

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）

助教

鈴木 賀央里

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

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（2008年1月～12月）

著書

日比野俐、夏苺英昭、廣田耕作 編「NEW医薬品化学」廣川書店（2008）

薬学教育研究会（片岡貞、廣田耕作）編「CBT対策と演習 有機化学」廣川書店（2008）

原著

S. Miyazaki, T. Yanagida, K. Nunome, S. Ishikawa, M. Inden, Y. Kitamura, S. Nakagawa, T. Taira, K. Hirota, M. Niwa, S. M. M. Iguchi-Arigo, H. Ariga, DJ-1-binding compounds prevent oxidative stress-induced cell death and movement defect in Parkinson's disease model

rats. *J. Neurochemistry*, **105**, 2418-2434 (2008).

K. Kuramochi, Y. Miyano, Y. Enomoto, R. Takeuchi, K. Ishi, Y. Takakusagi, T. Saitoh, K. Fukudome, D. Manita, Y. Takeda, S. Kobayashi, K. Sakaguchi, F. Sugawara, Identification of Small Molecule Binding Molecules by Affinity Purification Using a Specific Ligand Immobilized on PEGA Resin. *Bioconjugate Chemistry*, **19**, 2417-2426 (2008).

特許

佐治木弘尚、廣田耕作、前川智弘、炭素-炭素結合生成反応によるカップリング生成物の製造、特開 2008-63260 (2008).

社会貢献活動：

鈴木賀央里 外部講師授業「薬学部について」南山高等学校女子部 2008年11月15日

講座の紹介と業績

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

助教

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。一方、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りつつある。

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べく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る。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秘めている。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、臨床に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基礎研究

業績 (2008年1月～12月)

著書

米村豊, 新保雅也, 平野正満, 島田信也, 池田聡, 三浦真弘, 遠藤良夫, 佐々木琢磨: 腹膜播種形成の分子機構と治療法 (日本ハイパーサーミア学会編) pp58-63 毎日サロン (2008)

田中基裕, 佐々木琢磨, 小野真弓: CAM法 (受精鶏卵漿尿膜法) がん転移研究の実験手法 (日本癌転移学会編) pp231-234 金芳堂 (2008)

田中基裕, 佐々木琢磨: 日本口腔ケア学会認定資格標準テキスト下巻 (日本口腔ケア学会編) 日総研出版 (2008)

総説

佐々木琢磨, 小幡徹, 田中基裕: 新規抗腫瘍性シトシンヌクレオシドの開発 愛知学院大学薬学会誌, 1, 1-8 (2008)

学会発表

久保田高明, 西 貴美, 佐々木琢磨, 小林淳一: 沖縄産海綿Amphimedon sp.由来の新規アルカロイドNakinadine Aの構造 日本薬学会第128年会 2008年3月 (横浜)

合田風人, 内藤智春, 横川達史, 金 恵淑, 平本晃子, 松田 彰, 佐々木琢磨, 福島正和, 北出幸夫, 綿矢有佑: 新規抗腫瘍ヌクレオシドアナログ1-(3-C-ethynyl-beta-D-ribo- pentofuranosyl)cytosine(ECyd, TAS-106)によるRNaseLを介したアポトーシス誘導機構の解明 日本薬学会第128年会 2008年3月 (横浜)

山崎聡子, 田畑まゆ, 小幡 徹, 川上和之, 佐々木琢磨, 宮本謙一, 遠藤良夫: ヒトがん細胞におけるgemcitabineの感受性規定因子の同定 日本薬学会第128年会 2008年3月 (横浜)

田畑まゆ, 山崎聡子, 川上和之, 佐々木琢磨, 小幡 徹, 遠藤良夫: 肺がん患者の血清中シチジンデアミナーゼ活性およびタンパク量の比較検討 第67回日本癌学会学術総会 2008年10月 (名古屋)

社会貢献活動:

田中基裕: 「日常生活とくすり」進学フェア模擬授業 (6月14日 愛知県体育館)

田中基裕: 「日常生活とくすり」高校模擬授業 (7月17日 愛知県東海高等学校)

田中基裕: 「日常生活とくすり」オープンキャンパス模擬授業 (8月2日, 3日 愛知学院大学薬学部)

田中基裕: 「日常生活とくすり」高校模擬授業 (10月24日 岐阜県春日井南高等学校)

田中基裕: 「日常生活とくすり」高校模擬授業 (11月19日 岐阜県岐阜東高等学校)

講座の紹介と業績 薬用資源学

構成

教授

井上 誠

最終学歴：名古屋市立大学薬学部 博士後期課程修了
学 位：薬学博士

講師

大野 高政

最終学歴：名古屋市立大学薬学部 博士前期課程修了
学 位：博士（薬学）

助教

田邊 宏樹

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

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（2008年1月～12月）

著書

井上 誠 「現代医療における漢方薬」日本生薬学会監修 南江堂 27-29（2008）

井上 誠 「漢方薬学（現代薬学性のための漢方入門）」奥田拓男編 廣川書店 123-146（2008）

原著

K. Kojima, T. Ohno, M. Inoue, H. Mizukami, A. Nagatsu. Phellifuropyranone A: a new furopyranone compound isolated from fruit bodies of wild *Phellinus linteus*. Chem. Pharm. Bull., 56, 173-175 (2008).

T. Makino, N. Ohtake, A. Watanabe, N. Tsuchiya, S. Imamura, S. Iizuka, M. Inoue, H. Mizukami. Down-regulation of a hepatic transporter multidrug resistance-associated protein 2 is involved in alteration of pharmacokinetics of glycyrrhizin and its metabolites in a rat model of chronic liver injury. Drug Metab. Dispos., 36, 1438-1443 (2008).

学会発表

小谷仁司、水上元、田邊宏樹、大野高政、横島誠、井上誠：天然由来RXRリガンドによる核内受容体の機能調節作用。第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会。神戸。2008年12月。

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（4）。第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会。神戸。2008年12月。

井上誠：漢方方剤甘草附子湯の多彩な関節リウマチ改善作用。第8回日本臨床中医学学会学術大会。埼玉。2008年9月。

田邊宏樹、鈴木裕可、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（3）。日本生薬学会第55回年会。長崎。2008年9月。

小谷仁司、水上元、田邊宏樹、大野高政、西川淳一、井上誠：漢方方剤成分による核内レセプターを介した慢性疾患の予防治療。第25回和漢医薬学会学術大会。大阪。2008年8月。

井上 誠、松本 晃、大野高政、田邊宏樹、横井 寛、高橋二郎：アスタキサンチンの選択的Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) 調節作用の解析。第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会。筑波。2008年7月。

Makoto Inoue, Akira Matsumoto, Hiroki Tanabe, Takamasa Ohno, Keizo Umegaki, and Jiro Takahashi : Astaxanthin is a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator. The 15th International Symposium on Carotenoids. 沖縄。2008年6月。

横井 寛、井上 誠、永津 明人、水上 元：ヨクイニンに含まれるPPAR γ リガンドの探索。日本薬学会第128年会。横浜。2008年3月。

社会貢献活動：

井上 誠：薬学部を紹介します。自然からの贈り物：くすり。聖隷クリストファー高校模擬授業。平成20年6月19日。

井上 誠：人類と病気のかかわりーダーウィン医学的発想ー：「歴史の中の薬：薬と食」 第62回日本人類学会大会公開シンポジウム 平成20年11月1日

講座の紹介と業績

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）

助教

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んでいます。

業績（2008年1月～12月）

原著

Kumagai, K., Ozaki, Y., Nakanishi, T., Inomata, M., Furuno, T., Nakanishi, M., Ogasawara, M. S.: Role of μ -calpain in human decidua for recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.*, **59**, 339-346. (2008)

Koma, Y., Furuno, T., Hagiya, M., Hamaguchi, K., Nakanishi, M., Masuda, M., Hirota, S., Yokozaki, H., Ito, A.: Cell adhesion molecule 1 is a novel pancreatic-islet cell adhesion molecule that mediates nerve-islet cell interactions. *Gastroenterology*, **134**, 1544-1554. (2008)

Nakanishi, M., Furuno, T.: Molecular basis of neuroimmune interaction in an in vitro coculture approach (review). *Cell. Mol. Immunol.*, **5**, 249-259. (2008)

Miura, K., Nomura, H., Nakanishi, M., Hirashima, N.: Munc13-1, an active zone protein, regulates exocytosis in mast cells. *Bioimages*, **16**, 11-18. (2008)

学会発表

中村里香、手島玲子、中村亮介、伊納義和、古野忠秀、中西 守、三島 敏：プロポリスの抗アレルギー作用。日本薬学会第128年会。2008年3月27日（横浜）；27PW-am149.

