

ISSN 0919-4967

城西国際大学紀要

第29巻 第4号

薬学 部

2021年3月

城西国際大学

目 次

藥 化 学 研 究 室	1
生物有機化学研究室	3
藥 物 動 態 学 研 究 室	7
藥 理 学 研 究 室	20
臨 床 統 計 学 研 究 室	35
分子細胞生物學研究室	43
機能生理化学研究室	47
臨 床 栄 養 学 研 究 室	50
衛 生 化 学 研 究 室	53
製劑物性解析學研究室	58
生 体 防 御 学 研 究 室	72
医藥品評価科學研究室	73
藥 草 園 研 究 室	74
臨 床 藥 学 研 究 室	76
医藥品情報學研究室	80
和 漢 医 藥 学 研 究 室	81
国 際 教 育 委 員 会	86

CONTENTS

Laboratory of Pharmaceutical Chemistry	1
Laboratory of Bioorganic Chemistry	3
Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	7
Laboratory of Pharmacology	20
Department of Biostatistics	35
Laboratory of Molecular Cell Biology	43
Laboratory of Functional Physiological Chemistry	47
Laboratory of Applied Nutrition	50
Laboratory of Toxicology and Applied Pharmacology	53
Laboratory of Physicochemical Analysis and Pharmaceutics	58
Laboratory of Infection and Host Defense	72
Laboratory of Pharmaceutical Regulatory Science	73
Laboratory of Medical Plant Garden	74
Laboratory of Clinical Pharmacy	76
Laboratory of Drug Informatics	80
Laboratory of Japanese-Oriental (Kampo) medicine	81
Committee on International Education for Pharmaceutical Sciences	86

【研究論文】

城西国際大学紀要, 28 (8), 1-18 (2020)

大学生の専門職連携教育における協働的能力自己評価尺度の開発

井上映子, 中村 洋, 宮澤純子, 小林みゆき, 橋本理子, 横井悠加, 北村昭夫,
安齋紗保理, 光本篤史

【要旨】

目的：大学生の専門職連携教育（Interprofessional education：IPE）における協働的能力自己評価尺度を作成し，その信頼性・妥当性を確認することを目的とした．

方法：『大学生の専門職連携教育における協働的能力自己評価尺度』は，協働的能力としての多職種連携コンピテンシー（多職種連携コンピテンシー開発チーム，2015）を基に，大学生の IPE 経験年数 4 年以上を有する 6 名の教員が案を作成した．本学の IPE 参加学生を対象に，作成した尺度を用いて IPE プログラム初回授業前と最終回授業後に質問紙 web 調査を実施した．有効回答 243 名（看護学科 102，薬学科 82，福祉総合学科 11，理学療法学科 43）の初回授業データをを用い，探索的因子分析，Cronbach α 係数と Spearman-Brown 信頼性係数により，尺度の妥当性，信頼性を検討した．さらに，授業前後の得点を比較し，教育評価尺度としての実用性を検討した．

結果：授業前調査は 243 名（回収率 88.0%），授業後調査は 205 名（回収率 74.3%）が回答した．探索的因子分析により，因子 1 [連携意思力] 11 項目，因子 2 [相互理解力] 9 項目，因子 3 [利用者中心思考力] 6 項目，因子 4 [職種役割遂行力] 8 項目，因子 5 [自職種内省力] 7 項目，因子 6 [チーム形成力] 4 項目が得られ，この内容は，先行研究で示された協働的能力としての多職種連携コンピテンシー（多職種連携コンピテンシー開発チーム，2015）の内容と概ね一致しており，構成概念妥当性を確認することができた．内的一貫性を示す Cronbach α 係数は，尺度全体で 0.98，各因子で 0.86～0.93 であり，尺度の信頼性が示された．授業前後の得点の比較では，6 因子すべての得点が授業後有意に高かった．

結論：大学生の IPE における協働的能力自己評価尺度の妥当性・信頼性が確認された．

【著書・訳書・総説・その他】

石崎幸 他（共訳）

英語版薬学教育モデル・コアカリキュラム

文部科学省 2018年

石崎幸 他（共訳）

2021年禁止表国際基準（英語—日本語対訳版）

日本アンチドーピング機構（JADA）2020年12月

【原著論文】

Chem. Pharm. Bull., 68, 818-821 (2020)

Synthesis and Evaluation of FICA Derivatives as Chiral Derivatizing Agents

Tomoyo Kamei (亀井智代), ^a Tamiko Takahashi (高橋たみ子), ^a Hiroyuki Teramae, ^b
Jyunichi Koyanagi (小柳順一) ^{a, *}

^a Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University; 1 Gumyo, Togane, Chiba 283-8555, Japan

^b Faculty of Science, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan.

1-Fluoroindan-1-carboxylic acid (FICA) derivatives containing a monosubstituted benzene ring were synthesized as their methyl esters and their potential as chiral derivatizing agents was assessed by both ¹⁹F and ¹H NMR spectroscopy. Introduction of a substituent at the 4-position in the benzene ring caused a 1.2–2 fold increase in $\Delta\delta_F$ values when compared with that of FICA. This increase was investigated using a correlation model for ¹⁹F NMR and by the order of the stability of the synperiplanar and antiperiplanar conformers of the (*R,S*) and (*S,S*) diastereomers from the Gibbs's free energy at 298.15 K.

Xenobiotica, 50, 783-792 (2020)

A metabolic pathway for the prodrug nabumetone to the pharmacologically active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA) by non-cytochrome P450 enzymes

Kaori Matsumoto, Tetsuya Hasegawa, Kosuke Ohara, Chihiro Takei, Tomoyo Kamei (亀井智代), Jyunichi Koyanagi (小柳順一), Tamiko Takahashi (高橋たみ子), and Masayuki Akimoto

The pathway for the transformation of the prodrug nabumetone, 4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)butan-2-one, to the active metabolite 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA), a potent cyclooxygenase-2 inhibitor, has not yet been clarified in humans.

To confirm the activation pathway, authentic standards of the nabumetone intermediates, 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethyl acetate (6-MNEA), 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethan-1-ol (6-MNE-ol) and 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) acetaldehyde were synthesized. High performance liquid-chromatography and gas chromatography-mass spectrometry on nabumetone oxidation revealed the generation of three metabolites.

The formation of 6-MNA after a 60-min incubation of nabumetone was detected and 6-MNE-ol, an alcohol-related intermediate, was also generated by in cryopreserved hepatocytes. However, 6-MNA was below detection limit, but 4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)butan-2-ol (MNBO) and 4-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)butan-2-one (M3) peak were found in both the microsomes and S9 extracts with any cofactors.

Nabumetone has recently been proposed as a typical substrate of flavin-containing monooxygenase isoform 5 (FMO5) and was shown to be efficiently oxidized in vitro to 6-MNEA. 6-MNA was detected in the extract obtained from a combined incubation of recombinant FMO5 and S9 fractions.

The specificity of FMO5 towards catalyzing this Baeyer-Villiger oxidation (BVO) was demonstrated by the inhibition of the BVO substrate, 4-methoxyphenylacetone. Further *in vitro* inhibition studies demonstrated that multiple non-cytochrome P450 enzymes are involved in the formation of 6-MNA.

Xenobiotica, 51, 155-166 (2021)

Role of human flavin-containing monooxygenase (FMO) 5 in the metabolism of nabumetone: Baeyer-Villiger oxidation in the activation of the intermediate metabolite, 3-hydroxy nabumetone, to the active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid in vitro

Kaori Matsumoto, Tetsuya Hasegawa, Kosuke Ohara, Tomoyo Kamei (亀井智代),
Jyunichi Koyanagi (小柳順一), and Masayuki Akimoto

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University; 1 Gumyo, Togane, Chiba 283-8555, Japan

Nabumetone (NAB) is a non-steroidal anti-inflammatory drug used clinically, and its biotransformation includes the major active metabolite 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA). One of the key intermediates between NAB and 6-MNA may be 3-hydroxy nabumetone (3-OH-NAB).

The aim of the present study was to investigate the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) isoform 5 in the formation of 6-MNA from 3-OH-NAB. To elucidate the biotransformation of 3-OH-NAB to 6-MNA, an authentic standard of 3-OH-NAB was synthesized and used as a substrate in an incubation with human liver samples or recombinant enzymes.

The formation of 3-OH-NAB was observed after the incubation of NAB with various cytochrome P450 (CYP) isoforms. However, 6-MNA itself was rarely detected from NAB and 3-OH-NAB. Further experiments revealed a 6-MNA peak derived from 3-OH-NAB in human hepatocytes. 6-MNA was also detected in the extract obtained from 3-OH-NAB by a combined incubation of recombinant human FMO5 and human liver S9.

We herein demonstrated that the reaction involves carbon-carbon cleavage catalyzed by the Baeyer-Villiger oxidation (BVO) of a carbonyl compound, the BVO substrate, such as a ketol, by FMO5. Further in vitro inhibition experiments showed that multiple non-CYP enzymes are involved in the formation of 6-MNA from 3-OH-NAB.

【学会発表】

高橋たみ子，亀井智代，小柳順一，寺前裕之

キラル誘導化試薬 FICA 誘導体の合成と性能評価

日本薬学会第 140 年会（京都，2020.3）

【原著論文】

Xenobiotica, 51, 155-166 (2021)

Role of human flavin-containing monooxygenase (FMO) 5 in the metabolism of nabumetone: Baeyer-Villiger oxidation in the activation of the intermediate metabolite, 3-hydroxy nabumetone, to the active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid *in vitro*

Kaori Matsumoto (松本かおり), Tetsuya Hasegawa (長谷川哲也), Kosuke Ohara, Tomoyo Kamei, Jyunichi Koyanagi, and Masayuki Akimoto (秋元雅之)

Nabumetone (NAB) is a non-steroidal anti-inflammatory drug used clinically, and its biotransformation includes the major active metabolite 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA). One of the key intermediates between NAB and 6-MNA may be 3-hydroxy nabumetone (3-OH-NAB).

The aim of the present study was to investigate the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) isoform 5 in the formation of 6-MNA from 3-OH-NAB. To elucidate the biotransformation of 3-OH-NAB to 6-MNA, an authentic standard of 3-OH-NAB was synthesized and used as a substrate in an incubation with human liver samples or recombinant enzymes.

