法におけるインフリキシマブおよびバイオシミラー併用投与の有用性の比較. 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡, 2020.12.3 (ポスター発表)
9. 角田望, 木崎速人, 大島央子, 石崎雅人, 野呂幾久子, 飯岡緒美, 中野重行, 堀里子. フォーカスグループインタビューを用いた臨床研究コーディネーターによる被験者ケアにおける課題の抽出. 第 20 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2020, 2020 年 11 月 (ポスター発表・オンライン)
10. 池田百合香, 佐藤宏樹, 柳奈津代, 益子幸太郎, 木崎速人, 山本大輔, 馬来秀行, 小西ゆかり, 雨宮潤美, 堀里子, 澤田康文. サービス付き高齢者向け住宅 1 施設における服薬介助に伴うインシデントおよびその要因の分析. 第 30 回医療薬学会年会, 名古屋, 2020 年 10 月 (口頭発表・オンライン)
11. 宗方伸樹, 木崎速人, 益子幸太郎, 山本大輔, 馬来秀行, 小西ゆかり, 佐藤宏樹, 澤田康文, 堀里子. 入居者背景が介護施設における服薬に関するインシデント発生に及ぼす影響の解析. 第 30 回医療薬学会年会, 2020 年 10 月 (口頭発表・オンライン)
12. 森玲奈, 孫大輔, 渡辺雄貴, 北村智, 堀里子. 高齢者の主体的健康情報探索を促すワークショップの開発. 日本老年社会科学会第 62 回大会, 札幌, 2020.6.6-7 (誌上発表)

## 国内学会シンポジウム・ワークショップ

1. 堀里子. シンポジウム 1 地域包括ケアシステムの中で薬剤師・薬局が担うべき機能とは: 地域包括ケアシステムの中で薬剤師・薬局が担う役割, 第 13 回日本在宅薬学会学術大会 (配信期間: 2020

年9月13日～27日), 長崎.

- 堀里子. ワークショップ 7 患者との対等な対話を通して臨床スキル向上を図る ~実践的取り組みの体験を通して~: 事例紹介~ペイシェントサロン協会の活動について~, 第5回日本薬学教育学会大会 (ウェブ開催), 2020.9.13

### その他の講演

- 堀里子. 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に関する薬学部教育. AMED 委託研究医薬品等規制調和・評価研究事業眞野研究班 2020 年度第二回 WEB 講演会, 2021 年 2 月
- 堀里子. 審査報告書・RMP の読み解き方, 活かし方. 令和 2 年度 千葉県女性薬剤師会スクリーニング講座 in 千葉, 千葉県女性薬剤師会, 2020.11.22
- 堀里子. 徹底理解! 薬剤師が利活用できる医薬品の情報源と基本情報. e-learning, 一般社団法人薬局共創未来人財育成機構, 2021 年 2 月

### 総説, 解説/雑誌記事等

- 木崎速人, 石井恵, 佐藤宏樹, 三木晶子著. 堀里子, 澤田康文監. 新薬まるわかり  $\alpha_2$  作動薬・ $\beta$  遮断薬配合薬 アイベータ配合点眼液. **日経ドラッグインフォメーション【プレミアム版】**, 日経 BP 社, (281) PE22 - PE24, 2021 年 3 月
- 木崎速人, 石井恵, 佐藤宏樹, 三木晶子著. 堀里子, 澤田康文監. 新薬まるわかり セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬 トリンテリックス 10mg, 20mg. **日経ドラッグインフォメーション【プレミアム版】** 日経 BP 社, (279) PE22 - PE24, 2021 年 1 月
- 堀里子. ICT を活用した薬学的ケアおよび薬剤師-患者間コミュニケーションのあり方. 特集 (はじまる! オンライン服薬指導 非対面ならではのポイントとは?), **調剤と情報**, じほう, 2020 年 11 月
- 木崎速人, 勝田直子, 佐藤宏樹, 三木晶子著. 堀里子, 澤田康文監. 新薬まるわかり 選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 ミネプロ錠 1.25mg, 2.5mg, 5mg. **日経ドラッグインフォメーション【プレミアム版】**, 日経 BP 社, (277) PE16 - PE18, 2020 年 11 月
- 木崎速人, 小林彩乃, 佐藤宏樹, 三木晶子著. 堀里子, 澤田康文監. 新薬まるわかり GnRH アンタゴニスト レルミナ錠 40mg. **日経ドラッグインフォメーション【プレミアム版】**, 日経 BP 社, (275) PE22 - PE24, 2020 年 9 月
- 木崎速人, 加藤木俊廣, 佐藤宏樹, 三木晶子著. 堀里子, 澤田康文監. 新薬まるわかり アルコール依存症 飲酒量低減薬 セリンクロ錠 10mg. **日経ドラッグインフォメーション【プレミアム版】**, 日経 BP 社, (273) PE018 - PE020, 2020 年 7 月
- 堀里子. 総論 口腔・咽頭内で使用できる外用薬. 特集 鼻とのどの局所治療, **JOHNS**, 36(6): 672-676, 2020 年 6 月
- 木崎速人, 久保田緑, 佐藤宏樹, 三木晶子著. 堀里子, 澤田康文監. 新薬まるわかり 過活動膀胱治療薬 (選択的  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬) ベオーバ錠 50mg. **日経ドラッグインフォメーション【プレミアム版】**, 日経 BP 社, (270) PE022 - PE024, 2020 年 4 月
- 堀里子. 柑橘類の摂取と薬剤服用の問題点は? **週刊日本医事新報**. No.5007, p.53 (2020.4.11).



# 薬効解析学講座

教授：松元 一明

専任講師：田口 和明

助教：榎木 裕紀

## 担当授業概要

### 学部3年

**実務実習事前学習1** [秋学期前半 (2単位：必修)] (田口・科目責任者、松元・分担)

医療の担い手として求められる活動を適切な態度で実践するために、薬剤師の活躍する臨床現場に必要な心構えと薬学的管理の基本的な流れを把握する。さらに、処方せんに基づいた調剤業務を安全で適正に遂行するために、医薬品の供給と管理を含む基本的調剤業務を修得する。また、患者に安全・最適な薬物療法を提供するために、適切に患者情報を収集した上で、状態を正しく評価し、適切な医薬品情報をもとに、個々の患者に適した薬物療法を提案・実施・評価できるよう科目責任者として講義を組み、実施した。

**医薬品情報学2** [秋学期前半 (1単位：必修)] (松元・分担)

薬物療法に必要な患者情報の収集、評価、記録の方法ならびに守秘義務について、医療現場の具体的な事例を紹介しながら講義を行った。守秘義務については、日本薬剤師会から非常勤講師を招聘した。

**実務実習事前学習3** [秋学期後半 (1単位：必修)] (松元・分担)

安心・安全な医療を実施するために、院内感染対策の基本的な考え方・方法、感染対策チームにおける薬剤師の役割を医療現場の具体的な事例を紹介しながら講義を行った。

**製剤学2** [秋学期後半 (1単位：必修)] (田口・分担)

製剤化の意義と製剤の性質を理解するために、日本薬局方の製剤に関する一般試験法について講義を行った。

**実務実習事前学習(実習)** [秋学期後半 (8単位：必修)] (松元・科目責任者、田口、榎木・分担)

医薬品情報、処方箋監査、疑義照会、調剤(計数、散剤、水剤、軟膏の混合)、調剤薬監査、衛生的手洗い・マスクの着用、フィジカルアセスメント、薬局製剤・院内製剤、簡易懸濁法など薬剤師として求められる基本的知識、技能、態度を修得できるよう科目責任者として演習・実習を組み、実施した。

### 学部4年

**実務実習事前学習4** [春学期前半 (2単位：必修)] (松元・分担)

感染症に使用する医薬品と処方設計、モニタリングすべき項目、生活指導など、さらに、感染制御チームの目的と薬剤師および他職種の役割と連携について具体的な事例を紹介しながら講義を行った。

**実務実習事前学習（実習）** [春学期前半、秋学期前半（8単位：必修）]（松元・科目責任者、田口、榎木・分担）

注射剤の計数調剤・混合、抗がん剤の調製、診療記録・持参薬調査、初回面談、薬歴作成、服薬指導履歴の作成、模擬患者への患者応対と服薬指導、TDM、症例検討、安全管理、OTC薬の選択と服薬説明、セルフメディケーションと受診勧奨、調剤報酬の基本的な計算、医療倫理など薬剤師として求められる基本的知識、技能、態度を修得できるよう科目責任者として演習・実習を組み、実施した。

**英語演習** [通年（2単位・薬科学科：必修）]（松元・科目責任者、田口、榎木・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5年・6年**

**薬学英语演習R** [通年（2単位：選択）]（松元・科目責任者、田口、榎木・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**

**3 学部合同後期教育（必修）**

医学部（6年生）、看護医療学部（4年生）、薬学部（6年生）合同の後期教育において、松元は運営を行った。

## 研究概要

薬効解析学講座において本年度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システマティックレビュー、メタ解析

#### 1) リネゾリドの副作用発現の要因とその安全域

安全性の観点からリネゾリド (LZD) の治療薬物モニタリング (TDM) の必要性を検討することを目的として、LZD の主要な副作用である血液毒性 (貧血、汎血球減少症、血小板減少症) の発現率と腎機能低下の関係性についてメタ解析を、LZD の薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) ・トラフ値と血小板減少症の発現の関係性についてシステマティックレビューを行った。データベースとして、MEDLINE、Web of Sciences、Cochrane Register of Controlled Trials、ClinicalTrials.gov を使用し、2020 年 5 月までの期間を対象として検索した。解析には Mantel-Haenszel 法および変量効果モデルを用いてオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (95% CI) を算出した。メタ解析により腎機能低下 (DRF) 患者と腎機能正常 (Non-DRF) 患者における LZD 投与後の血液毒性の発現率を比較したところ、DRF 患者は Non-DRF 患者より血液毒性の発現率が有意に高かった (OR = 2.76, 95 % CI 2.22-3.42)。サブグループ解析より、DRF 患者と Non-DRF 患者において、貧血と汎血球減少症の発現率に有意な差はなかった (貧血 : OR = 2.05, 95 % CI 0.44-9.58、汎血球減少症 : OR = 1.41, 95 % CI 0.10-20.71)。一方、血小板減少症の発現率は、DRF 患者が Non-DRF 患者より有意に高かった (OR = 2.96, 95 % CI 2.39-3.67)。システマティックレビューでは、小児・成人の AUC より血小板減少症の閾値を見出すことはできなかったが、小児・成人のトラフ値より、LZD のトラフ値が 7-8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超えると、血小板減少症の発現率が高値になると推察された。血液毒性、特に血小板減少症の発現率の高い DRF 患者への LZD 投与においては、安全性の観点から TDM を行いながら目標トラフ値 4-6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を目指して投与量を調節する必要があると考えられた。

#### 2) リネゾリドとテジゾリドの安全性比較

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は医療関連感染を起こす代表的な菌であり、耐性菌のなかで最も分離頻度が高い。MRSA 感染症治療薬のオキサゾリジノン系薬の一つである LZD は副作用発現頻度が高く、治療継続に難渋するケースが多い。2018 年に同系統の薬剤であるテジゾリド (TZD) が発売され、LZD より副作用発現頻度が低い可能性が示されている。そこで、本研究ではこれまでに発表された MRSA 感染症に対するオキサゾリジノン系薬の有効性・安全性比較試験を対象に、LZD と TZD の安全性に関するシステマティックレビュー、メタ解析を実施した。文献検索のデータベースは PubMed, The Cochrane Library, Web of Science, ClinicalTrials.gov を使用し、2020 年 5 月までの期間を対象とした。Mantel-Haenszel 法、変量効果モデルを用いて解析し、リスク比 (RR) と 95%CI を算出した。データベース検索により 391 報が抽出され、そのうち 6 報が本解析に組み込まれた。合計患者数は 2890 人となり TZD 群が 1500 名、LZD 群が 1390 名であった。安全性を比較した結果、薬剤投与下の全有害事象の発現頻度において有意な差はなかった (RR=1.02; 95%CI=0.98-1.06)。しかしながら、サブグループ解析で、消化器系有害事象は下痢と嘔気 (下痢: RR=0.72; 95%CI=0.54-0.97、嘔気: RR = 0.72; 95%CI=0.54-0.96)、血液系有害事象は血小板減少症と好中球減少症 (血小板減少症: RR = 0.57; 95%CI=0.39-0.82、好中球減少症: RR=0.38; 95%CI=0.18-0.77) の発現頻度が、LZD より TZD で有意に低かった。TZD は LZD より消化器系および血液系関連の副作用発現頻度が低いことが明らかとなった。

#### 3) MRSA 菌血症に対するダプトマイシンとバンコマイシンの有効性及び安全性の評価

MRSA 菌血症の第 1 選択薬としてダプトマイシン (DAP) とバンコマイシン (VCM) がある。一方、迅速かつ適切な治療が必要な MRSA 菌血症に対する DAP と VCM のエビデンスレベルの高い有効性と安全性を比較した報告はない。そこで本研究では、MRSA 菌血症に対する DAP と VCM の有効性と安全性についてシステマティックレビュー、メタ解析を行った。データベースとして PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、ClinicalTrials.gov を使用し、2020 年 5 月までの期間を対象として検索した。メタ解析には Mantel-Haenszel 法、変量効果モデルを使用し OR および 95% CI を算出した。最終的に 10 報の比較研究を解析に組み込んだ。有効性では、治療成功率は DAP 群が VCM 群より有意に高かった (OR=1.97, 95%CI=1.46-2.66)。菌血症の持続率は DAP 群が VCM 群より有意に低かった (OR=0.66, 95%CI=0.47-0.94)。次に安全性では、クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 上昇発現率は DAP 群が VCM 群より有意に高かった (OR=5.13, 95%CI=1.08-24.37)。また腎障害発現率は DAP 群の方が VCM 群より低い傾向にあった (OR=0.24, 95%CI=0.05-1.18)。MRSA 菌血症に対して、DAP が VCM より有意に有効率が高かった。しかしながら、DAP は CPK 上昇発現率が有意に高い結果となった。以上、有効性の観点から DAP は VCM より MRSA 菌血症治療薬として優れていることが明らかとなったが、CPK 上昇のリスクを有する患者では DAP の投与は慎重であるべきと考えられた。

#### 4) COVID-19 に対するレムデシビルの有効性と安全性

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が世界的に猛威を振るっており、治療薬の開発は喫緊の課題である。現在、複数の治療薬候補について臨床試験が実施されているが中でもレムデシビルは、幅広い抗ウイルススペクトルを持つ RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害薬であり、COVID-19 の新規治療薬として有用である可能性が報告されている。そこで本研究では、無作為化比較試験を対象に COVID-19 に対するレムデシビルの有効性及び安全性に関するメタ解析を行い、新規治療薬としての有用性を検証した。データベースとして、MEDLINE、Web of Sciences、Cochrane Central Register of Controlled Trials、ClinicalTrials.gov を使用し、2020 年 8 月 24 日までの期間を対象として検索した。解析には Mantel-Haenszel 法およびランダム効果モデルを用いて RR と 95% CI を算出した。最終的に 3 報の論文を解析に使用した。中等度及び重度 COVID-19 に対して、レムデシビル投与群は、プラセボ投与群と比較して有意な治療効果を示した (RR=1.16; 95% CI, 1.07-1.25) が、死亡率には有意な差はなかった。安全性に関する解析では、レムデシビル投与群ではプラセボ投与群に比べて重篤な有害事象が有意に減少した (RR=0.74; 95% CI, 0.62-0.90) が、全有害事象では有意な差はみられなかった。有効な治療法のない現状を鑑みるとレムデシビルは、COVID-19 の新規治療薬として有効性が期待されるが、今後継続した検証が必要である。

## II. 抗菌薬・抗真菌薬の母集団薬物動態 (PPK) 解析

### 1) 超高齢者を含む慢性腎臓病患者における DAP の PPK 解析と最適投与法の検討

DAP は蛋白結合率が約 90% で、主に腎臓から排泄される抗 MRSA 薬であり、近年は高用量 (>6 mg/kg) での使用も推奨されている。しかし、本薬における腎機能障害患者を対象とした PPK 解析の報告は限られており、高齢者を含む慢性腎臓病 (CKD) 患者を対象とした蛋白非結合型薬物による PPK 解析の報告はない。そこで我々はこれらの患者を対象とした PPK 解析および最適投与法を検証した。横浜総合病院で 2017 年 9 月以降に DAP が投与され、投与 3 日目以降に DAP の投与直前、投与終了直後、投与 2 時間以降に採血を行った患者を対象とした。蛋白非結合型薬物血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィーで行い、PPK 解析は Phoenix NLME を使用した。また、最適投与法にはモンテカルロシミュレーション (MCS) を使用し、DAP の有効指標を定常状態における蛋白非結合型 AUC ( $fAUC_{ss}$ )

/ MIC $\geq$ 66.6 として、目標達成確率 $\geq$ 90%を満たす投与量を最適投与法とした。なお、透析患者、body mass index $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>の患者は除外した。対象患者は27名であり、年齢の中央値は86歳、75歳以上は77.8%、シスタチンCによる推算糸球体濾過量 (eGFRcys) の中央値は35.6 mL/minであった。146サンプルを用いたPPK解析の結果、クリアランス (CLu) の共変量にeGFRcysと年齢、中心コンパートメント分布容積 (Vcu) に体重を加えた2コンパートメントモデルが最適であり、CLu (L/h) = 4.04 $\times$ (eGFRcys/2.14)<sup>0.35</sup> $\times$ (年齢/86)<sup>-1.17</sup> $\times$ 1.04、Vcu (L) = 41.68 $\times$ (体重/46.55)<sup>0.97</sup>となった。また、MCSで算出した結果、eGFRcys 20~60mL/minの範囲における最適投与量は、65歳の患者で350~500 mg q24h、75歳の患者で300~400 mg q24h、85歳の患者で250~350 mg q24h、95歳の患者で200~300 mg q24hであった。本研究結果から、超高齢者を含むCKD患者に対するダプトマイシンの最適投与量はeGFRcysと年齢に依存し、一部の患者は添付文書用量で不足する可能性が示唆された。

## 2) 造血器腫瘍患者におけるフルコナゾールの母集団薬物動態解析および200 mg/日予防投与での治療効果予測

フルコナゾール (FLCZ) は主に腎臓から排泄される抗真菌薬であり、造血器腫瘍患者における真菌感染予防または深在性真菌症の治療に用いられる。しかしPK/PDに基づいたFLCZの適正な予防投与量に関する報告はない。そこでFLCZが予防投与された造血器腫瘍患者を対象にPPK解析を行い、国内で推奨されている予防投与量 (200 mg/日) で目標PK/PDパラメーター値を達成できるMICを評価した。横浜市立大学附属病院で造血器腫瘍と診断され、2018年11月~2020年3月にFLCZが投与された患者を対象とした。観察期間中に急激な腎障害を認めた例は除外した。血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィーで行い、PPK解析にはPhoenix NLME、MCSにはPhoenix WinNonlinを使用した。目標PK/PDパラメーター値はAUC/MIC $\geq$ 50とした。対象期間に同意が得られた患者は男性31名、女性23名であった。年齢53 [20-77] 歳 (中央値 [最小-最大])、体重57.6 [39.8-99.1] kg、クレアチニンクリアランス (CCR) 87.1 [31.1-193.6] mL/min、投与量3.47 [2.02-5.03] mg/kgであった。共変量探索として体重、CCRなどを加えたPPK解析の結果、CL (L/hr) = 1.03  $\cdot$  (CCR/5.2)<sup>1.05</sup>  $\cdot$  e<sup>0.16</sup>、Vd (L) = 62.3  $\cdot$  (体重/58)<sup>1.06</sup>、Ka (1/hr) = 0.34となった。治療効果予測としてMCSを行い、造血器腫瘍患者で200 mg/日の予防投与により投与初日および定常状態においてAUC/MIC $\geq$ 50を90%達成できるMICを求めた。投与初日は0.5~1  $\mu$ g/mL、定常状態では、1~2  $\mu$ g/mLであった。本研究より、造血器腫瘍患者への200 mg/日の予防投与によるブレイクポイントMICを示すことができた。FLCZは半減期が長いいため、投与初日から定常状態と同等の効果を示すためには負荷投与が必要であると考えられた。

## Ⅲ. 抗菌薬の *in vitro*、*in vivo* pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 評価

### 1) *Clostridioides difficile* 感染症治療薬の *in vitro* 抗菌活性及びマウス糞中濃度評価

*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) の非重症例にはメトロニダゾール (MNZ)、重症例にはVCMが推奨されている。また、併用治療は重症難治例の治療選択肢になり得るとなっている。しかし、その機序に関する研究は実施されていない。本研究ではCDI治療薬の抗菌活性、糞中への移行性、さらに併用療法の可能性について検討した。CDI治療薬の*C. difficile* ATCC@43255に対する*in vitro* 抗菌活性 (最小発育阻止濃度 [MIC]、最小殺菌濃度 [MBC]、time-kill curve 試験による殺菌力) を評価した。CDIマウスモデルにおける糞中濃度を測定した。さらにチェッカーボード法による2剤の併用効果を評価した。MNZ、VCM、フィダキソマイシン (FDX) のMICはそれぞれ0.25、0.5、0.5  $\mu$ g/mLであった。MBCは32、>64、32  $\mu$ g/mLであった。Time-kill curve 試験でMNZは濃度依存的かつ速やかな殺菌作用を示

したが、VCM と FDX は時間依存的かつ緩やかな抗菌活性を示した。MNZ のマウス糞中最高濃度は 25.0  $\mu\text{g/g}$  と VCM に比べ 50 倍以上低かった。チェッカーボード法で算出した最小 fractional inhibitory concentration index は、MNZ-FDX 及び VCM-FDX で 0.5、MNZ-VCM で 1.0 であった。MNZ は優れた抗菌活性を発揮するが、糞中への移行性が低いため重症例で VCM に比べ臨床効果が劣ることが示唆された。さらに FDX に他剤を併用することで抗菌活性が高まる可能性が示された。

## 2) 好中球減少マウス大腿部 MRSA 感染モデル用いた TZD の PK/PD 評価

TZD の有効性に関する PK/PD パラメータは未だ不明である。そこで本研究では、好中球減少マウス大腿部 MRSA 感染モデルを用いて TZD の PK/PD 評価を行った。蛋白結合率は限外濾過法で求めた。マウス血漿中 TZD 濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。Phoenix<sup>®</sup>WinNonlin<sup>®</sup>に蛋白非結合型 TZD 濃度を入力し PK パラメータを算出した。MRSA (ATCC 43300 株) に対する MIC は微量液体希釈法で測定した。好中球減少マウスの大腿部に MRSA を接種し、2 時間後に TZD を 17 通り腹腔内投与した。投与開始 24 時間後に大腿部を採取し生菌数を測定した。Sigmoid Imax モデルを用いてテジゾリドの抗菌効果と各投与方法から算出した PK/PD パラメータの相関係数 ( $r^2$ ) を算出した。TZD の蛋白結合率は 77.13%であった。マウスにおける TZD の PK パラメータは、クリアランス  $1.45 \pm 0.21$  L/hr/kg、分布容積  $10.48 \pm 2.70$  L/kg、吸収速度定数  $4.11 \pm 0.80$  /hr、消失速度定数  $0.15 \pm 0.05$  /hr であった。MRSA に対する TZD の MIC は 0.5 mg/L であった。好中球減少マウス大腿部感染モデルを用いて fCmax/MIC、fAUC/MIC、Time above MIC と PD データ(菌の減少)の評価を行ったところ、 $r^2$  値はそれぞれ 0.86、0.97、0.68 であった。最も相関性が高かった fAUC/MIC の静菌効果、1 log<sub>10</sub> kill はそれぞれ 103、132 であった。TZD の MRSA に対する PK/PD パラメータが明らかとなった。

## IV. DDS に関する研究

### 1) メトヘモグロビン内包リポソームの新規シアン中毒解毒剤としての有用性評価

シアン中毒はシアンイオンがミトコンドリア中シトクロム c オキシダーゼと結合し、電子伝達を直接阻害することで引き起こされる。中毒症状の進行は非常に早く、迅速な救命処置が求められるが、現在臨床で使用されている亜硝酸ナトリウムやヒドロキソコバラミンといった解毒剤は即効性の解毒作用が期待できないことや生体内で解毒能が低下することなどの課題が残されている。そこで、迅速かつ強力なシアン中毒解毒剤としてメトヘモグロビンをリポソームに内包したメトヘモグロビン小胞体 (MetHbV) を創製し、シアン中毒解毒剤としての有用性を評価した。MetHbV の構造を動的光散乱法及び透過型電子顕微鏡により解析したところ、MetHbV は約 220 nm の均一な粒子であり、また、シアン添加によりシアンメトヘモグロビン由来のピークが確認されたことからシアン結合性を有することが示された。さらに、PC12 細胞にシアンを曝露し、細胞生存率及びミトコンドリア機能を評価したところ、MetHbV 添加により細胞生存率の上昇及びミトコンドリア機能の維持が示された。そこで、シアン中毒モデルマウスを用いて MetHbV の解毒作用を評価した結果、既存薬である亜硝酸ナトリウムやヒドロキソコバラミン治療と比較して、MetHbV 治療は臓器中シトクロム c オキシダーゼ活性を速く回復させるとともに、劇的に生存率を上昇させた。さらに、MetHbV 投与の安全性も評価したところ、臓器への障害及び蓄積性は確認されず MetHbV は高い生体適合性を有していた。以上より、MetHbV は既存薬より優位性を備えた実用性の高いシアン中毒解毒剤として十分に臨床使用できる可能性が示された。

## 2) ヘモグロビンを担体とした一酸化炭素製剤の閉塞性細気管支炎に対する治療効果の解析

閉塞性細気管支炎は肺移植患者の生命予後を著しく悪化させる指定難病であり、有効な治療法の開発が喫緊の課題である。本研究では、多彩な生理活性を有する一酸化炭素 (CO) の放出制御担体としてヘモグロビン内封リポソーム (ヘモグロビン小胞体: HbV) を活用し、CO の本疾患への有用性を検討した。BALB/c マウスより摘出した気管を C57BL/6 マウスに移植することで同所性気管移植モデルを作製し、移植1時間前と1日後に saline、HbV、CO 結合型 HbV (CO-HbV) を投与した。移植7日後に気管移植片を回収し、治療効果を解析した。対照群 (saline・HbV 群) と比較して、CO-HbV 群では移植片の組織線維化や内腔閉塞が有意に抑制され、CO の閉塞性細気管支炎に対する治療効果が示された。この効果は気管移植片において CO がマクロファージの浸潤抑制と可塑性を制御することで線維化促進因子の発現を抑制したためと考えられた。以上より、CO は閉塞性細気管支炎の新たな治療薬シーンズとして期待される。

## v. サルコペニアに関する研究

### 1) 廃用性筋萎縮による敗血症病態増悪における骨格筋由来エクソソームの関与

敗血症による全世界の死亡者数は年間約 1100 万人に上る。サルコペニアのような筋萎縮を呈した患者では敗血症の死亡リスクが高いことが報告されている。しかし、サルコペニアが敗血症増悪に及ぼす機序は不明である。近年、エクソソームと呼ばれる細胞外小胞が全身の恒常性維持に関与していることが明らかにされており、骨格筋においても同様にエクソソームを介した恒常性維持機構との関連が示されている。そこで本研究では、サルコペニアにおける敗血症増悪機序として骨格筋由来エクソソームに着目し検討を行った。C57B6/J 雄性マウスに対し坐骨神経切除術を行うことで廃用性筋萎縮モデル (DN) を作製した。その後盲腸結紮・穿孔 (CLP) により敗血症を誘発し、生存率、炎症性サイトカイン発現量および臓器障害を評価した。また、マウスの血液から回収したエクソソームを THP-1 細胞由来マクロファージに添加しサイトカイン発現変動を real time RT-PCR によって評価した。CLP 誘発性敗血症誘導後、sham 群と比較して DN 群では7日後の生存率が約 20%減少した。また、血中のサイトカイン (IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ) 発現量を ELISA によって評価したところ sham 群と比較して DN 群においてその発現量がさらに増加していた。各種臓器障害の評価では、特に腎臓において、尿細管障害マーカーの Kim-1 および Ngal の mRNA 発現が DN 群で上昇した。さらに THP-1 由来マクロファージを用いた検討により DN マウス由来エクソソーム存在下では、Toll 様受容体 4 および炎症性サイトカイン発現量が上昇した。廃用性筋萎縮病態下では骨格筋より誘導されたエクソソームが敗血症時における炎症プロファイルを増悪することで敗血症病態の予後低下に関与している可能性が示唆された。

### 2) 慢性腎臓病誘発サルコペニアに対する apelin の有用性評価

慢性腎臓病 (CKD) 誘発サルコペニアは CKD 患者の予後不良因子であることから適切な治療介入が必要であるが未だ有効な治療法は存在しない。骨格筋由来分泌物質 (マイオカイン) の一つである apelin はサルコペニアの新規治療薬としての有用性が期待されるが CKD 誘発サルコペニアに対する有効性は不明である。本研究では CKD 誘発サルコペニアマウスを用いて apelin の有効性を検討した。C57BL/6J (オス) マウスの腎臓を 5/6 摘出することで CKD マウスを作製した。その後、活性炭である AST-120 (4 g/kg, 8 週間, 混餌投与) または apelin (1  $\mu$ mol/kg, 4 週間, i.p.) を投与し、血液および下肢骨格筋組織を回収した。各種遺伝子発現は real time RT-PCR、骨格筋断面積はラミネン染色により評

価した。Sham 群と比較して薬物非投与 CKD 群では 5/6 腎臓摘出後 12 週目で、骨格筋重量ならびに骨格筋断面積が減少し、筋萎縮関連遺伝子である atrogin-1 及び myostatin の発現が増加したことから、明らかなサルコペニアの誘発が確認された。一方、apelin の遺伝子発現は 8 週で一過性に増加したが、12 週では減少した。これら CKD マウスで観察された変動は AST-120 の投与によってすべて抑制された。さらに CKD マウスに対して apelin を投与したところ骨格筋重量及び筋断面積径の減少が抑制された。AST-120 及び apelin の投与は腎機能に対して影響を及ぼさなかった。CKD 誘発サルコペニアにおけるマイオカイン発現変動に尿毒症物質が一部関与していることが確認され、さらに apelin は CKD 誘発サルコペニアに対する新規治療薬としての有効性が期待された。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

本講座は、3、4 年次の実務実習事前学習（講義、演習、実習）などの医療系教育を担当している。医療は日進月歩で進化しており、医療制度の変更、新薬など最新の情報を取り入れ、講義、演習、実習を行っている。3 年時の「実務実習事前学習 1、3、4」、「医薬品情報学 2」、「製剤学 2」は、到達目標に基づいて講義内容を検討し、事前学習に行く前に学生が身に付けておくべき基本事項を整理し講義した。さらに、東京都薬剤師会会長から医薬分業、薬局薬剤師の業務、患者情報の取扱いについて講義をして頂いた。

実務実習事前学習では、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”実習は薬効解析学講座の 5 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で学生を指導することにより学生のモチベーションも向上し、大変好評であった。さらに、「処方箋の監査」、「疑義照会」の実習では、改定モデル・コアカリキュラムの代表的な 8 疾患が学べるように処方箋を見直した。薬学共用試験 OSCE に対しても、実施委員長（松元）、モニター責任者（田口）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。

3 学部合同教育に対しても、コアメンバー（松元）として後期教育の企画・運営に携わり、今後の三学部合同教育の方向性についても検討することができた。

### II. 研究について

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

今年度は、抗菌薬・抗ウイルス薬の有効性、安全性に関するシステマティックレビュー、メタ解析を実施し、薬剤選択や適正使用に役立つデータを得ることができた。医療施設との共同研究では横浜市立大学病院、横浜総合病院と、抗菌薬、抗真菌薬の PPK 解析を実施し投与法の最適化を実現できた。基礎研究では、抗菌薬の *in vitro*、*in vivo* PK/PD 評価を実施し、CDI ならびに MRSA 感染症治療における新たなエビデンスを見出すことができた。DDS 研究では、赤血球バイオミメティックの観点からリ

ポソーム型人工赤血球を用いた一酸化炭素送達システムを構築して、一酸化炭素の閉塞性細気管支炎治療薬シーズとしての可能性を見出した。また、亜硝酸化合物やヒドロキシコバラミンより高い解毒効果と即効性、安全性を備えたシアン中毒解毒剤としてメトヘモグロビン内封リポソームを開発した。サルコペニアに関する研究では、骨格筋から分泌される因子と疾患との関連性に関する研究において、マイオカインとエクソソームに着目した研究を展開した。マイオカインの一つとして知られる **apelin** が慢性腎臓病の進行により生じるサルコペニアに対して有効である可能性を見出した。また、廃用性筋萎縮病態下で誘導されたエクソソームが敗血症の予後不良と関連する可能性を見出しており、新たな治療戦略としてさらに研究を展開している。

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 26 報を発表するとともに、国内学会発表 31 件行うことができた。

## 改善計画

2021 年度は、実務実習事前学習（実習）の科目責任者として、抗がん剤調製の実習において、医療現場で用いられているファシールを導入し、抗がん剤曝露対策について、さらに学びを深めたいと考えている。

2020 年度は学部学生 5 人、修士課程 1 人、博士課程 8 人に学会発表をさせることができた。修士課程の学生が日本薬学会第 141 年会で学生優秀発表賞に選ばれる栄誉もあった。博士課程の学生が第 68 回日本化学療法学会総会ならびに日本薬学会第 141 年会でシンポジストとして発表した。2021 年度も卒論生ならびに大学院生が学会発表できるように研究指導を行う。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Takaya R, Misawa K, Tashiro S, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K. Factorial analysis of Clostridioides difficile colitis and pseudomembranous colitis using JADER. BPB Reports. 2020; 3: 1-6.
2. Yamashita C, Takesue Y, Matsumoto K, Ikegame K, Enoki Y, Uchino M, Miyazaki T, Izumikawa K, Takada T, Okinaka K, Ueda T, Miyazaki Y, Mayumi T. Echinocandins versus non-echinocandins for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. J Infect Chemother. 2020; 26: 596-603.
3. Taguchi K, Chuang VTG, Hashimoto M, Nakayama M, Sakuragi M, Enoki Y, Nishi K, Matsumoto K, Seo H, Otagiri M, Yamasaki K. Characterization of bovine lactoferrin nanoparticle prepared by desolvation technique. Chem Pharm Bull. 2020; 68: 766-772.
4. Tashiro S, Osa S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, Taguchi K, Mayumi T, Miyazaki Y, Takesue Y, Matsumoto K. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother. 2020; 26: 1164-1176.
5. Enoki Y, Suzuki N, Ito M, Uchiyama E, Kishi N, Ito C, Kitahiro Y, Sakamoto K, Taguchi K, Yokoyama Y, Kizu J, Matsumoto K. Concurrent administration with multivalent metal cation preparations or polycationic polymer preparations inhibit the absorption of raltegravir via its chelation. J Pharm Pharmacol. 2020; 72: 1361-1369.
6. Osa S, Tashiro S, Igarashi Y, Watabe Y, Liu X, Enoki Y, Taguchi K, Mayumi T, Miyazaki Y, Takesue Y,

- Matsumoto K. Azoles versus conventional amphotericin B for the treatment of candidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother.* 2020; 26: 1232-1236.
7. Hashimoto M, Taguchi K, Imoto S, Yamasaki K, Mitsuya H, Otagiri M. Pharmacokinetic properties of orally administered 4'-cyano-2'-deoxyguanosine, a novel nucleoside analog inhibitor of the Hepatitis B virus, in viral liver injury model rats. *Biol Pharm Bull.* 2020; 43: 1426-1429.
  8. Tokuno M, Taguchi K, Yamasaki K, Otagiri M. Hepatic cytochrome P450 profiles in hemorrhagic shock model rats after transfusion with stored red blood cells. *J Pharm Sci.* 2020; 109: 3490-3495.
  9. Tokuno M, Taguchi K, Sakai H, Ohtsuki S, Yamasaki K, Otagiri M. Evaluation of cytochrome P450-based drug metabolism in hemorrhagic shock rats that were transfused with native and an artificial red blood cell preparation, hemoglobin-vesicles. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2020; 35: 417-424.
  10. Tokuno M, Taguchi K, Sakai H, Ohtsuki S, Yamasaki K, Otagiri M. Assessing cytochrome P450-based drug-drug interactions with Hemoglobin-vesicles, an artificial red blood cell preparation, in healthy rats. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2020; 35: 425-31.
  11. Taguchi K. Pharmaceutical technology innovation strategy based on the function of blood transport proteins as DDS carriers for the treatment of intractable disorders and cancer. *Biol Pharm Bull.* 2020; 43: 1815-1822.
  12. Yamasaki K, Sakurama K, Nishi K, Watanabe H, Maruyama T, Seo H, Otagiri M, Taguchi K. Characterization of the Interaction of daptomycin with site II on human serum albumin. *J Pharm Sci.* 2020; 109: 2919-2924.
  13. Fukunaga M, Kadowaki D, Mori M, Hagiwara S, Narita Y, Saruwatari J, Tanaka R, Watanabe H, Yamasaki K, Taguchi K, Ito H, Maruyama T, Otagiri M, Hirata S. In vivo evaluation of drug dialyzability in a rat model of hemodialysis. *PLoS One.* 2020; 15: e0233925.
  14. Son K, Ueda M, Taguchi K, Maruyama T, Takeoka S, Ito Y. Evasion of the accelerated blood clearance phenomenon by polysarcosine coating of liposomes. *J Control Release.* 2020; 322: 209-216.
  15. Furukawa S, Sasao A, Yonemitsu K, Ohtsu Y, Tsutsumi H, Taguchi K, Otagiri M, Nishitani Y. Effects of arterial hemorrhage speed on the blood coagulation/fibrinolysis system and hemodynamics in rats. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020; 31: 198-206.
  16. Tanaka S, Watanabe H, Nakano T, Imafuku T, Kato H, Tokumaru K, Arimura N, Enoki Y, Maeda H, Tanaka M, Matsushita K, Fukagawa M, Maruyama T. Indoxyl Sulfate Contributes to Adipose Tissue Inflammation through the Activation of NADPH Oxidase. *Toxins (Basel).* 2020; 12: 502.
  17. Hashimoto M, Chuang VTG, Ishima Y, Ikeda M, Maruyama T, Yamasaki K, Taguchi K, Otagiri M. A Safety Evaluation Study in mice Revealed that Albumin Dimer is Safe for Medical and Pharmaceutical Applications. *BPB reports.* 2020; 3: 87-91.
  18. Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, Enoki Y, Taguchi K, Oda K, Fujii S, Takahashi Y, Hamada Y, Kimura T, Takesue Y, Matsumoto K. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis.* 2021; 21: 153.
  19. Ohuchi M, Yagishita S, Taguchi K, Goto Y, Fukahori M, Enoki Y, Shimada T, Yamaguchi M, Matsumoto K, Hamada A. Use of an alternative signature peptide during development of a LC-MS/MS assay of plasma nivolumab levels applicable for multiple species. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2021;

- 1162: 122489.
20. Tashiro S, Hayashi M, Takemura W, Igarashi Y, Liu X, Mizukami Y, Kojima N, Enoki Y, Taguchi K, Yokoyama Y, Nakamura T, Matsumoto K. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of flomoxef against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in vitro and in vivo in a murine thigh infection model. *Pharm Res.* 2021; 38: 27-35.
  21. Akahane M, Enoki Y, Saiki R, Hayashi Y, Hiraoka K, Honma K, Itagaki M, Gotoda M, Shinoda K, Hanyu S, Hamamura Y, Miyajima T, Ito C, Uno S, Uwamino Y, Iketani O, Taguchi K, Hasegawa N, Matsumoto K. Stability of antimicrobial agents in an elastomeric infusion pump used for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Int J Infect Dis.* 2021; 103: 464-468.
  22. Enoki Y, Igarashi Y, Watabe Y, Honma K, Suzuki Y, Hayashi Y, Hiraoka K, Taguchi K, Matsumoto K. Remdesivir for the treatment of coronavirus COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021; 24: 81-82.
  23. Watanabe E, Matsumoto K, Ikawa K, Yokoyama Y, Shigemi A, Enoki Y, Umezaki Y, Nakamura K, Ueno K, Terazono H, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of teicoplanin against *Staphylococcus aureus* in murine thigh infection model. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021; 24: 83-87.
  24. Hanai Y, Hamada Y, Kimura T, Matsumoto K, Takahashi Y, Fujii S, Nishizawa K, Takesue Y. Optimal trough concentration of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother.* 2021; 27: 151-160.
  25. Taguchi K, Okamoto Y, Matsumoto K, Otagiri M, Chuang VTM. When Albumin Meets Liposomes: A Feasible Drug Carrier for Biomedical Applications. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14: 296.
  26. Yamasaki K, Nishi K, Tsukigawa K, Taguchi K, Otagiri M, Seo H. Possible Role of Electrolytes on the Formation of Precipitates during the Infusion of Nafamostat Mesilate in Hemodialysis. *Biol Pharm Bull.* 2021; 44: 259-265.

## 著書

1. 松元一明. AST 虎の巻 日常の疑問に答える! . バンコマイシンでも最近負荷投与が必要と聞きましたが、腎障害など大丈夫ですか? その意義についても教えてください. 中外医学社 東京, pp152-155, 2020.
2. 松元一明. 小児感染症治療ハンドブック 2020-2021. 小児科領域で TDM の対象となる薬剤/PK/PD. 診断と治療社 東京, pp214-216, pp250-251, 2020.
3. 松元一明. 今日の治療指針 2021. 市中肺炎/急性中耳炎 服薬指導・薬剤情報. 医学書院 東京, pp294-295, pp1603, 2021.
4. 松元一明. 今日の治療薬 2021. 南江堂 東京, 2021.

## 国内学会シンポジウム・教育講演等

1. 松元一明. シンポジウム3「新規抗感染症薬のPK/PD」: PK/PDに基づいたダプトマイシンの投与設計. 第94回日本感染症学会総会・学術講演会, 東京, 臨時増刊号 p136 (2020/8).
2. 松元一明. シンポジウム1「抗菌薬TDMガイドライン再改訂」: バンコマイシン. 第68回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p122 (2020/9).
3. 田代渉, 林菜里奈, 五十嵐裕貴, 劉小茜, 竹村渉, 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 中村智徳, 松元

- 一明. シンポジウム7「その抗菌薬を使いこなせれば治療の幅が広がる！(オキサセフェム、リファンピシン、ST合剤、テトラサイクリン)」: オキサセフェム系抗菌薬. 第68回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p152 (2020/9).
4. 一ノ瀬直樹, 小田智三, 山本理紗子, 高野哲史, 宇佐見まみ, 大場邦弘, 榎木裕紀, 田口和明, 松元一明. ワークショップ2「日々の感染症診療コンサルテーション: 興味ある症例との遭遇」: 血中濃度測定によりダプトマイシンの投与が完遂できた1例. 第68回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p238 (2020/9).
  5. 松元一明. ランチョンセミナー2: 抗菌薬TDMガイドラインにおけるバンコマイシンの改訂ポイント. 第68回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p80 (2020/9).
  6. 松元一明. 抗菌化学療法認定薬剤師制度10周年企画「抗菌化学療法認定薬剤師の過去、現在、未来」: 抗菌化学療法認定薬剤師としての矜持—臨床の現場から未来へ—. 第68回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p101 (2020/9).
  7. 松元一明. 日本医真菌学会合同シンポジウム「侵襲性カンジダ症治療ガイドライン改訂」: 非好中球減少患者におけるカンジダ菌血症の治療. 第68回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p95 (2020/9).
  8. 松元一明. 教育講演3: 在宅医療における感染症予防と治療. 第13回日本在宅薬学会学術大会, 長崎, プログラム・講演抄録集 p34 (2020/9).
  9. 松元一明. シンポジウム1「侵襲性カンジダ症に対するマネジメントのための臨床実践ガイドライン、発表に向けて」: カンジダ血症に対する抗真菌治療. 第64回日本医真菌学会総会・学術大会, 東京, プログラム・抄録集 p44 (2020/10).
  10. 松元一明. 教育セミナー9: 科学的根拠に基づいたMRSA感染症治療薬の使い方. 第69回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第67回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, プログラム・抄録集 p42 (2020/10).
  11. 松元一明. シンポジウム7「耐性菌—術後感染症における耐性菌治療—」: 耐性菌治療における効果的な投与方法. 第33回日本外科感染症学会総会, 東京, プログラム・抄録 p346 (2020/11).
  12. 松元一明. スイーツセミナー6: 抗菌薬TDMガイドラインにおけるバンコマイシンの改訂ポイント. 第42回日本病院薬剤師会近畿学術大会, 東京 (2021/1).
  13. 松元一明. 老年薬学会合同シンポジウム「薬物療法と性差」: 感染症と性差. 第14回日本性差医学・医療学会学術集会, 東京, プログラム・抄録集 p51 (2021/2).
  14. 田代渉, 松元一明. 大学院生・学部生シンポジウム「若手薬学研究者で加速させる感染症トランスレーショナルリサーチ」: *In vitro*及び*in vivo*マウス大腿部感染モデルを用いた基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生大腸菌に対する既存抗菌薬のpharmacokinetics/pharmacodynamics評価. 日本薬学会第141年会, 広島 (2021/3).
  15. 田口和明, 丸山徹, 松元一明, 酒井宏水, 小田切優樹. 会長特別企画48「臨床治験段階にある人工赤血球の循環器疾患領域への新たな治療応用の可能性」: Medical application of hemoglobin-based artificial blood by delivering carbon monoxide. 第85回日本循環器学会学術集会, 横浜 (2021/3).

#### 国内学会発表

1. 佐村優, 山本理紗子, 伊藤勇人, 高田啓介, 倉田武徳, 南雲史雄, 内田仁樹, 井上純樹, 榎木裕紀,

- 田口和明, 松元一明. ダプトマイシンにおける CPK 上昇のリスク因子に関する検証. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p307 (2020/9).
2. 長邑花, 田代渉, 五十嵐裕貴, 劉小茜, 榎木裕紀, 田口和明, 真弓俊彦, 竹末芳生, 松元一明. 侵襲性カンジダ症治療におけるキャンディン系薬の有効性及び安全性に関する systematic review、メタ解析. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p322 (2020/9).
  3. 坂本靖宜, 磯野ひかる, 榎木裕紀, 田口和明, 松元一明. 造血管腫瘍患者におけるフルコナゾールの母集団薬物動態解析. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p322 (2020/9).
  4. 坂本靖宜, 鈴木智代, 川邊一寛, 榎木裕紀, 田口和明, 加藤英明, 松元一明. 造血管腫瘍患者及びそれ以外の患者における candida 血症の原因菌と薬剤感受性比較. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p324 (2020/9).
  5. 長邑花, 田代渉, 五十嵐裕貴, 劉小茜, 榎木裕紀, 田口和明, 真弓俊彦, 竹末芳生, 松元一明. 非好中球減少患者のカンジダ血症におけるアゾール系薬とポリエン系薬の有効性及び安全性に関する systematic review、メタ解析. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p325 (2020/9).
  6. 榎木裕紀, 長邑花, 田代渉, 田口和明, 竹末芳生, 松元一明. バンコマイシンの TDM における AUC とトラフ値の有用性に関する systematic review、メタ解析. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p327 (2020/9).
  7. 一ノ瀬直樹, 高野哲史, 大場邦弘, 松元一明, 小田智三. セフェピムの緑膿菌に対する薬剤感受性率と使用量に関する検討. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p333 (2020/9).
  8. 三澤可奈, 池谷修, 榎木裕紀, 田口和明, 松元一明, 宇野俊介, 上菘義典, 長谷川直樹. *Clostridioides difficile* 感染症に対するメトロニダゾールとバンコマイシンの有効性及び安全性評価. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p339 (2020/9).
  9. 竹村渉, 林茉里奈, 田代渉, 五十嵐裕貴, 劉小茜, 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 中村智徳, 松元一明. マウスにおける Cefmetazole の薬物動態解析. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p345 (2020/9).
  10. 田代渉, 林茉里奈, 五十嵐裕貴, 劉小茜, 竹村渉, 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 中村智徳, 松元一明. 好中球減少マウス大腿部感染モデルを用いた ESBL 産生大腸菌に対する flomoxef の PK/PD 評価. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p345 (2020/9).
  11. 田口和明, 榎木裕紀, 横山雄太, 木津純子, 松元一明. JADER および FAERS を用いたガンシクロビルの有害事象発現リスク解析. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p349 (2020/9).
  12. 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 木津純子, 松元一明. HIV インテグラーゼ阻害薬と多価陽イオン製剤ならびにカルシウム非含有リン吸着剤の薬物間相互作用に関する検討. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p350 (2020/9).
  13. 一ノ瀬直樹, 高野哲史, 大場邦弘, 松元一明, 小田智三. カルバペネム系抗菌薬適正使用における抗菌薬適正使用支援活動の評価. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p365 (2020/9).
  14. 一ノ瀬直樹, 宇佐見まみ, 高橋秀徳, 大場邦弘, 松元一明, 小田智三. COVID-19 中等症IIの症例におけるファビピラビルの使用実態. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集

p304 (2020/9).

15. 五十嵐裕貴, 田代渉, 林茉里奈, 劉小茜, 竹村渉, 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 中村智徳, 松元一明. PK/PD 理論に基づく Cefditoren の適正使用を目指したマウスにおける薬物動態研究. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p359 (2020/9).
16. 猪川和朗, 梅崎靖弘, 松元一明, 森川則文. パズフロキサシンの母集団 PK/PD 解析に基づく投与法の個別最適化. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p359 (2020/9).
17. 劉小茜, 田代渉, 五十嵐裕貴, 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 中村智徳, 松元一明. マウスにおけるテジゾリドの薬物動態解析. 第 68 回日本化学療法学会総会, 神戸, プログラム・抄録集 p359 (2020/9).
18. 渡邊真知子, 野田幸裕, 有田悦子, 石田志朗, 入江徹美, 岡村昇, 小澤孝一郎, 木内祐二, 向後麻里, 田村豊, 富岡佳久, 中嶋幹郎, 橋詰勉, 松下良, 松元一明, 吉富博則, 木津純子, 奥直人. 2019 年度薬学共用試験 OSCE の結果解析と 2020 年の OSCE 実施に向けた感染対策. 第 5 回日本薬学教育学会大会, 東京 (2020/9).
19. 渡部佑樹, 田口和明, 榎木裕紀, 酒井宏水, 丸山徹, 小田切優樹, 河野光智, 松元一明. 一酸化炭素を基盤とした閉塞性細気管支炎に対する新規治療戦略. 第 30 回日本医療薬学会年会, 名古屋, プログラム集 p61 (2020/10).
20. 池谷修, 上義義典, 宇野俊介, 内田翔, 高野八百子, 松元一明, 長谷川直樹. 耐性緑膿菌に対してタゾバクタム/セフトロザンを使用した 5 例の報告. 第 69 回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第 67 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, プログラム・抄録集 p168 (2020/10).
21. 尾田一貴, 橋口ゆみ, 木村利美, 辻泰弘, 庄司健介, 高橋佳子, 松元一明, 川村英樹, 竹末芳生. バンコマイシンの AUC-guided TDM を可能とする Web アプリの開発. 第 68 回日本化学療法学会西日本支部総会/第 90 回日本感染症学会西日本地方会学術集会/第 63 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 福岡 (2020/11).
22. 榎木裕紀, 長邑花, 田代渉, 五十嵐裕貴, 渡部佑樹, 劉小茜, 田口和明, 松元一明. カンジダ血症におけるカテーテル抜去の有用性に関する検討: ランダム化比較試験のサブグループ解析に基づく検証. 真菌症フォーラム 2020 学術集会, 東京, プログラム・抄録集 p52 (2020/11).
23. 坂本靖宜, 磯野ひかる, 榎木裕紀, 田口和明, 萩原真紀, 松本憲二, 小池博文, 中島秀明, 佐橋幸子, 松元一明. 造血管腫瘍患者におけるフルコナゾールの母集団薬物動態解析および 200mg/日予防投与での治療効果予測. 真菌症フォーラム 2020 学術集会, 東京, プログラム・抄録集 p53 (2020/11).
24. 廣瀬直樹, 佐村優, 倉田武徳, 石井淳一, 南雲史雄, 高田啓介, 腰岡桜, 内田仁樹, 井上純樹, 谷川浩司, 國島広之, 松元一明. 横浜総合病院における薬剤師主導の抗真菌薬適正使用支援の成果に関する検討. 真菌症フォーラム 2020 学術集会, 東京, プログラム・抄録集 p55 (2020/11).
25. 佐村優, 高田啓介, 山本理紗子, 伊藤勇人, 南雲史雄, 内田仁樹, 倉田武徳, 腰岡桜, 榎木裕紀, 田口和明, 谷川浩司, 松元一明. 腎機能障害を伴う高齢者におけるダプトマイシンのクリアランスと各種腎機能評価法に関する検討. 第 14 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会 2020, 徳島, プログラム・予稿集 pS135 (2020/12).
26. 青木まり, 劉小茜, 長邑花, 伊藤千尋, 佐伯怜香, 永井智也, 榎木裕紀, 田口和明, 松元一明. リネゾリドの副作用発現とその安全域に関するメタ解析とシステマティックレビュー. 日本薬学会第 141 年会, 広島, PROGRAM p145 (2021/3).

27. 本間杏花, 榎木裕紀, 五十嵐裕貴, 渡部祐樹, 鈴木悠斗, 林侑考, 平岡奏, 田口和明, 松元一明. COVID-19 に対するレムデシビルの有効性と安全性に関するメタ解析. 日本薬学会第 141 年会, 広島, PROGRAM p146 (2021/3).
28. 宍戸詩乃, 田代渉, 三澤可奈, 竹村渉, 佐伯怜香, 榎木裕紀, 田口和明, 松元一明. テジゾリドとリネゾリドの有効性、安全性に関するメタアナリシス. 日本薬学会第 141 年会, 広島, PROGRAM p146 (2021/3).
29. 北廣夕貴, 田代渉, 森山大夢, 濱村有那, 高畑勇, 川邊理奈, 榎木裕紀, 田口和明, 松元一明. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌血症に対するダプトマイシンとバンコマイシンの有効性、安全性に関するシステマティックレビューおよびメタ解析. 日本薬学会第 141 年会, 広島, PROGRAM p146 (2021/3).
30. 田村豊, 岡村昇, 野田幸裕, 橋詰勉, 有田悦子, 石田志朗, 入江徹美, 小澤孝一郎, 木内祐二, 向後麻里, 富岡佳久, 中嶋幹郎, 松下良, 松元一明, 吉富博則, 渡邊真知子, 木津純子, 伊藤智夫, 奥直人. 2019 年度薬学共用試験 OSCE の結果解析報告と 2020 年度 OSCE 結果の速報. 日本薬学会第 141 年会, 広島, PROGRAM p156 (2021/3).
31. 永井智也, 榎木裕紀, 中村秀明, 田口和明, 松元一明. 慢性腎臓病誘発サルコペニアに対する apelin の有用性評価. 日本薬学会第 141 年会, 広島, PROGRAM p96 (2021/3).

#### 解説・雑誌記事等

1. 榎木裕紀, 松元一明. 月刊薬事. 四肢切断患者. じほう 東京, pp2080-2087, 2020.
2. 松元一明. 週刊 薬事新報. 抗菌化学療法認定薬剤師としての矜持～新たな薬物療法の創生～. 薬事新報社 東京, pp1042-1046, 2020.
3. 松元一明. 薬局. 真菌症×肝障害. 南山堂 東京, pp3634-3638, 2020.

#### 受賞

1. 真菌症フォーラム 2020 学術集会優秀賞. 廣瀬直樹、佐村優、倉田武徳、石井淳一、南雲史雄、高田啓介、腰岡桜、内田仁樹、井上純樹、谷川浩司、國島広之、松元一明. 横浜総合病院における薬剤師主導の抗真菌薬適正使用支援の成果に関する検討.
2. 真菌症フォーラム 2020 学術集会奨励賞. 榎木裕紀、長邑花、田代渉、五十嵐裕貴、渡部祐樹、劉小茜、田口和明、松元一明. カンジダ血症におけるカテーテル抜去の有用性に関する検討：ランダム化比較試験のサブグループ解析に基づく検証.
3. 日本薬学会第 141 年会 口頭発表の部 学生優秀発表賞. 永井智也、榎木裕紀、中村秀明、田口和明、松元一明. 慢性腎臓病誘発サルコペニアに対する apelin の有用性評価.

