

## 講座の紹介と業績

## 講座の紹介と業績 薬化学

### 構成

#### 教授

廣田 耕作

最終学歴：岐阜薬科大学大学院薬学研究科 修士課程修了  
学 位：薬学博士

#### 准教授

武田 良文

最終学歴：大阪大学大学院薬学研究科 博士後期課程修了  
学 位：博士（薬学）

#### 助手

黒柳 由美子

最終学歴：愛知学院大学薬学部卒業  
学 位：薬学士

### 研究概要

薬化学講座では、大別すると（１）医薬品や天然物化合物に多く含まれる複素環化合物、特にピリミジン、プリン誘導体の基礎と応用に関する研究、（２）パラジウム、ニッケルなどの遷移金属を用いる新規反応および合成法の開発研究合成である。

#### （１）生物活性複素環化合物の合成研究

医薬品には複素環を基本骨格とする多くの化合物が知られている。特に、核酸の構成塩基であるピリミジンやプリンは代謝拮抗の概念から興味もたれ、その合成法を報告してきた。最近、ある種のアデニン誘導体に優れたインターフェロン（IFN）誘導活性を見いだした。この誘導体は、生体が本来もつインターフェロン生合成機能、特にToll様受容体の刺激によりIFNを多量に産生させる物質である。したがって、このアデニン誘導体に蛍光機能を付与することにより、Toll様受容体の検出試薬の開発研究を行っている。

#### （２）パラジウム、ニッケル触媒を利用する新規合成反応に関する研究

パラジウムは炭素-炭素及び炭素-窒素結合の形成反応の優れた触媒として広く知られている。我々は最近新たに窒素-窒素結合反応を見いだしたので、現在多くの複素環化合物の合成法として応用展開中である。

### 業績（2010年1月～12月）

#### 原著

Monguchi Y., Yasunaga K., Tsunoda T., Ando T., Maegawa T., Hirota K., Sajiki H.: C-C Bond Formation on 5-Position of Uracil Ring by Morita-Baylis-Hillman Type Reaction. *Heterocycles*, **80**, 537-555 (2010).

廣田耕作、武田良文、ヌクレオシド糖部の化学修飾法 *愛知学院大学薬学会誌*, **3**, 19-30 (2010).

**社会貢献活動：**

武田良文：新しいくすりをつくる方法：有機化学の視点から. 平成21年度愛知高校薬学部推薦入学者対象薬学入門講座. 2010年2月16日

武田良文、黒柳由美子：医薬品の合成：分子を組み立てる. 愛知学院大学薬学部 楠元祭オープンキャンパス研究室見学. 2010年6月12日

武田良文、黒柳由美子：医薬品の合成：分子を組み立てる. 愛知学院大学薬学部 夏のオープンキャンパス研究室見学. 2010年7月31日

武田良文：有機化学の魅力：くすりをつくる. 多治見高等学校 模擬講義. 2010年10月28日

## 生体有機化学

### 構成

教授 佐々木 琢磨  
最終学歴：北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了  
学 位：薬学博士

准教授 田中 基裕  
最終学歴：名古屋市立大学大学院薬学研究科博士課程修了  
学 位：薬学博士

講師 小幡 徹  
最終学歴：金沢大学大学院医学研究科博士課程修了  
学 位：博士 (医学)

### 研究概要

近年の目覚ましい科学・医療技術の進歩によって、様々な疾病が克服されつつある。しかし、「がん」はいまだ治療の困難な疾患のひとつである。医療従事者の献身的な努力により、がんの局所療法は飛躍的に発展し長期生存が得られるようになったが、がんを全身病としてとらえた場合、直接の死因となる転移・浸潤に対応できる最良の手段は化学療法である。従って、特異性が高く、Quality of lifeを踏まえた有効な新規抗がん剤の開発に対する社会的要請は非常に大きい。作用機序が明確で、標的分子の明らかな治療剤の開発、及びそれを指向したスクリーニングやドラッグデザインは、近年のバイオサイエンスの進歩により可能になっている。

生体有機化学教室では、有機化学と生物学の融合を念頭において、有機化合物を主体とした生命現象の解明を行い、それらの知見に基づいた薬剤の開発と臨床応用に取り組んでいる。特にがん化学療法を発展させるため、新規抗がん剤の開発と新規スクリーニング法の開発を中心とする研究を行っている。がん化学療法にとって最も期待されていることは新しい抗がん剤の臨床導入であり、新規抗がん剤なくしては化学療法の展開はありえない。抗がん剤の探索研究は、これまでは広く天然物に抗がん活性を有する物質を求め、既知の抗がん剤とは異なる構造を有する化合物を見出してきた。これらの化合物の多くは、それ自体は治療上の意義に欠けても新規抗がん剤のリード化合物となり、作用機序の研究においても重要な化合物となる可能性を有している。一方、合成抗がん剤の探索研究は、従来からのランダムスクリーニングと単純アナログ研究に頼っていた感があるが、近年の分子標的治療薬の開発により新しい方向が開かれつつある。生体には無数の有機化合物が存在し、生命活動に重要な役割を果たしている。合成抗がん剤の展望は、従来の抗がん剤の研究成果に加えて、生体機能に重要な役割を有する有機化合物の分子レベルでの作用機序についての知見と化学構造の理解に基づいた新規化合物の分子設計にかかっている。抗がん剤の開発において、がんの生物学的特徴を的確にとらえ、しかも臨床効果を予測可能な新しいスクリーニング法を開発・応用することは非常に重要な要件であり、臨床上真に有効な薬剤の開発につながるスクリーニング系の開発研究を試みている。

以上の観点から生体有機化学教室では、がん化学療法に新たな展望を切り拓くリード化合物の創薬研究と、それらの感受性規定因子の解明研究、及び創薬研究を能率良く展開させるために、がん細胞の生物学的特徴を標的とする特色あるスクリーニング法の開発を目指し、以下の研究プロジェクトを進行中である。

- ・生体機能分子の化学的修飾による細胞増殖制御に関する研究
- ・がん細胞増殖因子を標的とする有機化合物の開発に関する研究
- ・ゲノム情報に基づく有機化合物の有効利用に関する研究

- ・薬剤感受性規定因子の化学的解析と効果増強に関する研究
- ・胸膜中皮腫の新たな化学療法の展開
- ・非侵襲的がん治療の光線力学療法に関する基礎研究

#### 業績 (2010年1月～12月)

##### 著書

田中基裕, 佐々木琢磨 「抗がん薬の薬効・薬理-代謝拮抗薬」腫瘍薬学 (川西正祐, 中瀬一則, 大井一弥 編) pp140-163, 南山堂 (2010)

##### 原著

Yoshida T., Endo Y., Obata T., Kosugi Y., Sakamoto K. and Sasaki T. Influence of Cytidine Deaminase on Antitumor Activity of 2'-Deoxycytidine Analogs In Vitro and In Vivo. *Drug Metabolism and Disposition*, **38**(10): 1814-1819 (2010)

Yonemura Y., Endou Y., Sasaki T., Hirano M., Mizumoto A., Matsuda T., Takao N., Ichinose M., Miura M. and Li Y. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*, **36**(12): 1131-1138 (2010)

Naito T., Sato A., Hiramoto A., Goda K., Omi T., Kitade Y., Sasaki T., Matsuda A., Fukushima M., Wataya Y. and Kim H.-S. Association of RNase L with a Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1 in mediating the apoptosis of a human cancer cell-line. *FEBS Journal*, **277** (21): 4464-4473 (2010)

Das B., Tokunaga E., Tanaka M., Sasaki T. and Shibata N. Perfluoroisopropyl Zinc Phthalocyanines Conjugated with Deoxyribonucleosides: Synthesis, Photophysical Properties and In Vitro Photodynamic Activities. *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**(15): 2878-2884 (2010)

##### 学会発表

大見拓也, 内藤智春, 佐藤聡, 平本晃子, 松田彰, 佐々木琢磨, 福島正和, 北出幸夫, 金恵淑, 綿矢有佑: 抗腫瘍性ヌクレオシドアナログ 3'-Ethylnylcytidine (ECyd, TAS-106)によるアポトーシス誘導機構の解明. 日本薬学会第130年会, 2010年3月 (岡山)

吉田孝寛, 遠藤良夫, 小幡徹, 佐々木琢磨: 2'-デオキシシチジン誘導体耐性がん細胞株におけるシチジンデアミナーゼ分泌の亢進. 日本薬学会第130年会, 2010年3月 (岡山)

大見拓也, 佐藤聡, 松田彰, 佐々木琢磨, 福島正和, 金恵淑, 綿矢有佑: 新規抗腫瘍性ヌクレオシドアナログ3'-Ethylnylcytidine (ECyd; TAS-106)によるアポトーシス誘導機構の解明. 日本がん分子標的治療学会第14回学術総会, 2010年7月 (東京)

田中基裕: がん光線力学療法の新たな展開 -光増感剤からのアプローチ- 第31回日本レーザー医学会総会・第22回日本レーザー歯学会総会連携シンポジウム, 2010年11月 (名古屋)

大見拓也, 内藤智春, 佐藤聡, 平本晃子, 松田彰, 佐々木琢磨, 福島正和, 北出幸夫, 金恵淑, 綿矢有佑: 抗腫瘍性ヌクレオシドアナログ 3'-Ethylnylcytidine(ECyd)によるアポトーシス誘導機構の解明. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会, 2010年12月 (神戸)

##### 主催セミナー

「核酸創薬最前線」, 北海道大学大学院薬学研究院 研究院長 松田彰, 2010年9月

## 薬用資源学

### 構成

#### 教授

井上 誠

最終学歴：名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士後期課程修了  
学 位：薬学博士

#### 講師

田邊 宏樹

最終学歴：名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士後期課程修了  
学 位：博士（薬学）

#### 助教

小谷 仁司

最終学歴：名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士後期課程修了  
学 位：修士（薬学）

### 研究概要

1) 慢性疾患・生活習慣病の予防・治療に有効な漢方方剤の薬理生化学的解析

慢性疾患・生活習慣病（動脈硬化症、糖尿病、肥満、関節リウマチ、骨粗鬆症、癌など）の疾患動物モデルを用いて、有効な漢方方剤を探索し、さらに、それらの作用機序を解析している。

2) 慢性疾患・生活習慣病の予防・治療に有効な天然化合物由来薬物の開発

慢性疾患・生活習慣病の予防・治療薬の開発を目指し、各種 *in vitro*, *in vivo* スクリーニング系を用いて有効成分を単離し、疾患予防、治療の有効性を評価している。

3) 天然化合物を分子プローブとした病態生理解析

本研究室で単離した興味ある生物活性を示した化合物を用いて、慢性疾患の発症の機序を、特に、炎症・免疫反応に焦点を絞り解析している。

4) 植物由来食品成分の生体機能調節作用の解析

疾患の予防における食物の重要性を明らかにするために、カロテノイド、キサントフィル類の選択的核内受容体調節因子として作用と応用を検討している。

### 業績（2010年1月～12月）

#### 原著

Kotani H, Tanabe H, Mizukami H, Makishima M, Inoue M. Identification of a naturally occurring retinoid, honokiol, that activates the retinoid X receptor (RXR). *J. Nat. Prod.*, 73, 1332-1336 (2010).

Yokoi H, Mizukami H, Nagatsu A, Tanabe H, Inoue M. Hydroxy monounsaturated fatty acids as agonists for peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). *Biol. Pharm. Bull.*, 33, 854-861 (2010).

Suzuki H, Tanabe H, Mizukami H, Inoue M. Selective regulation of multidrug resistance protein in vascular smooth muscle cells by the isoquinoline alkaloid coptisine. *Biol. Pharm. Bull.*, 33, 677-682 (2010).

#### 学会発表

鈴木裕可、田邊宏樹、大野高政、水上 元、井上 誠：Coptisineの平滑筋細胞選択的増殖抑制活性の機序解析（5）。日本薬学会第130年会。岡山。2010年3月。

高木三千代、大野高政、田邊宏樹、井上誠：生薬を基盤とするインスリン抵抗性改善天然化合物の探索。第56回日本薬学会東海支部総会・大会。岐阜。2010年7月。

安井友浩、小谷仁司、田邊宏樹、永津明人、槇島誠、井上誠：漢方方剤常用生薬由来RAR リガンドの探索。日本生薬学会第57回年会。徳島。2010年9月。

井上 誠、小谷仁司、佐藤千尋、安井友浩、田邊宏樹：天然由来新規 Rexinoid ホーノキオールのリガンド特性。第18回天然薬物の開発と応用シンポジウム。東京。2010年11月。

#### 地域貢献活動：

井上 誠：漢方薬とはいったいどことなくすり？-漢方薬と新薬の違いはなに？-

第46回愛知学院大学モーニングセミナー。平成22年1月12日（愛知学院大学）。

井上 誠：「第13回天然薬物研究方法論アカデミー覚玉山シンポジウム-漢方研究再考-」開催。平成22年8月21日、22日（名古屋）。

井上 誠：β-クリプトキサンチンの体脂肪低減メカニズム。食品開発展2010。平成22年10月14日（東京）。

## 薬品分析学

### 構成

#### 教授

中西 守

最終学歴：東京大学大学院薬学系研究科 博士課程修了

学 位：薬学博士

#### 准教授

古野 忠秀

最終学歴：名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了

学 位：博士（薬学）

#### 講師

伊納 義和

最終学歴：名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士後期課程修了

学 位：博士（薬学）

### 研究概要

薬品分析学講座では、細胞内の機能分子の動き、細胞間相互作用、受容体（レセプター）へのリガンド結合後の細胞内分子イメージング技術の開発、アレルギー反応の解明、遺伝子治療等の医療薬学としての重要な研究をしています。

#### 1) アレルギー反応の分子機構の研究

花粉症をはじめとしたアレルギーは国民病ともよばれています。それは、アレルギーやアトピーで悩まされている人々が我が国で数百万にも達するからです。研究室ではアレルギー反応を解明し、アレルギー治療薬の開発に役立てようとしています。そのため、アレルギー反応を誘起するマスト細胞（肥満細胞）に着目し、その活性化に関わる細胞内シグナル蛋白質の動態を可視化解析しています。そして、マスト細胞の活性化機構を明らかにしてアレルギー反応の初期の誘導機構を明らかにすることを目指しています。