The formation of 3-OH-NAB was observed after the incubation of NAB with various cytochrome P450 (CYP) isoforms. However, 6-MNA itself was rarely detected from NAB and 3-OH-NAB. Further experiments revealed a 6-MNA peak derived from 3-OH-NAB in human hepatocytes. 6-MNA was also detected in the extract obtained from 3-OH-NAB by a combined incubation of recombinant human FMO5 and human liver S9.

We herein demonstrated that the reaction involves carbon-carbon cleavage catalyzed by the Baeyer-Villiger oxidation (BVO) of a carbonyl compound, the BVO substrate, such as a ketol, by FMO5. Further *in vitro* inhibition experiments showed that multiple non-CYP enzymes are involved in the formation of 6-MNA from 3-OH-NAB.

Xenobiotica, 50, 783-792 (2020)

A metabolic pathway for the prodrug nabumetone to the pharmacologically active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA) by non-cytochrome P450 enzymes

Kaori Matsumoto (松本かおり), Tetsuya Hasegawa (長谷川哲也), Kosuke Ohara, Chihiro Takei, Tomoyo Kamei, Jyunichi Koyanagi, Tamiko Takahashi, and Masayuki Akimoto (秋元雅之)

The pathway for the transformation of the prodrug nabumetone, 4-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)butan-2-one, to the active metabolite 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA), a potent cyclooxygenase-2 inhibitor, has not yet been clarified in humans.

To confirm the activation pathway, authentic standards of the nabumetone intermediates, 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethyl acetate (6-MNEA), 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethan-1-ol (6-MNE-ol) and 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)acetaldehyde were synthesized. High performance liquid-chromatography and gas chromatography-mass spectrometry on nabumetone oxidation revealed the generation of three metabolites.

The formation of 6-MNA after a 60-min incubation of nabumetone was detected and 6-MNE-ol, an alcohol-related intermediate, was also generated by in cryopreserved hepatocytes. However, 6-MNA was below detection limit, but 4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)butan-2-ol (MNBO) and 4-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)butan-2-one (M3) peak were found in both the microsomes and S9 extracts with any cofactors.

Nabumetone has recently been proposed as a typical substrate of flavin-containing monooxygenase isoform 5 (FMO5) and was shown to be efficiently oxidized in vitro to 6-MNEA. 6-MNA was detected in the extract obtained from a combined incubation of recombinant FMO5 and S9 fractions.

The specificity of FMO5 towards catalyzing this Baeyer-Villiger oxidation (BVO) was demonstrated by the inhibition of the BVO substrate, 4-methoxyphenylacetone. Further *in vitro* inhibition studies demonstrated that multiple non-cytochrome P450 enzymes are involved in the formation of 6-MNA.

Journal of Pharmaceutical Investigation, 50, 71-79 (2020)

Roles of CYP2C9 and its variants (CYP2C9*2 and CYP2C9*3) in the metabolism of 6-methoxy-2-naphthylacetic acid, an active metabolite of the prodrug nabumetone

Kaori Matsumoto (松本かおり), Tetsuya Hasegawa (長谷川哲也), Kosuke Ohara, Chihiro Takei, and Masayuki Akimoto (秋元雅之)

Nabumetone is a prodrug, used as an anti-inflammation agent and having the active metabolite 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA). The role of the polymorphic enzyme responsible for the 6-*O*-demethylation of 6-MNA to 6-hydroxy-2-naphthylacetic acid (6-HNA) was studied using recombinant cytochrome CYP2C9 microsomes (CYP2C9.1, CYP2C9.2 and CYP2C9.3) and human liver microsomes of known genotypes of *CYP2C9*. Utilizing recombinant CYP2C9.1, V_{max} and V_{max}/K_m values of 6.3 ± 3.3 pmol/min/pmol P450 and 12.4 ± 4.7 nL/min/pmol P450, respectively, were obtained for the 6-MNA metabolism, and were almost similar to those in CYP2C9.2. In contrast, the V_{max}/K_m value in recombinant CYP2C9.3 was about one-third that of CYP2C9.1. In kinetic studies using liver microsomes of humans genotyped for the *CYP2C9* genes, a sample genotyped as *3/*3 revealed about 4- to 6-fold lower intrinsic clearance for 6-HNA formation than did samples genotyped as *1/*1. No appreciable differences were observed in kinetic parameters for 6-HNA formation in *1/*2 and *1/*3, while *2/*2 microsomes was comparable to wild type microsomes. In addition, *S*-warfarin 7-hydroxylation by recombinant CYP2C9.1 and CYP2C9.3 was inhibited by 6-MNA in a mixed manner. The apparent K_i value of 6-MNA on *S*-warfarin 7-hydroxylation by CYP2C9.3 was higher than that by CYP2C9.1. These results may provide valuable information for optimizing the anticoagulant activity of warfarin when nabumetone is co-administrated to patients.

【学会発表】

松本かおり，長谷川哲也，大原厚祐，武井千弥，秋元雅之

**抗炎症薬 nabumetone の中間代謝物 3-hydroxynabumetone から活性代謝物
6-methoxy-2-naphthylacetic acid への *in vitro* 代謝.**

日本薬学会第 140 年会（京都，2020.3）

【学位記録】

博士（薬学）学位請求論文要旨

抗炎症薬 nabumetone の薬物代謝に関する研究

松本かおり

序 論

医薬品開発において、薬物動態学的特性は血中濃度と有効性/毒性を決定する重要な因子である。臨床現場で使用される医薬品の体内からの消失は、代謝過程が約 70% を占める [1]。また、一般に臨床的に問題となる薬物相互作用の大半は薬物代謝によるものであり [2]、薬物相互作用を予測・回避するためには医薬品の代謝反応を担う酵素を特定することが必要である。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）である nabumetone [4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)butan-2-one] は、消化管副作用の軽減を目的とした非酸性のプロドラッグである。Nabumetone は生体内で芳香環の 4 位の炭素鎖中の 2 個の炭素が酸化的に除去されて活性体 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA) に変換されて薬効を発揮する。6-MNA は脱メチル化されて 6-hydroxy-2-naphthylacetic acid (6-HNA) となって不活性化し、一部はさらに抱合を受けて尿中に排泄される (Fig. 1) [3]。ヒトに ^{14}C -nabumetone を経口投与した場合、48 時間以内に投与量の約 70% が尿中に排泄され、尿中代謝物の約 58% が 6-MNA と 6-HNA およびそれらの抱合体であったことが報告されている [3]。

また、nabumetone は 6-MNA に活性化される経路以外に、炭素鎖中のケトンが 2 級アルコールに還元され 4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)butan-2-ol (MNBO) となる非活性化経路と 6-methoxy 基が脱メチル化されて 4-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)butan-2-one (M3) になる非活性化経路があることがわかっている。

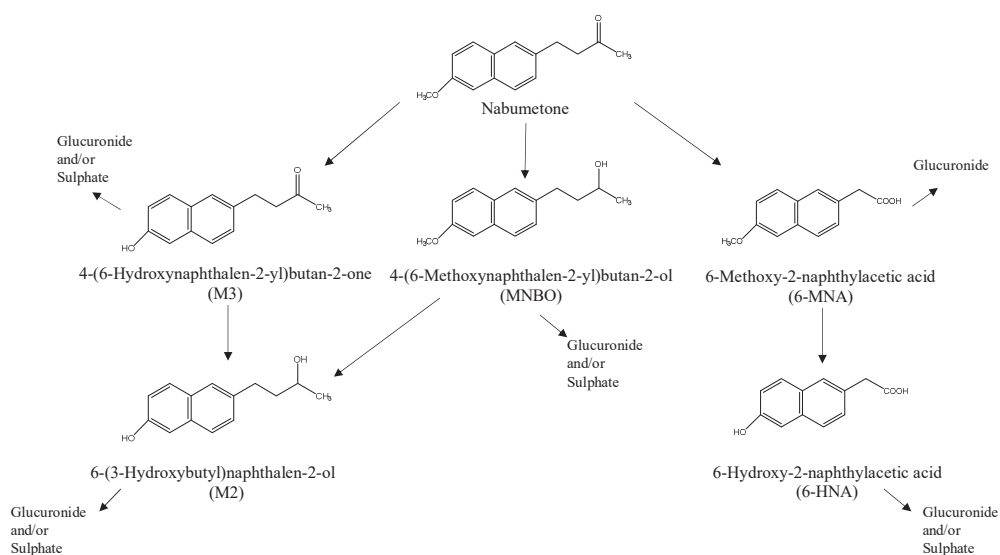


Fig. 1 Known metabolic pathways of nabumetone.

Nabumetone の医薬品としての有効性と安全性を確保するには、nabumetone の複数の代謝経路に関与するシトクロム P450 (CYP) や CYP 以外 (non-CYP) の複数の代謝酵素に関する薬物動態学的特性を詳細に把握することが重要であるが、これらの情報は十分に明らかにされていない。本研究では nabumetone の代謝特性を、ヒト肝細胞画分、ヒト代謝酵素発現系およびヒト凍結遊離肝細胞、また一部ラット肝細胞画分およびラット代謝酵素発現系を用いて種々条件で *in vitro* 代謝実験により評価した。一連の研究で得られる情報は、酸化、還元、抱合などの複数の代謝過程を有する nabumetone の臨床での適正使用に貢献することが期待される。

第 1 章 Nabumetone から活性代謝物 6-MNA への酸化的代謝に関する検討

Nabumetone から 6-MNA への代謝に関する経路とそれに関与する酵素について、複数の異なる結果が報告されている。Turpeinen らは nabumetone から 6-MNA の生成には CYP が関与しており、主に CYP1A2 が触媒すると報告している [4]。Nobilis ら [5] や Varfaj ら [6] は、6-MNA が nabumetone の 3-ヒドロキシ体である 3-hydroxy-4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)butan-2-one (3-OH-NAB) を経由して生成すると報告している。一方、Fiorentini ら [7] はヒトフラビン含有モノオキシゲナーゼ 5

(FMO5) が, nabumetone の側鎖カルボニル基の隣に酸素原子が挿入されたエステル体 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethyl acetate (6-MNEA) へ変換する Baeyer-Villiger 酸化に関与し, 6-MNEA が nabumetone から 6-MNA への中間代謝物であると推察している (Fig. 2). このように, nabumetone から 6-MNA の変換は何らかの中間体を経由する可能性が示唆されているが, 詳細は不明のままである. 第 1 章では, nabumetone から 6-MNA に至る活性化経路の代謝反応特性を明らかにするために, 1) nabumetone から 6-MNEA を介した 6-MNA への経路, および 2) nabumetone から 3-OH-NAB を介した 6-MNA への経路について *in vitro* 代謝実験でアプローチした.