#### 特許

特願 2020-144044 メトヘモグロビン小胞体を有効成分として含む医薬およびその使用  
田口和明、鈴木悠斗、酒井宏水、小田切優樹、松元一明



# 医薬品開発規制科学講座

教授：漆原 尚巳  
准教授：原 梓  
助教：種村 菜奈枝

## 担当授業概要

### 学部1年

#### 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。

### 学部2年

#### 公衆衛生と予防薬学 [秋学期、1単位、分担]

人々(集団)の健康と疾病の現状およびその影響因子を把握するために、疾病の予防における疫学の役割、疫学の種類と方法、そしてリスク要因の評価について概説した。

### 学部3年

#### 薬事関係法規1 [春学期、1単位・必修] ユニット責任者：漆原

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、製造販売後調査に至る一連の流れを概説し、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、各種規制について講義を実施した。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について概説した。

#### 疫学方法論 [春学期、1単位] ユニット責任者：原

医療を取り巻く社会環境や薬物治療に関する患者アウトカムを測定する疫学調査(特に質問紙調査法)について概説及び演習を実施した。

#### 医薬品の開発と規制 [秋学期、1単位・必修] ユニット責任者：漆原

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。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。

#### 医療統計学 [秋学期、1単位、分担]

1年次に学んだ基本的な統計学の知識を利用して推定や検定などデータを検証する方法について解説し

た。また、理論に加えて統計的手法の現場での応用例を示し、その有効性について理解をはかるための講義を展開した。

#### 医療・薬剤師倫理 [秋学期、1単位、分担]

生命・医療に係る倫理観を身につけ、医療の担い手である薬剤師としての感性を養うために、医薬品を開発し製造販売する企業の立場からの薬害防止対策、また行政による規制について概説した。

#### バイオ医薬品とゲノム情報 [秋学期、1単位、分担]

遺伝子組換えタンパク製剤、核酸医薬品の開発及び役割について概説した。

#### 実務実習事前学習（実習） [秋学期、分担]

インターネットを利用した医薬品情報入手、学術文献の検索法の実際について解説し、各自パソコンによる実習を行った。具体的には、各種データベースを利用した文献検索(医学中央雑誌、PubMed、審査報告書など)、医薬品添付文書の検索と調査、電子ジャーナルからの文献入手法、主な医薬品情報サイトの内容と利用法などである。また、臨床研究の結果(有効性及び安全性)の主なパラメータや主要な検定方法を概説し、統計解析ソフト JMP を活用した課題演習を実施した。

### 学部4年

#### 薬事関係法規2 [春学期、1単位、分担]

調剤、医薬品等(医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、再生医療等製品等)の供給、その他薬事衛生に係る任務を薬剤師として適正に遂行するために必要な法規範を概説した。

#### レギュラトリーサイエンス [春学期、1単位] ユニット責任者：漆原

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概説した。

#### 英語演習(4年生)、薬学英語演習O(5、6年生) [通年、1単位] ユニット責任者：漆原

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 [秋学期、分担]

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

### 学部6年

#### 疫学・臨床研究演習 [春学期、1単位] ユニット責任者：原

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、問題点等について考察した。また、実際に統計解析ソフトを操作し、臨床研究のデータの解析を行い、苦手意識の高い統計解析を実体験する演習授業を行った。

## 大学院

### 医薬品情報特論 [春学期、2単位、分担]

研究開発段階に適用される医薬品医療機器等法および関連法令の構成、規制内容と法益について概説した。

### 臨床薬物評価特論 [春学期、1単位] ユニット責任者：原

製薬企業や医療機関、規制官庁などにおいて、医薬品・医療機器開発や薬事・規制対応などに携わるための知識・技能を習得することを目標に、臨床試験の効率的・戦略的試験計画の立案と試験デザインの考え方、解析法と試験結果の解釈について概説した。以上の講義を踏まえ、各自関連文書を元に臨床試験計画や同意説明文書を作成し、また、実際に統計解析ソフトを操作し、臨床研究のデータの解析を行う等、臨床薬物評価に関する理論と実際を結び付けるための演習を実施した。

### 医薬品開発規制学特論、医療系薬学特論Ⅱa [春学期、1単位] ユニット責任者：漆原

製薬企業や行政において、医薬品の臨床開発における研究の企画・立案、新薬の審査における指導的役割を担える能力を養成するために必要な知識・技能を身につけることを目標に、臨床開発、薬剤疫学、規制科学および知的財産権について概説した。なお、昨年度より本科目は、健康マネジメント研究科における大学院科目「レギュラトリーサイエンス」として同時開講することとなり、健康マネジメント研究科修士課程学生の履修が可能となった。新型コロナウイルス感染流行下において、健康マネジメント研究科の方針にも対応するため、対面講義に加え、同時配信、オンデマンド録画配信を行った。

### 薬剤疫学・データサイエンス特論、医療系薬学特論Ⅱb [春学期、1単位] ユニット責任者：漆原

薬剤疫学・医療ビッグデータを利用した研究の活用事例を学び、今後のデータ分析に必要な機械学習の理論を学び、実践することを目標に、疫学や薬剤疫学研究の方法論を中心に概説した。なお、昨年度より本科目は、健康マネジメント研究科における大学院科目「薬剤疫学・データサイエンス」として同時開講することとなり、健康マネジメント研究科修士課程学生の履修が可能となった。新型コロナウイルス感染流行下において、健康マネジメント研究科の方針にも対応するため、対面講義に加え、同時配信、録画配信を行った。

### 演習（修士、博士） [通年、1単位] ユニット責任者：漆原

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。

## 共通科目

### アドバンストレギュラトリーサイエンス海外演習 [通年、1単位] ユニット責任者：漆原 海外レギュラトリーサイエンス特別研修（修士）

海外レギュラトリーサイエンス特別研修（後期博士）

海外レギュラトリーサイエンス特別研修（博士）

世界的な新型コロナウイルス感染拡大の影響により、2020年度は休講となった。

## 研究概要

### I. レギュラトリーサイエンス研究

- 欧米の動向を踏まえた、本邦における抗てんかん薬の開発を目的とした小児臨床試験の有効性主要評価項目に関する実態調査

【目的】抗てんかん薬の開発を目的とした小児臨床試験の有効性主要評価項目に関する実態を明らかにすることである。

【方法】2020年2月5日までに臨床試験登録データベース(JapicCTI、ClinicalTrials.gov)に登録され、日本で実施された抗てんかん薬の開発を目的とする検証的試験かつ主要評価項目が有効性であった34試験(評価項目36個)を対象とした。試験を被験者の年齢によって小児試験、小児と成人を含む試験(小児成人試験)、成人試験に分け、それぞれ主要評価項目の種類と使用割合を算出した。

【結果と考察】対象34試験のうち、小児試験は29%(10/34)、小児成人試験は32%(11/34)、成人試験は38%(13/34)であった。試験背景は、小児試験では国内試験(90%)、非盲検(80%)であり、小児成人試験及び成人試験ではグローバル試験(それぞれ64%、77%)、盲検(それぞれ73%、77%)が多くを占めた。海外では小児から成人を同一プロトコル内で試験を行うが、日本では成人での有効性が確認されてから試験を行う傾向にあり、非盲検かつ国内試験が大半を占めたと考えられた。主要評価項目は、EMAの臨床評価ガイドライン(draft)が示す「レスポonderレート」、FDAの臨床評価ガイドライン(1997年)が示す「発作回数」及び「発作回数減少率」が主に使用されていた。欧米のガイドラインでは、小児の場合も成人と同一の評価項目を使用することが許容されていた。小児試験では「発作回数減少率」が45%(5/11)と最も多く用いられ、小児成人試験及び成人試験では、それに加え、「レスポonderレート」や「発作回数減少率」も使用されていた。小児試験において、FDAガイドラインの評価項目の使用割合は72%(8/11)と3つの試験群の中で最も大きかった。これは、小児試験が先行する海外の試験を参考に試験デザインを考慮する傾向にあり、先行する試験にアメリカで実施されたものが多く、かつFDAガイドラインは10年以上前に作成されていたことが要因であると考えられた。

【結論】日本の抗てんかん薬の小児臨床試験は、主要評価項目として発作回数を主に使用していた。これは、先行する試験に則して試験デザインを検討してきた結果であると考えられ、今後、我が国でも海外同様に小児を含む成人試験の実施可能性に加え、主要評価項目の選択肢が広がる可能性がある。

- 医療データベースを用いた小児における向精神薬の適応外使用実態調査—英国と日本の比較—

【目的】本研究の目的は、向精神薬の小児適応外使用実態を明らかにすることである。

【方法】英国では小児に対して承認があるが、日本では小児に対して承認されていない向精神薬7剤を対象薬とした。メディカル・データ・ビジョン社が所有する大規模病院情報データベースを用いて、2016年1月～2017年12月の間に対象薬が処方された全年齢患者に対する15歳未満の小児患者の患者数及び処方件数の割合を算出した。小児患者の最大一日投与量を年齢毎にプロットし、対象薬ごとに散布図を作成した。解析にはSPSS ver. 25を使用した。慶應義塾大学薬学部 人を対象とする研究倫理審査委員会で承認を受けた(承認番号:191010-1)。

【結果と考察】全年齢患者98955例の処方件数は1315346件、うち10478件が小児患者に対する処方であった。各薬剤の全処方件数の0.1～3.8%、全患者の0.4%～10.5%で小児適応外処方されていた。一方、英国の承認年齢を考慮した場合、各薬剤のいずれにおいても適応外処方は0%であった。日本の添付文書に小児用量の記載がない薬剤は英国等海外の添付文書に準じて処方されている可能性が示唆された。

【結論】全対象薬の向精神薬で小児適応外使用されていた。英国の承認状況に準じて臨床上、使用されていることが示唆された。今後、日本人小児患者を対象とした臨床試験の実施、添付文書への小児用量の記載が望まれる。

- 欧州・米国・日本における動物実験代替法の現状調査

【目的】EU・アメリカ・日本における化粧品安全性試験のための動物実験に対する法規制や承認されている動物実験代替法を比較し、3地域における代替法の受け入れ状況を把握することを目的とした。また、化粧品における動物実験を世界的に廃止するための今後の課題を考察した。

【方法】各国の化粧品に対する規制状況を把握するために、EU に関しては「化粧品規則 1223/2009」、アメリカに関しては「FD&C法」、日本に関しては「化粧品基準」および「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)」を閲覧資料とした。また、経済協力開発機構(OECD)、EU のバリデーショナルセンター(ECVAM)、アメリカのバリデーショナルセンター(ICCVAM)、日本のバリデーショナルセンター(JaCVAM)のホームページを閲覧することにより、OECD TGとして世界的に承認されている代替法や各国で承認されている代替法、研究途中の代替法について調査を行った。

【結果と考察】EU では、EU のバリデーショナルセンターである ECVAM 又は OECD によって承認されている代替法の使用を推奨している。米国では、特定の試験法を指定せず企業の責任で安全性試験を行うこととしている。日本は、厚生労働省によってガイダンスが出されている試験法を優先して使用し、他の代替法は OECD により採用された代替法あるいは、それらと同等と評価された代替法の使用を推奨している。このように各当局で推奨している代替法が異なるため、各地域のバリデーショナルセンターが優先的に承認している代替法や研究している代替法に差異が生じる。現在 OECD TGとして採択されている代替法は38試験であり、そのうち ECVAM によって承認されている試験は14試験、ICCVAM による検証済みの試験は34試験で、厚生労働省によってガイダンスが出されている試験は9試験であった。【結論】化粧品に対する動物実験廃止に向けての動きが世界的に強まっているが、まだまだ国によって規制状況が統一されていない。動物実験をせずに化粧品の安全性評価を行うために、反復投与毒性や生殖発生毒性等の更なる代替法の研究・承認が求められる。

- 製薬業界のグローバルヘルスにおける医薬品アクセス向上への貢献に関する調査

【目的】近年のグローバルライゼーションの加速度的な進行とともにグローバルヘルスの問題が無視できなくなっている。低中所得国における健康問題の一つとして医療や医薬品へのアクセスの悪さが指摘されており、2016 年の WHO イニシアティブ”Sustainable Development Goals”では 2030 年までに Universal Health Coverage を達成することが目標として取り上げられている。こうした問題の解決には医療技術のための各種資源の確保などの観点から先進国の介入が不可欠であり、それはまた先進国の責務であると考えられる。この問題に対して海外での取り組みは進んでいる一方で、日本の製薬産業面からのアプローチはまだ海外より遅れていると言わざるを得ない。日本の先発医薬品企業を対象とし、グローバルヘルスにおける医薬品アクセスへの貢献の実態を把握することを本研究の目的とした。

【方法】スノーボールサンプリングにより3社(以下A社、B社、C社)を抽出した。2019年2月から12月の期間に行った1時間程度の半構造化面接によりデータを得た。グラウンデッドセオリーアプローチに基づいた帰納的テーマ分析を行い、グローバルヘルスを構成する概念の抽出を行った。

【結果と考察】半構造化面接により得られたデータをコード化したところ、A社では54、B社では116、C社で

は 65 のコードが得られた。分析により得られた概念は、SDGs の 6 つの項目に集約した:3.3 3 大感染症・NTDs、3.8 UHC、3.b 新薬開発、TRIPS、3.c 保健医療の強化、9.b LMIC の科学力向上、17.16、17 パートナースHIP。これを散布図にプロットしたところ、A 社は比較的ほとんどの概念についてバランスよく発言しており、B 社はパートナースHIPに、C 社は新薬開発に重点を置いた発言をしていたことが分かった。

【結論】どの企業も共通して SDGs 項目を重視した考え方をしていることが明らかになった。こうした考え方をもとに、世界の医薬品アクセス向上のために日本の製薬企業の今後の更なる行動が求められる。

- COVID-19に関する日米英の行政機関による情報提供サイトの利便性調査

【目的】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の信頼できる健康情報源として認識されている日米英の政府機関の WEB サイトにおいて、一般人に提供されている情報のユーザビリティ・利便性を比較・調査し、その特徴・課題の記述を目的とした。

【方法】厚生労働省(日本)・CDC(米国)・NHS(英国)の COVID-19 特設 WEB サイトを調査対象とした。厚生労働省に関しては、研究開始からデータ取得日の間に COVID-19 特設サイトが改定されたため、改定前のサイトも比較した。評価項目は、視覚的情報配置(リンクの数、図・表の数、使用可能な言語数、スクロールバーの長さ、PDF 化した際のページ数)、WEB アクセシビリティ、リーダビリティ、カテゴリ別の情報の入手しやすさの 4 項目とした。

【結果と考察】視覚的情報配置において、リンクの数は、厚生労働省(旧)は 301 件あり、厚生労働省(新)(64 件)、CDC(40 件)、NHS(20 件)と比較して、多くの情報が詰められたサイトであった。図・表については、厚生労働省(新)で感染者数のグラフが用いられていた。また CDC ではピクトグラムを用いたリンクで直感的にカテゴリを判別しやすくなっていた。一方 NHS では図を用いてなかった。使用可能な言語数は、厚生労働省(新)(旧)、CDC は多言語に対応していたが、NHS は英語のみであった。PDF 化した際のページ数は、厚生労働省(旧)が 56 ページあり、他が 6 ページ以下であるのに対して突出して多かった。WEB アクセシビリティは、全機関で音声ユーザビリティは 2、ロービジョンは 0~1 と、音声ユーザビリティに比べて、ロービジョンは低水準であった。リーダビリティは NHS(平均値 6.6)、CDC(8.7)、厚生労働省(10.8)の順に良好な結果となった。カテゴリ別の情報の入手のしやすさは、「国内感染者数」の項目の厚生労働省がトップページで見ることができたのが特徴的だった。

【結論】全ての機関で WEB アクセシビリティの考慮やガイダンスの公表など、COVID-19 情報提供サイトの利便性向上に取り組んでいた。厚生労働省に関しては IT 活用の技術の遅れが顕著に出ており、医療・リスクコミュニケーションの観点からも今後の課題であるといえる。複数の課題が存在し、一般人に的確に正しい医療情報を伝達するためにはさらなる情報提供サイトの利便性向上が必要であり、今後もモニター・検証していく必要がある。

## II. 疫学・その他の研究

- 電子診療録由来の診療情報データベースを用いたコントロール不良の小児喘息患者を対象としたモンテカルカストと吸入ステロイド薬の有効性比較可能性の検討

【目的】小児気管支喘息は、発作性に笛声喘鳴を伴う呼吸困難を繰り返す疾患である。近年、リアルワールドデータ(RWD)を臨床試験の有効性および安全性などのアウトカム評価への活用が検討されている。RWD の利活用によりこれまでは検証が難しかった小児、その中でも試験の難易度が高い新生児や乳児を対象とした有効性または安全性に関するエビデンスを得られる可能性がある。そのため、既承認薬についての小

児医薬品開発においても RWD を用いた有効性評価が実現かどうか事前検討する意義は大きい。そこで、大規模電子カルテデータベースに基づき吸入ステロイド薬(ICS)およびモンテルカスト 4mg(MTL-4)を処方された 1 歳から 6 歳未満のコントロール不良の小児喘息患者の背景因子を調査し比較可能性を検討することで、モンテルカストの有効性評価が可能かどうか事前検討した。

【方法】一般社団法人「健康・医療・教育情報評価推進機構」が国内で構築している電子診療録由来の診療情報データベース(2014 年 4 月～2019 年 3 月)を使用した。コントロール不良の小児喘息患者を特定し、MTL-4 を処方された患者群(MTL-4 群)と ICS を処方された患者群(ICS 群)における背景因子を比較した。また、リスク期間に再度増悪を起こした患者割合を比較した。

【結果】 MTL-4 群 209 人および ICS 群 52 人を特定した。MTL-4 群と ICS 群における年齢( $3.19 \pm 1.36$ ,  $2.46 \pm 1.59$ ,  $p=0.0010$ )、閉塞性気道障害用薬の処方回数( $6[5, 9]$ ,  $9[5, 11.5]$ ,  $p=0.0027$ )、喘息薬の処方回数( $12[10, 19]$ ,  $15[11, 20]$ ,  $p=0.0388$ )、ブデソニドの処方量( $500[125, 1137]$ ,  $250[59.5, 500]$ ,  $<.0001$ )で有意な差がみられた。ICS 群に対する MTL-4 群のリスク比は  $1.1837$  (95%CI:  $0.9495-1.4757$ ) であった。

【考察と結論】診療情報データベースを用いたフランスの先行研究では ICS 群の患者数が多かったが、本研究では MTL-4 群の患者数が高かった。先行研究では MTL-4 が承認された 2010 年から 2012 年のデータベースを使用したため、MTL-4 を使用した患者数が少なかったと考えられる。

- 大規模病院情報データベースを用いた認知症患者における抗精神病薬の使用実態調査

【目的】認知症に伴う行動・心理症状(BPSD)の治療目的で抗精神病薬が適応外処方で使用されている。しかし FDA は 2005 年に高齢認知症患者における抗精神病薬の使用による死亡リスクの上昇について警告した。本邦においても調剤レセプトデータを使用した使用実態調査が行われているが病院情報を用いた大規模な研究は行われていない。そこで近年の病院における使用実態を明らかにすることとした。

【方法】メディカル・データ・ビジョン社の EBM provider(2016 年 1 月～2017 年 12 月)を使用した。New User Design を使用し認知症薬使用患者を特定し、抗精神病薬の処方割合、継続期間等を推定した。

【結果】二次医療圏の急性期病院に通院している認知症患者のうち、29.5%が抗精神病薬を処方されていた。最初に処方された抗精神病薬はリスペリドン(10.8%)などの非定型抗精神病薬が多くを占めていたが、定型抗精神病薬であるハロペリドール(6.2%)を処方されていた患者も多く存在した。また抗精神病薬を継続的に処方されていた期間は中央値 22.5 日だった。

【考察と結論】調剤レセプトデータを使用した先行研究の結果(7.2-16.8%)と比較し高い処方割合となった。調査対象とした病院に通院している患者は、せん妄や重度な BPSD などに対して抗精神病薬を処方されるリスクが高い点に起因していると考えられる。またハロペリドールはせん妄に対して使用されるため、多くの患者に処方されたと考えられる。先行研究の多くは抗精神病薬の処方継続期間を約半年間と推定していたが、本研究では約 3 週間と短い期間となった。これは対象患者が急性期病院に通院している点、入院患者が多い点、退院後の患者の処方を追跡することがデータベース上で不可能である点に起因していると考えられる。これから迎えるさらなる高齢化社会に向けて、使用実態を継続的に研究していくことが必要である。

- 本邦の前立腺肥大症の管理のための治療薬のアドヒアランスに関する調査

【目的】前立腺肥大症(BPH)の薬物療法における重要な問題の一つとして、薬物治療への遵守が低いことが知られている。本研究では前立腺肥大症患者に対する  $\alpha 1$  遮断薬(AB)単剤療法、 $5\alpha$  還元酵素阻害薬(5ARI)単剤療法、または併用療法(CT)のアドヒアランスを比較し、薬剤レジメンが異なる患者での治療薬の

使用実態への影響を調査することを目的とする。

【方法】メディカル・データ・ビジョン社の EBM provider(2016年7月1日～2016年12月31日)を使用した。New User Design を使用し BPH 治療薬新規処方患者を特定し、処方開始日時点の処方薬に基づき AB 単剤療法群、5ARI 単剤療法群、CT 群に分類した。調査対象薬処方開始日から、最後に記録された調査対象薬の処方日に最終処方時の処方日数を加算した推定投与終了日までの期間を薬剤継続期間として設定した。なお、Gap period は 90 日とした。アドヒアランスの評価指標は、Medication possession ratio (MPR) または Proportion of days covered (PDC) を用いた。

【結果と考察】2016年1月～2017年12月の受診患者 27,120,534 人のうち、調査対象患者は 468 名(平均年齢 74 歳)であった。薬剤継続期間およびアドヒアランス は、5ARI 群(n=67、277±131 日、MPR:0.84±0.39、PDC:0.75±0.34)、AB 群(n=353、219±150 日、MPR:0.64±0.45、PDC:0.59±0.38)、CT 群(n=48、203±143 日、MPR:0.59±0.42、PDC:0.55±0.38)の順に良好であった。5ARI 群ではアドヒアランスや薬剤継続率が他の群と比べて高い結果となった理由として、5ARI の効果発現まで数カ月必要であることを医師・薬剤師より説明を受けていた可能性、5ARI の副作用発現率が低いため、副作用による中止が少なかった可能性が考えられる。

【結論】我が国の前立腺肥大症患者において、5ARI 群は他の前立腺肥大症治療群と比べ、薬剤継続期間が長く、アドヒアランスが高い結果となった。前立腺肥大症は、今後さらなる高齢化に伴い患者も増加することが予想されるため、治療薬の長期的な影響や、使用実態を今後も継続的に研究していく必要がある。

- 長期診療報酬請求データベースを用いた新型コロナウイルス感染症患者の重症化予測モデルの構築

【目的】新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 蔓延下において、重症化可能性の高い患者を早期に予測することが重要である。本研究は大規模診療報酬請求情報データベースを利用し、COVID-19 に罹患した 64 歳以下の患者を対象に、複数の説明変数に関する交差項を考慮した重症化予測モデル構築を目的とした。

【方法】本研究は日本システム技術社が保有する診療報酬情報請求データベースを用いた後ろ向きコホート研究である。2020年1月1日～2020年9月30日の間に COVID-19 の ICD-10コードがある64歳以下の患者を主要解析における対象患者とした。さらに、COVID-19流行第一波(～2020年5月31日)における診断の確からしさ及び治療法の違いが研究結果に与える影響を確かめるため、副次解析として調査対象期間を2020年6月1日以降に設定して解析を行った。ICU、HCU、呼吸不全、人工呼吸器、酸素吸入、死亡の臨床転帰をとった場合に重症化と定義した。本研究では、L1正則化スパースロジスティック回帰(LR)および勾配ブースティング(GBDT)の2つのモデルについて、入力を患者情報、出力を重症化有無として2値分類を行う予測モデルを、ベイズ最適化によるハイパーパラメータと非重症患者のサンプリング割合を適応することにより構築し、AUC とマッシュューズ相関係数(MCC)を用いてモデルの評価を行った。本研究は、慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会の承認(承認番号:210108-1)を得て実施した。

【結果と考察】主要解析の解析対象患者 1007 名(平均年齢 30 歳)のうち、88 名に重症化が認められた。また副次解析の解析対象者は 716 名(平均年齢 27 歳)であり、このうち 47 名が重症化した。主要解析では、LR(AUC : 0.616)の方が GBDT(AUC : 0.594)よりも高い精度となり、副次解析では GBDT(AUC : 0.583)の予測精度が LR(AUC : 0.495)を上回った。副次解析の GBDT では、MCC が 0.067 と低い値となったことから、患者数の偏ったデータでモデルの妥当性は低いと考えられる。予測モデルの AUC の目安は 0.9 以上が high accuracy、0.7 以上 0.9 未満が moderate accuracy、0.5 以上 0.7 未満が low accuracy とされているため、

この基準に照合すると、いずれのモデルも予測モデルとして高い予測能を有していないと判断できる。予測モデルの妥当性が低い理由として、予測モデル構築時に患者数が十分でなかったことが考えられる。

【結論】L1 正則化を利用したスパースロジスティック回帰の AUC が一番高かったが、予測精度は十分でなかった。予測モデルの妥当性を確保するため、今後はより多くの患者数で構築を行う必要がある。

- 地域在住高齢者コホート研究におけるデータ品質管理システムの構築及び品質管理

【目的】地域在住高齢者コホート研究である The Kawasaki Aging and Wellbeing Project (KAWP)において、データ品質管理システムを構築することにより、研究データの品質を向上させ、さらには、研究データを利用して得られる新たな知見の信頼性を確保することを目的とした。

【方法】KAWP は 2020 年 4 月から開始され、既に基礎調査が実施されているため、4 年目追跡調査時点以降のデータ管理を行うためのデータ品質管理システムの導入を行う。手順書作成のために KAWP の研究計画書および、EDC (Electronic Data Capture) システムで収集する調査項目である一般調査票を参照するとともに、研究責任者及び関係者へのヒアリングを行った。また、CSV (Computerized System Validation) 活動を行うため、ER/ES 指針や GAMP5 を参照し、CSV 方針を決定した。EDC システムは、Medrio EDC (Medrio Inc. San Francisco. USA) を用いた。

【結果と考察】本研究では、データ品質管理システム構築の中で、手順書作成、リスクアセスメント、CSV 目標設定、CSV 計画策定、EDC 要求・仕様設定、EDC 構築までの過程を実施した。最初のステップとして、研究責任者が KAWP においてデータ品質管理システムの導入に必要な手順書及び文書類を特定し、文書作成者がそれらの作成を行った。リスクアセスメントでは、初期リスクアセスメントにおいて、Medrio EDC が研究データの品質に対して与える影響のリスク深刻度が低いいため、詳細なリスクアセスメントは必要なしと判断した。V モデルを用いた CSV 活動のプロセスとして、最初に利用者が当該システムに求める機能を業務的観点から明確に記述したユーザ要求仕様書を作成した。本仕様書には、システムの構成設定に必要な各種仕様(項目リスト、チェック仕様、ロジカルチェック、マトリクス、ユーザ権限)が定められている。本仕様書に従い、EDC システムの構築を行った。

【結論】KAWP においてデータ品質管理システムの運用に必要な手順書および文書の作成、システムの構築を行い、研究データの品質向上並びに研究全体の質向上を試みた。今後、機能テスト・要件テストを実施し CSV を完了させ、入力・操作マニュアルの作成及びシステム利用者に対するトレーニングを実施することにより、更なる研究の質向上を目指す。

## 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」、2年次秋学期の「公衆衛生と予防薬学」、3年次春学期の「薬事関係法規 1」、「疫学方法論」、秋学期の「医薬品の開発と規制」、「医薬統計学」、「医療・薬剤師倫理」、「バイオ医薬品とゲノム情報」、「実務実習事前学習(実習)」、4年次春学期の「薬事関係法規 2」、「レギュラトリーサイエンス」、秋学期の「実務実習事前学習」、さらに6年次春学期の「疫学・臨床研究演習」、秋学期の「総合薬学演習Ⅱ」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する。

さらに、薬学科6年次(選択)「疫学・臨床研究演習」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。さらに、大学院修士課程春学期「医薬品情報特論」、「臨床薬物評価特論」、大学院博士課程春学期「医薬品開発規制学特論、医療系薬学特論Ⅱa」、「薬剤疫学・データサイエンス特論、医療系薬学特論Ⅱb」の講義を実施した。

当講座では、薬学教育モデル・コアカリキュラム(改訂版)に沿って、全体的に講義計画及びそれぞれの講義内容の構成について見直し・点検を行った上で、次年度に向けて、新たなシラバスの作成を行った。

また、当講座は、「アドバンスレギュラトリーサイエンス海外演習」及び「海外レギュラトリーサイエンス特別研修」の主担当である。例年、薬科学研究科大学院生、薬学部薬学科6年生を対象とし、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しているが、本年度は、世界的な新型コロナウイルス感染の影響により休講となった。

昨年度より、当講座が主担当を務める大学院科目の「医薬品開発規制学特論、医療系薬学特論Ⅱa」「薬剤疫学・データサイエンス特論、医療系薬学特論Ⅱb」は、それぞれ健康マネジメント研究科における大学院科目として併設され、「レギュラトリーサイエンス」「薬剤疫学・データサイエンス」を同時開講しており、健康マネジメント研究科修士課程学生が履修した。

### 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
- 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、国内学術雑誌への投稿準備を進めており、かつ関連の国内外

の学会にて報告された。また、学生を中心に行った研究も国際薬剤疫学会 (ISPE)、日本医療薬学会、日本臨床薬理学会、日本薬学会等の学術大会で発表した。

当講座教授の漆原は、2019年10月より日本薬剤疫学会の理事長を拝命し、これまで、学会内部の充実に重きを置いた学会運営方針を改善し、当該学問分野におけるさらなる研究振興と社会的認知の向上、関連学会である日本医療薬学会、日本疫学会、日本臨床疫学会などとの協力体制の構築、学会員及び非学会員の教育指導の機会と内容の充実を掲げ、当学会の指揮を執っている。

## 改善計画

新しい薬学教育モデル・コアカリキュラム(新コアカリキュラム)に沿った授業展開、及びそれぞれの講義内容の質の維持を図るため、当該担当授業の全科目及びその講義において、新コアカリキュラムとの対応に関する点検を行った。また、点検の過程では、就学年次における習熟度レベルを考慮した上で、各科目及び講義との間で全ての講義における内容、及び展開方法に関し重複及び整合性を確認した。また、第1次緊急事態宣言が明けた直後より、大学院講義科目において、対面講義に加えて、同時配信とオンデマンド録画配信を実施するなど、新しい形態のオンライン教育を積極的に試みてきた。来年度、新たな授業計画の下で実施した講義について振り返り、改善が必要な点は検討を行う予定である。

なお、健康マネジメント研究科における大学院講義科目の兼担も担っており、本学部のみには止まらない挑戦的な教育対象範囲の拡充を行っている。

## 研究業績

### 原著論文 (英文)

1. Study Factors Associated with the Incompletion of Clinical Trials that Include Pediatric Patients: A Retrospective Analysis of the European Clinical Trials Database and a Lesson from the European Region. Tanemura N, Sasaki T, Sato J, Urushihara H. *Trials*. 2021 Mar;22(1):204.
2. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with anticonvulsants in a Japanese population: matched case-control and cohort studies. Fukasawa T, Takahashi H, Takahashi K, Tanemura N, Amagai M, Urushihara H. *Allergol Int*. 2021 Feb;S1323-8930(21)00007-1.
3. Behavioral changes and hygiene practices of older adults in Japan during the first wave of COVID-19 emergency. Arai Y, Oguma Y, Abe Y, Takayama M, Hara A, Urushihara H, Takebayashi T. *BMC Geriatr*. 2021 Feb;21(1):137.
4. Searching for potential surrogate endpoints of overall survival in clinical trials for patients with prostate cancer. Maeda H, Takeda K, Urushihara H, Kurokawa T. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021 Jan:e1334.
5. Antihypertensive drug effects according to the pretreatment self-measured home blood pressure: the HOMED-BP study. Sano H, Hara A, Asayama K, Miyazaki S, Kikuya M, Imai Y, Ohkubo T. *BMJ Open*. 2020 Dec;10(12):e040524.
6. Blood Pressure Phenotypes Defined by Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Carotid Artery Changes in Community-Dwelling Older Japanese Adults: The Ohasama Study. Fujita A, Hara A, Kikuya M, Asayama K, Satoh M, Asakura K, Shintani Y, Uchida S, Takatsuji Y, Murakami T, Hirose T, Tsubota-Utsugi M, Inoue R, Nomura K, Metoki H, Hozawa A, Miyazaki S, Imai Y, Ohkubo T. *Tohoku J Exp Med*. 2020 Nov;252(3):269-279.

7. Real World Survey of Patient Engagement Status in Clinical Research: The First Input from Japan. Tanemura N, Sasaki T, Sato J, Urushihara H. Patient. 2020 Oct;13(5):623-632.
8. The first survey of gap between the actual labelling and efficacy information of functional substances in food under the regulatory processes in Japan. Tanemura N, Machii Y, Urushihara H. Journal of Functional Foods. 2020 Sep;72:104047.
9. Medications and fall risk: a case-control study in nursing home residents in Japan. Park H, Satoh H, Miki A, Maki H, Asai K, Shiraishi A, Urushihara H, Sawada Y. Aging Clin Exp Res. 2020 May;32(5):885-892.

#### 原著論文（邦文）

1. 大規模病院情報データベースを用いた小児患者における抗悪性腫瘍薬の適応外使用に関する実態調査. 黒田万由子, 中村彩夏, 種村菜奈枝, 中國正祥, 佐藤淳子, 漆原尚巳. 臨床薬理. 2020 Nov;51(6):307-316.
2. 一般消費者を対象とした『機能性表示食品の有効性及び安全性に関する一般消費者向け情報』に含まれる医学または臨床試験用語の認知・理解度調査. 種村菜奈枝, 柿崎真沙子, 漆原尚巳. 日本臨床栄養学会雑誌. 2020 Oct;42(1):66-81.

#### 総説等（英文）

該当なし

#### 総説等（邦文）

1. 自発報告に基づくシグナル検出ができること, できないこと —その理論と実践—. 漆原尚巳. 医薬品情報学. 2020;21(4):135-141.

#### 国際学会発表

1. Daily Lifestyle Behaviors associated with Initiating of Renal Replacement Therapy in Japanese Patients with Chronic Kidney Disease: A Descriptive Study Using a Claims Database Linked with Specific Health Checkup Results. Kazuaki Enomoto, Azusa Hara, Nanae Tanemura, Takumi Hirata, Tomonori Okamura, Hisashi Urushihara. ICPE 2020 All Access (36th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management)(オンライン) 2020年9月, ポスター(一般)

#### 国際学会招待講演

該当なし

#### 国内学会発表

1. 電子診療録由来の診療情報データベースを用いたコントロール不良の小児喘息患者を対象としたモンテカルカストと吸入ステロイド薬の有効性比較可能性の検討. 高橋透, 漆原尚巳. 日本薬学会第141年会(オンライン). 2021年3月, ポスター(一般)
2. 大規模病院情報データベースを用いた認知症患者における抗精神病薬の使用実態調査. 佐藤應気, 漆原尚巳. 日本薬学会第141年会(オンライン). 2021年3月, ポスター(一般)
3. 欧米の動向を踏まえた、日本における抗てんかん薬の開発を目的とした小児臨床試験の有効性評価項

- 目に関する実態調査. 小坂麻里子, 種村菜奈枝, 漆原尚巳. 第41回日本臨床薬理学会学術総会(福岡), 2020年12月, ポスター(一般)
4. 大規模病院情報データベースを用いた小児における向精神薬の適応外使用に関する実態調査—日本と英国の比較—. 中村彩夏, 種村菜奈枝, 佐々木剛, 漆原尚巳. 第41回日本臨床薬理学会学術総会(福岡), 2020年12月, ポスター(一般)
  5. Survey on the Pharmaceutical Industry's Contribution and Perspective for Improving Access to Medicines and Global Health. Yukino Yoshida, Hisashi Urushihara. 第30回日本医療薬学会年会(オンライン). 2020年10月, ポスター(International Poster)
  6. 市民参画型のリスクコミュニケーションデザイン開発に向けた検討. 種村菜奈枝, 千葉剛, 藤井仁, 小野寺理恵, 柿崎真沙子, 漆原尚巳. 第79回日本公衆衛生学会総会(オンライン). 2020年10月, 口頭(一般)
  7. 『機能性表示食品の有効性/安全性に関する消費者向け情報』に含まれる医学/臨床試験用語の認知理解度調査. 種村菜奈枝, 柿崎真沙子, 小野寺理恵, 漆原尚巳. 第42回日本臨床栄養学会総会/第41回日本臨床栄養協会総会(オンライン). 2020年10月, 口頭(一般)

#### 国内学会招待講演

1. 漆原尚巳. 「シグナル検出、事始め」. シンポジウム22 シグナル検出の理論と薬学研究におけるピットフォール. オーガナイザー: 漆原尚巳, 後藤伸之. 第30回日本医療薬学会年会(オンライン). 2020年10月

#### 解説・雑誌記事等

該当なし

#### 受賞

該当なし

# 創薬物理化学講座

教授：金澤 秀子

准教授：長瀬 健一

専任講師：伊藤 佳子

## 担当授業概要

### 学部1年

#### 分析化学 [春学期 (2単位・必修)]

分析化学分野：酸・塩基，キレート形成，酸化・還元などの化学平衡，各種分離分析法，電子波と物質との相互作用（分光法）の基本的知識を習得する。

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・分子の構造，および化学結合に関する基本的事項を取得する。

#### 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。

#### 物理化学1 [秋学期 (2単位・必修)] ユニット責任者：長瀬

分光分析法の原理・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修得する。医薬品を含む化学物質を構成する基本単位である原子・分子の性質や挙動を理解するために，物質のエネルギーと平衡（熱力学）に関する基本的事項を修得する。

#### 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。

#### 実験法概論 [秋学期 (2単位・必修)]

薬学部における実験実習を安全にかつ効果的に行うために，化学物質，実験動物を適切に扱うための基本的な知識，態度を身につけ，実験・観察により得られたデータの適切な取り扱いかた，レポートの作成法を学ぶ。

## 薬学基礎実習 [秋学期 (2 単位・必修)]

薬学部における実験(物理系および生物系)に関する基本的な知識, 基本操作, ならびに実験を行うために必要な態度を身に付ける。

## 学部 2 年

### 物理化学 2 [春学期前半 (1 単位・必修)] ユニット責任者: 長瀬

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。

### 物理化学 3 [秋学期前半 (1 単位・必修)] ユニット責任者: 長瀬

電解質を含む種々の溶液の特性, 界面, 吸着などの現象等エネルギーの代表的な変換過程を理解し, 界面化学, 電気化学に関する基本知識と技能を修得する。また, 化学反応が平衡に近づいて行く様子を記述する理論(反応速度論)を理解し, 実際の反応の様子(時間変化)を定量的に記述する方法を修得する。放射線・放射能に関する基本的事項を修得する。

### 物理分析学 [秋学期後半 (1 単位・必修)]

臨床分析, および, 創薬研究において用いられる分析技術の原理, 実施法, 応用例について説明できる。分子間相互作用について説明できる。分析技術を生体高分子に適用することにより生命現象のメカニズムを明らかにする構造生物学, また構造生物学に基づく創薬について説明できる。

### 最新医療: 再生医療と DDS [秋学期後半 (1 単位・必修)] ユニット責任者: 金澤

未来医療に貢献するために薬学出身者は, どのようなことができるのだろうか。薬学がカバーできる領域は広く, 今後は新しい分野へ挑戦していくことが必要である。最先端医療について学ぶことにより, 新しい分野への知識を深め, 研究へのモチベーションを高めることができる。

## 学部 3 年

### 製剤学 1 [春学期前半・1 単位 (必修)]

製剤学は, 薬物(原薬)が薬剤として実用に供されるために必要な学問であり, 製剤学の一部に含まれる。薬物と製剤材料の性質を踏まえて製剤化するために, それらの物理化学的な性質に関する基本的知識, および取り扱いに関する基本的技能を修得する。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で, 薬学における製剤学の重要性とその意義が理解できる。

### 製剤学実習 [春学期 (1.5 単位・必修)]

薬物と製剤材料の物性に関する基本的事項とそれらの取り扱いに関する基本的な技能を修得する。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。

### 化粧品・皮膚科学 [春学期後半 (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** [春学期後半 (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。

### **学部 4 年**

#### **個別化医療** [春学期前半 (1 単位・薬学科必修, 薬科学科選択)]

眼前の患者に応じた投与設計を立案・提案したり、適切な服薬指導を実施できるように、drug delivery system (DDS) や薬物治療の個別化に関する基本事項を修得する。併せて、それらの周辺の薬学知識・技能を統合的に応用できるようになることも目指す。

#### **栄養情報学演習** [春学期後半 (0.5 単位・選択)] ユニット責任者：金澤

薬剤師として必要な栄養情報を学ぶ。特に、多様な健康食品が流通しており、適切な選択およびアドバイスができるような知識、情報を得て活かせるアドバイザーを目指す講座である。この講座は在学中に栄養情報担当(NR)やサプリメントアドバイザー関連の受験資格を得る養成講座の一部である。

#### **英語演習 (薬科学科)** [通年 (2 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。薬科学英語演習では、英語原著論文を読み、解説することにより、科学的な英語表現を修得し、正確に関連分野の最新情報を収集できる。

### **学部 4・5・6 年**

#### **英語演習 (薬科学科)** [4・5・6 年 通年 (2 単位・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、英語原著論文を読み、解説することにより、科学的な英語表現を修得し、正確に関連分野の最新情報を収集できる。

## 研究概要

### I. 温度応答性高分子を用いた抗体医薬品の精製法の開発

生体試料の前処理として主に用いられている固相抽出は、シリカゲルやポリマーゲルなどの固相担体を充填したカートリッジを用いて、疎水性相互作用や静電的相互作用などにに基づき試料中の目的物と不純物を分離する手法であり、他の前処理方法と比較して便宜性が優れている。一方、目的タンパク質の高純度精製に用いられているアフィニティークロマトグラフィーは、酵素と基質、抗原と抗体などの特異的相互作用を利用して目的物質の分離・精製を行う手法であり、その選択性の高さから様々な生理活性物質の分離・精製に広く利用されている。しかしいずれの手法においても、従来の方法では目的物質の溶出に有機溶媒や低 pH、高塩濃度条件が必要となることが多く、タンパク質の凝集・変性が起こりやすい、脱塩など煩雑な後処理を要するなどの問題点がある。本研究ではこれらの問題を解決するため、温度応答性高分子として知られる poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) を分離担体に応用し、温度制御のみで抗体医薬品を分離・精製する温度応答性固相抽出カラムを作製した。PNIPAAm は下限臨界溶解温度(Lower Critical Solution Temperature; LCST, 32°C) を境に低温側では伸長、高温側では収縮する性質を持つ。この性質を利用し、外部温度を変化させることにより担体表面の性質を変化させ、目的タンパク質の分離精製を行った。温和な条件下でのタンパク質の分離精製が可能となるため、活性維持や工程の簡略化への貢献が期待できる。本システムにより温和な条件下での抗体精製に応用可能であると考えられる。

温度応答性固相抽出カラムでは、PNIPAAm に荷電性モノマーの共重合体を修飾したシリカビーズを担体として用いて、静電的相互作用、疎水性相互作用を複合的に用いる事で、抗体の温度制御による吸着、溶出を可能にした。これにより、抗体生産プロセスで生成する不純物のアルブミンとの分離や、細胞培養液からの抗体の分離を温度変化により行うことに成功している。

### II. 温度応答性高分子を用いた細胞分離法の開発

現在の再生医療では、移植用の細胞を効率よく分離・精製する方法が求められている。フローサイトメトリーに代表される既存の細胞分離法は、細胞表面に蛍光色素や磁気微粒子を修飾する必要があるが、これらが、移植の際に生体に悪影響を及ぼす可能性がある。そこで、温度応答性高分子として知られる poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) を修飾したビーズを用いた細胞分離カラムを開発した。荷電性モノマーである *N,N*-dimethylaminopropylacrylamide (DMAPAAm) と PNIPAAm の共重合体を修飾した担体を充填剤としたカラムを作製し、HL-60, Jurkat 細胞 という二種類の細胞を流したところ、高温では両方の細胞が吸着したのに対し、温度を下げると Jurkat のみが溶出した。この溶出挙動の違いにより、細胞を分離できる可能性が示された。さらにこの細胞分離カラムを用いることで、再生医療での応用が行なわれている間葉系幹細胞の温度制御による保持・溶出の検討を行なっている。

また、温度応答性の NIPAAm と親水性の HEMA を共重合したものをガラス基板に修飾し、HEMA の親水基に血管内皮細胞を認識して接着させる REDV ペプチドを修飾したところ、高温での選択的な血管内皮細胞の接着、低温での接着していた血管内皮細胞の回収が可能であった。これにより、血管内皮細胞を温度変化のみで回収できる細胞分離基材の可能性を示した。

### III. 機能性リポソームを用いたドラッグデリバリーおよび核酸デリバリーに関する研究

DDS (Drug Delivery System: 薬物送達システム) における薬物キャリアとして、①親水・疎水性薬

物を封入でき、②生体にとって安全であり、③機能最適化が容易である点から、脂質二重膜構造を有するリポソームと呼ばれるナノキャリアが注目されている。現在、臨床で用いられているポリエチレングリコール(PEG)を修飾したリポソームは血中安定性が高いという長所を持つ一方で、標的部位での選択的な細胞取り込み(ターゲティング)が困難であるため、末梢系に蓄積し、新たな副作用を引き起こすことが問題視されている。そのため本研究では血中で安定かつ標的細胞でのみ取り込まれる機能的なキャリアの開発を目指した。温度応答性ポリマーである poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) は、下限臨界溶解温度(Lower Critical Solution Temperature; LCST)である 32°C を境に、低温側では水和し、高温側では脱水和する特性を持つ。また、他のモノマーとの共重合組成により、そのポリマーの LCST を制御することが可能である。本研究では体温付近に LCST を有する温度応答性ポリマーをリポソーム膜表面に修飾した。表面の性質を可逆的に制御し、37°C では細胞に取り込まれず、それ以上の温度でのみ取り込まれる機能性リポソームの開発を目指した。さらになん細胞に高い選択性を持たせるため、がん細胞特異的に高発現するヒアルロン酸(HA)レセプターである CD44 を標的とした機能性リポソームを作製し、がん細胞への取り込み能を評価した。

体温付近(37.8°C)に LCST を有するポリマーを膜表面に修飾したリポソームを作製し、Rhodamine-DHPE でラベル化し、5-carboxyfluorescein (CF, 親水性モデル薬物)を内封した温度応答性リポソームを用いて細胞取り込み実験を行った。フローサイトメトリーにより、温度依存的に細胞内の蛍光強度の増大が確認された。これは、LCST 以上になるとポリマー鎖の脱水和に伴いリポソーム膜表面が疎水性となることで水和層が減少し、立体障害が無くなるためリポソームの細胞取り込み能が向上したものと考えられる。42°C ではリポソームに内封した CF 由来の蛍光が蛍光顕微鏡により確認された。親水性蛍光色素である CF は単体では細胞に取り込まれないことから、細胞外でリポソームが壊れたのではなく、安定な構造を保ったまま細胞内に蛍光物質を送達できたものと思われる。また、HA を修飾したリポソームは HA 由来のアニオン性により、HA の修飾量に依存して電位の低下が確認された。さらに蛍光抗体を用いて、A549 cell に CD44 が高発現していることを確認した。また、A549 cell を用いた HA 修飾リポソームの細胞取り込み実験では、蛍光顕微鏡及びフローサイトメトリーにより素早い細胞取り込みが確認された。HA をリポソームに修飾することで CD44 へのターゲティングが可能であることが示唆され、炎症細胞を標的とした機能性リポソームとしての応用が期待される。

また、同様のリポソームを用いて siRNA を細胞に導入する試みをおこなっている。siRNA との複合体化を行うため正電荷脂質である 1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane (DOTAP) と膜融合性脂質である 1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine (DOPE) を用いて作製したリポソームに正電荷を有する温度応答性ポリマーを修飾した。このリポソームと siRNA の複合体を形成させ、siRNA の標的遺伝子の発現抑制効果を評価したところ、温度に応答した細胞への取り込みと発現抑制効果が確認できた。

#### IV. 化粧品への応用を目指した抗酸化物質封入りポソーム製剤の開発

近年、多くの消費者がより高い作用・機能を化粧品に期待するようになってきた。これにより、特に機能性化粧品においては、有効成分の皮膚浸透性を高めると同時に、より長期間使用可能な処方設計が重要になりつつある。本研究では、ビタミン C をキトサン(CS)修飾リポソームに内封することで、皮膚透過性や皮膚浸透性を向上させ、メラニン産生を抑制させることを明らかにしてきた。そこで 2014 年に開発された新しいビタミン C 誘導体である「GO-VC (カプリリル 2-グリセリルアスコルビン酸)」

をリポソームに封入し、同様にキトサン修飾をすることによる機能性の変化を観察した。薄膜法で作製した GO-VC 封入リポソームは、キトサン修飾濃度に依存して粒子径及びゼータ電位が増大した。更に GO-VC のリポソームへの封入の有無による皮膚浸透性評価を行った結果、皮膚浸透性の差は見られなかったが、キトサン修飾時に濃度依存的に皮膚浸透性の向上が見られ、0.2% CS-liposome で極大を示した。しかし、この 0.2% CS-liposome よりも、キトサン+GO-VC 水溶液群では、さらに皮膚浸透性の増大傾向が確認された。特に、0.1% CS+GO-VC 水溶液群及び 0.4% CS+GO-VC 水溶液群では、0.2% CS-liposome 群よりも有意に皮膚浸透性が増大した。これは、遊離のキトサンがキトサン修飾リポソーム以上に皮膚浸透を促進し、つまり皮膚透過促進剤の役割を果たしていることが示唆された。

## 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英語演習（薬科学科）、英語演習（薬学科）、物理化学 2、薬剤学実習の物理薬剤・製剤学実習を担当した。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、分析化学、物理化学 1、物理化学 3、物理分析学、製剤学 1、薬科学概論、早期体験学習（薬科学科）、薬学基礎実習、実験法概論、個別化医療など、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。

本年度の講座構成員は、教授 1 名、准教授 1 名、講師 1 名、特任助教 1 名、薬学部共同研究員 9 名、後期 4 年制博士課程 4 年(社会人)1 名、1 年 1 名、前期博士課程 2 年 6 名、1 年 5 名、卒論生は薬学科 6 年生 6 名、5 年生 7 名、4 年生 6 名、薬科学科 4 年生 5 名、3 年生 5 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、新型コロナウイルスの影響で現地での学会は行われず、web によるオンラインでの学会参加になったが、分析化学会、日本 DDS 学会、ライフサポート学会フロンティア講演会、薬学会関東支部大会、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。

今年度は新型コロナウイルスの影響により、web 開催によるオンラインでの学会参加になってしまったが、日本分析化学会、DDS 学会、日本薬学会、ライフサポート学会フロンティア講演会、など複数の学会に参加し研究成果の報告を積極的に行い、今年度の学会発表件数は 19 件であった。また、様々な学会で、当講座の研究内容が評価され、9 月に行われた日本分析化学会第 69 年会にて修士 2 年の石井さんと枝常さんが若手ポスター賞を、同じく 9 月行われた第 64 回日本薬学会関東支部大会にて修士 1

年の相原さんが優秀ポスター賞を、2021年3月には第30回ライフサポート学会フロンティア講演会で学部4年の島根さんが奨励賞を受賞した。

## 改善計画

1, 2年で履修する基礎系科目（物理化学や分析化学, 物理分析など）では, 我々を取り巻く種々の現象を化学的に解説し, 教科への興味を引き出すよう心掛けた。また, 基礎系科目と専門系科目（製剤学, 個別化医療など）との関連性について実例を提示しながら解説し, 2年での「最新医療：再生医療とDDS」などの医療に関連する講義を通じ, 専門分野を理解するための基礎知識の必要性を認識させ, 学習意欲を持てるような指導を行う予定であったが, 2020年度は新型コロナ感染予防の為に, 全てオンライン講義となり, 学生の反応に対応した講義が出来なかった。学生との対話の中で授業を進め, また, 講義への理解度を向上させるために, 演習形式の授業も多く取り入れるよう工夫したいと考えている。1年生の早期体験学習(研究室)では, 感染予防のため, 密にならないよう1名 or 2名の実習とし, 実験室の滞在時間も短くするような工夫をしたが, 次年度はTAを多く配し, 実験方法や装置, 実験器具, 物質の取り扱いについて細かく指導し, 気軽に実験内容や結果について質疑応答ができるようにする。また実験結果を纏め, 考察し, 他者が理解できるよう発表することを経験させられなかった。次年度はこれを経験できるようなスケジュールを組み, 実験, 研究に対し興味が湧くように配慮する。3年生の実習では, 講義の進行と平行してスケジュールを組むことで, 理解度や内容の定着を図るとともに, 実際に医療現場で使用されている医薬品を実験対象とすることで, 実習で修得する内容の重要性を認識させることができた。さらにこれらを応用し問題解決に結びつける方法が身に付くよう指導を行う。卒業研究では, 配属初めに各学生の希望に沿った研究テーマを設定し, それぞれの責任の下, 目標を定めそれを遂行するために何が必要かを考慮しながら研究を進められるよう指導を行う。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Temperature-responsive chromatography for bioseparations. Nagase K, Kanazawa H. *Anal Chim Acta*, 1138, 191-212 (2020).
2. Thermoresponsive Cationic Block Copolymer Brushes for Temperature-Modulated Stem Cell Separation. Nagase K, Ota A, Hirofumi T, Yamada S, Mizutani-Akimoto A, Kanazawa H. *Macromol Rapid Commun*, 2000308 (2020).
3. Design of two complementary copolymers that work as a glue for cell-laden collagen gels. Nishimoto T, Matsukawa K, Nagase K, Kanazawa H, Mizutani-Akimoto A, Yoshida R. *Chem Comm*, 56, 10545-10548 (2020).
4. Antibody drug separation using thermoresponsive anionic polymer brush modified beads with optimised electrostatic and hydrophobic interactions. Nagase K, Ishii S, Ikeda K, Yamada S, Ichikawa D, Akimoto A, Hattori Y, Kanazawa H. *Sci Rep*, 10, 11896 (2020).

5. Simultaneous analysis of multiple oligonucleotides by temperature-responsive chromatography using a poly(*N*-isopropylacrylamide)-based stationary phase. Maekawa Y, Yamazaki K, Ihara M, Nagase K, Kanazawa H. *Anal Bioanal Chem*, 412, 5341-5351 (2020).
6. Green analytical method for the simultaneous analysis of cytochrome P450 probe substrates by poly(*N*-isopropylacrylamide)-based temperature-responsive chromatography. Maekawa Y, Okamoto N, Okada Y, Nagase K, Kanazawa H. *Sci Rep*, 10(1), 8828 (2020).
7. Selective capture and non-invasive release of cells using a thermoresponsive polymer brush with affinity peptides. Nagase K, Shimura M, Shimane R, Hanaya K, Yamada S, Mizutani-Akimoto A, Sugai T, Kanazawa H. *Biomater Sci*, 9(3), 663-674 (2021).
8. Effective Separation for New Therapeutic Modalities Utilizing Temperature-Responsive Chromatography. Maekawa Y, Ayano E, Nagase K, Kanazawa H. *Anal Sci*, 37, 651-660 (2021).

#### 原著論文（邦文）

1. 刺激応答性高分子を用いたバイオセパレーション. 長瀬健一, 金澤秀子, *高分子*, 69(9), 472-473, (2020).
2. 温度応答性高分子を利用した抗体医薬品分離技術の開発. 長瀬健一, 金澤秀子, *B&I バイオサイエンスとインダストリー*, 79(1), 38-39 (2021).

#### 国内学会招待講演

1. 細胞治療のための高機能細胞精製法. 長瀬健一, 金澤秀子. 第 36 回日本 DDS 学会学術集会(web), 神戸, 2020.8.28-29.
2. 温度応答性-カチオン性高分子ブラシとタンパク質・細胞との相互作用制御. 長瀬健一, 金澤秀子. 第 69 回高分子討論会(web), 盛岡, 2020.9.16-18.
3. 機能性高分子が切り拓く DDS と再生医療. 長瀬健一, 金澤秀子. 第 64 回日本薬学会関東支部大会(web), 東京, 2020.9.19.

#### 国内学会発表

1. ペプチドリガンドを用いた温度制御による簡便な細胞分離法の開発. 島根瑠霞, 長瀬健一, 金澤秀子. 第 80 回分析化学討論会（講演要旨集公開）, 札幌, 2020.5.23-24.
2. 医療現場での簡便かつ安全な除タンパクを可能にする温度応答性スピнкаラムの開発. 石澤佑太, 長瀬健一, 金澤秀子. 第 80 回分析化学討論会（講演要旨集公開）, 札幌, 2020.5.23-24.
3. 温度応答性高分子とカチオン性高分子をリガンドとした新規ミックスモードカラムの開発. 長瀬健一, 北澤早紀子, 山田創太, 秋元文, 金澤秀子. 第 80 回分析化学討論会（講演要旨集公開）, 札幌, 2020.5.23-24.
4. 細胞治療のための高機能細胞精製法. 長瀬健一, 金澤秀子. 第 36 回日本 DDS 学会学術集会 (web), 神戸, 2020.8.28-29.
5. 温度応答性高分子修飾による siRNA 内封脂質ナノ粒子の遺伝子抑制効果の増強. 梯尚貴, 山田創太, 綾野絵理, 長瀬健一, 金澤秀子. 第 36 回日本 DDS 学会学術集会 (web), 神戸, 2020.8.28-29.

6. 抗体精製を目的とした温度応答性 HPLC カラムの開発. 石井咲樹, 山田創太, 市川大樹, 長瀬健一, 服部豊, 金澤秀子. 日本分析化学会 第 69 年会 (web), 名古屋, 2020.9.16-18.
7. 機能性高分子を用いた温度制御型タンパク質分離法の開発. 北澤早紀子, 山田創太, 長瀬健一, 金澤秀子. 日本分析化学会 第 69 年会 (web), 名古屋, 2020.9.16-18.
8. 正電荷を有する温度応答性充填剤を用いたラベルフリー細胞分離法の開発. 枝常吾郎, 山田創太, 長瀬健一, 金澤秀子. 日本分析化学会 第 69 年会 (web), 名古屋, 2020.9.16-18.
9. オリゴヌクレオチド分離のための温度応答性アニオン交換クロマトグラフィーの開発. 山崎開智, 前川祐太郎, 井原美和, 長瀬健一, 金澤秀子. 日本分析化学会 第 69 年会 (web), 名古屋, 2020.9.16-18.
10. 温度応答性クロマトグラフィーを用いた血中薬物濃度測定法の開発. 西山輝乃, 長瀬健一, 金澤秀子. 第 64 回日本薬学会関東支部大会 (web), 東京, 2020.9.19.
11. がんを標的とした温度・pH 応答性高分子ミセルの創製. 相原佳真, 山田創太, 長瀬健一, 金澤秀子. 第 64 回日本薬学会関東支部大会 (web), 東京, 2020.9.19.
12. 温度応答性培養基材を用いたラベルフリー肝細胞分離法の開発. 小島直人, 長瀬健一, 赤池敏宏, 後藤光昭, 金澤秀子. 第 64 回日本薬学会関東支部大会 (web), 東京, 2020.9.19.
13. 細胞認識ペプチドを用いた温度制御型細胞分離法の開発. 島根瑠霞, 志村昌紀, 花屋賢悟, 山田創太, 長瀬健一, 須貝威, 金澤秀子. 第 30 回ライフサポート学会 フロンティア講演会 (web), 東京, 2021.3.9-10.
14. ラベルフリー細胞分離を実現する温度制御型細胞分離カラムの作製. 長瀬健一, 枝常吾郎, 山田創太, 金澤秀子. 日本薬学会 第 141 年会 (web), 広島, 2021.3.26-29.
15. 機能性高分子を用いたラベルフリー肝細胞分離技術の開発. 小島直人, 長瀬健一, 後藤光昭, 赤池敏宏, 金澤秀子. 日本薬学会 第 141 年会 (web), 広島, 2021.3.26-29.
16. ペプチドリガンドを付加した温度応答性高分子による簡便な細胞精製法の開発. 島根瑠霞, 志村昌紀, 花屋賢悟, 山田創太, 長瀬健一, 須貝威, 金澤秀子. 日本薬学会 第 141 年会 (web), 広島, 2021.3.26-29.
17. 温度・pH 応答性高分子ミセルによる抗がん剤デリバリー. 山田創太, 相原佳真, 長瀬健一, 金澤秀子. 日本薬学会 第 141 年会 (web), 広島, 2021.3.26-29.

## 受賞

1. 日本分析化学会第 69 年会にて「若手ポスター賞」. 抗体精製を目的とした温度応答性 HPLC カラムの開発. 石井咲樹, 山田創太, 市川大樹, 長瀬健一, 服部豊, 金澤秀子.
2. 日本分析化学会第 69 年会にて「若手ポスター賞」. 正電荷を有する温度応答性充填剤を用いたラベルフリー細胞分離法の開発. 枝常吾郎, 山田創太, 長瀬健一, 金澤秀子.
3. 第 64 回日本薬学会関東支部大会にて「優秀ポスター賞」. がんを標的とした温度・pH 応答性高分子ミセルの創製. 相原佳真, 山田創太, 長瀬健一, 金澤秀子.
4. 第 30 回ライフサポート学会 フロンティア講演会にて「奨励賞」. 細胞認識ペプチドを用いた温度制御型細胞分離法の開発. 島根瑠霞, 志村昌紀, 花屋賢悟, 山田創太, 長瀬健一, 須貝威, 金澤秀子.



## 医薬品化学講座

教 授：増野 匡彦

准 教授：大江 知之

専任講師：高橋 恭子

### 担当授業概要

改訂モデル・コアカリキュラムへの対応は2018年度までに完了し、2019年度は改訂モデル・コアカリキュラム講義の検証を行った。2020年度は基本的には2019年度の内容を継承した。新型コロナウイルス感染症対策として、実習も含め担当科目のほとんどをオンデマンド型の遠隔講義形式で行った。

#### 学部2年

**有機化学3** [春学期前半 (1 単位・必修)、担当 大江 (ユニット責任者) 天然医薬資源学講座 木内]

本講義は主に改訂モデル・コアカリキュラム C3(4)に相当し、基本的な有機化合物や生体分子の構造解析ができるようになるために、代表的な機器分析法の基本知識と構造解析の知識・技能を習得させることを目的とした。大江はマス (MS) スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトルおよび旋光度分析を担当した。プロトン核磁気共鳴 ( $^1\text{H}$  NMR) スペクトルに関しては、2019年度まで担当していた植草助教が留学中であったため、その代理として木内教授が講義を行った。また、木内教授は例年通り  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルと X 線結晶構造解析も担当した。遠隔講義であったため毎回小テストを課し、講義の視聴の有無および理解度の確認を行った。

**生物有機化学-生体分子の化学構造-** [春学期前半 (1 単位・必修)、担当 大江 (ユニット責任者) 増野]

本講義は改訂モデル・コアカリキュラム C3(5)および C4(1)に相当し、2年秋学期前半に行われる「生物有機化学 -生体分子の化学反応-」、2年秋学期後半に行われる「医薬品化学1」、3年春学期前半に行われる「医薬品化学2」につながる科目である。医薬品 (有機化合物) の生理活性を有機化学的な側面から理解する上で、それが作用する生体側の化学的知識も必要となる。本講義は生体分子の構造と性質についての内容を中心に構成されており、前半と後半に分け、前半の無機化学関連を大江が、後半の有機化学関連を増野が担当した。

前半は、改訂モデル・コアカリキュラムの無機化学関連をまとめた講義内容である。金属イオンの生理作用や、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を最初に講義した。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、金属を含む医薬品や金属中毒の際に使われるキレート剤についても解説した。遠隔講義であったため毎回小テストを課し、講義の視聴の有無および理解度の確認を行った。

後半は、有機化学を基盤として、生体分子の機能を理解するために生体分子の構造と性質に関する基本的知識を修得することを主目的とした。前年度の結果を踏まえ、同様に行うことが適切と考えて医薬品と生体分子の相互作用、生体内で機能するリン、硫黄化合物、生体高分子を構成する小分子、医薬品の標的となる生体高分子を教えた。生化学など他分野の知識も必要であり、それらと関連付けながら講義を行った。教科書を中心に、適宜プリントで補足した。教科書はスタンダード薬学シリーズ化学系薬学 II の該当箇所を用いた。

#### 生物有機化学 -生体分子の化学反応- [秋学期前半 (1 単位・必修)、担当 増野 (ユニット責任者)]

本講義は主に改訂コアカリキュラム「C4(2)生体反応の化学による理解」に対応しており、春学期前半の「生物有機化学 -生体分子の化学構造-」から継続した科目であり、医薬品の生体内での作用を化学的に理解できるようになるために、医薬品の作用の基礎となる生体反応の化学的理解に関する事項を修得することを目的とした。2019 年度同様に行うことが適切と考え内因性リガンドの構造と性質、補酵素の役割、活性酸素の化学、生体分子の代謝や異物代謝の有機化学的理解、ファーマコフォア、バイオアイソスター、医薬品に含まれる複素環を教えた。また、モデル・コアカリキュラムにはない抗酸化剤の化学についても活性酸素と合わせて講義した。「生物有機化学 -生体分子の構造-」と同様、生化学など他分野の知識も必要であり、それらと関連付けながら講義を行った。教科書を中心に、適宜プリントで補足した。

#### 医薬品化学 1 [秋学期後半 (1 単位・必修)、担当 増野 (ユニット責任者) 高橋]

本講義は主に改訂コアカリキュラム「C4(3)医薬品の構造と性質、作用」の前半部に対応しており、秋学期前半の「生物有機化学 -生体分子の化学反応-」から継続した科目である。医薬品に含まれる代表的な構造およびその性質を医薬品の作用と関連づける基本的事項を修得することを目的としている。2019 年度同様、医薬品の化学構造に基づいた酵素阻害剤とその作用様式を講義した後に、酵素に作用する医薬品（核酸アナログ、フェニル酢酸、スルホンアミド、キノロン、 $\beta$ -ラクタム、ペプチドアナログ）の構造と性質を教えた。薬理学や医薬品名称のシステムとも関連付けながら、教科書を中心に、適宜プリントで補足した講義動画を作成した。

#### 医薬品化学実習 [春学期 (必修)、担当 増野 大江 高橋]

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を目標とした。

医薬品合成では、汎用される 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するというものである。新型コロナウイルス感染症対策として、2020 年度は全てをオンデマンド型の遠隔実習とした。まず、実習の目的や合成反応の機構説明などを説明した動画を視聴させた。その後、インストラクターが実験を行っている様子を録画し、そこに編集で解説を加えた動画を作製し、その動画を順次視聴させることで擬似的に実習を体験させた。また、汎用される実験装置の使用法、反応経過の追跡法、生成物の抽出、単離、確認法の動画も作成し、有機化学の基礎となるこれらの実験法について

も深く学ばせた。

構造解析では、NMR、MS、IR を中心にその原理と解析法を習得することを目的に、有機化学 3 の講義で扱った機器の原理や測定方法を復習させた後、実際のデータの解析を演習形式で行った。各問題の解説は動画を配信することで行った。毎回小テストを課し理解度のチェックも行った。

## 学部 3 年

### 医薬品化学 2 [春学期前半 (1 単位・必修)、担当 増野 (ユニット責任者)]

本講義は主に改訂コアカリキュラム「C4(3)医薬品の構造と性質、作用」の後半部に対応しており、2 年次「医薬品化学 1」から継続した科目である。医薬品に含まれる代表的な構造およびその性質を医薬品の作用と関連づける基本的事項を修得することを目的としている。内因性リガンドと、受容体に作用するアゴニスト、アンタゴニストの化学構造の特徴、相関を講義した後、カテコールアミン、アセチルコリン、ステロイド、ジアゼピン、バルビタール系薬物の構造と性質を教えた。さらに、DNA に作用する医薬品、イオンチャネルに作用する構造と性質も教えた。特にアルキル化剤による DNA アルキル化は基本的に  $S_N2$  反応で進行することを有機化学との関連から理解させた。薬理学など他分野の知識も必要であり、それらと関連付けながら講義を行った。教科書を中心に、適宜プリントで補足した。

### 精密有機合成 [春学期前半 (1 単位・薬科学科必修、薬学科選択)、担当 大江 (ユニット責任者) 高橋]

本講義は、改訂モデル・コアカリキュラムにおいてはアドバンストの内容となるが、旧コアカリキュラムでは C5(1)、(2)に相当し、かつて薬学部生全員に対して必須科目として講義していたものである。有機合成は有機化学の応用として最も重要な項目であるため、創薬研究者を目指す薬科学科では必修科目とし、薬学科では選択科目の扱いとした。前半と後半に分け、前半を高橋が、後半を大江が担当した。前半は、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の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、C3(1)~(3)で学んできた有機化学の復習も兼ねた。後半では、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。

### 医薬品製造化学 [春学期後半 (1 単位・薬学科・薬科学科選択)、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最も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。薬学科、薬科学科ともに選択科目の扱いとした。上述の「精密有機合成」の発展的講義という位置づけで、薬を創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、大江は、中枢神経作用薬、抗炎症薬、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、高橋は、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講義した。さらに、中村非常勤講師は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、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。毎回の小テストにより成績評価を行った。

**医薬分子設計化学** [春学期 (1.0 単位・薬学科・薬科学科選択)、担当 増野 (ユニット責任者) 高橋 天然医薬資源学講座 成川 日本医科大学 中村]

旧カリキュラムの4年次科目である「C17 医薬品の開発と生産(2) リード化合物の創製と最適化」[4年春学期 (0.5 単位・必修)、ユニット責任者 増野]、「反応機構解析論」[4年春学期 (0.5 単位・薬科学科選択)、ユニット責任者 増野]、生体分子・生理活性物質の構造解析 [4年春学期 (0.5 単位・薬科学科選択)、ユニット責任者 天然医薬資源学講座 成川] の1.5 単位分をまとめた講義として2017年度から開始しており、卒業後に製薬企業で新薬開発の探索段階にたずさわる学生向けの講義である。具体的な講義内容は分子構造解析のアドバンスト版(成川専任講師、中村非常勤講師)、医薬品設計と関連した計算化学(高橋)、定量的構造活性相関、反応機構解析のツールと実践(増野)とした。

## 学部4年

**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一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 I** [春学期(1 単位)、担当 高橋 生命機能物理化学講座 大澤(ユニット責任者) 横川 創薬物理化学講座 金澤 長瀬]

薬学専攻博士課程向け(2019年度以前入学者対象)の3講座による統合型講義で医療を支える医薬品ならびにその創製に関与する知識や技能を、物質の観点から深く理解しそれを応用する力を修得する目的で、医薬品化学講座は活性酸素研究法、ならびに抗酸化剤の機能を有機化学的に解説する講義を行った。その後、抗酸化剤のデザインについて実例を交えて講義した。また、アカデミア創薬の一環として抗パーキンソン病薬のデザインと合成についての講義も行った。講義後、毎回小テストを行った。

**高度研究機器特別演習** [春学期から秋学期に延期(1 単位)、担当 大江 (ユニット責任者) 高橋(恭) 有機薬化学講座 花屋 薬剤学講座 西村 衛生化学講座 中澤 生化学講座 高橋(大) RI分析室 森田]

本演習は薬科学専攻修士課程の学生向けの体験型科目であり、薬学部が所有する最先端の分析機器について理解しその操作法を修得することを目的としている。本年度は、質量分析 LC-MS、フローサイトメトリー、共焦点顕微鏡を対象とした。また、コンピュータを使った分子軌道計算、分子モデリング、コンピュータシミュレーションを使った生体高分子の相互作用解析の他、RI 施設の概要やそこに設置されている機器の使用法なども修得させた。2020 年度より機器の種類の変更、担当教員の変更を行った。このうち医薬品化学講座は、分子軌道計算による分子モデリングとドラッグデザイン、および、質量分析の分析法とデータ解析についての説明・演習を担当した。

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

フラーレン、薬物代謝、抗酸化剤、パーキンソン病やがん治療薬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主に 1. フラーレンの医薬品への応用研究、2. 新規抗酸化活性化化合物の創製、3. 代謝活性化関連の研究、4. パーキンソン病治療薬の創製を目的とするメロキシカム類縁体の開発、5. 抗がん剤耐性を克服する Nrf2 抑制剤の創製、6. 抗真菌薬を基盤とした胆道がん・膵臓がん治療薬の創製の 6 つのテーマについて研究に取り組み、以下に示す成果を挙げている。

### 1. フラーレンの医薬品への応用研究

HIV と HCV は共通の感染経路を有し、HIV 感染患者の HCV 共感染率は高率である。また、HIV や HCV に感染した患者は、一般的に多剤併用療法が行われ、特に進行した HIV/HCV 共感染患者では多くの薬剤を併用することになる。単剤で複数のターゲットにアプローチする多標的型医薬品という戦略は、薬物間相互作用の予測を不要にし、患者の肝機能低下を考慮した投薬計画構築の簡易化が期待され、さらに、アドヒアランス改善による治療失敗のリスク低減が見込める。フラーレン C<sub>60</sub> は、既存医薬品には含まれない骨格であり、新規な医薬品候補化合物となり得る。これまで当研究室では、様々な C<sub>60</sub> 誘導体がその疎水性骨格に由来すると考えられる抗ウイルス活性を示すことを見出してきた。中でもピリジニウム型 C<sub>60</sub> 誘導体 **A** は、細胞系においても強い抗 HIV 活性を示すこと、HIV 非感染細胞には毒性を示さないこと、HIV 逆転写酵素 (HIVRT) 阻害活性、HCV NS5B RNA ポリメラーゼ (NS5B) 阻害活性、および弱い HIV プロテアーゼ (HIV-PR) 阻害活性を有することを明らかとしてきた。2020 年度は、アミノ酸側鎖に由来する多様な構造を **A** のピロリジン環 2 位に導入し、それらの各ウイルス酵素阻害活性および細胞毒性などを評価することで、新規多標的型 HIV/HCV 共感染治療薬のリード化合物創出を目指した。

15 種類の新規誘導体は、合成したアミノ酸エチルエステル誘導体または市販のアミノ酸 *tert*-ブチルエステル誘導体と 3-ピリジンカルボキシアルデヒドから生じるアゾメチンイリドを 1, 3-双極子付加環化反応によって C<sub>60</sub> に導入し、その後ピリジン窒素のメチル化、保護基の脱保護などの数工程を経て合成した。HIV-RT 及び NS5B 阻害活性評価では、放射性標識された基質を用い、酵素反応により生じた DNA または RNA の放射活性を測定して評価した。HIV-PR 阻害活性評価では、酵素反応により生じた基