#### 2) 免疫系と神経系のクロストークの研究

免疫系と神経系は生体内の独立したシステムであるかのように考えられてきました。しかし、近年の免疫学と神経科学の急速な進展は、免疫系と神経系との間には密接な相互作用（クロストーク）が存在し、両者の相互作用により生体の恒常性が維持されていることが明らかになってきました。しかし、このような神経系と免疫系の相互作用については、適切な研究手段がなく、これまでは十分な解析はほとんどなされてきませんでした。私たちはこのような免疫系と神経系の相互作用（クロストーク）研究の突破口として、新生児マウスから初代培養神経細胞を調製し、免疫細胞と共存培養することに成功しました。そして、共存培養システムと各種の顕微光学技術を用いて、両者の細胞間で液性因子を介してクロストークが起こっていることを初めて明らかにしました。また、そのクロストークには接着分子が重要な役割を果たしていました。研究室では、このような研究成果を各種疾患（炎症性疾患、神経変性疾患等）の治療法開発に結びつけようとしています。

#### 3) 正電荷リポソームによる遺伝子導入の研究

遺伝子治療における重要な研究課題は外来遺伝子を生体内へ導入する安全なベクターの開発です。しかし、安全で導入効率の高いベクターの開発には至っていないのが現状です。私たちは、正電荷コレステロールを素材とした正電荷リポソームの開発を行ってきました。そして、特に微生物由来の界面活性剤であるバイオサーファクタントを含有した正電荷リポソームがとても効率よく細胞内に遺伝子を導入できることを明らかにしました。バイオサーファクタントはリポソームと細胞膜の膜融合を促進することにより、外来遺伝子の導入効率を高めていることをイメージング法によって明らかにしています。さらに導入効率の高い遺伝子導入リポソームを開発することを目指しています。



#### 4) 胚性幹細胞における分化制御機構の研究

胚性幹細胞 (ES細胞) は生体のあらゆる組織に分化する能力と半永久的に自己を複製する能力を持っており、再生医療への展開が大いに注目されています。しかし、ES細胞の分化制御機構は十分には明らかになっておらず、特定の細胞へ選択的に分化させる技術は確立されていません。研究室では、分化誘導に関わるシグナル蛋白質の活性化を制御したり、転写因子を遺伝子導入することにより、ES細胞の分化制御と選択的分化誘導の分子機構を明らかにすることを試みています。

#### 業績 (2010年1月~12月)

##### 著書

Furuno, T., Nakanishi, M.: Analysis of neuro-immune interactions by an in vitro co-culture approach, in Merighi, A. (Ed), *Neuropeptides: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology* vol. 789, Springer, pp171-180. (2011)

Nakanishi, M., Furuno, T.: A rational approach to inducing neuronal differentiation in embryonic stem cells, in Lovrećić, K. (Ed), *Embryonic Stem Cells: The Hormonal Regulation of Pluripotency and Embryogenesis*, InTech, pp429-444. (2011)

##### 原著

Inoh, Y., Furuno, T., Hirashima, N., Kitamoto, D., Nakanishi, M.: The ratio of unsaturated fatty acids in biosurfactants affects the efficiency of gene transfection. *Int. J. Pharm.*, **398**, 225-230. (2010)

Hiramatsu, H., Tadokoro, S., Nakanishi, M., Hirashima, N.: Latrotoxin-induced exocytosis in mast cells transfected with latrophilin. *Toxicol.*, **56**, 1372-1380. (2010)

Miyazu, S., Furuno, T., Nakanishi, M.: Phosphorylation states of STAT3 and ERKs in mouse embryonic stem cells. *Cell Biol. Int.*, **34**, 485-492. (2010)

Hoshino, Y., Hirashima, N., Nakanishi, M., Furuno, T.: Inhibition of degranulation and cytokine production in bone marrow-derived mast cells by hydrolyzed rice bran. *Inflamm. Res.*, **59**, 615-625. (2010)

Kawamura, F., Nakanishi, M., Hirashima, N.: Effects of menadione, a reactive oxygen generator, on leukotriene secretion from RBL-2H3 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, **33**, 881-885. (2010)

Tadokoro, S., Nakanishi, M., Hirashima, N.: Complexin II regulates degranulation in RBL-2H3 cells by interacting with SNARE complex containing syntaxin-3. *Cell. Immunol.*, **261**, 51-56. (2010)

Hagiwara, M., Furuno, T., Hosokawa, Y., Iino, T., Ito, T., Inoue, T., Nakanishi, M., Murakami, Y., Ito, A.: Enhanced nerve-mast cell interaction by a neuronal short isoform of cell adhesion molecule-1, CADM1. *J. Immunol.*, **186**, 5983-5992. (2011)

Inoh, Y., Furuno, T., Hirashima, N., Kitamoto, D., Nakanishi, M.: Rapid delivery of small interfering RNA by biosurfactant MEL-A-containing liposomes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **414**, 635-640. (2011)

##### 学会発表

Tadahide Furuno, Akihiko Ito, Naohide Hirashima, Mamoru Nakanishi: The role of cell adhesion molecule 1 (CADM1) in nerve-mast cell communication. Biophysical Society 54th Annual Meeting. 2010年2月21日 (San Francisco) ; 506-Pos

伊納義和、古野忠秀、平嶋尚英、北本 大、中西 守：バイオサーファクタントMEL-Aが有する脂肪酸が遺伝子導入に及ぼす影響。日本薬学会第130年会。2010年3月28日（岡山）；28TC-pm09

柴田麻希、古野忠秀、中西 守：感覚神経とマスト細胞の相互作用におけるN-cadherinの関与。日本薬学会第130年会。2010年3月29日（岡山）；29P-am388

竹川まり恵、古野忠秀、中西 守：マスト細胞のミトコンドリア内カルシウムイオン動態とその役割。日本薬学会第130年会。2010年3月29日（岡山）；29P-am398

田所 哲、永井弓子、崎山祥紀、中西 守、平嶋尚英：リポソーム再構成SNARE系を用いたマスト細胞の開口放出におけるカルシウムの役割。日本薬学会第130年会。2010年3月29日（岡山）；29P-am402

古野忠秀、関村美穂、岡本恵佑、伊藤彰彦、平嶋尚英、中西 守：後根神経節細胞とマスト細胞の相互作用における接着分子CADM1の役割。日本薬学会第130年会。2010年3月30日（岡山）；30P-pm037

伊納義和、古野忠秀、平嶋尚英、北本 大、中西 守：バイオサーファクタント含有正電荷リポソームの脂肪酸組成が遺伝子導入に及ぼす影響。第26回日本DDS学会。2010年6月17日（大阪）；P39

Tadahide Furuno, Akihiko Ito, Naohide Hirashima, Mamoru Nakanishi: Involvement of cell adhesion molecule 1 (CADM1) in nerve-mast cell communication. 14th International Congress of Immunology. 2010年8月23日（Kobe）；PP-020-19

Yoichiroh Hosokawa, Takanori Iino, Akihiro Hiraoka, Man Hagiyama, Tadahide Furuno, Akihiko Ito, Hiroshi Masuhara: Single cell manipulation and stimulation by femtosecond laser-induced impulsive force. 生物物理学会第48回年会。2010年9月20日（仙台）；1C1520

Yoshikazu Inoh, Tadahide Furuno, Naohide Hirashima, Dai Kitamoto, Mamoru Nakanishi: The ratio of unsaturated fatty acids in biosurfactant MEL-A affects DNA release from the liposomes. 生物物理学会第48回年会。2010年9月20日（仙台）；1P238

Tadahide Furuno, Akihiko Ito, Yoichiroh Hosokawa, Mamoru Nakanishi: Relationship between calcium response and adhesion strength in nerve-mast cell interaction. 生物物理学会第48回年会。2010年9月21日（仙台）；2P226

Takanori Iino, Yoichiroh Hosokawa, Man Hagiyama, Tadahide Furuno, Akihiko Ito, Hiroshi Masuhara: Femtosecond laser estimation of intercellular adhesion strength between neurite and mast cell. 生物物理学会第48回年会。2010年9月22日（仙台）；3P211

田所 哲、中西 守、平嶋尚英：マスト細胞のSNARE介在性膜融合におけるcomplexinの機能解析。第33回日本分子生物学会年会第83回日本生化学会大会合同年会。2010年12月7日（神戸）；1P-0514

伊納義和、古野忠秀、平嶋尚英、北本 大、中西 守：新規正電荷リポソームによる迅速なsiRNA細胞内導入法の開発。日本薬学会第131年会。2011年3月29日（静岡）；29P-0082

田所 哲、中西 守、平嶋尚英：再構成リポソームを用いたSNARE結合分子complexinの機能解析。日本薬学会第131年会。2011年3月29日（静岡）；29P-0083

古野忠秀、柴田麻希、畠田有希、伊納義和、中西 守：神経刺激に伴うマスト細胞の脱顆粒に及ぼすプロボリスの影響。日本薬学会第131年会。2011年3月31日（静岡）；31P-0529

古野忠秀、伊藤彰彦、細川陽一郎、中西 守：神経-マスト細胞相互作用における接着分子CADM1アイソフォームの接着力とシグナル伝達効率の解析. 第20回日本パイオイメージング学会学術集会. 2011年9月1日（千歳）；1P-22

Tadahide Furuno, Marie Takekawa, Naohide Hirashima, Mamoru Nakanishi：Mitochondria regulate mast cell function by taking up  $Ca^{2+}$  in two steps. 日本生物物理学会第49回年会. 2011年9月18日（姫路）；3K1558

Takanori Iino, Man Hagiyama, Tadahide Furuno, Akihiko Ito, Yoichiroh Hosokawa：Femtosecond laser estimation of the intercellular adhesion strength between neurite and mast cell part 2. 日本生物物理学会第49回年会. 2011年9月18日（姫路）；3L1332

古野忠秀、伊藤彰彦、細川陽一郎、中西 守：神経-マスト細胞相互作用における接着分子CADM1の接着力とシグナル伝達効率の関係. 第84回日本生化学会大会. 2011年9月22日（京都）；2P-0324

伊納 義和、古野忠秀、平嶋尚英、北本 大、中西 守：バイオサーファクタント含有正電荷リポソームを用いたsiRNA細胞内導入用ベクターの開発. 第84回日本生化学会大会. 2011年9月22日（京都）；2P-0611

田所 哲、永井弓子、中西 守、平嶋尚英：Effects of synaptotagmin II on membrane fusion of liposomes containing SNARE proteins involved in exocytosis in mast cells. 第84回日本生化学会大会. 2011年9月22日（京都）；3P-0299

## 製剤学

### 構成

#### 教授

川島 嘉明

最終学歴：京都大学薬学部 博士課程後期修了  
学位：薬学博士

#### 准教授

山本 浩充

最終学歴：岐阜薬科大学薬学部 博士課程前期修了  
学位：博士（薬学）

#### 助教

田原 耕平

最終学歴：岐阜薬科大学薬学部 博士課程前期修了  
学位：薬学修士

### 研究概要

我々の研究室では、高分子ナノ粒子を用いた薬物送達技術の開発、難水溶性化合物の可溶性技術の開発をメインテーマに掲げ下記のような研究に取り組んでいる。

- 1) 遺伝子治療において安全性の高い非ウイルスベクターを開発する目的で、細胞内への取り込み効率の高いナノ粒子システムを開発する。これによりpDNAやsiRNA,デコイ核酸を細胞内に送達し、効果的ながん治療システムの構築を目指す。
- 2) 向精神薬や抗がん剤などの脳血液関門（BBB）を通過し難く脳内移行が極めて難しい薬物をPLGAナノスフェアに封入し、さらに粒子表面を修飾することで薬物の脳内移行効率を向上させることのできるDDSを開発する。

ドキシソルピシンなどの抗癌剤は血管内皮細胞の細胞膜を通過しても、P糖タンパクなどにより組織外へ排出され、効果がほとんどでない。よって、BBB透過能と薬物排出トランスポーターの回避能を併せ持つ抗癌剤封入ナノ粒子を設計し、これを脳腫瘍細胞及び脳腫瘍モデルラットを用いて評価する。

- 3) 歯周病治療を始めとするバイオフィーム感染症治療を目的とした新規ナノ粒子DDSの開発

生体内に形成されたバイオフィーム形成菌に対し、ほとんどの抗菌剤が無効になってしまい、その除去は困難で難治化しやすい。そこでバイオフィーム形成細菌叢へ効率良く薬物を送達し、抗菌作用を向上させることのできるDDSキャリアとして生分解性ナノ粒子を設計することを目指す。表面特性を制御した抗菌剤封入PLGAナノ粒子を調製すると共に、in vitro、in vivoにおいて細菌によるバイオフィームを人為的に形成させ、PLGAナノ粒子のバイオフィームへの侵入性、付着滞留性を明らかにする。

- 4) 温度感受性高分子を用いたゲル化製剤の開発。
- 5) 難水溶性の薬物をサブミクロン化あるいは固体分散化しその溶解性を向上させる製剤の開発。
- 6) 乾式バインダレス造粒法による吸入用微粒子製剤の設計

ナノ粒子は付着凝集性が強いいため、ハンドリング性が悪化し、吸入製剤として使用することが難しい。また生分解性ポリマーは熱に弱く従来方法では造粒が困難であった。噴流層型バインダレス造粒法により、非加熱造粒を行い、ハンドリング性を改善し、吸入時に容易に分散するような吸入製剤を設計することを目指し、ナノコンポジット粒子の吸入特性をin vitroにおいて評価する。

- 7) ナノ粒子の粒子径に影響を及ぼす調製条件の解明と微細化がもたらすナノ粒子の有効性に関する検討
- 8) 新規コーティング用基剤の開発

## 業績 (2010年1月～12月)

### 著書

山本浩充：「難水溶性薬物の物性評価と製剤設計の新展開」(シーエムシー出版) pp 134-140 (2010年1月)

### 原著

K. Tahara, H. Yamamoto, N. Hirashima, Y. Kawashima, Chitosan-modified poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanospheres for improving siRNA delivery and gene-silencing effects, *Eur. J. Pharm. BioPharm.*, **74**, pp421-426 (2010)

S. Sun, N. Liang, H. Piao, H. Yamamoto, Y. Kawashima, F. Cui, Insulin-S.O (sodium oleate) complex-loaded PLGA nanoparticles: formulation, characterization and in vivo evaluation, *J. Microencapsul.*, **27**, pp471-478 (2010)

K. Tahara, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Cellular uptake mechanisms and intracellular distributions of polysorbate 80-modified poly (D,L-lactide-co-glycolide) nanospheres for gene delivery, *Eur. J. Pharm. BioPharm.*, **75**, pp218-224 (2010)

D. Li, H. Yamamoto, H. Takeuchi, Y. Kawashima, A novel method for modifying AFM probe to investigate the interaction between biomaterial polymers (chitosan-coated PLGA) and mucin film, *Eur. J. Pharm. BioPharm.*, **75**, pp277-283 (2010)