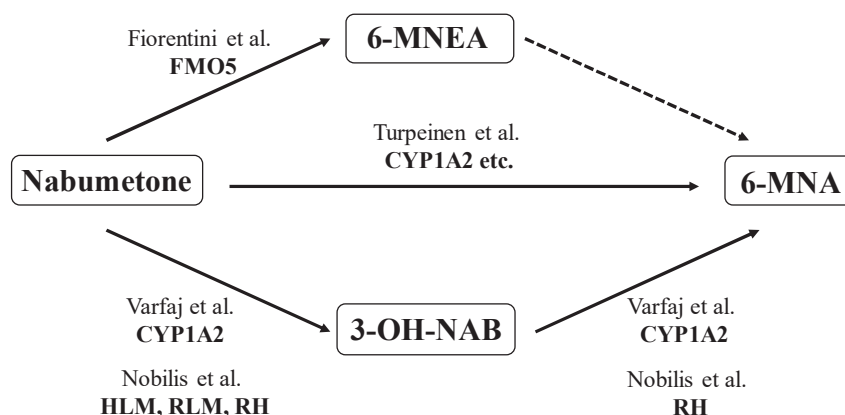


Fig. 2 Representative studies of nabumetone metabolism.

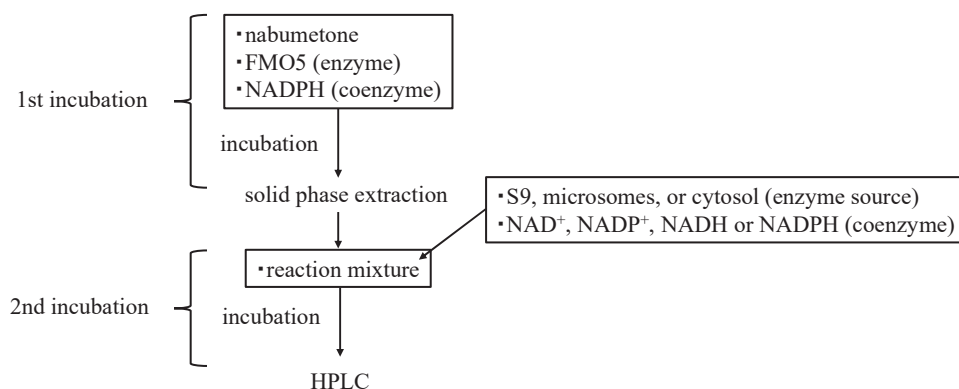
HLM: human liver microsomes, RLM: rat liver microsomes, RH: rat hepatocytes

1) Nabumetone から 6-MNEA を介した 6-MNA への経路に関する検討

Nabumetone から 6-MNA への変換は, ヒト凍結遊離肝細胞を用いた *in vitro* 代謝実験でのみ観察されたことから, 補酵素が異なる複数の酵素が関与していることが示唆された. ヒト FMO5 発現系ミクロソームを用いて nabumetone の代謝実験を行ったところ, nabumetone のエステル体である 6-MNEA の生成が観察された. FMO1 および FMO3 発現系ミクロソームでは 6-MNEA の生成が観られなかったことから, FMO5 に特異的な反応であることが示唆された. また, Baeyer-Villiger monooxygenase の基質である 4-methoxyphenylacetone (4-MP-one) が nabumetone から 6-MNEA への生成

を低減させたことから、4-MP-one は Baeyer-Villiger 酸化を触媒する FMO5 の阻害剤となり得ることが明らかとなった。

さらに、6-MNEA から 6-MNA への経路について検討するために、種々酵素源を用いて 2 段階の代謝実験 (2 段階インキュベーション) を行い検討した (Scheme 1)。ヒト FMO5 発現系ミクロソームを用いた nabumetone の *in vitro* 代謝実験 (1st incubation) を行い、酵素源と補酵素を除去するために固相抽出を行った後、その代謝反応液にヒト肝 S9 と補酵素 NAD⁺を加えて代謝実験 (2nd incubation) を行った結果、6-MNA の生成が確認された。このことから、6-MNEA は nabumetone から 6-MNA の変換過程における中間代謝物であり、ヒト FMO5 が 6-MNA への変換において重要な役割を担う分子種であることが確認された。さらに、ヒト FMO5 発現系ミクロソームを用いて nabumetone の *in vitro* 代謝実験を行った反応液 (1st incubation) に、ヒト肝 S9、補酵素 NAD⁺および各種阻害剤を加えて阻害実験 (2nd incubation) を行ったところ、alcohol dehydrogenase (ADH), aldehyde dehydrogenase (ALDH) および carboxylesterase (CES) の関与が明らかとなった。以上より、nabumetone はまずヒト肝ミクロソーム画分に存在する FMO5 によりエステル体となり、次いで加水分解されてアルコール体となり、さらにヒト肝サイトゾル画分の ADH によりアルデヒド体となった後に、ALDH により 6-MNA になることが判明した。



Scheme 1 Procedure of *in vitro* metabolism of the incubation products of nabumetone by FMO5 with human liver S9, microsomes or cytosol under various incubation conditions (2 step incubation).

2) Nabumetone から 3-OH-NAB を介した 6-MNA への経路に関する検討

Nabumetone から 3-OH-NAB への変換は、ヒト CYP 発現系マイクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験より、CYP2B6, CYP2C19 および CYP3A4 が関与していることが明らかとなった。3-OH-NAB から 6-MNA への変換は、ヒト凍結遊離肝細胞を用いた *in vitro* 代謝実験でのみ観察されたことから、nabumetone から 6-MNA への変換と同様に、補酵素が異なる複数の酵素が関与していることが示唆された。3-OH-NAB は化学構造的に nabumetone と同じく炭素鎖中にケトンを有する。そこで、nabumetone と共通の構造を一部有する 3-OH-NAB についても、ヒト FMO とヒト肝 S9 の 2 段階インキュベーションを行った。ヒト FMO 発現系マイクロソームを用いた 3-OH-NAB の 1st incubation の後、ヒト肝 S9 と補酵素 NAD⁺を加えて 2nd incubation を行った結果、6-MNA の生成はヒト FMO1 および FMO3 では観察されなかったが、ヒト FMO5 では確認された。さらに、ヒト FMO5 による 1st incubation 反応液とヒト肝 S9 による 2nd incubation 反応液に各種阻害剤を加えて阻害実験を行ったところ、3-OH-NAB から 6-MNA への変換には、ALDH および何らかの加水分解酵素の関与が明らかになった。さらに、ヒト FMO5 による 3-OH-NAB の 1st incubation 反応液に HPLC 用アルデヒドラベル化試薬を添加したところ、アルデヒド体が検出された。以上より、nabumetone は CYP により 3-OH-NAB に変換された後、FMO5 によりエステル体となり、次いで加水分解されてアルデヒド体となり、さらに ALDH により 6-MNA となることが明らかとなった。

第 2 章 活性代謝物 6-MNA の不活化代謝に関する検討

Nabumetone の活性代謝物 6-MNA は、6-HNA への 6-O-脱メチル化が主要な不活化経路であると示唆されている。第 2 章では、6-MNA から 6-HNA への 6-O-脱メチル化に関与する酵素を同定するために *in vitro* 代謝実験を行った。また、ヒトとラットの種差について検討した。さらに、ヒトにおける遺伝子多型の影響についても検討した。

ヒト CYP 発現系マイクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験、各 CYP 分子種の阻害剤および阻害抗体による阻害実験の結果より、ヒトにおける 6-MNA から 6-HNA への不活化に、CYP2C9 が関与していることが明らかになった。同様にラットについて検討した結果、ラットにおける 6-MNA の不活化代謝に関与する主要な CYP 分子種

は CYP2C6 および CYP2C11 であることが判明した。この不活化代謝に関する酵素キネティックパラメータをヒトとラットで比較したところ、ヒト肝ミクロソームにおける 6-HNA 生成の見かけの K_m 値および V_{max} 値はラット肝ミクロソームのこれらの値と類似しており、ヒトとラット間で V_{max}/K_m 値に著しい種差は観察されなかった。

ヒトにおける 6-MNA から 6-HNA への不活化は CYP2C9 が関与することが判明したことから、さらに CYP2C9 の遺伝子多型の影響を検討するために、野生型、変異型の発現系ミクロソームおよび遺伝子の遺伝子型が決定された個別ミクロソームを用いて *in vitro* 代謝実験を行った。発現系ミクロソームを用いた代謝実験では、6-MNA の 6-O-脱メチル化の固有クリアランスが、野生型に比べて Leu359 変異型では有意に低かったが、Cys144 変異型では変わらなかった。個別ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験では、Leu359 ホモ接合体の固有クリアランスは他の試料と比べて低かったが、Leu359 ヘテロ接合体では測定した他の試料の活性範囲内であった。野生型と比べて Leu359 ホモ接合体の固有クリアランスは低値を示したが、ホモ型 Leu359 アレルの出現頻度は極めて稀であることから、臨床上問題となることは少ないと推察した。

第 3 章 Nabumetone の非活性化代謝に関する検討

Nabumetone が活性代謝物 6-MNA に変換されることなく消失する非活性化代謝は、炭素鎖中のケトンが 2 級アルコールに還元され MNBO となる経路と 6-methoxy 基が O-脱メチル化されて M3 になる経路の 2 つが存在する。第 3 章では、これらの経路に関与する酵素を同定するために、*in vitro* 代謝実験を行い検討した。

1) Nabumetone から MNBO への変換に関する検討

Nabumetone から MNBO への NADPH 依存的な還元代謝は、阻害実験と相関性の検討により、ヒト肝ミクロソーム中では 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (11β -HSD) が触媒することが判明した。また、ヒト肝サイトゾル中では複数の酵素が関与するが、特に aldo-keto reductase 1C4 (AKR1C4) が主要な役割を果たしていることが明らかとなった。