質模倣ペプチドの切断産物を LC-MS にて定量して評価した。一方、細胞毒性はヒト肝がん由来細胞株 Huh-7 細胞と正常細胞モデルとして汎用されているマウス胎児線維芽細胞 NIH3T3 細胞に対する毒性を、トリパンプルー色素排除法によって評価した。細胞内移行性は、Huh-7 細胞に C<sub>60</sub> 誘導体を 24 時間曝露し、細胞を回収後、Triton-X 100 によって可溶化し、DMSO によって抽出された化合物濃度を、吸光度を定量することで評価した。

いずれの誘導体も HIV-RT および NS5B 阻害活性は大きくは変動しなかった。ドッキングシミュレーションから、**A** のピロリジン環 2 位は HIV-RT アロステリックポケットの外側を向いていること、NS5B との相互作用の大部分は C<sub>60</sub> コアが担っていることが推定され、阻害活性が大きく変動しないことの原因であると考えられる。HIV-PR 阻害活性については、強い阻害活性を示すものと比較的低いものが見出された。C<sub>60</sub> と極性基や疎水性基の位置関係が大きく HIV-PR 阻害活性に寄与し、特に C<sub>60</sub> 近位には極性基が、遠位には疎水性基や嵩高い構造が位置することが好ましいと考えられた。また、細胞系においてエステル体からそれぞれ代謝的に加水分解されて生成しうるカルボン酸体について、**A** よりも数倍程度阻害活性が向上したものもあった。従って、これらのエチルエステル体はそれ自体は **A** よりも HIV-PR 活性は弱いものの、細胞系においては **A** より強い抗 HIV 活性を示す可能性がある。細胞への移行性を検討した結果、これらカチオン性誘導体は効率よく細胞内に取り込まれ、細胞系における活性発現に有利であることが示唆された。以上より、モノカチオン性ピリジニウム型 C<sub>60</sub> 誘導体は、細胞毒性が低く、HIV-RT・HIVPR・NS5B をバランスよく阻害し、効率よく細胞内に取り込まれることを明らかとなり、多標的型 HIV/HCV 共感染治療薬のリードとして有望である。

## 2. 新規抗酸化活性化化合物の創製

様々な疾病の原因や増悪因子となる活性酸素種を消去する抗酸化剤は疾病の予防や治療に有効と考えられ、医薬品として広い範囲での適用が期待されている。しかし、現在抗酸化作用を主作用とする医薬品は少なく、新規抗酸化剤の創製が求められている。当講座では新規骨格を有する抗酸化医薬品の創製を目的とした研究の一環として、インドールと共役したヒダントイン体 (**HYD1**)、環状ジペプチド体 (**CDP1**) はラジカル消去活性を持つことを明らかにし、関連する化合物の抗酸化活性を評価してきた。この中で、**CDP1** のインドールをピロールに変換すると不活性であったことから、これまでピロール化合物は着目してこなかった。本年度は内因性抗酸化物質ビリルビンの構造に着目し、ピロールの 2 位置換化合物に構造を展開した。一連の化合物はインドール-2-アルデヒド、ピロール-2-または-3-アルデヒド体と、対応する環状ジペプチドあるいはヒダントインとの縮合反応でそれぞれ合成した。この中でインドール-2-ヒダントインは幾何異性体 E:Z=2:3 の混合物として得られ、それぞれを単離した。他は単一の生成物として Z 体を得た。これらの幾何異性は NOE 相関を観測することにより同定した。一連の化合物の DPPH ラジカル消去活性を比較したところ、ヒダントイン型では 3-インドール>2-ピロール≫3-ピロール=0 の順に高活性、一方、環状ジペプチド型では 2-ピロール>2-インドール>3-インドール=0 の順に高活性であった。いずれも DPPH を 2 分子消去することから、これらのラジカル消去メカニズムは **CDP1** と同じ 2 個の H ラジカルを供与する機構と推定した。ヒダントインでは 3-インドールが高活性であるのに対し、環状ジペプチドでは 2-ピロールが有利であった理由は明確ではないが、活性発現への寄与の大きいインドールもしくはピロールの NH と環状ジペプチドとの水素結合が関与するものと考え現在検討中である。複素環置換体との活性比較の中でもピロール-2-環状ジペプチドは **HYD1**、**CDP1** より高いラジカル消去活性を示し、抗酸化作用を有する疾患の治療薬として期待できる。

### 3. 代謝活性化関連の研究

#### 3-1. 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、市場から撤退することもある。こうした医薬品のいくつかに関しては活性化機構を究明するための研究が行われてきたが、未解明の医薬品も今なお多い。当講座では、これまでに、重篤な肝毒性を引き起こすことが知られている高尿酸血症治療薬ベンズブロマロン、抗 HIV 薬ネビラピン、抗炎症薬ジクロフェナクおよび抗肥満薬リモナバンの推定代謝活性化機構をもとに、それを回避した誘導体をそれぞれ複数デザイン・合成し、改良型医薬品の創製と代謝活性化機構の解明を目指してきた。2020 年度は引き続きヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤のトファシチニブ (TFT) についての検討を行った。

TFT はファイザー社が開発した世界初のヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤である。本邦では 2013 年に関節リウマチ治療薬として承認されたのち、2018 年に潰瘍性大腸炎治療薬としても追加承認された。TFT は JAK1、2、3 を非選択的に阻害し、わずかながらチロシンキナーゼ 2 に対する阻害活性も有する。中でも JAK3 に対する阻害活性が強く、細胞系では JAK3 または JAK1 と会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強く阻害する。薬物動態に関し、TFT は投与された 70%が肝クリアランス、30%が腎クリアランスを受けるとされている。肝代謝は主に CYP3A4 によって行われ、代謝物としてピロロピリミジン環の酸化体、ペペリジン部位の酸化体、ペペリジン環側鎖 (シアノ酢酸部位) の酸化体、そして N-脱メチル化体が提示されている。TFT と関連する重篤な副作用には感染症、リンパ球や好中球の減少、肝障害などが挙げられており、感染症については TFT の JAK 阻害作用に関係すると考えられているが、血球系や肝臓で現れる有害事象の原因はわかっていない。これらの副作用に関与しうる現象として、近年 TFT の代謝活性化が 2 種類報告された。1 つ目はミエロペルオキシゲナーゼ (MPO) が関与する経路である。反応性代謝物としてイミニウムカチオンが提示され、これは血球系の毒性に関与しうると述べられている。2 つ目は CYP による代謝活性化であり、これは肝毒性に関与しうる。TFT は HLM とのインキュベーションにおいて CYP3A4 の不可逆的阻害 (mechanism-based inhibition, MBI) を引き起こすこと、GSH などのトラッピング剤とアダクトを形成することが報告されている。中でも Guo らは、TFT から生成しうるエポキシ体とアルデヒド体の 2 つの反応性代謝物のうち、アルデヒド体が TFT 誘発 CYP3A4 MBI に重要な役割を果たすと提唱している。TFT は比較的新しい薬であるためこれが誘導する毒性と代謝活性化を結び付けて議論する文献は乏しいが、上述のように TFT は MPO や CYP により代謝活性化することが示されており、今後 TFT の代謝活性化と毒性との関連性が深く研究されていくものと推察される。本章では TFT と肝障害との関係性に着目し、CYP によって生成するとされるエポキシ体とアルデヒド体の生成回避を目指した TFT 類縁体の創製と、これらを用いた TFT 誘発 CYP3A4 MBI や肝細胞毒性に寄与する代謝活性化機構の解明を試みた。

アルデヒド体の生成回避を目指してシアノ酢酸部位にメチル基を導入した **B** と **C** を、エポキシ体の生成回避を目指してピロロピリミジン環に置換基や窒素原子を導入した **D**、**E**、**F**、**G** をデザイン・合成した。TFT と合成した類縁体の CYP 代謝に対する安定性、CYP3A4 MBI、そしてトラッピング剤とのアダクト形成を評価したところ、アルデヒド体の生成回避を目指した **B** と **C** は TFT と同等以上の CYP MBI を示し、トラッピング剤とエポキシアダクトを形成した。一方でエポキシ体の生成回避を目指した **F** と **G** は CYP MBI を回避し、トラッピング剤とアダクトを形成しなかった。これらの結果から、反応性のエ

ポキシ体が CYP MBI に重要な役割を果たすと考えられる。また、**F** や **G** と同様にエポキシ体の生成回避を目指した **D** と **E** はいずれも TFT より強い CYP MBI を示し、かつトラッピング剤とエポキシアダクトを形成した。このことは、ピロロピリミジン環に置換基を導入してもエポキシ体が生成しうること、そして **B** と **C** もエポキシ体が CYP MBI に寄与しうることを示している。**B** のみアルデヒドアダクトが形成されたため、**B** の誘導する強い CYP MBI にアルデヒド体が関与している可能性はある。しかし TFT やアルデヒド体を形成しうる他の TFT 類縁体でアルデヒドアダクトが確認できなかったため、TFT 誘発 CYP MBI に対するアルデヒド体の寄与は小さいと考えられる。

TFT とその類縁体の代謝活性化が関与する毒性を評価するため、4 種の CYP と CYP オキシドレクターゼを発現させた TC-HepG2 細胞と細胞内の GSH を枯渇させる buthionine sulfoximine (BSO) を用いて、TFT 誘発肝細胞毒性試験系を確立した。TFT は BSO 添加時に TC-HepG2 細胞に対して強い細胞毒性を誘導したため、GSH によって解毒されるエポキシ体が TFT 誘発肝細胞毒性に寄与することが示唆された。同実験系にて TFT 類縁体の細胞毒性を評価したところ、CYP MBI が TFT と同等以上の **B**、**C**、**E** は BSO 添加時に TFT よりも強い毒性を誘導した一方で、CYP MBI を示さない **F** と **G** は毒性を示さなかった。このことから、**F** と **G** は代謝活性化とそれに由来する毒性を回避した類縁体であると言える。なお、**D** は強い CYP MBI を示しトラッピング剤とアルデヒドアダクトを含む種々のアダクトを形成する一方で BSO 添加/非添加によらず毒性をほとんど示さなかった。

TFT 類縁体を用いた以上の検討から、TFT 誘発 CYP3A4 MBI や肝がん細胞毒性に反応性のエポキシドが重要な役割を果たすこと、そして TFT 類縁体 **F**、**G** はエポキシドの形成やこれに伴う CYP MBI・肝細胞毒性を回避することを見出した。**F**、**G** はそれぞれ TFT の 1/10、1/100 以下しか JAK3 酵素阻害活性を持たなかったが、毒性が低いことを考慮すると、*in vivo* での投与量を増やすことでこの点を補うことが可能である。以上を総合すると、代謝活性化を回避した TFT 類縁体として **F** が有用だと言える。また、エポキシ型の反応性代謝物による毒性が懸念される場合には、芳香環への窒素原子導入が薬理活性発現と毒性低減の両方の面で有用であることが示された。

### 3-2. 新規反応性代謝物トラッピング剤の創製

反応性代謝物の網羅的な検出は安全性の高い医薬品開発において重要であるが、その反応性の高さから通常の代謝物解析では検出されないため、トラッピング剤を用いることが多い。当講座では 2019 年度までにソフトな求電子的性質を有する反応性代謝物（マイケル受容体、エポキシドなど）とハードな性質を有する反応性代謝物（アルデヒド、ケテンなど）を一挙に捕捉する蛍光標識トラッピング剤（CysGlu-Dan）の創製に成功した。2020 年度はカルボン酸を有する医薬品から代謝的に生成するアシルグルクロニドのリスク評価に使用可能な新しい蛍光標識トラッピング剤の創製に着手した。

カルボキシ基を有する医薬品がグルクロン酸抱合を受けて生じるアシルグルクロニドは極性が高いため体外へ排泄されやすくなる一方、高い反応性を示し毒性を発現する場合がある。アシルグルクロニドの毒性発現機構として 1) 生体高分子のアシル化、2) 分子内アシル基転位後グルクロン酸の開環に続く生体高分子の糖化（グリコシル化）が提唱されており、毒性への寄与は後者の方が大きいとされる。アシルグルクロニドによる毒性のリスク評価の必要性は FDA から発出された代謝物に関するガイダンスにも明記されているが、創薬初期に適した汎用性の高い簡便な手法は開発されていない。そこで本研究では反応性の高いアシルグルクロニドをトラッピング剤で捕捉し安定なアダクトとして検出するトラッピング試験の確立を目指し、毒性リスクの高いアシルグルクロニドを選択的に検出するトラッピング剤の開発を目指した。まず、種々の検討よりジアミン構造を有するトラッピング剤が、ア

シルグルクロニドを効率的にグリコシル化体としてトラップできることが明らかになったので、その構造を有する蛍光標識トラッピング剤 Dap-Dan をデザインした。Dap-Dan はリンカーを介して N-Boc-N' -Boc-2,3-diaminopropanoic acid に蛍光団を導入後、脱保護して得た。カルボキシ基を有する 17 種類の医薬品を Dap-Dan 存在下、ヒト肝ミクロソーム、UDPGA とともにインキュベーションし、反応液を蛍光検出器付きの HPLC あるいは LC/MS で解析した。試験に用いた医薬品は毒性リスクの高さに応じ、ibufenac などの withdrawn クラス、diclofenac などの warning クラス、montelukast などの safe クラスに分類される。また、医薬品のグルクロン酸抱合で主要な UGT1A1、2B7 に特異的なマーカース基質を Dap-Dan の存在下あるいは非存在下で代謝させ、AG の生成量を比較することでトラッピング剤の UGT 阻害能を評価した。

その結果、全ての基質でアシルグルクロニドが生成した一方で、ibufenac や diclofenac など毒性リスクの高い医薬品でのみ Dap-Dan はグリコシル化アダクトを形成した。また、UGT 阻害試験では Dap-Dan の UGT1A1、2B7 に対する阻害能は低いことが明らかとなった。以上より、Dap-Dan はアシルグルクロニドのリスク評価に有用であると言える。

#### 4. パーキンソン病治療薬の創製を目的とするメロキシカム類縁体の開発

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難病で患者数は増加傾向にあるものの根本的治療法は存在しない。共同研究先の旭川医科大学の田崎らは、メロキシカムなど市販のオキシカム系抗炎症薬が MPP<sup>+</sup>誘発神経細胞死に対して保護効果を示し、メロキシカムは MPTP 誘発 PD モデルマウスの運動障害を改善することを明らかにしている。当講座ではメロキシカムと同じスルホンアミド骨格を有する-SO<sub>2</sub>NR- (SN) 型化合物をはじめ、B 環の異なる-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (CC) 型、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (SC) 型、-NRSO<sub>2</sub>- (NS) 型、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>- (CS) 化合物をデザイン・合成し、メロキシカムと同程度ないしそれ以上の神経細胞保護効果を示す化合物を見出してきた。これまでに、1) MPP<sup>+</sup>誘発性神経細胞保護効果は NS 型、CS 型化合物が最も強く、SN 型、CC 型、SC 型化合物は同程度であること、2) SN 型、SC 型、NS 型、CS 型化合物の代謝安定性は高く、CC 型化合物は代謝安定性、化学安定性ともに低いこと、3) 血漿中濃度、脳内濃度は CS 型が高く、SN 型、NS 型化合物は同程度であり、SC 型化合物はこれらよりやや低く、CC 型化合物は極めて低いことなどの傾向を明らかとしてきた。この中で CS 型はメロキシカムと同程度の神経細胞保護効果、代謝安定性を示し、血漿中濃度、脳内濃度は高く、経口投与でパーキンソン病モデルマウスの運動障害を有意に改善したため、新規パーキンソン病治療薬のリード化合物として有望であることが示唆された。2020 年度はパーキンソン病治療薬創製を視野に、特許申請に関わる化合物情報の充実を目指し広範な化合物の合成および活性評価を行った。

まず 6 員環の CC 型を基盤として B 環部分を開裂し、B 環に相当する部分が自由に回転できターゲット分子に容易に入り込みやすい鎖状化合物を合成した。また、CC 型化合物の安定性向上による脳内移行性の改善、および神経細胞保護効果の向上と一部高活性化合物の毒性軽減を目的として、B 環フッ素置換体をデザインした。鎖状化合物はそれぞれ propiophenone、2'-methylpropiophenone、isovalerophenone に phenyl isocyanate を付加させて合成した。フッ素化には selectfluor を用いた。神経細胞死抑制効果をメロキシカムとヒト神経芽細胞腫由来の SH-SY5Y 細胞を用いた MPP<sup>+</sup>誘発細胞死系で評価しところ、それぞれ弱い神経細胞保護効果を認めたものの、これまでに当講座で合成された誘導体群より低かった。この結果から、神経細胞保護効果の向上に B 環の自由度は関係なく、一連のオキシカム類縁体の B 環部分が環状であることが神経細胞死抑制効果の向上に有利であると示された。

また、6員環であってもCC型カルボニル $\alpha$ 位フッ素化体の神経細胞保護効果は減弱したことから、エノール形を取り得ることも重要であることが示された。立体構造と神経細胞保護効果の活性相関については、convex面を有する化合物が神経細胞保護効果に優れている可能性が示唆され、カルボニル $\alpha$ 位への置換基導入は側鎖が立ち上がった最安定構造を有しconvex面を失うことから、神経細胞保護効果は低下するとの仮説を提唱した。また、CC型化合物のB環4位に置換基を導入する際には、立体構造を考慮する必要があると示唆された。

6員環構造の重要性が示されたことから、これまでに当講座で合成したことのない5員環化合物、エーテル構造を有する6員環化合物を合成した。相当するインダノン誘導体にそれぞれphenyl isocyanateを導入してCS型の $-\text{CH}_2-$ を除いた5員環とその類縁体を合成した。フラン型化合物のは市販の4-chromanoneから伸長したエステル誘導体とアニリンを縮合して合成した。神経細胞保護効果を評価したところ5員環化合物の活性は非常に弱く、6員環であることは活性発現に必須と判断した。また6員環であってもフラン型の活性は低く、 $-\text{OCH}_2-$ 型への展開は断念した。一方で、低活性の5員環化合物でもベンジル位にメチル基を導入すると神経細胞保護効果は向上することも示された。6員環化合物でも同様の傾向を示していることから立体構造と神経細胞保護効果の活性相関については、立体構造におけるconvex面の存在だけではない別の要因も関わっている可能性が高い。一連の化合物の作用機序は未解明であることから、今後はターゲット分子の確定と構造活性相関の解明を行い、パーキンソン病治療薬となりうる新規化合物を創成できることが期待される。

## 5. 抗がん剤耐性を克服するNrf2抑制剤の創製

当講座と共同研究している順天堂大学の小松らは、ヒト肝細胞がんの薬剤耐性獲得のメカニズムの一つとして、p62-Keap1-Nrf2系の関与を明らかにしている。Nrf2はストレス因子に応答して種々の生体防御タンパク質を発現誘導する転写因子であり、通常はKelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)とタンパク質間相互作用により複合体を形成することで不活性化されている。多機能性タンパク質であるp62は、351番目のセリン残基のリン酸化によってKeap1との親和性が増加し、Keap1-Nrf2タンパク質間相互作用に競合することでNrf2を活性化に導く。ある種のヒト肝細胞がんではリン酸化p62 ( $p$ -p62)の異常発現によりNrf2が恒常的に活性化することで、がん細胞の代謝プログラミングと薬剤耐性の獲得が起こる。当講座では、東京大学創薬機構と順天堂大学と共同でこれまでに、 $p$ -p62とKeap1のタンパク質間相互作用を阻害し、Nrf2を不活性化状態に戻すことで抗がん剤耐性を抑制する新規化合物K67を見出し、それを構造変換した様々な誘導体の創製を行ってきた。

一方、K67は代謝安定性や水溶性が極めて低く、医薬品の候補化合物としては不適切であるだけでなく、*in vivo*試験を行う上でも扱いづらい物性を有している。当講座では、K67をもとにこれまで様々な新規Nrf2抑制剤を合成し構造活性相関を行ってきた。これまでK67のアルコキシベンゼン環の変換による代謝安定性・水溶性の改善、そして、エトキシ基の変換による抗がん剤耐性克服効果の向上には成功した。その一方で、Keap1- $p$ -p62結合の選択的な阻害にはアセトニル側鎖が関連していることが分かっている。アセトニル側鎖においては、酸性官能基の導入を含め様々な置換基の導入・変換が行われてきたが、未だNrf2抑制剤として構造の最適化の必要がある。そのため、本年度はK67の構造をもとに側鎖にアミドを導入し、それを介して各種置換基の導入を行うことで、活性への影響を検証するとともに、水溶性や代謝安定性の向上も目指した。

その結果、合成したほとんどの化合物(H、Iなど)は、Keap1- $p$ -p62結合に対する阻害活性はある程

度維持したものの、K67と比較してその選択性が低下した。この結果から、K67の選択性の発揮にはアセトニル基が極めて重要であることが改めて示された。しかし、Huh-1細胞を用いたソラフェニブ耐性克服効果試験において、**H**はK67の活性を凌駕し、先行研究で最も強い抗がん剤耐性克服効果を示していた誘導体に匹敵するものであった。また、A549細胞を用いたドキソルビシン感受性増強効果試験において、**I**はK67を上回るドキソルビシン感受性増強効果を示した。また、先述したとおりK67はNrf2依存性ががんの治療薬として有用なリード化合物であるが、代謝安定性が悪く、水溶性が低いため、今後の*in vivo*試験への適用が困難であった。本研究で見出した**H**および**I**はK67と比べて代謝安定性および水溶性を改善した。以上より、**H**および**I**は既存の抗がん剤との併用により優れた細胞増殖抑制効果を有し、*in vivo*試験に適用可能な代謝安定性と水溶性を持っており、Keap1-p62の結合を介する新しいメカニズムの抗がん剤のリード化合物として期待される。今後、**H**や**I**の細胞における抗がん剤併用効果の作用機序を明らかにするとともに、物性や薬物動態特性などさらなる評価を計画している。

## 6. 抗真菌薬を基盤とした胆道がん・膵臓がん治療薬の創製

難治性がんの代表である胆道がんおよび膵臓がんは早期診断が難しく予後も極めて不良である。現在、胆道・膵臓がんに対する化学療法は、ゲムシタビンを含むレジメンが標準治療となっているが、その成績は十分ではなく、新規の治療薬の創製が望まれている。慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座齋藤らは胆道がんおよび膵臓がん患者のがん組織を用いてオルガノイドを樹立し、安定的に培養・維持することに成功した。これらの患者由来の胆道・膵臓がんオルガノイドを用い、東京大学創薬機構から提供された既存薬ライブラリーのスクリーニングを行った結果、アモロルフィンおよびアゾール系抗真菌薬であるフェンチコナゾールに抗がん活性が見出された。このうち、アゾール系抗真菌薬は一般的に構造中の含窒素環がCYPのヘム鉄に配位しCYPを阻害することが知られている。また脂溶性が高く毒性も強いため一般的には塗布薬として使われ、静脈内投与や経口投与には適さない。そこで2018年度末より薬物治療学講座と共同で、全身投与可能でCYP阻害能の低い抗がん剤の創製を目指し、含窒素環の変換や水溶性置換基導入が抗がん活性に与える影響の検討を開始した。これまでに、フェノキシフェニル基のようなかさ高く脂溶性の高い置換基を持つことが活性発現に重要であることが示唆された。そこで本年は活性のあったフェノキシフェニル基を持つ誘導体を基盤に、薬物間相互作用の原因となるCYP阻害を抑えるために、含窒素複素環部分を様々なヘテロ環に変換した誘導体を合成した。その結果、どの化合物も用量依存的にがん細胞増殖抑制活性を示した。その中でも含窒素複素環部分はイミダゾールにしたものが最も高い増殖抑制活性を示した。イミダゾール窒素の隣接位にメチル基を導入した場合も活性は維持した。一方、CYPの阻害の強さはイミダゾール>トリアゾール>ピラゾール≒メチルイミダゾールという結果となった。特にピラゾールおよびメチルイミダゾール体に関してはCYPをほぼ阻害しなかった。ピラゾールおよびメチルイミダゾール体ではCYPに結合する窒素の周辺に立体障害が生じ、CYP阻害を大きく抑えたものと考えられる。この結果は、薬物間相互作用の原因となるCYPの阻害を回避したドラッグデザインが可能であることを示唆している。今後さらなる構造展開を行う予定である。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

6年制薬剤師養成課程である薬学科、ならびに創薬研究者を目差す薬科学の共通必修科目として、当

講座は有機化学の基礎をベースとした生物有機・無機化学、医薬品化学（改訂モデル・コアカリキュラム C4）などの分野を担当しており、この分野はモデル・コアカリキュラムの改定に伴い強化されている。これらは創薬研究者を目指す薬科学科にあつ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。具体的には「生物有機化学（生体分子の化学構造）」「生物有機化学（生体分子の化学反応）」「医薬品化学 1」「医薬品化学 2」の 4 科目で 2 年春学期前半から始まり順次進行し 3 年春学期前半で終了する。これらの講義順は当初改訂モデル・コアカリキュラムに沿って行ったが、内容的にまとめた方が良い箇所などがあり、それを考慮して 2017 年度から改訂モデル・コアカリキュラムとは異なる順で行っているが、2018 年度および 2019 年度の結果から 2020 年度も同様とした。後述するが、薬剤師国家試験はここ数年、医薬品化学関連分野の出題が増えており、その重要性を学生にも強調した。

「精密有機合成」は薬科学科では必修科目であるが、薬学科では選択科目である。この科目が開講される 3 年春学期前半は必修科目の数が多いため、「精密有機合成」を選択する薬学科の学生は極めて少ない。一方、その応用編である選択科目「医薬品製造化学」は必修科目がない 3 年春学期後半に開講されるので受講生が多い。そこで本年度は、「精密有機合成」で講義していた内容を再度「医薬品製造化学」でも繰り返し講義するなどの策を講じた。本年度は「医薬品製造化学」はオンラインでの小テストあるいはレポートでの評価に変更したため、「精密有機合成」を履修していない学生が「医薬品製造化学」の内容を理解できたかどうかを正確に評価することはできなかったが、学生のアンケートなどを見ると、ある程度対策は有効だったと思われる。

「医薬分子設計化学」は上記 4 科目のアドバンスト科目であり、卒業後に製薬企業で新薬開発の探索段階にたずさわる学生向けの講義である。講義内容を覚えるのではなく理解することに重点を置き試験にノートとプリントの持ち込みを認めた。

2020 年度はほとんど全てがオンライン講義だったので、確認のため毎回小テストや課題を課した。また、動画を繰り返し視聴できるというメリットも加わり、特に成績上位層に関しては定期試験の点数は例年よりも概ね良好だった。一方で、学生実習については、学生相互または教員との議論を十分に出来なかったことは懸念材料であった。

## II. 研究について

2020 年度も 2019 年度に続き、主に 1. フラーレンの医薬品への応用研究、2. 新規抗酸化活性化化合物の創製、3. 代謝活性化関連の研究、4. パーキンソン病治療薬の創製を目的とするメロキシカム類縁体の開発、5. 抗がん剤耐性を克服する Nrf2 抑制剤の創製、6. 抗真菌薬を基盤とした胆道がん・膵臓がん治療薬の創製の 6 つのテーマについて研究を進めた。特に 2018 度末に開始した本学部齋藤義正教授との共同研究である抗真菌薬を基盤とした胆道がん・膵臓がん治療薬の創製は、学部内連携テーマとして当講座としても最も力を注いだものであり、その結果、次々と興味深い知見が得られている。基本的に、それぞれの目的に合致した化合物のデザインからはじめ、その合成、活性の評価を行い、その結果を基に新たな化合物デザインするサイクルで研究を進めている。また、目標とした生理活性のみではなく、医薬品シーズとして重要な体内動態、毒性を指標としたデザイン、評価も並行して進めている。各大学院生、学部学生にはそれぞれ 1 人 1 テーマが与えられ、当講座の 4 人の教員の指導のもとに研究を主体的に進めてもらった。

それぞれの具体的な研究内容に関しては、研究概要を参照していただきたいが、どれもほぼ順調に

進行している。研究業績に記載されているように、多くの投稿論文を公表でき、またコロナ禍で発表の機会は例年に比べ減少はしたが、オンライン開催の学会で複数の発表をすることができた。また、これらの成果をもとに、さらに 2021 年度につながる新たな展開がスタートできた。

有機化学系の講座ではあるが、細胞系や、実験動物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、当講座でデザイン・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（順天堂大学、京都薬科大学細胞生物学分野、旭川医科大学薬剤部、量子科学技術研究開発機構放射線障害治療研究部、慶應義塾大学薬学部衛生化学講座、慶應義塾大学薬学部薬物治療学講座、熊本大学薬学部創薬研究センター）。

## 改善計画

### I. 教育について

「有機化学 3」では代表的な機器分析法である MS、IR、NMR の原理や基本知識を習得させているが、最終的にはデータの解析法を身に着けそれをもとにした構造推定ができることが目標である。そのためには、時間をかけて様々な問題を実際に解いてもらう演習が必要であるが、現状では、「医薬品化学実習」の中で MS、IR、NMR それぞれについて演習の時間を設けているだけである。しかし、この演習時間だけでは機器分析の完全修得には十分ではないと考えられるので、自宅で自習できる体制づくりが重要となる。今年度活用したオンラインシステムを今後も活かし、演習解説のための動画配信などを積極的に行うことが必要と考えられる。

前述したように当講座が主に担当している生物有機化学、医薬品化学（改訂モデル・コアカリキュラム C4）の分野は薬剤師国家試験でも出題が増えており、創薬研究者を目指す薬科学科生だけでなく、薬の適正使用に関わる薬学科生にも重要であるので、洗練された教育法の確立が今後一層求められる。これらの分野をカバーしている科目のうち、必修科目である「生物有機化学（生体分子の化学構造）」「生物有機化学（生体分子の化学反応）」「医薬品化学 1」「医薬品化学 2」の 4 科目は 2 年春学期前半から始まり順次行われ 3 年春学期前半で終了することになる。薬科学科の学生はこれに加え「精密有機合成」を必修科目としている。この科目は、薬学科の学生にとっても有機化学の総復習という位置づけで選択できる。さらに、アドバンストな内容で、製薬企業の研究職等を目指す学生のために、3 年春学期後半に「医薬品製造化学」と「医薬分子設計化学」を選択科目として受講できる。これらの講義により薬剤師を目指す学生には医薬品を構造から理解することが、創薬研究者を目指す学生には医薬品のデザインを考えることが十分にできる体制となっている。しかし、この一連の流れを理解していない学生が多く、自分の進む道に従った選択科目の選択ができていないケースが見受けられるので、最初の科目である「生物有機化学（生体分子の化学構造）」の開始時、あるいはその後折りに触れ、各科目の立ち位置を説明し、この一連の講義の流れを理解させる必要がある。

### II. 研究について

薬物代謝関係で、反応性代謝物を評価するためのこれまでに 2 種類の新規蛍光標識トラッピング剤の創製に成功した。今後はこれらの汎用性をアピールするために、対外的な宣伝を積極的に行うとともに、企業などとの共同研究を目指す。

2017 年度に AMED の継続事業 (BINDS) に公募し東京大学創薬機構を中心としたネットワーク型課題

「実践創薬ナレッジとイノベーションで拓くリード創出」の一員として課題名「成功確率の高いリード創出を支援する高機能 ADMET 評価基盤の構築」で採択された。従来より本プロジェクトで推進している代謝活性化の機構解析とそれを抑制する構造変換、反応性代謝物トラッピング剤の創製研究、keap1 関連研究、2018 度末より始めた新たな支援課題（抗真菌薬を基盤とした胆道がん・膵臓がん治療薬の創製）等ほぼ順調に進んでいる。また、上記には記載していないが PIN-1 阻害薬の代謝研究も東京大学、広島大学、東京薬科大学と共同でスタートさせている最終年度（5 年目）の研究につなげるとともに、次期 AMED プロジェクトも視野に入れて研究を進める。

他の研究も含め着実に進展しており、生理活性の向上のみならず、医薬品としての物性改善も目的とした構造展開を各研究課題でこれ以上に進める。さらに、共同研究者と協議を進め、より有効かつ様々な側面で有用な医薬品シードの創製を目指す。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Yasuda, D., Ohe, T., Takahashi, K., Imamura, R., Kojima, H., Okabe, T., Ichimura, Y., Komatsu, M., Yamamoto, M., Nagano, T., and Mashino, T. (2020) Inhibitors of the protein-protein interaction between phosphorylated p62 and Keap1 attenuate chemoresistance in a human hepatocellular carcinoma cell line, *Free Radical Research*, 1-13.
2. Tateishi, Y., Ohe, T., Yasuda, D., Takahashi, K., Nakamura, S., Kazuki, Y., and Mashino, T. (2020) Synthesis and evaluation of nevirapine analogs to study the metabolic activation of nevirapine, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 35, 238-243.
3. Tateishi Y., Ohe T., Ogawa M., Takahashi K., Nakamura S., Mashino T. (2020) Development of novel diclofenac analogs designed to avoid metabolic activation and hepatocyte toxicity, *ACS Omega*, 5, 32608-32616.
4. Yasuno T., Ohe T., Kataoka H., Hashimoto K., Ishikawa Y., Furukawa K., Tateishi Y., Kobayashi T., Takahashi K., Nakamura S., Mashino T. (2021) Fullerene derivatives as dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase and protease, *Bioorg Med Chem Lett*, 31, 127675.
5. Kageyama S., Gudmundsson S.R., Sou Y.S., Ichimura Y., Tamura N., Kazuno S., Ueno T., Miura Y., Noshiro D., Abe M., Mizushima T., Miura N., Okuda S., Motohashi H., Lee J.A., Sakimura K., Ohe T., Noda N.N., Waguri S., Eskelinen E.L., Komatsu M. (2021) p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response, *Nat Commun* 12, 16.

### 国内学会発表

1. ○小林透威, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 増野匡彦, HIV プロテアーゼ/逆転写酵素, HCV NS5B を標的とするピリジニウム型 C<sub>60</sub> 誘導体の創製, 第 64 回日本薬学会関東支部大会 (東京 オンライン), 2020 年 9 月.
2. ○公平実希, 大江知之, 高橋恭子, 中村成夫, 増野匡彦, シトクロム P450 による 5-置換-2-オキシインドールの *ipso* 置換代謝反応, 日本薬学会第 141 年会 (広島 オンライン), 2021 年 03 月.
3. ○柴崎智香子, 大江知之, 高橋恭子, 中村 成夫, 増野匡彦, 反応性の高いアシルグルクロニド

を検出する新規蛍光標識トラッピング剤の創製, 日本薬学会第141年会(広島 オンライン), 2021年03月.

4. ○鶴岡航太郎, 小町元輝, 鈴木啓太, 高橋恭子, 中村成夫, 大江知之, 大久保知子, 眞鍋貴之, 田崎嘉一, 増野匡彦, 抗パーキンソン病薬を目指した新規オキシカムA環芳香族複素環アナログの創製, 日本薬学会第141年会(広島 オンライン), 2021年03月.
5. ○立石泰寛, 大江知之, 高橋恭子, 中村成夫, 増野匡彦, 代謝活性化の回避を目指したトファシチニブ類縁体の合成と評価, 日本薬学会第141年会(広島 オンライン), 2021年03月.

#### その他

1. 大江知之(2020)低毒性ベンズブロマロン誘導体の創製, *Bio Clinica* 35(2), 59-62.



# 薬剤学講座

教授：登美 斉俊  
准教授：西村 友宏  
助教：野口 幸希

## 担当授業概要

### 学部1年

**薬学への招待** [春学期 (薬学科必修・薬科学科必修)] (分担：登美)

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オンライン講義を行った。

### 学部2年

**薬物動態学1** [秋学期 (薬学科必修・薬科学科必修)] (科目責任者：登美、分担：西村)

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オンライン講義を行った。

### 学部3年

**薬物動態学2** [春学期 (薬学科必修・薬科学科必修)] (科目責任者：登美、分担：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、オンライン講義を行った。医薬品開発および臨床における薬物動態学-薬力学 (PK-PD) 解析および母集団薬物動態解析について理解を深めるため、横浜薬科大学教授 千葉康司博士によるオンライン特別講義も実施した。

**製剤学1** [春学期 (薬学科必修・薬科学科必修)] (科目責任者：登美)

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目標に講義を行った。固形材料の性質として、粉体の性質および結晶多形、物質の溶解とその速度、物質の溶解に対する酸・塩基反応が果たす役割、薬物の安定性に影響を及ぼす因子についてオンライン講義を行った。

**アブライド薬物動態学** [春学期 (薬学科選択・薬科学科選択)] (科目責任者：西村)

薬物動態理論の理解をさらに深めるため、発展的・実践的な薬物動態学を取り扱った。特に薬物動態モデルの成り立ちや、数学的な理解、パラメーターの算出方法などに関する講義と演習を行った。また、生理学的薬物速度論モデルの構築および臨床薬物動態の予測と解析の理解を目標としてオンライン講義を行った。

### 薬剤学実習（薬物動態） [春学期（薬学科必修・薬科学科必修）] （分担：登美・西村・野口）

薬物動態学の基礎理論として、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、さらにコンピューターシミュレーションを用いてコンパートメントモデルおよび生理学的薬物速度論に基づく薬物動態予測方法、アニマルスケールアップを理解することを目的として、オンラインによる導入講義とオンサイトでの実習を実施し、指導を行った。

## 学部4年

### 実務実習事前学習（TDM） [春学期（薬学科必修）] （分担：登美・西村・野口）

投与設計技術の修得を目的として、抗MRSA薬や抗てんかん薬の目標血中濃度の設計方法、各医薬品の規格、剤型および投与速度を理解した上で、模擬患者の血中濃度データを用いてコンピューターで解析し投与設計の演習を行った。投与設計にはPEDA（株式会社じほう）および臨床現場においても利用されるハベカシンTDM解析ソフト、バンコマイシン「MEEK」TDM解析ソフト（ともにMeiji Seikaファルマ株式会社）、テイコプラニンTDM解析支援ソフトウェア（サノフィ株式会社）を用いた。

### 英語演習 [春学期（薬科学科必修）] （科目責任者：登美、分担：西村・野口）

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、内容を研究室で紹介することで、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。研究成果発表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：登美、分担：西村・野口）

「事物を疑いて取捨を断ずる」論理的判断力を確立することは、社会に参画する上で、重要な能力である。論理的判断力を磨くため、卒業研究では、個別に設定された研究プロジェクトの責任者として、仮説を検証するための研究計画を立案して実験を行い、その結果を文献情報とともに評価し、洞察するプロセスを繰り返し行った。薬剤学講座では、薬物の体内組織分布を規定する「関門」に着目し、胎児への薬物移行を制御する胎盤関門の研究を中心に展開している。関門における物質輸送機構は支配組織における薬物の作用・副作用を直接的に規定するため、研究を通じて得られる知見は薬の有効性や安全性を判断する上で大切な情報となる。卒業論文表題は以下の通りである。

- ✓ 腎近位尿細管におけるメチルマロン酸の輸送機構の探索（中田柚貴子）
- ✓ マウス胎盤着床連結帯における Placental lactogen-II 産生に関わる PGE2 受容体の探索（高橋駿太）
- ✓ 妊娠満期ラットにおける olmesartan による胎児毒性の評価（織井啓介）
- ✓ ラット食餌中 Tryptophan バランスの変化が胎児発育に及ぼす影響（伊藤悠人）
- ✓ マウスにおける視床網様核の両側神経活動計測及び性行動時の活動パターン解析（稲森俊之介）  
（連携研究機関である医学部精神神経科学教室において卒業研究を行なった。指導担当教員は高田則雄 講師）

## 学部 5・6年

### 英語演習 [春/秋学期 (薬学科選択)] (科目責任者：登美、分担：西村・野口)

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、内容を研究室で紹介することで、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。研究成果発表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：登美、分担：西村、野口)

「事物を疑いて取捨を断ずる」論理的判断力を確立することは、薬剤師としては勿論、社会人として重要な能力である。論理的判断力を鍛える実践の場である卒業研究では、個別に設定された研究プロジェクトの責任者として、仮説を検証するための研究計画を立案して実験を行い、その結果を文献情報とともに評価し、洞察するプロセスを繰り返し行った。薬剤学講座では、薬物の体内組織分布を規定する「関門」に着目し、胎児への薬物移行を制御する胎盤関門の研究を中心に展開している。関門における物質輸送機構は支配組織における薬物の作用・副作用を直接的に規定するため、研究を通じて得られる知見は薬の有効性や安全性を判断する上で大切な情報となる。卒業論文表題は以下の通りである。

- ✓ 妊娠満期ラットにおけるニューキノロン系抗菌薬の胎児移行性比較 (石田智美)
- ✓ TS細胞のSynT-II分化におけるMdr1の発現及び機能性の評価 (尾高有美)
- ✓ ヒト胎盤におけるSLC6A13の発現解析 (岸莉緒)
- ✓ ヒト胎盤におけるOATP2A1の発現解析 (木村友花里)
- ✓ 胎児へのmetformin輸送に関与するトランスポーターの評価 (中口佳美)
- ✓ ヒトOAT1発現細胞株の樹立とアンジオテンシンII受容体拮抗薬のOAT1及びOAT3介在性輸送の評価 (三輪晴香)

## 大学院

### 薬品機能解析・動態制御学特論 [春学期] (分担：登美・西村)

薬物体内動態の制御機構や個体差を規定する因子について、創薬研究者として必要な知識を最先端の内容も含めて理解することを目的とし、オンライン講義を行った。

### 生物系薬学特論Ⅰ [春学期] (分担：登美・西村)

神経系疾患、免疫系疾患、薬物動態などのテーマで、近年の生物学の進歩が薬物治療に与えるインパクトについて学ぶことを目的とし、オンライン講義を行った。

### 高度研究機器特別演習 [春学期] (分担：西村)

創薬研究や生命科学研究に欠かすことのできない質量分析法について理解し、その操作方法およびデータ解析方法を習得することを目的に演習を行なった。

### データサイエンス演習 [春学期] (分担：野口)

R言語のプログラミング技術を習得し、統計処理や機械学習の基本的な手法を学ぶことを目的とし、演

習を行った。

#### 薬剤学演習 [春/秋学期] (科目責任者：登美、分担：西村・野口)

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、血液胎盤関門の機能と妊婦薬物治療、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：登美、分担：西村・野口)

薬剤学講座では薬物の体内組織分布を規定する「関門」に着目し、胎児への薬物移行を制御する胎盤関門の研究を中心に展開している。関門における物質輸送機構は支配組織における薬物の作用・副作用を直接的に規定するため、研究を通じて得られる知見は薬の有効性や安全性を判断する上で大切な情報となる。また、発生の初期段階から他とは異なる分化過程を経て成立する胎盤は、独自性に富み、研究対象として大変魅力的である。各大学院生は、個別のプロジェクトの責任者として、仮説を設定して、その証明を行うための研究計画を立案して実験を行い、その結果を文献情報とともに評価し、洞察するプロセスを繰り返す。このプロセスの中で、論理的な判断力を身につけ、自律的な問題解決能力を磨いてきた。また、ディスカッションを密に実施する中で、自らの考えを根拠に基づいて明確に説明できるプレゼンテーション能力を確立することを目指した。研究成果は、国内外で開催される学会で発表するとともに、英文学術論文での発表を行った。修士論文表題および博士論文表題はそれぞれ以下の通りである。

#### 修士論文

- ✓ マウス栄養膜幹細胞 3次元培養系における関門機能分子の発現誘導 (木林由佳)
- ✓ マウス胎仔 Ezrin 遺伝子欠損が胎盤の脱落膜における免疫細胞に及ぼす影響 (溝上遼)

#### 博士論文

- ✓ 胎盤栄養膜細胞の分化における miR-126 の役割 (潘曉樂)

## 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. 胎盤栄養膜細胞の分化における miR-126 の役割

miR-126 は血管内皮細胞に高発現し、血管新生や胚発生に関与することが示唆されている。miR-126 は栄養膜細胞においても発現するが、miR-126 が栄養膜細胞における役割は不明である。本研究では、栄養膜細胞における miR-126 の役割を明らかにすることを目的とし、ヒト絨毛癌由来 JEG-3 細胞を栄養膜細胞モデルとして解析を行った。

JEG-3 細胞における miR-126 の過剰発現は、細胞の増殖および遊走には影響を与えなかった一方、浸潤能を低下させた。また、JEG-3 細胞における miR-126 の過剰発現により、栄養膜前駆細胞の多能性維持を担う RNA 結合タンパク質である LIN28A の発現が減少した。JEG-3 細胞に miR-126 と同時に LIN28A 過剰発現ベクターを導入して浸潤能を評価した。miR-126 によって低下した JEG-3 細胞の浸潤能は、LIN28A の過剰発現によって回復した。これらより、miR-126 による JEG-3 細胞の浸潤低下は、LIN28A の発現抑制を介するものであることが示唆された。

### II. マウス栄養膜幹細胞 3 次元培養系における 関門機能分子の発現誘導

薬剤排出トランスポーター multidrug resistance protein 1 (MDR1/ABCB1/P-gp) はマウス胎盤関門で 2 層ある合胞体性栄養膜細胞 (syncytiotrophoblast: SynT) の胎児血側 (第 2 層: SynT-II) に局在し、胎児の薬物暴露を抑制している。しかし、MDR1 をはじめとする関門機能分子の発現機構は不明であり、その解明にはまず、幹細胞から SynT への分化を再現可能な実験系が必要である。マウス栄養膜幹細胞 (trophoblast stem cell: TS 細胞) は胎盤を構成する種々の栄養膜細胞への分化能を有し、当講座の先行研究では 2 次元培養系において、Wnt シグナル経路の活性化が SynT-II への分化誘導と MDR1 発現誘導を促すことを明らかにしている。近年注目される 3 次元培養法は、2 次元培養法よりも組織由来の機能を保持する等、生体内環境をより高度に再現できるとされる。本研究では、TS 細胞の Matrigel 包埋型と非包埋型での 3 次元培養が、SynT-II への分化能及び MDR1 の発現に与える影響を評価することを目的とした。

Wnt シグナル活性化剤 CHIR99021 を添加した TS 細胞における SynT-II マーカー遺伝子 Gcm1 と Synb、Mdr1a の mRNA 発現上昇度は、Matrigel 包埋型で最も大きく、非包埋型と 2 次元培養系は同程度であった。また、MDR1 のタンパク発現量は非包埋型で上昇せず、包埋型が 2 次元培養系よりも約 2.1 倍の上昇を示した。以上の結果から、Wnt シグナル経路活性化に伴う MDR1 発現誘導は、Matrigel 包埋型 3 次元培養によってより強力に促されることが明らかとなった。

### Ⅲ. マウス胎仔 Ezrin 遺伝子欠損が胎盤の脱落膜における 免疫細胞に及ぼす影響

Ezrin 遺伝子欠損(Ez<sup>-/-</sup>)マウスは妊娠中期にあたる妊娠 15.5 日目から胎児発育遅延(FGR)を呈するが、胎盤における Ezrin の機能は未解明であり、FGR の原因も不明である。Ez<sup>-/-</sup>マウス胎盤において NF- $\kappa$ B、IL-6、TNF- $\alpha$  などの炎症性因子の遺伝子発現量の増加傾向が観察されており、Ez<sup>-/-</sup>マウス胎児胎盤系では炎症反応が生じている可能性がある。本研究では、胎盤での遺伝子発現上昇が大きい IL-6、および胎盤の免疫細胞に着目し、胎仔の Ezrin 遺伝子欠損が胎盤脱落膜における免疫細胞に及ぼす影響を評価することを目的とした。

Ez<sup>-/-</sup>マウス胎盤における IL-6 のタンパク発現量は、野生型と比較して約 1.6 倍に有意に上昇した。これより、Ez<sup>-/-</sup>マウス胎盤において、IL-6 上昇を伴う炎症反応が起きている可能性が示された。脱落膜の炎症性変化に M1M $\phi$  が寄与しているかを評価するために、妊娠 15.5 日目における M1M $\phi$  の細胞数を解析した。Ez<sup>-/-</sup>マウス胎盤の脱落膜では、F4/80+CD11b+細胞の数は 1.6 倍の有意な上昇を示した。さらに、CD86+CD206-細胞の数は 2.5 倍の有意な上昇を示した。これらにより Ez<sup>-/-</sup>マウス胎盤脱落膜において M1M $\phi$  数の増加が示唆された。さらに、CD45+CD4+細胞の数は 0.3 倍になり、Treg 細胞のマーカーを持つ CD4+Foxp3+細胞の数は 0.45 倍に有意に減少した。

これらより、Ez<sup>-/-</sup>マウス胎盤の脱落膜において M1M $\phi$  の増加、および Treg の減少が示唆され、免疫寛容機能が低下している可能性が示された。

### Ⅳ. 胎児への metformin 輸送に関与するトランスポーターの評価

胎盤関門を司るヒト胎盤絨毛およびマウス胎盤迷路部において、母体血に面する刷子縁膜での有機カチオントランスポーターの発現および機能は未解明である。本研究では OCTN1 (SLC22A4) のヒトおよびマウス胎盤における発現を明らかにし、OCTN1 が基質であるメトホルミンの胎児移行に及ぼす影響について解析することを目的とした。

マウス胎盤迷路部における OCTN1 の mRNA 発現量は、妊娠日数の経過に伴って上昇し、妊娠 17.5 日目および 19.5 日目において、妊娠 11.5 日目と比較して、それぞれ 5.5 倍および 7.2 倍高いことが示された。ヒト胎盤刷子縁膜における OCTN1 のタンパク発現量は個体差が大きく、測定した 9 検体のうち、3 検体で定量限界を下回ったが、残り 6 検体における発現量の平均は 0.61 fmol/ $\mu$ g-protein であった。マウス胎盤迷路部細胞膜画分における OCTN1 のタンパク発現量は、妊娠 15.5 日目では検出限界以下であったが、妊娠 18.5 日目において 2.2 fmol/ $\mu$ g-protein であった。OCTN1 のタンパク発現が検出された妊娠 18.5 日目のマウスにおいて、メトホルミンの F/M ratio は経時的な上昇が示されたが、投与 0.5 時間後と 2 時間後のいずれにおいても野生型と OCTN1 KO マウスで差は示されなかった。なお、投与 2 時間後における胎児血漿中メトホルミン濃度は母体血漿中濃度とほぼ等しく、ヒトでの F/M ratio 報告値と同程度であった。

ヒトおよびマウス胎盤に、OCTN1 が発現していることが示された。マウスにおいては、特に妊娠後期に OCTN1 の発現量が増加することが示された。一方で、妊娠マウスにおけるメトホルミンの胎児移行性に OCTN1 が関与している可能性は低いことが示された。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

学生教育の方針として、IPDO (Input: 学ぶ、Present: 発表する、Discuss: 討論する、Output: 論文にする) の才能を開花させ、医療従事者・創薬研究・臨床開発研究者として活躍できる人材を育成することを目標としている。教室内研究ミーティングでは、隔週で全学生に対して実験結果報告と、それに対する学生からの質疑応答を課し、プレゼンテーション能力やディベート能力を涵養した。さらに、英語文献の抄読会や英語での研究成果報告会 (年 2 回) も実施した。薬学科 6 年に対しては、海外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る予定であったが、新型コロナウイルス感染症の拡大により中止された。研究成果として、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内学会でのオンライン発表へと導くことが出来た。

#### 昨年の改善計画に対する実行状況

所属学生に対してオンライン会議の環境を整備し、平時と変わらない教育水準をまずは維持して、学生教育の機会を確保することができた。講義、実習においてもオンラインでの講義でも学生の学習効率が高くなるよう配慮することができた。しかし、学内への立ち入り制限などの影響もあるため、学生の理解は平時と比較すると低下した部分がある可能性も残る。引き続き、オンラインおよび対面での教育内容の充実を図るよう努めていきたい。

#### 改善計画

オンラインによる学生指導が多くなり、学生の理解や到達度に個人差が広がったように感じられる。学生には機会を一律に与えても、対面時に比較して、受け取り方の個人差が大きくなる傾向にある。学生一人一人の学習進捗度に配慮し、到達度のみならず学生の学習意欲の継続および向上が得られるよう配慮したい。

### 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、助教 1 名、共同研究員 1 名 (中村)、博士課程 4 年 1 名 (藤田)、2 年 1 名 (深澤)、後期博士課程 3 年 1 名 (潘)、2 年 2 名 (佐伯、黒沢)、1 年 1 名 (明石) 大学院修士課程 2 年 2 名 (木林、溝上)、1 年 3 名 (今井、関、吉田)、薬学科 6 年 6 名 (石田、尾高、岸、木村、中口、三輪)、5 年 6 名 (石井、桑田、坂井、佐藤、濱田、前野)、4 年 7 名 (石原、小林、榊原、鈴木、田島、中村、山内)、薬科学科 4 年 5 名 (稲森、伊藤、織井、高橋、中田)、3 年 3 名 (石鍋、粕谷、原田) 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。博士課程 2 年の深澤尚美君は第 5 回トランスポーター研究会関東部会優秀発表賞を受賞した。西村准教授は薬剤学領域では比較的インパクトファクターの高い Journal of Pharmaceutical Sciences の査読者として "2020 Top Reviewer" に選出された。講座構成員が研究代表者として得た外部研究資金は以下の通りである。

- ① 科学研究費基盤研究 (B) 「トリプトファンバランスに着目した食事による胎児成長支援戦略の構築」
- ② 科学研究費基盤研究 (C) 「降圧薬同効薬間の有害事象報告頻度比較分析に基づく妊娠高血圧症治療薬開拓」
- ③ 科学研究費挑戦的研究 (萌芽) 「胎盤エクソソームのウイルス型膜融合を介した妊婦薬物動態の統

合制御」

- ④ 科学研究費若手研究「尿細管の両面動態にアプローチする先天性代謝疾患治療法の開拓」
- ⑤ 公益財団法人 笹庵社 研究助成金「胎盤関門透過の種差を生み出す機能分子の同定とその機能調節機構の解明」

研究分担者として参画した外部研究資金は以下の通りである。

- ⑥ 日本医療研究開発機構「母体腸管由来因子による代謝・免疫系のインプリンティング機構の解明」  
さらに塾内研究資金として、以下の資金援助を受けた。
- ⑦ 慶應義塾大学学事振興資金「絨毛外栄養膜細胞における血管内皮増殖因子 VEGFA 刺激応答性 sFLT1 分泌誘発機構」
- ⑧ 慶應義塾大学福澤基金研究補助「有機酸の体内動態制御分子を介した腎上皮細胞内における有機酸濃度正常化戦略の構築」
- 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「ヒト栄養膜細胞の浸潤における miR-126 の役割」(全塾枠)

### 昨年の改善計画に対する実行状況

昨年度に改善点として、学生の国際的な活動を推進するため、海外の大学における研修および、海外学生の受け入れの推進、国内外で開催される国際学会において多くの学生を研究発表させることを計画した。残念ながら新型コロナウイルス感染症拡大により、2020 年度は学生の海外研修および海外からの短期留学生の受け入れは叶わなかった。平時と変わらない教育水準をまずは維持することを目標とし、研究室への入室管理表を 2 時間枠毎に管理した上で講座員と共有することで、入室上限を厳守しながら全員が研究活動を推進することができた。中止や延期になった学会が多いなかで、オンライン開催された学会に積極的に参加し、学生の発表の機会を得ることができた。

### 改善計画

引き続き、新型コロナウイルス感染症に対する感染拡大防止のため、研究室への入室が制限されている状況である。オンライン環境に慣れたために、研究室における研究指導の機会は担保されている。研究成果を発表する機会を大切にするため、オンラインまたはオンサイトで開催される学会に発表できる機会を確保していきたい。また、大学への登学頻度が少なくとも研究が推進できる研究も重視し、繁殖や維持に時間がかかる新規のマウスの系統を導入したりすることで、研究内容の充実を図ってきたい。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Inagaki M, Nishimura T, Nakanishi T, Shimada H, Noguchi S, Akanuma S, Tachikawa M, Hosoya K, Tamai I, Nakashima E, Tomi M. Contribution of Prostaglandin Transporter OATP2A1/SLCO2A1 to Placenta-to-Maternal Hormone Signaling and Labor Induction. *iScience* 23: 101098 (2020)
2. Kurosawa K, Chiba K, Noguchi S, Nishimura T, Tomi M. Development of a Pharmacokinetic Model of Transplacental Transfer of Metformin to Predict In Vivo Fetal Exposure. *Drug Metabolism & Disposition* 48 1293-1302 (2020)
3. Noguchi S, Takagi A, Tanaka T, Takahashi Y, Xiaole P, Kibayashi Y, Mizokami R, Nishimura T, Tomi M. Fluorouracil uptake in triple-negative breast cancer cells: Negligible contribution of equilibrative nucleoside transporters 1 and 2. *Biopharm Drug Disposition* 2021:42 85-93(2020)
4. Noguchi S, Okochi M, Atsuta H, Kimura R, Fukumoto A, Takahashi K, Nishimura T, Tomi M. Substrate recognition of renally eliminated angiotensin II receptor blockers by organic anion transporter 4. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 36 10063 (2020)
5. Pan X, Noguchi S, Ando M, Nishimura T, Tomi M. MicroRNA-126 suppresses the invasion of trophoblast-model JEG-3 cells by targeting LIN28A. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 545 132-137 (2021)

### 国内学会発表

1. 野口幸希、舟橋和毅、西村友宏、登美斉俊. Olmesartan の MDCK 細胞層透過における OAT4 介在輸送の方向性評価. 日本薬剤学会第 35 年会 WEB 要旨集 p179 2-6-08 (2020/5)
2. 稲垣舞、登美斉俊、中西猛夫、島田紘明、野口幸希、赤沼伸乙、立川正憲、細谷健一、玉井郁巳、中島恵美、西村友宏. OATP2A1 を介した胎盤 PGE2 代謝制御が分娩誘発に果たす役割. 日本薬剤学会第 35 年会 WEB 要旨集 p284 P3-74 (2020/5)
3. 登美斉俊、野口幸希、西村友宏. 関門としての胎盤：薬物透過制御機構とその種差. 第 47 回日本毒性学会学術年会 WEB S16-2, 2020 (2020/6)
4. 登美斉俊、野口幸希、西村友宏. 薬物の胎盤透過を規定するメカニズムとその影響. 日本先天異常学会第 60 回学術集会 WEB プログラム集 p8 ES2-2 (2020/7)
5. 西村友宏. 胎児胎盤系におけるヒポタウリンの濃度制御と生理的役割. 第 44 回日本女性栄養・代謝学会 要旨集 p22 (2020/9)
6. 野口幸希、高橋優、西村友宏、登美斉俊. プレガバリンのラット脳移行における血漿中 LAT1 基質アミノ酸の影響. 第 15 回トランスポーター研究会年会 WEB 抄録集 p35 OE-10 (2020/10)
7. 深澤尚美、野口幸希、西村友宏、登美斉俊. エステル修飾型酸性プロドラッグに対する OATP2B1 の輸送能. 第 5 回トランスポーター研究会関東部会 WEB 抄録集 p39 TP2-2 (2020/11)

8. 三輪晴香、野口幸希、加島里菜、西村友宏、登美斉俊. OAT1 及び OAT3 を介したアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬輸送の評価. 第 5 回トランスポーター研究会関東部会 WEB 抄録集 p40 TP2-3 (2020/11)
9. 黒沢健、千葉康司、野口幸希、西村友宏、登美斉俊. Ex vivo ヒト胎盤灌流系からのメトホルミン胎児曝露量予測法の確立. 第 5 回トランスポーター研究会関東部会 WEB 抄録集 p48 TP3-1 (2010/11)
10. 中口佳美、西村友宏、市田智久、高橋優、野口幸希、丸山哲夫、石本尚大、加藤将夫、登美斉俊. 胎盤における OCTN1 の発現とメトホルミン輸送への関与の検討. 第 35 回日本薬物動態学会年会 WEB オンラインプログラム p3 (2020/12)
11. 野口幸希、潘曉楽、西村友宏、登美斉俊. miR-126 による LIN28A 制御を介した、胎盤栄養膜モデル JEG-3 細胞の浸潤抑制. 日本薬学会第 141 年会 WEB 28V08-pm06 (2021/3)
12. 稲垣舞、佐野陽之里、中野瑛介、登美斉俊、立川正憲. ヒト胎盤絨毛細胞株 BeWo 細胞由来エクソソームのヒト脳血管内皮細胞(hCMEC/D3)への内在化. 日本薬学会第 141 年会 WEB 29V07-am07 (2021/3)

#### 国際学会発表

1. Tomohiro Nishimura. Novel pharmaceutical approaches for managing hypertensive disorders of pregnancy. 28th Annual Meeting and International Symposium of The Korean Society of Applied Pharmacology (2020/10)

#### 解説・雑誌記事等

1. 西村友宏. PDE5 阻害剤は妊娠高血圧症の治療薬となるか、ファルマシア、56(8):785 単著(2020)
2. 野口幸希. 臓器および種特異性に着目した有機アニオン輸送研究と出会いに彩られた道のり、80(6):292-296 (2020)
3. 登美斉俊. 薬物の経胎盤移行、周産期医学増刊号、50:46-48 (2020)

## 病院薬学講座

講座主任 : 三澤 日出巳 教授  
講座教員 : 青森 達 准教授  
          中田 英夫 助教

当講座の特徴は慶應義塾大学病院薬剤部の実務を講座の教員が兼務する点にあり、准教授は薬剤部副部長として病院実務を兼務し、助教は薬剤部員から2年の任期で採用した。薬剤部との連携のもと、医療現場で活躍できる先導的薬剤師の養成を目指して教育・研究活動を遂行した。

### 授業概要

#### 学部3年

**実務実習事前学習2** [秋学期前半(1単位・必修) 分担: 中田]

患者情報を適切に収集・評価し、活用するための基礎となる、薬歴・診療録の基本的な記載事項とその意義・重要性・記載方法についてオンライン講義を配信した。

**実務実習事前学習3** [秋学期後半(1単位・必修) 分担: 青森]

安心・安全な医療を実施するために、医薬品に関わる医療事故および副作用について、代表的な事例の原因と具体的な防止策、発生後の対応などについてオンライン講義を配信した。

**実務実習事前学習(実習)** [秋学期後半(8単位・必修) 分担: 青森、中田]

病院実習・薬局実習に先立って、薬剤師職務に必要な基本的知識、技術、態度を修得させるための実習を行った。特にフィジカルアセスメント、薬局製剤・院内製剤を担当した。

#### 学部4年

**実務実習事前学習4** [春学期前半(2単位・必修) 科目責任者: 青森、分担: 中田]

代表的な疾患に対する薬剤師としての具体的なアプローチを、症例をもとにオンライン講義を配信した。また、様々な医療チームの中で薬剤師の果たすべき役割、他職種との連携について、具体的な活動事例をオンライン講義として配信した。

**実務実習事前学習(実習)** [通年(8単位・必修) 分担: 青森、中田]

病院実習・薬局実習に先立って、薬剤師職務に必要な基本的知識、技術、態度を修得させるための実習を行った。調剤、服薬指導など幅広く担当したが、特に安全管理(リスクマネージメント)を中心に担当した。

### 研究概要

2020年度は学部生20名、大学院生1名が在籍して研究活動を行った。

(1) 吸入薬の操作に必要な手指筋力の測定に関する研究

吸入薬がその効果を最大限に発揮するためには、規定された用法用量を順守、適切なデバイス操作

や吸入操作が必要とされるが、吸入操作が不十分なケースでは吸入薬の効果が減弱することが報告されている。定量噴霧式吸入薬（pMDI）では一部の高齢者で操作に必要な手指筋力が不足しているという報告があるが、実際に臨床現場で患者が吸入薬の操作に必要な手指筋力を有しているか確認することは、測定の煩雑さからほとんど行われていない。本研究では吸入薬の操作に必要な手指筋力を患者が有しているか簡便に測定する方法を開発する。これまでに、吸入薬の操作にどの程度の手指筋力が必要となるかデバイス毎に調査を行い、更に操作をサポートする補助具を装着することによりどの程度操作に必要な手指筋力が軽減されるか明らかにしてきた。

## （２）吸入動作の評価技術の開発研究

慢性閉塞性肺疾患（COPD）および気管支喘息ではガイドラインにおいて継続的な服薬が推奨されているが、吸入薬は実際の服薬継続率が低いことが報告されている。更に、吸入薬を使用している患者の半数で何らかの吸入手技エラーを有することが報告されており、薬剤師による介入を行ってもエラーが改善しない症例が存在することも報告されている。

医療者による患者の吸入手技の確認は受診時や薬局への来局時に限られることから、患者の手技エラーを検出するためには、患者の自宅での吸入手技を継続的にモニタリングする方法の開発が必要となる。本研究では、加速度センサーを用いて患者の日常的な吸入手技をモニターし、服薬エラーを検出するための技術およびアルゴリズムの開発を目指す。これまでにプロトタイプのアタッチメントを用いて服薬エラーの検出ができることを確認しており、今後実際にアタッチメントを使用して吸入薬を使用している患者の吸入手技を確認する臨床試験を実施する。

## （３）医療現場における血中薬物分析システムの評価

薬物治療を有効かつ安全に実施する上で薬物血中濃度測定（TDM）は重要な役割を担っている。現在 TDM で汎用されている免疫学的測定法の分析機器は特定の薬物に対して迅速かつ簡便に血中濃度を測定できる一方で、多種目の医薬品に対応するためには該当医薬品の測定に必要な試薬およびキットの常備が個々に必要となることから、一部の汎用医薬品以外は全国的に外注検査に委託されている現状がある。本研究では、日立ハイテクサイエンスが開発した共通の機器・試薬で複数の医薬品の血中濃度の測定が可能な HPLC 法を利用した定量分析システムの検証を慶應義塾大学病院薬剤部と共同で行う。病院患者の臨床検体を用いて外注検査に委託して得られた測定結果と HPLC 法によって得られた測定結果を比較検討する臨床試験を実施し、少ない症例数ではあるが良好な結果が得られており、今後更に症例数を増やして検証を進めていく。

## （４）生活者にとって分かりやすい要指導・一般用医薬品添付文書の構成に関する研究

要指導・一般用医薬品の適正使用のためには、使用者に対する分かりやすい情報提供が重要である。本研究では、関係諸団体や患者へのアンケート調査により現行の添付文書の課題抽出を行い、「要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイダンス」を基に、一般用医薬品添付文書の理解度調査を実施し、生活者が理解し易い添付文書のあり方を検討する。これらの結果に基づき、要指導・一般用医薬品添付文書の記載要領について見直しを行い、生活者にとって理解しやすい添付文書を作成できる記載要領を提案する。

## （５）プラセボ効果の個体間変動要因としてのパーソナリティと遺伝子多型

近年、プラセボ効果にも個人差があることが明らかになってきている。本研究では個々のパーソナリティや脳内の情報伝達にかかわるトランスポーター遺伝子を調べることで、プラセボ効果の個人差を説明する。

## (6) AI を活用した医薬品適正使用データベースとモニタリングシステムの開発

最新の AI では過去数十年分の文献を学習し、必要な情報を抽出することが可能である。本研究ではこの技術を応用し、文献やガイドラインに基づいた適応外等の情報をデータベースとして整理し、このデータベースと電子カルテ情報とを突き合わせて、適応外等の使用実態をモニタリングする仕組みを構築する。

## (7) アザチオプリン代謝酵素遺伝子多型の SLE 治療効果と副作用に対する影響

経口投与されたアザチオプリン (AZA) は種々のプリン代謝酵素により代謝されて活性体へと変換される。本研究では日本人 SLE 患者を対象に nucleoside diphosphate-linked moiety X motif 15 (NUDT15) の遺伝子型と治療効果および副作用との関連を調べ、この変異が AZA による薬物治療に与える影響を明らかにする。また、AZA の代謝に関与する他の酵素の遺伝子変異と合わせて解析し、治療効果や副作用を予測する。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

「実務実習事前学習 4」を科目責任者として担当した。本年度は薬学部の方針に従い、全ての回をオンラインで配信した。本科目では主要な疾患について症例を提示し、薬剤師としてどのような視点でアプローチすべきか、演習を交えながら指導した。またチーム医療については慶應義塾大学病院で実際にチーム医療を行っている薬剤師・看護師を招き、最新の知見を盛り込んだオンライン講義をしていただいた。「実務実習事前学習 2」、「実務実習事前学習 3」でも、薬歴・診療記録の記載に関する基本的事項や、医療安全への関わり等の先端的な薬剤師業務について、病院業務を兼務していることを生かした臨場感のある講義をオンライン配信で実施した。また、「実務実習事前学習 (実習)」では信濃町キャンパス、クリニカル・シミュレーション・ラボにおいて、器具の消毒などを徹底した上で、シミュレーターを使用したファジカルアセスメント実習を、実地で行うことができた。

慶應義塾大学病院で受け入れている実習は、新型コロナウイルス感染拡大の影響を大きく受けた。「病院実務実習」は開始を後ろ倒しとし、8月31日から開始した。医療薬学・社会連携センターと緊密に打ち合わせを行い、通常、1つの期を11週間のところ8週間に短縮し、年度内に全3期(各16名)を実施した。各期ともオンライン指導による自宅学習を組み合わせ、登院する人数を最小限として実施した。「アドバンスト実習」は9月3日から9月30日に1名を受け入れた。例年受け入れていた「早期体験学習(薬学科)」、「海外アドバンスト実習」は受け入れ中止となった。

大学院教育については、がんプロフェッショナル養成基盤推進プランで実施した症例検討会の企画・運営に関わった。

次年度も上記の取り組みを継続する。

### II. 研究について

臨床で起きている問題の解決を目的としたテーマで、講座としての研究活動を行った。研究概要(1)は、個々の吸入薬の操作にどの程度の手指筋力が必要か、また操作をサポートする補助具を装着することによりどの程度操作に必要な手指筋力が軽減されるか調査した結果を日本薬学会第140年会で報告した(研究業績参照)。医学部及び薬学部の研究倫理委員会からの承認を得て、健常者を対象とした手指筋力に関する臨床試験のエントリーを開始したところであり、次年度はエントリー数を増やす計

画である。研究概要（2）は慶應義塾大学医学部呼吸器内科学教室、神奈川県立産業技術総合研究所との共同で日本医療研究開発機構・橋渡し研究戦略的推進プログラムの資金を獲得（獲得資金参照）し、プロトタイプの機器を作成してデータの収集を行った。収集したデータは **Japanese Society of Allergology/World Allergy Congress Joint Congress 2020** にて発表を行った。その後実際の臨床における実用性を検証することを目的として、慶應義塾大学病院の患者を対象としたデータ収集に関する研究実施計画書を策定し、医学部及び薬学部の研究倫理委員会にて承認が得られたため、現在症例集積を進めているところである。研究概要（3）は慶應義塾大学病院薬剤部と共同で研究実施計画書を作成し、医学部及び薬学部の研究倫理委員会に申請し承認が得られたことから、慶應義塾大学病院の患者を対象とした臨床試験のエントリーを開始した。パイロットスタディとしてポリコナゾールを対象とした検討を行い、その結果を日本薬学会 141 年会にて発表した。現在は対象医薬品を増やして症例集積をすすめているところである。研究概要（4）については、前年度までに作成した複数の添付文書原案について、一般消費者を対象としたレイアウト選定試験と理解度調査を実施した。これらの調査の結果、1 ページ目に薬剤の概要を簡潔に記載し、2 ページ目以降に詳細として薬剤の使用上の注意を記載するレイアウトが最もよく理解されることを見出した。調査結果を取りまとめた「生活者にとって分かりやすい要指導・一般用医薬品添付文書のあり方に関する提言」を作成し、AMED、厚生労働省医薬安全対策課ほか関係諸団体（日本 OTC 医薬品協会、日本薬剤師会、日本チェーンドラッグストア協会）および国民生活センターに提出した。研究概要（5）は医学部及び薬学部の研究倫理委員会からの承認を得て被験者のエントリーを開始し、目標被験者数を達成した。次年度は得られたデータを詳細に解析する計画である。研究概要（6）では処方モニタリングするための基本的なアルゴリズムを検討し、システムのプロトタイプを構築し、その性能をクロスバリデーション法により評価した。次年度は文献やデータベースから適応外使用情報を抽出するシステムの構築を目指す。研究概要（7）は AZA の細胞内における代謝や輸送に関連する遺伝子の多型解析法の検討を行った。各テーマとも新型コロナウイルス感染拡大の影響を受けて、年度の前半に一時的に研究が停止した期間があったものの、概ね研究計画に従って遂行された。

次年度は 2020 年度に行った研究を継続し、論文や学会発表として報告する。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Nakada Hideo, Aomori Tohru, Mochizuki Mayumi: Effect of a lever aid on hand strength required for using a handheld inhaler correctly. *International Journal of Pharmaceutics*, 596 (2021).
2. Isawa Minae, Kajiyama Miku, Tominaga Keiko, Nakata Hideo, Aomori Tohru, Mochizuki Mayumi: Review of clinical studies on the nocebo effect. *Die Pharmazie*, 75:548-553 (2020).
3. Sakurai Hiroomi, Ikeuchi-Takahashi Yuri, Kobayashi Ayaka, Yoshimura Nobuyoshi, Ishihara Chizuko, Aomori Tohru, Onishi Hiraku: Formulation of mucoadhesive microparticles and gel preparations with mucoadhesive microparticles for reducing pain in oral mucositis: in vitro and in vivo evaluation. *Pharmaceutics*, 12, 603 (2020).