伊納義和、古野忠秀、平嶋尚英、中西 守：バイオサーファクタントによる遺伝子導入の新経路。日本薬学会第128年会。2008年3月28日（横浜）；28PE-pm089.

古野忠秀、岡本恵佑、平嶋尚英、中西 守：感覚神経とマスト細胞の相互作用における接着分子CADM1の機能解明。日本薬学会第128年会。2008年3月28日（横浜）；28PE-pm094.

田所 哲、中西 守、平嶋尚英：マスト細胞の脱顆粒に関与するSNARE結合分子による分泌制御機構。日本薬学会第128年会。2008年3月28日（横浜）；28PE-pm094.

Yoshikazu Inoh, Tadahide Furuno, and Mamoru Nakanishi: Biosurfactant (MEL-A) shows a unique pathway for gene transfection. LRD2008 11th Liposome Research Days Conference. July 21, 2008 (Yokohama) P63.

古野忠秀、伊藤彰彦、中西 守：神経と膵臓 α 細胞の相互作用における接着分子CADM1の機能解析。第30回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム。2008年8月6日（札幌）；MP-15

伊納義和、古野忠秀、中西 守：バイオサーファクタントを用いた非ウイルスベクターの開発。第17回 DDSカンファレンス。2008年9月20日（静岡）

古野忠秀、伊藤彰彦、平嶋尚英、中西 守：膵臓 α 細胞と神経細胞は接着分子CADM1を介して相互作用する。第46回日本生物物理学会年会。2008年12月3日（福岡）；1P-197

伊納義和、古野忠秀、平嶋尚英、中西 守：バイオサーファクタント含有正電荷リポソームによる優れた遺伝子導入経路. 第46回日本生物物理学会年会. 2008年12月3日（福岡）；1P-215

星野有香、古野忠秀、伊納義和、朱 霞、加藤久宜、平嶋尚英、中西 守：マスト細胞の活性化に及ぼすHRB (hydrolyzed rice bran)の影響. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会. 2008年12月10日（神戸）；2P-0374

関村美穂、古野忠秀、伊藤彰彦、岡本恵佑、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. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会. 2008年12月11日（神戸）；3P-0437

田所 哲、中西 守、平嶋尚英：マスト細胞の脱顆粒に関与するcomplexin2の機能部位. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会. 2008年12月12日（神戸）；4P-0554

社会貢献活動：

古野忠秀：見て理解するアレルギー～なおし方、ふせぎ方を求めて～ 平成20年度春季 愛知学院大学公開講座 平成20年6月14日

古野忠秀：見て理解するアレルギー～なおし方、ふせぎ方を求めて～ 平成20年度前期 愛知学院大学連携講座 平成20年6月26日

古野忠秀：見て理解するアレルギー～なおし方、ふせぎ方を求めて～ 平成20年度前期 愛知学院大学放送講座 平成20年8月2日、9日

伊納義和：バイオサーファクタントを用いたナノ遺伝子ベクター 第21回 薬学セミナー 平成20年10月 1日

講座の紹介と業績 製剤学講座

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：修士（薬学）

研究概要

- 1) I,II型糖尿病に対応可能なPLGAナノスフェアをプラットフォームとするインテリジェンス経口投与型DDS製剤の開発を目指す。
- 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。
- 3) 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。
- 4) 油状薬物を粉末化し取り扱いやすさを向上させると共に酸化されやすい油状薬物の安定性向上が図れる製剤を設計する。
- 5) 難水溶性の薬物をナノ粒子化しその溶解性を向上する。その製剤についてPK/PDの観点から有用性を調べる。
- 6) 慢性閉塞性肺疾患治療薬の徐放化を目的とした吸入用微粒子製剤の設計。

業績（2008年1月～12月）

著書

田原 耕平、山本 浩充、川島 嘉明：DDSのコンセプトを利用した患者指向性製剤の開発 特集「デリバリー技術の最先端」「化学工業」（化学工業社）VOL.59 No.4 64-69 (2008)

山本浩充：「ナノメディシン」（オーム社）(2008)

原著

Tahara K, Sakai T, Yamamoto H, Takeuchi H, Kawashima Y., Establishing chitosan coated PLGA nanosphere platform loaded with wide variety of nucleic acid by complexation with cationic compound for gene delivery. *Int J Pharm.* **354**, 210-216 (2008)

Kimura S, Egashira K, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Kawashima Y, Tominaga R, Sunagawa K., Local delivery of imatinib mesylate (STI571)-incorporated nanoparticle ex vivo suppresses vein graft neointima formation. *Circulation.* **118** S65-70 (2008)

Higo S, Takeuchi H, Yamamoto H, Hino T, Kawashima Y., Slow release of tetracycline from a mucoadhesive complex with sucralfate for eradication of *Helicobacter pylori*. *Chem Pharm Bull* **56** 1412-1416 (2008)

Nakano K, Tozuka Y, Yamamoto H, Kawashima Y, Takeuchi H., A novel method for measuring rigidity of submicron-size liposomes with atomic force microscopy. *Int J Pharm.* **355** 203-209 (2008)

Hara K, Tsujimoto H, Tsukada Y, Huang CC, Kawashima Y, Tsutsumi M., Histological examination of PLGA nanospheres for intratracheal drug administration. *Int J Pharm.* **356** 267-273 (2008)

Yasuji T, Takeuchi H, Kawashima Y., Particle design of poorly water-soluble drug substances using supercritical fluid technologies. *Adv Drug Deliv Rev.* **60** 388-398 (2008)

Kawashima Y, York P., Drug delivery applications of supercritical fluid technology. *Adv Drug Deliv Rev.* **60** 297-298 (2008)

Shi K, Cui F, Yamamoto H, Kawashima Y., Investigation of drug loading and in vitro release mechanisms of insulin-lauryl sulfate complex loaded PLGA nanoparticles. *Pharmazie.* **63** 866-871 (2008)

Shi K, Cui F, Yamamoto H, Kawashima Y., Optimized preparation of insulin-lauryl sulfate complex loaded poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles using response surface methodology. *Pharmazie.* **63** 721-725 (2008)

学会発表

田原耕平、山本浩充、川島嘉明：PLGAナノスフェアの遺伝子送達機能向上を目的とした表面修飾物質のスクリーニング 日本薬学会第128年会 パシフィコ横浜 (2008/3/28)

田原耕平、山本浩充、川島嘉明：PLGAナノスフェアの細胞内取り込みメカニズムと細胞内挙動の解析 日本薬剤学会第23年会 札幌コンベンションセンター (2008/5/20)

田原耕平：ナノ粒子で薬や栄養を体の色々な場所へ！ 「国際粉体工業展東京2008」“粉の広場－ニーズ・シーズの出会い” 幕張メッセ国際会議場 (2008/10/29)

田原耕平、山本浩充、川島嘉明：薬物送達用生分解性ナノ粒子の細胞内侵入性とその安全性評価 秋期粉体工学会 幕張メッセ国際会議場 (2008/10/30)

田原耕平、加藤能豊、古川紗帆里、横井宏哉、山本浩充、川島嘉明 粉末吸入可能な肺局所遺伝子治療用ナノ粒子製剤の開発 第25回製剤と粒子設計シンポジウム 琵琶湖ホテル (2008/11/12)

Kohei Tahara, Hiromitsu Yamamoto, Yoshiaki Kawashima Preparation of PLGA nanosphere platform for drug and gene carrier system 第17回日清エンジニアリング粉体工学国際セミナー(NEPTIS17) (2008/12/9)

原香織、板東容平、塚田雄亮、田原耕平、山本浩充、辻本広行、川島嘉明:生体適合性乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) ナノ粒子の皮膚浸透性評価 第24回DDS学会 六本木アカデミーヒルズ40 (2008/6/29-30)

山本浩充、田原耕平、加藤能豊、古川紗帆里、横井宏哉、川島嘉明：脳腫瘍治療を目的とした表面修飾による生分解性高分子ナノ粒子の設計 第54回日本薬学会東海支部総会・大会 (2008/7/5)

社会貢献活動：

田原耕平：PLGAナノスフェアをプラットフォームとする遺伝子デリバリーシステムの構築 第20回 薬学セミナー 薬学部棟 2階 大講義室 (206) (2008/6/19)

山本浩充：球形晶析法による機能性粒子の設計とその応用について～形と大きさ、表面特性制御による薬・化粧品・食品の機能化～ 第2回食品・機能性分子分科会 (2008/10/2)