K. Tahara, S. Furukawa, H. Yamamoto, Y. Kawashima, Hybrid-modified poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanospheres for a novel cellular drug delivery system, *Int. J. Pharm.*, **392**, pp311-313 (2010)

Tahara, K., Y. Kato, H. Yamamoto, J. Kreuter, Intracellular drug delivery using polysorbate 80-modified poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanospheres to glioblastoma cells, *J. Microencapsul.*, **28**, pp29-36 (2010)

### 総説・解説

山本浩充, 噴霧乾燥法による医薬品製剤粒子の設計, エアロゾル研究, 25, pp149-154 (2010)

### 学会発表

山本 浩充, 新海 友理, 田原 耕平, 川島 嘉明: ドラッグデリバリー機能の向上を目指した生分解性高分子ナノ粒子の微細化 2010年度 粉体工学会秋期研究発表会 (東京) (2010年11月)

山本浩充, 高木貴久, 佐村聡太, 鷲野亜矢, 田原耕平, 水野光圀: 慢性閉塞性肺疾患治療のための 吸入用ソリッドリビッドマイクロスフェアの設計 日本薬学会129年会 (岡山) (2010年3月)

田原耕平; 山本浩充; 川島嘉明, 細胞との相互作用に基づいた薬物送達用生分解性ナノ粒子の設計とその細胞内挙動, 粉体工学会第46回夏期シンポジウム (京都) (2010年8月)

田原耕平, 高瀬一彰, 山本浩充, 水野光圀, 川島嘉明, 表面特性解析に基づく生分解性ナノ粒子の細胞内侵入性評価, 日本薬学会第130年会 (岡山) (2010年3月)

池田利央, 田原耕平, 山本浩充, 川島嘉明, バイオフィルム感染症治療を目的とした薬物送達用生分解性ナノ粒子の設計, 日本薬剤学会第25年会 (徳島) (2010年5月)

池田利央, 伊藤裕美子, 西野直子, 田原耕平, 山本浩充, 川島嘉明, バイオフィルム感染症治療を目指した表面修飾生分解ナノ粒子の設計, 第56回日本薬学会東海支部大会 (岐阜) (2010年7月)

加藤能豊, 田原耕平, 山本浩充, 川島嘉明, 脳内送達を目的としたポリ乳酸・グリコール酸ナノパーティクルの設計, 平成22年度中部談話会 研究・技術交流会 固液分散系プロセスの制御に関するワークショップ (愛知) (2010年9月)

加藤能豊, 田原耕平, 山本浩充, 川島嘉明, 生分解性ナノ粒子を薬物キャリアとして用いた脳腫瘍細胞への薬物送達, 粉体工学会第46回夏期シンポジウム (京都) (2010年8月)

Tahara, K.; Samura, S.; Yamamoto, H.; Tsujimoto, H.; Hatano, S.; Kawashima, Y. Preparation of biodegradable nanoparticle system for dry powder inhalation with spouted bed type binderless granulation, Meeting on Lactose as a Carrier for Inhalation Products (パルマ) (2010年9月)

**社会貢献活動:**

ナノドラッグキャリアを利用したDDS製剤の開発 大塚製薬株式会社講演会 (大塚製薬株式会社 徳島研究所) (2010年5月)

創剤フォーラム若手研究会「次の十年につながる材料・製剤・DDS技術」主催 (愛知学院大学 110周年記念講堂) (2010年12月)

## 生体機能化学

### 構成

教授 横沢 英良  
最終学歴：東京大学大学院理学系研究科 博士課程修了  
学 位：理学博士

准教授 茂木 眞希雄  
最終学歴：東京工業大学大学院総合理工学研究科 修士課程修了  
学 位：理学博士

助教 森田 あや美  
最終学歴：名古屋市立大学薬学部 博士課程前期修了  
学 位：博士（薬学）

### 研究概要

#### 1) タンパク質分解と翻訳後修飾に関する研究

細胞内におけるタンパク質の分解を司る主要な分解系がユビキチン依存的タンパク質分解系（別名、ユビキチン-プロテアソームシステム）で、翻訳後修飾系ユビキチンシステム（3種類の酵素E1・E2・E3からなる）とタンパク質分解装置26Sプロテアソームからなる。このユビキチン-プロテアソームシステムでは、初めに、ユビキチンシステムによる標的タンパク質の翻訳後修飾ユビキチン化がおこり、次に、ユビキチン化された標的タンパク質が26Sプロテアソームによって認識され分解される。このシステムは、細胞周期（細胞増殖・細胞分裂）、遺伝子発現、シグナル伝達、アポトーシス、抗原提示、ウイルス発がん、受精・発生、細胞分化などの様々な生命現象に関与している。従って、このシステムの破綻は即、病気につながり、また、このシステムが創薬の標的になる。一方、ユビキチン化の翻訳後修飾に加えて、SUMOやISG15などのユビキチン様タンパク質（Ubl）による翻訳後修飾が、機能タンパク質の機能変換を介して多様な生命現象の制御に関与している。このUbl化は、ユビキチンシステムと類似の翻訳後修飾系Ublシステムによってなされる。

我々は、広範な生命現象に関与するユビキチン-プロテアソームシステムとUblシステムの分子機構と生理機能の解明を目指した研究、及びユビキチン-プロテアソームシステムを標的とする創薬研究を進めている。特に、ユビキチン-プロテアソームシステムにおけるユビキチン結合タンパク質の役割やインターフェロン誘導性ユビキチン様タンパク質ISG15の役割を解析すると共に、プロテアソームやユビキチンシステムを阻害する化合物の海洋資源からの探索を行っている。

#### 2) 細胞の増殖・分化の制御機構に関する研究

骨破壊を伴う骨粗しょう症や関節リウマチ、歯周病関連疾患の病態を探る新たなアプローチとして、骨形成を担う骨芽細胞と骨溶解を担う破骨細胞の機能変化が注目されている。そして、骨芽細胞や骨細胞由来の破骨細胞分化因子RANKLと、ストローマ細胞や骨芽細胞由来の破骨細胞分化抑制因子OPGが、破骨細胞の分化、増殖、活性化、及びアポトーシスの調節因子として重要な役割を担っており、RANKLとOPGの厳密な産生制御により正常な骨代謝が営まれている。我々は、骨疾患の新たな治療戦略を探るために、骨芽細胞におけるRANKLとOPGの産生機序の解明、及びそれらのサイトカインの作用と骨破壊を伴う疾患との関連性の解明を進めている。

一方、神経系の異常は、精神疾患及び神経変性疾患等を発症するだけでなく、骨代謝に影響を及ぼし、局所的な骨の減少や脆弱化、骨折治癒の遷延や過剰な仮骨形成が生じる。我々はこれまで、骨芽細胞の細胞応答、増殖、アポトーシス、及びシグナルカスケードに

ついて解析し、骨芽細胞と神経系との関連性を明らかにしてきた。そして、神経細胞の分化、増殖及びアポトーシスに関する制御機構を解明するために、retinoic acid (RA) により分化誘導できるヒト神経芽腫由来細胞株 SH-SY5Y 細胞を用いて、RA 以外の新たな分化誘導因子のスクリーニング、及びその細胞応答に対する各種阻害剤を用いた制御機構の解明を進めている。

#### 業績 (2010年1月～12月)

##### 著書

藤室雅弘, 横沢英良: プロテアソームとタンパク質分解. 生物薬科学実験講座「細胞の構造とオルガネラ」, pp. 117-131, 廣川書店 (2010)

##### 総説

Tsukamoto, S., Yokosawa, H.: Inhibition of the ubiquitin-proteasome system by natural products for cancer therapy. *Planta Med.*, **76**, 1064-1074 (2010)

塚本佐知子, 横沢英良: タンパク質分解の不思議: ユビキチン-プロテアソームシステムの仕組みと創薬. 愛知学院大学薬学会誌, **3**, 1-18 (2010)

##### 原著

Minami, R., Hayakawa, A., Kagawa, H., Yanagi, Y., Yokosawa, H., Kawahara, H.: BAG-6 is essential for selective elimination of defective proteasomal substrates. *J. Cell Biol.*, **190**, 637-650 (2010)

Tsukamoto, S., Yamanokuchi, R., Yoshitomi, M., Sato, K., Ikeda, T., Rotinsulu, H., Mangindaan, R.E.P., de Voogd, N.J., van Soest, R.W.M., Yokosawa, H.: Aaptamine, an alkaloid from the sponge *Aaptos suberitoides*, functions as a proteasome inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 3341-3343 (2010)

Mogi, M., Kondo, A.: Down-regulation of NF- $\kappa$ B led to up-regulation of NGF production in mouse osteoblasts. *J. Immunoassay Immunochem.*, **31**, 92-101 (2010)

Mogi, M., Kondo, A.: ELISA for RANKL-OPG complex in mouse sera. *J. Immunoassay Immunochem.*, **31**, 103-110 (2010)

Matsuda, T., Kondo, A., Tsunashima, Y., Togari, A.: Inhibitory effect of vitamin K<sub>2</sub> on interleukin-1 $\beta$ -stimulated proliferation of human osteoblasts. *Biol. Pharm. Bull.*, **33**, 804-808 (2010)

##### 学会発表

山之口瑠美, 吉富万希子, 池田剛, 横沢英良, 塚本佐知子: 海綿 *Aaptos suberitoides* より得られた aaptamine 類のプロテアソーム阻害作用. 日本薬学会第130年会, 2010年3月29日 (岡山)

長澤由美子, 山之口瑠美, 堀内直紀, Rotinsulu, H., Mangindaan, R.E.P., 池田剛, 廣田洋, 横沢英良, 塚本佐知子: 海綿 *Xestospongia cf. vansoesti* から得られたテトラヒドロイソキノリンアルカロイドの構造と生物活性. 日本薬学会第130年会, 2010年3月29日 (岡山)

藤室雅弘, 横沢英良, Hayward, G., 市川聡, 松田彰: KSHV感染を標的とした抗腫瘍・抗ウイルス化合物の開発. 第54回日本薬学会関東支部大会, 2010年10月2日 (八王子)



藤室雅弘, 鈴木千恵, 南亮介, 横沢英良: KSHV感染によるアポトーシス制御因子p32の機能阻害. 第58回日本ウイルス学会学術集会, 2010年11月7日 (徳島)

鈴木千恵, 手石方康弘, 笹島仁, 横沢英良, 平敬宏, 藤室雅弘: がんウイルスによるアポトーシス制御因子p32/HABP1/gC1qRの機能阻害. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同大会, 2010年12月10日 (神戸)

三原正志, 小町谷美帆, 大澤雅樹, 山倉文幸, 平井要, 菊池有一郎, 茂木眞希雄, 山田一尋, 黒岩昭宏, 平岡行博: 歯周病原菌SOD発現量の酸化ストレスによる変化. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会・合同大会, 2010年12月10日 (神戸)

Tsukamoto, S., Yokosawa, H.: Search for inhibitors of the ubiquitin-proteasome system from the natural sources for drug development. 2010環太平洋国際化学会議(PACIFICHEM 2010), 2010年12月20日 (ホノルル, 米国)

## 微生物学

### 構成

教授 河村 好章  
最終学歴：明治薬科大学大学院 博士課程前期修了  
学 位：博士（医学）（岐阜大学大学院医学研究科）

講師 森田 雄二  
最終学歴：岡山大学大学院 博士課程後期修了  
学 位：博士（薬学）

助手 富田 純子  
最終学歴：岐阜大学大学院 博士課程後期修了  
学 位：博士（再生医科学）

### 研究概要

- 1) 細菌の分類・同定と感染症の診断・起炎菌の迅速検出に関する研究  
細菌の形態、生理生化学性状、化学組成分析、遺伝子の塩基配列に基づく系統分類、ゲノムDNAパイブリット形成試験、等の各種技術を駆使し、多層的なデータ解析により、臨床分離株のみならず、環境由来菌などの分類・同定を行う。
- 2) 新興感染症の原因菌*Helicobacter cinaedi*の特徴と病原性に関する研究  
新興感染症の原因菌*Helicobacter cinaedi*の迅速検出方法の開発、未解決の感染ルートの解明、分子疫学的調査のためのゲノム遺伝子解析方法を中心とした研究等を行う。
- 3) 薬剤耐性に関する研究－遺伝子変異、薬剤排出ポンプを標的として－  
病院など臨床の場から分離され薬剤耐性が疑われる菌株の菌種名同定と薬剤感受性の測定および薬剤耐性の責任遺伝子の検出、同定などを行う。またグラム陰性菌の主要な薬剤耐性の原因の1つである「薬剤排出ポンプ」に関する研究を行う。
- 4) バイオフィーム形成のメカニズムの解明とその形成阻害に関する研究  
バイオフィームの形成過程を視認するシステム構築、さらにその時にどのような遺伝子が発現しているのか、というデータを基に、バイオフィーム形成初期段階での足場の攪乱やオートインデューサー阻害物質の添加によるバイオフィーム形成阻害とそのメカニズムを明らかにすることを旨とする。
- 5) 致死性毒素バンクラキック酸産生細菌*Burkholderia gladioli pathovar cocovenenans*の検出方法の開発と産生機構の解明  
日本国内、特に農業環境などで本菌が生息しているか調査を行う。またこの毒素を簡便に精製する方法や、その迅速検出方法の開発も併せて行う。

### 業績（2010年1月～12月）

依頼原稿・総説

河村好章

細菌叢の解析に使われる方法論およびその系統分類に関する情報

日本臨床腸内微生物学会誌, 12: 3-13, 2010

河村好章、赤池孝章

新興感染症原因菌—*Helicobacter cinaedi*

日本医事新報、4514: 59-62, 2010

河村好章、長谷川義明、佐藤拓一

口腔内細菌叢のコントロール

ファルマシア誌、46: 929-933, 2010

富田純子、河村好章

細菌の分類と命名～細菌名はなぜ変更されるのか?～

バムサ誌、21:7-15,2010

原著

Tomida J., Sauer S., Morita Y., Ezaki T. and Kawamura Y.

*Streptococcus fryi* sp. nov. a novel species with Lancefield group M antigens

FEMS Microbiol. Lett., 314: 95-100, 2010.

Morita Y., Narita, S., Tomida J., Tokuda H. and Kawamura Y.

Application of an inducible system to engineer unmarked conditional mutants of essential genes of *Pseudomonas aeruginosa*.

J. Microbiol. Methods, 82: 205-213, 2010.

学会発表

神谷保吉、藤高由貴、富田純子、森田雄二、河村好章

検出困難なマイナー菌群を含む口腔内細菌叢の多様性解析について

平成22年度日本薬学会東海支部例会、静岡、2010

藤高由貴、神谷保吉、富田純子、森田雄二、河村好章

*Helicobacter cinaedi*のヒト臨床分離株と動物分離株の遺伝学的解析

平成22年度日本薬学会東海支部例会、静岡、2010

Kawamura Y., Kamiya Y., Fujitaka Y., Tomida J. and Morita Y.