### 原著論文（邦文）

1. 青森達, 望月眞弓, 西原広史, 富田秀太, 寺田智祐, 四十物絵理子, 宮本康敬, 櫻井洋臣, 森田瑞樹, 山下範之, 平沢晃, 豊岡伸一, 井口亜橘, 持田かおり, 今井光穂, 林秀幸, 朽久保順平, 細川優子, 天野一恵: S49 チームアプローチで実現するゲノム医療と薬剤師の役割 (誌上シンポジウム). 薬学雑誌, 140: 649-650, 2020.

#### 国際学会発表

1. Miyuki Nishie, Katsunori Masaki, Hideo Nakada, Taiko Ezsaki, Keiya Sunata, Yuto Akiyama, Risa Watanabe, Misato Kuwae, Shinichi Okuzumi, Takae Tanosaki, Hiroki Kabata, Nobuyuki Togashi, Tomoyuki Shimono, Tohru Aomori, Koichi Fukunaga: Accelerometer-equipped external attachments to assist effective inhalation techniques, Japanese Society of Allergology/World Allergy Congress Joint Congress 2020, Kyoto, September, 2020.

#### 国内学会発表

1. 杉谷綾佳, 末廣直哉, 袴田潤, 中田英夫, 西川はる, 飯塚直人, 佐々木駿一, 金森翔平, 金沢和幸, 傳田容子, 山吉康子, 津田壮一郎, 早川智久, 村松博, 青森達: 吸入指導における薬剤師教育の効果. 日本薬学会 141 年会, 広島, 2021 年 3 月.
2. 石川駿, 中田英夫, 木村元範, 袴田潤, 木村枝里香, 津田壮一郎, 早川智久, 金澤秀子, 青森達: 高速液体クロマトグラフ「LM1010」を用いた HPLC 法と免疫学的測定法による臨床測定方法の比較検討. 日本薬学会 141 年会, 広島, 2021 年 3 月.
3. 山田悠加, 中田英夫, 袴田潤, 末廣直哉, 杉谷綾佳, 青森達: 薬局・病院薬剤師による患者への吸入薬指導の実態調査に関する研究計画の作成. 日本薬学会 141 年会, 広島, 2021 年 3 月.
4. 山下純, 玉川知鮎, 山本拓真, 中道上, 小田武秀, 青森達, 望月眞弓: 一般用医薬品適正使用情報の効率よい同定と収集におけるピクトグラムの効果. 日本薬学会 141 年会, 広島, 2021 年 3 月.
5. 石本奈緒, 井澤美苗, 中田英夫, 青森達, 望月眞弓: 眠気への影響から検討した H1 受容体拮抗薬のノセボ効果. 日本薬学会 141 年会, 広島, 2021 年 3 月.
6. 新井菜々美, 石本奈緒, 井澤美苗, 中田英夫, 青森達, 望月眞弓: プラセボ効果の個体間変動要因の解明: 脳内化学伝達物質の遺伝子多型に関する検討. 日本薬学会 141 年会, 広島, 2021 年 3 月.
7. 宮田早緒理, 中田英夫, 小田武秀, 青森達, 望月眞弓: 生活者にとって理解しやすい要指導・一般用医薬品添付文書のレイアウト比較調査. 日本薬学会 141 年会, 広島, 2021 年 3 月.
8. 江上彩映香, 河添仁, 橋本浩伸, 魚住龍史, 荒見透子, 先山奈緒美, 大江裕一郎, 中田英夫, 青森達, 池村辰之介, 福永興壺, 山口正和, 中村智徳: 末梢血リンパ球数はニボルマブ誘発性免疫関連副作用発症バイオマーカーとなる. 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021, 千葉, 2021 年 3 月.
9. 遠藤久実子, 木村元範, 我妻秀和, 佐藤暖子, 木村まゆみ, 磯上一成, 早川智久, 村松博, 青森達: 厳密な薬剤在庫管理を有する「患者限定使用医薬品」の運用とその検証. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
10. 金沢和幸, 椎名宏吉, 吉田季光, 井上彩, 早川智久, 村松博, 青森達: 治験薬の品質管理を考慮した移転方法の検討と手順書の作成. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
11. 金森翔平, 坂倉彩香, 輿石裕紀子, 小谷宙, 佐伯真澄, 松尾健介, 山吉康子, 津田壮一郎, 村松博,

- 青森達: 全自動 PTP シート払出装置導入及び SPD の運用に伴う調剤業務の効率化への取り組み. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
12. 佐々木駿一, 坂本麻味, 川島沙織, 清宮啓介, 櫻井洋臣, 津田壮一郎, 早川智久, 村松博, 青森達: 慶應義塾大学病院でのチサゲンレクルユーセルによる CAR-T 細胞療法導入に向けた薬剤部の取り組み. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
  13. 佐藤暖子, 早川智久, 村松博, 青森達: 院内チェックシステムの構築に向けた医薬品中の食物アレルギー物質含有についての実態調査. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
  14. 末廣直哉, 袴田潤, 杉谷綾佳, 西川はる, 飯塚直人, 池田有里, 石渡涼子, 佐々木駿一, 金森翔平, 福田正悟, 金澤和幸, 傳田容子, 潮田佳奈, 千葉直子, 金子健, 中田英夫, 山吉康子, 津田壮一郎, 早川智久, 村松博, 青森達: 薬剤師による吸入指導の評価方法の検討. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
  15. 鈴木靖奈, 小谷宙, 山吉康子, 清宮啓介, 三浦あす美, 村松博, 青森達: 当院における妊娠・授乳と薬相談業務の取り組み. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
  16. 滝澤詠美子, 飯田裕佳水, 野々宮菜彌, 石川春樹, 櫻井洋臣, 津田壮一郎, 山吉康子, 村松博, 青森達: 新型コロナウイルス感染症病床における病棟常駐薬剤師の関わり. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
  17. 田中千晶, 坂倉彩香, 輿石裕紀子, 島村奈緒美, 松尾健介, 小谷宙, 山吉康子, 津田壮一郎, 村松博, 青森達: SPD による薬剤ピッキング業務における医療安全対策とその効果. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
  18. 福田正悟, 山吉康子, 津田壮一郎, 村松博, 青森達, 望月眞弓, 洪繁: スマートフォンアプリ MeDaCa を用いた外来患者への薬剤情報提供に関する報告. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
  19. 三浦あす美, 小谷宙, 清宮啓介, 野々宮菜彌, 鈴木靖奈, 津田壮一郎, 村松博, 青森達: 卵巣がん合併妊娠に対する化学療法レジメン選択の介入症例. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, 東京, 2020 年 11 月.
  20. 青森達 (シンポジスト): AI・ロボットの活用で変容する薬剤業務. 日本医療薬学会第 30 回年会, 名古屋, 2020 年 11 月.
  21. 中田英夫, 山田悠加, 青森達, 望月眞弓: 製薬企業が作成した患者向け吸入指導資材の記載内容に関する調査. 日本医療薬学会第 30 回年会, 名古屋, 2020 年 11 月.
  22. 清宮啓介, 小谷宙, 三浦あす美, 鈴木靖奈, 村松博, 青森達: 「妊娠・授乳と薬相談業務」による情報提供後の転帰調査. 日本医療薬学会第 30 回年会, 名古屋, 2020 年 11 月.
  23. 瀬山翔史, 山吉康子, 津田壮一郎, 池谷修, 柏村祥子, 西村知泰, 高野八百子, 長谷川直樹, 村松博, 青森達: アデノシン三リン酸測定法による投薬窓口の汚染状況と接触感染予防対策の検討. 日本医療薬学会第 30 回年会, 名古屋, 2020 年 11 月.
  24. 江崎雄仁, 三輪点, 河野まや, 西本真章, 青森達, 村松博, 吉田一成: 先天性頭蓋内巨大奇形腫における低侵襲性治療戦略. 第 58 回日本癌治療学会学術集会, 京都, 2020 年 10 月.
  25. 坂本麻味, 金子健, 若山みどり, 嶋亮太, 櫻井洋臣, 大岸美和子, 瀧野陽子, 竹内麻理, 伊原奈帆, 村松博, 青森達, 橋口さおり: 中～高用量オピオイド鎮痛薬投与患者におけるナルデメジンの有

効性の検討. 緩和・支持・心のケア合同学会大会 2020, 京都, 2020年8月.

26. 石川春樹, 別府紀子, 松尾健介, 金森翔平, 佐々木駿一, 村松博, 望月眞弓, 青森達: 自動走行デリバリーロボット“Relay”による医薬品搬送の検討, 第24回日本医療情報学会春季学会大会, 筑波, 2020年6月.

#### 解説／雑誌記事等

1. 青森達: がんゲノム医療の概観と薬剤師の役割. 東京都病院薬剤師会雑誌, 70: 5-10, 2021.

#### 獲得研究費

1. 日本医療研究開発機構研究費「生活者にとって分かりやすい要指導・一般用医薬品添付文書の構成に関する研究」研究分担者:青森達, 研究参加者:中田英夫.
2. 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)「プラセボ効果の個体間変動要因:プラセボームとパーソナリティ解析による個別薬物療法」研究代表者:井澤美苗, 研究分担者:青森達.
3. 2019年度慶應義塾学事振興資金(個人研究)「AIを用いた医薬品の未承認・禁忌・適応外使用データベースの構築と医療安全への応用」研究代表者:青森達.
4. 戦略的イノベーション創造プログラム(S I P)第2期「A I(人工知能)ホスピタルによる高度診断・治療システム」研究者:青森達



## 基礎教育講座

教 授 : Patrick J. Foster

准 教 授 : 植村 良太郎

准 教 授 : 井上 賀絵

### 担当授業概要

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: 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)、科学と社会 A (1 単位: 必: ユニット責任者)、医療人のためのプレゼンテーションスキル 1B (1 単位: 選: ユニット責任者)、医療人のためのプレゼンテーションスキル 2B (1 単位: 選: ユニット責任者)、Introduction to Overseas Clinical Rotation (1.5 単位: 選)、アドバンストレギュラトリーサイエンス海外演習 (1 単位: 選)、Medical-Pharmacological Lectures in English (大学院 1 単位: 選)、Global Interdisciplinary Course (GIC) “Healing Knowledge and Humanity’s Environment” (2 単位)

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)、科学と社会 B (1 単位: 必: ユニット責任者)

井上賀絵: 基礎数学 (2 単位: 選: ユニット責任者)、数学 (2 単位: 必: ユニット責任者)、医薬統計学 (1 単位: 薬学科・必、薬科学科・選: ユニット責任者)、多変量解析のための線形代数 (1 単位: 選: ユニット責任者)、疫学方法論 (1 単位: 選)

### 研究概要

フォスター J. パトリック: Medical Science Communication – The Use of Common Languages (Quantitative & Qualitative) in Tandem.

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。

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 との関係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くかたちをとっている。日吉キャンパスに所属していることから、例年、1年生の全般的なサポートを担当しているが、今年度は多くの行事が中止され、春学期に学生と対面で話すことが出来たのはオンラインで実施したクラス懇談会および履修相談会（井上）のみであった。春学期中、学生から（授業以外の）様々な問い合わせが井上に寄せられたことから、実際に顔を合わせる事が、学生をサポートする上でいかに重要であるかを認識した。

授業においては、上記専任スタッフ3名は薬学研究のためのコミュニケーションスキル、科学と社会などの語学科目、数学、医薬統計など、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、医療系三学部（医学部、看護医療学部、薬学部）の合同教育では、ワーキンググループ委員として1名（井上）、ファシリテーターとして1名（植村）が参加した。

大学院においては通常の英語の講義のほかに、1名（フォスター）が医療人レギュラトリーサイエンス海外演習参加学生のための個別指導を行い、基礎教育教員が薬学部における幅広い活動を支えている。

フォスターは薬学部における英語のカリキュラムを調整する中で非常勤講師との連携に努めていたが、非常勤講師が担当する「科学と社会D」においてその成果が確認され、学生の習熟度に向上が見られた。今年度は感染防止対策のため、日吉キャンパスでは原則オンラインでの講義を余儀なくされたが、GIC設置科目を担当するフォスターは、オンライン会議システムを利用したライブ配信の講義を実施し、ブレイクアウトルームを設定することで国内外の履修者に対してディスカッションする場を提供した。厳しい状況の中で貴重なコミュニケーションの機会を学生に与えたという意味でも、意義のある授業であったと言える。芝キャンパスでは秋学期から英語の授業は対面で実施される方針が決まり、1クラスを除いたすべての英語の授業は対面で実施され、2クラスを除いて対面での試験も実施された。対面授業では学生たちが積極的に授業に参加する様子が見受けられ、教員に対して対面での実施を感謝する学生も少なからずいた。コミュニケーションを必要とする英語において講義や試験を対面で行うことが重要であるのは言うまでもないが、学生の精神的、心理的幸福を守る意味でも、対面授業を実施する努力を怠ってはいけないと改めて感じられた。

井上が担当する数学・統計学は履修者が多いことから1年を通してすべてオンラインで実施された。計算演習を伴う科目のため、計算手順の詳細を説明するビデオを作成し、学生が容易に自習を行うことが出来るように配慮した。「基礎数学」においては高校で数学Ⅲを履修していない20名程度の学生にのみ履修を許可し、学生が確実に内容を理解・習得できるように、毎週アップロードさせる演習内容を書いた紙に必ずコメントを返すことできめ細かい学習のサポートを行い、オンライン実施による不利益を感じさせない授業とした。また今年度は「多変量解析のための線形代数」を新たに開講し、昨年度までの懸案事項であった不完全な数学・統計学のカリキュラムを改善し、薬学部生にとって必要最低限の数学・統計学の知識を提供することができるようにした。この新科目の履修者数が300人を超えたことから、学生に求められる科目であると言える。

## 改善計画

基礎教育が担当する科目において数年にわたってカリキュラムの確立を目指してきたが、数学科目においては十分な知識を提供する体制が整い、語学科目においてもその体制ができつつある。英語科目においては、

英語で講義が行われず、その内容や質についても改善すべき点がある科目や、学生の実力を正しく公平に評価するために必要な対面試験を実施しない科目も一部見受けられた。英語の授業は学生が社会に出る前に英語を学ぶ最後の機会である。その貴重な機会を最大限に活用して、学生の英語の実力向上を目指す責任が、教員にはある。英語で講義を行うことは高校の学習指導要領でも英語教員に求められている基本的事項であり、より安定した質の高い学習環境を学生に提供するため、今後も担当講師との意思疎通を行っていくとともに、非常勤講師の選定には細心の注意を払っていく必要がある。

今年度は感染防止対策の一環としてオンラインでの授業が実施された。配信された講義動画を何度も視聴することができるなど、オンデマンド配信の授業にはメリットもあるものの、積極的に学習に取り組むことが難しい学生にとってはデメリットの方が大きい。そのような学生にとって、対面授業は他の学生の取り組みを感じる場でもあり、そのことが感じられないオンデマンド配信の授業では自身の勉強不足を反省して改善しようとする機会を失ってしまうからだ。オンラインで期末の試験やレポートを課す際は、教員が厳しいルールを設定し厳密に調査しなければ、不正行為を見つけることも難しい。来年度以降もこの授業形態が続くことが予想されるため、教育を重視する講座の教員として、オンライン講義の提供方法および監視体制の改善を早急に考えなくてはならない。またオンラインでの授業を体験した学生は「対面で授業を行う必要性」をより意識するようになってきており、教室で聴く・読むことがメインの授業に対しては厳しい評価をする学生も多くなった。学生の声に耳を傾け、適切な形態で質の高い授業を提供する方法を、引き続き考えていきたい。

## 研究業績

### 著書・訳書

1. Iatrós & Scientia (Bilateral Words & Worlds-Conveying Healing Knowledge Through Science)  
Hippocrates, Foster J. Patrick, Keio Text Publishing, (2021/03).

### 学会発表

#### 国内学会発表

1. 菊澤佐江子, 植村良太郎. 中高年者の家族介護・就業と健康の関連, 日本社会福祉学会, 東京. (2020/09).
2. 井上賀絵, 石川さと子, 市川大樹, 今岡鮎子, 岩田紘樹, 河添 仁, 木村真規, 小林典子, 中村智徳, 横田恵理子, 漆原尚巳. 薬学部における倫理観・コミュニケーション能力醸成の到達度を測るための学年横断的ルーブリック評価表の作成とその評価, 第5回日本薬学教育学会大会 (東京), (2020/09).

### 論文

1. Global Trends in Clinical Studies of Ivermectin in COVID-19, Morimasa Yagisawa, Ph.D., Patrick J. Foster, M.D., Hideaki Hanaki, Ph.D. and Satoshi Ōmura, Ph.D., The Japanese Journal of Antibiotics (Japan Antibiotics Research Association), 74( 1 )1 - 95, (2021/03).



## RI・分析室

教授：三澤 日出巳（兼任）

専任講師：森田 裕子

### 担当授業概要

#### 学部2年

**物理化学3** [秋学期前半 (1単位・薬学/薬科学とも必修)]

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。化学反応が平衡に近づいていく様子を記述する理論（反応速度論）を理解し、実際の反応の様子（時間変化）を定量的に記述する方法を習得する。放射線・放射能に関する基本的事項を修得する。放射壊変、放射線の種類と性質、物質との相互作用、代表的な放射性核種の物理的性質、核反応、放射平衡、測定原理と利用について、遠隔講義（録画配信）を行った。

#### 学部3年

**環境科学** [秋学期前半 (1単位・薬学科必修/薬科学科選択) 科目責任者：森田]

放射線の生体への影響に関する基本的事項を修得する。また、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。放射線の生体への影響、地球環境と生態系、環境保全と法的規制、大気環境、廃棄物について、遠隔講義（録画配信）を行った。

**実務実習事前学習3** [秋学期後半 (1単位・薬学科必修)]

安心・安全な医療を実施するために、薬物治療のなかで生じ得る副作用リスク、医薬品の調剤や管理のうえで生じ得る過誤や事故、そして院内感染や感染拡大などの各種リスクについて、それらの特性と対応策を知り、薬剤師のリスクマネージャーとしての役割を理解する。代表的な放射性医薬品の種類と用途、保管管理方法、安全管理について、遠隔講義（録画配信）を行った。

#### 学部4・5・6年

**英語演習（薬学科）** [通年 (2単位・薬学科必修)]

科学、医療や専門分野に関する英文を読み、主題を把握し内容を正確に説明できる。専門分野に関する国内外の情報を評価できる。一部はオンラインで、教員と学生が積極的な活動を行った。

**卒業研究1（薬学科）** [通年 (27単位・必修)]

放射線を利用した分析や環境放射能に関連したテーマを主として、RI施設内で実験を行い、定期的な結果報告やディスカッションを通じてデータ整理法、報告書作成法やプレゼンテーションスキルを身につけることができる。様々な放射線測定機器を取り扱い、測定に関する知識・技術も習得できるので、「第1種放射線取扱主任者」資格試験に挑戦できる。

## 大学院

### 高度研究機器特別演習 [通年 (1 単位・前期博士課程選択)]

創薬研究や生命科学研究に欠かすことのできない質量分析法、フローサイトメトリー、共焦点顕微鏡など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。また、RI 施設の概要を知り、RI の安全取扱いの基礎項目を理解する。さらに、コンピュータを使った分子軌道計算、分子モデリングと相互作用解析についても学ぶ。RI 施設の概要と RI の安全取扱い、測定機器 (FLA・LSC) の理解と操作法について担当した。

### 活動概要

○固体シンチレータの  $\beta$  放射体測定におけるカラークエンチングの影響および補正方法の検討  
これまでに、 $\beta$  放射体を測定するときに乳化シンチレータ (ES) の他により簡易な試験法として粒状およびシート状のプラスチックシンチレータ (PS) を用いた液体シンチレーションカウンタ (LSC) による測定方法を提案してきた。PS は洗浄することによって再利用可能となり、有機溶媒が組成に含まれている ES よりも環境に優しい上にコストをカット出来るといった利点がある。本研究では  $\beta$  放射体について、生体試料を測定する際に問題となるカラークエンチングとその補正方法について、PS と ES を用いて比較検討を行った。クエンチングの補正には ESCR 法、改良積分計数法 (MICM) を用いた。 $\beta$  放射体 ( $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ) とクエンチャー (メチルオレンジ) の混合液を PS に滴下または ES と混和し、LSC を用いて計数率とスペクトルの測定を行った。 $^3\text{H}$  については ES の利用ではカラークエンチングの影響が大きく、PS では影響がほとんど見られなかった。 $^{14}\text{C}$  は ES と PS 共にカラークエンチングの影響が見られたが、PS では MICM で補正可能であった。 $^{32}\text{P}$  では PS の方が ES よりも影響が大きく、ES ではクエンチャーの濃度によっては MICM による補正が可能であった。有機廃液を発生せず、再利用可能な PS の有用性が示され、また、 $\beta$  放射体のエネルギーによっては MICM による補正が可能であった。

○イオン交換樹脂製剤による放射性セシウム及び放射性ヨウ素排出効果の検討  
放射性セシウム及び放射性ヨウ素は東日本大震災で環境中に放出され問題となった。放射性セシウムによる体内汚染時の除去剤としてプルシアンブルーが承認されているが、供給は輸入に依存しており緊急時に不足する可能性が考えられ、一方、放射性ヨウ素による内部被ばくの予防の一つとしては、安定ヨウ素剤の内服が有用とされているが、内部被ばく前に服用する必要がある。当研究室では放射性セシウムの除去剤として陽イオン交換樹脂製剤、放射性ヨウ素の除去剤として陰イオン交換樹脂製剤の可能性を示してきたが、複数の核種が同時に体内に取り込まれた場合の、種々のイオン交換樹脂製剤の有効性について検討を行った。水及び緩衝液 (pH1.2, pH6.8) に  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{125}\text{I}$  混合溶液 (各 1 kBq) と陽イオン交換樹脂製剤 (散剤、DS 剤) を加え、37°C で振盪 (~3h) 後、上清の放射能を測定した。製剤添加前の放射能と比較することで  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{125}\text{I}$  それぞれの吸着率を求めた。陽イオン交換樹脂製剤による  $^{137}\text{Cs}$  の吸着率は水中で 92~98%、pH1.2 溶液中で 36~47%、pH6.8 溶液中で 32~47%を示した。 $^{125}\text{I}$  は水中及び pH6.8 溶液中で殆ど吸着せず (<2%)、pH1.2 溶液中で約 7%の吸着率を示した。DS 剤における  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{125}\text{I}$  それぞれの吸着率は散剤と比較して殆ど同様だった。セシウムの体内循環において胃腸管でセシウムを吸着できれば、摂取後の陽イオン交換樹脂製剤の内服をすることでセシウム除去効果が得られる可能性がある。この効果は散剤、DS 剤の剤形によらず期待できる。陽イオン交換樹脂製剤が本

来の適用とは異なる体内からの放射性セシウム除去の選択肢の一つとなる可能性が示唆された。

## 自己点検・評価

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、そして放射線の生体影響を含む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。コロナ感染対策のため、ほとんどの講義を遠隔講義（録画配信）で行ったが、その際に小テストやレポート課題を実施することで、積極的な講義への参加を促すことができた。

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。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、一時期のWebExを使用したオンライン形式のセミナー時でも積極的なディスカッションができ、定期的に提出されるレポートに対しても、国語力を含めた細やかな添削を行うことができた。4年生の配属がなくなったので同時期の学生数が減少し、学生の居場所や研究環境の問題は解消するはずであったが、コロナ感染対策のため、密にならない工夫が必要であった。また、「第1種」放射線取扱主任者試験の受験を支援しており、今年度は全員合格し、これまでの受験者数に対し、合格率は80%に達している（全国平均は20～30%）。

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。研究成果については第64回日本薬学会関東支部大会で報告を行った。放射性医薬品関連の研究についても、今後は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も遂行している。RI使用に関連した企画審議を行う放射線安全委員会では、委員とともに、法令に基づく届出、報告、記帳、記録の監査・管理業務、安全確保を果たしてきた。保健管理センタとは従事者の健康診断に関するデータ共有し、管財課とは施設の維持と管理に関する最新の情報を共有、学生アルバイトには一部の記録作成と書類整理を依頼している。また、医学部放射線安全管理室とも情報交換を行って協力体制を構築しており、主任者として常に安全を心がけたよりよい体制を目指してきた。

## 改善計画

今後も継続して対面講義のみだけでなく遠隔講義も実施されることが予想され、準備に時間をかける必要がある。また、主任者試験の受験支援を卒論生に限らず行うつもりである。放射性医薬品関連の研究は、続々と新規医薬品が販売され、今後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。さらに主任者の交代が予定されるため、管理業務の引継ぎ等、可能な範囲で準備をすすめておく必要があると考えている。

## 研究業績

### 国内学会発表

1. 加藤紘大, 森田裕子. 固体シンチレータの $\beta$ 放射体測定におけるカラークエンチングの影響および補正方法の検討. 第64回日本薬学会関東支部大会 オンライン 要旨集 p165(2020/9/19)
2. 島津寛太, 森田裕子. イオン交換樹脂製剤による放射性セシウムと放射性ヨウ素除去能の検討. 第64回日本薬学会関東支部大会 オンライン 要旨集 p164(2020/9/19)

## 薬学教育研究センター

准教授：鈴木 岳之  
准教授：横田 惠理子  
准教授：石川 さと子  
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) 10回]

この授業は、生命の尊さを認識し、患者・家族の心理、価値観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。学生には、授業を受ける上で重要なことは、「なぜ？ どうして？ を繰り返し問い続けること」と説明し、課題に対し「自分でよく考え→他者にその考えを伝え→他者の意見を聴き→さらに自分で考える」サイクルを回すように伝えた。COVID-19 対応のため授業開始が5月となり、6月初めまでの特別講義を含む講義5コマは録画配信とし、後半のスモールグループディスカッション(SGD)は4分割して対面で行った。「生命倫理」の問題を考える上で必要となる基本的知識についての講義(2コマ)および「AYA世代のがん患者」をテーマに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講義(1コマ)を横田が行った。現場の医療者による特別講義として、慶應義塾大学病院小児科・移植コーディネーターの看護医療学部・添田英津子先生に「移植医療について」、また同病院緩和ケアセンター長の医学部・橋口さおり先生には「緩和ケア」についてそれぞれ1コマずつお話いただいた。これら授業を元に、「生と死に関わる問題」について各グループで話し合うべき課題を考え、SGDを4コマを行った。発表会は2分割で行い、各グループの発表を聞いて内容に対する質問を提出させた。提出された質問はそれぞれのグループにフィードバックし、グループとしての回答及び追加事項などをグループのレポートとして提出させ、考えるサイクルをグループでも行うようにした。

この科目の一部として設置している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)は、例年5月に実施していたが、COVID-19対応のため、12月にライブ配信で行った。横田がワーキンググループ(WG)のメンバー(実施責任者)として参加した。(薬学部シラバス2020 p18-19)

**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) 10回]

COVID-19対応のため、薬学科を4分割、薬科学科を2分割とし、全体を6分割にして授業を行った。春学期開始が5月であったが、5月中の4回は日吉キャンパスが全面的にオンライン授業となったため、それに合わせて録画配信を行った。この間、初回講義で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。また、自宅のPC環境を用いた演習も実施した。6月以降は、芝共立キャンパスでグループワークの基本を体験する授業を各クラス2コマずつ行い、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。その後、録画配信2コマ、PCによる演習、まとめの講義を行い、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。(薬学部シラバス2020 p20-21)

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

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」(4回、8コマ)を担当した。「車イス・高齢者疑似体験学習」は COVID-19 対応のため、2019 年度は未実施となった。(薬学部シラバス 2020 p36-37)

#### **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授業である。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・遺伝子発現・遺伝子工学、エネルギーと代謝、神経系と感覚器官、生体防御、生命科学の発展と医療について講義を行った。COVID-19 対応のため、全ての講義は録画配信となった。受講状況・理解度確認のため、毎回ワークシートと確認テストの提出及びレポート(4回)を課した。(薬学部シラバス 2020 p46)

#### **機能生理学 1** [秋学期 (2 単位必修)、鈴木 (科目責任者) 12 回]

COVID-19 対応のため、オンデマンドの動画配信講義とした。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(担当有田教授)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、循環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、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。(薬学部シラバス 2020 p34)

#### **細胞の機能と構成分子** [秋学期 (2 単位・必修) 横田 5 回/15 回 (科目責任者: 長谷教授)]

長谷教授、有田教授、高橋(大)助教と分担して、横田は、ヌクレオチドと核酸、糖質、アミノ酸に関する講義 4 コマと課題学習 1 コマを担当した。COVID-19 対応のため、全ての講義は録画配信となり、定期試験はオンラインで実施された。(薬学部シラバス 2020 p34)

#### **実験法概論** [秋学期 (2 単位・必修) 石川 4 回、鈴木 (科目責任者) 1 回 (全 12 回)]

1 年の実習科目に対応する授業科目である。COVID-19 対応のため、全面的に録画配信で実施した。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。(薬学部シラバス 2020 p40-41)

#### **薬学基礎実習** [秋学期 (2 単位・必修)、分析化学系: 鈴木 1 回、石川 8 回、横田 1 回、権田 2 回、生物系: 鈴木 4 回 (全 12 回) 科目責任者: 鈴木]

COVID-19 対応のため、午前と午後の 2 分割で実施した。分析化学系実習は、学生にとって最初の実習となるので、実験の基礎となる天秤やピペット類の使用法、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、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。薬学教育研究センターでは実験実習の基礎、酸塩基滴定および薄層クロマトグラフィーの項目を担当したほか、実験安全、器具、試薬の適切な取扱い、データの適切な取扱いをテーマとして、ジグソー法によるグループ学習を取り入れた。このほか、分光分析法、pH 滴定、イオン交換クロマトグラフィー、反応速度の回には石川が実習指導を担当した。

生物系実習は、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。(薬学部シラバス 2020 p42-43)

## 学部 2 年

**有機化学実習** [春学期 (2 単位・必修)、石川 6 回、権田 12 回 (科目責任者：須貝教授)]

有機化学講座が主体となって行う実習を石川が分担して担当し、基本的な有機化学実験の手技についての指導を行った。権田は、学生指導、機器管理を通して円滑な実習の進行を支援した。(薬学部シラバス 2020 p113)

**生薬学実習** [秋学期 (2 単位・必修)、権田 12 回 (科目責任者：木内教授)]

天然医薬資源学講座が主体となって行う実習(12 回)をサポートした。(薬学部シラバス 2020 p116)

**生化学実習** [秋学期 (1.5 単位・必修)、権田 10 回 (科目責任者：長谷教授)]

生化学講座が主体となって行う実習をサポートした。さらに、タンパク質の定量、酵素反応の解析の項目を担当し、学生を指導した。(薬学部シラバス 2020 p117)

**微生物学実習** [秋学期 (1.5 単位・必修)、権田 10 回 (科目責任者：杉本教授)]

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。(薬学部シラバス 2020 p118)

**衛生化学実習** [秋学期 (1.5 単位・必修)、権田 10 回 (科目責任者：田村教授)]

衛生化学講座が主体となって行う実習(全 10 回)を権田がサポートし、水質汚濁の試験の項目の指導を行った。(薬学部シラバス 2020 p119)

**アドバンス情報科学** [春学期後半 (1 単位・選択)、石川 (科目責任者) 8 回]

同様の内容を 2 回に分割した演習授業であるが、COVID-19 対応のため、8 回中 2 回を録画配信として自宅の PC での演習、残り 6 回を対面授業とした。研究室に配属された時の PC の利用を想定して、実験データのまとめ方、数の多いテキストデータの集計などを演習の素材として取り上げたほか、同じ内容をレポート、発表用スライド、web 経由など、発信媒体によって工夫して発信することの必要性を理解できるように解説した。同時に、情報セキュリティの意識についても授業期間中繰り返すことを心がけた。(薬学部シラバス 2020 p120)

**心理学概論** [春学期後半 (1 単位・選択)、横田 9 回 (科目責任者)]

心理学の様々な分野を取り上げる講義(7 コマ)は、それぞれを専門とする外部講師に依頼している。外部講師全員の講義動画を準備することや、春学期開講が遅れた影響で講義期間が短くなりグループワーク(2 コマ)を実施することが難しいため、2020 年度は休講とした。(薬学部シラバス 2020 p121)

**生命科学と倫理** [春学期後半 (1 単位・選択)、横田 8 回 (科目責任者)]

ゲノム編集や人工知能など新しい科学技術が開発され、生殖補助医療、再生医療、遺伝子病治療やビッグデータ解析などへ広く、かつ速いスピードで応用されている。これら新しい科学技術や理論について理解した

上で、それらを応用することによって生じる倫理的問題について、討論を通して考えるグループワークを主体とした講義である。COVID-19 対応のため、グループワークはライブ配信で行うこととした。初回講義(2 コマ)では、問題提起と生命倫理に関する講義とライブ配信に関する説明を対面で行った。また、事前に提出させた興味を持っているテーマごとにグループを組み、関連する科学技術について調べ学習を行った。グループワークでは、各グループの話合った内容について、「質問表」を用いて互いに質問を出し合い、それに対するグループの見解を示すことで、オンラインでの「討論」を補完した。グループワークと振り返り学習(5 コマ)、発表(1 コマ)を行った。(薬学部シラバス 2020 p123)

#### **基礎神経科学** [春学期後半(1 単位・選択)、鈴木(科目責任者) 5 回/8 回]

COVID-19 対応のため、オンデマンドの動画配信講義とした。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。(薬学部シラバス 2020 p125)

### **学部 3 年**

#### **医療・薬剤師倫理** [秋学期前半(1 単位・薬学科必修)、横田 9 回(科目責任者)]

医療人としての使命感・倫理観を醸成することを目的とする科目であり、講義とグループワークを基本としている。COVID-19 対応のため、講義・講演に関しては録画配信、グループワークは第 8 回のみ 2 分割し対面で行い、他の授業回のグループワークはライブ配信で行った。生命倫理一般および患者の権利・患者の治療拒否に関する講義 1 コマを横田が行った。医療現場で遭遇する倫理的問題と法律の関係について、国立がんセンター・一家綱邦先生による特別講義を配信した(1 コマ)。重篤な副作用被害者(SJS 患者会・湯浅和恵氏)、薬害被害者(薬害エイズ・花井十伍氏、サリドマイド・増山かおり氏)、薬物乱用経験者(千葉ダルク・白川雄一郎氏)の講演を録画配信し(4 コマ)、さらにグループワーク(4 コマ、ライブ配信)を行なった。医薬品開発規制の立場(漆原教授)と臨床医の立場(服部教授)から、薬害防止に関する講義(各 1 コマ)を録画配信した。河添専任講師をはじめ、医療薬学・社会連携センター教員の協力のもと、モラルディレンマに関するシナリオ(教材)を題材にしたグループディスカッションを対面で行った(2 コマ)。(薬学部シラバス 2020 p143)

#### **バイオ産業論** [春学期後半(1 単位・選択)、鈴木(科目責任者) 7 回/10 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。(薬学部シラバス 2020 p182)

#### **環境科学** [秋学期前半(1 単位・薬学科必修・薬科学科選択)、権田 1 回/10 回(科目責任者: 森田講師)]

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。(薬学部シラバス 2020 p155)

#### **日本薬局方** [秋学期後半(1 単位・薬学科必修、薬科学科選択) 石川 7 回(科目責任者)]

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おり、全ての回を録画配信で実施した。日本薬局方の構成、通則、確認試験と純度試験の意義、容量分析、一般試験法の物理的、化学的、生化学的試験法、医薬品各条について 6 回の講義を行い、1 回は木内教授による生薬に関する講義とした。最終回は日本薬局方の国際調和に向けた活動を行っている非常勤講師を

PMDA から招聘し、特別講義とした。(薬学部シラバス 2020 p171)

**薬理学実習** [春学期 (1.5 単位・必修) 横田 4 回/10 回 (科目責任者: 三澤教授)]

薬理学に関する実習を分担した。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。COVID-19 対応のため、例年 4 月に実施される実習を 8 月に延期して行った。(薬学部シラバス 2020 p141)

## 学部 4 年

**薬事関係法規 2** [春学期 (1 単位・薬学科必修) 石川 3 回/8 回 (科目責任者: 堀教授)]

「薬剤師法、学校保健安全法」、「医療法・医師法等」、「医薬品医療機器等法(薬局)」の 3 回の講義を録画配信で実施した。(薬学部シラバス 2020 p196)

**総合薬学演習 1** [秋学期 (1 単位・薬学科選択)、鈴木 2 回、横田 3 回、石川 (科目責任者) 4 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たものである。2020 年度は COVID-19 対応のため、全て録画配信で行った。鈴木は、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。また、横田は基本となる生体を構成する物質、遺伝子と微生物について講義と問題演習を行ない、石川は、分子間相互作用、化学平衡、定性分析と定量法、および分光分析の範囲について、問題を解きながら解説した。(薬学部シラバス 2020 p231)

**生物系薬学演習** [秋学期前半 (1 単位・薬学科自由)、横田 (科目責任者) 8 回]

1~2 年次に学習した生理学、生化学などの生命科学の基礎を振り返り、基礎学力を定着させることを目的とした講義である。細胞の構造と機能、生体を構成する分子、エネルギー代謝、生理活性物質、生体防御に関する内容をふり取り、基本的な知識の確認を行った。2020 年度は COVID-19 対応のため、全授業回を録画配信で行った。(薬学部シラバス 2019 p235)

**化学系薬学演習** [秋学期前半 (1 単位・薬学科自由)、石川 (科目責任者) 8 回]

これまでに学んだ有機化学に関する内容をふり取り、有機化合物の体系的な命名法や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録画配信で行った。(薬学部シラバス 2020 p234)

**実務実習事前学習** [通年 (8 単位・薬学科必修)、横田 4 回 (科目責任者: 松元教授)]

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、態度を学ぶが、医療現場での倫理的問題について考える授業を 2 コマ設定し医療系教員と協力して行なった。2020 年度は COVID-19 対応のため、オンラインで行った。「医療における倫理①」では、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考える授業を行った。過去の授業(スモールグループディスカッション)で出された意見を提示し、自分の考えも含め「ひとり KJ 法」を実施して考えを深めるよう指示した。「医療における倫理②」では、「NPO 法人 健康と病いの語り ディペックス・ジャパン」のサイトから、認知症患者とその家族の「語り」を指定し、「患者・家族の語り」を聞くことで、医療における「ナラティブ(語り)」の意味や医療・医療者のあり方について考えさせる授業を行った。

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(中期)がライブ配信で行われ、石川がWGのメンバー、横田がオブザーバーとして参加した。(薬学部シラバス 2020 p200-203)

## 学部 5～6 年

**薬学演習** [6年通年 (1単位・必修)、鈴木、横田、石川 (科目責任者：三澤教授)]

この講義は、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、薬学の知識を統合して問題解決に資する知識へ高めることを目的として2020年度に開講した。合計3回の学習到達度試験の問題作成を薬学教育研究センターで行ったほか、合計6回の講義のうち、鈴木が新薬について2回、石川が薬事関係法規および日本薬局方に関して2回を担当し、実務実習や卒業研究の間に変更された重要な内容について講義した。この科目に含まれる慶應義塾大学医療系三学部合同教育(オンラインで実施)のファシリテーターとして、鈴木が参加した。(薬学部シラバス 2020 p286)

**総合薬学演習 2** [6年秋学期前半 (2単位・選択必修)、鈴木、横田、石川、権田 (科目責任者：三澤教授)]

2020年度より開講したこの科目では、これまでに学んだ内容のうち、特に基礎薬学・薬理学分野についてふり返り、知識の統合を目的としている。約30名の履修者を対象として、予め指定した範囲を担当して事前に学習し、グループワークで学習した内容を共有する流れを、物理、化学、生物、薬理分野について各2回ずつ行った。(薬学部シラバス 2020 p288)

**総合薬学演習 3** [6年秋学期後半 (2単位・選択必修)、鈴木、横田、石川、権田 (科目責任者：三澤教授)]

総合薬学演習2とともに2020年度より開講した科目であり、同様にふり返りと知識の統合を目的とした。取り扱う範囲は衛生化学、薬剤学、薬物治療学、医薬品情報学、薬事関係法規、実務薬学であり、それぞれ各2回ずつの授業でグループワークを行った。(薬学部シラバス 2020 p289)

**英語演習(薬学科)** [通年 (2単位・薬学科選択)、鈴木 (科目責任者)、横田、石川、権田]

本年度は原則としてオンラインで実施した。5年生に対して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係する英語文献(学術論文や英文ホームページ)を検索し、入手した。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を行い、質疑・回答、教員からのフィードバックを行った。(薬学部シラバス 2020 p278)

## 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] 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2020年12月12日(土)にオンラインで開催し、石川、横田がファシリテーターとして参加した。しかし、その後のフィードバック講義を実施することができず、科目として成立しなかった。(薬学部シラバス 2020 p59)

**リハビリ体験学習** [0.5単位・薬学科・薬科学科選択] 石川(科目責任者)]

2020年3月は新型コロナウイルス感染症拡大のため、体験実習を実施できなかった。(薬学部シラバス2020 p60)

## 活動概要

### I. 教育活動

薬学教育研究センターは、学部入口教育、ヒューマニティ教育、実習、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

倫理系カリキュラム小委員会に横田、石川が所属し、以下のような関連科目の実施、統括業務を行った。

##### ① 授業の担当

横田が1～3年生のヒューマニティ関連科目の責任者として、1年春学期「生命倫理」、2年春学期後半「生命科学と倫理」、3年秋学期前半「医療・薬剤師倫理」を担当した。これらの科目を通して、人としての倫理観から医療人や研究者などプロフェッションとしての使命感、倫理観の醸成を目指して、学生が互いの意見を尊重しながら深く考える授業を構築してきた。4年「実務実習事前学習」では、医療系教員と協働して医療倫理に関わる項目を担当し、構成や題材について検討した。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に必要なプレゼンテーション／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う予定であったが、対面授業の日程が減ったため、前年度よりグループワークの回数を減らさざるを得なかった。一方で、1年春学期火曜日の時間割全体の調整を石川が担い、クラスの分割や登校時間の制限など、コロナ禍における対面授業実施に必要な設定を行った。

年度の初めには、例年のように年間のファシリテーター配置案を作成し協力を依頼する予定であったが、新型コロナウイルス感染症拡大による対面授業の中止、分割授業への切り替えによる日程変更などが生じ、医療系三学部合同教育以外の授業へのファシリテーター依頼はなくなった。

##### ② ファシリテーターの養成

ファシリテーター依頼を行わなくなったことから、ファシリテーター養成講習会は実施しなかった。

##### 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委員に石川が参画している。2020年度の初期教育では、ライブ配信でグループワークを行うにあたり、臨時WG委員として石川が参加した。また、横田は三学部合同教育のコアメンバーとして、三学部の教員を対象としたFD講演会(ライブ配信)の実施にも携わった。

##### 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を、12月にオンラインで実施し、全面的に運営を担当した。(→多職種連携体験学習)

#### 2. 学部実習教育

石川が委員長を務める実習委員会に権田が所属し、以下のような実習に係る業務を行った。2020年度は前

年度に採用した実習担当派遣職員の協力も得て、以下の内容に対応した。①については、大学としての対応に変更がある度に調整を繰り返した。

- ① コロナ禍における実習スケジュールの再編成
- ② 2号館地下実習室を仮設PC室として運用することに伴う、実習実施場所の再調整
- ③ 複数の実習で共通して使用する消耗品の一括購入
- ④ 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
- ⑤ 実習室管理、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
- ⑥ 実習倉庫の管理
- ⑦ 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

国試対策委員会で鈴木が委員長として、各科目担当の委員と共に、主に6年生の薬学演習の学習到達度試験、および講義について検討した。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た。

#### (1) CBT・国家試験対策講義の統括・実施

##### ① CBT対策

4年次の選択科目である総合薬学演習Ⅰ、および自由科目である化学系薬学演習、生物系薬学演習を担当した。

##### ② 国家試験対策

6年次の薬学演習および総合薬学演習2/3の実施に関して中心的役割を担い、試験問題の作成と講義予定の検討を行った。2020年度は緊急事態宣言発令とそれに伴うキャンパスへの登校禁止措置を受け、薬学演習の学習到達度試験を1回増やし、6月、9月、1月の3回実施した。また、12月、1月の試験では、一部オンライン試験を取り入れた。

学習到達度試験(出題問題数:180問)は、本センター教員が全ての問題の選定、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作業を行った。試験問題は事前に国試対策委員会科目担当委員の査読を行った。試験実施後は、採点、結果のとりまとめを行ったほか、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。

#### (2) CBT・国試対策学生実行委員会のサポート

2009年度から継続しているCBT・国家試験対策の学生実行委員会の自主的活動をサポートしている。これらの担当は、国試対策は主に横田、CBT対策は主に石川である。例年は新たに学生実行委員会を組織した3年生から国家試験を控えた6年生までの情報伝達を支援する情報交換会を実施していたが、コロナ禍の中で対面での実施は困難だったため、オンラインでの意見交換会を設けた。また、学年進行に合わせて必要となる予備校との連絡に関して学生との橋渡しを行った。

#### (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12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年生学習到達度試験の成績が悪い学生に対して面談を行い、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、アドバイスをを行った。

③ 国家試験問題集の作成と配布

第105回国家試験の問題冊子を印刷し、教員と6年生へ配付した。

④ 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」としてクラウドサーバー上で運用しており、2020年度は、第105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、公開したほか、第106回国家試験から適用される出題基準への移行作業を行った。

#### 4. 学習・教育支援システム、ツールの運用

(1) 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は、対面授業の減少等により使用頻度が少なかったが、使用を希望する講座に対するシートの提供を継続した。

(2) 授業収録システム、授業用ノートPC、グループワーク用物品の運用

2020年度は授業収録システム MediaSite ML mini レコーダーを活用する機会がなかった。グループワーク等で利用するSGL用PCやその他の物品の貸出には継続して対応した。

## II. 研究活動

### 1. 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、その特殊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。

### 3. 昆虫忌避剤・防虫剤に起因する炎症反応とその機序(横田)

ヒト肺胞上皮由来細胞を用い、炎症刺激によるサイトカイン、ケモカイン産生に対する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。

### 4. コミュニケーションに対する学生の意識調査(横田)

学生自身が自己のコミュニケーション能力をどのように捉え、考えているかについての意識調査は、当初6年間継続する予定であり、2017年度以降3年間行ってきた。2020年度は、新型コロナウイルス感染症拡大により前年度と同様に調査することが難しく、また学生を取り巻く社会環境の変化から前年度までの調査結果と比較することは出来ないと判断し、調査自体の継続を断念した。今後、3年間の調査結果を踏まえ、新規調査を考案する。

### 5. リモートによるグループワークの実施と教育効果の検討(横田)

COVID-19 対応のため、倫理系教育で中心に置いて行ってきたグループワークをリモート(ライブ配信)で行うこととなり、その教育効果について授業アンケートをもとに検討した。対象科目は「生命科学と倫理」および「医療・薬剤師倫理」とした。学生は、リモートで行うことの長所を対面と比較してあげる一方、多くは互いに意

見を交わすことの難しさを感じていた。「生命科学と倫理」では、科学技術と倫理の問題に関する興味・関心について、対面で行っていた 2017～2019 年度の回答と比較したが、学生の興味・関心が削がれることはなかった。「意見交換」に関する工夫を考案し、教育効果を上げる方策についてさらに検討を続ける。

## 6. 初年次基礎系実習にジグソー法を導入することによる学習効果の検証(石川)

「薬学基礎実習－分析化学系」で学ぶ基本操作と関連する知識、態度の復習と定着を目指してジグソー法を導入し、実験実習におけるグループ学習の効果について、報告書への記述内容などから検証した。その結果、ジグソー法を導入することで、学生同士で情報を共有し、気づきを生みだすことを明らかにした。引き続き、基礎系実習における効果を確認していく。

## 7. 紅麴に含まれる筋細胞に対する副作用の発現機構(権田)

紅麴に含まれる、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

薬学教育研究センターは、4名の教員(鈴木教授、横田、石川准教授、権田助教、センター長は学部長が兼任)を構成メンバーとして活動している。

### I. 教育について

本センターは、化学、生物などの基礎科目、およびヒューマニティ・コミュニケーション、情報科学といったグループワークを活用する科目の授業内容、授業方法、評価方法の検討を行うほか、薬学部における実験実習の最初のユニットを分担して担当している。一部の専門科目も担当しており、薬学部の教育全体に係わっている。また、初年度を含む入り口教育の強化・効率化という点でも、各教員がその資質を生かして寄与できたと考える。

2020年度は COVID-19 対応のため、従来とは異なる教育を実施する必要が生じ、本センターが担う科目の大部分である、倫理・コミュニケーション科目、実験実習、および CBT・国試対策関連科目についても、その影響を大きく受けた。まず、対面でのグループワークや仮設 PC 室における演習を実施するために工夫を凝らし、実習室の利用にあたっては三密回避を意識した実習計画策定を支援した。国家試験対策については、従来のような学年全員対象の対面講義は実施せず、録画配信することとし、試験も一部オンラインで実施した。

本センターの重要な責務は、薬学部学生の学習法を改善し、学生の学力を向上することである。特に、CBT、薬剤師国家試験という薬学部で習得する知識を問われる試験への対策に本センターは関わっている。CBT 対策としては、秋学期の選択科目「総合薬学演習 1」および自由科目「生物系薬学演習」、「化学系薬学演習」を担当し、薬学科学生が必要な基本事項を確認する機会を設けるとともに、その後の実務実習に向けて学生の学習意識を高めるように努力した。また、学生主体の CBT 対策委員会の組織、運営、対策講義の実施を支援し、CBT に向かって 4 年生同士が学習に対するモチベーションを維持するように対応した。一方、国家試験対策に関しては、6 年次必修科目「薬学演習」の学習到達度試験の試験問題を作成した。さらに、国試対策委員会と協力して、薬学演習、総合薬学演習 2/3 の講義内容のコーディネート、講義の実施を行った。CBT 対策・国家試験対策とともに、学生による対策委員の連携、情報伝達を促すために、従来より情報交換会を実施しているが、2020 年度はコロナ禍のため、限定的ではあるがオンラインで実施した。国家試験終了後に実施する受

験した 6 年生の解答状況調査も、キャンパスへの登校機会をできるだけ減らすためにオンラインでのアンケートサイトを作成し、国家試験翌日に入力することを依頼した。その結果、最終的な回収率が 91.5%となり、2019 年度の 82.4%より高かった。この結果はすぐに採点し、本人に結果を郵送するとともに、教員に提示することにより、国家試験に向けた学習の方向性、学習内容を検討する上での参考にするようにした。本学の国家試験対策の大きな特徴として、国家試験に対して学生主体の対策委員会が機能していることがある。上述したように学生の主体性を維持できるように、適宜情報提供・個別のアドバイスを行なうことを進めているが、成績が芳しくない学生に対する個別指導も必要であることから、試験の結果に応じた対応は必要である。今後とも、このシステムを維持することが、本学の学生主体の教育ともマッチすると考える。

本センターのもう一つの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」と 3 年次の「医療・薬剤師倫理」、選択科目ではあるが、2 年次に「生命科学と倫理」を開講することでヒューマニティ教育の継続性を図っている。また、「生命科学と倫理」は、薬学科だけではなく、倫理系必修科目が設置されていない薬科学科の学生も選択できるため、卒業研究開始時に倫理系カリキュラム小委員会主催で実施する「研究倫理集中演習」とともに、科学技術の進歩と倫理の関係について考える機会となっている。2020 年度は、1 年次早期体験学習の「コミュニケーション演習」、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た。また、多職種連携教育の一環である「医療系三学部合同教育」へも主体的に参画し、全学年を通じたヒューマニティ教育の基盤形成に寄与した。

実習教育に関しては、1 年次の薬学基礎実習の一部を主体的に担当したほか、2、3 年次の実習支援と実習施設、器具備品の管理なども行った。また、実習支援を担当する派遣職員とともに共通器具の貸出対応、実習室や実験器具倉庫の整備等を進めた。2020 年度は特に感染対策に注力し、各実習室への消毒用アルコールスプレーの設置、共通流し等への液体石鹸の常設など、管財課と協力して準備を行い、6 月からの対面実習実施に向けて貢献したと考えている。

## Ⅱ. 研究について

本センターにおける教育研究に関して学会発表を行ったほか、各教員の研究テーマに関しても、学内外との共同研究を含めて推進し、原著論文、学会発表による研究成果公開を行った。

## 改善計画

### I. 教育について

CBT・国家試験対策に関して、本学の特徴である、学生主体の学習をバックアップするための方策をさらに検討する。特に、学生委員会が積極的に活動するための支援を継続すると共に、早めの学習を意識させるような情報提供に努める。2021 年度は、COVID-19 の影響に対して迅速・柔軟に対応する。

倫理・コミュニケーション系科目については、今後も生じるかもしれない感染症拡大にも対応できるようなアクティブ・ラーニングを考える必要がある。オンライン・対面授業を合わせたより効果的な方略とその教育効果についての検討を行い、授業計画に反映させるとともにアウトカム基盤型教育に対応した評価方法の確立を目指す。

学部実習については、実習委員会における活動も併せて、新カリキュラムにおける実習内容の相互関係および評価方法などについて検討する。

## II. 研究について

薬学教育研究センターとして、教育の方法や教材開発、評価に関する研究を継続、発展させる。また、これらの研究を効果的に進めるためには、本学部の学生の入学時基礎学力や在学中の学力の変化などについても、個人情報保護に留意しつつ収集する必要があり、その方策を検討する。また、倫理系カリキュラム小委員会が検討した倫理・コミュニケーション系ルーブリック評価の妥当性評価についても、本センターが研究として取り纏める予定である。

## 研究業績

### 原著論文（英文）

1. Yoshimoto A., Yamashiro K., Suzuki T., Ikegaya Y., Matsumoto N. Ramelteon modulates gamma oscillations in the rat primary motor cortex during non-REM sleep. *Journal of Pharmacological Sciences* 2021;145 (1) 97 - 104.
2. Kurotsu S., Sadahiro T., Fujita R., Tani H., Yamakawa H., Tamura F., Isomi M., Kojima H., Yamada Y., Abe Y., Murakata Y., Akiyama T., Muraoka N., Harada I., Suzuki T., Fukuda K., Ieda M. Soft Matrix Promotes Cardiac Reprogramming via Inhibition of YAP/TAZ and Suppression of Fibroblast Signatures. *Stem Cell Reports* 2020: 15(3) 612 - 628.
3. Shibata S., Fukumoto D., Suzuki T., Ozaki K. A Comparative Study of the Market Configuration of the Japanese Pharmaceutical Market Using the Gini Coefficient and Herfindahl-Hirschman Index. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science* 2020;54(5) 1047 - 1055.
4. Shibata S, Fukumoto D, Ozaki K, Suzuki T. Analysis of new molecular entity trends from 2006 to 2015 in Japan. *J Generic Med.* 2020;16(4):161-170.
5. Shibata S, Ozaki K, Suzuki T. Japanese Pharmaceutical Industry: Recent Perspectives and Areas for Further Research. *Journal of Regulatory Science.* 2020;8:1-13.