講座の紹介と業績

生体機能化学

構成

教授

伯水 英夫

最終学歴：大阪大学薬学部 博士課程修了

学 位：薬学博士

准教授

茂木 眞希雄

最終学歴：東京工業大学総合理工学研究科 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) 病態生化学研究 (I) : パーキンソン病の発症機構の探求
- 2) 病態生化学研究 (II) : 骨破壊疾患における骨芽細胞の機能変化の探求
- 3) 神経薬理学研究 (I) : 骨芽細胞の環境変化に伴い細胞内に惹起されるシグナルカスケードの探求

1) パーキンソン病は、アルツハイマー病と並んで高齢者が罹患する可能性が高い運動障害を主症状とする難治性神経変性疾患である。パーキンソン病の発症原因、特に緩慢に進行する神経変性機序は現時点でも不明であり、薬物療法の長期化に伴い副作用症状の発現が高頻度であることから、より根本的な原因療法の開発が急務である。私達はパーキンソン病患者剖検脳および脳脊髄液中のTNF- α などの炎症性サイトカイン、Fas, bcl-2, caspaseなどのアポトーシス関連タンパク質の生化学的解析により、controlと比較してこれらの因子の統計的有意な異常亢進を見いだした。興味あることに神経保護作用をもつ神経栄養因子BDGFならびにNGFは、神経変性部位で高度な低下を確認した。各々の因子間の相関は高く、本実験結果は、パーキンソン病脳の神経変性部位において免疫応答とapoptosisが異常亢進していることを示唆した。これらの実験結果を総括し、パーキンソン病などの神経変性疾患の発症ならびに病態進行機序として脳内免疫応答の異常亢進ならびに、それに伴うアポトーシスの亢進仮説を世界で初めて提唱した。本研究は、ヒト剖検脳、in vitro、in vivoの異なるアプローチを統合的に組合せることでパーキンソン病の発症原因ならびに発症機序の解明を目指すもので、難治性神経変性疾患の根元的で新規な治療法を提示できる可能性を持っている。

2) 骨破壊を伴う歯周病関連疾患の病態の進行要因を探る新たなアプローチとして、骨芽細胞と破骨細胞の機能変化が着目されつつある。骨芽細胞は骨関連腫瘍壊死因子受容体ファミリーのサイトカイン産生を介して、破骨細胞の分化と増殖を制御する中心的役割を担う。特に、近年存在が明示された骨芽細胞由来破骨細胞分化因子RANKLならびに破骨細胞分化抑制因子osteoprotegerin(OPG)は、破骨細胞の分化、増殖、活性化ならびに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、両者の厳密な産生制御にて正常な骨代謝が営まれている。言い換えるなら破骨細胞の運命は骨芽細胞が鍵を握っていると言っても過言ではない。よって、骨芽細胞におけるRANKLならびにOPGの産生機序、シグナルカスケードの解明、ならびにこれらサイトカインと骨破壊を伴う歯周病関連疾患の病態や進行との関連性を探求することは、歯周疾患の新たな治療戦略を探る上で急務である。私達はこれまでに、歯周疾患に伴い病巣で爆発的に産生誘導される炎症性サイトカインの被曝の程度により、比較的少量では骨芽細胞はRANKL産生に、大量被曝ではアポトーシス細胞死が惹起されることをin

vitroで明らかにした。さらに、骨芽細胞の機能変化に伴うOPG産生抑制が、骨破壊を伴う歯周関連疾患の病因ならびに病態の原因となる可能性が報告されており、実際、歯周病患者歯肉溝浸出液中ならびに顎関節症患者顎関節液中のOPGタンパクの統計的有意な減少を確認している。本研究では、これまでの継続ならびに発展研究として1) マウス骨芽細胞様細胞におけるOPGの産生機構の解明 2) 骨芽細胞由来OPGの新規な生理的意義の探求 3) in vitro病態モデル（炎症性サイトカイン処理マウス骨芽細胞）により惹起されるRANKL産生を誘導するシグナルカスケードの解明 4) マウス骨芽細胞のカパーゼの新規な役割の探求、以上4項目について詳細な基礎的な検討を行い、新たな歯周関連疾患治療戦略の構築をめざすことを目的としている。

3) 骨吸収の調節にはカルシウム調節ホルモンと共に、局所で産生・分泌されるサイトカインが重要な役割を担っている。骨吸収を促進する因子として炎症性サイトカインの IL-1, IL-6, IL-11 または prostaglandin (PG)E₂ および RANKL などがよく知られている。これらの骨吸収促進因子は、様々な刺激により骨芽細胞から産生され、その産生機構は解明されつつある。本研究室においても、神経伝達物質、LPS の様な炎症惹起物質、およびブラジキニンのような発痛物質に対するヒト骨芽細胞の応答として、IL-6, IL-11, および PGE₂ などの産生が促進されること、ならびにその産生機構について解明してきた。さらに *in vivo* において、LPS の脳室内投与による交感神経系の活性化、およびストレス負荷による副腎髄質由来のアドレナリンは、マウス頭頂骨におけるIL-6 および COX-2 mRNA の発現を促進させることも明らかにした。これらの知見より、骨芽細胞を取り巻く環境、すなわち炎症状態および神経系の活性化により骨芽細胞は骨吸収促進因子産生を介し、骨吸収を促進させることが示唆された。更なる探求として、外的環境による骨芽細胞の応答が骨吸収促進因子産生のみならず、骨芽細胞の増殖活性へと導き骨代謝にいかなる影響を及ぼすか、またその作用機構を明らかにすることで、新たな治療薬の開発へと繋がる可能性を期待している。

業績（2008年1月～12月）

原著

Aki, Y., Kondo, A., Nakamura, H., Togari, A.: Lysophosphatidic acid-stimulated interleukin-6 and -8 synthesis through LPA1 receptors on human osteoblasts. *Archives of Oral Biology* 53:207-213 (2008)

講座の紹介と業績

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：岐阜薬科大学

学位：薬学士

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目指す。

5) 致死性毒素バンクラキック酸産生細菌 *Burkholderia gladioli* pathovar *cocovenans* 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（2008年1月～12月）

原著

富田純子、菓子田充明、笈西一樹、遠藤隆一、森田雄二、河村好章：*Helicobacter* 属菌種迅速検出のための各種市販培地の性能評価、日本臨床微生物学雑誌、18(4)、227-235、2008

Iwashita H, Fujii S, Kawamura Y, Okamoto T, Sawa T, Masaki T, Nishizono A, Higashi S, Kitamura T, Tamura F, Sasaki Y, Akaike T. : Identification of the major antigenic protein of *Helicobacter cinaedi* and its immunogenicity in humans with *H. cinaedi* infections. Clin Vaccine Immunol. 15:513-21, 2008

学会発表

森田雄二、成田新一郎、富田純子、河村好章：緑膿菌リンボタンパク質特異的ABCトランスポーターLoICDEの条件的in-frame欠失体構築の試み。第44回日本細菌学会中部支部総会、金沢、2008.

河村好章、富田純子、森田雄二、赤池孝章：新興感染症・院内感染症としての*Helicobacter cinaedi*敗血症。第20回 微生物シンポジウム（日本葉学会）、岐阜、2008

Yoshiaki Kawamura, Junko Tomida, Yuji Morita and Takaaki Akaike : Epidemiological analysis of an emerging - nosocomial infection caused by *Helicobacter cinaedi*. IUMS 2008, Istanbul, Turkey, 2008

Junko Tomida, Yuji Morita and Yoshiaki Kawamura : Taxonomic study on streptococci of Lancefield group M strains. IUMS 2008, Istanbul, Turkey, 2008

川端寛樹、高野愛、安藤秀二、花岡希、坂田明子、藤田博己、河村好章、馬場俊一、和田康夫、清島真理子、角坂照貴、齋藤幹、渡辺治雄：マダニ刺咬例調査によって見いだされた新しいボレリア感染症。第82回日本感染症学会総会、島根、2008

森田雄二、富田純子、土屋友房、河村好章：緑膿菌多剤排出システムMexXYの生理的機能に関する研究。第81回日本細菌学会総会、京都、2008

富田純子、森田雄二、河村好章：高致死性毒素産生細菌の農業フィールドにおける生息調査。第81回日本細菌学会総会、京都、2008

富田純子、菓子田充明、笈西一樹、森田雄二、河村好章：*Helicobacter* 属菌種迅速検出のための各種市販培地の性能評価。第19回日本臨床微生物学会総会、東京、2008

社会貢献活動：

河村好章：グラム陽性球菌の分類の進捗。第19回日本臨床微生物学会総会・教育セミナー、東京、2008

講座の紹介と業績

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 博士前期課程修了

学 位：修士（薬学）

研究概要

（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。

業績 (2008年1月～12月)