Metagenome analysis of saliva microbiota in healthy Japanese adults

88th General session and Exhibition of the IADR, Barcelona (Spain), 2010

富田純子、杉田隆、水野聖子、中崇、藤原ながとし、森田雄二、河村好章

*Dermacoccaceae*科における新属、新菌種の提案

第83回日本細菌学会総会、横浜、2010

森田雄二、富田純子、河村好章

緑膿菌必須遺伝子条件的破壊株構築法の開発

第83回日本細菌学会総会、横浜、2010

岡本竜哉、Shahzada Khan、小山耕太、坂下直美、山部浩茂、河村好章、藤井重元、澤智裕、竹屋元裕、赤池孝章

ヘリコバクターシネディ感染症と不整脈・動脈硬化症への関与

第83回日本細菌学会総会、横浜、2010

坂本大、杉田崇、小山清隆、木下薫、高橋邦夫、富田純子、河村好章、池田玲子、西川朱實  
アトピー性皮膚炎患者に常在する新規な細菌が産生する抗菌物質  
日本薬学会第130年会、岡山、2010

**社会貢献活動：**

河村好章

高致死性食中毒原因菌—*Burkholderia gladioli* pathovar *cocovenenans*—

東京大学大学院農学生命科学研究科フードサイエンス棟竣工記念シンポジウム、「食の安全を支える基礎ならびに応用研究」、東京、2010

河村好章

生物多様性とは？—生物を恒久の遺伝資源と捉える—

平成22年度愛知学院大学公開講座「生物と環境（COP10パートナーシップ事業）」、名古屋、2010

河村好章

生物多様性とは？—生物を恒久の遺伝資源と捉える—

平成22年度愛知学院大学放送公開講座（東海ラジオ）、名古屋、2010

河村好章

生物多様性とは？—生物を恒久の遺伝資源と捉える—

平成22年度名古屋市生涯学習推進大学連携講座、名古屋、2010

## 衛生薬学

### 構成

教授 佐藤 雅彦  
最終学歴：北里大学大学院 薬学研究科 博士課程修了  
学 位：薬学博士

准教授 藤原 泰之  
最終学歴：北陸大学 薬学部卒業  
学 位：博士（薬学）

助教 本田 晶子  
最終学歴：岐阜薬科大学大学院 薬学研究科 博士課程修了  
学 位：博士（薬学）

### 研究概要

環境有害因子による生体内での毒性発現およびその防御機構の解明に関する研究を主要課題として、マウスや培養細胞を用いて以下のような研究を進めている。

#### （1）カドミウムの毒性発現および輸送機構の解明

今日わが国において、産業職場や環境汚染による比較的高用量のカドミウム曝露による健康影響（代表的なものにイタイタイ病がある）は激減した。しかしながら、その一方で、カドミウムはコメなどの食品を介して生涯にわたって身体に取り込まれることから、最近では微量カドミウムの長期摂取が一般人の健康に障害を与える可能性が指摘され国際的な問題となっている。カドミウムは腎、骨、呼吸器、循環器、生殖器および胎児などに障害を引き起こすことが知られているが、それらの毒性やカドミウムの体内輸送のメカニズムはほとんど明らかにされていない。実験動物（マウス）や培養細胞を用いて、カドミウムの毒性発現に関与する遺伝子および消化管におけるカドミウムの輸送体遺伝子を遺伝子工学的手法（DNAマイクロアレイ法やRNA干渉法など）により特定し、カドミウムの毒性発現メカニズム並びに消化管からのカドミウムの吸収メカニズムを明らかにすることを目指している。

#### （2）生体内防御因子としてのメタロチオネインの役割

環境有害因子の中には重金属やフリーラジカルなどによって障害を引き起こす物質が数多く存在しており、これらの生体内防御因子として「メタロチオネイン」という低分子量の金属結合タンパク質が注目されている。有害金属や酸化的ストレスによる毒性および化学発がんにおけるメタロチオネインの役割について、メタロチオネインノックアウトマウスを用いて検討を進めている。

#### （3）環境汚染バイオマーカーの検索

生活環境等において、微量に存在する化学物質の長期曝露や複合曝露による健康影響が危惧されていることから、化学物質の曝露量を正確に把握するとともに、生体内での早期影響を把握することが可能なバイオマーカー等のスクリーニング手法の開発が必要とされている。メタロチオネインは、様々な要因によってその合成が誘導されることが知られており、化学物質の長期曝露や複合曝露による健康影響を評価するために、健康影響の前兆を鋭敏に捕らえるバイオマーカーとして末梢血リンパ球を利用したメタロチオネインの有用性について検討を進めている。

#### (4) 環境汚染金属による血管毒性発現メカニズムの解明

衛生薬学・公衆衛生学において、糖尿病、高脂血症、肥満症などのいわゆる生活習慣病が、日本を含む先進諸国共通の問題となっている。生活習慣病の発症には、遺伝的要因、生活習慣要因および環境要因などの様々な要因が関与することから、それらの具体的な関与要因を明らかにし、発症予防の方策を探ることが重要である。環境汚染物質であるカドミウム、鉛、ヒ素などは、疫学的研究や動物実験において、動脈硬化症や高血圧症などを含む血管病変を誘発または加速させることが示唆されてきた有害重金属である。また、カドミウムなどの重金属の標的臓器における毒性発現には血管を構成する細胞の機能異常が深く関与していることも示唆されている。そこで、血管構成細胞の培養系を用いて、重金属類の血管毒性についてその発現様式と分子機構に関する研究を行っている。

#### (5) 有機金属化合物・錯体分子を活用した生体防御システムの機能調節と疾病予防

生体は様々な疾病に対する防御システムを備えており、それらの生体防御因子を恒常的に高く発現させることができれば、疾病の治療や予防に大きく貢献できる。当研究室では、生体防御因子の発現や機能を調節できる有機金属化合物・錯体分子を培養細胞および実験動物を用いて探索し、疾病の治療や予防に有用な有機金属化合物・錯体分子を開発することを目的に研究を進めている。

### 業績 (2010年1月～12月)

#### 著書

佐藤雅彦. カドミウム. In: 分子予防環境医学 [改訂版] :生命科学の予防・環境医学への統合, 本の泉社, 東京, pp662-671, 2010.

佐藤雅彦. カドミウム. In: 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査 -その数値をどう読むか- 第7版, 日本臨牀社, 大阪, pp351-355, (日本臨牀. Vol. 68,増刊号1), 2010.

佐藤雅彦(分担執筆). 最新公衆衛生学 第5版 (中室克彦, 小嶋仲夫編集), 廣川書店, 東京, 2010.

佐藤雅彦(分担執筆). 新しい衛生薬学 第7版 (小野寄菊夫, 小嶋仲夫, 永瀬久光編集), 廣川書店, 東京, 2010.

#### 原著

Itoh, T., Nakai, K., Satoh, M., Satoh, C., Kameo, S., Nakagi, Y., Saijo, Y., Yoshida, T., Naganuma, A., Imai, H., Satoh, H. Effect of zinc deficiency on the behavior of metallothionein-I, II knockout mice. *Biomed. Res. Trace Elem.*, 21, 204-213, 2010.

Ishiguro, M., Mishiro, K., Fujiwara, Y., Chen, H., Izuta, H., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Yoshimura, S., Satoh, M., Iwama, T., Hara, H. Phosphodiesterase-III inhibitor prevents hemorrhagic transformation induced by focal cerebral ischemia in mice treated with tPA. *PLoS ONE*, 5(12), e15178, 2010.

Kobayashi, R., Ikemoto, T., Seo, M., Satoh, M., Inagaki, N., Nagai, H., Nagase, H. Enhancement of immediate allergic reactions by trichloroethylene ingestion via drinking water in mice. *J. Toxicol. Sci.*, 35, 699-707, 2010.

Matsumoto, K., Fujishiro, H., Satoh, M., Himeno, S. DNA microarray analysis of the liver of mice treated with cobalt chloride. *J. Toxicol. Sci.*, 35, 935-939, 2010.

Honda, A., Komuro, H., Shimada, A., Hasegawa, T., Seko, Y., Nagase, H., Hozumi, I., Inuzuka, T., Hara, H., Fujiwara, Y., Satoh, M. Attenuation of cadmium-induced testicular injury in metallothionein-III null mice. *Life. Sci.*, 87, 545-550, 2010.

Tasaka, S., Inoue, K., Miyamoto, K., Nakano, Y., Kamata, H., Shinoda, H., Hasegawa, N., Miyasho, T., Satoh, M., Takano, H., Ishizuka, A. Role of interleukin-6 in elastase-induced lung inflammatory changes in mice. *Exp. Lung Res.*, 36, 362-372, 2010.

Hozumi, I., Kohmura, A., Kimura, A., Hasegawa, T., Honda, A., Hayashi, Y., Hashimoto, K., Yamada, M., Sakurai, T., Tanaka, Y., Satoh, M., Inuzuka, T. High levels of copper, zinc, iron and magnesium but not calcium, in the cerebrospinal fluid of patients with Fahr's disease. *Case Rep. Neurol.*, 2, 46-51, 2010.

Takaishi, M., Shimada, A., Suzuki, J. S., Satoh, M., Nagase, H. Involvement of metallothionein (MT) as a biological protective factor against carcinogenesis induced by benzo[a]pyrene (B[a]P). *J. Toxicol. Sci.*, 35, 225-230, 2010.

Hirooka, T., Fujiwara, Y., Shinkai, Y., Yamamoto, C., Yasutake, A., Satoh, M., Eto, K., Kaji, T. Resistance of human brain microvascular endothelial cells in culture to methylmercury: Cell-density-dependent defense mechanisms. *J. Toxicol. Sci.*, 35, 287-294, 2010.

Fujiwara, Y., Honda, A., Satoh, M. DNA microarray gene expression analysis of human vascular endothelial cells exposed to arsenite. *J. Toxicol. Sci.*, 35, 275-278, 2010.

Honda, A., Komuro, H., Hasegawa, T., Seko, Y., Shimada, A., Nagase, H., Hozumi, I., Inuzuka, T., Hara, H., Fujiwara, Y., Satoh, M. Resistance of metallothionein-III null mice to cadmium-induced acute hepatotoxicity. *J. Toxicol. Sci.*, 35, 209-215, 2010.

Honda, A., Komuro, H., Nagase, H., Hozumi, I., Inuzuka, T., Hara, H., Fujiwara, Y., Satoh, M. Microarray analysis of the liver in metallothionein-III null mice treated with cadmium. *J. Toxicol. Sci.*, 35, 271-273, 2010.

Hirooka, T., Fujiwara, Y., Minami, Y., Ishii, A., Ishigooka, M., Shinkai, Y., Yamamoto, C., Satoh, M., Yasutake, A., Eto, K., Kaji, T. Cell-density-dependent methylmercury susceptibility of cultured human brain microvascular pericytes. *Toxicol. In Vitro*, 24, 835-841, 2010.

Takaishi, M., Satoh, M., Suzuki, J. S., Nagase, H. Preventive effect of preinduction of metallothionein on mutagenicity caused by benzo[a]pyrene. *J. Health Sci.*, 56, 65-71, 2010.

#### 学会発表

藤原泰之、今井峻司、長谷川達也、瀬子義幸、永瀬久光、佐藤雅彦: 小腸鉄輸送関連遺伝子の発現に対するカドミウム経口曝露の影響。日本薬学会第130年会 2010年3月 (岡山)

長谷川達也、外川雅子、鳥居国政、井村仁美、島田章則、本田晶子、佐藤雅彦、瀬子義幸: 高脂肪食摂取動物にバナジウムを投与した場合の臓器毒性。日本薬学会第130年会 2010年3月 (岡山)

吉田 稔、佐藤雅彦、安武 章、渡辺知保: 発育・発達期における水銀蒸気曝露による神経行動毒性について。第80回日本衛生学会学術総会 2010年5月 (仙台)

坂野博紀、藤原泰之、佐藤雅彦: Caco-2細胞におけるカドミウムによる鉄輸送関連遺伝子の発現抑制。第80回日本衛生学会学術総会 2010年5月 (仙台)

徳本真紀、藤原泰之、長谷川達也、瀬子義幸、永瀬久光、佐藤雅彦: カドミウム長期曝露マウスの腎臓におけるp53の過剰蓄積。第80回日本衛生学会学術総会 2010年5月 (仙台)

藤原泰之、今井峻司、長谷川達也、瀬子義幸、永瀬久光、佐藤雅彦: カドミウム経口曝露による小腸鉄輸送関連遺伝子の発現抑制。第80回日本衛生学会学術総会 2010年5月 (仙台)

伊藤俊弘、中木良彦、佐藤雅彦、鈴木純子、西條泰明、吉田貴彦: メタロチオネイン欠損マウスのストレス負荷に対する亜鉛欠乏食投与の影響. 第80回日本衛生学会学術総会 2010年5月 (仙台)

高橋好文、鶴田昌三、本田晶子、安武 章、佐藤雅彦: アマルガム修復による水銀蒸気曝露がラット腎臓の遺伝子発現に及ぼす影響. 37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月 (沖縄)

坂野博紀、藤原泰之、本田晶子、佐藤雅彦: カドミウムによるマウス小腸の鉄輸送関連遺伝子の発現抑制. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月 (沖縄)

徳本真紀、藤原泰之、長谷川達也、瀬子義幸、島田章則、永瀬久光、佐藤雅彦: カドミウム長期曝露によるユビキチン関連遺伝子の発現抑制を介したp53の増加. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月 (沖縄)

本田晶子、小室広明、長谷川達也、瀬子義幸、島田章則、永瀬久光、保住 功、犬塚 貴、原 英彰、藤原泰之、佐藤雅彦: カドミウムの精巣障害に及ぼすメタロチオネインIIIの影響. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010年6月 (沖縄)

藤原泰之、佐藤雅彦: Induction of metallothionein synthesis by organometals and coordination compounds. 「ミニシンポジウム ?バイオオルガノメタリクス: 有機金属化合物・錯体分子のバイオロジー?」 第20回金属の関与する生体関連反応シンポジウム 2010年6月 (徳島)

本田晶子、小室広明、長谷川達也、瀬子義幸、島田章則、永瀬久光、保住 功、犬塚 貴、原 英彰、藤原泰之、佐藤雅彦: メタロチオネイン-III欠損マウスのカドミウム精巣毒性に関与する遺伝子の解析. 第56回日本薬学会東海支部 総会・大会 2010年7月 (岐阜)