### 国内招待講演

1. 石川さと子. 学ぶその先に—日常業務から研究へ—. シンポジウム S12「薬剤師が学ぶとは—地域連携で頼りにされる薬剤師として—」(オーガナイザー 浅井和範, 石川さと子). 第5回日本薬学教育学会大会 東京 (2020/9、オンライン開催)

### 国内学会発表

1. 石川さと子, 伊藤智夫, 中村明弘, 増野匡彦, 石塚忠男, 橋詰勉, 松野純男, 前田定秋, 小澤孝一郎, 出口芳春, 三田智文, 野田幸裕, 岡村昇, 田村豊, 飯島史朗, 宮崎智, 矢ノ下良平, 奥直人. 2019年度薬学共用試験報告. 第52回日本医学教育学会大会 鹿児島 (2020/7, オンライン開催)
2. 横田恵理子, 鉦田有貴. 患者支援を目指した学部教育での学び—AYA世代がん患者についての学びを通して—. 第5回日本薬学教育学会 東京 (2020/9, オンライン開催)
3. 井上賀絵, 石川さと子, 市川大樹, 今岡鮎子, 岩田紘樹, 河添 仁, 木村真規, 小林典子, 中村智徳, 横田恵理子, 漆原尚巳. 薬学部における倫理観・コミュニケーション能力醸成の到達度を測るための学年横断的ルーブリック評価表の作成とその評価. 第5回日本薬学教育学会大会 東京 (2020/9)
4. 石川さと子, 伊藤智夫, 中村明弘, 増野匡彦, 石塚忠男, 松野純男, 前田定秋, 小澤孝一郎, 出口芳

- 春,三田智文, 飯島史朗, 宮崎智, 矢ノ下良平, 奥直人. 薬学共用試験 CBT—2019 年度結果について. 第 5 回日本薬学教育学会大会 東京 (2020/9, オンライン開催)
5. 梅沢綾子, 向永和頼, 芦野研治, 石川さと子, 小野稔. マスキング剤含量と崩壊性からみた口腔内崩壊錠の品質. 第 53 回日本薬剤師会学術大会 札幌 (2020/10)
  6. 横田恵理子. 倫理系教育におけるリモートによるグループワークの実施とその検討. 日本薬学会第 141 年会 広島 (2021/3, オンライン開催)
  7. 石川さと子, 伊藤智夫, 中村明弘, 増野匡彦, 石塚忠男, 松野純男, 前田定秋, 小澤孝一郎, 出口芳春, 三田智文, 飯島史朗, 宮崎智, 矢ノ下良平, 奥直人. 薬学共用試験 CBT の結果解析—2020—. 日本薬学会第 141 年会 広島 (2021/3, オンライン開催)
  8. 田村豊, 野田幸裕, 岡村昇, 橋詰勉, 有田悦子, 石田志朗, 入江徹美, 小澤孝一郎, 木内祐二, 向後麻里, 富岡佳久, 中嶋幹郎, 松下良, 松元一明, 吉富博則, 渡邊真知子, 石川さと子, 木津純子, 伊藤智夫, 奥直人. 2019 年薬学共用試験 OSCE の結果解析報告と 2020 年度 OSCE 結果の速報. 日本薬学会第 141 年会 広島 (2021/3, オンライン開催)



# 医療薬学・社会連携センター

## 1. 目的

本センターは、薬学科 1 年次の早期体験学習ならびに薬学科 4・5 年次の薬局・病院における実務実習を始めとした臨床系実習ならびに卒後の薬剤師生涯教育を円滑に運営することを目的とする。

## 2. 2020 年度構成員

中村 智徳 (センター長、医療薬学部門 教授)  
山浦 克典 (副センター長、社会薬学部門 教授)  
鈴木 小夜 (医療薬学部門 教授)  
河添 仁 (医療薬学部門 専任講師)  
藤本 和子 (社会薬学部門 専任講師)  
小林 典子 (社会薬学部門 専任講師)  
岩田 紘樹 (社会薬学部門 助教)  
地引 綾 (医療薬学部門 助教、2020 年 5 月～12 月休職)  
横山 雄太 (医療薬学部門 助教)  
平賀 ゆい (医療薬学部門 助教、2020 年 5 月～2021 年 3 月)

## 3. 活動概要

2020 年度中に 14 回の医療薬学・社会連携センター全体ミーティングを開催し、以下 3 項目の運営に係る議論を行った。以下に活動概要を説明する。

### 1) 早期体験学習 (薬学科)

薬学科 1 年次生が入学間もない時期に開講される科目であるが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、開始時期を延期し (5/12～7/21)、例年実施していた内容を大幅に変更して、以下の内容の講義・実習・演習を行った。

講義： 薬剤師の職能と病院薬剤師の役割 (中村)、薬局薬剤師の役割と生涯学習の重要性 (山浦)、特別講義 人と適合する福祉機器のデザイン： 「思いを言葉に、言葉を形に」 (外部講師)、特別講義 障がい者に寄り添うために： 「より良い共生社会を考えるヒント： コミュニケーション、ユニバーサルデザイン」 (外部講師) 【全てオンデマンド配信】

実習： 調剤体験実習 (散剤・計数) に絞り、感染対策のため例年の半数の学生ずつ実習室に入室させ、学生間の距離を取り、時間を短縮して実習を行った。実習室への集合時間をずらして設定し、前・後半の入れ替え制で運用した。

# 病院見学、薬局見学、車イス・高齢者疑似体験、救急救命の基本 (BLS 実習) は取り止め。

BLS 実習は関連動画のオンデマンド配信により視聴させた。

演習： コミュニケーション演習 (患者の心理に配慮した対応)

\*: 医療薬学・社会連携センター教員の他に、薬学教育研究センターおよびその他の講座教員が数人の協力を得て実施された。

## 2) 実務実習

2020年度は、改訂コアカリに準拠した実務実習2年目であったが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、実務実習は非常に困難な状況に陥った。

2020年4月7日に緊急事態宣言が発令され、関東地区調整機構の方針に従い、I期薬局実習は第6週目で臨地実習は一斉に中断となり、課題等による遠隔学習に切り替えられた。その際には、センター教員がそれぞれ担当施設の指導薬剤師と遠隔学習の内容や実施について直接相談してその運用を進めるとともに、担当学生全員と連絡を取り、不安を募らせる学生とのコミュニケーションを図った。同宣言の延長により6週目以降も遠隔学習が継続されて11週間のI期薬局実習を終了した。また、緊急事態宣言により、実習施設からの問い合わせが来ることが予想されたため、緊急事態宣言中も一部のセンター教員が大学に出勤し、実習施設からの問い合わせに対応した。

II期薬局実習については、実習開始前の学生に対する大学での直前説明会を取りやめ、資料送付に切り替えた。そのための資料作成作業、郵送作業に迫られた。実習開始後、実習内容に制限はあったものの、ほぼすべての施設で臨地実習が行われたが、実習施設により実習開始日に1週間程度の違いがあったため実習期間としては10~11週となった。一方、II期病院実習は、多くの施設で実習生の受入れが中止となり、急遽III期受入れ施設での増員、または通常は実習を設定していないIV期に受入れ可能な施設を探すため、センター教員が手分けして問合せ及び依頼を行った。その結果、慶應義塾大学病院にて8月~2021年3月の間に8週間×3回の実習期間が新たに設定された他、日本病院薬剤師会による複数の実習スケジュール案(6~11週間)に沿って、多くの施設で通常とは異なる状況の中でも可能な実習日程を提案いただき、幸い全学生の受入れ施設が確定し、2020年度中に実務実習を終えることが出来た。

以上のように、2020年度実務実習は新型コロナウイルス感染症の発生・蔓延の多大な影響を受け、大学ならびに受入れ施設共に大混乱の状況のなかで、当センター教員が、学生に対する体調管理・感染対策の徹底を注意喚起すると共に、各担当施設の指導薬剤師と綿密にコンタクトを取り、施設ごとに可能な範囲内で最大限の体験型実習が出来たものと思われる。

実務実習中の訪問については、施設ごとの事情に応じ、ウェブ面談や電話面談などで対応すると共に、可能な施設については対面での訪問を行い、学生が出来るだけ安心して実習に集中できるよう努めた。

実習後の評価については、F薬学臨床(1)~(3)の項目は実務実習指導管理システム上の概略評価を、薬学臨床(4)、(5)の項目は2019年度に使用した「日誌の評価シート」を活用し、大学への提出物や各講座での実習成果報告の評価などと併せて総合的に評価を行った。なお、コロナ禍の影響で実施出来なかった実習項目については除外して、実施した実習項目のみで調整して評価を行った。

指導薬剤師対象の2021年度実務実習説明会(2021年1月に予定)は中止とし、代替として説明動画及び説明資料を作成し、実務実習・指導管理システムを通じた配信及び印刷体の郵送を行った。

2021年度白衣式(2021年1月に予定)は、代表学生ならびに薬学部長のみによる白衣授与ならびに「誓いの言葉」の宣誓を撮影し、他の学生達、保証人及び学内教員に対してライブ配信を行った。また事前に収録した医学部長、看護医療学部長および薬剤部長代行による「餞の言葉」はオンデマンド配信を行った。

## 3) 生涯学習

本学では公開講座の開催及び慶應義塾大学薬学部認定薬剤師研修制度の運営を継続しており、公開講座の講演テーマや講師の推薦などは生涯学習委員会が、認定薬剤師研修制度の運営は認定薬剤師研修制度委員会が担当している。医療薬学・社会連携センターでは、公開講座当日の運営（司会進行、受付）ならびに認定薬剤師申請書類の判定基礎作業を行っている。

公開講座は例年年間 15 回開催され、その中にはがん専門薬剤師を目指すためのがんプロフェッショナル研修会のプログラムも含まれ、さらに専門性の高いテーマでのワークショップ形式の講座も 2 回開催しており、本学の公開講座の特徴となっている（参考資料：生涯学習委員会）。ただし、2020 年度は新型コロナウイルス感染症の影響により、開講講座はがんプロ研修会に関わる 2 講座のみとなった。

慶應義塾大学薬学部認定薬剤師研修制度は、2015 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 日としている。年 2 回の認定審査において、申請期間中に受付けた申請書類の判定基礎作業を社会薬学部門が担当した。

#### 4) その他

当センター教員は、いずれも臨床系教員として医療機関（慶應義塾大学病院、薬学部附属薬局、国立がん研究センター中央病院）での On the job training (OJT) を実施しているが、2020 年度は新型コロナウイルス感染症拡大に伴い、慶應病院、がんセンター中央病院での OJT は施設からの指示にて中断したが、附属薬局での OJT は継続して実施された。

#### 4. 自己点検・評価

新型コロナウイルス感染症蔓延の影響を受け、早期体験学習ならびに実務実習が多大な制限を受けたことから、学生の実質的な習熟度が例年と比べて低下した可能性は否定できない。特に 2020 年度 5 年次生のその後の学修効果・成果（卒業研究、学習到達度試験および薬剤師国家試験など）については引き続き注意深く見守り、サポートしていく必要があると考えられる。

コロナ禍の影響は引き続き次年度も継続する恐れがあり、コロナ禍における臨床系実習の在り方について、2020 年度の体験も交えて詳細に検討し、効率的に学習効果を得る方策を構築していく。

また、薬剤師が医療人としての職能を向上させるために生涯学習を行う必要性は疑う余地のないところであり、例年通り薬剤師の生涯学習に貢献していくために、次年度はオンライン配信などを活用して公開講座が開催できるように努める。



## 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門

教 授：中村 智徳

教 授：鈴木 小夜

専任講師：河添 仁

助 教：横山 雄太、平賀 ゆい（2020.5～2021.3）

地引 綾（2020.5～2020.12 休職）

当部門は、1年次早期体験学習、3年次および4年次実務実習事前学習（講義・実習）、5年次実務実習、6年次アドバンスト国内／アドバンスト海外病院実習、6年次医療人教育など、医療現場に直結する講義・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。

### 担当授業概要および活動概要

#### 学部1年

早期体験学習（薬学科） [春学期（1単位・薬学科：必修）]

科目責任者：中村 /担当：中村、鈴木、河添、横山、平賀

1年次は、早期臨床体験として「薬局および病院見学」、「調剤体験」、「BLS」、「コミュニケーション演習」、「倫理教育（高齢者疑似体験など）」の5項目を実施予定としていたが、コロナ禍の影響で、「調剤体験」、「コミュニケーション演習」については人数制限を設けて、感染対策を徹底して実施した。また、「薬局および病院見学」、「BLS」については、動画配信による講義を実施した。

1)調剤体験：1年次に散剤調剤、計数調剤を実施することで、より臨床現場での理解を深めることが出来るようにした。

2)コミュニケーション演習：ロール・プレイングを行ない、コミュニケーションの基本について学ぶことが出来た。

#### 学部3年

実務実習事前学習1（薬学科） [秋学期（2単位・薬学科：必修）] 講義担当（中村、鈴木）

中村1コマ、鈴木6コマを担当し、2020年度はコロナ禍のため、3年次9月～10月に全てオンデマンド配信で実施した。

実務実習事前学習3（薬学科） [秋学期（1単位・薬学科：必修）]

科目責任者：中村 /講義担当：中村、鈴木、河添、横山

中村1コマ、鈴木1コマ、河添2コマ、横山1コマを担当し、2020年度はコロナ禍のため、11月～翌年1月に全てオンデマンド配信で実施した。

事前学習1（講義）および事前学習3（講義）いずれも事前学習（実習）および5年次実務実習の準備教育として、病院薬剤師や薬局薬剤師の業務について調剤、製剤、服薬指導など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。

## 実務実習事前学習（実習）（薬学科） [秋学期（8単位・薬学科：必修）]

実習担当（中村、鈴木、河添、横山、平賀）

2020年度はコロナ禍であり、実習1回当たりの人数制限を設けて、アクリル板の設置、エタノール消毒の徹底など三密回避を行いながら、対面で実施した。実務実習事前学習（実習）は、3年次11月から4年次11月までのほぼ1年間をかけて継続的に実施される。2020年度、3年次生は、11月～1月まで25日間75コマ、学生1人当たりでは57コマ、実習・演習関連の講義3コマと合わせて、20日間60コマを実施した。改訂モデル・コアカリキュラム（改訂コアカリ）において事前学習で修得すべき項目のうち、この時期では基本となる調剤（処方箋の監査、疑義照会、計数調剤、水剤調剤、散剤調剤、軟膏の調製、およびこれらの調剤薬監査）、無菌調製（手洗い／マスク）などを実施した。

## **学部4年**

### 実務実習事前学習（実習）（薬学科） [秋学期（8単位・薬学科：必修）]

実習担当（中村、鈴木、河添、横山、平賀）

2020年度はコロナ禍であり、実習1回当たりの人数制限を設けて、アクリル板の設置、エタノール消毒の徹底など三密回避を行いながら、対面で実施した。4年次5～6月および9～12月の期間で61日間183コマ、学生1人当たりでは111コマ、実習・演習関連の講義6.5コマと併せて39日間117.5コマを実施した。改訂コアカリの実習項目およびそれ以外の項目が含まれる。このうち「ガウンテクニク・抗がん剤の調製」、「服薬指導③（附属薬局での服薬指導）」、「服薬指導④（アドバンスト服薬指導）」、「総合実習」など多くの実習項目で医療薬学部部門の教員が指導を行った。2012年度から開始し、医療薬学部部門配属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（服薬指導④：アドバンスト服薬指導）」では、コロナ禍のため外部委託の模擬患者ではなく、講座6年生および教員がファシリテータを兼ねて模擬患者を担当し、一部に動画を使用して時間短縮するなどの工夫を行った。薬局調剤業務の全体の流れを理解し、処方箋受付から調剤（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、2020年度はコロナ禍仕様として、質を維持しながら1回の学生人数を減らした2部制としてコンパクトに実施した他、OSCE直前の総合実習では調剤系の実習項目の多くを担当した。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プログラムを策定していく。

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、担当部分については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2020年度版は、2021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る一助となった。

## **学部4・5年**

### 実務実習 [通年（20単位・薬学科：必修）]

科目責任者：中村 / 担当：中村、鈴木、河添、地引、横山、平賀

2020年度実務実習は、改訂コアカリに基づく実務実習2年目であり、改訂コアカリの先行導入で開発した代表的8疾患の情報共有シートおよび実務実習記録の評価シートを改訂した。また、学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。

実習前準備として、各実習期前に全ての実習施設に対して社会薬学部門教員と分担して事前訪問（通常、Ⅰ期実務実習：1～2月、Ⅱ期実務実習：3～4月、Ⅲ期実務実習：7～8月）を行っていたが、コロナ禍のため訪問中断を余儀なくされた。しかしながら、zoomによるオンライン面談を行い、柔軟に対応した。従来、事前訪問時に行っていた学生情報、実習スケジュール、緊急時連絡先などの確認に加えて、改訂コアカリに基づく実務実習に関する詳細な説明（基本的枠組み・方針、代表的8疾患や概略評価、薬局・病院・大学の連携など）、代表的8疾患の情報共有シートおよび実務実習記録の評価シートの活用を説明した。さらに、コロナ禍の実務実習に備えて、体温記録表シート（朝・夜の体温測定、呼吸器症状、倦怠感、嗅覚・味覚障害など）を作成して、学生へ記録させ、指導薬剤師へ報告させることで、新型コロナウイルス感染症対策を実施した。

Ⅰ期薬局実習中に、緊急事態宣言により途中から遠隔実習となったが、指導薬剤師と連携することで、スムーズに移行できた。さらに、Ⅱ期病院実習の延期や中止が生じたが、医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門教員は社会薬学部門教員と分担して、実習施設と交渉してⅣ期へ再振替を行い、最終的に49施設（Ⅱ期～Ⅳ期合わせてのべ82施設）にて、全学生が5年生のうちに実務実習を無事に終了することができた。特に、慶應義塾大学病院には、これまでの医療薬学・社会連携センターとの信頼関係のもと、通常の実務実習期間外と合わせて例年以上の学生受け入れの協力を得られた。

コロナ禍の実務実習期間中は、卒論配属講座教員が実習初期に施設へ電話訪問を行い、医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門教員は社会薬学部門教員と分担して、実習中期～後期に全ての実習施設に対して訪問あるいはオンライン面談を行い、指導薬剤師および学生と面談した。改訂コアカリに基づく実習の進捗状況を把握するとともに、概略評価、代表的8疾患の情報共有シートおよび実務実習記録の評価シートを再度説明した。また、医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門教員は社会薬学部門教員と分担して実務実習指導・管理システム（WEBシステム）を利用して、学生および指導薬剤師との連携をはかり、日誌、週報および概略評価の確認のみならず、週報の「大学教員のコメント」へ記載した。特に、オンライン面談やWEBシステムによる介入にて、指導薬剤師への負担を増加させることなく、柔軟に対応した。慶應義塾大学病院ではオンラインで6週、11週終了時に報告会が開催されたが、薬剤部指導薬剤師と連携をとりながら学内教員への参加案内および時間調整も行った。さらに実習期毎に実務実習に関わる指導薬剤師および医療薬学・社会連携センター教員による実務者会議を実施し、実習の振り返りとともに次に向けた改善を検討し、実習の向上と連携を図った。

今年度はコロナ禍のため実習終了後の報告会は行わなかったが、学生のポスター発表は2015年度に作成したルーブリック評価表に基づき卒論講座教員が評価を実施した。学生に対しては、全実習終了後に改訂コアカリの骨子である「薬剤師として求められる基本的な資質」10項目のうち、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た。

2021年度実務実習に向けた準備として、2021年度実務実習は4年次（2021年2月）より開始するため、2020年度3年次生に対する希望実習施設（病院）および希望実習エリア（薬局）の希望調査を2020年1月に実施した。病院は、本学と契約を行っている55施設（Ⅱ期およびⅢ期合わせてのべ94施設）に学生を割り振り、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、調整機構での抽選により実習薬局140施設（Ⅰ期およびⅡ期合わせてのべ147施設数）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、改訂コアカリキュラムの到達目標の実施などを確認した。

2021年度実務実習に向けて、薬局指導薬剤師を対象に、従来対面で行っていた実務実習説明会をオンライン配信で行い、コロナ禍の薬局指導薬剤師の負担軽減を図った。

## **学部5年**

### Introduction to Overseas Clinical Rotation [秋学期 (1.5 単位・薬学科：選択)]

科目責任者：中村 / 担当：鈴木

11月13日～12月2日の期間に、5名の学生に対し計18時間の英語（一部日本語）による講義が行われた。科目責任者・担当者によるオリエンテーション1コマ2時間（日本語）および英語担当教員による臨床検査および疾病学に関する導入講義3コマ6時間は、感染対策のうえ対面講義を行った。海外アドバンスト実習受入先大学（コンケン大学）の教員による講義5コマ10時間は、ライブ配信による対話型の講義が行われた。内容としては、臨床実習に必要な処方解析および薬物治療などに関する導入講義が行われた。

## **学部6年**

### Case Study Practice [春学 1.5 単位・薬学科：選択]

科目責任者：中村 / 担当：鈴木

7月6日～22日の期間に、5名の学生に対して計18時間の英語による講義が行われた。海外アドバンスト実習受入先大学の教員による対話型のライブ配信講義（アイオワ大学4コマ8時間、ワシントン大学5コマ10時間）が行われた。内容としては、各講師の提示する臨床症例をもとに、学生と講師による対話による症例解析が行われた。うちアイオワ大学講師による2コマでは、臨床実習中のアイオワ大学薬学部生の症例報告ゼミに体験参加した。

### 国内アドバンスト病院実習 [通年 (10 単位・薬学科：選択必修)]

科目責任者：中村

コロナ禍の影響により、慶應義塾大学病院は2019年12月～2月の12週間で2名の学生が実習出来たが、横浜労災病院の1名は10週間（2020年2月～5月）、聖路加国際病院の1名は8週間（7月～8月）、慶應義塾大学病院の1名は4週間（2020年9月）に短縮せざるを得なかった。行われた実習ではいずれも感染対策を徹底し、薬物治療への介入を深く体験できた。なお、受講者全7名のうち2名が実習開始前に辞退し、卒業研究1への振り替えを行った。

### 海外アドバンスト実習 [通年 (2 単位・薬学科：選択必修)]

科目責任者：中村 / 担当：鈴木、河添

海外協定校（米国：アイオワ大学、ノースカロライナ大学チャペルヒル校、ワシントン大学およびタイ王国：コンケン大学）での実習は、COVID-19の世界的蔓延の影響で中止となり、受講者5名全員を卒業研究1へ振り替えた。また7月6日～22日の期間に、アイオワ大学およびワシントン大学の教員に依頼し、オンラインによる症例解析を主体とした対話型のライブ配信講義が行われた（Case Study Practice 参照）。

## 医療人としての倫理 [春学期 (0.5 単位・薬学科：選択)]

科目責任者：鈴木 / 担当：中村

2020 年度より開講した 6 年次選択科目であり、らせん型カリキュラムにおける倫理教育の最終段階に位置する科目である。薬剤師（科目責任者）、医師（MD 教員）、看護師（看護医療学部教員）およびプロフェッショナリズム専門家（医師）による講義（一部参加型）からなるカリキュラムである。2020 年度はコロナ禍のため全てをオンデマンド配信にて実施した、

## **学部 3、4、5、6 年**

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

（中村、鈴木、河添、横山）

2020 年度はコロナ禍のため開講しなかった。

## 研究概要

2013 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個別化薬物治療法の構築、薬物治療のエビデンス創出

がん化学療法治療反応性や抗がん剤の分子メカニズムに関する分子薬理学的手法を用いた研究、薬物動態学的手法を用いた至適投与法の確立、医療機関との共同臨床研究など、ウェット研究とドライ研究の様々な研究手法を駆使し、薬物治療の個別最適化と耐性克服、薬物治療エビデンスの創出に取り組んだ。研究テーマは、主にごん治療とがん治療以外の領域に大別される。

がん治療領域で具体的には、細胞分子生物学的手法により、がん化学療法治療反応性に対する血中胆汁酸の影響とそのメカニズムに関する研究を継続中である。2019 年度から行動薬理学的手法により、がん化学療法誘発性悪心・嘔吐に有効な抗精神病薬ドラッグ・リポジショニング研究を継続中である。医療機関との共同研究については、2020 年度コロナ禍のため一部制限がかかったテーマも発生したが、多くのテーマでは引き続き積極的に展開した。学内では、医学部血液内科学教室と骨髄移植後 GVHD 治療を目指した和漢薬の分子薬理学的研究と活性本体の探索、スペシャル・ポピュレーションにおけるがん化学療法の至適投与設計に関する研究、CML 患者における 4 剤のチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の同時分析法の確立について連携して行った。予防医学の観点からの研究も開始しており、医学部衛生学公衆衛生学教室との共同研究で、高齢者における三大生活習慣病と服薬アドヒアランスに関する研究を実施した。学内外の医療施設とも連携し、薬剤疫学および医療統計学的手法により、慶應義塾大学病院、国立がん研究センター中央病院および愛媛大学医学部附属病院と、がん化学療法に伴う副作用の回避あるいは軽減を目的とした後方視的観察研究を継続中である。特筆すべきは、制吐療法の方施設共同第 II 相前向き臨床試験に本学医学部呼吸器内科と共同で参画した。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の臨床研究（後方視的）が国立がん研究センター東病院との共同研究で継続中である他、肺がん患者におけるオシメルチニブを始めとする各種 EGFR-TKI および ALK-TKI の同時分析法および最適投与法の確立に関する研究も継続中である。国

立成育医療研究センターとの共同研究を開始し、小児患者に対する抗菌薬の適正使用に向けて、PK/PD 研究を継続中である。また、抗がん剤誘発性の吃逆に対する治療薬としてクロルプロマジンの治療効果に関する臨床研究を国立がん研究センター東病院薬剤部との共同研究にて実施した。

がん治療以外の領域でも多施設と共同研究を行っており、臨床現場における簡易的な薬物血中濃度測定に基づく至適個別化療法を目的とした、薬局および在宅における微量採血による DBS 法を用いた TDM 研究や、医学部膠原病内科および薬剤部との共同研究では、経口ステロイド薬の適正使用に関する研究も継続中である。

以上の研究もしくは関連研究により、英文原著論文 9 報および和文原著論文 2 報、国内学会発表 15 報の成果報告を行い、さらに研究を実施した学生達が、日本臨床腫瘍薬学会では最優秀演題賞、日本薬学会では学生優秀発表賞を受賞した。

今後さらに慶應義塾大学薬学部の医療系ならびに基礎系研究室、慶應義塾大学医学部および学外医療機関との連携を構築し、より精密で質の高い薬学研究に発展させ、これらの研究をさらに進め、臨床への貢献を目指していく。

## (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。慶應義塾大学医学部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進行中である。本研究については、和漢薬を扱う医療施設との共同研究ネットワークを確立し、今日的な和漢薬の新たな使用方法のあり方、すなわち、非常に強力な薬効を有する西洋薬による体調の変動（≡「証」の変動）や副作用を漢方薬等と和漢薬で改善するメカニズムの検証と、東西医薬品併用の適応データベースの構築を目標として研究を進めた。具体的には、和漢薬における主要成分の一つのグリチルリチンによる副作用である偽アルドステロン症発症関連因子についての検討の他、AI を活用した漢方薬選択支援システムの開発、性差および加齢に着目した漢方薬の適正使用に向けた薬効薬理学的研究にも着手した。また、慶應義塾大学医学部血液内科および眼科学教室との共同研究により抗炎症作用を有する桔梗湯の新たな臨床応用を目指した動物実験も実施し、今後につながる新規知見を見出した。これらの結果は、英文原著論文 2 報、和文原著論文 1 報の成果報告を行った。

## (3) 医療薬学に関連した薬学教育の洗練化

社会に貢献する医療人の育成を目指し、特に事前学習や実務実習に関わる臨床教育に関する研究を精力的に行った。具体的には、6 年制薬学教育における実務実習が薬学専門科目の知識修得にどのような影響を与えているのか、さらに、その薬学専門科目に対する自己効力感が実務実習の教育効果とも関連する実習中の成功体験に対してどのような影響を及ぼすか、教育心理学的観点に基づき研究を行った。また近年、医療人のプロフェッショナルイズム欠如が問題となっている現状に鑑み、2018 年度から開始している薬学実務実習生の医療プロフェッショナルイズムについての研究を継続中である。プロフェッショナルイズム評価の妥当性と検証に加え、薬局実習生および慶應義塾大学病院実習生の両者に対する実際の評価結果に基づく問題点の抽出および改善策についての研究を展開した。なお、これまで、2012 年度に当部門の学生により企画・実施を開始した実践的な 4 年次事前学習におけるアドバンスト服薬指導実習の構築からその後の継続的な有用性の評価・検証・改善に関する研究、コミュニケーションスキルに着目した服

薬指導実習改善に関する研究は、2020年度コロナ禍での実施状況に鑑み中断した。

2020年度は改訂コアカリに準拠した実務実習2年目であり、2015年度より継続してきたルーブリック評価による教育効果、実習施設と大学との効果的な連携方法を踏まえた研究を行い、これらについても日本薬学会での成果が決定していたが、コロナ禍のため学会は中止となった（要旨提出をもって発表は成立している）。

以上、薬学教育関連では、和文原著論文2報、学会発表4報の成果報告を行い、日本薬学教育学会では学生優秀発表賞を受賞した。

以上のように、本講座では基礎から臨床までの幅広い研究スキルを有し、これらを目的に応じて駆使することにより、臨床および薬学教育への貢献を目指した研究を行っている。

## 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て6年目、1年次早期体験学習、3年次および4年次実務実習事前学習、5年次実務実習、6年次アドバンスト病院実習および海外アドバンスト病院実習とその準備教育（5年次 Introduction to Overseas Clinical Rotation および6年次 Case Study Practice）、さらに6年次倫理教育（医療人としての倫理）と6年制薬学教育における臨床教育のらせん型カリキュラムの初学年である1年生から最終学年である6年生までの全ての臨床教育に科目責任者もしくは科目担当者として携わり、特に実習科目である早期体験学習、実務実習および国内／海外アドバンスト実習は科目担当講座としてその運営を担っている。

2020年度は2月からの新型コロナウイルス感染症拡大および4月7日に発出された緊急事態宣言のため、講義科目は全てオンデマンド配信となったが、当部門の主担当科目はほとんどが必修の実習科目であるため、学内実習に関しては上述のように人数制限、感染対策およびそれに伴うプログラム変更等の措置を講じて全て臨地で実施した。実務実習、国内アドバンスト病院実習については、文部科学省および関東地区調整機構の方針を遵守し、学生達に対する感染予防・対策に関する事前教育と心構えおよび対策についての周知徹底を行うとともに、各実習施設担当者とは密な連携を取りながら患者、医療施設および学生の安全を最優先に実習内容を検討して実施・運用に取り組んだ。海外アドバンスト実習については義塾の留学生派遣基準（外務省の危険レベル1以下）に到達せず最終的には中止となったが、協定校の講師による講義はオンラインシステムを利用しライブで講義を実施し、担当教員が深夜および早朝の講義全てに同席してサポートした。コロナ禍で制限のかかる中では最大限実施できたと考える。

当部門教員担当講義としては、2020年度より新たに6年次倫理科目「医療人としての倫理」を開講した。学外の著名な講師を招聘していたが全てオンデマンド動画配信で実施した。その他、事前学習1、事前学習3などの講義科目も学部の方針に則った形で動画配信により実施した。

部門においては、博士課程4年次1名、博士課程2年次3名（社会人1名）、博士課程1年次2名（社会人2名）、6年次12名、5年次10名、4年次9名の計37名が配属し、博士課程4年次生は2021年3月に博士（薬学）を取得した。緊急事態宣言が発令され、登校制限がかかる中でも学生それぞれが個別の研究テーマに取り組み、研究成果について論文作成の他、オンライン開催となった学会でも

発表を行い 3 名が受賞した。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では感染対策をした実地の研修会の開催に積極的に関わった。

## II. 研究について

2020 年度はコロナ禍の中においても、教育内容の改善・向上を目的とした調査研究に加え、慶應義塾大学医学部などの学内他学部、学外医療機関との共同研究を精力的に実施した。2020 年度は科学研究費を複数（基盤研究（C）2 テーマ、若手研究 1 テーマ）を獲得した他、薬学研究奨励財団、臨床薬理研究振興財団、がん研究振興財団の公的競争的研究資金を獲得した。作用機序や薬剤耐性などの問題解決の糸口を見つけるための分子薬理学的手法を用いた実験的検証や分析技術を用いた治療の個別最適化の他、カルテ調査等に基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への取り組みも拡大した。これらの成果は各種学会にて発表し、原著論文（英文、和文）として発表することができた（「研究概要」および「研究業績参照」）。

次年度は、2020 年度に行った研究をさらに展開させるとともに、教育研究においては、将来のリーダー育成につながる新たなテーマ、医療薬学研究においては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。

## 改善計画

医療薬学部門業務について：

2020 年度は、予期せぬ世界的な新型コロナウイルス感染症の拡大により、学内および学外の全ての教育プログラムが大幅な変更を余儀なくされ、日々膨大な対応に追われたが、各教員・スタッフの努力ならびに学生の協力により本部門が担うべき業務、教育および研究活動は制限下の中でも精力的に行われ、多くの成果を残すことができた。また、2017 年度の改善計画に挙げた「医療薬学部門教員の役割分担」は毎年、3 月（前年度末）に次年度に向けて Update し、複数業務の分担および円滑な実施・運用に向けてスタッフ内で共有している。

2021 年度は、2020 年度に引き続き、各教職員の業務分担と役割を明確にするとともに、あらためて部門内ルールの周知・徹底を図り、システムティックな業務運営・実施を目指す。

教育・研究について：

医療薬学部門の柱の 1 つである教育業務については、その教育効果を評価する必要がある。引き続き医療薬学教育の洗練化に関連した研究を精力的に進める。また、研究の 3 本柱のさらなる推進のためにはより多くの研究資金が必要である。2020 年度は、4 名の教員により科研費を含む 5 種類の公的競争的研究資金 8 つが採択されたことから、これらの資金を十分に活用し着実に研究成果を出していくこと、引き続き外部資金獲得を目指すことを目標に掲げていた。実際、「研究概要」および「研究業績」に記載したような成果を挙げることができた。2021 年度も引き続き、研究資金を獲得し、着実に研究を進めていく。

## 研究業績

### ○論文

#### 原著論文（英文）

1. Kawazoe H, Mori N, Ido S, Uozumi R, Tsuneoka K, Takeuchi A, Matsuo M, Yamauchi M, Nakai M, Sumikawa S, Nakamura T, Yakushijin Y. Liquid formulation of gemcitabine increases venous pain in patients with cancer: a retrospective study, *Clin Ther* 2020; 42 (4): 712–719. (2020/04)
2. Nasu I, Shimano R, Kawazoe H, Nakamura T, Miura Y, Takano T, Hayashi M. Patient-related risk factors for nausea and vomiting with standard antiemetics in patients with cancer receiving carboplatin: a retrospective study, *Clin Ther* 2020; 42 (10): 1975–1982. (2020/10)
3. Enoki Y, Suzuki N, Ito M, Uchiyama E, Kishi N, Ito C, Kitahiro Y, Sakamoto K, Taguchi K, Yokoyama Y, Kizu J, Matsumoto K: Concurrent administration with multivalent metal cation preparations or polycationic polymer preparations inhibits the absorption of raltegravir via its chelation. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 2020; 72 (10): 1361–1369. (2020/10)
4. Watanabe E, Matsumoto K, Ikawa K, Yokoyama Y, Shigemi A, Enoki Y, Umezaki Y, Nakamura K, Ueno K, Terazono H, Morikawa N, Takeda Y: Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of teicoplanin against *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2021; 24: 83–87. (2020/12)
5. Tashiro S, Hayashi M, Takemura W, Igarashi Y, Liu X, Mizukami Y, Kojima N, Enoki Y, Taguchi K, Yokoyama Y, Nakamura T, Matsumoto K: Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of flomoxef against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in vitro and in vivo in a murine thigh infection model. *Pharmaceutical Research*, 2021; 38 (1): 27–35. (2021/01)
6. Egami S, Kawazoe H, Hashimoto H, Uozumi R, Arami T, Sakiyama N, Ohe Y, Nakada H, Aomori T, Ikemura S, Fukunaga K, Yamaguchi M, Nakamura T. Peripheral blood biomarkers predict immune-related adverse events in non-small cell lung cancer patients treated with pembrolizumab: a multicenter retrospective study, *J Cancer* 2021; 12 (7): 2105–2112. (2021/02)
7. Matsubara K, Matsumoto K, Yokoyama Y, Watanabe E, Enoki Y, Shigemi A, Ikawa K, Terazono H, Morikawa N, Ohshige T, Takeda Y: Dosing optimization of ampicillin-sulbactam based on cystatin C in elderly patients with pneumonia. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2021, 44: 732–736. (2021/02)
8. Miyata S, Nakamura T, Kitanaka S: 3EZ, 20Ac-ingenol-induced apoptosis in chemoresistant cancers with cyclin D1 accumulation. *Anticancer Res.* 2020; 40 (11): 6237 – 6246. (2020/10)
9. Maeda-Minami A, Yoshino T, Katayama K, Horiba Y, Hikiami H, Shimada Y, Namiki T, Tahara E, Minamizawa K, Muramatsu S, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S, Mima H, Mimura M, Nakamura T, Watanabe K: Discrimination of prediction models between cold-heat and deficiency-excess patterns.

Complement Ther Med. 2020; 49: 102353. (2020/03)

10. Kawano M, Araki T, Yashima H, Nakamura T, Yamamoto K: The reductive activity of human liver microsomes for vitamin K epoxides. Indonesian Journal of Pharmaceutics 2020; 2 (1): 7-13. (2020/02)

#### 原著論文(邦文)

1. 吉浦誠海, 河添 仁, 鈴木小夜, 横山雄太, 地引 綾, 中村智徳. デキサメタゾン配合後における先発及び後発医薬品のゲムシタビン注射剤の製剤学的安定性の評価, 日本臨床腫瘍薬学会雑誌 2020; 14 (4): 1-7. (2020/04)
2. 中内香菜, 井門静香, 済川聡美, 河添 仁, 長谷部晋士, 朝井洋晶, 竹内一人, 松尾真由美, 薬師神芳洋. タッチパネル式患者参画型問診票共有システムを用いた化学療法有害事象の把握と評価, 癌と化学療法 2020; 47 (5): 801-806. (2020/05)
3. 菊山史博, 鈴木小夜, 地引 綾, 横山雄太, 河添 仁, 中村智徳. 実務実習生の薬学専門科目に対する自己効力感は実務実習での成功体験に影響を与える, 薬学雑誌 2020; 140 (6): 799-808. (2020/06)
4. 岡田啓司, 河添 仁, 高取真吾, 豊田芳彦, 清水秀樹, 宮野良隆, 難波弘行. ヒノキ科花粉大量飛散年における2019年の花粉情報メール配信の評価, 日本花粉学会会誌 2020; 66 (1): 25-31. (2020/09)
5. 土屋雅美, 河添 仁, 江面美緒, 橋口宏司, 飯原大稔, 橋本浩伸. 医療従事者および医療系学生に対する国際ジャーナルクラブ活動とそのアウトカム, 医療薬学 2020; 46 (11): 664-671. (2020/11)
6. 清宮啓介, 津田壮一郎, 池淵由香, 鈴木小夜, 地引 綾, 岩田紘樹, 横山雄太, 河添 仁, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典, 中村智徳, 村松 博, 青森 達, 望月眞弓. 代表的 8 疾患と薬局実習が病院実習の到達度に与える影響, 医療薬学 2020; 46 (12): 715-721. (2020/11)
7. 前田絢子, 吉野鉄大, 片山琴絵, 堀場裕子, 引網宏彰, 嶋田豊, 並木隆雄, 田原英一, 南澤潔, 村松慎一, 山口類, 井元清哉, 宮野悟, 美馬秀樹, 三村將, 中村智徳, 渡辺賢治: 虚実中間証を含む虚実証の予測モデル. 日本東洋医学雑誌 2020; 71 (4): 315 - 325. (2020/07)

#### ○著書/訳書

1. 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 2021年度版(web電子版). 福井次矢, 高木誠, 小室一成編. 東京, 医学書院, 2021. (2021.1.1)
2. 鈴木小夜. “第 17 章 やけど”. 今日の OTC 薬 改訂第 5 版. 伊東明彦, 中村智徳編. 東京, 南江堂, 2021, p. 390-397. (2021. 2. 15)
3. 鈴木小夜. “第 26 章 強心薬”. 今日の OTC 薬 改訂第 5 版. 伊東明彦, 中村智徳編. 東京, 南江堂, 2021, p. 486-493. (2021. 2. 15)
4. 中村智徳. “第 29 章 排尿障害改善薬”. 今日の OTC 薬 改訂第 5 版. 伊東明彦, 中村智徳編. 東京,

南江堂, 2021, p. 512-525. (2021. 2. 15)

5. 西村あや子, 鈴木小夜. “授乳婦への薬物投与”. 今日の臨床サポート 改訂第4版. エルゼビア・ジャパン株式会社, 2021(公開2月17日). [www.clinicalsup.jp](http://www.clinicalsup.jp).

## ○学会発表

### 国内学会発表

1. 菊山史博, 鈴木小夜, 地引 綾, 横山雄太, 河添 仁, 中村智徳. 薬学生の一般性自己効力は薬局実務実習により上昇し、病院実務実習における成功体験に寄与する, 第52回日本医学教育学会大会(Web開催), 2020年7月.
2. 菊山史博, 鈴木小夜, 横山雄太, 河添 仁, 平賀ゆい, 地引 綾, 中村智徳. 実習生の一般性自己効力は薬局実習後に醸成される「E3 薬物治療に役立つ情報」及び「F 薬学臨床」に対する自己効力感を介して実務実習での成功体験に寄与する, 第5回日本薬学教育学会大会(Web開催), 2020年9月.
3. 井上賀絵, 石川さと子, 市川大樹, 今岡鮎子, 岩田紘樹, 河添 仁, 木村真規, 小林典子, 中村智徳, 横田恵理子, 漆原尚巳. 薬学部における倫理観・コミュニケーション能力醸成の到達度を測るための学年横断的ルーブリック評価表の作成とその評価, 第5回日本薬学教育学会大会(Web開催), 2020年9月.
4. 川元 駿, 鈴木小夜, 前田智昭, 真鍋 司, 地引 綾, 横山雄太, 河添 仁, 中村智徳. P-MEXを用いた実務実習生のプロフェッショナルリズム評価の妥当性の検討—薬局実務実習での検討—, 第5回日本薬学教育学会大会(Web開催), 2020年9月.
5. 田代渉, 林茉里奈, 五十嵐裕貴, 劉小茜, 竹村渉, 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 中村智徳, 松元一明. オキサセフェム系抗菌薬. 第68回日本化学療法学会総会, 2020年9月.
6. 横山雄太, 齊藤順平, 中村智徳. 小児におけるポリコナゾールの薬物動態に及ぼす炎症の影響. 第68回日本化学療法学会総会, 2020年9月.
7. 田口和明, 榎木裕紀, 横山雄太, 木津純子, 松元一明. JADERおよびFAERSを用いたガンシクロビルの有害事象発現リスク解析. 第68回日本化学療法学会総会, 2020年9月.
8. 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 木津純子, 松元一明. HIV インテグラーゼ阻害薬と多価陽イオン製剤ならびにカルシウム非含有リン吸着剤の薬物間相互作用に関する検討. 第68回日本化学療法学会総会, 2020年9月.
9. 五十嵐裕貴, 田代渉, 林茉里奈, 劉小茜, 竹村渉, 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 中村智徳, 松元一明. PK/PD理論に基づくCefditorenの適正使用を目指したマウスにおける薬物動態研究. 第68回日本化学療法学会総会, 2020年9月.
10. 劉小茜, 田代渉, 五十嵐裕貴, 榎木裕紀, 田口和明, 横山雄太, 中村智徳, 松元一明. マウスにおける

テジブリドの薬物動態解析. 第 68 回日本化学療法学会総会、2020 年 9 月.

11. 田代渉、林茉里奈、五十嵐裕貴、劉小茜、竹村渉、榎木裕紀、田口和明、横山雄太、中村智徳、松元一明. 好中球減少マウス大腿部感染モデルを用いた ESBL 産生大腸菌に対する flomoxef の PK/PD 評価. 第 68 回日本化学療法学会総会、2020 年 9 月.
12. 竹村渉、林茉里奈、田代渉、五十嵐裕貴、劉小茜、榎木裕紀、田口和明、横山雄太、中村智徳、松元一明. マウスにおける Cefametzole の薬物動態解析. 第 68 回日本化学療法学会総会、2020 年 9 月.
13. 河添 仁, 森 奈月, 井門静香, 魚住龍史, 恒岡菊江, 竹内 茜, 松尾真由美, 山内美砂子, 薬師神芳洋, 吉浦誠海, 地引 綾, 横山雄太, 鈴木小夜, 中村智徳. ゲムシタビン液体製剤は凍結乾燥製剤と比較して血管痛頻度を増加させる: 臨床アウトカムと血管痛対策の提案, 第 30 回日本医療薬学会年会 (Web 開催), 2020 年 10 月
14. 武田真実, 横山雄太, 渡邊武明, 地引 綾, 河添 仁, 鈴木小夜, 門田佳子, 中村智徳. 院内製剤バンコマイシン、ガンシクロビル、ミカファンギン点眼液の長期保存における安定性の評価, 第 30 回日本医療薬学会年会 (Web 開催), 2020 年 10 月
15. 江上彩映香, 河添 仁, 橋本浩伸, 魚住龍史, 荒見透子, 先山奈緒美, 大江裕一郎, 中田英夫, 青森達, 池村辰之介, 福永興壺, 山口正和, 中村智徳. 末梢血リンパ球数はニボルマブ誘発性免疫関連副作用の発症予測バイオマーカーとなる: 多施設共同後方視的観察研究, 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021 (Web 開催), 2021 年 3 月
16. 荻原利章, 河添 仁, 江上彩映香, 橋本浩伸, 先山奈緒美, 大江裕一郎, 山口正和, 平賀ゆい, 横山雄太, 鈴木小夜, 中村智徳. ニボルマブ及びペムプロリズマブの有効性に対する併用薬の影響: 単施設後方視的観察研究, 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021 (Web 開催), 2021 年 3 月
17. 横山雄太, 横尾英明, 雑賀海人, 平賀ゆい, 地引 綾, 河添 仁, 鈴木小夜, 中村智徳. 薬局および在宅での微量血液による dried blood spot (DBS) 法を用いた TDM 実施に向けて～ラットモデルを用いた DBS カード全血中濃度の血漿中濃度への換算法の確立～, 日本薬学会 第 141 年会 (Web 開催), 2021 年 3 月
18. 岩下昌敬, 横山雄太, 平賀ゆい, 地引 綾, 河添 仁, 鈴木小夜, 中村智徳. 薬局および在宅での微量血液による dried blood spot (DBS) 法を用いた TDM 実施に向けて～ヒト血液検体を用いた DBS カード全血中濃度の血漿中濃度への換算法の確立～, 日本薬学会 第 141 年会 (Web 開催), 2021 年 3 月
19. 幾田遥史, 松元美奈子, 地引 綾, 横山雄太, 河添 仁, 鈴木小夜, 中村智徳, 武林 亨. 高齢者における三大生活習慣病と服薬アドヒアランスの検討, 日本薬学会 第 141 年会 (Web 開催), 2021 年 3 月

#### 国内学会招待講演

1. 鈴木小夜. “実務実習生のプロフェッショナル意識向上に向けた評価ツール P-MEX の適用と取り組み”. シンポジウム 5「薬学教育モデル・コアカリキュラム「A 基本事項」の体系的な取り組みから評価まで一各大

学の取り組み紹介と医学教育の流れから考える」. 第 5 回日本薬学教育学会, 東京, 2020 年 9 月

2. 河添 仁. 研究を行う目的はエビデンスを創出して未来の患者へ還元するため, 第 30 回日本医療薬学会年会 (Web 開催), 2020 年 10 月
3. 河添 仁. 未来の患者さんへ還元するために薬剤師は研究を行う必要がある, 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021 (Web 開催), 2021 年 3 月
4. 鈴木小夜. “実務実習生のプロフェッショナル意識向上に向けた評価ツール P-MEX の適用と取り組み”. 2019 年度実務実習教科担当教員会議・薬学臨床系教員連絡会議 合同会議. 京都, 2021 年 3 月

## ○その他

### 総説

1. 河添 仁, 中村智徳: がん化学療法に伴う有害反応の回避あるいは軽減を目的とした臨床薬学的取り組みと臨床アウトカム. 医療薬学 2020; 46 (9): 467 - 480.
2. 中村智徳, 吉野鉄大, 堀場裕子, 渡辺賢治, 三村 将, 小川恵子, 南澤 潔, 並木隆雄, 牧野利明: 漢方薬の副作用に関連した最近の研究成果から 甘草による偽アルドステロン症の新たな原因物質の可能性. 医薬品相互作用研究 2020; 44 (2): 6 - 17.
3. 中村智徳: 漢方製剤, 健康食品, サプリメントによる DILI. 月刊薬事 2020; 62 (2): 190 - 195.

## ○受賞

1. 2020 年度日本医療薬学会奨励賞: 横山雄太: Pharmacokinetics/pharmacodynamics に基づいた抗菌薬の感染症予防および治療における個別最適化に関する研究. 2020 年 8 月
2. 学生優秀発表賞: 川元駿, 鈴木小夜, 前田智昭, 真鍋司, 地引綾, 横山雄太, 河添仁, 中村智徳: P-MEX を用いた実務実習生のプロフェッショナルリズム評価の妥当性の検討—薬局実務実習での検討—. 第 5 回日本薬学教育学会大会, 東京, 2020 年 9 月.
3. 最優秀演題賞: 江上彩映香, 河添 仁, 橋本浩伸, 魚住龍史, 荒見透子, 先山奈緒美, 大江裕一郎, 中田英夫, 青森 達, 池村辰之介, 福永興壱, 山口正和, 中村智徳: 末梢血リンパ球数はニボルマブ誘発性免疫関連副作用の発症予測バイオマーカーとなる: 多施設共同後方視的観察研究. 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2021, 2021 年 3 月
4. 学生優秀発表賞: 幾田遥史, 松元美奈子, 地引綾, 横山雄太, 河添仁, 鈴木小夜, 中村智徳, 武林亨. 高齢者における三大生活習慣病と服薬アドヒアランスの検討. 日本薬学会 第 141 年会 (広島), 2021 年 3 月



## 医療薬学・社会連携センター 社会薬学部門

教授：山浦 克典

専任講師：藤本 和子

専任講師：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）

薬局薬剤師の役割と生涯学習の重要性に関する講義や、調剤体験、衛生的手洗い（動画）、コミュニケーション演習を担当した。調剤体験、コミュニケーション演習は感染対策に留意して実施した。薬局・病院見学や車イス・高齢者疑似体験はコロナ禍のため中止となった。

薬学への招待 [春学期前半（1単位・必修）] （山浦・分担）

社会における薬学出身者の活躍に関し、医療分野を中心に地域社会での薬剤師の仕事について薬剤師実務経験者の立場から解説した。

#### 学部2年

地域社会とドラッグストア [春学期後半（1単位・選択）] （山浦・分担）

現在のドラッグストアをとりまく環境を概説し、ドラッグストアが対応すべき課題やドラッグストアに期待される役割について理解が深まることを目標に講義した。

心理学概論（薬学科） [春学期後半（1単位・選択）] （小林・分担） ※休講

人の行動と心理に関する基本的な知識と考え方を学び、患者・生活者、他の職種との関係において相手の心理、立場、考え方を理解し信頼関係を構築するために役立つ能力を身につけることを目的として2016年度より開講した。本科目は各分野の専門家からなるオムニバス形式の講義とグループワークからなるが、死生学についての講義、ビデオ学習とグループワークを担当した。

なお、2020年度はコロナ禍で対面による講義、ビデオ視聴とグループワークを実施することができないため、休講とした。

#### 学部3年

健康食品学 [春学期後半（0.5単位・選択）] （藤本・分担）

多様に流通している健康食品の分類、安全性、有効性や科学的根拠、医薬品との違い、および日本人の食事摂取基準から必要な栄養について学ぶ。また機能性食品の現状やトクホについて学び、薬剤師の服薬指導に役立つための知識を得るとともに、薬科学科学生向きの食品会社での研究についても、外部講師の講義で学ぶ。栄養や健康食品のアドバイザースタッフの基礎を築く内容としている。

#### 医療・薬剤師倫理 [秋学期前半 (1単位・必修)] (山浦・分担)

生命・医療に係る倫理観を身につけ、医療の担い手である薬剤師としての感性を養う科目である。第8回目では千葉ダルク代表の白川氏を招聘し、薬物乱用経験者としての自身の経験の語りから、学生に薬物乱用のきっかけや離脱の困難さを学び、薬物乱用防止における薬剤師の役割、使命感、倫理観を醸成した。

#### 社会保障制度と医療 [秋学期前半 (1単位・必修)] (山浦、岩田・分担)

我が国の医療保険制度や調剤報酬、介護保険制度などの医療・介護に関する制度について解説した。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、多くの関連資料を駆使し、常に最新の情報を伝えることに努めた。

#### 実務実習事前学習1 [秋学期前半 (2単位・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、薬局実務実習・病院実務実習に先立ち、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オンデマンドによる講義を実施した。本科目では、服薬支援および薬局製剤を担当した

#### 地域における薬局と薬剤師 [秋学期後半 (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、OTC薬とセルフメディケーション、学校薬剤師、災害医療支援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。

#### 実務実習事前学習(実習) [秋学期後半 (8単位・必修)] (山浦、藤本、小林、岩田・分担)

薬局及び病院での実務実習に先立ち、大学内でDI、調剤および製剤などの薬剤師業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。このうち、服薬支援の実習を企画し、その他調剤の実習も担当した。服薬支援については感染対策に留意し、主として簡易懸濁法について実施した。

### 学部4年

#### 実務実習事前学習5 [春学期前半 (1単位・必修)] (山浦・科目責任者、藤本、小林、岩田・分担)

「地域における薬局と薬剤師」(3年)での学習内容をベースに、在宅医療やセルフメディケーション、地域保健、災害時医療における薬剤師の役割について、より実践的な内容を講義した。また「実務実習事前学習(実習)」(4年)の在宅医療やOTC薬の選択、セルフメディケーションにもつながる内容とした。さらに最終回には、一連の講義から学んだことをもとに、附属薬局の薬剤師の協力の下、在宅医療などの地域におけるチーム医療に参画した際に薬局薬剤師はどのような対応をすべきかについてオンデマンドによる講義と課題作成を実施した。

#### 老年薬学 [春学期前半 (1 単位・必修)] (山浦・科目責任者)

在宅医療や高齢者医療に関する基礎的な講義により薬剤師業務において必要な知識を、また臨床現場で活躍する現役薬剤師・訪問医師・訪問歯科医師・訪問看護師の臨床経験に基づく講義により、在宅チーム医療における多職種の見点や、薬剤師に期待される役割や業務の在り方を理解することを目標とした。

#### 薬事関係法規 2 [春学期前半 (1 単位・必修)] (山浦、岩田・分担)

医薬品販売業及び医療機器販売業に係る法規について解説した。また、保険医療機関及び保険医療養担当規則ならびに保険薬局及び保険薬剤師療養担当規則について講義した。

#### 栄養情報学演習 [春学期後半 (0.5 単位・選択)] (藤本・科目責任者)

健康食品学をさらに深め、医薬品との相互作用など、健康食品と疾病についての理解を深める内容としている。一般の消費者に対して医薬品との違いや健康食品のアドバイスが出来る、アドバイザースタッフの要件を学ぶ講義を行い、今年度は、特に健康食品管理士の資格試験の受験対策を行った。

#### アドバンストファーマシー [春学期後半 (1 単位・選択)] (山浦・科目責任者、藤本、小林、岩田・分担)

本年度より新規開講した、実務実習直前の学生を対象とする寄附講座（日本メディカルシステム株式会社）である。健康長寿社会の実現に重要ながん医療、認知症対策、栄養管理、皮膚疾患治療、薬局経営について各専門家の医師・薬剤師による講義を行った。また、保険薬局実店舗にてオンライン服薬指導の取り組みを見学したり、健康状態の各種測定サービスを体験的に学習した上でグループディスカッションを行い、将来にわたり国民に必要とされる薬局の在り方について考える感性を養うことを目標とした。

#### 実務実習事前学習（実習） [通年 (8 単位・必修)] (山浦、藤本、小林、岩田・分担)

3 年秋学期に引き続き、薬剤師業務に必要な基本的知識、技能、態度を修得するために、大学内で注射調剤や服薬指導、症例検討などの実習を行った。このうち、在宅医療、調剤報酬、OTC 薬、セルフメディケーション、医療における倫理の実習を企画し、その他服薬指導の実習も担当した。在宅医療は、服薬カレンダーを用いて患者宅での薬の管理を再現してロールプレイを行い、薬剤師役の学生が患者からの情報収集スキルを習得できるようにした。セルフメディケーション実習は実務実習を終えた学部 6 年生が中心となって企画・立案して実施しており、現場の臨場感がこれから実務実習を行う 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のケース検討の代わりに、段階的な課題の提示により様々な意見を整理、検討しながら理解を深めるように工夫した。ロールプレイ形式の在宅医療、OTC 薬、セルフメディケーションは感染対策に留意しながら実施した。

### 学部 4・5 年

#### 実務実習 [4・5 年通年 (20 単位・必修)] (山浦、藤本、小林、岩田・分担)

実務実習開始前に担当の薬局および病院を事前訪問し、実習内容・スケジュールの確認・調整、評価方法や連携ツールの説明等を行った。実務実習期間中は、実務実習指導・管理システムを用いて実習の

進捗状況を常に把握し、学生のケアおよび指導を行った。また、コロナ禍においても円滑で効果的な実務実習となるように指導薬剤師との連携を図った。また実習後半には担当施設を訪問して指導薬剤師および学生と面談を行い、一部の施設では実習報告会に参加した。なお、実習施設への訪問は、新型コロナウイルス感染症の状況を鑑みて現地訪問が難しい場合は、電話や web による訪問を行った。

## 学部 1・2・3・4・5・6 年

**知的障がい者との交流から学ぶ** [通年 (0.5 単位・自由)] (山浦・科目責任者、藤本、小林、岩田・分担) ※休講

知的障がいを持つ人を対象とした港区主催の活動に参加し、実際に知的障がい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活動体験を通じて学ばせた。

なお、学外の関係者との接触を伴うことから、2020 年度はコロナ禍で休講となった。

**地域住民の健康サポート体験学習** [通年 (0.5 単位・自由)] (山浦・科目責任者、藤本、小林、岩田・分担) ※休講

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、学生は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について体験を通じて学ぶことになる。

なお、学外の関係者との接触を伴うことから、2020 年度はコロナ禍で休講となった。

## 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役立て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、地域住民が薬剤師に求める役割を敏感にとらえ、大学研究者と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 2020 年度に行った主な研究成果について記す。

### 1. 患者の処方薬に関する情報源の実態と入手情報の満足度およびニーズ調査

患者の治療薬に関する情報提供は医療従事者により行われるが、患者自身が不正確・不適切な情報源を利用した場合、誤用・中断を導くなど患者の不利益につながる可能性がある。社会薬学部門では、医療従事者による情報提供の現状や患者の情報入手の実態を明らかにすることを目的に、外来受診に

より薬物治療を行っている患者 1,030 人を対象に、web 方式の自記式質問紙調査を行った。回答者の 97.7%が医療機関において情報提供を受けており、うち 85.5%はその内容に満足していた。医療従事者からの情報提供に対する満足度に有意な関連性を示した因子は女性、ヘルスリテラシー高値、情報提供者がそれぞれ医師、病院薬剤師、薬局薬剤師、看護師の 6 因子であった。医薬品の情報源としては、薬局薬剤師、医師、インターネットが高値を示し、薬局薬剤師および医師から得た情報に対する満足度は、インターネットと比較し有意に高かった。本研究により、薬局薬剤師および医師による情報提供は患者の満足度が高いことが明らかとなった。医療従事者は、多くの患者がインターネットからも情報入手する事を念頭に、継続的な情報提供を行う必要があると考えられた。

本研究内容については、医療薬学, 2020, 46 (11), 615-627 に発表した。また、日本薬学会第 141 年会 (2021 年 3 月) において報告し、学生優秀発表賞 (口頭発表の部) を受賞した。

## 2. 薬局薬剤師の対人業務促進に必要とされる要因の検討

薬剤師の対人業務を充実させるために、2019 年に「調剤のあり方について (0402 通知)」が公布され、2020 年度の診療報酬改定でも加算が新設された。社会薬学部門では、薬局薬剤師業務の実施内容と意識および対人業務促進のための要因を明らかにすることを目的に、全国から抽出した 1,000 薬局を対象に、郵送による無記名自記式質問紙調査を行った (有効回答数 300 件)。2020 年度に加算が新設されたがん患者に対する薬局での薬学的管理や医療機関へのフィードバックによる連携に関する項目の実施率は半数以下にとどまった。薬剤師以外の者の「医療用医薬品の取り揃え」は 59.3%の薬局が実施しており、0402 通知に対する評価は 86.2%の薬剤師が肯定的に捉えていた。薬剤師の対人業務推進に対して、「人手不足」「時間不足」等「業務量改善」についての課題や「コミュニケーション能力や知識不足」に対する教育の重要性が挙げられた。本研究により、薬局薬剤師の対人業務促進には、薬局の環境整備に加え、「薬剤師スキルの向上」に繋がる研修や教育体制の整備が必要であることが示唆された。

本研究内容については、日本薬学会第 141 年会 (2021 年 3 月) において報告し、学生優秀発表賞 (ポスター発表の部) を受賞した。

## 3. レセプト情報を応用した外来化学療法を受けるがん患者における抗腫瘍用薬と血球減少症の関連性の強さをを用いたリスク検出の試み

外来化学療法を受けるがん患者において、救急来院の主な理由として好中球減少症が報告されている。しかし、抗腫瘍用薬と好中球減少症などの血球減少症との関連性を網羅的に解析した報告はない。社会薬学部門では、抗腫瘍用薬による血球減少症のリスクを検出することを目的に、レセプトデータを集積したナショナルデータベース (National Data Base : NDB) を用いて、2015 年 1 月に外来化学療法を受けたがん患者 4,535 人を対象とし、抗腫瘍用薬の処方実態及び血球減少症の発症実態を調査した。処方されていた抗腫瘍用薬は、ホルモン剤が最も多く、次いでピリミジン拮抗薬、分子標的治療薬、微小管阻害薬であった。同月中に血球減少症を発症した人数は 47 人 (うち好中球減少症 32 人) であった。血球減少症との有意な関連性が認められた抗腫瘍用薬は、関連性が強い順に微小管阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬 II、トポイソメラーゼ阻害薬 I 及び白金製剤であった。本研究により、血球減少症と関連性がある抗腫瘍用薬として、微小管阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬及び白金製剤が示唆された。NDB を用いた本手法を応用することで、実臨床における薬剤と副作用の関連性を網羅的に評

価することができると考えられる。

本研究内容については、日本薬学会第 141 年会（2021 年 3 月）において報告した。

#### 4. 国民の口臭に対する認識及び薬局での口臭測定へのニーズに関する研究

口臭は、歯周病が原因で生じる場合もあり、口腔健康の指標となりうる。地域薬局において健康サポート機能の一つとして口臭測定を行うことで、地域住民の口腔健康の維持・増進に寄与できる可能性がある。社会薬学部門では、国民の口臭に対する認識及び薬局での口臭測定に対するニーズを明らかにすることを目的に、20 歳以上の一般生活者 312 名を対象に、web 方式の無記名自記式質問紙調査を実施した。口臭を気にしたり、気を配ったりすることが「ある」「時々ある」と答えた者は 83%に上った。口臭を気にしている群において、「よく噛んで食べることで口臭を予防できる」を知っていた割合は 11%であったことから、口臭に関する知識は不十分であると考えられた。薬局での口臭測定に対して、口臭を気にしている群の 80%が関心を示し、口臭測定時に「口臭のセルフケアに関するアドバイス」(68%)や「測定結果の詳しい説明」(58%)を薬剤師に期待していた。本研究により、薬局における口臭測定に対する関心度は高いことが示され、薬局薬剤師が口臭測定のみならず、口臭に関する情報提供も行うことで、国民が口腔セルフケアを考える契機となる可能性が示唆された。

本研究内容については、日本薬学会第 141 年会（2021 年 3 月）において報告した。

#### 5. 薬局実務実習に向けたセルフメディケーション実習の構築およびプレ・ポストアンケートによる評価

慶應義塾大学薬学部では、4 年次に行う実務実習事前学習のセルフメディケーション (SM) 実習に、実務実習を終えた学部生 (SA) が実習内容の検討など主体的に関わっている。社会薬学部門では、SM 実習の内容の見直しを実施し、その評価を行うことを目的に、実習前後にプレ・ポストアンケートを実施した。見直し後の SM 実習では、下痢・便秘、胃痛、風邪、頭痛・発熱の症例について、2 回/人 RP を体験することとした。プレアンケートでは、OTC 医薬品の選択と販売 (76.2%)、健康と生活のアドバイス (42.0%) の実習を希望していた。ポストアンケートでは、OTC 医薬品の選択以外に十分学べたこととして健康と生活のアドバイス (77.6%) やコミュニケーション能力の向上 (41.3%) が挙げられたが、健康食品・サプリメントや疾病予防のアドバイスは 18%未満にとどまった。また、90%以上が SM 実習は薬局実務実習に役立つ、OTC 医薬品の選び方の理解が深まったと評価していた。本研究により、SM 実習の内容の見直しによる一定の成果が確認された。今後はさらに、健康食品・サプリメントや疾病予防などにも着目した内容を検討する予定である。

本研究内容については、日本薬学会第 141 年会（2021 年 3 月）において報告した。

#### 6. 我が国のメディカル・サイエンス・リエゾン活動の現状分析

メディカル・サイエンス・リエゾン (MSL) は、製薬企業において、社外の医学専門家に対して高度な医学的・科学的交流を役割とする職種である。社会薬学部門では、MSL の情報提供・収集活動の実態と MR 活動とのすみ分け状況を把握し、MSL 活動に関する企業別の動向を分析することを目的に、製薬企業 72 社に対して無記名自記式質問紙調査を実施した。MSL は、「新規エビデンスを創出するためのメディカルニーズ把握の情報交換」と「医薬品適正使用の情報提供」のみ実施し、「自社製品の処方提案」は実施していなかった。能動的な情報提供活動の場合、MSL の活動対象は社外医学専門家に

ほぼ限定されていたが、受動的活動の場合は医療従事者に対しても活動していた。また、グローバル展開企業では、MSLによる情報提供頻度は社外医学専門家に対して高く、医療従事者に対しては低い傾向にあった。一方、ローカル展開企業では「新規エビデンスを創出するためのメディカルニーズ把握の情報交換」はMSLとMRの両者が、「医薬品適正使用の情報提供」はMRが担う傾向にあった。本研究により、MSLとMRの活動はグローバル展開企業では活動対象者により、ローカル展開企業では活動目的によりすみ分けされる傾向があり、企業のグローバル化の有無でMSLの活動方針に差がみられた。

本研究内容については、日本薬学会第141年会（2021年3月）において報告した。

## 地域・社会貢献概要

### 1. 生涯学習

当社会薬学部門では、公開講座で司会進行を担当する連携センター教員の管理、および公開講座参加者の受付を担当する学生SAの選出を例年行っているが、今年度は新型コロナウイルス感染症の影響により、開講講座はがんプロフェッショナル研修会のみとなった。認定薬剤師に関する申請書類については、例年通り、認定基準との適合性の基礎判定作業を担当した。

### 2. 健康づくり教室 ※中止

「健康づくり教室」は健康サポート薬局である本学薬学部附属薬局が地域住民の健康サポート事業の一環として実施している。当社会薬学部門では、健康づくり教室の地域住民参加者の募集、参加者出欠の管理、体育研究所講師スケジュール調整、当日の健康チェック測定機器の準備および測定機器整備を担当している。なお、学外の関係者との接触を伴うことから、2020年度はコロナ禍で実施することができなかった。

### 3. 地域住民の健康イベント ※中止

一般社団法人スマートヘルスケア協会および芝大神宮と連携し、芝大神宮祈禱殿にて、地域住民を対象に、本学部附属薬局の検体測定機能（HbA1c、血中脂質、口腔内環境測定）を無料で体験させる健康イベントを開催し、地域住民の健康維持における血糖・脂質管理や口腔内環境チェックの重要性を啓発している。なお、学外の関係者との接触を伴うことから、2020年度はコロナ禍で実施することができなかった。

### 4. 港区「いちよう学級」へのボランティア派遣 ※中止

「いちよう学級」は、知的障がいを持つ人を対象とした港区主催の支援活動だが、自由科目「知的障がい者との交流から学ぶ」を通じて、学生ボランティアを派遣している。なお、学外の関係者との接触を伴うことから、2020年度はコロナ禍で実施することができなかった。