総説

浦野晶子, 山本千夏, 藤原泰之, 鍛冶利幸: 動脈硬化進展の鍵分子プロテオグリカン: その特性及び合成調節. *Yakugaku Zasshi*, 128, 365-375 (2008)

佐藤友子, 山本千夏, 藤原泰之, 鍛冶利幸: 血管内皮細胞のプロテオグリカン代謝の制御を介した外来性糖鎖の活性. *Yakugaku Zasshi*, 128, 717-723 (2008)

原著

Shibuya K., Nishimura N., Suzuki J.S., Tohyama C., Naganuma A., Satoh M. Role of metallothionein as a protective factor against radiation carcinogenesis. *J. Toxicol. Sci.*, 33, 651-655 (2008)

Inoue K., Takano H., Kaewamatawong T., Shimada A., Suzuki J., Yanagisawa R., Tasaka S., Ishizuka A., Satoh M. Role of metallothionein in lung inflammation induced by ozone exposure in mice. *Free Radic. Biol. Med.*, 45, 1714-1722 (2008)

Ohtani-Kaneko R., Tazawa H., Yokosuka M., Yoshida M., Satoh M., Watanabe C. Suppressive effects of cadmium on neurons and affected proteins in cultured developing cortical cells. *Toxicology*, 253, 110-116 (2008)

Fujiwara Y., Yamamoto C., Hirooka T., Terada N., Satoh M., Kaji T. Arsenite but not arsenate inhibits general proteoglycan synthesis in cultured arterial smooth muscle cells. *J. Toxicol. Sci.*, 33, 487-492 (2008)

Shibuya K., Suzuki J.S., Kito H., Naganuma A., Tohyama C., Satoh M. Protective role of metallothionein in bone marrow injury caused by X-irradiation. *J. Toxicol. Sci.*, 33, 479-484 (2008)

Yoshida M., Shimizu N., Suzuki M., Watanabe C., Satoh M., Mori K., Yasutake A. Emergence of delayed methylmercury toxicity after perinatal exposure in metallothionein-null and wild-type C57BL mice. *Environ. Health Perspect.*, 116, 746-751 (2008)

Inoue K., Takano H., Yanagisawa R., Sakurai M., Shimada A., Satoh M., Yoshino S., Yamaki K., Yoshikawa T. Antioxidative role of interleukin-6 in septic lung injury in mice. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 21, 501-507 (2008)

Inoue K., Takano H., Satoh M. Protective role of metallothionein in coagulatory disturbance accompanied by acute liver injury induced by LPS/D-GalN. *Thromb. Haemost.*, 99, 980-983 (2008)

Mita M., Satoh M., Shimada A., Okajima M., Azuma S., Suzuki J.S., Sakabe K., Hara S., Himeno S. Metallothionein is a crucial protective factor against *Helicobacter pylori*-induced gastric erosive lesions in a mouse model. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 294, G877-884 (2008)

Fujiwara Y., Mikami C., Nagai M., Yamamoto C., Hirooka T., Satoh M., Kaji T. Homocysteine inhibits proteoglycan synthesis in cultured

bovine aortic smooth muscle cells. *J. Health Sci.*, 54, 56-65 (2008)

Yamamoto, C., Urano, U., Fujiwara, Y., Kaji T. Adiponectin as an inducer of decorin synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Life Sci.*, 83, 447-452 (2008)

学会発表

Yoshida M., Watanabe C., Satoh M., Yasutake A.: Emergence of methylmercury toxicity long after a perinatal exposure in metallothionein-null and its wild-type C57BL mice strains. The 47th Annual Meeting of Society of Toxicology. March 2008 (Seattle, Washington, USA)

Hasegawa T., Satoh M., Shimada A., Seko Y.: Role of metallothionein hepatic toxicity caused by vanadium compound in mice. The 47th Annual Meeting of Society of Toxicology. March 2008 (Seattle, Washington, USA)

伊藤俊弘、中木良彦、佐藤雅彦、鈴木純子、西條泰明、杉岡良彦、吉田貴彦: 高齢期のメタロチオネイン欠損マウスにおける行動と神経伝達物質の挙動および亜鉛欠乏食投与の影響に関する研究. 第78回日本衛生学会学術総会 2008年3月 (熊本)

寺田奈緒子、山本千夏、藤原泰之、鍛冶利幸: トロンボスポンジン-1による血管内皮細胞プロテオグリカン代謝の細胞密度依存的な調節. 日本薬学会第128年会 2008年3月 (横浜)

徳本真紀、藤原泰之、永瀬久光、佐藤雅彦: カドミウムは腎近位尿細管上皮細胞においてp53の過剰蓄積を引き起こす. 日本薬学会第128年会 2008年3月 (横浜)

廣岡孝志、藤原泰之、南 有香、山本千夏、新開泰弘、安武 章、鍛冶利幸: ヒト脳微小血管周皮細胞に対するメチル水銀の細胞密度依存的な傷害性. 日本薬学会第128年会 2008年3月 (横浜)

田中満崇、廣岡孝志、藤原泰之、井上頌子、山本千夏、新開泰弘、安武 章、鍛冶利幸: メチル水銀はヒト脳微小血管周皮細胞においてシンデカンの発現を誘導する. 日本薬学会第128年会 2008年3月 (横浜)

藤原泰之、山本千夏、佐藤雅彦、鍛冶利幸: 増殖期の血管内皮細胞プロテオグリカン合成に対する亜鉛の影響. 日本薬学会第128年会 2008年3月 (横浜)

米原麻衣、小林 亮、松尾匡浩、山縣未瑠、佐藤雅彦、永瀬久光: 皮膚アナフィラキシー反応に及ぼすメタロチオネインの影響. 日本薬学会第128年会 2008年3月 (横浜)

吉田 稔、佐藤雅彦、安武 章、渡辺知保: 胎生期における水銀蒸気とメチル水銀の複合曝露が行動に及ぼす影響. 第78回日本衛生学会学術総会 2008年3月 (熊本)

藤原泰之、山本千夏、佐藤雅彦、鍛冶利幸: 鉛による血管内皮細胞の増殖阻害とその機序について. 第78回日本衛生学会学術総会 2008年3月 (熊本)

徳本真紀、藤原泰之、永瀬久光、佐藤雅彦: カドミウムに曝露した近位尿細管上皮細胞におけるp53の過剰蓄積ーユビキチン-プロテアソームシステムの関与ー. 第78回日本衛生学会学術総会 2008年3月 (熊本)

藤原泰之、深谷 允、山本千夏、安池修之、栗田城治、佐藤雅彦、鍛冶利幸: 有機ビスマス化合物tris[2-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl]-bismuthane (TDPBi) は血管内皮細胞に対して選択的に細胞毒性を発現する. 第35回日本トキシコロジー学会学術年会 2008年6月 (東京)

徳本真紀、藤原泰之、永瀬久光、佐藤雅彦: カドミウムによるユビキチンシステムの阻害とp53の過剰蓄積. 第35回日本トキシコロジー学会学術年会 2008年6月 (東京)

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: カドミウムの毒性発現におけるユビキチンシステムの攪乱とp53の関与. フォーラム2008: 衛生薬学・環境トキシコロジー 2008年10月 (熊本)

中島可南子、川田ちひろ、本田晶子、藤代 瞳、佐藤雅彦、姫野誠一郎: 変異型ヘムオキシゲナーゼ-1高発現細胞における金属毒性の変化. 第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会 合同大会 2008年12月 (神戸)

本田晶子、小室広明、保住 功、犬塚 貴、原 英彰、内田洋子、藤原泰之、佐藤雅彦: カドミウム精巢毒性におけるメタロチオネイン-IIIの役割. 平成20年度日本薬学会東海支部例会 2008年12月 (静岡)

藤原泰之、北川貴大、佐藤雅彦: 血管構成細胞におけるシロスタゾールによるメタロチオネイン誘導. 平成20年度日本薬学会東海支部例会 2008年12月 (静岡)

米原麻衣、武田 渉、小林 亮、佐藤雅彦、中西 剛、永瀬久光: メタロチオネインが即時型アレルギーに及ぼす影響. 平成20年度日本薬学会東海支部例会 2008年12月 (静岡)

藤原泰之: 血管構成細胞のプロテオグリカン合成に対する亜ヒ酸の阻害作用. 北陸大学学術フロンティア年次集会 2008年3月 (金沢, 招待講演)

佐藤雅彦: 疾患予防におけるメタロチオネインの有用性. 北陸大学学術フロンティア・サテライトミーティング. 「機能性有機金属の創製とその生体機能解析、毒性及び創薬研究への統合的応用」. 2008年4月 (長浜, 招待講演)