徳本真紀、藤原泰之、島田章則、長谷川達也、瀬子義幸、永瀬久光、佐藤雅彦: ユビキチンシステムを介したカドミウム腎毒性発現機構. フォーラム2010 衛生薬学・環境トキシコロジー 2010年9月 (東京)

坂野博紀、藤原泰之、本田晶子、佐藤雅彦: カドミウムによる小腸鉄輸送システムの阻害作用. フォーラム2010 衛生薬学・環境トキシコロジー 2010年9月 (東京)

佐藤雅彦: 水銀化合物の毒性に対するメタロチオネインの防御的役割. 北陸大学学術フロンティア・サテライトミーティング ?メチル水銀毒性の分子標的? 2010年2月 (水俣)

藤原泰之、本田晶子、坂野博紀、佐藤雅彦: メタロチオネインを誘導合成する有機金属化合物・錯体分子の探索と疾病予防への展開. 北陸大学学術フロンティア・サテライトミーティング ?物質科学・生命科学を躍進させるバイオオルガノメタリクス? 2010年2月 (長浜)

佐藤雅彦: 錯体分子を活用した生体防御システムの機能調節と疾病の治療・予防への展開を目指して. 北陸大学学術フロンティア・サテライトミーティング ?物質科学・生命科学を躍進させるバイオオルガノメタリクス? 2010年2月 (長浜)

藤原泰之、今井峻司、坂野博紀、本田晶子、長谷川達也、瀬子義幸、永瀬久光、佐藤雅彦: 小腸鉄輸送関連遺伝子の発現に対するカドミウムの阻害効果. 北陸大学学術フロンティア年次研究集会 2010年3月 (金沢)

本田晶子: MTのタンパク質&mRNA測定に関する検討. 第16回東海メタロチオネイン研究会 2010年7月 (名古屋)

佐藤雅彦: 今年度の研究計画. 第16回東海メタロチオネイン研究会 2010年7月 (名古屋)



藤原泰之、佐藤雅彦: 疾病の予防と治療に向けたメタロチオネイン研究の新たな試み. 第17回東海メタロチオネイン研究会 2010年12月 (岐阜)

橋本和宣、林 祐一、佐藤雅彦、堀川幸男、犬塚 貴、保住 功: メタロチオネイン-IIIによる脂肪細胞分化制御. 第17回東海メタロチオネイン研究会 2010年12月 (岐阜)

**社会貢献活動:**

佐藤雅彦: 愛知学院大学薬学部について. 愛知高等学校 大学の部・学科説明会 2010年6月 (愛知高等学校)

藤原泰之: 食の安全とヒトの健康 ?薬剤師の果たす役割?. 平成22年度愛知学院大学薬学部オープンキャンパス模擬講義. 2010年7月、8月 (愛知学院大学)

## 応用薬理学

### 構成

#### 教授

櫛 彰

最終学歴：富山医科薬科大学大学院 医学研究科 博士課程修了  
学 位：医学博士

#### 講師

大井 義明

最終学歴：名古屋市立大学大学院 薬学研究科 博士後期課程修了  
学 位：博士（薬学）

#### 助教

木村 聡子（平成22年4月まで）

最終学歴：名古屋市立大学大学院 薬学研究科 博士後期課程修了  
学 位：博士（薬学）

### 研究概要

#### 1) 呼吸中枢神経回路の構造と機能に関する研究

Whole animalを用いて、呼吸中枢神経回路を構成する様々なタイプの呼吸中枢ニューロンについて、膜の電気的特性とシナプス伝達様式の特徴、関与する神経伝達物質の同定および受容体伝達機構などの研究をしている。また、中枢神経抑制薬は、その副作用として呼吸抑制を起こすので、その予防および治療を目的として、抑制機序をニューロンレベルでの解明を目指している。

#### 2) 咳嗽反射回路と鎮咳薬の作用機序の研究

咳は吸入相?加圧相?呼出相の3相が連動して起こる呼吸筋を介した生体防御運動の一つである。咳運動に動員される筋群が呼吸運動を司る筋群と共通であること、咳中枢を構成すると考えられる部位（孤束核、疑核等）が呼吸中枢のそれと重複していることより、呼吸中枢と咳中枢は緊密な神経連絡があり、咳受容体からの入力に応じダイナミックに咳特有の運動パターンを形成すると考えられている。神経薬理学および電気生理学的手法で、咳嗽反射回路および中枢性鎮咳薬の作用機序ならびに作用部位の解明を志している。

#### 3) 呼吸調節機能に関する研究

痛みとそれに伴う呼吸調節機能の変化を検討する目的で、モルヒネの呼吸抑制とコリナージックおよびセロトナージック機序について検討している。

また、睡眠時の呼吸抑制における性ホルモンの関与について、覚醒時および睡眠時の自発呼吸運動の変化、高炭酸ガスあるいは低酸素負荷時の換気応答の変化、呼吸中枢ニューロンの形態と機能の変化などを研究している。

### 業績（2010年1月～12月）

#### 原著

Ohi, Y., Ishii, Y., Sasahara, M., Haji, A.: Involvement of platelet-derived growth factor-BB and its receptor- $\beta$  in hypoxia-induced depression of excitatory synaptic transmission in the nucleus tractus solitarius of mice. *Journal of Pharmacological Sciences* 112, 477-481, 2010.

Haji, A., Ohi, Y.: Inhibition of spontaneous excitatory transmission induced by codeine is independent on presynaptic K<sup>+</sup> channels and novel voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels in the guinea pig nucleus tractus solitarius. *Neuroscience* 169, 1168-1177, 2010.

Takenaka, R., Ohi, Y., Haji, A.: Modulation of synaptic transmission by serotonin in second-order neurons of the rat nucleus tractus solitarius. *Aichi-Gakuin Journal of Pharmaceutical Sciences* 3, 53-57, 2010.

#### 学会発表

大井義明, 恒川沙織, 樋彰: モルモット孤束核における細胞外グルタミン酸の興奮性シナプス伝達に対する作用。第83回日本薬理学会年会, 大阪, 2010年3月

竹中亮介, 大井義明, 樋彰: ラット孤束核の興奮性シナプス伝達に対するセロトニンの作用。第83回日本薬理学会年会, 大阪, 2010年3月

小野秀樹, 永野裕子, 山本昇平, 田辺光男, 前田康博, 黒野幸久, 樋彰: 抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル (タミフル) のマウスにおける体温低下作用と呼吸抑制作用。日本薬学会第130年会, 岡山, 2010年3月

竹中亮介, 大井義明, 樋彰: ラット延髄孤束核ニューロンにおけるグルタミン酸を介するシナプス伝達に対するセロトニンの修飾作用。日本薬学会東海支部大会, 岐阜, 2010年7月

#### 地域貢献活動:

樋彰: 模擬授業および薬学部紹介。愛知県立昭和高校, 2010年10月

## 薬物治療学

### 構成

教授 林 久男  
最終学歴：名古屋大学医学部医学科卒業  
学 位：医学博士

講師 巽 康彰  
最終学歴：金沢大学大学院自然科学研究科 博士後期課程修了  
学 位：博士（薬学）

助教 服部 亜衣  
最終学歴：北陸大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了  
学 位：修士（薬学）

### 担当科目

薬物治療学Ⅰ、医薬品毒性学  
医薬品情報演習  
医療薬学実習Ⅲ

### 研究概要

#### 1)消化器疾患における遺伝子解析と病態の分子機構解明

銅の蓄積症であるウイルソン病、鉄の過剰症であるヘモクロマトーシス、体質性黄疸を引き起こすDubin-Johnson症候群などの、遺伝性肝臓病について、疑いのある患者さんから頂いた血液を使って遺伝子解析をし、診断をして、特異的治療を導入することに取り組んでいます。

また、新規に発見された遺伝子変異については、発現ベクターを構築し、細胞への遺伝子導入を行うことにより、遺伝子変異による病態の分子機構を明らかにすることを試んでいます。

#### 2)疾患モデル動物を使った肝炎対策

使用するラットはウイルソン病のモデル動物で、自然発症性の劇症肝炎となり、死亡します。発病前に対策をとる予防法は確立していますが、発病してからの治療法はまだないため、治療法を検討し効果を判定しています。

#### 3)病院と連帯した薬物療法の検討

名東区にあるメイトウホスピタルで、医師（林先生）と薬剤師（服部先生）の指導の下、病院実習に準じた教育に取り組んでいます。内容としては、慢性肝炎やウイルソン病などの、肝臓病患者の治療経過を追跡し、薬物療法の評価と副作用のチェックをしています。

## 業績 (2010年1月～12月)

### 原著

巽康彰、服部亜衣、林久男

日本医師会雑誌 担当部分タイトル：日本人のヘモクロマトーシスとフェロポルチン病

日本医師会, 139(2), 311-315, (2010)

土田健一、種田紳二、三澤和史、秋元祐子、坂東秀訓、萩原誠也、小森克俊、服部亜衣、巽康彰、林久男、中山秀隆、萬田直紀：糖尿病、下垂体性性腺機能低下症、肝線維化を呈した新規TfR2遺伝子変異による原発性ヘモクロマトーシス (HH Type3) の1例。糖尿病、53(4), 247-252, (2010)

岩本喜久生、林久男、杉山成司、浦野公彦、巽康彰、服部亜衣、上井優一、石丸宗徳、恒川由巳、本庄宏旭、斎藤峻、里中華、喜田優人：実務実習事前学習へのフィジカルアセスメント実習の新規導入における薬学性の興味・意識・理解度の調査。愛知学院大学薬学会誌、3: 31-38 (2010)

野村唯、豊田秀徳、熊田卓、服部亜衣、巽康彰、林久男：ATP7Bに新規変異の同定されたWilson病男性患者の除同治療の評価。愛知学院大学薬学会誌、3: 43-46 (2010)

Ueyama J, Wakusawa S, Tatsumi Y, Hattori A, Yano M, Hayashi H.: Preliminary study of spontaneous hepatitis in Long-Evans Cinnamon rats: a blood exchange may improve fetal hepatitis. *Nagoya J Med Sci.* 72(3-4):173-177. (2010)

Tatsumi Y, Hattori A, Hayashi H, Ikoma J, Kaito M, Imoto M, Wakusawa S, Yano M, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Okada T, Kaneko S.: Current state of Wilson disease patients in central Japan. *Intern Med.*, 49(9):809-815. (2010)

Kaneko Y, Miyajima H, Piperno A, Tomosugi N, Hayashi H, Morotomi N, Tsuchida KI, Ikeda T, Ishikawa A, Ota Y, Wakusawa S, Yoshioka K, Kono S, Pelucchi S, Hattori A, Tatsumi Y, Okada T, Yamagishi M.: Measurement of serum hepcidin-25 levels as a potential test for diagnosing hemochromatosis and related disorders. *J Gastroenterol.*, 45(11):1163-1171.(2010)

Hayashi H, Piperno A, Tomosugi N, Hayashi K, Kimura F, Wakusawa S, Yano M, Tatsumi Y, Hattori A, Pelucchi S, Katano Y, Goto H.: Patients with chronic hepatitis C may be more sensitive to iron hepatotoxicity than patients with HFE-hemochromatosis. *Intern Med.* 49(22):2371-2377. (2010)

### 著書

林久男、巽康彰：薬学生・薬剤師のための 疾患別 薬物療法管理マニュアル 担当部分タイトル：肝炎・肝硬変、膵炎、胆嚢炎、胆石症

じほう社、483-531, (2010)

### 学会発表

林久男、巽康彰、服部亜衣、涌澤伸哉、矢野元義、篠原務、清水篤実、一木貴、林和彦、片野義明、後藤秀実：ATP7B解析で判明したこと、しないこと。第14回ウイルソン病研究会学術集会 2010年5月（東京）

篠原務、河瀬麻里、尾関和芳、清水篤実、山田崇春、田中伸幸、浜田実邦、小久保稔、一木貴、服部亜衣、巽康彰、林久男：ATP7B変異を認めず血中セルロプラスミン正常値の非定型Wilson病の一例。第14回ウイルソン病研究会学術集会 2010年5月（東京）

林久男、巽康彰、服部亜衣、友杉直久、金子佳史、岡田俊英、諸富夏子、前田崇、友安茂、斎藤宏：鉄過剰症の診断体系の構築と新し

い症例での検証。第34回日本鉄バイオサイエンス学会 2010年9月（東京）

齋藤宏、富田章裕、大橋春彦、林久男、前田秀明：血清フェリチン動態から見た鉄正常および鉄過剰症の貯蔵鉄代謝。第34回日本鉄バイオサイエンス学会 2010年9月（東京）

岩本喜久生、林久男、杉山成司、浦野公彦、巽康彰、服部亜衣、上井優一、石丸宗徳、恒川由己、斎藤峻、里中華、喜田優人、本庄宏旭：実務実習事前学習へのシュミレーターPhysikoを用いたバイタルサイン測定実習導入の試み。第20回日本医療薬学会 2010年11月（千葉）

## 薬効解析学

### 構成

#### 教授

村木 克彦

最終学歴：名古屋市立大学薬学部 博士後期課程修了  
学位：博士（薬学）

#### 講師

波多野 紀行

最終学歴：名古屋市立大学薬学部 博士後期課程修了  
学位：博士（薬学）

#### 助教

鈴木 裕可（2010年4月から）

最終学歴：名古屋市立大学薬学部 博士後期課程修了  
学位：博士（薬学）

### 研究概要

#### イオンチャネル・トランスポーター発現の転写調節・エピジェネティクス

転写は、核酸を鋳型に他の核酸を合成することであり、遺伝子が機能するための重要な過程の一つである。最近、転写過程の不全によりタンパク質発現が変化し、疾病に陥る例が報告されるようになってきた。転写には、転写因子をはじめ、多くの機能分子がその制御に関わっている。本講座では、イオン透過性膜タンパクであるイオンチャネルの転写制御・イオンチャネルのエピジェネティクスを中心に、イオンチャネルの機能解析と新規のイオンチャネル作用薬の探索に取り組んでいる。

### 業績（2010年1月～12月）

#### 原著

H. Suzuki, H. Tanabe, H. Mizukami, M. Inoue. Selective regulation of multidrug resistance protein in vascular smooth muscle cells by the isoquinoline alkaloid coptisine. *Biol. Pharm. Bull.* **33**, 677-682 (2010)

K. Funabashi, S. Ohya, H. Yamamura, N. Hatano, K. Muraki, W. Giles, Y. Imaizumi. Accelerated  $\text{Ca}^{2+}$  entry by membrane hyperpolarization due to  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channel activation in response to histamine in chondrocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **298**, C786-797 (2010)

伊藤友香, 波多野紀行, 村木克彦 Ca透過性カチオンチャネル遺伝子発現のエピジェネティクス制御と降圧薬感受性への影響. *臨床薬理の進歩* **31**, 40-51 (2010)

R.B. Clark, N. Hatano, C. Kondo, D.D. Belke, B.S. Brown, S. Kumar, B.J. Votta, W.R. Giles. Voltage-gated  $\text{K}^{+}$  currents in mouse articular chondrocytes regulate membrane potential. *Channels (Austin)* **4**, 179-191 (2010)

Y. Majeed, A.K. Agarwal, J. Naylor, V.A. Seymour, S. Jiang, K. Muraki, C.W. Fishwick, D.J. Beech. Cis-isomerism and other chemical requirements of steroidal agonists and partial agonists acting at TRPM3 channels. *Br. J. Pharmacol.* **161**, 430-441 (2010)

#### 学会発表

波多野紀行, 伊藤友香, 村木克彦: Expression and functional characterization of transient receptor potential vanilloid type 4 (TRPV4) in human brain microvascular endothelial cells. 第83回日本薬理学会年会 2010年3月16日(大阪); P1J-7-9

伊藤友香, 波多野紀行, 林秀敏, 村木克彦: Functional role of an environmental sensor, TRPV4, in human synoviocytes. 第83回日本薬理学会年会 2010年3月17日(大阪); P2J-19-1

鈴木裕可, 田邊宏樹, 大野高政, 水上元, 井上誠: Coptisineの平滑筋細胞選択的増殖抑制活性の機序解析(5). 日本薬学会第130年会 2010年3月30日(岡山); 30P-am249

波多野紀行, 伊藤友香, 鈴木裕可, 村木克彦: ヒト脳毛細血管内皮細胞におけるTRPV4の機能発現 生理研研究会 第6回TRPチャンネル研究会 2010年6月3日(岡崎); III-3

波多野紀行, 伊藤友香, 鈴木翔太, 鈴木裕可, 林秀敏, 小野崙菊夫, 村木克彦: ヒト滑膜細胞株におけるニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブユニットの機能解析. 第56回日本薬学会東海支部 総会・大会 2010年7月3日(岐阜); B-14.