2) Nabumetone から M3 への変換に関する検討

Nabumetone から M3 への O-脱メチル化は、ヒト CYP 発現系マイクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験、各 CYP 分子種の阻害抗体による阻害実験、および Silensomes™ を用いた *in vitro* 代謝実験の結果から、複数の CYP が関与し、なかでも CYP2C9 の寄与率が最も高いことが明らかになった。

結 論

Nabumetone の代謝特性を種々条件の *in vitro* 代謝実験で評価したところ、nabumetone の代謝には複数の経路が存在し、これらには複数の代謝酵素が関与していることが判明した。また、代謝酵素には CYP 以外の複数の non-CYP 代謝酵素が関与していることが明らかになった (Fig. 3)。特に nabumetone の活性化には、FMO5 による Baeyer-Villiger 反応が関与し、これが活性化代謝のエントリーポイントとなることを見出した。

一般に生体内の薬物代謝は CYP の寄与が大きく、臨床では CYP が関与する薬物相互作用、遺伝子多型による薬物動態の個人差が問題となることが多い。そのため、近年の医薬品開発では CYP で代謝されず、non-CYP で消失するリード化合物が選択される傾向が強くなっている。しかし、CYP と比較して non-CYP の情報は少ない。なかでもヒト FMO5 の基質特異性はほとんど解明されておらず、また、阻害剤も知られていないため代謝酵素を特定することはこれまでは困難であった。本研究で得られた nabumetone の代謝経路および代謝酵素に関する新たな知見は、これを医療現場に添付文書やその他の手段を通じて提供することにより、nabumetone の適正使用のために有用な情報となると考える。さらに、本研究の一連の代謝実験で新たに考案した 2 段階インキュベーション法および non-CYP 代謝酵素である FMO5 の阻害剤の発見は、複数の代謝酵素が関与する代謝反応の中間代謝物の特定および non-CYP 代謝酵素の特定方法の確立に寄与するものと考えられる。

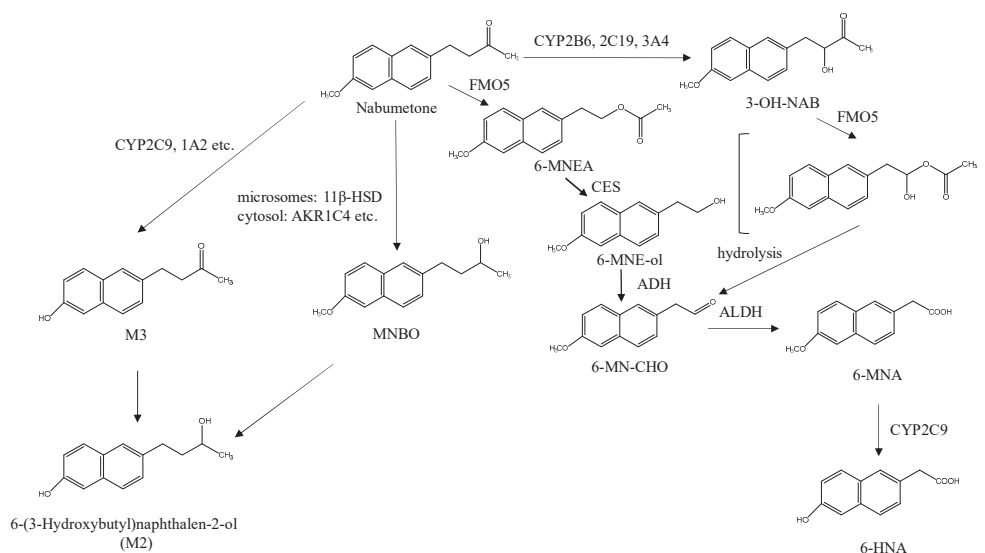


Fig. 3 Proposed metabolic pathways of nabumetone in human.

引用文献

- Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, Peterkin V, Koup JR, Ball SE. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios. *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 1201-1208 (2004).
- 千葉 寛 チトクローム P450 を介した薬物相互作用. *ファルマシア*, **31**, 992-996 (1995).
- Haddock RE, Jeffery DJ, Lloyd JA, Thawley AR. Metabolism of nabumetone (BRL 14777) by various species including man. *Xenobiotica*, **14**, 327-337 (1984).
- Turpeinen M, Hofmann U, Klein K, Mürdter T, Schwab M, Zanger UM. A predominate role of CYP1A2 for the metabolism of nabumetone to the active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid, in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, **37**, 1017-1024 (2009).
- Nobilis M, Mikušek J, Szotáková B, Jirásko R, Holčápek M, Chamseddin C, Jira T, Kučera R, Kuneš J, Pour M. Analytical power of LLE-HPLC-PDA-MS/MS in drug metabolism studies: identification of new nabumetone metabolites. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **80**, 164-172 (2013).

6. Varfaj F, Zulkifli SN, Park HG, Challinor VL, De Voss JJ, Ortiz de Montellano PR. Carbon-carbon bond cleavage in activation of the prodrug nabumetone. *Drug Metab. Dispos.*, **42**, 828-838 (2014).
7. Fiorentini F, Romero E, Fraaije MW, Faber K, Hall M, Mattevi A. Baeyer-Villiger Monooxygenase FMO5 as Entry Point in Drug Metabolism. *ACS Chem. Biol.*, **12**, 2379-2387 (2017).

【学長所管研究費の成果報告】

2020 年度学長所管研究費研究奨励制度（共同研究助成）報告書

新規過敏性腸症候群病態モデル動物における温度感受性 TRP チャンネルを介する消化管知覚過敏改善の探索:ドラッグリポジショニング

薬学部 薬理学研究室 堀江俊治（代表），田嶋公人

研究の背景

(1) 過敏性腸症候群に対する治療法の確立は急務

世界的診断基準 Rome IV が定まり，過敏性腸症候群（ストレスによる下痢・便秘および下腹部の痛みを伴う下部消化管の疾患）と診断される患者は推定 1200 万人に達し糖尿病の患者数に迫る勢いである．ちまたの下痢止め口内崩壊薬剤の売り上げが依然好調なことからも，胃腸の異常を訴える患者の多さと深刻さがうかがえる．このストレスによる過敏性腸症候群の原因究明とその対策は今や国家レベルでの課題に浮上し，その病因の科学的解明は急務となっている．当研究室では消化器病学会にて議論となっているメディカルアンメットニーズに対して基礎研究から解決の糸口を提供する研究を実施しており，これまでに「内臓知覚の過敏性は温度感受性受容体の発現増大を介して引き起こされる」という報告をしている．これらの新発見により新しい治療法の開発や患者の対応法などへ波及効果が期待される．

(2) 温度感受性受容体とは

特定の温度以上あるいは以下で活性化するイオンチャンネル内蔵型受容体 transient receptor potential (TRP) ファミリーの生体分子で，主に求心性一次知覚神経に発現しており末梢組織における熱い・冷たいという温度情報を脳へ発信する役割を担っている．温度感受性受容体の一つである熱刺激受容体 TRPV1 は，トウガラシ辛味成分カプサイシンの作用点として発見された受容体で，43°C以上の（「熱い」を感じる）温度で活性化される．また，冷刺激受容体 TRPM8 はメントールの作用点として発見された受容体で，25°C以下の（「冷たい」を感じる）温度により活性化される^{1,2)}．

(2) これまでの研究成果

TRPV1 は消化管の求心性一次知覚神経に発現し、熱や酸によって生じる痛みの神経伝達を担当している。この TRPV1 発現知覚神経は口腔内ではだけでなく、食道、胃、十二指腸、小腸から大腸へと消化管全域に発現しそれぞれの部位において機能している³⁾。大腸においては特に遠位結腸、直腸においてその発現と反応性が高い⁴⁾。

TRPV1 発現知覚神経は下部消化管の部位特異的に消化管運動を調節しており、活性化された場合より肛門側に近い消化管において大きな反応を示すことを見出した⁵⁾。

炎症性腸疾患モデルマウスの大腸において、TRP チャンネルとセロトニン 5-HT₃ 受容体を共発現した求心性知覚神経の線維数の増大と炎症の悪化が観察されている^{6,7,8)}。著者らは、過敏性腸症候群の症状である「冷えて下腹部が痛む」のは冷刺激受容体 TRPM8 発現神経の増大が関連するのではないかと考え当該研究を企画した。

目 的

本研究では過敏性腸症候群モデルラットにおける消化管知覚過敏性の原因に関して検討した。具体的な研究目的を以下2点とした。

- ①過敏性腸症候群病態モデルにおいて冷刺激受容体 TRPM8 のオリジンおよび分布・局在を探索し、病態時における発現変化について解析した。
- ②下部消化管の化学的侵害刺激による痛覚過敏における TRPM8 の関与について検討した。

方 法

(1) 過敏性腸症候群モデルラットの作製

過敏性腸症候群モデルは酪酸を連日直腸投与することで作製した。病態モデルにおいて腸の過敏症が起こることは報告されている^{9,10)}。SD 系雄性ラットの6週齢を用いて、酪酸 200 mM 1 mL をイソフルラン麻酔下で経口用ゾンデを肛門から7 cm 挿入して投与を行った (i.c.:結腸内投与)。投与は1日目の夕方、2,3日目の朝・夕、4日目の朝の計6回の投与することで作成した。コントロール群には酪酸を調製するとき用いた生理食塩水を投与した。

(2) 疼痛行動観察による内臓痛覚反応の測定

化学的侵害刺激では行動観察 5 分前に冷感物質である WS-12 を投与し行動観察をした。ラットを観察用のケージに 15 分間静置させた後、イソフルラン麻酔下で WS-12 (2.5 mM, 100 μ L) を肛門から 7 cm の部位に結腸内投与した。対照処置として溶媒 DMSO (Vehicle) を投与した。コントロール群 (健常動物) にも同様の処置を施した。投与 5 分後から 40 分間における行動の回数や時間を測定した (下記参照)。また、TRPM8 遮断薬 TC-I2000 (1 mg/kg, i.p.) を行動観察の 20 分前に投与した後に WS-12 に結腸内投与し検討した。