藤原泰之、佐藤雅彦: 今年度の計画. ～メタロチオネイン合成を誘導する有機金属の探索～. 第9回東海メタロチオネイン研究会 2008年5月 (名古屋)

本田晶子、佐藤雅彦: メタロチオネイン-IIIノックアウトマウスの基礎データと今後の研究展開. 第9回東海メタロチオネイン研究会 2008年5月 (名古屋)

藤原泰之、佐藤雅彦: シロスタゾールによる血管構成細胞でのメタロチオネイン誘導. 第10回東海メタロチオネイン研究会 2008年12月 (岐阜)

本田晶子、佐藤雅彦: メタロチオネインノックアウトマウスの管理状況とメタロチオネイン-IIIの新たな機能解析. 第10回東海メタロチオネイン研究会 2008年12月 (岐阜)

米原麻衣、小林 亮、佐藤雅彦、中西 剛、永瀬久光: 即時型アレルギーに及ぼすメタロチオネインの影響. 第10回東海メタロチオネイン研究会 2008年12月 (岐阜)

社会貢献活動:

藤原泰之: 薬学を目指す諸君へ「生体と金属」. 平成20年度愛知学院大学薬学部 オープンキャンパス模擬講義. 平成20年10月5日

講座の紹介と業績

応用薬理学

構成

教授

樋 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 薬学研究科博士課程後期修了
学 位：博士（薬学）

助手

恒川 沙織

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) 呼吸中枢神経回路の構造と機能に関する研究

Whole animalを使った実験系に独自に開発した同心型多連微小電極法を応用して、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。特に、呼吸中枢の最も重要な機能である呼吸リズム形成機序、特に吸息から呼息への位相切り替え機序に注目して、これに関与するニューロンの同定とその活動パターンの特性、局在部位や軸策投射などの形態的特徴、シナプス伝達様式の解明、伝達物質としてのグルタミン酸およびGABAの役割、これら神経伝達物質に対応した受容体の機能について新しい知見を得た。また、中枢抑制薬（全身麻酔薬、アルコール、ベンゾジアゼピン系薬物、麻薬性鎮痛薬等）はその副作用として呼吸抑制を起こす。その予防および治療を目的として、抑制機序を呼吸中枢ニューロン膜レベルで解明している。

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。また、咳は咽・喉頭あるいは気管支粘膜の刺激が上喉頭および迷走神経を介して延髄の咳中枢に伝達され、呼吸筋群の収縮により発生する。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。咳反射は、呼吸中枢神経回路による正常呼吸リズム形成の一過性の停止と咳リズムの割り込み形成を誘発するが、そのメカニズムの詳細は明らかにされていない。我々は、神経薬理学と電気生理学を組み合わせる方法で、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。本研究ではモルモットの様々な標本（whole body plethysmography, in vivo model, in vitro brainstem slice preparation）を用い、咳反射活動について、末梢からの入力受容、咳パターンの呼吸パターンへの割り込み様式、動員されるニューロンの同定およびシナプス伝達機序を明らかにし、咳中枢の構造の解明を目指している。さらに、中枢性鎮咳薬の作用機序の解明を目指している。

3) 呼吸調節機能に関する研究

加齢に伴う呼吸調節機能の変化を検討する目的で、新生期、成熟期、加齢期のラットを用いて、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。

また、我々は、PDGFの低酸素換気応答における修飾機序について、PDGF- β 受容体ノックアウトマウスを用いて電気生理学的、免疫組織化学的および分子生物学的に検討している。さらに、低酸素時の呼吸ニューロンにおけるHIF 蛋白の増加と神経伝達物質の合成酵素、受容体および取り込み蛋白の発現の変化に注目している。

業績（2008年1月～12月）

著書

樋彰：肺塞栓症、肺梗塞、肺水腫、慢性閉塞性肺疾患（肺気腫・慢性気管支炎）、肺高血圧症の章（分担執筆）、ファーマシューティカルノート（編者：百瀬弥寿徳）、p.171-182、医学評論社

総説

Haji, A.: Respiratory neurotransmitters and neuromodulators, In: Encyclopedia of Neuroscience (Ed. L.R. Squire), Academic Press, p. 3467-3470.

原著

Haji, A., Ohi, Y. and Tsunekawa, S.: N-methyl-D-aspartate mechanisms in depolarization of augmenting expiratory neurons during the expulsive phase of fictive cough in decerebrate cats. *Neuropharmacology* 54, 1120-1127.

Haji, A., Ohi, Y. and Tsunekawa, S.: GABA-A-mediated inhibition in respiratory laryngeal motoneurons of cats. *Aichi Gakuin Journal of Pharmaceutical Sciences* 1, 23-29.

Ohi, Y., Tsunekawa, S., Ishii, Y., Sasahara, M, and Haji, A.: Involvement of PDGF receptor-beta in anoxia induced response of excitatory synaptic transmission in mice second order neurons of the nucleus tractus solitarius. *Yakugaku Zasshi* 128 (suppl. 3), 196-198.

学会発表

大井義明, 恒川沙織, 樋彰：モルモット孤束核2次ニューロンの自発的興奮性シナプス伝達に対するコデインのCa²⁺非依存的抑制作用。第81回日本薬理学会年会，横浜，2008年3月。

恒川沙織, 大井義明, 樋彰：マウスにおける血小板由来増殖因子による低酸素換気応答の調節。第81回日本薬理学会年会，横浜，2008年3月。

大井義明, 恒川沙織, 石井陽子, 笹原正清, 樋彰：マウス孤束核2次ニューロンにおける興奮性シナプス伝達の低酸素刺激応答におけるPDGF- β 受容体の関与。生体機能と創薬シンポジウム2008，東京，2008年9月。

社会貢献活動：

大井義明：中枢性鎮咳薬の作用機序の解明に向けて。薬学談話会，名古屋，2008年11月。

講座の紹介と業績 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）

助手

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）

研究概要

1)消化器疾患における遺伝子解析とテーラーメイド医療への応用

銅の蓄積症であるWilson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る。

将来的には、遺伝性の肝臓病だけでなく、大腸がんなどの癌化学療法における薬物療法の効果と副作用の関連性を遺伝子レベルで解析し、その患者さんにあったより良い薬物療法を目指している。

2)疾患モデル動物を使った肝炎対策

使用するラットはWilson病のモデル動物で、自然発症性の劇症肝炎となり、死亡する。発病前に対策をとる予防法は確立しているが、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する。

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る。内容としては、慢性肝炎やWilson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る。

業績（2008年1月～12月）

原著

Kameyama N, Arisawa S, Ueyama J, Kagota S, Shinozuka K, Hattori A, Tatsumi Y, Hayashi H, Takagi K, Wakusawa S.: Increase in P-glycoprotein accompanied by activation of protein kinase Calpha and NF-kappaB p65 in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Biochim Biophys Acta.*, 1782(5), 355-360 (2008).

Fujita N, Sugimoto R, Motonishi S, Tomosugi N, Tanaka H, Takeo M, Iwasa M, Kobayashi Y, Hayashi H, Kaito M, Takei Y.: Patients

with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hepcidin secretion. *J. Hepatol.*, 49(5), 702-710 (2008)

林久男、巽康彰、服部亜衣：慢性肝疾患における鉄毒性（秀潤社）細胞工学：27(3), 242-245, (2008)

学会発表

服部亜衣、巽康彰、林久男、小川理恵子、水谷直樹、林和彦、片野義明、後藤秀実：3歳10ヶ月より肝機能障害を発現したウイルソン病の男児. 第12回ウイルソン病研究会学術集会 2008年5月（東京）

林久男、巽康彰、服部亜衣、林和彦、片野義明、後藤秀実、矢野元義：鉄欠乏はウイルソン病の亜急性肝炎の予後を改善するのか. 第32回日本鉄バイオサイエンス学会 2008年9月（青森市）

巽康彰、林久男、服部亜衣、佐竹沙也果、滝浪由季乃、林和彦、片野義明、涌澤伸哉：鉄過剰症を伴う肝硬変に肝細胞がんを合併した男性多飲酒者 -アルコール単独仮説を支持する鉄関連遺伝子解析結果- 第32回日本鉄バイオサイエンス学会 2008年9月（青森市）

藤田尚己、竹尾雅樹、竹井謙之、友杉友久、林久男：C型慢性肝炎患者における鉄調節関連分子の肝内発現異常. 第32回日本鉄バイオサイエンス学会 2008年9月（青森市）

講座の紹介と業績 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 博士課程後期修了
学 位：薬学博士

講師

波多野 紀行

最終学歴：名古屋市立大学薬学部 博士課程後期修了
学 位：博士（薬学）

助手

伊藤 友香

最終学歴：名古屋市立大学薬学部 博士課程後期修了
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（2008年1月～12月）