鈴木裕可, 鈴木翔太, 波多野紀行, 村木克彦: 滑膜細胞におけるカチオンチャンネルTRPV4活性化と細胞機能への影響. 平成22年度日本薬学会東海支部例会 2010年11月28日(静岡); E-13.

#### 地域貢献活動:

村木克彦: 薬のはなし: 最近の話題. 放送大学講座 2010年6月5, 6日

波多野紀行: TRP channel ~環境センサーとしての役割~ 愛知学院大学薬学部 第40回薬学セミナー 2010年5月19日



# 薬剤学

## 構成

### 教授

渡邊 淳

最終学歴：東京大学 大学院化学系研究科薬学専攻博士課程修了  
学 位：薬学博士

### 講師

浦野 公彦

最終学歴：名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士後期課程修了  
学 位：博士（薬学）

### 助教

片野 貴大

最終学歴：名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了  
学 位：修士（薬学）

## 研究概要

### 1) 薬物の唾液中排泄の変動要因

ヒトは遺伝的背景とそれまでの環境が同一でないために、投与された薬物の体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）はしばしば変動し、それに伴って薬理効果（薬効・有害作用）も変動する。そのために、治療濃度域の狭い薬物においては、血中濃度を測定して投与設計を修正する必要（血中濃度モニタリング、Therapeutic Drug Monitoring, TDM）があるとされている。

血中濃度測定のためには、患者にとって侵襲的で苦痛を与える「採血」が前提となる。その頻度を低下させるために母集団薬物速度論（Population Pharmacokinetics）やベイズ(Bayes)の方法が発達してきているが、採血が困難な状況下で唾液中薬物濃度を血中濃度の代替とすることが出来ないかという検討（唾液中濃度モニタリング、Salivary Therapeutic Drug Monitoring, STDM）が行われるようになった。多くの場合、薬物の唾液中濃度/血漿中濃度比（S/P比）がそれぞれでほぼ一定になることが判明してきたからである。

本講座では、S/P比の変動要因をa) 唾液pH、b) 唾液中タンパク濃度、c) 唾液流速、d) 唾液腺差、e) 薬物の脂溶性、f) 唾液腺クリアランス、g) 唾液腺と腎との間の臓器間相関などについて検討を進めており、医薬品の適正使用による個別化医療のための基礎情報の構築に貢献することを目的としている。

### 2) トランスポーター関与の薬物消化管吸収

薬物の生体内輸送には、多種多様なトランスポーターが関わっていることが明らかにされてきた。これらのトランスポーターについてはその駆動力などの特性だけでなく、近年では、発現制御システムや細胞内局在制御機構について明らかにされつつあるが、未だ不明な点が多く残されている。本講座では、ポリアミンの生体内輸送系に着目し、トランスポーターの検索及び解析を行っている。

### 3) 医薬品の体内動態・薬効に及ぼす変動要因の解析とバイオマーカーの確立に関する研究

医薬品の適正使用のためには、Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) の手法を用いて、患者個々に適した処方設計が必要である。一方、医薬品のPK/PDは、疾患時などの生体側の環境変動による影響を受ける。バイオマーカーとは、『生物学的プロセスや病理学的プロセス、あるいは治療に対する薬理的な反応の指標として客観的に測定・評価される項目（FDAによる定義（日本TDM学会訳））』である。本講座では、TDMをより適切に行うための指標の一つとしてのバイオマーカーを探索し、PK/PDに及ぼす変動要因を解析することにより、新たなTDMを構築することを目的とし研究を行っている。

## 業績（2010年1月～12月）

### 原著

水谷秀樹, 浦野公彦, 岩本卓也, 池村健治, 奥田真弘: シクロスポリンA水性点眼液の院内製剤と新規市販製剤との文献による比較評価, 金城学院大学論集・自然科学編, 6, 9-14, 2010.

岩本喜久生, 林久男, 杉山成司, 浦野公彦, 巽康彰, 服部亜衣, 上井優一, 石丸宗徳, 恒川由己, 本庄宏旭, 斎藤峻, 里中華, 喜田優人: 実務実習事前学習へのフィジカルアセスメント実習の新規導入における薬学生の興味・意識・理解度の調査, 愛知学院大学薬学会誌, 3, 31-38, 2010.

### 著書

横田千津子ら監修・編集 執筆者 浦野公彦ら（他440名）: 病気と薬パーフェクトBOOK 2010, 南山堂 2010.

### 学会発表

宮本明希, 太田欣哉, 片野貴大, 浦野公彦, 渡辺 淳, 井上勝央, 湯浅博昭: ヒトアクアポリン3のグリセロール輸送特性. 第25回日本薬物動態学会年会, 10月7-9日, 2010年（さいたま）

岩本喜久生, 林久男, 杉山成司, 浦野公彦, 巽康彰, 服部亜衣, 上井優一, 石丸宗徳, 恒川由己, 斎藤峻, 里中華, 喜田優人, 本庄宏旭: 実務実習事前学習へのシミュレーターPhysikoを用いたバイタルサイン測定実習導入の試み. 第20回日本医療薬学会年会, 11月13-14日, 2010年（千葉）

### 社会貢献活動:

浦野公彦: 薬の生体内運命, 愛知県立東海南高等学校模擬授業, 6月24日, 2010年（東海）

浦野公彦: PK/PD理論に基づく薬物投与設計法, 第26回名古屋市立大学薬学部卒後教育講座, 10月17日, 2010年（名古屋）

## 臨床薬剤学

### 構成

教授 山村 恵子  
最終学歴：金沢大学薬学部卒業  
学 位：博士（薬学）

准教授 長田 孝司  
最終学歴：名城大学薬学部卒業  
学 位：博士（医学）

助教 曾田 翠  
最終学歴：岐阜薬科大学大学院 博士前期課程修了  
学 位：修士（薬学）

### 研究概要

臨床薬剤学教室では育薬を中心に、（１）医薬品適正使用の推進、（２）患者にやさしい薬の剤形の開発と臨床応用、（３）患者にやさしい薬の投与方法の開発と臨床応用を目指し研究しています。

#### (1) 医薬品適正使用の推進

##### ①抗凝固薬およびアルツハイマー治療薬の適正使用推進を目指した薬剤師外来

研究の手法として、"薬剤師外来"において患者および家族（介護者を含む）の理解度とQOLを向上させるための服薬支援を行っています。抗凝固薬ワルファリンの適正使用の研究ではすでに300名以上の患者を対象として、服薬指導後には理解度の向上（ $p<0.001$ ）が得られました。治療成績の向上も得られました。さらに、出血イベントなどの有害事象の回避の成果も出ています。今後は、医師・薬剤師・薬学部との連携体制によるワルファリンのPT-INRモニタリング情報共有システムを構築し、ワルファリン服用中の患者の安全な服用管理による有効な治療の支援をします。

アルツハイマー認知症治療薬の適性使用の研究では介護者の服薬介助のコンプライアンスが向上しています。この、手法を用いることで、高齢社会にニーズの高い医薬品の適正使用の研究を進展させ、疾病の進展予防に貢献します。

##### ②ドラッグストアとの連携でセルフメディケーションの推進

すべての人が自分自身で体を見つめ、疾病の早期発見に努め、生活習慣を見直すセルフメディケーションにおいてはOTC医薬品を活用する姿勢が大切になります。OTC医薬品を有効に活用するためには薬剤師の適切な助言が必要であり、受診勧奨が重要な場面もあります。地域住民の健康を守るため、ドラッグストアの薬剤師と協力し、セルフメディケーションの推進のための医療デザインを考案しています。

#### (2) 患者にやさしい薬の剤形の開発と臨床応用

##### ①口腔粘膜潰瘍病変治療用ステロイド含有口腔粘膜付着フィルムの開発

口腔粘膜に形成された潰瘍は、外傷性のものからウイルス性のものまで多様ですが、現時点では創傷面を保護し、かつ、治癒に効果を示す製剤は市販されていません。そこで、歯学部と共同研究を立案し、患者のQOLを向上させるステロイド含有口腔内付着フィルムの開発に取り組んでいます。

##### ②嚥下能の低下した患者への口腔内崩壊錠の開発研究

高齢社会に伴い血栓性疾患は増加し、脳梗塞の一次、二次予防の重要性は高まっています。脳梗塞の臨床病型の中で、心原性脳塞栓症は20～30%を占め、最も重篤な症候を呈し、予後が悪いことで知られています。また、心房細動の頻度は加齢とともに増加します。ワーファリンは静脈血栓が存在する場合には第一選択薬であり、脳梗塞再発予防のためには患者の服薬コンプライアンスが重要な鍵となります。しかしながら、脳梗塞予後の嚥下障害は服薬コンプライアンスの低下につながります。水なしでも口腔内で速やかに崩壊し、簡単に服用できる剤形はコンプライアンスの向上に貢献できるため、近年、アルツハイマー認知症の薬や制吐薬で臨床使用されています。ワーファリンは個人によって服用量に大きな差があり、適切な用量調節が行われなければ出血や血栓症を引き起こすため、服薬コンプライアンスの保障は抗凝固療法を成功させるための重要な課題です。治療を成功させるための服薬支援が望まれます。基礎的研究としてワーファリン口腔内崩壊錠の製剤化を行い、崩壊速度や製剤中のワーファリンの安定性を評価しました。現在、確実な服用が行えるよう患者にも介護者にもやさしいワーファリン口腔内崩壊錠の開発に取り組んでいます。

### (3) 患者にやさしい薬の投与方法の開発と応用

#### ① 下肢動脈閉塞治療薬プロスタグランジンE1のイオントフォーシスデリバリーの開発と臨床応用

～介護を必要としない生活をめざして～

イオントフォーシスデリバリーシステムによる局所的薬物投与は非侵襲的な方法で、従来の注射による全身的投与に比べ副作用が抑えられ、より大きな効果が期待できます。末梢循環不全に関連する虚血性潰瘍や安静時痛へのQOL改善のために下肢静脈の血流を改善するためにプロスタグランジンE1の非侵襲的局所投与方法を目指し、イオントフォーシスデリバリーの基礎的研究と臨床的研究を行いました。その結果、プロスタグランジンE1のイオントフォーシスデリバリーは健常人において安全性が確保されました。また、25歳以上の閉塞性動脈硬化症およびパーチャー病患者（15名）を対象としたプロスタグランジンE1 (20 $\mu$ g)のイオントフォーシスデリバリー臨床応用でも血流の改善が見られました。患部の切断を回避するための新たな薬物デリバリーとしてさらに検討を重ねていきます。

#### ② シャント形成術時の麻酔薬リドカインのイオントフォーシスデリバリーの開発と臨床応用

シャント形成および皮膚切開術時における痛みからの回避を目指した研究です。透析患者にとってシャント形成術は施行時の疼痛コントロールのための麻酔薬投与システムとして非侵襲的で、かつ麻酔作用の発現が早く、安全であることが望まれます。すでに健常人を対象とした局所麻酔効果、使用感、副作用の検討を行い、リドカインのイオントフォーシスデリバリーの有用性を確認しています。皮膚の発赤や掻痒感などの有害事象の発現は観察されませんでした。現在、透析患者さんを対象にリドカイン貼付剤とイオントフォーシスデリバリーとの効果比較およびQOL向上の比較研究を行っています。

## 業績（2010年1月～12月）

共著（教育・一般業績）

長田孝司、山村恵子：わかりやすい調剤学，廣川書店（2010）

山村恵子：2010年版 実習に行く前の覚える医薬品集，廣川書店（2010）

長田孝司、山村恵子：病気と薬 パーフェクトBook 2010，南山堂（2010）

山村恵子：今日のOTC薬，南山堂（2010）

長田孝司、山村恵子：実務実習事前学習のための調剤学計算ドリル，廣川書店（2010）

山村恵子：モデル・コアカリキュラムに沿ったわかりやすい薬局実務実習テキスト，じほう（2010）

山村恵子：医療薬学テキスト，南江堂（2010）

原著 2010

矢野亨治、山村恵子、山田清文：循環器疾患治療の安全に向けた薬剤師外来、

月刊薬事，52，47-50（2010）

近藤健司、内藤正和、長崎大、水藤弘史、加藤宏一、森圭子、佐久清美、山村恵子、池田豊應、福田光男、中垣晴男、佐藤祐造：地域住民を対象とした生活習慣病予防教室の効果—医歯薬看心身系の大学連携による実践事業—

愛知学院大学論叢心身科学紀要6号、53-60 (2010)