## 自己点検・評価

### I. 教育について

今年度は新型コロナウイルス感染症の世界的大流行（パンデミック）の影響を大きく受けた。講義・演習・実習の実施は、薬学部の「芝共立キャンパスにおける教育・研究活動を維持するための規制方針」を遵守し、新型コロナウイルス感染症対策を徹底した。

4年生の実務実習事前学習（実習）の調剤報酬では、2020年4月の調剤報酬改定に合わせて内容を

更新し、対人業務の充実を目指して新設された吸入薬指導加算も盛り込んだ。また、課題処方における薬局の調剤基本料やその加算等の設定を複数パターン用意することで、調剤報酬の仕組みの深い理解につなげた。在宅医療では、感染症対策のために、例年 1 か所で実施していた在宅業務ロールプレイのデモ演技を 2 か所に分けて同時に実施せねばならなかったため、事前に動画撮影をし、それぞれの実習室で動画再生することで対応した。

## II. 研究について

今年度は新型コロナウイルス感染症の世界的大流行（パンデミック）の影響を大きく受けた。研究活動は、薬学部の「芝共立キャンパスにおける教育・研究活動を維持するための規制方針」を遵守し、新型コロナウイルス感染症対策を徹底して実施した。研究ゼミおよび文献紹介ゼミはいずれも Web 会議システムを用いてオンラインで実施した。

今年度は、これまでの研究成果を英文論文 1 報、邦文論文 2 報にまとめることができた。また、日本薬学会年会では 2 名が学生優秀発表賞を受賞した。コロナ禍のため、薬剤師に対するインタビュー調査や薬局来局患者への対面調査などの計画は断念せざるを得なかったが、郵送や web での調査法を最大限活用し、薬剤師が関わる未解決の課題について研究を行うことができた。また、新たにナショナルデータベース（NDB）を用いた研究にも取り組み、今後の研究手法の幅が広がった。実務実習事前学習のセルフメディケーション実習に関する継続テーマでは、実習の実施時期がコロナ禍で春学期から秋学期へ延期されたものの、研究を遂行することができた。薬局における口腔内環境チェックの継続テーマでは、来局患者を対象に口臭測定を行う計画はコロナ禍で実施が叶わなかったが、一般生活者に対する口臭測定のニーズ調査に変更することで、今後につながる有用な知見を得ることができた。

## 改善計画

教育に関して、2 年生の心理学概論は、それぞれの講義の中に薬学生にとって興味深く、役に立つ情報を取り入れることを目指す。死生学については患者、家族の心身の状態や多様な価値観に注目できるようなビデオ教材を模索し、グループワークにつなげる予定である。これら改善策の効果は、授業アンケートなどを通じて検討する。

4 年生の実務実習事前学習（実習）の調剤報酬において、学生の理解が不十分な特定薬剤管理指導加算について、補足資料の作成などを検討する。

学外の関係者との接触を伴うことからコロナ禍で休講となった、「地域住民の健康サポート体験学習」と「知的障がい者との交流から学ぶ」については、次年度は感染対策を徹底して開講する計画である。

改正薬剤師法および改正薬機法が 2020 年 9 月以降に施行されるため、これに対応させて 2021 年度に関連講義科目の内容を更新し、重要なポイントを解説する計画である。

4 年生のアドバンストファーマシーについては、緩和ケアに関する理解を深めるため、次年度の講義に加え、施設見学・演習でオンライン服薬指導は短時間の見学になってしまったため、さらに充実させる。

研究に関して、薬剤師を取り巻く環境・制度や薬剤師に求められるニーズは薬機法の改正に伴ってさらに変化していくことが予想される。今後もより広い視野でそのニーズを捉え、解決すべき課題に取り組んでいく。コロナ禍の状況が次年度も継続することが予想されるが、対面に限らず web 会議システムなどのツールも活用して、講座学生とともに質の高い研究を目指す。昨年度に続き今年度も講

座学生が学会で優秀発表賞を受賞することができ、次年度も継続受賞を目標とする。また、研究成果を着実に英文・邦文の学術論文として発表していく。

## 研究業績

### 原著論文(英文)

- 1 Hiroki Iwata, Koichi Shibano, Mitsuhiro Okazaki, Kotaro Fujimaki, Noriko Kobayashi, Kazuko Fujimoto, Naoko Hayashi, Tomoyuki Goto, Katsunori Yamaura: Patient satisfaction with oral health check-ups at a community pharmacy and their effect on oral self-care habits and dental consultation behavior. *Drug Discov Ther.*, **14**(6):319-324, 2020

### 原著論文(邦文)

- 1 清宮啓介, 津田壮一郎, 池淵由香, 鈴木小夜, 地引 綾, 岩田紘樹, 横山雄太, 川添 仁, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典, 中村智徳, 村松 博, 青森 達, 望月眞弓: 代表的8疾患と薬局実習が病院実習の到達度に与える影響. *医療薬学*, **46**(12):715-721, 2020
- 2 熊谷智樹, 渡邊伸一, 林 直子, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: 抗がん剤副作用情報の入手に関する経験と患者の服薬調節行動の関連性. *医療薬学*, **46**(11):628-639, 2020
- 3 荒川健人, 渡邊伸一, 林 直子, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: 患者の処方薬に関する情報源の実態と入手情報の満足度およびニーズ調査. *医療薬学*, **46**(11):615-627, 2020
- 4 大谷壽一, 藤井萌未, 今岡鮎子, 望月眞弓, 山浦克典, 秋好健志: 医薬品の第三者への転売・譲渡の違法性に関する消費者の意識調査. *医薬品情報学*, **22**(1):30-34, 2020

### 国内学会発表

- 1 菊田眞樹, 松井文生, 小林典子, 藤本和子, 岩田紘樹, 山浦克典: セルフメディケーション実習の構築とプレ・ポストアンケートによる評価, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/27 オンライン発表(27P01-290S Web 要旨公開)
- 2 櫻田綾香, 小林典子, 藤本和子, 岩田紘樹, 山浦克典: 薬局薬剤師業務の現状と対人業務促進のための要因, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/27 オンライン発表(27P01-241S Web 要旨公開)
- 3 土井万菜子, 渡邊伸一, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: メディカル・サイエンス・リエゾン (MSL) の情報提供及び収集活動の実態把握及び医薬情報担当者 (MR) との比較による企業別動向, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/27 オンライン発表 (27V11-pmS Web 要旨公開)
- 4 岩田紘樹, 小泉実穂, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: 国民の口臭に対する認識及び薬局での口臭測定ニーズに関する調査, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/28 オンライン発表 (28V10-pm16 Web 要旨公開)
- 5 荒川健人, 渡邊伸一, 林 直子, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: 患者の処方薬に関する情報源の実態と入手情報の満足度およびニーズ調査, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン

(2021.3) 3/28 オンライン発表 (28V09-pm03S Web 要旨公開)

- 6 松井文生, 林 直子, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: レセプト情報を応用した外来化学療法を受ける患者における抗腫瘍用薬と血球減少症の関連性の強さをういたリスク検出の試み, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/28 オンライン発表 (28V09-pm15S Web 要旨公開)
- 7 井上賀絵, 石川さと子, 市川大樹, 今岡鮎子, 岩田紘樹, 河添仁, 木村真規, 小林典子, 中村智徳, 横田恵理子, 漆原尚巳: 薬学部における倫理観・コミュニケーション能力醸成の到達度を測るための学年横断的ルーブリック評価表の作成とその評価, 第 5 回日本薬学教育学会大会, オンライン (2020.9) 9/12-13 オンライン発表 (P001)

## その他

### 総説

- 1 若子直也, 山浦克典: カナダに学ぶ持続可能な国民皆保険と薬剤師の活用 Expanding Pharmacy Services for Sustainable Universal Health Coverage: Lessons from the Canadian Health Care System. YAKUGAKU ZASSHI, **140**(11):1365-1372, 2020
- 2 大石信雄, 山浦克典: ヒスタミン受容体で読み解く乾癬. ファルマシア, **56**(4):314-318, 2020

### 解説・雑誌記事等

- 1 山浦克典(監修) : 正しく知ろう! 薬の使い方. セルフメディケーション ハンドブック, 2020
- 2 土田武史, 畑 満, 山浦克典(有識者委員): 医療保障総合政策調査・研究基金事業 政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究 IV (最終報告書). 健康保険組合連合会, 2020
- 3 岩田紘樹, 山浦克典: 歯科医 8 割が薬局に期待 口腔内環境チェック実施で, 薬事日報, 2020 年 6 月 3 日
- 4 藤本和子: 薬剤師認定制度認証機構発足 15 周年に寄せて ~ 慶應義塾大学薬学部の薬剤師生涯学習の歩みの記録と共に ~ 認定薬剤師認証機構 創立 15 年記念誌 (認定薬剤師認証機構), 2020 年

### 受賞

- 1 学生優秀発表賞(口頭発表の部): 荒川健人, 渡邊伸一, 林 直子, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: 患者の処方薬に関する情報源の実態と入手情報の満足度およびニーズ調査, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/28 オンライン発表 (28V09-pm03S Web 要旨公開)
- 2 学生優秀発表賞(ポスター発表の部): 櫻田綾香, 小林典子, 藤本和子, 岩田紘樹, 山浦克典: 薬局薬剤師業務の現状と対人業務促進のための要因, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/27 オンライン発表 (27P01-241S Web 要旨公開)

## 薬学メディアセンター（芝共立薬学図書館）

所 長：須貝威

事務 長：石井宜明

事務 員：山田雅子（～2020年10月）、谷藤優美子、鈴木有紀（2020年11月～）、大曾根佳子、藤瀬暁子（～2020年9月）

薬学メディアセンターは、薬学部・薬学研究科における学習・教育・研究を支援することを目的とし、薬学のほか医学・化学・生物学など関連分野の資料を幅広く収集・提供している。また、電子ジャーナルや電子ブック、データベース等の電子媒体資料を選定・購入・契約管理し、利用に供している。

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**
- ・2020年度より、資料の取寄せにかかる費用の一部をメディアセンターが補助することとした（1件3,000円まで）。
  - ・Covid-19感染拡大による緊急事態宣言発出、全塾の教育活動に関する方針に従い、4月7日から5月31日まで臨時休館し、6月1日に再開した。その後はキャンパス規制の緩和に伴い順次開館時間を延長し、12月1日から通常どおりの運用に戻した。特に定期試験・薬剤師国家試験などに関わる学生の学習支援体制の維持につとめた。
  - ・カウンターに飛沫防止用ビニールシートを設置したほか、全熱交換器による換気、消毒液設置、閲覧席やPCエリアは座席を約半分に間引くなどの感染対策を取った。
  - ・感染症対策のためグループ学習室は使用不可としていたが、双方向のオンライン授業や講座のWebミーティング、Web面接等を目的として発話可能な場所が求められていたため、個人利用の場合に限り予約制で利用可能とした。
- 蔵書**
- ・電子ジャーナルで利用できる雑誌2誌の冊子購読を中止し、代わりにオンライン授業で必要となったデータベースを新たに契約した。
  - ・前年度4階書庫に発生した書籍カビはかなり鎮静化したが、3階開架書架の一部にも広がったため、新たにHEPAフィルターを装備した専用掃除機、除菌スプレーの間欠的噴霧により除去作業を継続的に行った。
- 設備**
- ・前年度から継続して実施している閲覧スペースのレイアウト変更の一環として、PCエリアを閲覧室内の最も北側に移設した。キーボードやプリンタの精算機の音を低減させる工夫をし、静寂を保った。
  - ・研究、教育活動におけるグループワークの増加に対応するため、PCエリアの跡地をグループ学習室に転用したことで、グループ学習室を2部屋にした（定員12名、8名）。
- その他**
- ・図書館Webサイトを全塾メディアセンター共通デザインに刷新した。

- ・ 共立薬科専門学校以来の卒業アルバムのデジタル化が完了した。
- ・ 薬学メディアセンター協議会においてコロナ禍における開館・サービス状況を報告したほか、事業計画、資料選定等について審議した。(7月、10月)

## 自己点検・評価

感染対策に留意しながら、学生にとって安心安全な自習環境を提供できるよう模索を続けた1年であった。秋学期後半定期試験期間には日曜臨時開館を実施したほか、緊急事態宣言下でも2月の薬剤師国家試験前まで21時閉館を維持するなど、自習室として学生の需要にこたえるようつとめた。

## 改善計画

今後も芝共立キャンパスの規制に則り、感染防止に努めながらサービスの改善を検討する。書籍カビ対策については、書庫管理の一環として早期発見と総合的な処置につとめる。

# 国際交流センター

## 活動概要

薬学部では、共立薬科大学時代の2005年度から国際交流センターを設置しており、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。1997年度からは大学院修士課程学生を対象とした「海外病院研修」も実施している。薬学教育6年制への移行に伴い、2011年度からは6年制の薬学科生を医療薬学先進国に派遣し、現地病院での実地研修を行うほか、4年制の薬科学科生や大学院生の参加も可能な国際医薬品開発に関する米国研修プログラムやEarly exposureを目的としたプログラム、協定校からの留学生受け入れや国際セミナー開催など、薬学部における国際交流活動を担っている。

2020年度は、世界的な新型コロナウイルス感染症により国際交流活動は大きく制限されたが、一部はオンラインシステムを活用するなどして実施した。事業概要は下記のとおりである。

## 国際交流センター委員会

鈴木小夜（委員長）、秋好健志（副委員長）、大谷壽一、中村智徳、漆原尚巳、金倫基、  
フォスター・パトリック、大江知之、植村良太郎、原梓、河添仁、岩田紘樹、野口幸希

## 委員会開催状況

第一回 2020年4月17日（金）（メール会議）

第二回 2020年10月6日（火）

第三回 2021年1月26日（火）

## メール会議開催状況

第一回 2020年11月18日（水）

第二回 2020年12月24日（木）

### 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年生対象の標記科目（通年、選択必修科目2単位）にかかる派遣学生10名への事前講義として9回の講義（科目名：「Case Study Practice」（薬学科6年生対象、春学期、選択科目2単位））が行われた。例年は来日した講師による対面授業を行っているが、2020年度はコロナ禍のためオンラインシステムを利用した開講となった（日時は日本時間）。

講師： Dr. Suzanne Lee（ワシントン大学）7月13日（月）～17日（金）各日8:00～9:30

Dr. Jay D. Currie（アイオワ大学）7月8日（水）23:30～26:00

7月22日（水）23:30～26:00

Dr. Kate Gaspar（アイオワ大学）7月8日（水）および9日（木）各日6:00～8:00

## 海外実習

ノースカロライナ大学に4名、アイオワ大学、フロリダ大学、コンケン大学に各2名のノミネートを行った。新型コロナウイルス感染症の流行に際しても、9月の派遣に向けて事前講義を実施するなど準備を進めた。しかし、米国およびタイ国の感染症危険レベルが高止まりするなど状況が改善しないことから、7月に全ての協定校への派遣を中止することが決定された。

派遣学生10名中9名は、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））の受給を希望していたが、派遣の中止に伴い奨学金は支給されなかった。

2020年度に派遣予定であった学生とその派遣予定先は以下の通りである。

1. 新井理生（医療薬学部門） アイオワ大学
2. 池田理紗（臨床薬物動態学） コンケン大学
3. 大野由紀子（病院薬学） コンケン大学
4. 尾高有美（薬剤学） アイオワ大学
5. 金川謙治（臨床薬物動態学） ノースカロライナ大学
6. 北廣夕貴（薬効解析学） ノースカロライナ大学
7. 肥沼佳菜（臨床薬物動態学） ノースカロライナ大学
8. 小坂麻里子（医薬品開発規制科学） フロリダ大学
9. 佐川晴香（医薬品情報学） フロリダ大学
10. 吉田雪乃（医薬品開発規制科学） ノースカロライナ大学

2021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）はオンライン開講を組み合わせ実施した。

講師：中村智徳教授・鈴木小夜教授：2020年11月13日（金）（オンライン）

フォスター， J, パトリック教授：2020年11月16日（月）～19日（木）（対面）

Associate Professor Suphat Subongkot 氏（コンケン大学）：

2020年11月23日（月）、24日（火）、27日（金）、30日（月）、12月2日（水）（オンライン）

## （2）受入

海外提携大学からの研修学生受け入れ

コンケン大学、アイオワ大学、ノースカロライナ大学、フロリダ大学から合計11名の薬学部生（Pharm D. Candidate in 2021）が派遣される予定であったが、いずれも新型コロナウイルス感染症の影響により実施不可能となった。

## 2. 国際交流セミナー

2020年度は開催されなかった。

## 3. 慶應義塾大学留学フェアへの協力について

例年、日吉キャンパスで開催されている「留学フェア」が中止となったため、薬学部からの相談員の派遣はなかった。

#### 4. 協定校、海外大学・施設等の訪問について

新型コロナウイルス感染症流行のため、協定校等への訪問は行わなかった。

#### 5. 『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』

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である。新型コロナウイルス感染症の流行拡大に伴い、海外への学生派遣は「外務省海外安全情報の感染症危険レベル1以下」の場合に実施可能との義塾の方針が定められたこと、ラオスでは厳しい入国制限が設けられており現地での活動が実質的に不可能であること、オンラインによる実施も困難であることを踏まえ、2020年度のプロジェクトについては9月に中止が決定された。

#### 6. アドバンストレギュラトリーサイエンス海外演習/海外レギュラトリーサイエンス特別研修

2016年度まで未来先導基金に3年間採択されていた「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」の後継研修プログラムとして、薬学部独自に運営する「国際医薬品開発リーダーシップを育成する米国研修プログラム」が2017年度に実施された。2018年度から、学部では「アドバンストレギュラトリーサイエンス海外演習」、大学院では「海外レギュラトリーサイエンス特別研修」と改称するとともに、正規科目として開講されている。

2020年度は学生5名が当該科目の選考に合格したが、新型コロナウイルス感染症の流行拡大を受け、4月に研修の中止が決定（教授総会は5月）された。予定されていた日程、参加者は以下の通りである。

研修予定期間：2020年7月13日（月）～7月24日（金）

代表者：漆原尚巳教授（医薬品開発規制科学講座）

引率予定者：漆原尚巳教授（同上）、大江知之准教授（医薬品化学講座）、  
原梓准教授（医薬品開発規制科学講座）

参加予定者：佐々木 廣大（薬学科6年、化学療法学講座）

中口 佳美（薬学科6年、薬剤学講座）

中村 彩夏（薬学科6年、医薬品開発規制科学講座）

虫明 美紀（薬学科6年、病院薬学講座）

金守 悠希（修士1年、薬理学講座）

#### 7. Thai Pharmacy Experience

国際的視野を持った薬剤師、薬学研究者の育成を目的として、タイ王国のコンケン大学薬学部の訪問と、同大学病院およびその他の地域医療施設の見学や、そこで活躍する薬剤師との交流プログラムを2017年度以降実施している。本プログラムは、2019年度に学部正規科目「Thai Pharmacy Experience」として単位化された。2020年度のプログラムは新型コロナウイルス感染症の流行を受け、2020年3月に中止が決定された（教授総会は5月）。予定されていた研修期間と引率者は以下の通りである。

研修予定期間：2020年8月23日（日）～29日（土）

代表者：秋好健志専任講師（臨床薬物動態学講座）

引率予定者：齋藤義正教授（薬物治療学講座）、秋好健志専任講師（同上）

## 8. 『未来先導基金公募プログラム』について

標記基金事業への採択を受け、「医工薬連携の最先端医療を米国で学ぶユタ大学短期留学プログラム」と題し、米国ユタ大学においての研修を計画したが、新型コロナウイルス感染症の流行を受け、5月に中止が決定された。2021年度についても実施しない。

代表者：金澤秀子教授（創薬物理化学講座）

引率予定者：長瀬健一准教授（創薬物理化学講座）

## 9. 訪問対応について

例年対応しているコンケン大学の教員・学生受入をはじめ、2020年度は国際交流関係の訪問がなかった。アドバンスト海外病院実習の事前講義等は、海外教員によるオンライン講義を依頼し、対応した。

## 10. 海外協定校との協定締結・更新

2021年3月時点において、協定校5校、新規協定のための手続き作業中が1校である。協定校5校のうち、アイオワ大学は協定期間がこれまでの3年から5年に延長された内容で2021年2月に更新した。ノースカロライナ大学及びコンケン大学は協定更新作業中、テキサステック大学については、近年の派遣状況に鑑み検討中、フロリダ大学とは新規協定のための作業を継続中であり、ワシントン大学との協定更新も含め、これら5校との協定更新、締結等々の対応は2021年度に引き続いて行う予定である。

## 11. その他

### (1) 薬学部 web サイト（英語版）

2019年度に完成した薬学部・薬学研究科のウェブサイトにおける「国際化教育」日本語版に引き続き、2020年度は英語版（海外に向けた情報発信）の完成を予定していた。しかし、予期せぬ新型コロナウイルス感染症の拡大に伴う国際プログラムへの対応を優先したため、2020年度内の完成には至らなかった。

### (2) FIP AIM Member Profile

1912年設立の世界保健機関（WHO）と連携した薬科学者と薬剤師の国際組織、国際薬剤師・薬学連合（International Pharmaceutical Federation; FIP）より学部紹介掲載の案内があり11月に作成・提出した（2021年1月に再提出した）。

### (3) Virtual Student Exchange (VSE) Program

世界的な新型コロナウイルス感染症拡大により学生の海外留学機会が失われている状況を踏まえ、慶應義塾大学も加盟しているAPRU（The Association of Pacific Rim Universities; 環太平洋大学協会）が立ち上げた「Virtual Student Exchange (VSE) Program」を薬学部生に情報周知した。2020年度秋学期よりパイロットプログラムが開始されており、基本的には個人参加であり現時点では単位互換性も無いが、海外に学ぶ機会の一環として情報提供し、薬学部の正規履修に影響しないことを参加条件とした。

## 12. 自己点検・評価

2020年度は新型コロナウイルス感染症の世界的拡大により、前述1~8のすべての国際プログラムが中止となった。しかし、慶應義塾大学は、「文部科学省スーパーグローバル大学創成支援」事業に採択されており、国際交流活動を重視していることから、コロナ禍における国際プログラムについては以下のように取り組んだ。

薬学部6年制カリキュラムの最終学年に実施される「Overseas Clinical Rotation Program (海外臨床実習プログラム)」については、9月派遣が可能な時期(7月半ば)ぎりぎりまで派遣の可能性を探り、協定校と密に情報交換を継続した。最終的には中止となり卒業研究の履修変更となったが、派遣予定であった学生達は残念な気持ちと同時に中止を受け入れることができたのではないかと考える。協定校からの受入れについても、早々に辞退の申し入れのあった大学、新型コロナウイルス感染症の状況をみながら可能性がある限りその道を閉じなかった大学などさまざまであったが、後者については継続して密に双方の状況を共有して進めることができ、中止に至るプロセスもスムーズであった。この科目を受講する学生は、事前準備科目として5年次「Introduction to Overseas Clinical Rotation」、および6年次「Case Study Practice」の受講が必須となっている。この2科目は、海外協定校講師による講義であり貴重な機会であるため、海外臨床実習プログラムの実施可否にかかわらず開講し、オンラインシステムを利用して実施した。北米との時差により、講義は深夜もしくは早朝に設定せざるを得ず、受講する学生にとっては辛い時間帯となった。しかし、協定校の講師達もその点を十分に理解・配慮してくださり、学生達がオンラインでも話がしやすいように、当初予定していた症例報告会の同日に、(講師が)自分の昼食時間を割いて別枠で学生達と discussion する時間を設けてくださるなど大きなご配慮をいただいた。また、科目担当教員(中村、鈴木)もすべてのオンライン講義に同席し、学生達の慣れないオンライン講義の導入やサポートを行った。

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、アドバンストレギュラトリーサイエンス海外演習/海外レギュラトリーサイエンス特別研修、Thai Pharmacy Experience はいずれも中止となり、その他の国際交流関連プログラム、イベント等はすべて中止もしくは開催されず、協定校、海外大学・施設等との間の訪問等による交流も実地では実施されなかった。しかし、前述のように、コロナ禍での海外プログラム実施可否につき、主にメール、ときに web システムなどを利用した密な連携と情報交換を行うことができ、協定校との連携体制は構築・維持できていると考える。

以上のように、新型コロナウイルス感染症の世界的拡大により国際プログラムは大きく制限を受けることとなったが、協定校との強力な連携体制によりオンラインシステムが利用可能なプログラムについては実施可能な範囲で最大限に実施し、協定校との協定更新や新たな協定締結に向けた作業も継続することができた。本来あるべき国際交流とは程遠い状況ではあったが、予期せぬコロナ禍の中において実施可能なことは実施できたと考える。また、そのような中で、FIPに学部紹介を通して情報発信することができたことは特筆すべきことであったと考える(2021年3月時点でまだwebサイトへの掲載はない)。

一方、薬学部・薬学研究科のウェブサイト「国際化教育」の英語版作成は予定通りに進まず完成に至らなかった点が反省点である。

## 13. 改善計画

上述のように、2020年度の薬学部の国際交流は、新型コロナウイルス感染症の拡大により本来あるべき状況ではなかったが、実施可能なプログラムはオンラインシステムを利用して最大限実施した。しかし、次年

度に向けて、以下の点につき改善し作業を進める。

- (1) 現時点で薬学部の海外協定校は5校、新規協定締結作業中が1校ある。その他、可能性を模索している大学が複数ある。コロナ禍で止まっている作業もあるが、国際交流の内容の充実と高度化に向け、協定校との効率的な関係構築、定期的な内容の見直し、協定締結作業を進める。
- (2) 薬学部の国際交流活動を海外に周知・広報するための英語版ウェブサイトを2020年度内に完成させる予定であったが、完成に至らず2021年度に持ち越しとなった。2021年度内の完成に向けて作業を進める。また、すでに完成している日本語ウェブサイトについても、現役学生への情報提供ならびに受験生および高校生に対する広報活動の一環として定期的な見直しやアップデートを行う。
- (3) 新型コロナウイルス感染症の世界的状況に依存するものの、将来的には inbound も含めた国際化教育プログラムのよりシステマティックな運営の可能性について検討する。

これらに対応するために2021年度は、以下を目標とする。

(1) に関しては、フロリダ大学をはじめとする新規の協定校、提携先機関を拡充しつつ、従来より提携しているノースカロライナ大学などとは連携関係のさらなる強化を行う。また、MD アンダーソンがんセンターといった世界をリードする医療機関、専門的で魅力的な病院実習が可能な大学・施設、新たな地域（ヨーロッパなど）の大学・施設等を開拓、視察し、協定を締結するなどして、アウトバウンド志向のより多くの学生の興味を引く魅力的なプログラムとして充実させる。(2) の英語版ウェブサイトについては可及的速やかに作業を進める。(3) については、もしも2021年度に従来通りの海外臨床実習プログラムが実施され得る場合は、科目担当者及び国際交流委員会メンバーと情報共有しながら検討していく。

(1) 及び(3) についてはいずれも新型コロナウイルス感染症の状況に依存する部分も大きいですが、大前提として義塾の方針および学生やスタッフの安全を確保しつつ実施を進める。

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：大江 知之

事務長：石井 宜明（～2020年10月）、山根 健（2020年11月～）

事務員：萩野 剛生、柏崎 あや（～2020年10月）、林 弘美（2020年11月～）

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、芝共立キャンパスの情報利用環境の整備・運用により、薬学部・薬学研究科の教育・研究の発展に寄与することを目的として設置され、その事業計画、活動実績は、芝共立ITC利用者協議会で審議、評価される。

主な業務として、キャンパスネットワークおよび教育研究用パソコン利用環境の整備・運用、薬学共用試験の支援、利用マニュアルの整備やガイダンス、ソフトウェア利用サービス、ヘルプデスクなどの利用者支援、広報を担当している。

### 活動概要

#### 情報基盤の整備・運用

情報基盤の整備として、授業用貸出PC（第二期）、大判プリンタ・ワークステーション、教育研究用ノートPCのリプレースを実施した。また、新型コロナウイルス感染症対策のため、PC室の82台のPCを実習室に移設して仮設PC室として6月から年度末まで授業・実習に対応した。

情報基盤の運用としては、授業および薬学共用試験（CBT）での利用環境の構築を行うとともに、サーバ、パソコンのソフトウェアを定期的に最新環境に更新した。

#### 利用者支援・広報

ソフトウェアライセンス利用サービス、大判印刷サービス、ヘルプデスクなど、教育研究での情報環境利用を支援する各種サービスを提供した。

仮設PC室での自習時には、厳密な入退室管理、キーボード等の消毒対応を行い、安全な利用環境を提供した。

新任教員を対象とするガイダンス（4月）では、サービスやその利用に関する情報提供や注意喚起を行った。4月に開催した講座向けのネットワーク管理説明会では、遠隔授業を想定した授業支援システム、遠隔システムの説明を実施した。また、薬学部の遠隔授業方針に基づいたオンデマンド動画作成、公開など遠隔授業に関するサポートを行った。

#### その他

芝共立ITC利用者協議会を開催し（6月、9月、3月）、事業の実施状況の報告、芝共立キャンパスの情報環境整備に関する要望の聴取とそれに基づく整備計画の審議、事業計画の審議などを行った。

#### 自己点検・評価

コロナ禍の中でPC環境を安全に利用できるように、緊急事態宣言中に仮設PC室を整備したことで、PCを対面で利用できる授業・実習環境を最短で提供し、自宅の遠隔授業受講環境が厳しい学生向けには、安定したPC環境の提供を行った。その他に老朽化したサーバ、研究用PC環境を更新する事で教

育研究活動の情報基盤の安定化を図った。

ネットワーク管理説明会およびオンラインマニュアルでの、授業支援システム・動画作成・公開方法の遠隔授業のサポート実施は、今後の教育・研究上の IT 利用促進につながる。

2020 年度は教育・研究環境に大きな変化があったが、情報環境の整備・運用による薬学部・薬学研究科の発展に寄与するという組織の目的を果たした。

## 改善計画

コロナ禍の中での授業・実習・薬学共用試験の環境変化を考慮して、以下のハードウェアを最新機器に更新・新規導入することで、薬学部における教育・研究の高度化を支援する情報環境の整備を行う。

- ・ キャンパス内無線 LAN 機器
- ・ 授業用貸出パソコン増設
- ・ 授業・自習向け設置 PC

以上

## 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、鶴田奈津子、森田清子、岩田紘樹、小林典子

医 療 事 務：西村純子

### 活動概要

#### I. 保険薬局実務

1. 保険処方箋受付枚数は7,268枚、老健施設の処方箋受付枚数は2,085枚であった。また、受付医療機関数は月平均104機関であった。
2. 在宅患者は10名、訪問回数は191回であった。
3. 港区薬剤師会の夜間休日輪番制の対応に参加し、休日電話相談を行った（1回）。
4. 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。新規に白金台診療所の医師の処方せん約30名分の受け入れを開始した。
5. 2016度より近隣のクリニックと処方箋の疑義照会の要否に関する包括契約を結び、業務の効率化を図っている。（Ⅲ. 研究活動参照）
6. 学内の大学院生の実務経験のため、非常勤薬剤師としての受け入れ1名を継続し新たに1名の受け入れを開始した。
7. 健康サポート薬局の届出を完了した。
8. 健康サポート事業の一環として、地域住民のコロナ感染予防支援のため、「手洗いウイーク」を実施した。
9. 附属薬局オリジナルお薬手帳の作成：
  - ・2020年度調剤報酬改定に対応。
  - ・日常的に利用する保険薬局名記入欄を追加。
  - ・残薬数、検査値記載欄の新設し、医療機関への情報提供に活用。
  - ・新書サイズで従来のもより記載エリア35%拡大。
  - ・附属薬局実務実習生が作成した患者向け情報誌をコンテンツの一部に採用。
  - ・附属薬局実務実習生が作成したイラストを挿絵に採用。
  - ・処方箋調剤時の患者本人に対し手帳の更新・新規作成は無償提供。
  - ・手帳のみ入手希望者に対しては、1冊500円（原価）で販売。
  - ・初版記念として芝共立キャンパスの教職員に無償配布。
10. 医療安全の観点から、定性および定量的調剤監査システム“オーディット（株コンテック）”を導入し、調剤過誤防止策を強化した。
11. 新型コロナウイルス感染対策として、待合室に空気清浄機、非接触型検温装置、非接触型手指消毒噴霧器を設置した。

## 附属薬局処方箋枚数

	平成 27 (2015)年度	平成 28 (2016)年度	平成 29 (2017)年度	平成 30 (2018)年度	令和元 (2019)年度	令和 2 (2020)年度
処方箋枚数	11,168	10,753	10,573	10,488	10,784	9,353
前年度比	99.6%	96.3%	98.3%	99.2%	102.8%	86.7%

## 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、呼吸器疾患用吸入器の実技指導を担当した。吸入器の実習では、実臨床で用いられる最新の吸入器も加え多数の吸入器の服薬指導を体験的に学ばせた。  
附属薬局の服薬指導カウンターを用いた模擬患者に対する服薬指導実習では、薬局利用者とのトラブル発生を防止し、スムーズに実習が実施できるように担当講座教員と連携し、実習場所の提供に協力した。
2. 4 年次科目の実務実習事前学習 5 [春学期(1 単位・必修)] (山浦・科目責任者) において、最終日第 7・8 回の「地域におけるチーム医療・在宅医療・介護への参画 1・2」の講師を林直子薬剤師が担当した。例年 SGD を実施しているが、2020 年度はコロナ禍により Web オンデマンド形式での講義と課題レポートに変更した。
3. 本学、星薬科大学、日本大学、明治薬科大学の 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 名薬局実務実習を実施した (認定実務実習指導薬剤師：川本、林、山浦)。実習項目の一つである薬局製剤実習について、講義及び実習指導した (林、小林)。
4. 例年実施している米国、タイの協定校 (フロリダ大、コンケン大等) からの留学生および教員の薬局訪問の対応は、2020 年度はコロナ禍により実施されなかった。
5. 例年実施しているファーマサイエンスショートコース@薬学部での塾内高校生の一部見学受け入れも、2020 年度はコロナ禍により実施されなかった。
6. 本学医療薬学・社会連携センター医療薬学部門の「本学実務実習生のプロフェッショナルリズムに関するアンケート調査」に全職員が協力した。

## Ⅲ. 研究活動

1. 近隣の芝大神宮で開催した健康イベントの参加者を対象に、糖質・脂質の検体測定および口腔内検査を実施し、併せて質問紙調査も行っているが、2020 年度はコロナ禍の影響で健康イベントを実施することができなかった。(Ⅳ. 地域貢献活動参照)。
2. 芝大門いまづくりクリニックの今津院長と疑義照会の要否に関する包括的契約を締結し、診療および調剤業務に及ぼす各業務時間短縮や残薬減少の効果の研究を昨年引き続き継続している。
3. 健康保険組合連合会の「政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究Ⅳ (医療保障総合政策調査・研究基金事業 2020 年 3 月)」に引きつづき有識者委員として助言をした (山浦)。

## Ⅳ. 地域貢献活動

1. 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」

を年7回行っている。なお、学外の関係者との接触を伴うことから、2020年度はコロナ禍で実施することができなかった。

## 2. 健康イベント

一般社団法人スマートヘルスケア協会および芝大神宮と連携し、芝大神宮祈禱殿にて、地域住民を対象に無料の健康イベントを開催している。検体測定による HbA1c、脂質測定（利用者が測定希望項目を選択、血糖値も追加測定可）に加え、口腔内検査も実施し、健康維持における血糖・脂質管理や口腔内環境チェックの重要性に対する意識を高める契機とすることを目的としている。なお本イベントは、附属薬局薬剤師の他、有志の地域薬局薬剤師の協力のもと実施しており、参加薬剤師の測定の手技習得・向上も目的としている。また、実務実習生（附属薬局、港区内他薬局）の体験型実習の場にもなっており、来場者の誘導や測定補助を行っている。なお、薬局外の関係者との接触を伴うことから、2020年度はコロナ禍で実施することができなかった。

## 3. 検体測定室

水曜日の夕方は随時、また他の曜日・時間帯は予約制にて受け付けている。血糖、HbA1c 及び血中脂質の測定、口腔内検査及び HPV（子宮頸がんウイルス）セルフチェックサービスを提供している。料金は血糖 500 円、HbA1c、脂質各 1,000 円、HbA1c+脂質 1,500 円、血糖+HbA1c+脂質 1,700 円、口腔内検査 1,000 円、HPV セルフチェック 8,000 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。血糖・脂質測定においては、医師との連携のため、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・交付している。情報提供書には医療機関は特定せず、必要に応じて港区の医療機関マップを提供している。口腔内検査においては、口腔内環境維持の重要性や口腔ケアに関する利用者向け資料を提供している。2020年4月～2021年3月末までに、のべ8名（塾内教職員・学生3名、実務実習生5名）が本検体測定室を利用した。コロナ禍による来局者減少や外出自粛の影響もあり、一般者の利用実績はなかった。

## 4. コロナ禍での開局

2020年度はコロナ禍で芝共立キャンパス閉鎖中も新型コロナウイルス感染症対策を実施して営業を継続し、一般用医薬品販売による医薬品・医療材料の供給拠点として、また保険調剤の面では来局できない患者に対する調剤薬の郵送と電話での服薬指導を実施し患者の治療継続に貢献した。

## V. 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	3回	第52回日本薬剤師会学術大会	1回
東京都薬剤師会研修会	6回	第29回日本医療薬学会年会	1回
実務実習に関する説明会	1回	第3回日本老年薬学会学術大会	1回
薬局内製薬メーカー勉強会	0回	港区地域包括ケア研修会	0回
漢方勉強会	4回		

附属薬局・病院薬学合同製薬メーカー勉強会 16回

日本性差医学・医療学会第15回学術集会 1回

## 自己点検・評価

2020年度は健康サポート薬局の届出を完了した。今後、全国にまだ3%程度しかない健康サポート薬局として地域住民の健康維持増進を積極的に支援していく。

2016年度から、本学薬学科4年次の実務実習事前学習において呼吸器疾患用吸入器の実技指導を担当しており、今年度も実臨床で用いられる最新の吸入器を多数導入して吸入器の服薬指導を体験的に学ばせ、さらに吸入トレーナーを用いて実際に必要な吸気の強さを体験させた。また、吸入デバイスは最近の処方動向に合わせて処方頻度の多いものにするなど、附属薬局でなければ実施できない実習内容とした。

また、昨年度に引き続き、実務実習事前学習5の「地域におけるチーム医療・在宅医療・介護への参画」の2コマ連続の講師を附属薬局の薬剤師が担当し、実臨床のエピソードに基づき事例を提示した。ただし、今年度はコロナ禍によりWebオンデマンド形式での講義と課題レポートに変更した。

2015年度より開始した附属薬局無菌調剤室共同利用は、契約件数は変わらず継続中である。

昨年度に継続して、検体測定事業・健康づくり教室事業などの、地域住民に対する貢献活動に積極的に取り組むことを計画していたが、コロナ禍の影響を受けた。特に健康づくり教室事業では、学外の関係者との接触を伴うことから中止を余儀なくされた。

地域貢献活動として附属薬局は、コロナ禍で芝共立キャンパス閉鎖中も営業を継続し、一般用医薬品販売による医薬品・医療材料の供給拠点として、また保険調剤の面では来局できない患者に対する調剤薬の郵送と電話での服薬指導を実施し患者の治療継続に貢献した。

昨年度に引き続き、薬剤師漢方教育で著名な講師を招聘し、定期的な漢方薬勉強会を計画・実施した。漢方薬の臨床での使い方を学び、日々の服薬指導に役立てている。

## 改善計画

薬局外の関係者との接触を伴うことからコロナ禍で中止となった健康づくり教室や健康イベントについては、次年度は感染対策を徹底して実施することを検討し、健康サポート薬局として、地域住民の健康維持・増進に貢献することを目指す。

教育面では、附属薬局でなければ実施できない講義・実習において、継続して貢献する。

研究活動にも継続して取り組み、成果の学会発表を積極的に行う。

コロナ禍でも、営業を継続せねばならないため、感染予防対策を徹底し一般用医薬品の供給および保険処方箋応需を継続する。

## 研究業績

### 原著論文(英文)

- 1 [Hiroki Iwata](#), [Koichi Shibano](#), [Mitsuhiro Okazaki](#), [Kotaro Fujimaki](#), [Noriko Kobayashi](#), [Kazuko Fujimoto](#), [Naoko Hayashi](#), [Tomoyuki Goto](#), [Katsunori Yamaura](#): Patient satisfaction with oral health check-ups at a community pharmacy and their effect on oral self-care habits and dental consultation behavior. Drug Discov

## 原著論文(邦文)

- 1 熊谷智樹, 渡邊伸一, 林直子, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: 抗がん剤副作用情報の入手に関する経験と患者の服薬調節行動の関連性. 医療薬学, **46(11)**:628-639, 2020
- 2 荒川健人, 渡邊伸一, 林直子, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: 患者の処方薬に関する情報源の実態と入手情報の満足度およびニーズ調査. 医療薬学, **46(11)**:615-627, 2020
- 3 大谷壽一, 藤井萌未, 今岡鮎子, 望月眞弓, 山浦克典, 秋好健志: 医薬品の第三者への転売・譲渡の違法性に関する消費者の意識調査. 医薬品情報学, **22(1)**:30-34, 2020

## 国内学会発表

- 1 櫻田綾香, 小林典子, 藤本和子, 岩田紘樹, 山浦克典: 薬局薬剤師業務の現状と対人業務促進のための要因, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/27 オンライン発表(27P01-241S Web 要旨公開)
- 2 土井万菜子, 渡邊伸一, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: メディカル・サイエンス・リエゾン (MSL) の情報提供及び収集活動の実態把握及び医薬情報担当者 (MR) との比較による企業別動向, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/27 オンライン発表 (27V11-pmS Web 要旨公開)
- 3 岩田紘樹, 小泉実穂, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: 国民の口臭に対する認識及び薬局での口臭測定へのニーズに関する調査, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/28 オンライン発表 (28V10-pm16 Web 要旨公開)
- 4 荒川健人, 渡邊伸一, 林直子, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: 患者の処方薬に関する情報源の実態と入手情報の満足度およびニーズ調査, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/28 オンライン発表 (28V09-pm03S Web 要旨公開)
- 5 松井文生, 林直子, 岩田紘樹, 小林典子, 藤本和子, 山浦克典: レセプト情報を応用した外来化学療法を受ける患者における抗腫瘍用薬と血球減少症の関連性の強さをういたリスク検出の試み, 日本薬学会第 141 年会, 広島オンライン (2021.3) 3/28 オンライン発表 (28V09-pm15S Web 要旨公開)

## 国内学会招待講演

- 1 林直子: 感染症による入院後から嚥下困難になった透析患者の薬剤整理. 老年薬学会公開シンポジウム 2020, オンライン (2021.2)

## その他

### 総説

- 1 若子直也, 山浦克典: カナダに学ぶ持続可能な国民皆保険と薬剤師の活用 Expanding Pharmacy Services for Sustainable Universal Health Coverage: Lessons from the Canadian Health Care System.

### 解説・雑誌記事等

- 1 山浦克典(監修) : 正しく知ろう! 薬の使い方. セルフメディケーション ハンドブック, 2020
- 2 土田武史, 畑 満, 山浦克典(有識者委員): 医療保障総合政策調査・研究基金事業 政策立案に資するレセプト分析に関する調査研究 IV (最終報告書). 健康保険組合連合会, 2020
- 3 岩田紘樹, 山浦克典: 歯科医 8 割が薬局に期待 口腔内環境チェック実施で, 薬事日報, 2020 年 6 月 3 日

### 受賞

- 1 林 直子: 2020 年度星野直美記念 薬学研究・活動奨励賞 薬剤師活動部門: 在宅患者の QOL 向上を目指した薬剤師活動.

# 薬学部運営委員会

## 1. 目的

本委員会は、薬学部の運営にかかる重要事項を審議するとともに、教授総会又は研究科委員会に諮る議題の整理等を行う。

## 2. 所掌事項

(1) 運営委員会は、次の各号に掲げる事項のうち重要なことがらについて審議する。

1. 学部、大学院の組織に関する事項
2. 学事計画に関する事項
3. 入学者の選抜に関する事項
4. 教員の人事に関する事項
5. 薬学部の予算に関する事項
6. 施設・設備計画に関する事項
7. 学部の理念および学科の目的ならびに学部のポリシーの検証と改訂の発議
8. その他、他の委員会の審議に属さない事項

(2) 教授総会又は研究科委員会に諮る議題を整理する。

(3) 教授総会又は研究科委員会の議題のうち軽微なものを審議，決定する。

(4) 外部機関との対応等で迅速性が要求されることがらの処理を行う。

(5) 運営委員会において審議し，又は決定した事項は，速やかに教授総会又は研究科委員会に報告する。

## 3. 2020年度委員

(1) 2020年4月1日～2020年9月30日

三澤日出巳（薬学部長 兼 大学院薬学研究科委員長）

登美 斉俊（薬学部長補佐）

大谷 壽一（薬学部長補佐）

金澤 秀子（薬学部日吉主任）

漆原 尚巳（大学院薬学研究科専攻長（薬学専攻））

有田 誠（大学院薬学研究科専攻長（薬科学専攻））

石井 宜明（芝共立キャンパス事務長）

（陪席：総務課長，学生課長，学術研究支援課長）

(2) 2020年10月1日～2021年3月31日

三澤日出巳（薬学部長 兼 大学院薬学研究科委員長）

登美 斉俊（薬学部長補佐）

堀 里子（薬学部長補佐）

大谷 壽一（薬学部日吉主任）

漆原 尚巳（大学院薬学研究科専攻長（薬学専攻））

有田 誠（大学院薬学研究科専攻長（薬科学専攻））

石井 宜明（芝共立キャンパス事務長）

（陪席：総務課長，管財課長，学生課長，学術研究支援課長）

#### 4. 開催状況

運営委員会は、原則として毎月2回定例として開催する。この原則に則り、通常は、教授会（毎月前半開催）と教授総会・研究科委員会（毎月後半開催）の各開催日の1週間ほど前に開催している。ただし、夏期の8月と入試業務のある2月は1回のみ開催とするなど、多少の前後がある。

2020年度の運営委員会の開催回数は20回を予定していたが、新型コロナウイルスの感染拡大という事態に直面したことにより、4月～5月のキャンパス閉鎖期間はWeb開催となり、開催日も当初の予定日にかかわらず臨時開催が基本となるなど、大幅に変則的な形となった。6月以降はほぼ通常体制での開催となったが、緊急の案件についてはメールでのやりとりで協議することもあった。実際の開催回数は、数え方にもよるので明示することは難しいが、当初の予定よりも確実に多くなっている。

#### 5. 自己点検・評価

前述の運営委員会の所管事項に基づき、2020年度の運営委員会では、次のようなことを審議・検討した。

- (1) 新型コロナウイルスの感染拡大に伴い、芝共立キャンパス新型コロナウイルス感染症対策本部を設置し、運営委員会が兼ねることとした。この体制のもとで、義塾の方針に沿いながら、薬学部の教育研究の目的に基づく学部運営方針と感染防止策との両立を旨としたキャンパス規制方針を決定し、各講座等に周知するとともに、国や都の定める緊急事態措置や学部の状況の変化に応じて改訂作業を重ねた。また、特に学生の進級・卒業や国家試験の準備等に支障のない学習環境を必要な感染防止体制のもとで整えるため、遠隔方式で行える授業と対面形式でないといけない授業の区分け、および、それぞれを円滑に実施するための方策やその開始時期等について、カリキュラム委員会をはじめとする関係委員会との連携体制により検討を進め、順次実行に移した。この過程で、実習科目をはじめとする対面方式での授業等が十分な感染防止体制のもとで開講できるように、教室等の換気対策、感染防止対策物品の確保・配置、PC室の機器の実習室への臨時的な移設などのさまざまな環境整備を、関係部署との協力体制により実行した。
- (2) 医学部と薬学部の共同運営講座の設置に向け、医学部との調整事項について協議しながら教授会等での合意形成作業を進め、10月の両学部長の合意書締結に結びつけた。
- (3) 2021年塾長選挙における第1次塾長候補者選出に際して、薬学部としては初めて電子投票を導入することを決定した。
- (4) 教室等諸施設の塾外への貸与の取扱いの内容が実情にそぐわなくなっていることから、その改正について検討し、教授会・教授総会に諮った。
- (5) 安全保障輸出管理審査申請書の取扱いについて協議した。
- (6) 学部運営のために必要となる教員の任用について逐次協議し、それぞれを教授会に諮った。

運営委員会では、以上に述べたことをはじめとして、薬学部と薬学研究科の運営をめぐるさまざまな事項について検討するとともに、必要に応じて教授会・教授総会もしくは研究科委員会に回付した。

これらの各会議体の議題もしくは報告事項とするに先立ち、薬学部執行部での情報共有を図るとともに、必要な調整を行う場として、運営委員会はその機能を十分に発揮し、その目的を達成した。

以上



# カリキュラム委員会

## 1. 委員 (2020年4月1日～2021年3月31日)

- 委員長 登美 斉俊 (学部長補佐・薬学部教授)
- 副委員長 石川 さと子 (学習指導副主任・実習委員会委員長・薬学部准教授)
- 委員 金澤 秀子 (日吉主任・薬学部教授) 2021年9月30日まで
- 委員 大谷 壽一 (学部長補佐・薬学部教授)
- 委員 中村 智徳 (実務実習委員会委員長・薬学部教授)
- 委員 大澤 匡範 (薬学部教授)
- 委員 漆原 尚巳 (倫理系カリキュラム小委員会委員長・薬学部教授)
- 委員 松元 一明 (OSCE実施委員会委員長・薬学部教授)
- 委員 堀 里子 (薬学部教授)
- 委員 鈴木 岳之 (国試対策委員会委員長・薬学部教授)
- 委員 青森 達 (薬学部准教授)
- 委員 井上 賀絵 (日吉学習指導副主任 (2021年9月30日まで)・  
日吉学習指導主任 (2021年10月1日から)・薬学部准教授)
- オブザーバー 石井 宜明 (事務長)
- 事務局 学生課学部学事担当, 日吉学生部薬学部担当

## 2. 委員会開催状況

- 第1回 4月7日(火) 13:30～14:50 オンライン会議
- 第2回 5月8日(金) 15:36～5月13日(水) 正午 (メール会議)
- 第3回 6月4日(木) 15:00～16:30 オンライン会議
- 第4回 7月3日(金) 15:00～17:20 1101会議室
- 第5回 7月14日(火) 13:00～7月15日(水) 正午 (メール会議)
- 第6回 9月1日(火) 15:00～15:40 オンライン会議
- 第7回 10月1日(木) 15:00～16:40 オンライン会議
- 第8回 11月5日(木) 15:00～16:20 オンライン会議
- 第9回 12月3日(木) 15:00～16:30 オンライン会議
- 第10回 1月7日(木) 15:00～15:50 オンライン会議
- 第11回 1月14日(木) 13:30～1月18日(月) 正午 (メール会議)
- 第12回 2月12日(金) 11:00～2月16日(火) 正午 (メール会議)
- 第13回 3月4日(木) 15:00～15:40 オンライン会議

2020年度は、8月を除く毎月定例の会議およびメール会議を開催した。

### 3. 自己点検・評価

カリキュラム委員会は、学事日程、カリキュラム編成、授業シラバス、授業・試験の実施など、薬学部の学事に関する様々な内容を審議し、教授総会に提議・報告している。また、管轄下にある実習委員会、実務実習委員会、倫理系カリキュラム小委員会、国試対策委員会から、議事録および議事内容の報告を受け、議事内容を審議し、承認、あるいは必要に応じて修正または再議を求めている。

2020年度開始直前の2020年3月11日に、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック（世界的大流行）がWHOによって宣言された。そのため2020年度は、キャンパスを起点とする感染クラスター（集団）の発生防止と、教育活動の継続の両立が、事実上唯一の目標となった。感染拡大防止は最優先であるものの、薬剤師や科学者を養成する薬学部において、教育活動を全てオンラインに移行することも不可能であった。

4月7日に政府から7都道府県に対して緊急事態宣言が発出され、芝共立キャンパスは閉鎖となった。2年生以上の新年度ガイダンスはすでに3月に全て動画配信により実施していたが、4月に入学した1年生に対しても全て動画配信で実施した。また、春学期の授業開始日は4月30日に延期された。芝共立キャンパスでは、1学期（春学期前半）は当初予定通り8週の授業を行う一方、選択科目、自由科目のみの開講となる2学期（春学期後半）は4週で8回の授業を実施する予定から、2週で8回の講義を行う形に変更した。講義は年度当初、遠隔（オンライン）での実施を数週間程度とし、感染状況に応じて対面講義に戻すこととしたが、結果として1学期は講義科目は全て遠隔実施となり、2学期もPC室を使用する講義など一部を除きほぼ全てがオンラインで実施された。1年生を対象とした日吉キャンパスでの授業は全て遠隔で実施された。後述するが、実習科目および芝共立キャンパスで実施する1年次科目については、キャンパス閉鎖一部解除後はキャンパスで実施した。

薬学部での遠隔講義の実施方法は、教員が収録した講義動画をクラウドストレージにアップロードして授業支援システムで公開する、録画配信を原則とした。また、定期試験が中止となるケースも想定し、講義毎に授業支援システムを通じて小テストやレポートなどの課題を課すことも原則とした。講義動画の作成や授業支援システムの使用方法については、カリキュラム委員会で情報を集約し、薬学部における実施手順をまとめたマニュアルを整備するとともに、オンラインでのチュートリアルを4月10、13、20日に実施した。遠隔授業実施における著作権の取り扱いをテーマとしたFDも、7月30日に実施した。

カリキュラム委員会では、キャンパス閉鎖解除を見据えた対面での実習および1年生科目実施スケジュールを幾度となく立案したが、緊急事態宣言の延長に伴い実施には至らず、実際にキャンパス閉鎖が一部解除されたのは、5月25日の緊急事態宣言解除を受けた6月1日であった。対面での実習・1年生科目再開に際しては、細分割による少人数での授業実施、コミュニケーション系科目でのパーティションの利用、消毒液の設置、職員による授業毎の消毒作業、換気の励行、朝夕のラッシュ時間帯の通学やキャンパス内での食事を回避可能な時間割の構築など、キャンパス内での感染拡大防止に万全を期した。実務実習を除く実習の欠席届は、事前のオンライン提出とする形式に変更した。春学期中に予定した実習を全てキャンパス内で行うことはできなかつたため、遠隔・在宅実習と並行させたほか、一部を夏季休暇期間や秋学期に延期して対面で実施した。また、1年生早期体験学習で予定していた、病院・薬局見学、BLS実習、企業見学は中止となった。春学期については、対面授業の欠席を成績評価上不利に取扱いしないことを学生に明示し、通学・登校時の感染への不安を訴える者や、上京を控えていた遠隔地出身者など、登校できない学生には補講等を実施して配慮した。

秋学期は当初予定通り芝共立キャンパスでは9月1日から、日吉キャンパスでは10月1日から授業を開始した。いずれのキャンパスにおいても、講義は、春学期と同様、遠隔講義を原則とする一方、担当教員の裁量で2分割での必修科目の対面講義実施は可とした（実際には対面講義はほとんど実施されなかった）。ただし、語学科目に関しては対面でのコミュニケーションによる教育効果が特に高いことから対面授業を再開することを原則とし、大教室を使うなど感染拡大防止に万全を期した上で、大部分を対面で行った。実習についても、春学期同様、感染拡大防止に万全を期して、可能な限り対面で実施し、火曜日に実施する1年生の実習は、全体を2分割して同じ実習項目を1日2回（午前、午後）分散実施した。

日吉キャンパスでの定期試験は年度を通して中止となった。芝共立キャンパスでの定期試験は、フィジカルディスタンスを確保するため前後左右に少なくとも1席ずつ間隔を空け、換気や消毒作業などを行うことで、年度を通してキャンパス内で実施した。春学期定期試験は「虚偽あるいは準備不足を理由とした場合以外は、追加試験受験を認める」とし、成績評語の基準も定期試験と同一とした。一時帰国したままコロナ禍による入国制限措置のため再入国が認められていなかった海外出身学生に対しては、オンラインでの追加試験も実施した。4学期（秋学期後半）定期試験は2度目の緊急事態宣言下での実施となり、学生から異議が唱えられたため、定期試験の対面実施の必要性、政府方針との整合性、感染防止策、体調不良時の対応などについてまとめた通知文を発出した。

病院・薬局での実務実習は、4月の緊急事態宣言発出時は遠隔学習での実習に切り替えられた。緊急事態宣言解除後も受入中止や延期となった実習施設が多く出たが、交渉と調整により新たな実習先を確保した。結果として、実習期間短縮や一部期間に遠隔学習を含みつつも、2度目の緊急事態宣言（1月）発出時も実習を継続し、2020年度中に全ての5年生の実務実習を完了できた。米国・タイでの海外アドバンスト実習は全て中止となったが、海外アドバンスト実習履修者を対象として開講されるCase Study Practiceは、研修先の米国ワシントン大学のLee先生にライブ配信で遠隔開講していただいた。

卒業研究は4月のキャンパス閉鎖時にすべてが在宅での研究活動となり、各講座・部門・センターで行われているセミナーや英語演習なども遠隔実施となった。6月にキャンパス閉鎖が一部解除された後も、研究室への立入可能人数制限が設けられたため、キャンパス内での卒業研究には制約が残り、在宅での研究活動と並行して行われた。ポスター発表による学部全体での卒業研究発表会は両学科共に中止となり、講座・部門・センターごとに発表会を行った。

遠隔授業に対する学生からの評価を把握するため、オンラインアンケートを春学期と秋学期に1回ずつ実施した。2年生以上からの回答では、学習量の多さや成績評価基準が不透明であること（定期試験中止となる可能性も想定していたため）などに対する不満も示されたものの、遠隔授業は効率的、自分のペースに合わせて繰り返し視聴できるなどの声が多く挙げられ、高評価とする学生も多かった。一方、1年生からの回答からは、教員に質問しづらい、友だちができないために同級生の学習状況がわからず不安、などの理由から、強い戸惑いを感じている様子が伺え、遠隔授業に対する評価は対照的に低評価であった。なお、アンケート用紙（マークシート）の配布が困難なため、教員毎の授業評価アンケート（授業を改善するための調査）を2020年度は実施しなかった。

2020年度は、薬学科に関して、「薬学教育モデル・コアカリキュラム平成25年度改訂版」に基づく新カリキュラム適用者（平成27年度以降入学者）が6年生まで進級し、コース選択制を実際に初めて運用した年度であった。6年次選択必修科目「総合薬学演習2」「総合薬学演習3」を履修するコースの

履修者は、3年次までの成績と「薬学演習」で実施する「学習到達度試験」に基づく基準を満たさない学生に限定（対象学生は必修）した。なお、「学習到達度試験」は9月1日と1月6日の2回で予定していたが、キャンパス閉鎖期間を利用した学習を促すため、2020年度に限り急遽、6月24日にも実施した。「総合薬学演習2」「総合薬学演習3」では、9月中旬以降、グループ学習を主体とした演習を実施する計画であったが、感染拡大防止のため、グループ学習の回数を最小限に抑えざるを得なかった。2020年度から卒業研究期間は11月半ばまでとなった一方、「総合薬学演習2」「総合薬学演習3」履修者は9月以降、卒業研究に充てる時間数を減らすこととなったため、実際の研究期間は個々の学生に応じた弾力化が図られた。

以上、新型コロナウイルス感染症の世界的拡大という緊急事態において、教育活動への影響は学園紛争以来、少なくとも半世紀ぶりの甚大なものであったといえる。中止あるいはオンラインに切り替えとなった活動も多かったものの、キャンパス内での教育活動を可能な限り継続しつつ、キャンパス内活動に伴う感染クラスター発生を防止できたことは、教職員と学生双方の尽力と理解に基づくものであり、誇るべき偉業である。また、遠隔授業に習熟し、その利点と欠点を実践の中で知ることができたのは大きな副産物であり、この経験は今後、教育向上に生かすことが可能である。

※上記の取り組みおよび1年生への対応について、日本薬学教育学会の学術誌「薬学教育」第5巻(2021)の『特集：COVID-19パンデミック下での薬学教育～レジリエントな教育システム構築に向けて～』に投稿した（早期公開日：2021/03/23、<https://doi.org/10.24489/jjphe.2020-077>）。

#### 4. 改善計画

2020年度は多くの講義が遠隔配信となり、やむを得ず中止とした科目や学事関連行事もあった。しかし、COVID-19の影響が長期化する中で、それを言い訳とした教育活動の長期停滞は避けるべきである。一方、COVID-19の感染状況は依然として予断を許さない状況であり、感染拡大防止に万全を期す必要もある。以上の理由から、2021年度の講義については、講義室で対面講義を再開するとともに、ビデオカメラや音響設備を整備することで講義の録画を可能とし、遠隔の環境でも視聴可能とするハイブリッド型授業を採用することとした。2021年3月24日には新たに整備した設備、および授業支援システムによる学生への情報周知に関する説明会を開催した。実習科目に関しては内容の削減をできるだけ避け、2019年度の内容を担保することを目指すこととした。

一方、以下の運用変更を予定しており、着実な遂行を図りたい。①オンライン授業の導入により出席の定義が曖昧になったことなどを踏まえ、2021年度からは履修案内における「通算授業回数の3分の1を超えて欠席すると、原則としてその科目の定期試験および追加試験を受験する資格を失います。」との記載は削除し、受験資格に関して特記事項がある場合は、各科目のシラバスに記載する形に変更した。ただし、実習に関しては、従前どおり、3分の1欠席すると成績評価の対象とはならないことを明確にした。②2021年度から、「再度定期試験」を「再度試験」に名称変更のうえ、成績評価は当該年度の定期試験のみを対象とし、前年度履修時のその他の評価項目は加味しないこととする。③全塾で学期毎に履修申告期間を設けることとなるため、秋学期の選択・自由科目の履修者登録を7月に行う。④アンケート用紙の全履修者への配布が依然困難であるため、授業評価アンケート（授業を改善するための調査）は2021年度以降、オンラインで実施する。

# 実習委員会

## 1. 2020年度委員

委員長： 石川 さと子 (薬学部准教授)

委員： 伊藤 佳子 (薬学部専任講師)	中澤 洋介 (薬学部専任講師)
森脇 康博 (薬学部専任講師)	権田 良子 (薬学部助教)
成川 佑次 (薬学部専任講師)	高橋 大輔 (薬学部助教)
横川 真梨子 (薬学部専任講師)	永沼 達郎 (薬学部助教)
田口 和明 (薬学部専任講師)	野口 幸希 (薬学部助教)
高橋 恭子 (薬学部専任講師)	近藤 慎吾 (薬学部助教)
花屋 賢悟 (薬学部専任講師)	

## 2. 委員会開催と内容

第1回 (メール会議) 2020年4月1日 (水) ~6日 (月)

- 議 題： 1. 2020年度の本委員会の体制と活動内容について  
2. 2020年度予算および経費執行手順について  
3. 2019年度決算報告  
4. 新型コロナウイルス感染防止対策に伴う、学部実習日程の変更

第2回 (メール会議) 2020年6月5日 (金) ~23日 (火)

- 報告事項： 1. 実習室での手洗い等への対応  
懇談事項： 1. 秋学期実習科目の実施について  
2. その他 (実習室ドア開放に伴う注意喚起、ビデオ録画など)

第3回 (メール会議) 2020年7月6日 (月) ~7月7日 (火)

- 議 題： 1. 7~8月の実習室利用について  
報告事項： 1. 共通機器類の点検作業について

第4回 (メール会議) 2020年10月9日 (金) ~12日 (月)、10月19日 (月)

- 議 題： 1. 2021年度教育研究費予算について  
2. 教育研究年報の原稿について  
3. 2021年度工事予算申請について  
4. 2021年度実習計画策定について  
5. 実習室の有効利用に向けた検討再開について

第5回 (メール会議) 2021年2月21日 (日) ~3月3日 (水)

- 議 題： 1. 2020年度教育研究費の予算執行について  
2. 2021年度実習スケジュールと実習室、講義室等の予約について  
3. 実習補助派遣職員の採用について

第6回 2021年3月23日 (火) 11:00~

- 議 題： 1. 2020年度実習委員会活動まとめ  
2. 2021年度予算および活動予定  
3. その他 (実習室内での感染防止対策について など)

### 3. 自己点検・評価

実習委員会は、薬学部で開講される学部実習科目に関する事項について、担当者間で連絡及び調整を行うことを目的としている。2020年度はCOVID-19感染拡大に伴い学事日程が大幅に変更され、学部実習科目についても大幅な変更が余儀なくされた。科目担当者の検討により一部の实習科目、実習項目が遠隔実施となったが、対面実習の原則を可能な限り維持するよう、以下の措置を薬学部管財課と協力して行った。

- ・ 地下実習室を仮設PC室として利用するため、生物系実習を2階および3階実習室で行った。
- ・ 可能な範囲で分割実習を行った。
- ・ 実習室内に機械換気のスイッチが新設され、実習中は必ず換気をONにした。
- ・ 実習中は、可能な範囲で窓、ドアを開けて換気を促進した。
- ・ 共通の流しに液体石鹸を常備し、手洗いを徹底すると共に実習終了後には実験台上のアルコール消毒を行った。

このような状況であったため、実習室使用規定の改訂を行うことができなかった。実習室の機器備品に関しては、製氷機、天秤、顕微鏡、マイクロピペッター、分光光度計の保守点検を従来通り実施した。また、2017年度より4年計画で進めてきた2階、3階実習室の大型乾燥機の更新が2020年度で完了し、器具乾燥について253/254、353/354実習室で同一の環境となった。機械換気設備および視聴覚機器類の整備が徐々に進められてきた中で、十分な実験実習を行うことができなかったのは大変残念である。