行動観察では内臓痛様行動回数とフリージングタイムの 2 つを測定した。内臓痛様行動は 4 つの行動の発現回数をカウントした。評価項目は①腹部をなめる (licking of the abdomen), ②腹部を伸ばす (stretching the abdomen), ③下腹部を床に押し付ける (squashing of lower abdomen against the floor), ④腹部の収縮 (abdominal retraction) で、これらの内臓痛様行動はそれぞれ 1 回として発現回数をカウントした。さらに、5 秒以上行動せずに静止した状態 (freezing) を痛み能耐える行動としてその静止時間 (sec) を計測した。これには単に動かない場合も含まれている。フリージングタイムは強い痛みを観察する指標と考えられている。これらのデータの統計解析は Student t-test を用いて行い、P 値 5%未満を*, P 値 1%未満を**, P 値 0.1%未満を*** として示した。動物実験プロトコールは城西国際大学動物実験倫理委員会で承認され、実験は本学における動物実験倫理規定に従って実施した。

(3) 免疫組織化学的染色

正常実験動物と過敏性腸症候群モデル動物から消化管 (結腸, 直腸) を部位別に摘出し凍結組織切片を作成して、TRPM8 の発現がどの細胞に発現していて、どこに局在しているのかを免疫組織化学的手法を用いて検討した。TRPV1 および TRPM8 免疫活性は抗 TRPV1 抗体および抗 TRPM8 抗体で標識し、アビジン・ビオチン・コンプレックス法とタイラマイドシグナル増幅法を組み合わせ検出した。さらに、各種神経マーカーを用い二重染色を行った。作製した標本は共焦点レーザー走査型顕微鏡 (FV-3000, OLYMPUS) で観察した。横が 1000 μ m となる範囲の組織横断面において OLYMPUS FV31S-SW5 を用いて数を計測し定量した。これらのデータの統計解析は Student t-test を用いて行い、P 値 5%未満を*, P 値 1%未満を**, P 値 0.1%未満

を***として示した.

使用した神経マーカーとしては、内在性神経細胞マーカーのカルレチニン、知覚神経のマーカーのカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、興奮性運動神経マーカーのサブスタンス P、コリン作動性神経マーカーの小胞型アセチルコリントランスポーター (VAChT) を用いた.

結果

(1) 化学的侵害刺激に対する疼痛様行動の観察

図 1A の縦軸は内臓痛様行動の合計回数を示している. Vehicle の結腸内投与ではコントロール群と過敏性腸症候群モデル群において内臓痛様行動の回数に差がなかった. 一方, WS-12 を投与すると過敏性腸症候群モデル群はコントロール群に比して内臓痛様行動が顕著に増加していた.

図 1B の縦軸はフリージングタイムの合計を示している. WS-12 を投与したがコントロール群と過敏性腸症候群モデル群の間で有意な差はみられなかった. フリージングタイムに大きな差がなく強い痛みがなかったため疼痛様行動数の検討において比較することができたと考えている.

図 2 は過敏性腸症候群モデル群における化学的侵害刺激に対する TRPM8 選択的遮断薬 TC-I 2000 (1 mg/kg, i.p.) の作用を示している. 縦軸は疼痛様行動の合計回数である. 過敏性腸症候群モデル群における疼痛様行動数の増大は TRPM8 選択的遮断薬の処置によりコントロール群と同じレベルまで抑制された.

したがって, 化学的侵害刺激は内臓痛の過敏を引き起こすがこの過敏性が TRPM8 選択的遮断薬 TC-I2000 の処置により消失したことより, 過敏性腸症候群モデル群における化学的侵害刺激による痛覚過敏は TRPM8 を介して引き起こされていることが示唆された.

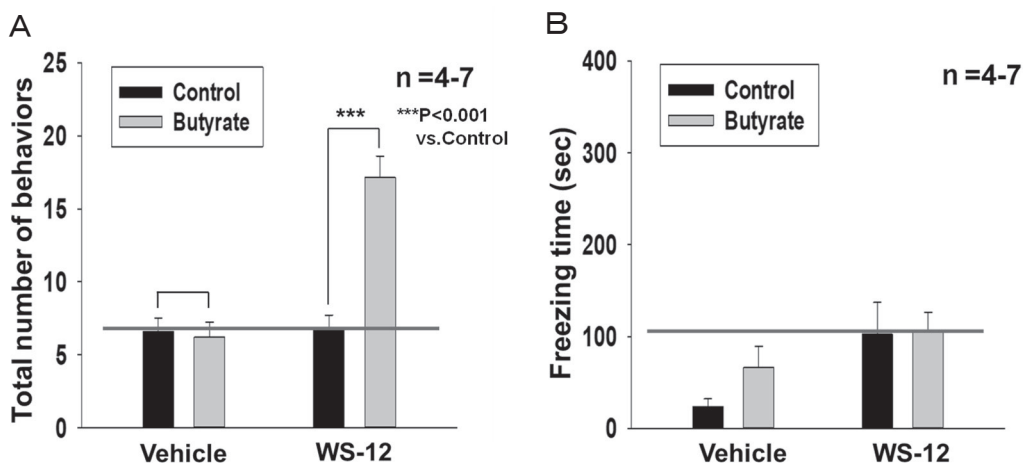


図 1 過敏性腸症候群モデル群 (Butyrate) における化学的侵害刺激 (WS-12) に対する疼痛様行動の変化

Vehicle は WS-12 を溶かした溶媒を投与した。データは $n=4\sim7$ 匹の平均値±標準誤差で示している。(図 1A) 正常群と病態モデル群における WS-12 結腸内投与に対する疼痛様行動数の測定結果。(図 1B) 正常群と病態モデル群における WS-12 結腸内投与に対するフリージングタイムの測定結果。データの統計解析は Student t-test を用いて行い, $***P<0.001$ として示した。

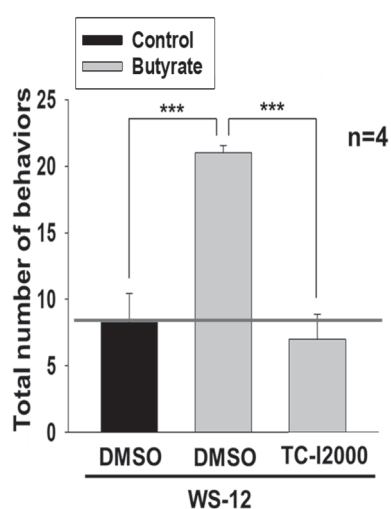


図 2 過敏性腸症候群モデル群 (Butyrate) における化学的侵害刺激 (WS-12) に対する TRPM8 選択的遮断薬の作用

DMSO は TC-I2000 を溶かした溶媒を投与した。データは $n=4$ 匹の平均値±標準誤差で示している。正常群と病態モデル群における WS-12 結腸内投与に対する疼痛様行動数の測定結果。データの統計解析は Student t-test を用いて行い, $***P<0.001$ として示した。

(2) 下部消化管組織における TRPM8 発現神経の特性

免疫組織化学的手法を用い、正常ラット直腸の横断面検鏡像における TRPM8 免疫活性を検討した。その結果、TRPM8 免疫活性は、縦走筋を除く、粘膜層、粘膜下層および輪状筋層に線維状に発現していた。特に直腸に最も多く免疫活性が観察された。また、筋間神経叢においては神経細胞体が観察された。カルレチニンとの二重染色の結果、TRPM8 免疫活性は神経上に発現していることが明らかとなった。さらに、CGRP、サブスタンス P、VACht と二重染色したところ一部に TRPM8 発現神経との共存が確認されたことより、正常時の下部消化管組織では TRPM8 は内在性および外来性一次知覚神経に発現していることが示唆された。

次に、過敏性腸症候群モデルラットの直腸組織における TRPM8 免疫活性を検討した。その結果、過敏性腸症候群モデルラットではコントロールと比較して、粘膜層や筋層における TRPM8 発現神経線維が増加していた。定量解析を行ったところその増加は有意であった。したがって、過敏性腸症候群モデルラットの直腸組織では TRPM8 神経の神経線維数が増大していることが明らかとなった。過敏性腸症候群モデルラットの直腸組織において TRPM8 免疫活性は粘膜層に球状細胞様に観察された。これは正常ラットの直腸では認められなかったため、免疫細胞と考えられる。

次に、コントロール群と過敏性腸症候群モデルにおける CGRP、サブスタンス P、VACht の発現量の変化を定量解析した。どの神経マーカーも単独における発現量の増加は見られなかった。コントロール群と過敏性腸症候群モデル群の直腸粘膜層において、TRPM8 と各神経マーカーの共発現面積を測定し比較したところ、TRPM8 と VACht の共発現神経線維数が約 2 倍増加していた。また、直腸平滑筋層において、TRPM8 と各神経マーカーの共発現部位を測定し比較したところ、TRPM8 と VACht の共発現神経線維数が約 1.5 倍増加していた。直腸の筋間神経叢において、TRPM8 と各神経マーカーの共発現部位を測定し比較したところ、TRPM8 と CGRP の共発現する神経細胞体数が約 2 倍増加した。

考 察

過敏性腸症候群病態モデルラットの内臓痛覚過敏における TRPM8 の関与

過敏性腸症候群モデル群において WS-12 誘起の内臓痛様行動数が顕著に増加していた。したがって、酪酸処置により内臓痛覚過敏が引き起こされていることが確認

された。この内臓痛覚過敏が TRPM8 選択的遮断薬 TC-I2000 の処置により消失したことから、過敏性腸症候群モデルにおける痛覚過敏は TRPM8 を介して引き起こされていることが示唆された。

過敏性腸症候群モデルラットの直腸組織を免疫組織学的に検討したところ、粘膜層と平滑筋層の TRPM8 発現神経線維が増大していることを見出した。また、筋間神経叢には TRPM8 発現神経細胞体が増加していることが見いだされた。筋間神経叢において、CGRP との共存、カルレチニンとの共存している神経細胞体が増加していることから、内在性一次求心性知覚神経細胞が増加していると考えられる。一方、病態モデルでは各神経マーカーの発現する神経は増加しておらず、一次求心性知覚神経、特に内在性知覚神経細胞のみが増加したことが特記すべき結果である。この増大が化学的侵害刺激に対する痛覚過敏の原因であると推察された。また、TRPM8 と VAcHt の二重染色において、粘膜層の神経線維と筋層の神経線維において発現神経線維数の増加がみられた。興奮性運動神経のサブスタンス P との共発現に増加がみられないため、TRPM8 はコリン作動性の興奮性運動神経ではなく、おそらく粘膜血流や腺分泌などに関与する知覚神経上に発現していると推察している。