原著

R. Tanaka, K. Muraki, S. Ohya, Y. Itoh, N. Hatano, Y. Imaizumi. Cell-culture-dependent change of Ca^{2+} response of rat aortic myocytes to sphingosine-1-phosphate. *J. Pharmacol. Sci.* **107**, 434-442 (2008)

K. Sakamoto, S. Ohya, K. Muraki, Y. Imaizumi. A novel opener of large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} (BK) channel reduces ischemic injury in rat cardiac myocytes by activating mitochondrial $K(Ca)$ channel. *J. Pharmacol. Sci.* **108**, 135-139 (2008)

K. Hirukawa, K. Muraki, S. Ohya, Y. Imaizumi, A. Togari. Electrophysiological properties of a novel Ca^{2+} -activated K^{+} channel expressed in human osteoblasts. *Calcif. Tissue Int.* **83**, 222-229 (2008)

R. Tanaka, K. Muraki, S. Ohya, H. Yamamura, N. Hatano, Y. Itoh, Y. Imaizumi. TRPV4-like non-selective cation currents in cultured aortic myocytes. *J. Pharmacol. Sci.* **108**, 179-189 (2008)

M. Shizu, Y. Itoh, R. Sunahara, S. Chujo, H. Hayashi, Y. Ide, T. Takii, M. Koshiko, S.W. Chung, K. Hayakawa, K. Miyazawa, K. Hirose, K. Onozaki. Cigarette smoke condensate upregulates the gene and protein expression of proinflammatory cytokines in human fibroblast-like

synoviocyte line. *J. Interferon Cytokine Res.* **28**, 509-521 (2008)

Y. Itoh, N. Hatano, K. Muraki. Regulation of vascular tone by purinoceptor-activation in vascular smooth muscle and endothelial cells. *The Aichi-Gakuin J. Pharmaceut. Sci.* **1**, 31-37 (2008)

伊藤友香 H₂O₂はcGMP非依存的にPKGを活性化して平滑筋弛緩反応を惹起する. *ファルマシア. トピックス.* **44**, (2008)

学会発表

中條里美, 砂原良平, 伊藤友香, 瀧井猛将, 林 秀敏, 早川和一, 小野寄菊夫: タバコと関節リウマチに関する研究. 日本薬学会第128年会. 2008年3月28日(横浜) ; 28 I -pm12.

波多野紀行, 伊藤友香, 村木克彦: ラット心線維芽細胞におけるTRP channelを介したCa²⁺流入. 平成20年度日本薬学会東海支部総会・大会. 2008年7月5日(名古屋) ; D-7.

中條里美, 岡本翔佑, 砂原良平, 伊藤友香, 瀧井猛将, 林 秀敏, 早川和一, 小野寄菊夫: タバコと関節リウマチに関する研究. フォーラム2008: 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2008年10月17, 18日(熊本) ; P-134.

清武千恵子, 高橋佑輔, 伊藤友香, 井上靖道, 小野寄菊夫, 林 秀敏: 骨形成因子(BMP)のシグナル分子Smad1のアセチル化の意義. 平成20年度日本薬学会東海支部例会. 2008年12月6日(静岡) ; C-18.

森川裕子, 酒井 聡, 井手佑子, 伊藤友香, 大岡伸通, 小野寄菊夫, 林 秀敏: 膵β細胞機能に及ぼすTGFβの影響. 平成20年度日本薬学会東海支部例会. 2008年12月6日(静岡) ; C-20.

社会貢献活動:

村木克彦: 薬の効果と評価. 放送大学講座 2008年6月7, 8日

講座の紹介と業績

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（2008年1月～12月）

原著

Ohgusu Y, Ohta KY, Ishii M, Katano T, Urano K, Watanabe J, Inoue K, Yuasa H.: Functional characterization of human aquaporin 9 as a facilitative glycerol carrier. *Drug Metab Pharmacokinet.*, **23**(4), 279-84, 2008.

著書

池田宇一ら監修・編集 執筆 浦野公彦ら（他241名）：病気と薬パーフェクトBOOK 2008, 南山堂 2008.

学会発表

池村健治, 浦野公彦, 水谷秀樹, 岩本卓也, 奥田真弘：肝虚血再灌流障害によるCyclosporine Aの消化管吸収変動とその要因. 第128回日本薬学会年会, 3月26日, 2008年（横浜）

池村健治, 浦野公彦, 水谷秀樹, 岩本卓也, 奥田真弘：肝虚血再灌流障害時のCyclosporine Aのbioavailability低下における小腸CYP3A及びP-糖蛋白質の役割. 日本薬剤学会第23年会, 5月22-24日, 2008年（札幌）

浦野公彦, 上井優一, 恒川由己, 長田孝司, 山村恵子, 岩本喜久生, 村木克彦, 河村好章, 樋彰：愛知学院大学薬学部における薬局実務実習の取り組み：6年制実務実習対応への課題. 第41回日本薬剤師会学術大会, 10月12-13日, 2008年（宮崎）

石井めぐみ, 太田欣哉, 片野貴大, 浦野公彦, 渡邊淳, 井上勝央, 湯浅博昭：ヒトアキアポリン10の促進拡散型グリセロール輸送担体としての機能解析. 第23回日本薬物動態学会年会, 10月30-11月1日, 2008年（熊本）

浦野公彦, 片野貴大, 渡邊淳, 湯浅博昭：ヒト唾液中へのカフェイン排泄の薬物動態学的解析による全身クリアランスの算出. 第53回日本唾液腺学会, 12月6日, 2008年（東京）

社会貢献活動：

渡邊 淳：第64回新食品添加物安全性検討委員会：酸性リン酸アルミニウムナトリウム, 硫酸カリウム, クエン酸三エチル, イソプロパノール（1月24日）

渡邊 淳：第65回新食品添加物安全性検討委員会：酸性リン酸アルミニウムナトリウム, イソプロパノール（3月3日）

渡邊 淳：第1回新食品添加物安全性検討フォローアップ委員会：安全性委員会, 薬事, 食品審議会の審議に伴って発生した新たな問題点の指摘・補足資料の要求に対処すること（4月15日）

渡邊 淳：第2回新食品添加物安全性検討フォローアップ委員会：アルミノケイ酸ナトリウム, ケイ酸カルシウムアルミニウム, サッカリンカルシウム, ポリビニルピロリドン（5月16日）

渡邊 淳：第3回新食品添加物安全性検討フォローアップ委員会：ポリビニルピロリドン, アルミノケイ酸ナトリウム, サッカリンカルシウム, ケイ酸マグネシウム（6月16日）

渡邊 淳：第4回新食品添加物安全性検討フォローアップ委員会：前月の審議事項に加えてソルビン酸カルシウム及びリン酸一水素マグネシウム（7月25日）

渡邊 淳：第5回新食品添加物安全性検討フォローアップ委員会：前回と同じ項目について審議（9月2日）

渡邊 淳：第6回新食品添加物安全性検討フォローアップ委員会：アルミノケイ酸ナトリウム，サッカリンカルシウム（10月2日）

渡邊 淳：第7回新食品添加物安全性検討フォローアップ委員会：アルミノケイ酸ナトリウム及びケイ酸カルシウムアルミニウム，サッカリンカルシウムの報告書について（11月28日）

渡邊 淳：第8回新食品添加物安全性検討フォローアップ委員会：ケイ酸カルシウムアルミニウム補足資料の審議，サッカリンカルシウムの補足資料提出依頼にかんする報告書，リン酸一水素マグネシウムについて（12月16日）

浦野公彦：薬学教育6年制と長期実務実習について，名東区薬剤師会，9月26日，2008年（名古屋）。

講座の紹介と業績

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：薬学博士

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）

助手 鬼頭 里奈
最終学歴：京都薬科大学薬学部卒業
学 位：薬学士

研究概要

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

（１）抗凝固薬およびアルツハイマー認知症治療薬の適正使用推進の研究

薬の適正使用の研究の手法として、“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教育を行っています。抗凝固薬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、服薬指導の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。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発展させ、疾病の進展予防に貢献します。

（２）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のイオントフォレ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～

イオントフォレ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、イオントフォレ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のイオントフォレーシスデリバリーは健康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バジャー病患者（15名）を対象としたプロスタグランジンE1（20 μ g）のイオントフォレ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レ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。すでに健康人

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。

(3) 患者にやさしい薬の剤形の開発と臨床応用

①脳梗塞再発予防を確実にするためのワーファリン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。

②飲み間違えをしないための凹凸PTP開発研究

多規格ある医薬品の誤飲を防止するための包装開発を進めています。ワーファリンは0.5 mg, 1mg, 5mgの3規格があり、0.5 mg, 1mg, 5mgの組み合わせ処方全体の4割を占めています。ワーファリンは遮光包装のため、特に、視覚障害者にとっては製剤の区別が極めて困難です。Safety patientの観点から凹凸PTP開発研究に取り組んでいます。

業績 (2008年1月~12月)

著書

山村恵子：薬学生のための実務実習事前学習テキスト 実技編,薬学生実務実習研究会編,じほう,2008,16-38 67-70.