2019年度より勤務している実習補助担当の派遣職員1名は、試薬調製、実習書取り纏めなどの事前準備、当日の実習室での器具管理および実習で使用する共通器具等の貸出に対応し、実習準備、関連器具類の管理に関して教員の負担軽減につなげた。

学部実習で利用する講義室、実習室の予約について本委員会で事前調整を行い、2021年度シラバス作成時期に実習室等の利用状況をほぼ確定した上で学生課に本委員会から一括して予約を依頼した。なお、早期体験学習（薬学科）、早期体験学習（薬科学科）および大学院臨床研究導入講義による実習室の利用についても考慮して調整した。

### 4. 改善計画

3年計画で進めた2号館学生実習室の実験台更新に続いて、4年計画で進めた大型乾燥機の更新が完了した。引き続き、本委員会が工事申請したドラフトチャンバーの更新を管財課が2021年度予算に申請しており、実施が決まったら実習委員会として計画に協力する。また、2021年度は実験台および共通流しを更新した地下実習室が本格的に稼働することも併せて、視聴覚設備を対面実習だけでなく遠隔実習でも活用できるようにするなど、さらに効果的な実習実施環境整備を検討する。実習補助派遣職員による実習の支援が2年目を過ぎるため、各実習での支援の内容などを取り纏めて年間の業務内容を可視化する。

新カリキュラム下での卒業研究期間延長等に伴って研究スペース拡充の要望がある中、対応の一環として実習室の有効利用を検討することとした。しかし、2020年3月に新型コロナウイルス感染症拡大の影響により検討が中断したままであり、2020年度はルールの策定を行うことができなかった。2021年夏には実現するよう、検討を再開する予定である。

以上

# 実務実習委員会

## 1. 目的

本委員会は、薬学科4・5年次の薬局・病院実務実習を円滑に運営するために、実務実習施設との連携および実務実習の実施に関する方針について立案することを目的とする。

## 2. 2020年度構成員

中村智徳（委員長、医療薬学・社会連携センター長、医療薬学部門 教授）  
山浦克典（副委員長、医療薬学・社会連携センター副センター長、社会薬学部門 教授）  
鈴木小夜（医療薬学・社会連携センター医療薬学部門 教授）  
河添 仁（医療薬学・社会連携センター医療薬学部門 専任講師）  
藤本和子（医療薬学・社会連携センター社会薬学部門 専任講師）  
小林典子（医療薬学・社会連携センター社会薬学部門 専任講師）  
岩田紘樹（医療薬学・社会連携センター社会薬学部門 助教）  
横山雄太（医療薬学・社会連携センター医療薬学部門 助教）  
平賀ゆい（医療薬学・社会連携センター医療薬学部門 助教）  
中田英夫（病院薬学講座 助教）

オブザーバー：

望月眞弓（病院薬学講座 特任教授）  
地引 綾（医療薬学・社会連携センター医療薬学部門 助教）（産休・育休による）

## 3. 活動概要

本委員会は、2020年度内に計14回の委員会を開催した。

2020年度は、改訂コアカリに準拠した実務実習2年目であったが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、実務実習は非常に困難な状況に陥った。

2020年4月7日に緊急事態宣言が発令され、関東地区調整機構の方針に従い、I期薬局実習は第6週目で臨地実習は一斉に中断となり、課題等による遠隔学習に切り替えられた。その際には、センター教員がそれぞれ担当施設の指導薬剤師と遠隔学習の内容や実施について直接相談してその運用を進めるとともに、担当学生全員と連絡を取り、不安を募らせる学生とのコミュニケーションを図った。同宣言の延長により6週目以降も遠隔学習が継続されて11週間のI期薬局実習を終了した。また、緊急事態宣言により、実習施設からの問い合わせが来ることが予想されたため、緊急事態宣言中も一部のセンター教員が大学に出勤し、実習施設からの問い合わせに対応した。

II期薬局実習については、実習開始前の学生に対する大学での直前説明会を取りやめ、資料送付に切り替えた。そのための資料作成作業、郵送作業に追われた。実習開始後、実習内容に制限はあったものの、ほぼすべての施設で臨地実習が行われたが、実習施設により実習開始日に1週間程度の違いがあったため実習期間としては10～11週となった。一方、II期病院実習は、多くの施設で実習生の受入れが中止となり、急遽III期受入れ施設での増員、または通常は実習を設定していないIV期に受入れ可能な施設を探すため、センター教員が手分けして問合せ及び依頼を行った。その結果、慶應義塾大学病

院にて8月～2021年3月の間に8週間×3回の実習期間が新たに設定された他、日本病院薬剤師会による複数の実習スケジュール案(6～11週間)に沿って、多くの施設で通常とは異なる状況の中でも可能な実習日程を提案いただき、幸い全学生の受入れ施設が確定し、2020年度中に実務実習を終えることが出来た。

以上のように、2020年度実務実習は新型コロナウイルス感染症の発生・蔓延の多大な影響を受け、大学ならびに受入れ施設共に大混乱の状況のなかで、当センター教員が、学生に対する体調管理・感染対策の徹底を注意喚起すると共に、各担当施設の指導薬剤師と綿密にコンタクトを取り、施設ごとに可能な範囲内で最大限の体験型実習が出来たものと思われる。

実務実習中の訪問については、施設ごとの事情に応じ、ウェブ面談や電話面談などで対応すると共に、可能な施設については対面での訪問を行い、学生が出来るだけ安心して実習に集中できるよう努めた。

実習後の評価については、F薬学臨床(1)～(3)の項目は実務実習指導管理システム上の概略評価を、薬学臨床(4)、(5)の項目は2019年度に使用した「日誌の評価シート」を活用し、大学への提出物や各講座での実習成果報告の評価などと併せて総合的に評価を行った。なお、コロナ禍の影響で実施出来なかった実習項目については除外して、実施した実習項目のみで調整して評価を行った。

指導薬剤師対象の2021年度実務実習説明会(2021年1月に予定)は中止とし、代替として説明動画及び説明資料を作成し、実務実習・指導管理システムを通じた配信及び印刷体の郵送を行った。

2021年度白衣式(2021年1月に予定)は、代表学生ならびに薬学部長のみによる白衣授与ならびに「誓いの言葉」の宣誓を撮影し、他の学生達、保証人及び学内教員に対してライブ配信を行った。また事前に収録した医学部長、看護医療学部長および薬剤部長代行による「餞の言葉」はオンデマンド配信を行った。

#### 4. 自己点検・評価

実務実習の運営については、引き続き密な薬局・病院・大学間の連携(「三薬連携」)を堅持していく。新型コロナウイルス感染症蔓延の影響を受け、実務実習は多大な制限を受けたことから、学生の習熟度が例年と比べて低下した可能性は否定できないが、2021年度以降も引き続き新型コロナウイルス感染症蔓延の状況に留意し、学部運営委員会および上部委員会であるカリキュラム委員会と情報共有を密にして、学生の実務実習による学修効果が高められるよう、効果的な運営方針を打ち出していく。

# 倫理系カリキュラム小委員会

## 1. 2020(令和2)年度委員

漆原尚巳(委員長)、中村智徳、横田恵理子(副委員長)、石川さと子、井上賀絵、木村真規、河添仁、市川大樹、小林典子、岩田紘樹、今岡鮎子

## 2. 委員会開催と活動内容

第1回: 2020年6月26日(金) 15:00~16:30

第2回: 2020年12月3日(木) 10:30~12:00

第3回: 2021年3月24日(水) 15:00~16:00

### 活動内容:

第1回会議にて、本年度の本委員会のミッションは以下の通りとした。

- (1) ヒューマニティー教育科目の実施に関する協調と調整
- (2) 早期体験学習、実務実習事前学習における担当項目に係る調整と実施
- (3) 研究倫理集中演習のオンライン実施
- (4) SGD等の演習を含む科目におけるファシリテーターの配属と調整
- (5) 倫理・コミュニケーション系科目ルーブリック評価トライアルの実施

### (1) ヒューマニティー教育科目の実施に関する協調と調整

2020年度に委員会が関与した倫理系科目、演習を以下に示した。

#### ①倫理系授業の実施と成績認定

- 薬学科1年次必修春学期「生命倫理」
- 薬学科3年次必修秋学期前半「医療・薬剤師倫理」
- 両学科2,3年次選択春学期後半「心理学概論」
- 両学科2,3年次選択春学期後半「生命科学与倫理」

#### ②授業の実施、参加

- 1年次必修春学期「早期体験学習(薬学科)」  
コミュニケーション演習、車イス・高齢者疑似体験学習
- 薬学科4年次必修「実務実習事前学習」医療における倫理(演習)
- 薬学科4年、薬科学科3年「研究倫理集中演習」
- 薬学科:医療系三学部合同教育初期(1年次)、中期(4年次)、後期(6年次)
- 多職種連携体験学習:保健・医療・福祉系学生交流合同セミナー

#### ③次年度のカリキュラム検討

- 薬学科3,4年次必修「実務実習事前学習」  
医療における倫理①(演習)「医療における倫理」  
医療における倫理②(講演、演習)「患者の話を聴く」

### (2) 早期体験学習、実務実習事前学習における担当項目に係る調整と実施

### (3) 研究倫理集中演習のオンライン実施

#### (4) SGD等の演習を含む科目におけるファシリテーターの配属と調整

(1)及び以下に示す科目等は、講座間横断的な対応が必要であるため、科目責任者ではなく、委員会として調整を行い、適切なリソースと負担の分配になるよう調整を行った。

- 早期体験学習（薬学科）コミュニケーション演習
- 早期体験学習（薬学科・薬科学科）車イス体験・高齢者疑似体験

#### (5) 倫理・コミュニケーション系科目ルーブリック評価トライアルの実施

1年から6年まで系統的にヒューマニティに関し学ぶカリキュラムを構築し、学生がらせん状の学習曲線を辿れるように倫理・コミュニケーション系科目の目標設定の理解と到達度評価を行うために、2019年度に作成したカリキュラムマップに基づき、倫理・コミュニケーション系科目ルーブリックを委員会で作成し、全学年対象に実施した。2019年度のトライアル実施結果について、第5回日本薬学教育学会（2020年8月）にて、井上委員を筆頭演者として発表した。

### 3. 自己点検・評価

本委員会では、主に倫理系カリキュラム案の作成、実施（該当する科目についてシラバス作成、成績認定の確認など）、ならびにグループワークを行う際に必要なファシリテーターの配置調整とファシリテーションに関する講習会を行っている。

第三者評価への本学における対応事項として挙げられた、倫理・コミュニケーション系科目における到達目標の設定と、評価のためのツール開発があり、本小委員会にて対応することとされている。

2019年度には倫理・コミュニケーション系科目におけるルーブリック評価版を開発し、試行的に調査を行った結果、ある程度の内容的妥当性を有することが示された。本年度も同一のルーブリック評価版を使用し、対象を全学年に拡大し実施した。本評価版をもって2021年度からの正式実施に使用することとした。

### 4. 改善計画

- 本小委員会の発展的解消とその後の関連活動の継承

授業として行う各科目における活動は、科目責任者の責任において実施されるという本来あるべき姿に近づけるための科目担当の範疇と責任分掌の整理と、必要なリソースの明確化を行い、これに基づき、本小委員会の発展的解散に向けた責務分担書を作成した。2021年度においては、本小委員会関連活動について、授業科目については各科目責任者が継承し、ルーブリック実施については、ルーブリック運用プロジェクトチーム（PT）を立ち上げることとなった。

以上

# CBT 実施委員会

## 1. 2020(令和2)年度委員

委員長 大江 知之 (薬学部准教授)  
委員 有田 誠 (薬学部教授)  
委員 鈴木 岳之 (薬学部教授)  
委員 石川 さと子 (薬学部准教授)  
委員 井上 賀絵 (薬学部准教授)  
委員 横川 真梨子 (薬学部専任講師)  
事務局 学生課

## 2. 開催状況と内容

第1回 (メール会議 : 2020. 4. 28)

議題1 CBT 体験受験の実施について  
議題2 共用試験説明会の実施について

第2回 (オンライン会議 : 2020. 12. 9)

議題1 2020 年度 CBT 本試験実施について  
議題2 2020 年度追再試験の日程確認について  
議題3 特別試験について  
議題4 次年度スケジュールの確認

## 3. 自己点検・評価

薬学部は、薬学共用試験 (CBT および OSCE) を、薬学共用試験センターの「実施マニュアル」に基づいて実施している。本委員会は、薬学共用試験のうち CBT を円滑かつ公正に実施することを目的としている。本年度は、2020 年 4 月 28 日 (メール会議) および 12 月 9 日 (オンライン会議) に CBT 実施委員会を開催した。例年は 3 号館 4 階の PC 室を試験会場としていたが、本年度は新型コロナウイルス感染症対策の一環で、比較的部屋の面積が広い 2 号館地下 1 階 B53・B54 室で行うことで学生間の距離を確保した。また、学生の入退室時における手指消毒や試験時の換気を徹底した。

例年 6 月に行っている共用試験説明会は開催せず、薬学共用試験センターから提供された「2020 年度薬学共用試験実施に向けて」の PDF 資料を、オンラインストレージを通じて 6 月 1 日より受験生に配布した。

CBT 体験受験に向け、7 月 20 日に B53・B54 室で PC を用いた学生向け説明会を開催した。8 月 21 日には、管理者、監督者、サポートの事務職員等、試験実施に係る人員全員によるテストランを行い、体験受験に向けたシステムの稼働の確認および試験実施要領の確認を行った。そして、薬学共用試験センター提供の実施マニュアルおよび慶應義塾大学薬学共用試験実施対応マニュアルに従い、8 月 26 日と 27 日に、それぞれ 74 名ずつの学生を対象に CBT 体験受験を実施した。特に問題となる事項はなく、試験は適切に実施された。

CBT 本試験に向け、12月25日にB53室において、管理者、監督者、サポートの事務職員等、試験実施に係る人員全員によるテストランを行い、システムの稼働の確認および試験実施要領の確認を行った。例年12月に行っているCBTのための学生説明会はオンライン開催とし、注意事項を説明した録画動画を1月に公開した。CBT 本試験を、薬学共用試験センター提供の実施マニュアルおよび慶應義塾大学薬学共用試験実施対応マニュアルに従い、2021年1月13日と14日の2日間に分けて、それぞれ74名ずつの学生を対象に実施した。特に問題となる事項はなく、試験は適切に実施された。モニター員からは、試験の準備・運営について問題はないという講評を受けた。

再試験の受験者は1名であった。2月22日にB53室において、管理者、監督者、サポートの事務職員等、試験実施に係る人員全員によるテストランを行った後、CBT 再試験を3月2日に実施した。特に問題となる事項はなく、試験は適切に実施された。

2020年度のCBTの結果を表1に示した。本結果はOSCEの結果と合わせて、薬学部ホームページで公表している。

表1 2020(令和2)年度のCBTの結果

	試験日	合格者	合格基準
CBT	本試験 2021(令和3)年1月13日、14日 再試験 2021(令和3)年3月2日	147名	正答率60%以上

なお、CBT 体験受験、CBT 本試験およびCBT 再試験を行うにあたり、試験前日から試験翌日まで、関係者以外の上室は制限された。

以上のように、本年度のCBTは薬学共用試験センターの「実施マニュアル」に基づき、円滑かつ公正に実施され、概ね委員会としての役割を果たした。

#### 4. 改善計画

試験室となるB53・B54室は折れ曲がった構造をしているため、全体を一人で見渡すことが難しい。厳格な監督業務や的確なコミュニケーションのためには、補助監督者同士のスムーズな連携が必要となる。3名いる補助監督者それぞれの担当エリアを決めておくなど、補助監督者の役割について委員会にて再度議論したい。

以上

## CBT・国試対策委員会

2020年度国試対策委員の活動をまとめる。

### 委員会メンバー

委員長：鈴木教授（薬理）

委員：多胡教授（衛生）、長瀬（物理）、石川（化学）、横田（生物）、西村（薬剤）、松下（病態）、原（法規）准教授、河添講師（実務）

### 活動報告（カリキュラム委員会へ）

- 第1回 5月新規メンバーも多いため、活動方針の確認、6月実施の学習到達度試験問題の査読
- 第2回 7月22日（メール会議）6月22日実施の学習到達度試験の結果報告、2回目の試験の作問スケジュールの確認
- 第3回 9月18日（メール会議）2回目の試験の結果報告
- 第4回 11月5日（メール会議）次年度の国試対策模擬試験の実施方針の討議（3回実施）、国試問題冊子の配布の必要性に関する討議（委員会としては必要）
- 第5回 12月 総合薬学演習2、3および薬学演習講義の実施に伴い、担当教科の実施日に参加、3回目学習到達度試験問題の査読
- 第6回 2月16日（メール会議）5年生対象の模試実施に関する討議

### 活動内容および自己評価

2020年度は、大きくカリキュラムの変更があった上に、COVID-19対応で対面授業がほぼできない状態での教育活動となった。国試対策委員会の業務としては、

- 1) 薬学演習の学習到達度試験問題の査読
  - 2) 総合薬学演習2、3の関連講義の実施
- の2つが主なものであった。

上記業務は薬学教育研究センターが主体となって行うもので、本委員会はそれをバックアップすることが主な仕事である。

業務に関して、薬学教育研究センターとの連携もとれ、新システム実施初年度としては合格点であったが、特に講義の実施に関してさらに効率的に実施するとともに、学生の主体的な参加をさらに促すための工夫が必要であると考えられた。

以上、活動としては、概ね順調であった。

### 改善計画

2020年度から変更されたカリキュラムにより、本委員会の立ち位置も大きく変わった。国試対策に対するアドバイザー的立ち位置をさらに念頭に置いた活動が求められるだろう。



# FD 委員会

## 2020 年度委員会構成メンバー

山浦教授（委員長）、横田准教授（副委員長）、中村教授、原准教授、河添専任講師、小林専任講師、榎木助教、今岡助教、中田助教

## 自己評価・点検

### 1. 2020 年度 薬学部 FD 研修講座の開催

2020 年度は、新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、前年度の予定を大幅に変更した。カリキュラム委員会との話し合いで、リモート授業等実施を踏まえて施行が早まった改正著作権法についての研修会を行った。また、オンライン服薬指導の普及をはじめ、2020 年施行の改正薬機法による薬剤師・薬局の役割や在り方の変化に対応するため、薬剤師の役割や薬剤師養成に関する講演会も実施した。これら研修会・講演会は、新型コロナウイルス感染予防の観点から、ウェブ会議システムを利用したライブおよびオンデマンド配信を基本とし、薬学部の FD 研修として全教員及び職員（希望者）を対象に開催した。

1) 日時：2019 年 6 月 24 日（月）13：00～13：50

配信場所：2 号館地下 仮設 PC 室（B53 実習室）

タイトル：『授業実施に関わる著作権法等の考え方』

講師：石川さと子（教務担当補佐/薬学教育研究センター）

2) 日時：2020 年 10 月 26 日（月）13：00～14：00

配信場所：1 号館地下 マルチメディア講堂

タイトル：『令和時代の薬剤師の役割』

講師：安川孝志（厚生労働省 医薬・生活衛生局 薬事企画官）「コロナ禍の薬剤師の役割」

三山由美子（医薬品医療機器総合機構）「令和時代の薬剤師の養成」

備考：希望者対面参加ありのハイブリッド方式を取り入れたが、途中通信トラブルが発生した。トラブルは時間内に復旧し、別途オンデマンド配信もあったため、FD 講演会として無事に終了した。

### 2. 委員会の開催

1) 第 1 回委員会（メール会議）

期間：2020 年 6 月 5 日（月）

議題：2020 年度 FD 研修講座に関する提案

2) 第 2 回委員会（メール会議）

期間：2020 年 10 月 7 日（水）～10 月 9 日（金）

議題：10 月 26 日開催予定の第 2 回 FD 講演会について：実施方法、委員の分担についてなど

## 改善計画

新型コロナウイルス感染症の流行に伴い、薬学部 FD 研修講座は昨年度の委員会で話し合ったテーマについては一時棚上げし、教員のニーズに合致した内容についてウェブ会議システムを使用して行った。都合がつかない教員には録画配信で対応したが、再度確認したい場合や、職員も視聴できることで研修内容の共有が図れ、FD の新しい形式として有効であったと考えられる。今後は、内容によって「ワークショップ形式」を取り入れるなどの工夫について、対面、遠隔にかかわらず検討するべきである。また、FD 後は毎回アンケート調査を行っているので、それらの結果から改善すべき課題の抽出と、次回テーマ案の策定に活かすなど、データの有効活用を図ることが必要と考える。

ウェブ会議システムを利用した研修講座を対面参加ありのハイブリッド方式で実施する際は、事前に入念なりハーサルとトラブル対策を実施する。

以上

# 学生生活・課外活動委員会

## 1. 2020年度委員

2020. 4. 1～2020. 9. 30

委員長 大谷 壽一 (薬学部教授)  
委員 堀 里子 (薬学部教授)  
委員 田口 和明 (薬学部准教授)  
委員 藤本 和子 (薬学部専任講師)  
委員 小林 典子 (薬学部専任講師)  
委員 近藤 慎吾 (薬学部助教)  
事務局 芝共立キャンパス学生課

2019. 10. 1～2020. 3. 31

委員長 堀 里子 (薬学部教授)  
委員 松下 麻衣子 (薬学部准教授)  
委員 田口 和明 (薬学部准教授)  
委員 藤本 和子 (薬学部専任講師)  
委員 小林 典子 (薬学部専任講師)  
委員 近藤 慎吾 (薬学部助教)  
事務局 芝共立キャンパス学生課

## 2. 委員会開催と内容

<第1回(2020.06)メール会議>

報告事項

1. 新入生歓迎会、浦和祭の中止について
2. 学生の駐輪場使用申請について
3. 2号館ロッカー利用申請の受付について
4. 学生団体の公認申請について
5. 2019年度 学生生活担当の決算報告について
6. トレーニングルーム機器講習会の延期について

<第2回(2020.09)メール会議>

報告事項

1. 第13回芝共薬祭について
2. 関東薬系大学学生部(課) 事務連絡会への参加について
3. 卒業アルバムの作成および謝恩会開催について
4. 芝共薬祭当日の緊急連絡先について

確認事項

1. 2021年度予算(案)

## <第3回(2020.12)メール会議>

### 報告事項

1. 芝共葉祭実行委員会からの第13回芝共葉祭 報告書の確認について
2. 日本私立薬科大学協会 2020(令和2)年度(第40回)学生部長会(オンライン開催)
3. 2020年度ロッカー貸与期間終了の告知、2021年度ロッカー貸出の告知
4. 2021年度浦和際、芝共葉祭の開催日程
5. 新型コロナウイルスに関連する学生団体への対応状況について

### 3. 自己点検・評価

本委員会は、学生の課外活動と自治活動を支援する目的で、芝共立キャンパス多目的ホール(体育館)の使用、および浦和共立キャンパス体育館、グラウンド、テニスコートなどの施設利用について管理し、また学生への駐輪場の貸し出し、トレーニング機器講習会の実施、ロッカー利用申請の受付、定期試験期間の自習室開放などを行っている。その他、新入生歓迎会、公認団体登録、浦和祭開催、トレーニングルームの機器定期メンテナンス、芝共葉祭開催などの事項について学生課をとおして公認団体がスムーズに活動ができるようサポートしている。

2020年4月現在、芝共立キャンパスに本部をおく上部団体の学生団体として「芝学友会」、芝共立キャンパスに本部をおく公認学生団体の独立団体として17団体が存在している。公認団体からは浦和共立キャンパスにある体育備品、施設等の改善、充実に要望する声があがっている。現地の施設備品に関して、学生が使用する際に怪我などしないよう、必要なものから徐々に新規購入して入れ替えていくなどの改善を検討していく。2020年度は冷房設備が整っていない浦和共立キャンパスに、夏でも安全に課外活動を実施できるよう、スポットクーラー2台を新規導入した。また、宿泊の際、部屋に座布団が無かったため、座布団20枚を購入し、設備の充実に図った。

芝共立キャンパスでは1号館多目的ホール内トレーニングルーム前に靴箱を設置し、靴を脱いで利用する際の利便性を向上させた。

また、新型コロナウイルス感染症の急拡大を受け、課外活動は一時的に全面禁止となったが、課外活動を実施する際の感染対策を記入した申請書を提出してもらい、学内施設の利用条件に制限を設けたうえでコロナ禍の中でもオンライン以外での課外活動を実施(緊急事態宣言時を除く)できるよう、支援を行った。なお、第13回の芝共葉祭も初めてのオンライン開催となり、学生が工夫して課外活動の発表など実施できるよう感染対策を踏まえてサポートした。

### 4. 改善計画

浦和共立キャンパスの学生の利用を促進するため、課外活動や宿泊に必要な備品等を調査し、充実させる。備品に関する学生からの要望に可能な限り応えていく。

芝共立キャンパス内の多目的ホールやトレーニングルームについて、学生が利用しやすい環境を整えるため、備品の整備の検討やメンテナンスを実施していく。

トレーニングルームの利用等、芝共立キャンパス内で学生による不適切な施設使用や不適切な行為などが起こらないよう、学友会とともに学生に対して引き続き注意喚起を行っていく。また、学生から芝共立キャンパスの施設利用についての要望(食堂の営業時間やお茶を利用できる時間の延長、夜まで自習できる部屋の設置)が出ているため、担当部署などと協議しながら、可能な限り要望に応えるべく調整していく。

引き続き、新型コロナウイルス感染症の感染状況や世相を考慮し、十分な感染対策を取りつつ、課外活動を行えるよう支援していく。

以 上



# 就職・進路委員会

## 1. 目的

本委員会は、学生が主体的に進路を選択するためにその支援をすること、および、学生の就職活動を効率化することにより、学業への支障を最小限にすることを目的とする。

## 2. 所掌事項

本委員会は、次の項目を所掌する。

- (1) 6月および7月の委員会開催
- (2) 必要に応じたメール会議の開催
- (3) 運営委員会および教授総会への議事報告
- (4) 就職活動の心構えや実際の就職活動方法などを学生に伝えるためのガイドブック「就活事典」の作成および学生への配布
- (5) 就職進路ガイダンスの実施
- (6) OB・OG 懇談会、進路研究セミナー、博士課程学生との懇談会、病院・企業合同説明会等、様々なプログラムの実施
- (7) 薬学部・大学院薬学研究科ウェブサイト、就職・進路支援システムサイトへの就職関連情報の掲載
- (8) 学生が最新の求人情報を得られるようにするための薬学部・大学院薬学研究科ウェブサイトの円滑な運用
- (9) 卒業前学部生・大学院修了者への進路調査
- (10) 三田 就職・進路委員会への出席

## 3. 2020年度委員

堀里子教授（委員長）、鈴木小夜教授、松下麻衣子准教授、高橋恭子専任講師、田口和明専任講師、花屋賢悟専任講師、岩田紘樹助教（7名）（事務局 学生課）

## 4. 開催状況

第1回（2020.6.1）

### 【報告事項】

1. 今年度の就職・進路委員について
2. 三田 就職・進路委員会開催報告
3. 2019年度 進路調査報告
4. 2019年度に実施した就職ガイダンスの報告
5. 2020年4月に実施した就職ガイダンスの報告
6. 就職問題懇談会申し合せの趣旨を各大学から企業等に対して周知・要請するよう、文部科学省から通達があったことについて
7. 新型コロナウイルス感染症への対応を踏まえた2020年度卒業・修了予定者等の就職・採用活動及び2019年度卒業・修了予定等の内定者への特段の配慮に関する要請について

8. 新型コロナウイルス感染症の拡大による 2020 年度大学、短期大学及び高等専門学校卒業・修了予定者に係る就職活動での健康診断書の取扱いについて
9. 慶應義塾大学における証明書発行について
10. 2020 年度学生定期健康診断の延期と証明書発行について
11. 就職・進路委員会の 2019 年度の決算報告及び 2020 年度の予算

#### 【協議事項】

1. 就職・進路委員／役割分担について
2. 学内説明会への参加希望があった企業等について
3. 2020 年度年間スケジュール案について

第 2 回 (2020. 7. 30)

#### 【報告事項】

1. 三田 第 42 回 就職・進路委員会（メール会議）報告
2. コロナ禍における学生の就職状況について
3. 証明書自動発行機の運用について
4. 健康診断証明書の発行について
5. 夏期の大学経由型インターンシップ「本学の派遣体制について」
6. その他

#### 【協議事項】

1. 2020 年度 委員会主催イベント等の日程および開催方法について

## 5. 自己点検・評価

学生の進路選択に有用な情報を提供するため、年間を通じて最適な時期に各種イベントを実施した。2020 年度の就職関連イベントは、新型コロナウイルスの感染拡大を受けて全てオンライン開催となったが、学生が疑問や不安を直接相談できるよう、企業合同説明会等の双方向性が必要なイベントはライブ配信で行うなど、開催方法を工夫することで平時と同様の効果を維持できるよう留意した。また、各ガイダンスでは、就職活動に関わる大学としての方針・ルール の周知や、エントリーシート・面接対策など就職活動全般に関する講座を開催することで、学生が適切なタイミングで就職活動に取り組めるように支援を行った。業界の第一線で活躍する講師陣の講演を各回 20 分程度のオリジナル動画で聞くことができる「進路研究セミナー」、企業の採用担当者とマンツーマンで行う「模擬面接対策講座」、OB・OG との懇談会等、研究で多忙な学生にも様々な業種への理解を深め実際に働く人の生の声を聞くことができる機会を多く提供できた。

2020 年度は、以下の就職ガイダンスを実施した。

4 月

- ・大学院生対象就職ガイダンス（資料メール配付、講演：就職・進路委員長）
- ・2～6 年生対象就職ガイダンス（塾生サイトにて資料公開、講演：就職・進路委員長）

8 月 28 日～9 月 30 日

- ・「就職ガイダンス（エントリーシート・面接対策講座）」（オンデマンド配信、協力：(株)マイナビ）  
10月18日
- ・「OB・OG 懇談会」（ライブ配信、主催：就職・進路委員会、後援：慶應義塾大学薬学部K P会）  
11月9日～12月13日
- ・「進路研究セミナー」（オンデマンド配信、主催：就職・進路委員会）  
11月20日～12月4日
- ・アドバイザー懇談会における説明会（オンデマンド配信、講演：就職・進路委員長）  
11月17日
- ・WEB 模擬面接対策講座（双方向ライブ配信、企画協力：(株)ジェイ・ブロード）  
11月16日～12月21日
- ・「就職・進路委員会ガイダンス」（オンデマンド配信、協力：(株)ジェイ・ブロード）  
12月9日
- ・博士課程学生との懇談会（実地開催・同時ライブ配信も行うハイブリッド形式、協力：大学院生7名）  
1月28日
- ・5年次進級予定者就職ガイダンス（塾生サイトにて資料公開、講演：就職・進路委員長、協力：(株)マイナビ）  
3月1日～3月14日
- ・「企業合同説明会」合同説明会（オンデマンド配信、主催：就職・進路委員会）  
3月5日
- ・「企業合同説明会」ウェブ相談会（双方向ライブ配信、運営協力：(株)ジェイ・ブロード、(株)ディスコ）  
3月1日～3月31日
- ・「病院合同説明会」（オンデマンド配信、主催：就職・進路委員会）

## 6. 改善計画

各種ガイダンス・イベントのオンライン開催に伴い、参加ハードルが低くなったことから、平時よりも多く低学年の学生がガイダンスに参加するなど、プラスの側面が見られた。次年度以降も、オンライン開催等のコロナ禍における良い改善策を維持しつつ、より学生のニーズに適合した就職支援を行っていく。また、薬学部・大学院薬学研究科ウェブサイトおよび就職・進路支援システムサイトの活用方法や、各種就職支援プログラムの開催時期・内容等についても、最新の動向をふまえて検討・改善を図っていく。

以上



# 薬学奨学金運営委員会

## 1. 2020 年度委員

～2020. 9. 30 まで

委員長 三澤日出巳 (薬学部教授)  
委員 金澤 秀子 (薬学部教授)  
委員 登美 斉俊 (薬学部教授)  
委員 大谷 壽一 (薬学部教授)  
委員 漆原 尚巳 (薬学部教授)  
委員 有田 誠 (薬学部教授)  
委員 石井 宜明 (芝共立キャンパス事務長)  
事務局 学生課

2020. 10. 1～

三澤日出巳 (薬学部教授)  
大谷 壽一 (薬学部教授)  
登美 斉俊 (薬学部教授)  
堀 里子 (薬学部教授)  
漆原 尚巳 (薬学部教授)  
有田 誠 (薬学部教授)  
石井 宜明 (芝共立キャンパス事務長)

## 2. 委員会開催状況と内容

(2020. 5. 18) ※薬学部運営委員会の場において協議。

協議事項 1 2020 年度 博士課程・後期博士課程に関わる奨学金について

第 1 回 (2020. 10. 19)

協議事項 1 2021 年度「薬学部奨学基金」による奨学金予算について

協議事項 2 慶應義塾大学大学院「研究のすゝめ奨学金」規程に基づく薬学研究科 運用申し合わせの改正について

第 2 回 (2020. 12. 14)

協議事項 1 日本学生支援機構「令和 2 年度進学大学院博士（後期）課程および博士医・歯・薬・獣医学課程第一種奨学生に係る採用時返還免除内定候補者の推薦について」

第 3 回 (2021. 3. 8)

報告事項 1 2020 年度 薬学部奨学基金の決算について

報告事項 2 2021 年度 奨学金募集スケジュール

報告事項 3 日本学生支援機構 採用時返還免除内定候補者の塾内選考結果について

協議事項 1 2021 年度 事業計画について

(1) 学部

①「慶應義塾大学給費奨学金」

②「K P 三田会星野尚美記念薬学部奨学金」

③「慶應義塾大学薬学部奨学基金」

④「慶應義塾大学総合医学教育奨励基金」

(2) 大学院

①「慶應義塾大学大学院 研究のすゝめ奨学金」

②「慶應義塾大学大学院若手研究者研究奨励奨学金」

- ③「慶應義塾大学大学院奨学金」
- ④「慶應義塾大学総合医学教育奨励基金」
- ⑤「慶應義塾大学薬学部奨学基金」

### 3. 自己点検・評価

本委員会は、薬学部および薬学研究科における奨学事業の円滑かつ効果的な実施を目的としている。そのために、在籍する学生を対象とした学内外の奨学事業全般について審議・決定する役割を担っている。具体的には、①「薬学部奨学基金」の運営方針および予算・決算、②事業計画（薬学部・薬学研究科独自奨学金の課程別配分、給付額および給付人数の策定等）、③その他奨学事業に関わる重要事項がある。

特に薬学部・薬学研究科独自の奨学制度は、総合医学教育奨励基金による奨学金も含め、本委員会の決定事項に基づき、薬学奨学委員会において募集・選考が行われる。また、新しく創設される奨学金については、その運営が公正かつ明確になるよう本委員会で運用申し合わせを協議・作成等行う。最近の例としては、学内の「慶應義塾大学大学院研究のすゝめ奨学金」、および一般社団法人慶應義塾大学K P会（K P三田会）からの寄付による「K P三田会星野尚美記念薬学部奨学金」が挙げられる。今年度は、日本学術振興会特別研究員遵守事項の一部緩和に伴い、薬学研究科で推薦を決定する「慶應義塾大学大学院研究のすゝめ奨学金」について、これに対応することができるよう薬学研究科の運用申し合わせを検討し改正を行った。

その他、学内の「慶應義塾大学大学院研究のすゝめ奨学金」、「慶應義塾大学大学院若手研究者研究奨励奨学金」の奨学金について、薬学部・薬学研究科独自奨学金と併せて、博士課程・後期博士課程学生への奨学金の給付額および給付対象等の策定を行った。

以上により引き続き2020年度は、薬学部および薬学研究科学生に対する経済支援をより一層充実させ、コロナ禍においても、学部生は勉学に、大学院生においては研究に専念し高度な専門性を身につける環境を整えられるよう努めた。

学生の勉学・研究および生活を支援する奨学金の給付について、概ね良好に実施できているものと考えられる。

### 4. 改善計画

薬学部奨学基金への2017年度寄付金の組入れにより薬学部・薬学研究科独自の奨学金は一層の充実がなされたが、特に博士課程学生の増加に伴い、今後も資金の増加が望まれる。これらのことを念頭におきつつ、その他の学内奨学金とともに学生の必要度合いを考えた薬学部および薬学研究科の各課程における奨学事業を検討していく。

以上

# 薬学奨学委員会

## 1. 2020年度委員

～2020.9.30まで

委員長 大谷 壽一 (薬学部教授)  
委員 服部 豊 (薬学部教授)  
委員 大澤 匡範 (薬学部教授)  
委員 鈴木 小夜 (薬学部教授)  
委員 森脇 康博 (薬学部専任講師)  
委員 横山 雄太 (薬学部助教)  
事務局 学生課

2020.10.1～

堀 里子 (薬学部教授)  
服部 豊 (薬学部教授)  
大澤 匡範 (薬学部教授)  
鈴木 小夜 (薬学部教授)  
森脇 康博 (薬学部専任講師)  
横山 雄太 (薬学部助教)

## 2. 委員会開催状況と内容

第1回 (2020.5.25)

- 報告事項1 2019年度 奨学金採用状況  
報告事項2 2020年度 慶應義塾大学大学院「研究のすゝめ奨学金」新規採用について  
協議事項1 2021年度 慶應義塾大学大学院「研究のすゝめ奨学金」(新規)の選考について  
協議事項2 2020年度 学内奨学金の選考について(前期博士課程)  
協議事項3 2020年度 慶應義塾大学総合医学教育奨励基金(学部)の選考について

第2回 (2020.12.9)

- 報告事項1 2020年度 奨学金採用中間報告  
協議事項1 2020年度 慶應義塾大学大学院奨学金(私費外国人留学生)の選考について  
協議事項2 2020年度 慶應義塾大学給費奨学金の選考について  
協議事項3 薬学部独自奨学金の2020年度選考について  
(1) K P 三田会星野尚美記念薬学部奨学金  
(2) 慶應義塾大学薬学部奨学基金(学部)

第3回 (2021.2.4)

- 協議事項1 2020年度 慶應義塾大学大学院「研究のすゝめ奨学金」受給者の2021年度継続審査について  
協議事項2 2021年度 小泉信三記念大学院特別奨学金の選考について  
協議事項3 2021年度 選考について

## 3. 自己点検・評価

本委員会は、薬学部および薬学研究科における奨学事業の円滑かつ効果的な実施を目的とする。この目的の遂行のために、薬学奨学金運営委員会によって決定された事業計画に基づき、芝共立キャンパスに在籍する学生(2年生以上の学部生および大学院生)を対象とした学内外の奨学事業全般につ

いて募集および選考を行う役割を担っている。

このことを踏まえて、芝共立キャンパスに所属する全学生を対象に、大学独自の奨学金、日本学生支援機構および民間団体・地方公共団体等の各種奨学金について案内および募集情報の周知を行っている。例年、冊子体の奨学金案内の配布、新年度ガイダンスにおける説明、義塾の塾生向け Web サイト（「塾生サイト」）・掲示板への掲示等で周知等を行っているが、新型コロナウイルス感染拡大の影響により塾生向け Web サイト（「塾生サイト」）を中心に全地区合わせた学生向け周知方法等で対応することとなった。また、学内行事のひとつである「保証人・アドバイザー懇談会」においては、動画配信のかたちで保証人に対して委員長から芝共立キャンパスにおける奨学金の概要等説明を行った。

本学の奨学制度の特徴は、全て給付型奨学金であることであり、かつ優秀学生、家計急変等の対象別に薬学部・薬学研究科独自の奨学金もあり、家計状況の芳しくない意欲ある学生にとって経済支援が全般的に充実していると考えられる。それらのうち、本委員会では、薬学部が候補者を推薦する大学独自の奨学金として「慶應義塾大学給費奨学金」、採用を決定する薬学部・薬学研究科独自の「K P 三田会星野尚美記念薬学部奨学金」、「慶應義塾大学薬学部奨学基金（学部・前期博士課程）」および「慶應義塾大学総合医学教育奨励基金」、薬学研究科が候補者を推薦する「慶應義塾大学大学院奨学金（私費外国人留学生）」、「慶應義塾大学大学院 研究のすゝめ奨学金」、「小泉信三記念大学院特別奨学金」について選考を行った。また薬学系学生を対象に募集される民間団体奨学金のうち、「日本薬学会 長井記念薬学研究奨励支援事業」について申請者の選考・推薦を行った。

各種奨学金書類選考通過者および民間団体の学内選考においては、各委員が年間を通じて個別に学生を面接し、面接評価票質問項目から学生の学習・研究への意欲や人物の評価を行っているが、新型コロナウイルスの状況を鑑み、春学期の学内選考においては全地区の運用として面接が免除されることとなった。主に秋学期募集奨学金について実施した面接は、そのため8奨学金延べ20名であった。

2020年度は、選考における各奨学金に求められる要件およびそれぞれの選考基準、学生の成績、家計、母子・父子家庭などの家族構成、他の奨学金の受給状況等、様々な要素からの選考方針について、改めて本委員会で協議を重ね選考フローを作成した。次年度は、この選考フローを使用し選考を行っていく。

#### 【薬学部・薬学研究科独自の奨学金採用者数】

K P 三田会星野尚美記念薬学部奨学金	学部生 9名
慶應義塾大学薬学部奨学基金	学部生 6名，大学院生 14名
慶應義塾大学総合医学教育奨励基金	学部生 7名，大学院生 25名

## 4. 改善計画

今後も本委員会の役割である選考においては、奨学金を必要とする学生へ限られた資金の中での採用における機会均等の観点と、奨学金の給付を人材への投資ととらえた経済支援として選考を行っていく。また、検討した選考フローを活用し、年度ごとに検討を加え、引き続き委員会の役割を果たしていきたい。

以上

# 生涯学習委員会

## 1. 目的

本委員会は、慶應義塾大学薬学部医療薬学・社会連携センターのもと実施される公開講座を企画することを目的とする。

## 2. 2020 年度委員

山浦克典教授（委員長）、堀里子教授（副委員長）、齋藤義正教授、中村智徳教授、河添仁専任講師、田口和明専任講師、藤本和子専任講師、望月眞弓特任教授（外部委員）（8名）  
（事務局：学生課）

## 3. 開催状況・概要

2020 年度は第 1 回を 6 月 16 日に、第 2 回を 9 月 7 日に開催した。

2020 年度は新型コロナウイルス感染症の感染拡大にともない、予定していた公開講座全 15 回のうち 13 回の開催を中止し、2 回のみ開催した。開催した 2 回の公開講座のうち 10 月がんプロ研修会は徹底した感染拡大防止策を講じて会場で開催し、1 月がんプロ研修会市民公開講座は Web（オンデマンド）形式で開催した。

また、2021 年度公開講座のテーマ、講師について検討した。2020 年度に開催中止となった 13 講座は 2021 年度に開催することとなり、これを受けて 2021 年度公開講座年間テーマは 2020 年度から引き続き「人生 100 年時代の薬剤師を考える」に決定した。東京オリンピックと関連したスポーツファーマシストのためのワークショップ等の講座については、オリンピック開幕前に開催することとなった。

2021 年度は新型コロナウイルス感染症感染拡大防止のため、ワークショップなど会場での開催が必須な 4 講座を除き、Web 形式で開催することとなった。Web 講座の運営方法について、原則リアルタイム配信を行い、受講者と講師の質疑応答も対面形式の講座と同様に開催時間内に実施すること、運営を担当する医療薬学・社会連携センターと事前に十分運用方法について打合せすること等を検討し、認定薬剤師研修制度委員会に諮り決定した。

## 4. 自己点検・評価

公開講座 A（基礎講座）は年度により、他講座に振り替えている。公開講座 B（医療薬学講座）、公開講座 C（研修講座）、公開講座 D（特別講座・講演）、公開講座 E（指導薬剤師養成講座）、公開講座 G（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。

2020 年度は新型コロナウイルス感染症感染拡大防止のため、公開講座 A（基礎講座）、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）の全日程および公開講座 G（がんプロフェッショナル研修会）の一部日程は開催中止となった。

公開講座 D（特別講座・講演）は、市民公開講座として例年開催している。2020 年度は新型コロナウイルス感染症感染拡大防止のため、講演を事前に録画してオンデマンド形式で配信したが、参加者は例年より多い 228 名であった。なお、本市民公開講座については、2017 年度より文部科学省の多様

な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プランの一環として位置づけている。

公開講座 G（がんプロフェッショナル研修会）は、入退館時の体温測定や手指消毒の徹底、班ごとに会場を分けてスモールグループディスカッションを実施するなどの新型コロナウイルス感染症感染拡大防止策を講じて会場で開催した。

2020 年度は、定員計 230 名に対して受講者計 263 名であり、充足率約 114%と高い結果となった。要因として、公開講座 D（特別講座・講演）をオンデマンド形式で開催したことにより、これまで開催時間や居住地により受講を断念していた受講者層を取り込めたことが挙げられる。

## 5. 改善計画

2021 年度は新型コロナウイルス感染症感染拡大防止のため、一部の公開講座を Web 形式で開催する。Web 形式で開催するにあたり、受講者への案内や受講記録の確認といった運営方法を確立する。また、指導薬剤師のためのワークショップなど、会場で開催することが効果的な一部の講座については、新型コロナウイルス感染症感染拡大防止策を講じたうえで開催する。

（注記）2020 年度は一部の公開講座が開催中止となったため、例年の受講者統計は取れていない。

以上

2020年度 公開講座

※グレー表示の講座は新型コロナウイルス感染症感染拡大防止のため開催中止

	日程	内容	講演者	職名	座長	受講者数 ( )は定員	発行単位数	
A	7/11 (土)	難治がんに対する免疫療法 ～患者さん自身の免疫能を高めるために～	松下 麻衣子	慶應義塾大学薬学部病態生理学講座 准教授	中村 智徳 鈴木 小夜	-	-	
B	1 5/16 (土)	外国人に服薬指導するためのアプリや電話通訳システムなどの利用法の実際	山吉 康子 川島 沙織 笠井 雄佑 吉田 加奈 神成 はるか 傳田 谷子	慶應義塾大学病院薬剤部 国際化対応チーム	中村 智徳 小林 典子	-	-	
	2 5/30 (土)	医療人に求められるコミュニケーション	野呂 幾久子	東京慈恵会医科大学 人間科学教室 教授	山浦 克典 岩田 絃樹	-	-	
	3 6/20 (土)	医師の立場から考える医薬連携のコツ ～トレーニングレポートの活用術	石橋 幸滋	医療法人社団実幸会 石橋クリニック 院長、 明治薬科大学 客員教授	河添 仁 横山 雄太	-	-	
		トレーニングレポートは医師との連携ツール	坂口 眞弓	みどり薬局				
	4 7/4 (土)	女性のミカタ 漢方治療	渡辺 賢治	医療法人社団修琴堂 大塚医院 院長 慶應義塾大学医学部漢方医学センター 客員 教授	鈴木 小夜 岩田 絃樹	-	-	
5 10/24 (土)	第1回 健康食品・栄養学講座 保健機能食品の効果的な利用に求められる 取り組み	梅垣 敬三	昭和女子大学 生活科学部食安全マネジメント 学科 教授	藤本 和子	-	-		
C	1 5/23 (土)	薬剤師のための渡航医学	大越 裕文	医療法人社団航仁会 西新橋クリニック 理事 長 日本渡航医学会 理事	小林 典子 藤本 和子	-	-	
		薬剤師の視点からみた救急外来部門における感染対策 ～渡航者への対応 も含めて～	添田 博	東京医科大学病院 薬剤部・感染制御部				
	2 6/7 (日)	スポーツファーマシストのためのワークショップ Episode 8 : Post2020に向けたアンチ・ドーピング活動のために	笠師 久美子	北海道医療大学薬学部 薬学教育推進講座 特任教授	藤本 和子	-	-	
			山澤 文裕	丸紅健康開発センター 日本陸上競技連盟医事委員会				
			鈴木 智弓	公益財団法人日本アンチ・ドーピング機構 教 育・国際部 教育・情報グループ マネー ジャー				
3 6/28 (日)	がんゲノム医療におけるチームアプローチと遺伝カウンセリング	武田 祐子	慶應義塾大学看護医療学部 学部長 大学院健康マネジメント研究科 教授	鈴木 小夜 横山 雄太	-	-		
	がんゲノム医療における薬剤師の役割	米村 雅人	国立がん研究センター東病院 薬剤部 副薬剤 部長					
4 7/19 (日)	不妊治療をめぐる現状と将来子供を望むプレ妊娠世代への啓発	石川 恵	医療法人鉄蕉会 亀田IVFクリニック 専任	山浦 克典 河添 仁	-	-		
	妊娠とがん薬物療法	土屋 雅美	宮城県立がんセンター薬剤部					
5 10/17 (土)	すぐに実践できる！臨床検査値を活かした処方鑑査と服薬指導～薬機法改 正に向けて～	横山 威一郎 山崎 香織	千葉大学医学部附属病院薬剤部	小林 典子 岩田 絃樹	-	-		
D	1/17 (日)	「抗がん薬」って「発がん性」があるんです！～抗がん薬を使うとき、一 緒に暮らす家族って危険なの？対策は必要なの？～	中山 季昭	埼玉県立がんセンター 薬剤部 副技師長	中村 智徳 河添 仁	228 (200)	-	
E	9/27 (日)	指導薬剤師のためのワークショップ 災害医療カリキュラムの指導の実践～実務実習時における災害医療プロ グラムの指導方法を学ぶ	増田 道雄 西澤 健司 鈴木 康生 藤本 和子	茨城県薬剤師会 副会長、マスタ調剤薬局 日本災害医療薬剤師学会 副会長 東邦大学医療センター大森病院 薬剤部長 日本災害医療薬剤師学会 会長 茨城県薬剤師会 7イールファーマー株式会社災害対策支援室長 日本災害医療薬剤師学会 理事 慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携セ ンター 社会薬学部門 専任講師 日本災害医療薬剤師学会 理事		-	-	
G (がんプロ)	6/28 (日)	臨床医から見た遺伝子パネル検査のメリット・デメリット	古川 孝広	がん研究会有明病院 先端医療開発センター がん早期臨床開発部長	中村 智徳 河添 仁	-	-	
		がんゲノム医療に向けた創薬研究	濱田 哲暢	国立がん研究センター研究所 分子薬理研究 分野長				
	10/4 (日)	免疫チェックポイント阻害薬を使用する患者へのpharmaceutical careの実践				中村 智徳 青森 達 河添 仁 横山 雄太	35 (30)	100
		【講演】 胃がんの病態生理	高島 淳生	国立がん研究センター中央病院 消化管内科 医長				
【講演】 免疫チェックポイント阻害薬の薬効薬理と副作用マネジメント		葉山 達也	日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部 主任					
	【症例検討】 免疫チェックポイント阻害薬を投薬されている患者に必 要なフォローアップの実践	小林 一男	がん研究会有明病院 薬剤部					
	【SGD】 症例スモールグループディスカッション	コーディネーター/川上 和宜 (がん研究会有明病院薬剤部 臨床薬剤室長) ファシリテーター/宇田川 淳子 (国立がん研究センター中央病院 薬剤部 主 任)、大橋 美賢 (国立病院機構東京医療センター薬剤部、がん薬物療法研修 マネージャー)、小田 泰弘 (虎の門病院 薬剤部)、小林 一男 (がん研究会 有明病院 薬剤部)、谷川 大夢 (東海大学医学部附属病院 薬剤部)、藤堂 真 紀 (埼玉医科大学国際医療センター薬剤部 主任)、徳留 雄大 (帝京大学医 学部附属病院 薬剤部 主任)、中島 寿久 (国立がん研究センター中央病院 薬 剤部 主任)、葉山 達也 (日本大学医学部附属板橋病院薬剤部 主任)						
総合計						263 (230)	100	



# 認定薬剤師研修制度委員会

## 1. 目的

本委員会は、認定薬剤師研修制度全般について管理運営にあたるとともに、認定薬剤師の認定および更新の審査にあたることを目的とする。

## 2. 2020 年度委員

三澤日出巳学部長、中村智徳教授、山浦克典教授、松元一明教授、堀里子教授、藤本和子専任講師  
(事務局：学生課)

## 3. 開催状況・概要

2020 年度は第 1 回を 10 月 6 日、第 2 回を 3 月 31 日に開催した。認定薬剤師申請の可否を審議するとともに、新型コロナウイルス感染症感染拡大にともなう公開講座開催中止により、認定基準を満たすことが困難な者に対して本学部認定薬剤師申請要件を緩和した。また、薬剤師認定制度認証機構 (CPC) のプロバイダー認証の更新申請を行った。

## 4. 自己点検・評価

2020 年度の本学部への新規認定薬剤師申請者は 7 名、更新 1 回目 21 名、更新 2 回目 14 名、更新 3 回目 18 名、更新 4 回目 7 名で計 67 名の認定薬剤師を認定した。当制度発足より認定薬剤師はのべ 313 名となったが、更新しなかった者を除くと本学部 (G04) 認定薬剤師として認定されている人数は、2020 年度末現在 188 名である。なお、2015 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 日としている。

2016 年度に、厚生労働省より「かかりつけ薬剤師制度」が開始され、調剤報酬で「かかりつけ薬剤師指導料」が新設された。当該指導料の算定要件として、薬剤師認定制度認証機構 (CPC) が認定する認定薬剤師認証研修機関 (プロバイダー) の研修認定薬剤師である事が示された。慶應義塾大学薬学部は CPC 認定プロバイダーとして、適正に薬剤師の研修認定を実施するとともに、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場を提供する取り組みを継続していく。

2020 年度の主な取り組みとして、新型コロナウイルス感染症感染拡大にともなう公開講座開催中止により、認定基準を満たすことが困難な者に対して本学部認定薬剤師認定基準を一部緩和した。緩和内容は、(1) e-ラーニングにより取得した単位を 1 期 20 単位まで認定すること、(2) 認定期間を最大 1 年間延長することである。要件緩和には対象者による申請を要し、本学部認定薬剤師研修制度委員会に諮ったうえで実施している。

また、2020 年度は論文発表単位の取り扱いを変更した。これまで論文発表単位の発行日は雑誌にその論文が掲載された「雑誌発行日」を記していたが、「雑誌の掲載が決定された日 (accepted の日)」に変更した。変更の理由は、論文発表単位申請時に雑誌発行日が定かでない場合があるためである。論文発表単位の運用について、発行日変更前は「雑誌発行日」に適合する学習年度に取得した単位として充当していたが、変更後は「雑誌の掲載が決定された日 (accepted の日)」に関わらず、学習期間何年目に取得した単位とするかを申請者の希望で選択可能とした。理由は、(1) 申請者が論文発表に向けて長い年月にわたり勉学・研究を継続してきたことを評価するため、(2) 単位使用の利便性を広げる

ことで、大学として薬剤師の積極的な研究活動を奨励するためである。また、論文の質を担保するため、掲載雑誌は「査読審査付」の条件を付し、本学部認定薬剤師認定基準に追記した。

CPC プロバイダー認証は6年に一度更新が求められており、2021年4月が更新申請時期にあたるため、更新申請内容について検討した。前回更新時に指摘を受けた「学習到達目標」や「継続学習の推進」の項目について、事前の学習到達目標設定やポートフォリオの作成・配布により改善の取り組みを行った。

## 5. 改善計画

本学部認定薬剤師研修制度の公正性、透明性の担保および改善充実に資することを目的とし、本委員会より独立した認定薬剤師研修制度評価委員会を設置し、年に一度、第三者による評価を得ている。

評価委員は次の通り

評価委員 永田 泰造委員（日本薬剤師会・桜台薬局）、濱 敏弘委員（東京都病院薬剤師会・がん研究会有明病院）、木内 文之教授、松元 一明教授（4名、うち外部委員2名）

陪 席 三澤 日出巳教授（薬学部長・認定薬剤師研修制度委員会委員長）

山浦 克典教授（生涯学習委員会委員長）（2名）（事務局：学生課）

2021年度は、2020年度に開催中止となった公開講座13回を開催する。新型コロナウイルス感染症感染拡大防止のため、全15回のうち11回をWeb形式で開催する。Web開催にあたり、受講時間の確認や受講後のレポート提出など、公正な単位発行に必要な運用を検討する。

以上

# 薬学部研究推進委員会

## 1. 目的

本委員会は、薬学部ならびに大学院薬学研究科の研究活動を推進することを目的とする。

## 2. 所掌事項と2020年度の主な審議事項

本委員会の所掌項目、ならびに、各項目の主な審議事項は以下のとおり。

- (1) 学部規模での研究費獲得に向けた情報収集、分析、渉外および調整
  - 過去10年間の外部研究資金獲得状況を確認し、更なる獲得に向けて意見交換を行った。
- (2) 研究環境改善に向けた検討
  - 薬学部内の研究設備として600MHz核磁気共鳴装置を整備した。
- (3) 研究活性化のための施策の検討
  - 2020年度研究推進委員会活動計画に則り、①科研費等外部研究資金獲得に向けた講習会の開催(2020.8.24)、②研究セミナーの一環である慶應薬学先端実学(サイヤンス)セミナーの開催(2020.6.15、2020.8.17、2020.11.27、2021.1.15)、③薬学部の研究者を紹介する冊子の刊行(2020.10.1)等を実施した。「薬学部サイエンスカフェ」は新型コロナウイルス感染症の影響で開催を見送った。
  - 佐藤製薬株式会社研究奨励資金を原資とした「Sato Pharmaceutical Research Encouragement Award」を継続して展開した。ただし、新型コロナウイルス感染症の影響で国内外の学会がオンラインとなったため、代替となる研究奨励方法の検討を行った。
  - 2020年度学部長賞(研究)の候補者を選考し薬学部運営委員会に上程した。
- (4) 広報委員会と連携し、研究成果の広報のための戦略提案
  - 中学・高校の生徒を主な読者対象とする、サイエンスを楽しくわかりやすく伝えるための冊子「someone」vol.53(2020年冬号)において、「COVID-19克服のためのPhysisプロジェクト」を掲載した。
  - 薬学部ホームページで科研費などの外部資金獲得状況を公表した。
  - 研究成果のプレスリリースを4件行った(掲載日順)。
    - ①有田誠教授(代謝生理化学講座) 2020年6月15日付『Nature Biotechnology』  
「生命の脂質多様性を解明  
—質量分析インフォマティクスで複雑な生命現象の理解に貢献—」
    - ②森脇康博専任講師(薬理学講座) 2020年7月20日付『Scientific Reports』  
「脳が作るヘビ毒に似たタンパク質の新たな作用を発見」
    - ③長瀬健一准教授(創薬物理化学講座) 2020年7月27日付『Scientific Reports』  
「温度制御による抗体医薬品の精製方法を開発  
—抗体医薬品の活性維持・精製コスト削減—」
    - ④齋藤義正教授(薬物治療学講座) 2020年11月6日付『Cell』  
「ヒト肝胆膵・消化管神経内分泌がんを大量培養しライブラリー化  
希少がん研究に突破口—がん化を決定づける因子が明らかに—」
- (5) 塾内研究助成金の統括と審査に関する答申

- 次世代研究プロジェクト推進プログラム、博士課程学生研究支援プログラム（全塾選抜枠、研究科推進枠）の募集方針を定め、募集・選考等を行った。
- 福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金（福澤基金）（国外留学補助、研究補助、学術出版補助）、潮田記念基金（潮田基金）（国外出張・渡航費補助）、小泉信三記念慶應義塾学事振興基金（小泉基金）（国外からの招聘学者への謝金等補助）、国際学術論文掲載料補助等の申請・採択状況を委員会内で共有し、学部内の研究活性化状況を把握した。

#### (6) 民間助成金等の審査に関する答申

- 学部での申請数が限られている民間助成金等については委員会の選考をもって申請者を決定した。

#### (7) オーバーヘッド等、研究推進に使用する予算の検討

- 2020年度間接経費（薬学部枠）およびオーバーヘッド予算（収入）を把握し学部内で募集・選考の結果、間接経費分として7件、オーバーヘッド分として9件を採択した。学部長裁量経費は利用しなかった。
- 2021年度間接経費（全塾枠）は、塾研究基盤充実費に産学連携機能強化のための人的環境整備費、実験動物飼育管理業務委託費、納品検収業務委託費および機器管理室技術スタッフ委託費の4件を申請し採択された。

#### (8) 研究連携推進本部等との連携

- 全塾的な動きを知るため研究連携推進本部運営委員会の審議内容を共有した。

### 3. 2020年度委員

長谷耕二教授（委員長）、大澤匡範教授、有田誠教授、金倫基教授、齋藤義正教授、多胡めぐみ教授、大江知之准教授、原梓准教授（8名）

（事務局：学術研究支援課）

### 4. 開催状況

第1回（2020.5.20～25 メール会議）、第2回（6.4～8 メール会議）、第3回（6.9）、第4回（7.8）、第5回（8.24～27 メール会議）、第6回（10.2）、第7回（10.27）、第8回（11.12）、第9回（11.26～30 メール会議）、第10回（12.24）、第11回（2021.1.27）、第12回（2.24～26 メール会議）

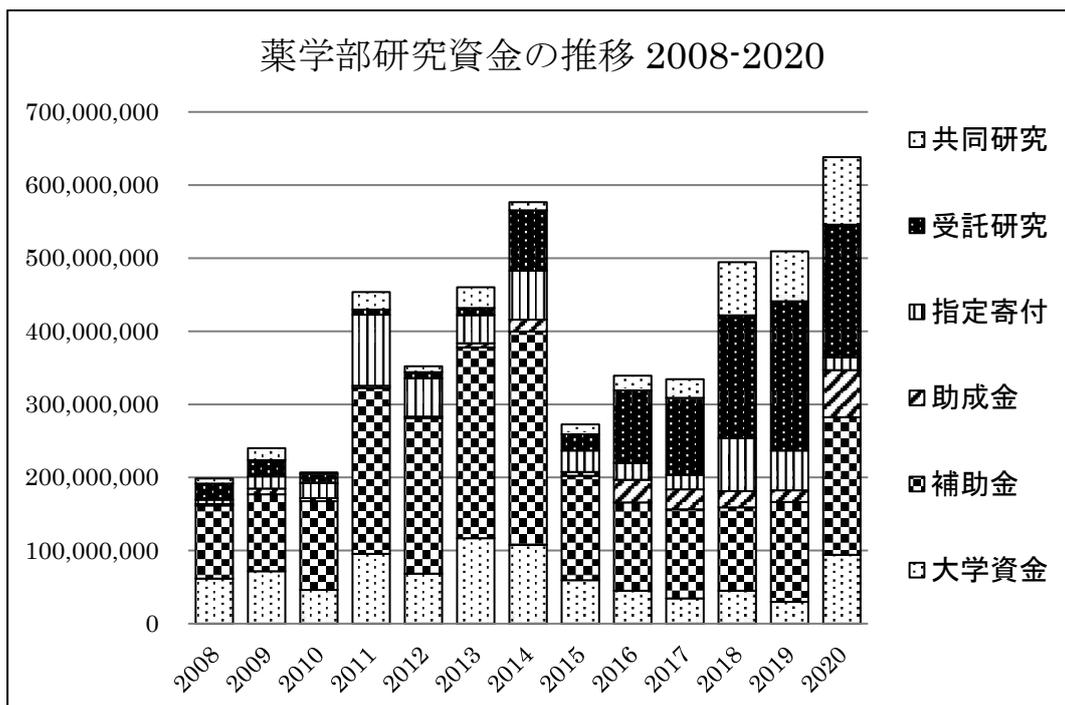
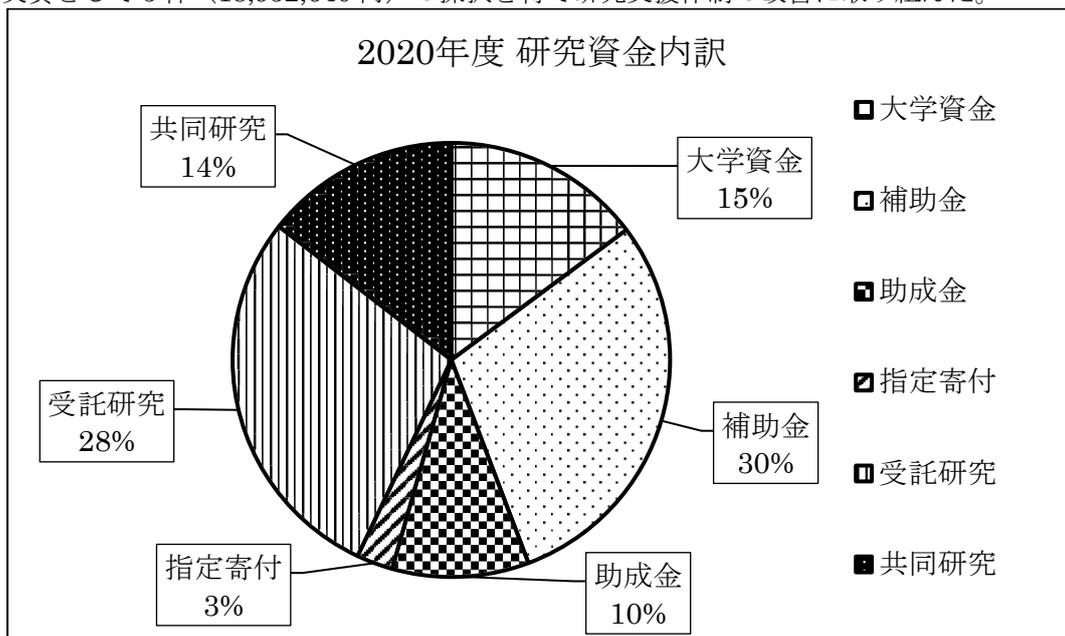
※メール会議以外はすべて Zoom での開催