TRPM8 発現神経線維は一次求心性知覚神経であり、TRPM8 発現細胞はマクロファージといった免疫細胞と推察される。これらの TRPM8 を発現した一次求心性知覚神経と免疫細胞の増加は免疫細胞から遊離されるサイトカインによって惹起されていると考えられ、機能的腸疾患モデルの痛覚過敏につながっていると推察される¹¹⁾。当研究室やほかの研究グループでは別の過敏性腸症候群モデル動物で検討を進めており、下部消化管における粘膜マスト細胞や炎症性メディエーターが関与していること^{12,13)}が明らかとなりつつあり、詳細な病態メカニズムを解明することにつながると考えている。

今回の検討において、TRPM8 は過敏性腸症候群に伴う内臓痛覚過敏に重要な役割を担っており、この痛覚過敏には遠位結腸組織における TRPM8 発現一次求心性知覚神経線維および細胞体の増加が大きく関与していることが示唆された。もし下部消化管粘膜において活性化した TRPM8 を遮断することができれば過敏性腸症候群の新規治療薬になりえ、TRPM8 は内臓痛覚過敏改善薬のターゲットになりうると思われる。また、本研究成果は消化管疾患の内臓過敏性に関しての機序解明につながるため、新しい治療法の開発などにも波及効果が期待できる。

参考文献

- (1) Patapoutian A., Peier A.M., Story G.M., Viswanath V., *Nature Review Neurosci.*, 4, 529-539 (2003)
- (2) Tominaga M., *Folia Pharmacol. Jpn.*, 124, 219-227 (2004)
- (3) Horie S., Yamamoto H., Michael G.J., Uchida M., Belai A., Watanabe K., Priestley J.V., Murayama T., *Scand. J. Gastroenterol.*, 39, 303–312 (2004)
- (4) Matsumoto K., Kurosawa E., Terui H., Hosoya T., Tashima K., Murayama T., Priestley J.V., Horie S., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 297, G348–G360 (2009)
- (5) 松本健次郎, 加藤伸一, 堀江俊治: *日本薬理学雑誌*, 146(4), 233-235 (2015)
- (6) Utsumi D, Matsumoto K, Amagase K, Horie S, Kato S., *Br. J. Pharmacol.*, 173(11), 1835-1849 (2016)
- (7) Matsumoto K., Lo M.W., Hosoya T., Tashima K., Takayama H., Murayama T., Horie S., *Lab. Invest.*, 92, 769–782 (2012)
- (8) Hosoya T, Matsumoto K, Tashima K, Nakamura H, Fujino H, Murayama T, Horie S., *Neurogastroenterol. Motil.*, 26(8), 1112-1121 (2014)
- (9) Matricon J, Muller E, Accarie A, Meleine M, Etienne M, Voilley N, Busserolles J, Eschalier A, Lazdunski M, Bourdu S, Gelot A, Ardid D., *Neurogastroenterol. Motil.*, 25(11), e740-754 (2013)
- (10) Bourdu S, Dapoigny M, Chapuy E, Artigue F, Vasson MP, Dechelotte P, Bommelaer G, Eschalier A, Ardid D., *Gastroenterology*, 128(7),1996-2008 (2005)
- (11) Horie S, Tashima K, Matsumoto K., *Yakugaku Zasshi*, 138, 1003-1009 (2018)
- (12) Wallon C, Persborn M, Jönsson M, Wang A, Phan V, Lampinen M, Vicario M, Santos J, Sherman PM, Carlson M, Ericson AC, McKay DM, Söderholm JD, *Gastroenterology*, 140(5), 1597-607 (2011)
- (13) Zhao P, Guan H, Dong L, Luo J, Gong J, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 12(2), 498-506 (2019)

謝 辞

本研究は城西国際大学長所管研究奨励金によって行われたもので、その助成により大きな成果を得ることができました。杉林堅次学長のご厚意に心より感謝申し上げます。

【原著論文】

Journal of Pharmacological Sciences, 2020 (In press)

The rodent model of impaired gastric motility induced by allyl isothiocyanate, a pungent ingredient of wasabi, to evaluate therapeutic agents for functional dyspepsia

Hashimoto K¹, Tashima K (田嶋公人)^{1,2}, Imaia T¹, Matsumoto K³, Horie S (堀江俊治)^{1,2}.

¹ Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, 1 Gumyo, Togane, Chiba, 283-8555, Japan

² Center of Pharmacological Kampo Research, Josai International University, 1 Gumyo, Togane, Chiba, 283-8555, Japan

³ Division of Pathological Sciences, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Kyoto Pharmaceutical University, Yamashina, Kyoto, 607-8414, Japan

Functional dyspepsia (FD) is thought to be mainly based on gastric motility dysfunction and chronic hypersensitivity, yet FD animal models has been reported a few. We studied to establish the mouse model of impaired gastric motility induced by a pungent ingredient of wasabi allyl isothiocyanate (AITC), which is reliable to evaluate prokinetic agents. Male ddY mice were used. Gastric motility was measured by ¹³C-acetic acid breath test in conscious mice. AITC (80 mM) was given 60 min before the measurement of motility. Prokinetic agents including itopride (30, 100 mg/kg), mosapride (0.1–1 mg/kg), neostigmine (30 µg/kg), acotiamide (10–100 mg/kg), and daikenchuto (100–1000 mg/kg) were given 40 min before the measurement. AITC impaired gastric motility without mucosal damages, which reverted 24 h after AITC treatment. The decreased motility induced by AITC was restored by prokinetic agents such as itopride, mosapride, neostigmine, and acotiamide. In separate experiment, daikenchuto recovered the decreased motility induced by AITC, although daikenchuto had no effect on motility in normal condition. In conclusion, it is considered that the AITC-induced impaired gastric motility

mouse model is useful to develop new prokinetic agents for treatment of FD, and to re-evaluate traditional Japanese herbal medicines.

【原著論文】

Ulcer Research, 47, 100-102, 2020

実験動物における大建中湯の胃粘膜血流増大作用の機序－温度感受性 TRPV1 および TRPA1 チャンネルの関与と温服による作用発現の変化－

大重 茉里奈, 吉久保 匡甫, 田嶋 公人, 堀江 俊治

城西国際大学 薬学部 薬理学研究室

【目的】本研究では、大建中湯による胃粘膜血流増大が TRPA1 と TRPV1 を介するか実験薬理的に検討した。また古典に記される漢方薬の温服により薬効が増強するかについて検討した。【方法】SD 系雄性ラットを用い、胃粘膜血流は吸入麻酔下で Ex vivo チェンバー胃にレーザードップラー血流計を装着して測定した。粘膜炎症は 10%ダイレクトブルーを静注後にチェンバー内に透過した青色色素量を計測することで評価した。【結果】大建中湯（1440 mg/mL）溶液の温度別適用（22, 40, 50℃）による実験では、いずれの温度溶液でも大建中湯による血流増大が同程度観察されたが、40℃と 50℃においては精製水のみの方がより大きな血流増大を引き起こした。血管透過性の実験では、精製水（50℃）の 60 分間適用により血管透過性が亢進することが観察されたがその反応は大建中湯を前処置することで有意に抑制された。大建中湯を胃内適用すると粘膜血流は上昇し 10 分後に最大反応に達した。大建中湯除去後は徐々に血流が低下し 20 分後に適用前値に戻った。大建中湯による胃粘膜血流増大の最大反応は TRPA1 チャンネルブロッカー A-967079 前処置下で顕著に抑制されたが、TRPV1 チャンネルブロッカーである BCTC 前処置下では、最大反応において顕著な抑制を示さず一過性の増大反応に変化した。【考察】精製水（50℃）では大建中湯よりも大きな胃粘膜血流増大反応を示したが、脱感作性がないこと、血管透過性の亢進が観察されたことから、TRPV1 だけでなく炎症のプロセスなどが関与し、血流の増大を引き起こしていることが推測された。大建中湯による胃粘膜血流増大反応は初期相では粘膜上皮に発現する TRPA1 チャンネル、持続相では知覚神経上の TRPV1 と TRPA1 チャンネルによる二相性で血流増大を引き起こしていることが示唆された。【結論】大建中湯による胃粘膜血流増大反応は温服によって変化しなかった

ことから、22～50℃の温度溶液の適用は同程度の胃粘膜血流増大反応になることが明らかとなった。

【学会発表】

(A) 国際学会

1. Kimihito Tashima, Noriyuki Ohashi, Masatoshi Yoshikubo, Marina Oshige, Takao Namiki, Syunji Horie: **Allyl isothiocyanate, an activator of TRPA1 channel, increases gastric mucosal blood flow through TRPV1-expressing and non-expressing sensory nerves in rats: involvement of calcitonin gene-related peptide.**
Digestive Disease Week 2020 (May 2-5, 2020, Virtual) Poster presentation
Gastroenterology 158 (6), Supplement 1, Page S-520, 2020.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(20\)31988-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(20)31988-0)

(B) 国内学会

1. 小出恵未, 立花千紗土, 篠木智春, 松本建次郎, 田嶋公人, 堀江俊治: **ラット胃食道逆流症慢性モデルの下部食道粘膜と括約筋における温度感受性 TRPV1 および TRPM8 チャネル発現神経の増大**
第 21 回日本神経消化器病学会 (小田原: 2020 年 1 月 16 日~17 日) 口頭発表
2. 田嶋公人, 花島亜季, 濱島健斗, 山本紗也佳, 橋本和樹, 堀江俊治: **胆汁酸を用いた新規機能性ディスペプシア病態モデル マウス開発の試みーワサビ辛味成分アリルイソチオシアネート誘起病態モデルとの比較ー**
第 47 回日本潰瘍学会 (小田原: 2020 年 1 月 16 日~17 日) 口頭発表
3. 田嶋公人, 大重茉里奈, 内木 蓮, 吉久保匡甫, 渡邊裕斗, 堀江俊治: **実験動物における大建中湯の胃粘膜血流増大作用の機序ー温度感受性 TRPV1 および TRPA1 チャネルの関与と温服による作用発現の変化ー**
第 47 回日本潰瘍学会 (小田原: 2020 年 1 月 16 日~17 日) 口頭発表
4. 田嶋公人, 吉久保匡甫, 内木 蓮, 後藤友希, 島田博文, 大重茉里奈, 並木隆雄, 堀江俊治: **実験動物を用いた大建中湯による胃腸機能の改善作用ー温度感受性 TRPA1 と TRPV1 チャネルの関与ー**