山村恵子：2008年版 実習に行く前の覚える医薬品集—服薬指導に役立つ—,廣川書店,2008.

長田孝司：健康食品ポケットマニュアル, 健康食品管理士認定協会, 2008

山村恵子：病気と薬 パーフェクトBOOK 2008,薬局,59,634-643,2008.

原著

滝本典夫,菅原志穂,飯田晃子,榊原隆志,森健司,杉浦充,山本稔,田中守嗣,早川哲史,山村恵子,足立守：Oxaliplatinによる神経障害に対するGlutathioneの予防効果,癌と化学療法社,35,(2008),2373-2376.

KOHI YANO,KEIKO YAMAMURA,TAKASHI OSADA,FUMIAKI FUKASE,NORIKO KIRIYAMA,MAYUMI TORIMOTO,KITOFUMI YAMADA,DONALD KISHI,TOSHITAKA NABESHIMA : Documenting the value of a pharmacist-managed anticoagulation classroom, Journal of Applied Therapeutic Research,6,(2008),41-48.

山村恵子：愛知学院大学薬学部における薬学共用試験OSCEトライアルの実施,薬苑2008年5月号,90-93.

NORIO TAKIMOTO,KEIKO YAMAMURA,TAKASHI OSADA,TSUNEHISA SAKURAI,KEN-ICHI MIYAMOTO : Improvement of peripheral microcirculation by iontophoretic application of beraprost sodium, Journal of Applied Therapeutic Research,6,2008,9-14.

学会発表

山村恵子：リスクにしないワーファリン適正使用-医療連携によるINR管理の新しい流れ-, 第11回日本医薬品情報学会総会・学術大会

ランチョンセミナー,東京,2008年7月6日.

浅野尚光,太田杏里,大橋瑞貴,鬼頭広幸,杉本貴俊,平田尚大,西村卓也,森智一,片山康彦,長田孝司,山村恵子: 愛知学院大学薬学部学生による薬育の試み ～学生クラブ“クスリ箱”～, 第6回日本セルフメディケーション学会,愛知,2008年10月25～26日.

長谷川直樹,白松貴子,長田孝司,山村恵子,西本和生: 老人介護施設を併設する西本病院においてワーファリン教室を実施するための工夫, 第18回日本医療薬学会年会,北海道,2008年9月20～21日.

菅原志穂,滝本典夫,飯田晃子,榊原隆志,森健司,杉浦充,山村恵子,足立守: 外来化学療法施行患者における味覚障害の発現状況 第1報～各レジメンにおける味覚障害発現状況の比較～, 第18回日本医療薬学会年会,北海道,2008年9月20～21日.

滝本典夫,菅原志穂,飯田晃子,榊原隆志,森健司,杉浦充,山村恵子,足立守: 外来化学療法施行患者における味覚障害の発現状況 第2報～味覚障害のQOLへの影響～,第18回日本医療薬学会年会, 北海道,2008年9月20～21日.

長田孝司,土屋裕明,鬼頭里奈,長谷川直樹,白松貴子,堀江朋世,西本和生,山村恵子: プラバスタチン製剤の後発医薬品「リダック[®]M錠」の薬剤使用評価, 第18回日本医療薬学会年会, 北海道,2008年9月20～21日.

鬼頭里奈,長田孝司,林高弘,尾関克明,中野一子,山村恵子: TDMを必要とする医薬品「シクロスポリン」の後発医薬品の製剤的評価－後発医薬品を切り替え採用するための評価方法の確立－,第18回日本医療薬学会年会, 北海道,2008年9月20～21日.

浦野公彦,上井優一,恒川由巳,長田孝司,山村恵子,岩本喜久生,村木克彦,河村好章,樋彰: 愛知学院大学薬学部における薬局実務実習の取り組み: 6年制実務実習対応への課題,第41回日本薬剤師会学術大会,宮崎,2008年10月12～13日.

岩田久,永津俊治,林泉治,吉田松年,三宅養三,四方義啓,小林達也,横田和憲,阿部聡,鈴木敦詞,山村恵子,林依里子,坂野和央: 特定非営利活動法人 先端医療推進機構 (JAPSAM) での治験審査委員会の構築と現状,第29回日本臨床薬理学会,東京,2008年11月5日.

西口久史,池田義明,長田孝司,長谷川雅哉,小林依子,椿井信仁,中垣幸男,犬飼陽子,長谷川信策,勝見章男: 愛知県における薬業連携の実態調査及び考察, 第41回東海薬剤師学術大会, 知多郡東浦町, 2008年12月7日.

特別講演

山村恵子: 医療連携によるINR管理の新しい流れ「ワーファリン教室」,病院薬剤師のためのワーファリンセミナー,神戸,2008年2月22日.

山村恵子: 薬剤と食品との相互作用,健康食品管理士会中部支部資格制度研修会,愛知,2008年3月30日.

山村恵子: ワーファリンの適正使用について,岐阜県病院薬剤師会,学術講演会,岐阜,2008年5月17日.

山村恵子: ワーファリンセミナー —INRコントロールとリスク回避—,北大病院,病棟薬剤師ワーファリンセミナー,北海道,2008年6月6日.

山村恵子: ワーファリン教室とアリセプト教室に関する服薬指導に関して,スギ薬局研修センター,教育講演,自己啓発セミナー,2008年9月13日.

山村恵子: 医薬品適正使用ワーファリンセミナー —INRコントロールとリスク回避—,第216回埼玉県病院薬学研修会,埼玉,2008年11月20日.

山村恵子: 認知症治療薬の服薬意義とこれからの地域薬剤師のあり方,海部・津島エリア認知症ネットワーク研修会,愛知,2008年11月22日.

社会貢献活動：

渡邊法男,安村幹央,吉田直優,加藤喜彦,中川千草,立山健一郎,山村稽古,安田公夫：がん治療期から終末期におけるフェンタニルパッチの有効性および安全性の検討,第229回岐阜県病院薬剤師会研修会,岐阜,2008年1月12日.

山村恵子,長田孝司：スキルアップコース,薬剤交付編,平成19年度日本女性薬剤師会研修会 研修講座診療ガイドライン薬剤コース 後期スクーリング,愛知学院大学薬学部,2008年2月24日.

山村恵子：プライマリケア薬剤師養成をめざして～大学の中でチーム医療を学ぶ,薬系大学連携シンポジウム,愛知,2008年3月15日.

山村恵子：UCSFに学ぶ薬剤師外来の実践を薬学・薬剤師教育にいかす～名大病院で誕生したワーファリン教室・喘息教室吸入指導教室・アリセプト教室を医療コミュニケーションスキルの教育の場に～,臨床薬学シンポジウム名古屋2008・第26回東海薬物治療研究会,愛知,2008年11月1日.

長田 孝司：模擬授業「薬剤師って何?」, 羽島南高校, 羽島, 2008年11月19日.

山村恵子,長田孝司,鬼頭里奈：薬剤実習センターの見学ツアーと水剤調剤体験コース,愛知学院大学薬学部 夏のオープンキャンパス,2008年8月2日～3日.

山村恵子,長田孝司：薬剤実習センターの見学ツアー,愛知学院大学薬学部 秋のオープンキャンパス,2008年10月5日.

長田孝司：第11回認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ, 2008年4月27～29日.

長田孝司：第16回認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ, 2008年11月2～3日.

講座の紹介と業績

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ーが発現し、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ー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ー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ー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

中枢神経系作用薬、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 (2008年1月～12月)

著書

岩本喜久生：新生物、がん薬物療法認定薬剤師、がん専門薬剤師、内山 充監修「薬剤師生涯研修ガイド」、医学アカデミー（東京）83-88(2008).

総説

Kikuo Iwamoto, Jun Watanabe: Pharmacokinetic aspect of therapeutic drug monitoring by using salivary concentration; Reliability and limitation, Aichi-Gakuin Journal of Pharmaceutical Sciences, 1, 9-22(2008).

原著

竹谷 健、林 丈二、葛西武司、金井理恵、山口清次、西村信弘、土井教雄、上村智哉、直良浩司、岩本喜久生：小児インフルエンザに対する麻黄湯の有効性の検討、チャイルドヘルス、11(2), 114-118(2008).