### 5. 自己点検・評価

2020年度の塾内助成については、①慶應義塾学事振興資金の個人研究16件（7,200千円）、部門横断型共同研究3件（2,925千円）、研究科枠2件（2,600千円）、②福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金（福澤基金）の研究補助10件（13,000千円）、学術出版補助0件、国外留学補助0件、③潮田記念基金（潮田基金）（国外出張・渡航費補助）0件、④小泉信三記念慶應義塾学事振興基金（小泉基金）（国外からの招聘学者への謝金等補助）0件、⑤次世代研究プロジェクト推進プログラムのタイプA（旧：ミニCOE型）1件（12,200千円）、タイプB（旧：基礎学術研究型）0件、タイプC（新設：若手研究者育成型）0件、⑥国際学術論文掲載料補助22件（5,179千円）、⑦博士課程学生研究支援プログラムの全塾選抜枠2件（7,848千円）、研究科推薦枠8件（3,300千円）の助成を得た。

外部資金については、文部科学省科研費の新規申請 53 件中 21 件が採択されたので継続課題や分担研究と合わせて 60 件の科研費研究が実施されることとなった。その他資金区分別に見ると、補助金 62 件 (188,203 千円)、助成金 12 件 (64,442 千円)、指定寄付 14 件 (17,143 千円)、受託研究 22 件 (181,780 千円)、企業等との共同研究 36 件 (92,257 千円) と昨年度に比べ補助金、助成金、共同研究が大きく伸びている。(下図参照)

間接経費および一般管理費については、間接経費 (獲得者還元枠) として研究者に 15,038,297 円を還元するとともに、間接経費 (薬学部枠) および一般管理費 43,268,913 円を活用し液体窒素蒸発防止装置 3 台、LC-MS8050 用液体クロマトグラフ、マトリクス支援レーザー脱離イオン化・飛行時間型質量分析装置など計 16 点の共通機器等の購入などに充てた。また、間接経費の全塾枠に応募し、塾研究基盤充実費として 5 件 (18,952,640 円) の採択を得て研究支援体制の改善に取り組んだ。



## 6. 改善計画

2020年度は前年度に立てた活動計画に基づき諸施策を実施したが、委員会内規に定められている所掌事項のうち「研究環境改善」や「研究活性化のための施策の検討」については、継続して努力と工夫を要すると認識している。薬学部全体の活性化や塾内外でのレピュテーション向上に向けて委員会での議論を継続する。併せて、研究資金の多様化・増大を目指し、情報発信等外部とのコミュニケーション方策についても検討を重ねていく。また慶應義塾大学全体で、データマネジメントの重要性が認識され、適切なデータマネジメントに向けたプラットフォーム構築が進められている。本委員会においても、研究連携推進本部会議の動向に注視しながら、薬学部におけるデータデポジットやデータマネジメントプランの在り方について検討を進めていく。

研究推進委員会では過去3年間にわたり、産学連携研究の推進による共同研究費の増加を図っており、順調な伸びが認められている。そのため、間接経費やオーバーヘッドを利用して、大型共通機器の整備が可能となっている。今後も、各委員会と連携しながら計画的に大型機器の導入を図ることで、学部内の研究を活性化させる。さらに、科研費やAMED受託研究などの競争的資金の増額を目指して申請者向けの講習会などの活動を一層充実させていく。最新の研究情報を共有し学部全体の研究意識を高めるための研究セミナーは継続して実施する。

最後に、新型コロナウイルス感染症の影響で、研究室の入室制限や海外渡航の制限などが続いており、研究活動にやや支障を来している。一方で、医療系学部として新型コロナウイルス感染症の克服を目指したPhysisプロジェクトなどの取り組みもスタートしており、委員会としても情報共有しながらバックアップに努めていく。

以上

## 実験動物飼育施設運営委員会

委員長 齋藤義正教授

委員 金倫基教授、西村友宏准教授、森脇康博専任講師、中澤洋介専任講師、  
榎木裕紀助教、青柳良平助教

飼育員 千代浩隆

事務局 渡邊雄司(10月31日まで)、福元麻美(4月30日まで)、横山開己(5月1日から)

### 【活動概要】

#### ・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」、「感染実験室使用申請書」等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、感染実験室使用申請等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	48件	許可数	48件
感染実験室使用申請	7件	許可数	7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	9月1日～10月16日(オンデマンド配信)	120名
実験動物飼育施設利用者講習会	9月1日～10月16日(オンデマンド配信)	259名
1年生 実験法概論	9月29日ほか(オンデマンド配信)	220名
1年生 薬学基礎実習	10月6日ほか(オンデマンド配信)	220名
3年生 薬理学実習	8月21日ほか(オンデマンド配信)	209名

#### ・実験動物の使用及び保管状況

2020年4月1日から2021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	12443	4651
ラット	551	79
モルモット	5	0
ウサギ	0	0
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

感染実験飼育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 2020年8月11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2680号）

有効期限：2020年8月25日～2021年8月24日

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2021年1月7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125号）

有効期限：2021年2月23日～2022年2月22日

(2) 動物飼育施設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2021年2月15日～2月18日に実施した。

S P F区域及びコンベンショナル区域内、天井・壁・ラック上部の清掃、消毒実施。（感染実験飼育室区域は未実施）

昨年と同様、動物を飼育したままの状態での消毒方式で行った。

作業終了の翌日に、環境モニタリングとして、寒天培地を用いて落下菌試験及び付着菌試験を実施した。

コンベンショナル区域についても、動物を飼育したままの状態での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。

感染実験飼育室は除外とした。

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：2021年2月15日～2月18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 2021年2月18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		35±2℃、48 h	35±2℃、48 h /72 h	
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	
	3	N. D	N. D	
	4	N. D	N. D	
SPF 飼育室 2	5	N. D	N. D	
通路	6	N. D	N. D	
前室・倉庫	7	N. D	N. D	
オートクレーブ室	8	N. D	N. D	
	9	N. D	N. D	
更衣室	10	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 2021年2月18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		35±2℃、48 h	35±2℃、48 h /72 h	
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	1	N. D	
	5	N. D	N. D	
	6	N. D	N. D	
	7	1	N. D	
	8	N. D	N. D	
	9	5	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	
オートクレーブ室	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	
SPF 飼育室 2	29	N. D	N. D	
	30	N. D	N. D	
	31	N. D	N. D	
	32	N. D	N. D	
	33	N. D	N. D	
通路	34	N. D	N. D	
	35	N. D	N. D	
	36	N. D	N. D	
	37	N. D	N. D	
更衣室	38	N. D	N. D	
	39	N. D	N. D	
	40	N. D	N. D	
	41	N. D	N. D	

## 結果

落下菌：一般細菌、真菌共に全ての検査カ所（10カ所）で未検出であった。

付着菌：一般細菌において、41検査点中3カ所（No.4安全キャビネット、No.7飼育ラック、No.9飼育室壁面）で1～5CFU/cm<sup>2</sup>検出されたが、真菌では全て未検出であった。

以上結果からクラス10000レベル（落下菌検査：3CFU以下、付着菌検査：5CFU/24～30cm<sup>2</sup>以下）の基準を満たしており、清掃消毒により動物飼育施設として十分機能可能な清浄度空間が作出されたと考える。

### (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。

SPF 室から 12 匹、SPF 室 2 から 2 匹ラック毎の合計 14 匹の検査を依頼。

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	0/14	0/14	0/14	0/14
	<i>Corynebacterium kutscheri</i>	C	0/14	0/14	0/14	0/14
	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	B	0/14	0/14	0/14	0/14
	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	D	0/14	0/14	0/14	0/14
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	D	0/14	0/14	0/14	0/14
	<i>Salmonella spp.</i>	A	0/14	0/14	0/14	0/14
	<i>Staphylococcus aureus</i>	D	1/14	3/14	3/14	4/14
血清反応	<i>Clostridium piliforme</i>	C	0/14	0/14	0/14	0/14
	Ectromelia virus	B	0/14	0/14	0/14	0/14
	L CM virus	A	0/14	0/14	0/14	0/14
	Mouse hepatitis virus	B	0/14	0/14	0/14	0/14
	<i>Mycoplasma pulmonis</i>	B	0/14	0/14	0/14	0/14
	Sendai virus	B	0/14	0/14	0/14	0/14
鏡検	Ectoparasites	C/E	0/14	0/14	0/14	0/14
	Intestinal protozoa	C/E	0/14	0/14	0/14	3/14
	pimworm	C/E	0/14	0/14	0/14	0/14
	<i>Pneumocystis carinii</i>	(B)	0/14	0/14	0/14	0/14
PCR	<i>Helicobacter bilis</i>	C	0/14	0/14	0/14	0/14
	<i>Helicobacter hepaticus</i>	C	0/14	0/14	0/14	1/14
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

*Staphylococcus aureus* の検出は続いている状況である。系統維持を行っている為、継代されているものと考えられる。

駆虫後、検出されていなかったが 3 月分より Intestinal protozoa (Amoebas 2 件 Octomitus intestinalis 1 件) 検出、ラック間移動制限及び飼育頭数の削減依頼を行い、5 月より駆虫開始し順次駆虫対応実施したところは検出なしとなっている。感染原因が特定できていないので駆虫を行っても再検出の懸念は残る。一度ラックを空にするなど、現在の動物を無くせば良いのであるが、実験継続中であり行えない為、駆虫での対応となる。

*Helicobacter hepaticus* の検出があり、初めてで対応に時間を要したため 6 月時点では駆除未対応で 7 月から駆除中である。

## ・その他

### (1) 動物慰霊祭の実施

2021 年 3 月 3 日に動物慰霊祭を、常照院で開催した。(感染防止を考慮し代表者 2 名で実施)

## (2) コンベンショナル区域空調機新調設置

コンベンショナル区域のラット室高温多湿（26度以上約80%）や空調機からの漏水事故が発生することなどを鑑み、ダクトの回収、新規空調装置の設置を実施。

冬季に実施となったことで空調機停止時には低温低湿が発生はあったが、以前の様な急激な湿度上昇などは発生しなくなった。季節による外気の影響は受けている。

温湿度センサーが感染実験室からラット室へと変更になったが、ラット室出入りにセンサーがあるため、他の部屋との差異がある、今後カバーをするなどで、開閉時の影響を少なくすることを検討中。

## (3) 飼育区域内天井灯交換

蛍光灯の生産終了に伴い天井灯をLED灯に変更。（未定）

## 【自己点検・評価】

2020年度は、新型コロナウイルスの感染拡大により、実験動物飼育施設も様々な影響を受けた。特に4月、5月は教職員・学生の入室制限やマスク・消毒液などの消耗品の不足により、通常の運営を行うことが困難となり、施設の一時的な閉鎖も検討したが、何とか閉鎖せずに運営を維持することが出来た。その後は、徐々に通常の運営に戻りつつあるが、引き続き、感染予防を徹底していく必要がある。

また、上記の通り、感染モニタリング検査にてSPF飼育室の一部のラックにおいて *Staphylococcus aureus*、*Intestinal protozoa*、*Helicobacter hepaticus* の検出が認められ、駆除を行うことで対応している。以前から同様の問題があり、SPF利用ルールの見直しを行い、SPF飼育室への資料の持ち込みに関しては、必要最低限のものをクリアファイルなどに入れて消毒してから持ち込む、SPF飼育室に入室する前にシューズの裏も消毒するなどの対策を行っているが、引き続き徹底する必要がある。

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については、新型コロナウイルス感染拡大の影響により、オンデマンド配信により実施した。

## 【改善計画】

引き続き、新型コロナウイルスの感染予防と実験動物の飼育を両立できるように、委員会メンバー、飼育員、事務局で協力しながら運営を行っていく。

SPF飼育室の一部のラックにおいて *Staphylococcus aureus*、*Intestinal protozoa*、*Helicobacter hepaticus* の検出が認められたことは問題であり、今一度ルールの徹底を行う。SPF飼育室において、入室する際のルール（服装など）を守っていない学生や、大声でしゃべっている学生などがいた場合は、厳重に注意する。また、ルールを一部変更し、SPF飼育室への資料の持ち込みに関しては、必要最低限のものをクリアファイルなどに入れて消毒してから持ち込む、SPF飼育室に入室する前にシューズの裏も消毒するなどの対策を行っているが、十分に徹底され

ていない可能性があり、次回の講習会などでも、再度、SPF 飼育室利用のルールを徹底するように指導する。

実験動物飼育施設使用申請書が未提出になっていることがあり、各講座の提出状況をリスト化し、提出を徹底するようにする。



# 遺伝子組換え実験安全委員会・研究用微生物等実験安全委員会

## 活動概要

### 1. 委員

委員長	多胡 めぐみ	(薬学部教授)
委員	森脇 康博	(薬学部専任講師)
委員	成川 佑次	(薬学部専任講師)
委員	秋好 健志	(薬学部専任講師)
委員	市川 裕紀	(薬学部助教)
委員	野口 幸希	(薬学部助教)
委員	加藤 優	(薬学部助教)
事務局	門馬 陽子	(芝共立キャンパス総務課)

### 2. 委員会開催

#### 第1回

- ・日時 2020年6月25日(木) 10:00-12:00
- ・場所 1102会議室
- ・出席者 委員長 多胡教授  
委員 森脇専任講師、成川専任講師、市川助教、野口助教、加藤助教  
事務局 門馬陽子
- ・議事

新年度の遺伝子組換え実験安全講習会について

実験計画申請書類の審査について

3号館地下1階B108(共同実験室)の使用方法について

### 3. 自己点検・評価

芝共立キャンパスで実施される遺伝子組換え実験は、慶應義塾大学薬学部遺伝子組換え実験安全要綱に基づき実施される。この要綱は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」およびこれに関する政令・省令・告示などに基づき、慶應義塾大学薬学部における遺伝子組換え実験の安全かつ適切な実施を図ること遺伝子組換え体の環境中への放出を防止することを目的としている。同様に、本キャンパスで行われる微生物実験は、慶應義塾大学薬学部研究用微生物等実験安全要綱に基づいて実施される。この要綱は、「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」、および「大学等における研究用微生物安全管理マニュアル」およびこれに関連する法律、指針等に基づき、本学部における研究用微生物等を用いる場合の取扱いおよび管理に関する事項について定められている。

本学部で遺伝子組換え実験並びに微生物実験を行う前には、内規に沿って実験計画書類を用意して申請することが必要であり、本委員会によりその計画内容の適切性が審議される。本年度分として、6月の会議以降に提出され、持ち回り審査で対応したものも含め、遺伝子組換え実験については42件、微生物実験については13件の実験計画申請について審議し、軽微な修正を経て、全て承認された。ま

た、本学部で遺伝子組換え実験を行う全ての該当者は、本学部で実施される遺伝子組換え実験・バイオセーフティー安全講習会の受講が義務づけられている。本年度は、10月から11月にかけて、WEBセミナー形式で講習会を開き、教員・学生・大学院生の計87名が受講した。

今年度は、B108室の各安全キャビネットに専用のオートクレーブバスケットを購入し、利用者による廃棄物処理が徹底される環境を整えた。また、利用者の衛生面を考慮し、機器管理室が所有する共通の白衣を着用する制度から、各講座でP2実験用白衣を準備する制度に変更することにした。

#### 4. 改善計画

本学部では遺伝子組換え実験を行う全ての該当者が遺伝子組換え実験・バイオセーフティー安全講習会を受講しているが、B108室など共通の実験室の利用マナーに関しては一部適切とは言えない状況が散見される。学生が行う実験において、さらに丁寧に教育していくことが重要である。また、病原性微生物を含む臨床検体を扱う研究も増加傾向であるので、バイオセーフティーレベルの確認を忘れないよう注意喚起を続ける必要がある。

# 薬学部等利益相反マネジメント委員会

## 1. 委員

委員長 漆原 尚巳（薬学部教授）

副委員長 松元 一明（薬学部教授）

委員 堀 里子（薬学部教授）

委員 齋藤 義正（薬学部教授）

委員 河添 仁（薬学部専任講師）（2020年10月1日より）

委員 種村 菜奈枝（薬学部助教）（2020年7月31日まで）

委員 大泉 美紀（芝共立キャンパス学生課）

委員 福田 哲也（一般人）（2020年8月31日まで）

委員 倉田 雅子（一般人）（2020年9月1日より）

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 小澤 愛花（芝共立キャンパス学術研究支援課）（2020年10月31日まで）

事務局 常木 善之（芝共立キャンパス学術研究支援課）（2020年11月1日より）

## 2. 開催状況

2020年度は9回の委員会が開催され、慶應義塾大学薬学部等利益相反マネジメント自己申告書（様式1）については143件、慶應義塾大学薬学部等産官学連携活動に関する利益相反自己申告書（様式2）については26件の承認となった。

### 慶應義塾大学薬学部等利益相反マネジメント委員会申請件数

2020年4月	5月	7月	9月	10月	11月
様式1：3件	0件	0件	2件	136件	1件
様式2：0件	1件	19件	0件	1件	2件
2021年1月	2月	3月	合計		
1件	0件	0件	様式1：143件※		
0件	2件	1件	様式2：26件		

※9月退職の者1名と、休職中の者1名は未提出

## 3. 自己点検・評価

本委員会は、慶應義塾利益相反マネジメント・ポリシー、慶應義塾利益相反マネジメント内規、及び慶應義塾大学薬学部等利益相反マネジメント内規に従って、薬学部および薬学研究科における業務、教育、研究活動の利益相反の管理を行っている。

委員会の構成として、委員長を含めて9名から成る。委員には、女性が含まれ、外部委員として一般人、弁護士、他大学教授が含まれており、大学内の利益相反マネジメントを行う組織としてほぼ問題ないと考えられる。

毎年1回9月に全教員・職員に「慶應義塾大学薬学部等利益相反マネジメント自己申告書」（様式

1) を提出してもらい、大学薬学部の業務、教育、研究活動に支障なきよう、委員会にて全委員の下で利益相反について審査をしている。本年度の提出率は9月退職の教員1名と、休職中の職員1名を除くと100%であった。新任の教員については、9月提出日程まで待たずに着任時に「慶應義塾大学薬学部等利益相反マネジメント自己申告書」(様式1)を提出することとして、利益相反の確認が速やかに行われるよう注意している。また、毎月1回の委員会を開催し、全委員出席の前提のもとで議事を進めている。

研究活動を開始する際には、その研究に関連する利益相反がないことを確認するために、「慶應義塾大学薬学部等産官学連携活動に関する利益相反自己申告書」(様式2)を提出してもらっている。提出された自己申告書に基づき委員会にて問題がないことを確認している。上記2の表は、申告書が提出され、委員会にて審議した件数である。

また、慶應義塾大学研究倫理委員会および利益相反マネジメント統括委員会と連携して、塾全体の方針に従って活動している。当然ながら委員は個人情報を見ているため、厳重な守秘義務が課せられている。

利益相反マネジメント委員会としては、概ね大学内の利益相反マネジメントの使命を全うしているものと考えられる。

2018年度までの問題点として、「慶應義塾大学薬学部等利益相反マネジメント自己申告書」(様式1)の提出率が100%とならないことを挙げていたが2019年度に引き続き、提出率100%を達成することができた。現状の問題点としては、全委員が出席できないことがあること、が挙げられる。

#### 4. 改善計画

以下の項目について改善が望まれ、弛まなく改善を進める努力をする。

- (1) 引き続き「慶應義塾大学薬学部等利益相反マネジメント自己申告書」(様式1)の提出を100%維持するための規約の周知及び研修の機会を設け、提出がない場合に上長からの通知などの対策を考慮する。
- (2) 効率良い委員会運営を目指す。

# 人を対象とする研究倫理委員会 ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会

## 1. 委員

委員長	漆原 尚巳	(薬学部教授)
委員	堀 里子	(薬学部教授)
委員	松元 一明	(薬学部教授)
委員	齋藤 義正	(薬学部教授)
委員	河添 仁	(薬学部専任講師) (10月から)
委員	種村 菜奈枝	(薬学部助教) (10月まで)
委員	大泉 美紀	(芝共立キャンパス学生課)
委員	福田 哲也	(一般の人) (7月まで)
委員	倉田 雅子	(一般の人) (9月から)
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

人を対象とする研究倫理委員会

2020年度は COVID-19 感染症の拡大にともない学内施設を閉鎖したため、4月および5月の委員会は開催中止となったが、この間 11 件の申請書について迅速審査を行い、6月以降は委員会を開催し 86 件の申請書について審査を行った。

6月以降、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）による迅速審査で対応した。

2020年4/5月	6月	7月	9月	10月	11月
11 (11) 件	18 (3) 件	10 (1) 件	8 (1) 件	4 件	6 件
12月	2021年1月	2月	3月		計
6 件	7 (2) 件	15 件	12 件		97 件

( ) は迅速審査件数

ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会

2020年度は6月以降5回の委員会を開催し、4月および5月を含め9件の申請書について審査を行った。

2020年4/5月	6月	7月	2021年1月	2月	3月
1 (1) 件	2 件	2 件	1 件	1 件	2 件

( ) は迅速審査件数

## 3. 自己点検・評価

本委員会は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成27年3月31日改訂および個人

情報保護法等の改正に伴う見直し[平成29年9月22日] およびガイドンス、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成26年11月25日改正および一部改正)、慶應義塾大学倫理委員会規定、慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会規則(平成29年5月1日改正)、慶應義塾大学薬学部人を対象とする研究倫理委員会細則(平成27年10月1日改訂)に従い、薬学部内で行われるすべての研究活動、教育活動に伴う倫理的行動の管理を行っている。

委員会の構成として、委員長を含めて10名から成る。委員には、複数の女性が含まれ、外部委員として一般人、弁護士、他大学教授が含まれており、大学内の研究倫理審査を行う組織としてほぼ問題ないと考えられる。国の方針である倫理委員会の質向上に応えるべく構成員を指名し要件は満たされていると考える。

毎月1回定期的な委員会を開催し、審議を行なっている。研究者は、研究倫理申請書および研究計画書を委員会に提出し、委員会はその内容につき審議し、承認、不承認、再審査、条件付承認、未了の判定を研究者に回答している。また、研究の実施内容に直接影響がない変更や、侵襲、介入を行わない研究で個人を対象としない研究などは迅速審査の対象としている。2019年度は、人を対象とする医学系研究およびヒトゲノム・遺伝子研究の申請数は計132件であった(上記2の表)。

また、慶應義塾研究倫理委員会と連携して、義塾全体の方針に従って活動している。当然ながら委員は個人情報を開覧しているため、厳重な守秘義務が課せられている。

倫理委員会としては、概ね大学内の使命を全うしているものと考えられる。

#### 4. 改善計画

以下の項目について改善が望まれ、弛まなく改善を進める努力をする。

- (1) 倫理委員会としての質を向上させる。
- (2) 一般人女性の出席が望まれるため、適切な人選を進めるよう努力する。
- (3) 審査手順の見直しなどを通じ、現況に則した効率良い委員会運営を目指す。

# 放射線安全委員会

## 1. 2020 (R2) 年度委員

- 委員長 西村 友宏 (薬学部准教授)
- 委員 奥田 隆志 (薬学部准教授)
- 委員 森田 裕子 (薬学部専任講師・放射線取扱主任者)
- 委員 田口 和明 (薬学部専任講師)
- 委員 永沼 達郎 (薬学部助教)
- 委員 今岡 鮎子 (薬学部助教)

## 2. 委員会開催

### 第1回委員会 (2020.6.23-25 メール会議)

#### [主な協議事項]

- (1) 2019 年度会計報告
- (2) 改訂予防規程に基づく 2020 年度の組織表と連絡体制
- (3) 施設内の感染防止対策について

#### [報告承認事項]

- (1) 2020 年度使用計画書と従事者登録申請
- (2) 施設の補修実施状況
- (3) 管理システムのモニタ PC の不調
- (4) 除染作業の実施 (5/15)

### 第2回委員会 (2020.9.25 オンライン会議)

#### [協議事項]

- (1) 保管中の密封線源及び国際規制物資について
- (2) 機器備品類の廃棄計画
- (3) 次年度予算申請について

#### [報告承認事項]

- (1) 業務従事者の登録
- (2) 施設点検 (8/24,25) の結果

## 3. 自己点検・評価

薬学部放射線安全委員会は、法令に基づき薬学部における放射性同位元素 (RI) の使用等を規制し放射線障害の発生を防止するための必要な事項について企画審議を行っている。原子力規制委員会に届け出る「放射線障害予防規程」にも安全管理組織として、記載する義務があり、利用者の安全を確保し、RI の有効な利用を支えている。

委員会の構成員は、使用研究室の「放射線業務従事者」(RI・放射線の取扱い等で管理区域に立ち入る者、以下「従事者」) であるため、利用者との連絡も良好である。また、法的業務に対しては放射線取扱主任者のみに関わるが多いが、全ての知識と経験を共有する場にもなっている。例年、委員全

員が、排気設備（屋上）や排水設備（B2F）を含む全ての管理区域を実際に確認しているが、今年度は、実施できなかった。さらに前年度に実施された予防規程の改訂に伴い、施設の管理と維持に深く事務局が関与する体制が構築され、施設の改善計画が迅速に進むようになってきている。

以下に、本年度の活動について記載する。

(1) 本年度の定期的な活動項目概要

- ・「使用計画書」の承認（26件）
- ・継続・新規「従事者」の承認（69名）
- ・教育訓練（41名）、再教育（67名）の実施
- ・従事者の個人被ばく線量測定と報告（全員検出限界以下）
- ・「RI管理状況報告書」「国際規制物資管理報告書」の原子力規制委員会への提出
- ・RIの受入、保管、廃棄（LSC用線源含む）の実施

本年度のRI受入等と減衰や使用を含む払出等の結果、さらに年度末における非密封RIの保管状況（2020年度期末在庫）について示す。

種類	I-125	Cs-137	C-14	P-32	H-3	Co-60
受入等 数量	148.00 MBq	370.00 kBq	0 MBq	83.25 MBq	111.0 MBq	0.00 kBq
払出等 数量	96.80 MBq	290.85 kBq	190.79 MBq	82.61 MBq	89.51 MBq	11.56 kBq
期末 在庫	109.45 MBq	470.26 kBq	76.71 MBq	640.03 kBq	741.16 MBq	82.31 kBq

RI廃棄物の引渡し量と、2020年度末における保管廃棄の状況について示す（固体廃棄物は50L容器換算、液体廃棄物は25L容器換算）。

種類	可燃物	難燃物	不燃物	無機液体	有機液体
引渡し	5本	15本	2本	1本	0本
保管廃棄	2本	5本	1本	1本	1本

・その他

「有機廃液燃焼装置」使用説明会、「施設内一斉片付け」の企画実施、床除染3回、共通機器類の保守点検、「施設点検」2回を実施した。

(2) 定期的項目以外に実施された項目

- ・感染防止対策として消毒用アルコールの設置（6月）
- ・「有機廃液燃焼装置」説明動画の作成（7月）
- ・機器備品類の保有希望調査と処分計画（9月）
- ・規制対象外密封線源（旧法、3.7MBq以下）の処分計画（9月）
- ・前年度改善計画に基づく「RI排水設備-デジタル水位計及びポテンションメータ交換業務」執行（10月）

- ・前年度改善計画に基づく「RI 実験施設・壁・天井補修」執行（2月）

#### 4. 改善計画

近年の原子力規制委員会は、全国の RI 施設に対し、施設の維持や老朽化対策の必要性について、強く注意喚起を行っている。そのため、施設点検の結果に基づく不具合箇所については、今後も対応の協議を続けていく。また、主任者の交代が予定されるため、不要な線源の処分、管理業務の引継ぎや見直し等、可能な範囲で準備をすすめておく。さらに前年度に引き続き、共通機器の更新についても対応していく必要がある。特に、2000年に設置された RI 取扱管理システム・入退室管理システムについて、RI 取扱管理システム（中央監視装置制御部、操作用 PC、利用者入力装置、ソフトウェア）は、トラブルが続いたため 2010年に更新されたが、今年度には入退室管理システムにも不調が続いた。磁気カード発行が不能となったり、利用者に手書きで記帳を依頼する期間も生じたりし、現在は入手不可の部品を借用して、作動させている状態である。老朽化が進んだこれら管理システムは、交換すべき時期にきていると判断される。



# 大学院カリキュラム委員会

## 1. 2020 年度委員

漆原尚巳教授（専攻長）、有田誠教授（専攻長）、須貝威教授、大谷壽一教授、中村智徳教授、長谷耕二教授、登美斉俊教授（7名）（事務局：事務長、学生課）

## 2. 開催状況

第1回（2020.10.14）

第2回（2020.12.10）

第3回（2021.3.5）

## 3. メール会議

第1回（2020.4.6）

第2回（2020.6.9）

第3回（2020.7.9）

第4回（2020.11.6）

第5回（2021.1.8）

第6回（2021.2.17）

第7回（2021.3.10）

第8回（2021.3.23）

第9回（2021.3.31）

## 4. 議題・議事録

2020 年度研究科委員会ファイルに「大学院カリキュラム委員会報告」として保存されている。

## 5. 自己点検・評価

本年度は、以下に示す項目について検討、議論を行い、大学院教育や学位審査の質向上を心がけた。

- ① 2021 年度から薬科学専攻において修士博士一貫コースを設置することとした。優れた成績を残した学生について前期博士課程の在学期間を 1 年短縮し、後期博士課程に進学可能とする制度である。また、本制度の創設に伴い、薬科学科 4 年生が、大学院科目の一部を先取り履修可能とする学則改正を行い、本年度より施行となった。
- ② 健康マネジメント研究科との公衆衛生学修士-薬科学博士（MPH-PhD）連携プログラムを設置することとした。本プログラムは、薬学部薬学科を新規卒業し薬剤師免許を取得した学生を対象とする。本年度は 2021 年度入学生を募集した。
- ③ 医学・薬学合同サマースクールを 7 月 10 日にオンラインで開催した。3 名の講師による特別講演に加え、双方の参加学生による研究室紹介が行われた。コロナ禍で現地交流会を開くことはできなかったものの、オンラインで相互交流と活発な討論が行われた。
- ④ 慶應義塾大学先端生命研究所との第 2 回合同リトリート「統合システム適塾」を 9 月 30 日に実施した。今回は鶴岡と東京会場をつなぐ遠隔開催となり、また会場参加者以外も当日は Zoom で

の遠隔視聴（ライブ配信）を可能とした。今回のテーマ「Borderless Science」には、サイエンスという世界共通言語を通じた垣根のないコミュニケーションやアカデミックな議論に参加してほしい、というメッセージが込められており、パネルディスカッションや特別講演・学生間討論など、distanceを感じさせない盛り上がりが見られた。

- ⑤ 大学院生増加に対応するため、研究交流オフィス A の座席配分方法とフリーアドレス席の見直しを行い、COVID-19 対策を行いつつ有効活用するための共同利用方法の説明を行った。
- ⑥ 文部科学省「データ関連人材育成プログラム」事業の支援の下、医療・創薬分野におけるデータサイエンティストの養成を目指し、薬学専攻博士課程および薬科学専攻後期博士課程に「データサイエンス特論」を開講した。
- ⑦ 文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン』により、薬学専攻博士課程に「薬学がん研究者養成コース」を設置し、コース学生必修科目として「がん専修特論 I および II」、コース学生選択科目として「がん臨床特別研修」を開講した。

その他、薬学専攻博士課程に所属する 7 名の間審査報告に対し、これらを承認することとした。連携研究機関における共同研究活動の承認も行った。

## 6. 改善計画

医学研究科との合同で実施している学生自主企画サマースクールでは、今年度はコロナ禍の影響でオンラインによる特別講演と双方の学生による研究室紹介が行われた。来年度は現地開催による交流の場を設けることで、さらに参加者の充実度を高めるよう改善を行いたい。また昨年度より発足した先端生命研究所との合同リトリート「統合システム適塾」では、今回は鶴岡と東京会場をつなぐ遠隔開催となり、また会場参加者以外も当日は Zoom での遠隔視聴（ライブ配信）を可能とした。双方の参加者からの評判は良かったが、来年度以降は是非 on-site での開催に期待したい。今後も高度な専門性や博識を有する人材育成を進めるため、一定の柔軟性と選択性を高めたカリキュラムの構築と改善を引き続き進め、博士課程または後期博士課程進学への意識を高める取り組みを行っていく。

以上

# 創薬研究センター運営委員会

## 1. 目的

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

## 2. 所掌事項

センターは、前述の目的を達成するため薬学部および大学院薬学研究科の有する機能を結集し、国内外の研究機関、政府機関、企業、関連団体等との研究協力、共同研究プロジェクトの推進を通じた創薬研究コンソーシアムの構築を目指し、次の事業を行う。

- (1) 研究プロジェクトの設置
- (2) 知的財産権の取得、ならびに、技術移転の促進
- (3) 塾生の研究活動支援
- (4) その他、センターの目的達成のために必要な事業

## 3. 2020年度委員

三澤日出巳教授（委員長）、金澤秀子教授、木内文之教授、大谷壽一教授、長谷耕二教授、大澤匡範教授、有田誠教授、金倫基教授

（事務局：学術研究支援課）

## 4. 開催状況

### 第1回（2020.9.8～11 メール会議）

#### 議題1. 創薬研究センター中間報告

現在推進されている3つのプロジェクトの活動状況とテクニカルセミナーの開催状況について報告された。

#### 議題2. 慶應薬学部 Physis プロジェクトの進捗報告

2020年7月に発足した慶應薬学部 Physis プロジェクトの活動進捗が報告された。

#### 議題3. 2019年度決算

2019年度決算が承認され、運営委員会を經由し教授会に上程することとした。

### 第2回（2020.10.26～30 メール会議）

#### 議題1. 「プレシジョン・メディシン分子診断プロジェクト」(PreMo) の代表者変更

金澤秀子教授の定年退職に対応し、スポンサーと協議の上、研究代表者を金澤秀子教授から長瀬健一准教授に変更する旨が承認され、運営委員会を經由し教授会に上程することとした。

議題2. 「プレジジョン・メディシン分子診断プロジェクト」(PreMo) ならびに殿町キャンパスで実施している「ゲノム構造多型データ解析技術に関する研究」を統合し発展改組した『精密医療のためのゲノム解析・薬物動態・データサイエンス研究プロジェクト』の設置について

創薬研究センター設置プロジェクトの「プレジジョン・メディシン分子診断プロジェクト」(PreMo) を、殿町で実施している「ゲノム構造多型データ解析技術に関する研究プロジェクト」と統合して、発展的に改組し、『精密医療のためのゲノム解析・薬物動態・データサイエンス研究プロジェクト』に変更し、研究代表者は長瀬健一准教授とする旨が承認され、運営委員会を經由し教授会に上程することとした。

### 第3回 (2020.12.2~7 メール会議)

議題1. 創薬研究センター内研究プロジェクト設置申請の審査について

金倫基教授より提出のあった設置申請書について承認し、運営委員会を經由し教授会に上程することとした(プロジェクト名: マイクロバイオーム創薬プロジェクト)。

### 第4回 (2021.1.14~21 メール会議)

議題1. プレジジョン・メディシン分子診断プロジェクト(PreMo) の継続・代表者交代について

2020年度第2回創薬研究センター運営委員会で承認された代表変更について、その後の状況変化により研究代表者を花岡健二郎教授(2021年4月1日就任予定)に再変更する旨が承認され、運営委員会を經由し教授会に上程することとした。

## 5. 自己点検・評価

慶應義塾2020年度事業計画に「薬学部『創薬研究センター』の産学連携拡大のための研究基盤整備(継続)」を掲げていることを受け、研究の進捗状況を適宜教授会や教授総会に報告し、学部内の理解を得ることに注力した。また、2020年7月には慶應薬学部 Physis プロジェクト-COVID-19 克服プロジェクトを立ち上げた。

## 6. 改善計画

2020年度も引き続き3つのプロジェクトが展開した。「プロジェクト連絡会」等の仕組みを有効に活用しセンター内の情報共有に努め、薬学部全体に好影響を与えたい。同時に、塾内外に対しても大きな存在感を示し、慶應薬学のレピュテーション向上に貢献できるよう努めていく。

以上

## 環境・安全委員会

### 1. 2020 (R2) 年度委員

委員長 東林 修平 (薬学部准教授・甲種危険物取扱者・危険物保安監督者・特別管理産業廃棄物管理責任者・港区廃棄物管理責任者)

委員 成川 佑次 (薬学部専任講師)

委員 高橋 大輔 (薬学部助教)

委員 権田 良子 (薬学部助教・甲種危険物取扱者・水質管理責任者)

### 2. 活動概要

- ・実験排水の水質検査 (毎月1回、全12回)
- ・化学物質排出移動量届出制度 (Pollutant Release and Transfer Register= PRTR) による該当化合物排出・移動量調査及び東京都適正管理化学物質使用量調査 (令和元年度分) の集計 (2020.6.6)
- ・事業用大規模建築物における再利用計画書の提出 (港区) (2020.07.17)
- ・適正管理化学物質の使用量等報告の提出 (港区) (2020.07.03)
- ・芝危険物安全協会令和2年度事業説明会 (2020.11.10)
- ・芝危険物安全だより第16号、会社事業所訪問記寄稿 (2020.12)
- ・有機溶剤に関する安全講習会 (オンライン配信 2021.1.18~2.19)
- ・高圧ガス保安講習会 (オンライン配信 2021.1.18~2.19) ・実地研修会の開催 (2021.2.3)

### 3. 自己点検・評価

2020年度はコロナ禍の中で新年度が始まり、キャンパスの閉鎖、対面での講義、実習、講習会の制限などの影響を受けた中での活動となった。化学物質排出移動量届出制度 (Pollutant Release and Transfer Register= PRTR) による該当化合物の排出量および移動量の報告、及び東京都適正管理化学物質の使用量等の報告のため、2019年度に使用した該当化合物 (アセトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジクロロメタン、トルエン、ノルマルヘキサン、メタノール) 及びアセトニトリルの使用量、排出量、移動量を各講座から集計した。例年は5月に行っていたが、コロナ禍でのさまざまな対応に追われたためにやや調査が遅れ、6月の集計となった。第1種指定化合物 (クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、ノルマルヘキサン) のうち、使用量が1トンを超えた化合物は無かったため、PRTRに基づく届出は行わなかった。11月には芝危険物安全協会の事業説明会に東林が出席した。芝危険物安全協会の発行する「芝危険物安全だより」の「会社事業所訪問記」への寄稿を依頼され、管財課の協力を得て原稿を作成し、12月発行の第16号に、慶應義塾大学薬学部を紹介する記事を寄稿した。高圧ガス保安講習会と有機溶剤に関する安全講習会は、コロナ予防の観点から、事前に収録した講習ビデオを1ヶ月間オンデマンドでオンライン配信し、対象者が受講する方式とした。高圧ガス保安講習会の講師は寿産業株式会社の坂東弘之氏にお願いし、有機溶剤に関する安全講習会の講師は東林が務めた。高圧ガス保安実地研修会は、ガスボンベの圧力調整器の取り扱いを含むため、配信での実施は困難であったことから、感染防止対策を施し少人数にて対面で行った。講師は寿産業株式会社の我妻亮介氏、白土祥平氏に務めて頂いた。例年とは異なる方式での開催となったが、例年通りの内

容の講習、研修を行えた。毎月行った実験排水の水質検査では違反は認められなかった。水質検査の結果は毎月、学部内に周知し、やや高い濃度が検出された際には注意喚起を行った。コロナ禍でさまざまな制限がある中での活動であったが、管財課と協力し、例年通りの内容の活動が行えた。

#### 4. 改善計画

2021年度も引き続き、コロナによる種々の制限を受けた中での活動となることが予想される。2020年度の活動で蓄積したノウハウを基に活動を行っていく計画である。高圧ガスボンベの取り扱い、有機溶剤の貯蔵・使用・廃棄に関する知識、技術の教育、啓発は、高圧ガス保安講習会・実地研修会、有機溶剤に関する講習会を通じて行う。実験排水に関しては、水質検査の結果を周知し、啓発を行っていく。また、芝危険物安全協会の会合を通して、地域の環境・安全ネットワークとの交流を図る。

以上

# 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	339
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	339
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	339
3. 卒業判定	340
4. 大学院における学位授与状況	340
5. 就職・大学院進学状況	340
6. 学部の進路状況	341
7. 大学院の進路状況	342
8. 早期体験学習 見学学生数	343
9. 国家試験合格率	343
10. 公開講座等開催件数	343
11. 国別国際交流協定締結先機関	344
12. 国際学術研究交流状況	344
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	345
2. 学部の入学試験結果	345
3. 学部・学科の学生定員及び在籍学生数	346
4. 学部の社会人学生・留学生・帰国学生数	346
5. 学部の転学科の状況	346
6. 学部・学科の退学者数	346
7. 大学院の入学試験結果	347
8. 大学院の学生定員及び在籍学生数	347
IV. 教育研究のための人的体制	
1. 教員組織	348
2. 専任教員年齢構成	348
3. 専任教員の担当授業時間	349

V. 研究活動と研究体制の整備	
1. 学術賞の受賞状況	349
2. 産学官連携による研究活動状況	349
3. 専任教員の研究旅費	349
4. 教員研究費内訳	350
5. 科学研究費の採択状況	350
6. 学外からの研究費の総額と一人当たりの額	351
7. 教員研究室	351
VI. 施設・設備等	
1. 講義室、実習室等の面積・規模	351
2. 規模別講義室・演習室使用状況	351
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	352
2. 学生閲覧室等	352
VIII. 学生生活への配慮	
1. 奨学金給付・貸与状況	353
2. その他	355

## I. 教育研究組織

### 1. 設置学部・学科・大学院研究科

2020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	※

※ 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

2020年度

(表2)

学部・学科			必修科目	選択科目 自由科目	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)	48	38	86
			兼任担当科目数 (B)	0	1	1
			専兼比率 % (A / (A + B) * 100)	100.0	97.4	98.9
		教養教育	専任担当科目数 (A)	6	0	6
			兼任担当科目数 (B)	6	8	14
			専兼比率 % (A / (A + B) * 100)	50.0	0.0	30.0
	(秋学期) 薬学科 薬科学科	専門教育	専任担当科目数 (A)	58	15	73
			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	2	6
			兼任担当科目数 (B)	4	7	11
			専兼比率 % (A / (A + B) * 100)	50.0	22.2	35.3

### 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

2020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27(2015)年度			平成28(2016)年度			平成29(2017)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	159	158	99.4	161	159	98.8	152	146	96.1
	薬科学科	66	63	95.5	51	50	98	60	60	100.0
計		225	221	98.2	212	209	98.6	212	206	97.2

学部・学科		平成30(2018)年度			令和1(2019)年度			令和2(2020)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	158	155	98.1	163	158	96.9	148	140	94.6
	薬科学科	56	55	98.2	64	61	95.3	63	62	98.4
計		214	210	98.1	227	219	96.5	211	202	95.7

### 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28 (2016)年度	平成29 (2017)年度	平成30 (2018)年度	2019年度	2020年度
薬学研究科	薬学専攻 (旧課程)	修士	-	-	-	-	-
		博士(課程)	-	-	-	-	-
		博士(論文)	-	-	-	-	-
	医療薬学専攻 (旧課程)	修士	-	-	-	-	-
		博士(課程)	1	-	-	-	-
		博士(論文)	-	-	-	-	-
	薬学専攻 (新課程)	博士(課程)	4	8	6	5	7
		博士(論文)	-	-	-	3	1
	薬科学専攻 (新課程)	修士	44	44	32	49	42
		博士(課程)	7	5	6	3	4
博士(論文)		-	-	-	1	1	

### 5. 就職・大学院進学状況

(表6)

学部	進路	2016年度		2017年度		2018年度		2019年度		2020年度		
		薬学科	薬科学科									
薬学部	就職	民間企業	132	4	130	8	128	3	134	5	116	5
		官公庁	10	1	5	1	5	0	7	0	7	0
		独立行政法人	1	0	1	0	2	0	3	0	0	0
		教員	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	進学	自大学院	5	35	5	47	13	43	8	48	8	44
		他大学院	1	4	2	3	0	6	2	8	3	6
		自大学	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		他大学	0	0	1	1	1	0	0	0	1	2
	その他		10	6	2	0	6	3	4	0	5	4
	合計		159	50	146	60	155	55	158	61	140	62

## 6. 学部の進路状況

2020年度（薬学科）

（表7）

	計
総数	140
就職者数	123
製薬系企業	39
開発業務受託機関	13
医療機器等	1
化学・食・化粧品系	11
病院（レジデント、研修生含む）	9
薬局（調剤・ドラッグストア）	21
薬局（保険・調剤薬局）	13
国家公務員	2
官庁所管独立行政法人	0
公務員	5
大学等研究機関（教員・研究者等）	0
他業種（総合職など）	9
未定	5
進学者数	12

2020年度（薬科学科）

	計
総数	62
就職者数	5
製薬系企業	1
開発業務受託機関	0
医療機器等	0
化学・食・化粧品系	1
国家公務員	0
官庁所管独立行政法人	0
公務員	0
他業種（総合職など）	3
未定	4
進学者数	53

## 7. 大学院の進路状況

修士課程／2020年度（薬科学専攻） (表8)

	計
総数	42
就職者数	36
製薬系企業	18
開発業務受託機関	2
医療機器等	0
化学・食・化粧品系	7
国家公務員	0
官庁所管独立行政法人	0
公務員	0
大学等研究機関（教員・研究者等）	0
他業種（総合職など）	9
進学者数	5
未定	1

後期博士課程／2020年度（薬科学専攻）

	計
総数	4
就職者数	4
製薬系企業	0
開発業務受託機関	0
化学・食・化粧品系	0
国家公務員	0
官庁所管独立行政法人	0
公務員	0
大学等研究機関（教員・研究者等）	4
在学期間延長	0

博士課程／2020年度（薬学専攻）

	計
総数	8
就職者数	8
製薬系企業	4
開発業務受託機関	0
化学・食・化粧品系	0
病院（レジデント、研修生含む）	2
官庁所管独立行政法人	0
大学等研究機関（教員・研究者等）	2
他業種（総合職など）	0
在学期間延長	0

## 8. 早期体験学習 見学学生数

2020 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	0	0	0	0	0	0
薬局見学	0	0	0	0	0	0
企業見学	0	0	0	0	0	0

※2020 年度はコロナウイルス感染拡大防止の観点から、各施設での見学を中止した。

## 9. 国家試験合格率

2020 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 106 回薬剤師国家試験	現役	140	124	88.6
		既卒	16	6	37.5
		合計	156	130	83.3

## 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
2020 年度	0	0	0	1	0
2019 年度	0	5	6	1	1
2018 年度	0	5	6	1	1
2017 年度	0	5	6	1	1
2016 年度	0	5	6	1	1

年 度	公開講座 G	公開講座 (その他)	共催講座	薬剤師継続 学習通信講座
2020 年度	1	0	3	0
2019 年度	2	0	8	0
2018 年度	2	0	5	0
2017 年度	1	1	8	3
2016 年度	2	0	9	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
2020 年度	5	0	0	1	0	0	5
2019 年度	5	0	0	1	0	0	5
平成 30(2018) 年度	5	0	0	1	0	0	5
平成 29(2017) 年度	4	0	0	1	0	0	5
平成 28(2016) 年度	4	0	0	1	0	0	5

[2020 年度未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]
- The University of Utah[ユタ大学]

タイ

- Khon Kaen University [コンケン大学]

## 12. 国際学術研究交流状況

(表 13)

学部・ 研究科等		派 遣										受 入									
		平成 28 (2016) 年度		平成 29 (2017) 年度		平成 30 (2018) 年度		2019 年度		2020 年度		平成 28 (2016) 年度		平成 29 (2017) 年度		平成 30 (2018) 年度		2019 年度		2020 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	10		10		8		6		0		10		12		11		11		0	
	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 29	平成 29	計	平成 30	平成 30	計	平成 31	平成 31	計	令和元	令和元	計	令和 2	令和 2	計	
		年度	年度		年度	年度		年度	年度		年度	年度		年度	年度		
		(薬学科)	(薬科学科)		(薬学科)	(薬科学科)		(薬学科)	(薬科学科)		(薬学科)	(薬科学科)		(薬学科)	(薬科学科)		
薬学部	一般入試	志願者	1,854	741	2,595	1,777	663	2,595	1,597	628	2,225	1,342	759	2,101	1,203	737	1,904
		合格者	314	199	513	306	201	513	295	187	482	263	204	467	270	203	473
		入学者	123	64	187	108	58	187	103	59	162	101	64	165	104	60	164
		募集定員	100	50	150	100	50	150	100	50	150	100	50	150	100	50	150
	附属校推薦	志願者	12	1	13	21	0	21	16	2	18	20	0	20	11	3	14
		合格者	12	1	13	21	0	21	16	2	18	20	0	20	11	3	14
		入学者	12	1	13	21	0	21	16	2	18	20	0	20	11	3	14
		募集定員	20	10	30	20	10	30	20	10	30	20	10	30	20	10	30
	指定校推薦入試 (薬学科のみ)	志願者	21	-	21	28	-	21	32	-	32	34	-	34	36	-	36
		合格者	21	-	21	28	-	21	32	-	32	34	-	34	36	-	36
		入学者	21	-	21	28	-	21	32	-	32	34	-	34	36	-	36
		募集定員	30	-	30	30	-	30	30	-	30	30	-	30	30	-	30
	その他	志願者	13	6	19	8	5	19	8	9	17	8	6	14	5	4	9
		合格者	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1
		入学者	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		募集定員	若干	若干	若干												
合計	志願者	1,900	748	2,648	1,834	668	2,502	1,653	639	2,292	1,404	765	2,169	1,255	744	1,999	
	合格者	348	200	548	355	201	556	343	190	533	317	204	521	318	206	524	
	入学者	157	65	222	157	58	222	151	61	212	155	64	219	151	63	214	
	募集定員	150	60	210	150	60	210	150	60	210	150	60	210	150	60	210	

注：繰上合格者は含めない。

#### 2. 学部の入学試験結果

令和 2 (2020) 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	1,203	36	11	0	5	1,255
合格者	270	36	11	0	1	318
入学者	104	36	11	0	0	151
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	737	-	3	2	2	744
合格者	203	-	3	0	0	206
入学者	60	-	3	0	0	63

注：繰上合格者は含めない。

### 3. 学部・学科の学生定員及び在籍学生数

2020年度

2020. 5.1現在 (表16)

学部	学科	入学定員	編入学員	収容員(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	916		1.02	156	1	150	7	160	11	147	5	155	7	148	9
	薬科学科(4年制)	60		240	241		1.00	66	2	63	6	49	4	63	7	—	—	—	—
合計		210		1140	1157		1.01	222	3	213	13	209	15	210	12	155	7	148	9

### 4. 学部の社会人学生・留学生・帰国学生数

2020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	1	0
	薬科学科(4年制)	0	0	0
合計		0	1	0

### 5. 学部の転学科の状況

2020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	2
	薬科学科	薬学科	5
	計		7

### 6. 学部・学科の退学者数

(表19)

学部	学科	平成27(2015)年度							平成28(2016)年度							平成29(2017)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)	5	2	0	0	0	0	7	7	0	2	1	0	0	10	7	3	0	1	0	0	11
	薬科学科(4年制)	4	0	1	2	-	-	7	2	0	2	0	-	-	4	4	3	0	0	-	-	7
計		9	2	1	2	0	0	14	9	0	4	1	0	0	14	11	6	0	1	0	0	18

学部	学科	平成30(2018)年度							令和1(2019)年度							令和2(2020)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)	4	2	1	0	0	0	7	11	2	2	0	0	1	16	3	1	2	0	0	1	7
	薬科学科(4年制)	3	1	1	0	-	-	5	4	0	0	0	-	-	4	3	4	0	0	-	-	7
計		7	3	2	0	0	0	12	15	2	2	0	0	1	20	6	5	2	0	0	1	14

## 7. 大学院の入学試験結果

2021 年度入学

(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	26	33			59
合格者	26	24			50
入学者	26	22			48
後期博士課程 薬科学専攻 (入学定員 3 名) (9 月入学含)					
	推薦	一般(外国人含)	社会人	留学生	合計
志願者		5	2	0	7
合格者		5	2	0	7
入学者		5	2	0	7
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	8	1	3		12
合格者	8	1	2		11
入学者	8	0	2		10

## 8. 大学院の学生定員及び在籍学生数

2020 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	95		1	-	96	15	8	4	0	27	1.2	3
	薬学 専攻		5		20						35	8	1	0	44		2.2
合計		40	8	80	29	95	0	1	0	96	50	16	5	0	71	1.2	2.45

#### IV. 教育研究のための人的体制

##### 1. 教員組織

2020年度

(表 22)

学部・学科、研究科・ 専攻、研究所等		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)	16(1)	7	9	18	50(1)		( )は特任教員の人数
	薬科学科 (4年制)	6	6(1)	6(1)	8(6)	26(8)		
薬学部		1				1		
一般教養		1	2			3		
計		24(1)	15(1)	15(1)	26(6)	80(9)		
薬学研究科	薬科学専攻	10	6(1)	8(1)	14(6)	38(8)		
	薬学専攻	11(1)	5	6	11	33(1)		
計		21(1)	11(1)	14(1)	25(6)	71(9)		

※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

2020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			7		8	3	4				22
			32%		36%	14%	18%				100%
准教授				2	2	4	4	2			14
				14%	14%	29%	29%	14%			100%
専任講師			3	1	1	2	3	3	1		14
			21%	7%	7%	14%	21%	21%	7%		100%
助教				1			2	5	8	3	19
				5%			11%	26%	42%	16%	100%
計			10	4	11	9	13	10	9	3	69
			14%	6%	16%	13%	19%	14%	13%	4%	100%
助手											
合計			10	4	11	9	13	10	9	3	69
			14%	6%	16%	13%	19%	14%	13%	4%	100%

### 3. 専任教員の担当授業時間

2020年度

(表 24)

教員 区分	教授	准教授	専任講師	助教	備考
	最高	11 授業時間	13 授業時間	11 授業時間	
最低	0 授業時間	5 授業時間	5 授業時間	0 授業時間	【授業時間】 90分
平均	8 授業時間	9 授業時間	8 授業時間	8 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)

	平成 28 (2016) 年度		平成 29 (2017) 年度		平成 30 (2018) 年度		令和元 (2019) 年度		令和 2 (2020) 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	12	3	11	2	9	1	10	1	9	0

### 2. 産学官連携による研究活動状況

(表 26)

	平成 28 (2016) 年度		平成 29 (2017) 年度		平成 30 (2018) 年度		令和元 (2019) 年度		令和 2 (2020) 年度	
	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	11	8	11	1	30	7	12	7	18	10
継続	5	5	7	12	13	8	21	9	20	10

### 3. 専任教員の研究旅費

2020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	0	558	
支給件数	0	0	0	0	12	
1回当たり支給額	0	0	0	0	46	

#### 4. 教員研究費内訳

(単位：千円) (表 28)

研究費の内訳		平成 28(2016)年度		平成 29(2017)年度		平成 30(2018)年度		令和元(2019)年度		令和 2(2020)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		472,944	100%	461,697	100%	592,832	100%	603,740	100%	683,103	100%
学 内	経常 研究費 (教員当 り積算校 費総額)	146,545	31%	125,769	27%	125,927	21%	120,457	20%	151,922	22%
	学内共同 研究費	33,520	7%	32,044	7%	32,800	6%	22,300	4%	37,925	6%
学 外	科学研究 費補助金	89,660	19%	103,354	22%	104,557	18%	115,347	19%	142,903	21%
	政府もし くは政府 関連法人 からの研 究助成金	29,905	6%	19,500	4%	20,818	4%	22,370	4%	21,770	3%
	民間の研 究助成財 団等から の研究助 成金	31,000	7%	27,300	6%	17,950	3%	13,600	2%	62,142	9%
	奨学 寄付金	22,860	5%	22,653	5%	75,310	13%	51,455	9%	17,143	3%
	受託 研究費	99,426	21%	105,460	23%	142,344	24%	189,781	31%	150,541	22%
	共同 研究費	20,028	4%	25,617	6%	73,126	12%	68,430	11%	98,757	14%
	その他	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

#### 5. 科学研究費の採択状況

(表 29)

平成 28(2016)年度			平成 29(2017)年度			平成 30(2018)年度			令和元(2019)年度			令和 2(2020)年度		
申請 件数 (A)	採択 件数 (B)	採択率 (%) B/A*100												
53	16	30.2%	50	12	24.0%	61	21	34.4%	45	14	31.1%	53	21	39.6%

## 6. 学外からの研究費の総額と一人当たりの額

令和2(2020)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		
69	142,903	33,102	2,071	350,353	51,486	5,078	493,256	7,149

## 7. 教員研究室

令和元(2020)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	20	1	21	432.72	20.62	20.26	22	90.9	19.7
講座研究室	5	29	34	2358.55	16.59	78.47	47	10.6	50.2
合計(平均)	25	30	55	2791.27	19.82	76.53	69	36.2	40.5

## VI. 施設・設備等

### 1. 講義室、実習室等の面積・規模

令和元(2020)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	1,324	1.56
	実 習 室	9	1,607.30		1.21
	学 生 自 習 室	2	95.27		0.07
	体 育 館	1	741.95		0.56
浦和共立キャンパス	講 義 室	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

2020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	2	202	10	5.0
71 ~ 130	4		19	9.4
131 ~ 260	4		75	37.1
261 ~ 400	1		5	2.5
実 習 室	9		93	46.0
合 計	20		202	100.0

## 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		
令和 2(2020)年度	52,579	43,709	263	144	1,802	201,597
令和元(2019)年度	52,783	43,913	263	144	1,805	139,183
平成 30(2018)年度	52,744	43,874	251	144	1,792	138,023
平成 29(2017)年度	53,234	44,364	250	144	1,774	116,781
平成 28(2016)年度	52,323	43,453	250	144	1,752	106,771

### 2. 学生閲覧室等

令和 2(2020)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 (%) $A/B * 100$	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)	84	1,140	12.89	0

## Ⅷ. 学生生活への配慮

### 1. 奨学金給付・貸与状況

2020年度

(1) 学部

(表36)

学内 学外 の別	奨学金の名称	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)	給付総年額 (C)	1名当たり 給付年額 (C/A)
学内	慶應義塾大学給費奨学金	給付	16	1,155	1.39	6,750,000	421,875
	慶應義塾大学「学問のすゝめ奨学金」	給付	12	1,155	1.04	9,600,000	800,000
	慶應義塾維持会奨学金	給付	16	1,155	1.39	12,800,000	800,000
	慶應義塾大学修学支援奨学金	給付	61	1,155	5.28	17,850,000	292,623
	慶應義塾東日本大震災被災塾生特別奨学金	給付	1	1,155	0.09	275,000	275,000
	121年三田会記念大学奨学基金	給付	1	1,155	0.09	300,000	300,000
	1994年三田会記念大学奨学金	給付	1	1,155	0.09	500,000	500,000
	1995年三田会記念大学奨学金	給付	4	1,155	0.35	2,000,000	500,000
	不動産三田会	給付	1	1,155	0.09	100,000	100,000
	木下雄三奨学基金	給付	1	1,155	0.09	500,000	500,000
	KP三田会星野尚美記念薬学部奨学金	給付	9	1,155	0.78	1,800,000	200,000
	慶應義塾大学薬学部奨学基金	給付	6	1,155	0.52	1,200,000	200,000
	慶應義塾大学総合医学教育奨励基金	給付	7	1,155	0.61	700,000	100,000
	学外	あしなが育英会	貸与	1	1,155	0.09	960,000
飯塚教育英会		給付	2	1,155	0.17	840,000	420,000
小田急財団安藤記念奨学金		給付	1	1,155	0.09	240,000	240,000
河内奨学財団		給付	3	1,155	0.26	1,440,000	480,000
杏林堂薬局 奨学金		給付	1	1,155	0.09	600,000	600,000
コカ・コーラ教育・環境財団		給付	1	1,155	0.09	180,000	180,000
佐藤奨学会		給付	1	1,155	0.09	300,000	300,000
尚志社		給付	1	1,155	0.09	480,000	480,000
真如苑育英会		貸与	1	1,155	0.09	900,000	900,000
高村育英会		給付	1	1,155	0.09	600,000	600,000
知多和育英会		給付	1	1,155	0.09	600,000	600,000
中村積善会		給付	1	1,155	0.09	360,000	360,000
日揮・実吉奨学会		給付	2	1,155	0.17	600,000	300,000
野島財団		給付	1	1,155	0.09	600,000	600,000
平山教育財団		給付	1	1,155	0.09	120,000	120,000
防長教育会		貸与	1	1,155	0.09	660,000	660,000
防長倶楽部山田奨学会		貸与	1	1,155	0.08	480,000	480,000
みずほ育英会		貸与	1	1,155	0.09	600,000	600,000
守谷育英会		給付	1	1,155	0.09	1,440,000	1,440,000
母子福祉資金(千葉県)		貸与	1	1,155	0.09	576,000	576,000
日本学生支援機構(第一種)	貸与	87	1,155	7.53	48,098,700	552,859	
日本学生支援機構(第二種)		103	1,155	8.92	112,780,000	1,094,951	

学外	高等教育の修学支援新制度 (日本学生支援機構 給付型奨学金, および文部科学省の授業料減免制度)	給付	採用種別	採用者数	奨学金 給付年額	授業料減免 年額
			予約	3	1,472,200	1,916,800
			春	14	7,160,400	8,283,900
			秋	1	303,600	233,400
			家計急変	1	306,600	466,700

※ 在籍者数は、2020年5月1日現在。  
 ※ 学外の団体について、「一般財団法人」等は、名称からはずして記載している。  
 ※ 特定の学科・学年を対象とした奨学金について、学部にとりまて比率を算出している。  
 ※ 「高等教育の修学支援新制度」は、一定期間ごとに区分の見直しがあり、給付額・減免額が変わる可能性がある。

## (2) 大学院

(表37)

学内 学外 の別	奨学金の名称	給付・ 貸与 の別	対象 課程	採用 者数 (A)	在籍 者数 (B)	在籍者数に 対する比率 (%) (A/B*100)	給付総年額 (C)	1名当たり 給付年額 (C/A)
学内	慶應義塾大学大学院奨学金	給付	修士・博士	6	173	3.47	3,000,000	500,000
	慶應義塾大学大学院「研究のすゝめ奨学金」	給付	博士	7	74	9.46	3,700,000	528,571
	慶應義塾大学若手研究者研究奨励奨学金	給付	博士	8	74	10.81	4,000,000	500,000
	慶應義塾大学修学支援奨学金	給付	修士・博士	15	173	8.67	3,750,000	250,000
	小泉信三記念大学院特別奨学金	給付	修士	1	99	1.01	360,000	360,000
	名古屋三田会	給付	修士・博士	1	173	0.58	100,000	100,000
	慶應義塾大学薬学部奨学基金	給付	修士・博士	14	173	8.09	3,947,000	281,929
	慶應義塾大学総合医学教育奨励基金	給付	修士・博士	25	173	14.45	5,361,600	214,464
学外	旭硝子財団	給付	修士・博士	1	173	0.58	1,200,000	1,200,000
	慶応工学会	給付	修士	1	99	1.01	360,000	360,000
	ダイオーズ記念財団	給付	修士・博士	1	173	0.58	120,000	120,000
	竹中育英会	給付	博士	1	74	1.35	960,000	960,000
	日本免疫学会「きぼう」プロジェクト免疫学博士課程学生支援	給付	博士	1	74	1.35	3,000,000	3,000,000
	日本薬学会 長井記念薬学研究奨励支援事業	貸与	博士	2	74	2.70	1,200,000	600,000
	守谷育英会	給付	修士・博士	1	173	0.58	1,440,000	1,440,000
	吉田育英会<マスター21>	給付	修士	2	99	2.02	1,990,000	995,000
	吉田育英会<ドクター21>	給付	博士	1	74	1.35	2,400,000	2,400,000
	日本学生支援機構(第一種)	貸与	修士	35	99	35.35	37,308,000	1,065,943
	日本学生支援機構(第二種)			4	99	4.04	4,740,000	1,185,000
	日本学生支援機構(第一種)	貸与	博士	8	74	10.81	9,696,000	1,212,000

※ 在籍者数は、2020年5月1日現在。  
 ※ 私費外国人留学生も対象とする奨学金については採用者数に含まれる。  
 ※ 学外の団体について、「一般財団法人」等は、名称からはずして記載している。  
 ※ 対象課程の「博士」は、薬学専攻博士課程および薬科学専攻後期博士課程。  
 ※ 特定の課程、専攻、学年を対象とした奨学金について、課程でまとめて比率を算出している。

## (3) 外国人留学生

(表38)

学内 学外 の別	奨学金の名称	採用課程	給付 者数	給付年額
学内	慶應義塾大学大学院奨学金<私費外国人留学生>	博士	1	500,000
	慶應義塾大学修学支援奨学金	博士	1	200,000
	山岡憲一記念外国人留学生助成基金	博士	1	500,000
学外	日本政府(文部科学省)奨学金	博士	1	1,776,000
	日本学生支援機構 留学生受入れ促進プログラム (文部科学省外国人留学生学習奨励費)	博士	1	576,000
	日本国際教育支援協会冠奨学金事業 青木建設国際奨学金	博士	1	1,200,000

※ 学内の奨学金は、私費外国人留学生のうち奨学金受給希望登録を行い申請したうちの採用者。  
 ※ 学外の団体について、「一般財団法人」等は、名称からはずして記載している。

## 2. その他

2020年度

(表39)

学内 学外 の別	名称	採用課程	人数	支給総額
学内	経済的に困難な塾生を対象とする オンライン授業受講開始支援補助制度	学部	45	675,000
		修士・博士	12	180,000
学外	文部科学省 学びの継続のための「学生支援緊急給付金」	学部	72	8,000,000
		修士・博士	14	1,600,000

※ 新型コロナウイルス感染症拡大の影響による、2020年度のみの実施。

※ 私費外国人留学生を含む。



慶應義塾大学薬学部教育・研究年報 2020

---

令和3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

---