Endo S, Matsunaga T, Soda M, Tajima K, Zhao HT, El-Kabbani O, Hara A. Selective Inhibition of the Tumor Marker AKR1B10 by Antiinflammatory N-Phenylanthranilic Acids and Glycyrrhetic Acid. *Biol Pharm Bull.*, 33, 886-890 (2010)

Zhao HT, Soda M, Endo S, Hara A, El-Kabbani O. Selectivity determinants of inhibitor binding to the tumour marker human aldose reductase-like protein (AKR1B10) discovered from molecular docking and database screening. *Eur J Med Chem.*, 45, 4354-4357 (2010)

Dhagat U, Endo S, Soda M, Hara A, El-Kabbani O. Factorizing the role of a critical leucine residue in the binding of substrate to human 20alpha-hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1): Molecular modeling and kinetic studies of the Leu308Val mutant enzyme. *Bioorg Med Chem Lett.*, 20, 5274-5276 (2010)

El-Kabbani O, Scammells PJ, Day T, Dhagat U, Endo S, Matsunaga T, Soda M, Hara A. Structure-based optimization and biological evaluation of human 20alpha-hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1) salicylic acid-based inhibitors. *Eur J Med Chem.*, 45, 5309-5317 (2010)

長田孝司、重野克郎、曾田翠、梅村雅之、脇屋義文、山村恵子：平成22年度長期実務実習第2期、第2期を終えて—長期実務実習における薬学実習生の実習状況と教員の役割—  
愛知学院大学薬学会誌, 3, 47-51 (2010)

Miyagawa Y, Ejiri M, Kuzuya T, Osada T, Ishiguro N, Yamada K. Methylprednisolone reduces postoperative nausea in total knee and hip arthroplasty. *J Clin Pharm Ther.* 35 (6). 679-684 (2010)

長田孝司、鈴木弘誉、山田重行、山村恵子：第一類医薬品を購入した顧客の薬剤師サービスに対する意識調査  
日本プライマリ・ケア連合学会誌, 33, 400-407 (2010)

#### 学会発表

築瀬崇、網岡克雄、奥村智宏、加藤幸久、近藤満里子、榊原明美、鈴木弘子、塚本知男、森健、矢野裕章、山田重行、山村恵子、澤井恒伸、鈴木匡、坪井義之、野田雄二、浅井彦治：薬局実務実習受け入れに対する支援環境の構築に向けて—認定実務実習指導薬剤師の不安を取り除くために講習会で工夫したこと—、愛知県薬剤師学術大会、2010年2月28日(名古屋)

山村恵子：I N Rコントロールとリスク回避における薬剤師の役割、第3回ワルファリン研究会、2010年4月23日(沖縄)

山村恵子：「薬と薬」「薬と食品」の相互作用、日本医薬品卸勤務薬剤師会大会、2010年6月2日(名古屋)

遠藤 智史、松永 俊之、曾田 翠、田島 和男、Ossama El-Kabbani、原 明：非ステロイド性抗炎症薬による癌マーカーAKR1B10の阻害、第56回日本薬学会東海支部総会・大会、2010年7月3日(岐阜)

Satoshi Endo, Toshiyuki Matsunaga, Chisato Ohta, Midori Soda, Ayano Kanamori, Yukio Kitade, Satoshi Ohno, Kazuo Tajima, Ossama El-Kabbani and Akira Hara: Roles of rat and human aldo-keto reductases in metabolism of farnesol and geranylgeraniol, ENZYMOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY OF CARBONYL METABOLISM FIFTEENTH INTERNATIONAL MEETING, 2010.07.06-10 (Lexington, Kentucky, USA),

渡辺法男、林昌俊、木山茂、仁田豊生、丹羽真佐夫、中尾真隆、山村恵子：Lapatinib+ Capecitabine 併用療法が奏効し症状緩和を得ることができた再発乳癌多発皮膚転移、鎖骨上リンパ節転移の1症例、第4回日本緩和医療薬学会年会、2010年9月25日～26日(鹿児島)

曾田翠, 長田孝司, 重野克郎, 梅村雅之, 脇屋義文, 白松貴子, 長谷川直樹, 高山幸子, 山田重行, 高橋智恵, 山村恵子: 薬学6年制教育の充実に向けて医療業界の多種分野と連携した卒業研究への取り組み, 第20回日本医療薬学会年会, 2010年11月13日~14日 (千葉)

長田孝司, 鈴木弘誉, 山田重行, 山村恵子: 第一類医薬品を購入した顧客の薬剤師サービスに対する意識調査, 第20回日本医療薬学会年会, 2010年11月13日~14日 (千葉)

塚本知男, 奥村智宏, 加藤幸久, 近藤満里子, 榊原明美, 鈴木弘子, 矢野裕明, 築瀬崇, 山田重行, 網岡克雄, 鈴木匡, 森健, 山村恵子, 澤井恒伸, 坪井義之, 野田雄二, 浅井彦治: 円滑な実務実習指導・管理システムの運用について, 第43回東海薬剤師学術大会, 2010年11月23日 (静岡)

鈴木弘子, 網岡克雄, 奥村智宏, 加藤幸久, 近藤満里子, 榊原明美, 塚本知男, 森健, 矢野裕章, 山田重行, 山村恵子, 野田雄二: 平成22年度第一期薬局実務実習に関する薬学生と受け入れ薬局それぞれに対するアンケート結果からの考察, 第43回東海薬剤師学術大会, 2010年11月23日 (静岡)

Mayuko Takemura, Toshiyuki Matsunaga, Satoshi Endo, Akira Hara, Midori Soda, Masayoshi Oyama, Munekazu Iinuma and Kazuo Tajima: Oleanolic acid is a potent and selective inhibitor of the tumor marker AKR1B10. 第83回日本生化学会大会 第33回日本分子生物学会年会 合同大会, 2010年12月7日~10日 (神戸)

#### 社会貢献活動:

山村恵子: I N R コントロールとリスク回避における薬剤師の役割, 第3回ワルファリン研究会, 2010年4月23日(沖縄)

山村恵子: 「薬と薬」「薬と食品」の相互作用, 日本医薬品卸勤務薬剤師会大会, 2010年6月2日 (名古屋)

長田孝司: 模擬授業「薬剤師って何?」, 岐阜東高校, 2010年6月16日 (岐阜)

長田孝司: 薬学部における実務実習事前学習と実務実習の現状, 日本医薬品卸勤務薬剤師会愛知県支部研修会10年7月14日(名古屋)

長田孝司: 第28回認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ, 2010年7月18日-19日(名古屋)

長田孝司: 第30回認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ, 2010年9月19日-20日(名古屋)

長田孝司: 第7回薬学生のための褥瘡治療薬シンポジウムー第24回褥瘡治療薬サミット, 2010年10月2日(名古屋)

長田孝司: 「医薬品と情報」, 平成22年度日本薬学図書館協議会東海地区協議会研修会, 2010年10月22日(名古屋)

山村恵子: 薬剤師の Translational ResearchーWF服薬指導の成果を形にしてみませんかー, 瀬戸・旭・長久手薬剤師会, 2010年10月23日 (瀬戸)

長田孝司: おくすり箱によるおもしろ化学実験, 津島市健康・福祉まつり2010, 2010年10月24日 (津島)

山村恵子: 「薬という枠を超えた患者対応」について, 平成22年度 ZIPドラッグ薬剤師研修, 2010年10月11日 (名古屋)

長田孝司: 医薬品適正使用, 第4回日本薬局学会, 2010年11月7日 (岐阜)

長田孝司：模擬授業「医薬品」と「情報」，名城大学附属高校，2010年11月15日（名古屋）

山村恵子：「お薬の正しい使い方・選び方」、文部科学省「戦略的大学連携支援プログラム」東名古屋健康カレッジ，2010年12月11日（名古屋・愛知医科大学）

長田孝司：「薬局で購入できるお薬の選び方」、文部科学省「戦略的大学連携支援プログラム」東名古屋健康カレッジ，2010年12月11日（名古屋・愛知医科大学）

長田孝司：遠隔授業「糖尿病で用いられる薬剤」，文部科学省「戦略的大学連携支援プログラム」，2010年12月15日（名古屋：愛知学院大学心身科学部・薬学部・歯学部・愛知県立大学看護学部）

## 実践薬学

### 構成

教授 脇屋 義文  
最終学歴：北陸大学薬学部卒業  
学 位：博士（薬学）

講師 梅村 雅之  
最終学歴：東北薬科大学 大学院薬学研究科 博士後期課程修了  
学 位：薬学博士

助手 重野 克郎  
最終学歴：名城大学薬学部卒業

### 研究概要・課題

実践薬学講座では、医療の最前線で起こる、医薬品に関するさまざまな問題点をテーマとして研究を行っています。研究結果より得られた情報を医療現場にフィードバックし、医薬品適正使用の推進を実践することを目的としています。

#### 1) 病院で調製される院内製剤の管理方法に関する研究

多くの院内製剤が薬剤部で調製されているが、製剤の使用期限や安定性等の製剤管理については調べられていない場合が多い。このような製剤管理について科学的に検証し、安全かつ信頼を担保できる管理方法を提案するための検討を行っている。

#### 2) 医療用材料、医療機器、医薬品、及び添加物等との相互反応に関する研究

注射製剤の投与には輸液チューブが欠かせない材料であるが、界面活性剤を含む医薬品の混合輸液を点滴すると、投与時間の延長が観察される場合がある。添加物が輸液チューブや投与時間に及ぼす影響を科学的に検討している。

#### 3) 溶出試験に関する研究

迅速審査により承認される医薬品は、多くの試験データが乏しく、特に抗HIV薬に関しては、日本人における有効血中濃度や有効性と安全性の基礎となる溶出試験データも少なく、科学的に検討を行っている。

#### 4) 抗悪性腫瘍薬の効果的な安全管理及び暴露が生体に及ぼす影響に関する研究

多くの施設において、薬剤師による抗悪性腫瘍薬の混合調製が実施されている。しかし、調製者への暴露防止方法や暴露によっておこる被害に関しては報告も少ない。抗悪性腫瘍薬をとりまく問題点を様々な角度から検証し、科学的に検討を行っている。

### 研究業績 (2010年1月～12月)

著書  
なし

原著  
なし



#### 学会発表

脇屋義文, 山中さやか, 大石春菜, 高橋良奈, 毎田千恵子, 宮本悦子, 医薬品の適正使用に関する研究－点滴質量に及ぼす市販輸液セットの影響－日本薬学会第130年会(岡山) 2010年3月

宮本悦子, 毎田千恵子, 杉田尚寛, 脇屋義文, 大嶋耐之, 地域医療とバイオエシックス教育 (第12報)－医学用語の啓発を目的とした教材作成－日本薬学会第130年会(岡山) 2010年3月

曾田翠, 長田孝司, 重野克郎, 梅村雅之, 脇屋義文, 白松貴子, 長谷川直樹, 高山幸子, 山田重行, 高橋智恵, 山村恵子, 薬学6年制教育の充実に向けて医療業界の多種分野と連携した卒業研究への取り組み, 第20回日本医療薬学会年会 (千葉), 2010年11月.

日比陽子, 葛谷孝文, 重野克郎, 椿井朋, 野田幸裕, 山田清文, 名古屋大学医学部附属病院における6年制実務実習薬学教育, 第20回日本医療薬学会年会 (千葉), 2010年11月.

#### シンポジウム

なし

#### 社会貢献活動:

梅村雅之, 外来がん化学療法における薬剤師の役割, がん拠点病院合同研修会, 名古屋, 2010年3月

脇屋義文, 梅村雅之, 重野克郎 他, 夏のオープンキャンパス-調剤体験-, 2011年7月31-8月1日

#### その他

梅村雅之 他, 文部科学省平成22年度「大学における医療人養成推進等委託事業」薬学教育における現状と課題に関する調査研究, p77, 2010年12月

## 臨床薬物動態学

### 構成

#### 教授

岩本 喜久生

最終学歴：京都大学大学院薬学研究科 博士課程（単位取得後退学）  
学 位：薬学博士

#### 講師

上井 優一

最終学歴：京都大学大学院薬学研究科 博士後期課程修了  
学 位：博士（薬学）

#### 助教

石丸 宗徳

最終学歴：名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了  
学 位：修士（薬学）

### 研究概要・課題

#### 1) 腎薬物排泄機構の分子生物学的解析

腎臓の近位尿細管には多様な薬物トランスポータが発現し、薬物の尿細管分泌を媒介している。薬物の排泄能と医薬品の有効性・安全性の間には密接な関係があること及び薬物の体内動態には大きな個人差が存在することから、腎臓の有機イオントランスポータ群を分子レベルで明らかにすることは、医薬品適正使用を推進する上で必要不可欠であると考えられる。本研究では薬物トランスポータの機能解析並びに発現解析を行うことによって、腎薬物トランスポータ情報に基づいた薬物投与設計の基盤構築を目指す。

#### 2) Pharmacokinetic/Pharmacodynamic/Pharmacogenomic (PK/PD/PGX) 解析に基づくハイリスク医薬品の個別化投与設計システムの構築

糖尿病用薬、抗悪性腫瘍薬などのいわゆるハイリスク薬の適正かつ安全な使用は臨床現場での医療チームの共通目標の一つである。とりわけ、病態時のハイリスク医薬品使用時のPK/PD/PGXデータを収集・解析し、その統合的情報を目前の臨床症例への処方設計に応用する手法は不可欠であり、待望されている。本研究では、個々のハイリスク薬の薬効・副作用データについてPK/PD/PGX解析を行うことにより、病態時での各医薬品の個別化投与設計が可能となりうる合理的システムの構築を目指す。

### 研究業績 (2010年1月～12月)

#### 著書

1. 岩本喜久生：がん患者と専門薬剤師、川西正祐・中瀬一則・大井一弥編、腫瘍薬学、南山堂（東京）、557-562(2010).

#### 原著

1. Uwai, Y., Iwamoto, K. : Transport of aminopterin by human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3: comparison with methotrexate. Drug Metab. Pharmacokinet., 25, 163-169 (2010).
2. Uwai, Y., Honjo, H., Iwamoto, K. : Inhibitory effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor lumiracoxib on human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3. Drug Metab. Pharmacokinet., 25, 450-455 (2010).