岩本喜久生：薬剤師がとれる認定制度・認定資格にはどのようなものがありますか？月刊薬事、Vol.50(No. 5), 746-747(2008).

岩本喜久生：日本病院薬剤師会：専門薬剤師への取組み、JAPIC ジャーナル、No. 11, 97-121(2008).

岩本喜久生：専門薬剤師・認定薬剤師制度誕生の経緯、月刊薬事、Vol. 50(No. 10), 1479-1484(2008).

学会発表

西村信弘、野呂ゆかり、竹谷 健、金井理恵、山口清次、直良浩司、岩本喜久生：小児患者にけるThiopurine系薬剤の副作用発現に関与する体内動態変動因子、日本薬学会第128年会、2008年3月28日（横浜）.

坪 誠一、梶谷育代、陶山登之、今岡広輔、直良浩司、平野栄作、岩本喜久生：非定型抗精神病薬投与患者の血糖値変動とそのリスク因子の検討、日本薬学会第128年会、2008年3月28日（横浜）.

岩本喜久生：がん薬物療法認定薬剤師・がん専門薬剤師への期待、第118回日本薬理学会関東部会・第10回応用薬理シンポジウム、2008年6月8日（東京）

上井優一、乾 賢一、岩本喜久生：逆転写酵素阻害薬テノホビル腎障害に関する薬剤疫学的調査と有機イオントランスポータによる輸送特性の比較解析、第54回（平成20年度）日本薬学会東海支部大会、2008年7月5日（名古屋）

浦野公彦、上井優一、恒川由巳、長田孝司、山村恵子、岩本喜久生、村木克彦、河村好章、樋 彰：愛知学院大学薬学部における薬局実務実習の取り組み：6年制実務実習対応への課題、第41回日本薬剤師会学術大会、2008年10月13日（宮崎）

Kikuo Iwamoto: Role for Oncology Pharmacists in Molecular Target Therapy of Cancer: Current Achievement and Future Prospects in Intensive Education and Training of Oncology Pharmacy Specialists, 67th Annual Meeting of The Japanese Cancer Association, October 30, 2008(Nagoya) 岩本喜久生：がん分子標的治療におけるがん専門薬剤師の役割：がん専門薬剤師養成の現状と将来展望、第67回日本薬学会学術総会、2008年10月30日（名古屋）

社会貢献活動：

岩本喜久生：専門薬剤師認定制度の動き、日本病院薬剤師会感染制御専門薬剤師研修会基調講義、平成20年1月19日（東京）

岩本喜久生：6年制薬学教育からハイレベル薬剤師の輩出を、島根県薬剤師会学術研修会講演、平成20年1月20日（出雲）

岩本喜久生：日病薬の専門薬剤師制度の現状と課題（解説）、日本学術会議薬学委員会専門薬剤師分科会、平成20年1月30日（東京）

岩本喜久生：くすりの二面性：光と影、島根県病院薬剤師会・島根県耳鼻科医会合同講演会、平成20年2月16日（松江）

岩本喜久生：日本病院薬剤師会における専門薬剤師への取組み、医薬情報講座「医療の安全対策と医薬品情報」、日本医薬品情報センター（JAPIC）、平成20年3月7日（東京）

岩本喜久生：認定薬剤師から専門薬剤師へステップアップ、広島県病院薬剤師会講演会、平成20年3月8日（広島）

講座の紹介と業績

臨床製剤学講座

構成

教授

四ツ柳 智久

最終学歴：北海道大学医学部薬学科卒業

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：博士（医学）

助教

大久保 綾

最終学歴：富山医科薬科大学薬学部薬科学科卒業

信州大学大学院医学研究科 医科学専攻修了

学 位：修士（医科学）

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）Lipid emulsion：粒子サイズ約0.2 μm の植物油 o/w 形分散系であり、高カロリー輸液として汎用されている。通常、粒子1個あたり1.3 nm^2 、20%エマルジョンの1 mlの総表面積 $2.9 \times 10^5 \text{ cm}^2$ におよび炎症部位や動脈硬化病変部に集積する性質がある。

（2）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。

（3）Hydroxyapatite (Hap)：化学的には磷酸カルシウムからなる歯、骨の主成分である。生体適合性にすぐれた無機材料で多孔質を利用して薬物のloadingが可能である。これまでHapの微粒子系を用いてadriamycin、carboplatin含有凍結乾燥製剤の調製を試みている。また、Cisplatinは各種のS、PO₄基を含む物質と反応する。Hapをモデル物質として吸着挙動の解明を試みる。

（4）Computerによるシステム解析：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。

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・治療から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 (2008年1月～12月)

学会発表

杉田好彦、神野正人、高山光平、小森敦夫、本田由馬、芳山昌典、久保勝俊、佐藤恵美子、四ツ柳智久、前田初彦：電気穿孔法を用いた化学療法 (Electrochemotherapy) のヒト子宮頸部扁平上皮癌由来培養細胞 (CaSki) に対する効果に関する研究. 第24回日本DDS学会、2008/6/29-30、東京

前田初彦、神野正人、高山光平、小森敦夫、本田由馬、芳山昌典、和田 昭、久保勝俊、吉田和加、杉田好彦、四ツ柳智久：DNAワクチンの癌化抑制効果における電気穿孔法 (Electrochemotherapy) のDDSとしての有用性について. 第24回日本DDS学会、2008/6/29-30、東京

浦野公彦、上井優一、恒川由己、長田孝司、山村恵子、岩本喜久生、村木克彦、河村好章、樋 彰：愛知学院大学薬学部における薬局実務実習の取り組み6年制実務実習対応への課題. 第41回日本薬剤師会学術大会 (2008/10/12-13) 宮崎

社会貢献活動：

名古屋臨床薬剤師研究会 第10回オープンセミナー 座長 恒川 由己
熊田佳孝「総合的な末梢動脈疾患(PAD)対策」 2008/4/12

名古屋臨床薬剤師研究会 第14回オープンセミナー 座長 恒川 由己
山田成樹「今後の医療動向に対する薬局の存在及び方向性」 2008/8/23

名古屋臨床薬剤師研究会 第16回オープンセミナー 座長 恒川 由己
吉川哲史「小児の予防接種について：基礎と臨床」 2008/9/13

講座の紹介と業績 疾患病態学

構成 (2007年4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) カルニチン代謝と薬物

業績 (2008年1月～12月)

原著

Maeda Y, Ito T, Ohmi H, Yokoi K, Nakajima Y, Ueta A, Kurono Y, Togari H, Sugiyama N.: Determination of 3-hydroxyisovalerylcarnitine and other acylcarnitine levels using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and urine of a patient with multiple carboxylase deficiency. *J. Chromatogr. B.*, (2008)870:154-159

Abe A, Hatano Y, Kurita K, Nakano M, Shimizu M, Yokoi T, Sugiyama N. Monosomy and trisomy of 15q24-qter with cleft lip and palate. *Int. J. Oral Maxillofac. Sur.*, (2008)37 : 487-490

学会発表

岡野善行、大浦敏博、杉山成司、田中葉子、莊司 裕、野口篤子、藤脇建久、小林弘典、青木菊麿：フェニルケトン尿症におけるピオプテリン療法の長期治療経過とin vivoフェニルアラニン水酸化酵素活性の関係。第50回 日本先天代謝異常学会総会（米子）2008.11.6-11.8

長尾麻以、前田康博、伊藤哲哉、中島葉子、横井暁子、黒野幸久、戸苅 創、杉山成司：メチルマロン酸血症患者の肝移植中におけるアシルカルニチンの挙動。第50回 日本先天代謝異常学会総会（米子）2008.11.6-11.8

柴原しほ、福重みゆき、若山清美、矢島哲弥、栗田賢一、後藤陽子、杉山成司：“入院”によるストレスが誘因で食事摂取困難となり、術後に低血糖を示した児への援助。第73回愛知学院大学歯学会学術大会（名古屋）2008.12.7.

Ito T, Nakajima Y, Yokoi K, Sugiyama N, Togari H. : Safety of long term G-CSF administration in two siblings with glycogen storage disease type 1B. (Abstr.) *J. Inherit. Metab. Dis.*,(2008)31(Suppl.1) : 41

Nakajima Y, Ito T, Yokoi K, Ohmi H, Nagao M, Maeda Y, Kurono Y, Sugiyama N, Togari H. : Quantification of 3-hydroxyisovalerylcarnitine by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in two patients with holocarboxylase synthetase deficiency. (Abstr.) *J. Inherit. Metab. Dis.*,(2008)31(Suppl.1) : 23