第 16 回日本消化管学会（姫路：2020 年 2 月 7 日～8 日）シンポジウム講演

5. 堀江俊治，小出恵未，立花千紗土，篠木智晴，松本健次郎，田嶋公人：**胃食道逆流症病態モデルラットの下部食道組織における温度感受性 TRP チャネル発現神経の変化**

第 16 回日本消化管学会（姫路：2020 年 2 月 7 日～8 日）口頭発表

6. 道宗優也，植松若那，西村嘉城，森 安大，田嶋公人，堀江俊治：**デキストラン硫酸ナトリウムを用いた炎症後過敏性腸症候群モデルマウスの確立**

第 16 回日本消化管学会（姫路：2020 年 2 月 7 日～8 日）口頭発表

7. 道淵萌子，田部井竣，小日向紗季，趙春暁，田嶋公人，堀江俊治：**ワサビの辛味成分アリルイソチオシアネート誘起便秘モデルマウスを用いた消化管運動改善薬の薬効評価**

日本薬学会第 140 年会（京都，3 月 25～28 日）誌上発表

8. 立花千紗土，小出恵未，篠木智晴，松本健次郎，田嶋公人，堀江俊治：**慢性胃食道逆流症モデルラットを用いた下部食道における温度感受性 TRPV1 および TRPM8 の発現検討**

日本薬学会第 140 年会（京都，3 月 25～28 日）誌上発表

9. 二上俊久，後藤友希，田嶋公人，堀江俊治：**漢方薬大建中湯のマウス摘出遠位結腸での腸運動促進作用：TRPA1 チャネルとカルシウム伝子関連ペプチドの役割**

第 93 回日本薬理学会年会（横浜，2020 年 3 月 16～18 日）誌上発表

10. 齊藤栄樹，植松若菜，森 安大，田嶋公人，堀江俊治：**デキストラン硫酸ナトリウムによる新規炎症後過敏性腸症候群モデルマウスの確立**

第 93 回日本薬理学会年会（横浜，2020 年 3 月 16～18 日）誌上発表

11. 村松寛英, 西村嘉城, 荒瀬由璃華, 植松若那, 山川拓未, 田嶋公人, 堀江俊治 :
酪酸誘起過敏性腸症候群モデル動物の内臓知覚過敏における温度感受性 TRPM8 チャンネルの関与
第 93 回日本薬理学会年会 (横浜, 2020 年 3 月 16~18 日) 誌上発表
12. 堀江俊治, 村松寛英, 山川拓未, 西村嘉城, 田嶋公人 : **酪酸誘起過敏性腸症候群モデルラットの大腸組織における低温感受性 TRPM8 発現神経の増加**
第 22 回日本神経消化器病学会 (東京, 11 月 19 日, 20 日) シンポジウム講演
13. 田嶋公人, 斉藤栄樹, 植松若那, 森 安大, 堀江俊治 : **デキストラン硫酸ナトリウムを用いた炎症後過敏性腸症候群モデル動物の確立と病態生理の解析**
第 22 回日本神経消化器病学会 (東京, 11 月 19 日, 20 日) シンポジウム講演
14. 堀江俊治, 田嶋公人 : **機能的消化管疾患動物の知覚過敏におけるカプサイシン受容体発現神経の増加**
ファマラボ・アカデミアフォーラム EXPO 東京 (幕張メッセ, 11 月 25 日~27 日)

【研究費の記録】

1. 堀江俊治 (代表) : **炎症性・機能的腸疾患モデル動物の消化管知覚過敏における TRPチャンネル増加の機序** (18K06688)
2018~2021 年度日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究 C)
2. 堀江俊治 (代表), 田嶋公人 : **新規過敏性腸症候群病態モデル動物における温度感受性 TRPチャンネルを介する消化管知覚過敏改善の探索: ドラッグリポジショニング**
2020 年度学長所管研究費研究奨励制度 (共同研究助成) (城西国際大学)
3. 田嶋公人 (代表) : **胃・十二指腸粘膜炎症に基づく新規機能的胃腸症モデル動物の確立と和漢薬の作用機序解明**
2020 年度学長所管研究費研究奨励制度 (科研費助成) (城西国際大学)

【原著論文】

Pharmacy, 2020, 8(4), 223 <https://doi.org/10.3390/pharmacy8040223>

Perspectives on Continuing Education Programs for Foundation-Level Drugstore Pharmacists in Japan

Tomoko Terajima (寺島朝子)¹, Kumiko Matsushita², Seiichiro Yamada², Hiroaki Suzuki³, Shingo Yano³, Mizue Makimura³ and Shigeo Yamamura (山村重雄)^{1,3}

¹ Department of Biostatistics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, Togane 283-8555, Japan

² Secretariat, AEON HAPYCOM Comprehensive Training Organization, Chiba 261-8515, Japan

³ Boards of Certification, AEON HAPYCOM Comprehensive Training Organization, Chiba 261-8515, Japan

Background: Continuing education (CE) is important for developing and updating pharmacists' knowledge, skills, and attitudes. CE programs should be developed according to social requirements but also based on personal requirements depending on the sectors the pharmacists work in. This research aims to explore perspectives on CE programs for foundation-level drugstore pharmacists in Japan. Method: Foundation-level drugstore pharmacists were asked what CE programs or training they needed to develop patient care or customer satisfaction. Results: We obtained 417 opinions (multiple answers were allowed) in 280 responses from 460 pharmacists (male: 245 and female: 215). The products and goods about which drugstore pharmacists wanted to learn covered a wide range. They wanted to learn about taping skills, tests, and products and devices related to care of the elderly. Taping skill would be quite unique for drugstore pharmacists. For special populations, they wanted knowledge and skills related to pregnancy tests and the safe use of medication by pregnant or lactating women. Conclusion: Drugstore pharmacists in Japan have different CE and continuing professional development (CPD) requirements from

community pharmacists. The benefits of CE programs meeting pharmacists' requirements should be evaluated in future research.

Education Sciences, 2020, 10(9), 253 <https://doi.org/10.3390/educsci10090253>

International Understanding among Nursing and Pharmacy Students in Japan

Shigeo Yamamura (山村重雄)^{1*}, Eiko Inoue², Junko Miyazawa², Kayoko Yuyama²,
Tomoko Terajima (寺島朝子)¹ and Atsushi Mitsumoto¹

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, Gumyo 1, Togane, Chiba 283-8555, Japan

² Faculty of Nursing, Josai International University, Gumyo 1, Togane, Chiba 283-8555, Japan

The purpose of this research is to establish a model for assessing interest in international understanding among nursing and pharmacy students in Japan. The study design was a cross-sectional survey of nursing and pharmacy students in their first to fourth years at Josai International University. The International Understanding Scale (IUS2000), consisting of four domains (respect for human rights, understanding international culture, awareness of world solidarity, and understanding foreign languages) with 27 items, was used. A path analysis and confirmatory factor analysis were used to model international understanding. The model of international understanding of nursing and pharmacy students was established as the second-order four-factor mode. The international understanding of nursing and pharmacy students was mainly composed of respect for human rights and awareness of world solidarity and was less affected by understanding foreign languages. Nursing students in our study had a higher international understanding than pharmacy students. International understanding was considered relevant to students' learning about the importance of interprofessional collaboration as well as their interests in global learning environments for healthcare professionals. The relationship between international understanding and future progress in healthcare performance needs to be studied to show the importance of international understanding education.

International Journal of Cardiology, 305:139-146(2020)

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.006>

Randomized Head-to Head Comparison of Atrovastatin Versus Pitavastatin in Japanese Hypercholesterolemic Patients with High Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: TOHO-LIP (TOHO University Lipid Intervention trial using Pitavastatin) Trial

Masao Moroi ^a, Daiji Nagayama ^b, Fumihiko Hara ^c, Atsuhito Saiki ^d, Kazuhiro Shimizu ^e, Mao Takahashi ^e, Naoko Sato ^f, Teruo Shiba ^g, Hideki Sugimoto ^h, Toshiki Fujioka ^h, Tatsuo Chiba ⁱ, Kosuke Nishizawa ⁱ, Shuki Usui ^j, Yasuo Iwasaki ^k, Ichiro Tatsuno ^d, Kaoru Sugi ^a, Junichi Yamasaki ^c, Shigeo Yamamura (山村重雄) ^l, Kohji Shirai ^d

^a Division of Cardiovascular Medicine (Ohashi), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

^b Nagayama Clinic, Oyama City, Tochigi, Japan

^c Division of Cardiovascular Medicine (Omori), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

^d Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism (Sakura), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Chiba, Japan

^e Division of Cardiovascular Medicine (Sakura), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Chiba, Japan

^f Pharmaceutical Unit, Toho University Sakura Medical Center, Chiba, Japan

^g Division of Diabetes and Metabolism (Ohashi), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

^h Division of Neurology (Ohashi), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

ⁱ Department of Pharmacy, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

^j Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism (Omori), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

^k Division of Neurology (Omori), Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

^l Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, Chiba, Japan

Aim: Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is becoming popular in Japan, but insufficient weight loss is often observed in patients after LSG. We investigated the effect of LSG on obesity-related comorbidities and identified the background characteristics of Japanese patients with insufficient weight loss after LSG.

Methods: In this multi-institutional retrospective study at 10 certified bariatric institutions, 322 Japanese patients who underwent LSG with a follow-up period of more than 2 years were analyzed. Anthropometry, obesity-related comorbidities and psychosocial background data were collected. Weight loss was expressed as 2-year percent total weight loss (%TWL).

Results: Mean age, body weight, body mass index (BMI) and glycated hemoglobin were 46.9 years, 119.2 kg, 43.7 kg/m² and 7.1%, respectively. Prevalence of mental disorders was 26.3%. Mean BMI declined to 30.3 kg/m² at 2 years and %TWL was 29.9%. Improvements in the markers and prevalence of obesity-related comorbidities were observed. Remission rates of diabetes, dyslipidemia and hypertension were 75.6%, 59.7% and 41.8%, respectively. %TWL at the respective cut-off level of diabetes remission was 20.8%. Lower remission rates of diabetes in patients with %TWL <20%, and less calorie restriction and higher prevalence of mental disorders (46.9%) in patients with %TWL <15% were observed. Frequencies of %TWL <15% and <20% were 6.5% and 18.5%, respectively.