3. Nishimura, N., Uemura, T., Iwamoto, K., Naora, K. : Change in tolbutamide permeability in rat jejunum and Caco-2 cells by Sho-saiko-to(Xiao Chai Hu Tang) a Chinese traditional medicine. J. Pharm. Pharmacol., 62, 651-657(2010).
4. Tomoya Yasujima, Kinya Ohta, Katsuhisa Inoue, Munenori Ishimaru, Hiroaki Yuasa: Evaluation of 4',6-diamidino-2-phenylindole as a fluorescent probe substrate for rapid assays of the functionality of human multidrug and toxin extrusion proteins. Drug Metab. Dispos., 38, 715 - 721, (2010).
5. 石原慎之、西村信弘、陶山登之、山本 英、玉木宏樹、上村智哉、磯部 威、稲垣文子、岩本喜久生、直良浩司：抗MRSA薬適正使用のための薬学的介入とその評価、日本環境感染学会誌, 25, 15-21(2010).
6. 岩本喜久生、林 久男、杉山成司、浦野公彦、巽 康彰、服部亜衣、上井優一、石丸宗徳、恒川由己、本庄宏旭、斎藤 峻、里中 華、喜田優人：実務実習事前学習へのフィジカルアセスメント実習の新規導入における薬学生の興味・意識・理解度の調査、愛知学院大学薬学会誌, 3, 31-38(2010).

#### その他

1. 岩本喜久生：専門薬剤師・認定薬剤師とは 制度誕生から最近までの歩み、ファルマシア, 46(8), 785-789(2010).
2. 岩本喜久生：東海地区調整機構、薬学教育協議会50年史、一般社団法人薬学教育協議会、75-76(2010).

#### 学会発表

1. 保嶋智也、太田欣哉、井上勝央、石丸宗徳、湯浅博昭：hOCT1による蛍光性核染色剤DAPIの輸送：迅速機能評価への応用の可能性、日本薬学会第130年会、2010年3月28日 - 30日（岡山市）
2. Suyama, T., Tamaki, H., Nishimoto, A., Nishimura, N, Naora, Iwamoto, K.: Retrospective analysis of adverse effects by thalidomide chemotherapy, 70th World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2010(FIP); Lisbon (Portugal), August 28-September 2 (2010).
3. 岩本喜久生：シンポジウム1；実りある実務実習を目指して、地区調整機構の役割と課題、第四回日本薬局学会学術総会、平成22年11月6日（岐阜市）
4. 岩本喜久生、林 久男、杉山成司、浦野公彦、巽 康彰、服部亜衣、上井優一、石丸宗徳、恒川由己、斎藤 峻、里中 華、喜田優人、本庄宏旭：実務実習事前学習へのシミュレーターPhysikoを用いたバイタルサイン測定実習導入の試み、第20回日本医療薬学会年会；平成22年11月14日（千葉市）
5. 上井優一、青木洋平、本庄宏旭、岩本喜久生：有機アニオントランスポーターOAT1に及ぼす非ステロイド性抗炎症薬の立体選択的影響、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2010；2010年11月28日（静岡市）
6. 本庄宏旭、上井優一、岩本喜久生：有機アニオントランスポーターOAT1とOAT3に対するシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害薬の影響、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2010；2010年11月28日（静岡市）

#### 社会貢献活動：

岩本喜久生：一般社団法人薬学教育協議会病院・薬局実務実習中央調整機構委員会第Ⅱ期委員、平成22年4月1日（～23年3月）

岩本喜久生：薬学教育協議会東海地区調整機構委員長、平成22年4月1日（～23年3月）

岩本喜久生：愛知県薬剤師会学術部会・生涯研修部会委員、平成22年4月1日（～23年3月）

上井優一：「これからの薬剤師に求められるもの」高校模擬授業、平成22年7月（愛知県立春日井南高等学校）

岩本喜久生：第28回認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップin東海ディレクター、平成22年7月18-19日（名古屋市）

岩本喜久生：厚生労働省医道審議会薬剤師分科会薬剤師国家試験出題基準改訂部会委員、平成22年7月20日、平成22年9月21日

岩本喜久生：第30回認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップin東海ディレクター、平成22年9月19-20日（名古屋市）

## 臨床製剤学

### 構成

教授 四ツ柳 智久  
最終学歴：東京大学大学院薬学研究科博士課程修了  
学 位：薬学博士

准教授 恒川 由己  
最終学歴：昭和大学薬学部卒業  
学 位：医学博士

助教 西川 佐紀子  
最終学歴：名古屋市立大学大学院博士前期課程修了  
学 位：薬学修士

### 研究概要

☆ドラッグデリバリーシステムの概念は、薬物投与の最適化、すなわち薬物を必要なときに、必要な部位へ、必要な量を送達することによって有効性の向上および信頼性をはかり、副作用を軽減することである。薬物は生理的に活性な化学物質であり、それを生体内の必要部位に送達すまでに種々の生体内物質と相互作用を示すために様々な製剤的工夫が必要となる。このような剤形のひとつに微粒子分散系の利用が考えられ、これらの系は製剤物理化学的には単なる溶液系（注射剤）と異なり、極めて広い表面積をもつ界面の利用、また同時に薬物のreservoirとしての機能が期待できる。

(1) Liposome：基本的にリン脂質からなる単層または多重層二分子膜の閉鎖小胞系を形成する。したがって、水溶性薬物を内包でき、薬物送達系として期待できる。これまでadriamycin内包liposome系の臨床応用を目指して、臨床現場での調製を目指して凍結乾燥システムの開発を行っている。

(2) Computerによる種々の製剤物理化学系システム解析：Cisplatinは水溶液中でクロライドイオンの求核的置換によりaquated formを形成する。加水分解、酸解離により少なくとも6種類の化学種として総濃度、pHおよびpClに依存する。各化学種の時間的変化および平衡状態におけるfractionを計算実験により生理活性をもつ化学種との関連において考察している。Bisphosphonate (BP) は化学的にはpyrophosphonate (PP) の同族体である。BPはPPの酸素が炭素に替わり、この炭素原子に種々のside-chain  $R_1$ ,  $R_2$ が付加して。リン酸基が四つあるためpH依存性の種々の分子種が生成される。さらに、side-chainの解離も加わり全体として複雑な様相を示す。酸-塩基解離モデルにより解離挙動を考察する。

(3) Direct to Consumer Advertizing (DTCA)：DTCAとは「直接消費者に向けて宣伝、広告すること」という意味である。通常的生活必需品から食品、健康食品、化粧品等種々の商品はテレビ、雑誌、新聞等を通じて宣伝、広告がなされている。胃腸薬、軟膏類、解熱鎮痛薬の一般医薬品 (OTC) も含まれている。しかし、この宣伝、広告の対象が医師の処方せんを必要とする医療用医薬品の場合はどうであろうか。"DTCA"という語は、medicine、drugという語が含まれていないが、処方せん薬を患者、一般向けに新聞、雑誌、テレビなどのメディアを通じて直接宣伝、広告することを指す。世界ではアメリカ、ニュージーランドのみが認可されている。この功罪について調査する。

(4) ローカルドラッグ：ローカルドラッグとはある特定の国のみで承認、使用されている医薬品を「ローカルドラッグ」という。木村 繁著「医者からもらった薬がわかる本（2005-2011年版）」をもとに日本のローカルドラッグの種類を調査している。木村繁は、著書のなかで、日本で処方されている医薬品について、アメリカ、イギリス、ドイツ、フランスでの承認・販売状況を「海外評価合計点」として示している。4カ国のいずれにおいても承認・販売されていない医薬品の海外評価合計点数は0点となる。調査の結果（2011年版）、外用薬と漢方薬を除き、抗がん剤を含めた16治療カテゴリーのうち特に胃腸疾患用薬剤（0点）に多い。ローカルドラッグの背景を調査する。

☆国民の医療、健康に対する関心は、かつてないほどに高まっている。それは日常的に薬を服用する患者が増加し、救命・治癒からQOL向上に広まってきているためと考える。さらに在宅療養する患者が増え、ますます薬剤師の担う役割と責任が大きくなり、また期待されている。われわれは、ジェネリック薬品、栄養療法に注目し、医薬品の適正使用を目指している。

#### (1) ジェネリック薬品の品質評価に関する研究

最近、新薬の特許満了に伴い、製造・販売される薬品(ジェネリック薬品)が、代替調剤に処方されるようになってきた。代替調剤とは、医師が処方した医薬品を薬剤師が品質とコストを考慮して患者の同意の上で、同一成分の他の名称の医薬品に替えることである。ジェネリック薬品は、経口剤の場合、溶出試験や生物学的同等性試験を行うことが義務付けられているが、主成分は同じであっても使用されている添加剤や製剤加工法は異なっている場合がある。服用時の状況を加味した条件での影響を検討することによって、ジェネリック薬品の品質評価を目指している。

#### (2) 適正な栄養管理について調査・検討

入院中に限らず、在宅療養で摂食・嚥下障害により食事を経口摂取できない患者が増えている。このような患者に対して栄養管理を行うことは早期回復の重要な要件である。栄養療法として高カロリー栄養療法(TPN、HPN)や経腸栄養療法が行われているが、患者の疾患や状態により療法も個別化が必要であると思われる。患者の疾患や状態を調査し、適正な栄養療法の検討を目指している。

#### 業績

##### 学会発表

水野 勇、四ツ柳智久、石田理子、毛利紀章、今藤裕之、社本智也、安井 保、寺西 太、神谷保廣、竹山廣光：進行胃癌の腹膜転移の防止と治療—徐放化抗癌剤(Liposome-Carboplatin)の腹腔内投与、第48回日本癌治療学会、(2010/10/28-30) 京都

水野 勇、四ツ柳智久、安井 保、毛利紀章、石田理子、社本智也、寺西 太、今藤裕之、赤毛義実、竹山廣光：胃癌腹膜播種の防止と治療を目指した抗癌剤の投与経路と徐放化の検討とその臨床応用、第49回日本癌治療学会、(2010/10/27-29) 名古屋

水野 勇、毛利紀章、石田理子、今藤裕之、寺西 太、安井 保、赤毛義実、竹山廣光、四ツ柳智久：胃癌腹膜転移・再発防止と治療—臨床応用を目指した徐放化抗癌剤（Liposome-Carboplatin:LC）の腹腔内投与、第27回日本DDS学会、(2011/10/23-24) 東京

西川佐紀子、小田量介、四ツ柳智久、注射薬配合における変化点pHおよび臨界点pHの一考察、第21回日本医療薬学会年会、(2011/10/1-2) 神戸

岩本喜久生、林 久男、杉山成司、浦野公彦、巽 康彰、服部亜衣、上井優一、石丸宗徳、恒川由己、喜田優人、里中 華、斎藤 峻、本庄宏旭：実務実習事前学習へのシミュレーターPhysikoを用いたバイタルサイン測定実習導入の試み 第20回日本医療薬学会年会(2010/11/13) 千葉

##### 調査報告

岩本喜久生、林 久男、杉山成司、浦野公彦、巽 康彰、服部亜衣、上井優一、石丸宗徳、恒川由己、本庄宏旭、斎藤 峻、里中 華、喜田優人：実務実習時前学習へのフィジカルアセスメント実習の新規導入における薬学生の興味・意識・理解度の調査 愛知学院大学

薬学会誌 3,31-37 (2010)

**社会貢献活動：**

知的財産権のひとつである著作権に関し、大学人、研究者への学術刊行物の著作権への関心および啓蒙出版活動（2005年以来学術著作権協会理事 四ツ柳）

四ツ柳智久、著作権制度の概要—学術著作権を中心にして—、第39回薬学セミナー、(2010/4/28) 愛知学院大学薬学部

恒川由己：薬学教育協議会病院・薬局実習東海地区調整機構事務局長、平成21年4月1日～平成23年3月

恒川由己：特定非営利活動法人 名古屋臨床薬剤師研究会理事 平成21年9月～

# 疾患病態学

## 構成 (2011年12月現在)

教授 杉山 成司

最終学歴：名古屋市立大学医学部

学 位：医学博士

## 研究概要

- 1) 先天性代謝異常症の早期診断と治療法の開発
- 2) 薬物とカルニチン代謝
- 3) 低カルニチン血症の病態と治療法

## 業績 (2010年1月～12月)

### 原著

1. Nakajima Y, Ito T, Maeda Y, Ichiki S, Sugiyama N, Mizuno M, Makino Y, Sugiura T, Kurono Y, Togari H. Detection of pivaloylcarnitine in pediatric patients with hypocarnitinemia after long-term administration of pivalate-containing antibiotics. *Tohoku J. Exp. Med.*, (2010)221(4):309 - 13.
2. 岩本喜久生, 林 久男, 杉山成司, 浦野公彦, 巽 康彰, 服部亜衣, 上井優一, 石丸宗徳, 恒川由己, 本庄宏旭, 齋藤 峻, 里中 華, 喜田優人. 実務実習事前学習へのフィジカルアセスメント実習の新規導入における薬学生の興味・意識・理解度の調査. *愛知学院薬学会誌*. (2010)3:31 - 38.

### 学会発表

1. 黒野幸久, 前田康博, 鈴木健史, 木村和哲, 白井直洋, 伊藤哲哉, 中島葉子, 一木紗耶香, 戸苅 創, 杉山成司. ジカルボキシアシルカルニチンのメチルエステル化反応における速度論的検討 (第2報). 第130回日本薬学会 (岡山) 2010 3 28 - 3 30.
2. 前田康博, 大参寛典, 黒野幸久, 木村和哲, 伊藤哲哉, 中島葉子, 一木紗耶香, 戸苅 創, 杉山成司. HPLC-MS/MSによるアシルカルニチン類の一斉分析法開発と臨床応用. 第130回日本薬学会 (岡山) 2010 3 28 - 3 30.
3. 岩本喜久生, 林 久男, 杉山成司, 浦野公彦, 巽 康彰, 服部亜衣, 上井優一, 石丸宗徳, 恒川由己, 齋藤 峻, 里中 華, 喜田優人, 本庄宏旭. 実務実習事前学習へのシミュレーター-PHYSIKOを用いたバイタルサイン測定実習導入の試み. 第20回日本医療薬学会 (千葉) 2010 11 13 - 11 14.
4. Maeda Y, Ito T, Nakajima Y, Ichiki S, Kurono Y, Sugiyama N, T, Togari H. Acylcarnitine analysis in serum and urine on severely epileptic children long-term taking valproic acid. 2010 Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Istanbul, Turkey, 2010 8 31 - 9 3.
5. Nakajima Y, Ito T, Ichiki S, Maeda Y, Kobayashi S, Ando N, Sugiyama N, Hashimoto T, Togari H. Case study of methylmalonic



acidemia presenting with acute encephalopathy associated with basal nuclei lesion 20 months after liver transplantation from a living donor. 2010 Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Istanbul, Turkey. 2010 8 31 - 9 3.

- 6 . Ichiki S, Nakajima Y, Ito T, Maeda Y, Kurono Y, Sugiyama N, Togari H. Distribution of pivaloylcarnitine after administration of pivalate containing antibiotics in rat. 2010 Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Istanbul, Turkey. 2010 8 31 - 9 3.