Conclusion: %TWL 20% was a candidate cut-off point of insufficient weight loss for diabetes remission after LSG, and mental disorders might be relevant to intractable obesity in Japanese patients.

昨年度分：書誌情報追加

Research in Social and Administrative Pharmacy, 16: 396-404 (2020)

<https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.06.007>

The development of Foundation-level Pharmacy Competency Framework in Japan: A survey exploring the applicability of the Global Competency Framework in Japan

Naoko Arakawa, Shigeo Yamamura (山村重雄), Catherine Duggan, Ian Bates.

【Proceedings】

International Journal of Pharmacy Practice 2020; Supplement S1 p19.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijpp.12606>

A UK-Japan comparative qualitative study on pharmacists' experiences about health and wellbeing hub functions in community pharmacy – preliminary analysis

Naoko Arakawa, Shigeo Yamamura (山村重雄), Ian Bates.

【著書・訳書・総説】

山村重雄（分担監修）**薬が見える** Vol.4 「薬物動態パラメータ」 pp.133-142
Medic Media（2020年4月）

山村重雄，**薬学的知識を使って添付文書を読む** 薬局薬学 2020: 12: 1-7
doi: 10.32160/yakkyoku.ra.2020-2000

山村重雄，**シラパコーン大学の薬学生が、交換留学生として来日**，MIL vol.82, 16-17
(2020)

【特別講演・シンポジウムなど】

山村重雄，**薬剤業務セミナー「薬剤師のための添付文書活用とそのポイント」**千葉県病院
薬剤師会印旛支部部会 1/20（千葉）2020

山村重雄 **イオンハピコム人材総合研修機構総合研修Ⅱ「統計学の苦手意識を克服！
がん検診で陽性と相談されたら！？～薬剤師として数値の感度を上げよう～」**イオンハピ
コム人材総合研修機構，1/25（大阪），2/1（東京）2/15（東京）2020

山村重雄 **実務をリサーチへ，①論文に見るリサーチまでの道筋**，第3回 なの花アカ
デミー（オンライン）8/1（2020）

山村重雄，**イオンハピコム人材総合研修機構 2020年度総合研修Ⅰ－① 添付文書を読
みこなす** イオンハピコム人材総合研修機構 9/9，16（東京），9/27（大阪）（2020）

山村重雄，**実務からリサーチへ②統計手法** 2020 第二回なの花アカデミー（オンライ
ン）10/24（2020）

【学会発表】

Naoko Arakawa, Shigeo Yamamura (山村重雄), Ian Bates. A UK-Japan comparative qualitative study on pharmacists' experiences about health and wellbeing hub functions in community pharmacy – preliminary analysis. Health Services Research and Pharmacy Practice conference last week in Cardiff, UK April 2020

Javiera Navarrete, Christine Hughes, Theresa J. Schindel, Nese Yuksel, Shigeo Yamamura (山村重雄), Tatta Sriboonruang
Development of a survey instrument to assess community pharmacists' roles, attitudes, and training needs in delivery of sexual and reproductive health services, CPERC 2020 Conference Canada (Online)

赤木祐貴，池滝晶子，中村玲子，高橋竜哉，遠藤美乃里，盛川敬介，太田貴洋，及川瞬，辰己晋平，鈴木隆史，水島淳裕，山村重雄，小井土啓一，高橋省三，抗凝固薬服用中に脳梗塞を発症した患者の服薬に関わる要因分析 医療薬学会（2020）

【研究費の記録】

山村重雄

医薬品統合データベース「薬源」の外国語対応システムの開発

株式会社ズー

【原著論文】

Int J Anal Bio-Sci (8), 34-38, 2020

**Development of experimental teaching material for high school students:
determination of the sex of medaka (*Oryzias latipes*) using DNA**

Fumiya Ishii¹, Yuki Nakazawa¹, Hikaru Furuya¹, Miki Tatsuzawa¹, Yuki Matsubara¹,
Sadahiro Kamiya (神谷貞浩)¹, Takeshi Fukawa¹, Hiroshi Ihara², Sachiko Kiuchi²,
Michiko Goromaru-Shinkai³, Jun Kuroda³ and Yoshikazu Nishiguchi (西口慶一)¹

¹ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, 1 Gumyo, Togane, Chiba 283-8555, Japan.

² Faculty of Risk and Crisis Management, Chiba Institute of Science, 15-8 Shiomi, Choshi, Chiba, 288-0025, Japan.

³ Department of Pharmaceutical Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Miyama 2-2-1, Funabashi, Chiba 275-8510, Japan.

Summary In genetic experiments designed for high school students, genetic privacy should be respected and human DNA samples should not be used. We developed an experimental teaching protocol comprising three simple steps for rapid determination (90 min) of the sex of medaka (*Oryzias latipes*). First, the tail fins of medaka were homogenized using a disposable homogenizer. Second, the DM-domain gene on the Y chromosome (*DMY*) and DM-related transcription factor 1 gene (*DMRT1*) were amplified by polymerase chain reaction (PCR). We designed primers to amplify the target genes that resulted in shorter fragments (*DMY*: 61 bp, *DMRT1*: 93 bp) and therefore required shorter PCR conditions (approximately 50 min) than those in a previous study (approximately 2 h). Finally, the PCR products were electrophoresed using polyacrylamide gels (5%–20%) for 7 min at 24 W. We chose polyacrylamide gels over agarose gels, because they have a higher resolving power for small DNA fragments (5–500 bp) than agarose gels (100–600,000 bp). We developed a method for teaching genetic techniques to high school students, preparing for higher pharmaceutical education.

生物試料分析 Vol.43 No.3, 208-213

結晶非抱合型ビリルビン, ジタウロビリルビン(合成抱合型ビリルビン), 合成デルタビリルビンのモル吸光係数に関する研究

木内 幸子¹, 西口 慶一², 難波 俊二³, 渭原 博⁴

Studies on molar absorption coefficients of crystalline unconjugated bilirubin, ditaurobilirubin (synthetic bilirubin conjugate), and synthetic delta bilirubin

¹ Department of Health and Medical Sciences, Faculty of Risk and Crisis Management, Chiba Institute of Science, 15-8 Shiomi, Choshi, Chiba 288-0025, Japan

² Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, 1 Gumyo, Togane, Chiba 283-8555, Japan

³ Department of Medical Technology, Tsukuba International University, 6-20-1 Manabe, Tsuchiura, Ibaraki 300-0051, Japan

⁴ Medical Technology Course, Faculty of Science, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

Summary To recommend the high-performance liquid chromatography (HPLC) method developed by Osawa et al. (Clin Chim Acta, 36: 146, 2006) as a proposed method for measuring serum bilirubin subfractions, we certified the molar absorption coefficients of unconjugated bilirubin (UCB), ditaurobilirubin (DTB), and delta bilirubin (DLB) described in Osawa et al. Solutions of UCB purchased from Sigma-Aldrich Co., DTB purchased from Frontier Scientific, Inc., and DLB synthesized using Woodward's reagent K were prepared according to previous studies, and their molar absorption coefficients at 450 nm in the eluents [70% phosphate buffer (pH 6.5, 0.3 mol/L)/30% acetonitrile] from Osawa's isocratic HPLC were determined using a Hitachi U-5100 ratio beam spectrophotometer. As a result, the molar absorption coefficient was $38.683 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ for UCB, $54.939 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ for DTB, and $74.379 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ for DLB. These values were 62%,

113%, and 96%, respectively, of those given in Osawa et al. The molar absorption coefficient of UCB requires further reconfirmation.

【学会発表】

五郎丸（新海）美智子，黒田潤，中沢克江，成末憲治，西口慶一，一場秀章

ブロッコリースプラウトを用いた喫煙防止モデルについて

第 140 回日本薬学会学術集会（京都）

2020.3.28

西口慶一，神谷貞浩，松原佑樹，立澤美樹，古家飛伽留，石井郁也，中澤祐季，
富田武照，佐藤圭一，柳澤牧央，村雲清美，金子篤史，植田啓一，蛭田啓之，
寺井謙介

**コンピューター断層撮影画像，超音波画像診断，組織学的解析法を用いたヌタウナギの
心臓，血管系，および蓋帆の分析**

第 91 回 日本動物学会年会学術集会（web 形式，2020.9.4-5）

中田有紗，中村寛則，松村聡，中川侑哉，小堤大輝，林田侑大，高橋奈緒美，
神谷貞浩，五郎丸（新海）美智子，黒田潤，渭原博，木内幸子，西口慶一

進化医学の視点から考えるウイルスタンパク質の変異：

新型コロナウイルス感染症ウイルス(SARS-CoV-2)の spike protein と main protease の変異

第 4 回 日本ヘルスサイエンス学会年会学術集会（web 形式，2020.9.12）

【その他】

西口慶一 千葉県立東金高等学校 **課題研究の授業**

（千葉 2020.6/26, 7/3/, 10, 10/9）

西口慶一 県立柏高校出張授業 **薬学に必要な物理・数学と，私の研究(進化医学)に
ついて**

（千葉 2019.10.29）

【原著論文】

Scientific Reports, 10, 16751; 10. 1038/s41598-020-73667-z (2020)

Bisindolylpyrrole triggers transient mitochondrial permeability transitions to cause apoptosis in a VDAC1/2 and cyclophilin D-dependent manner via the ANT-associated pore.

Masami Koushi (合志雅美)¹, Yasunori Aoyama¹, Yoshiko Kamei¹, and Rei Asakai (朝海怜)¹

¹ Department of Morphophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, 1 Gumyo Togane, Chiba 283-8555, Japan

Bisindolylpyrrole at 0.1 μM is cytoprotection in 2% FBS that is counteracted by cyclosporin-A (CsA), an inhibitor of cyclophilin-D (CypD). We hypothesized that the cytoprotective effect might be due to transient mitochondrial permeability transition (tPT). This study tested the hypothesis that bisindolylpyrrole can trigger tPT extensively, thereby leading to cell death under certain conditions. Indeed, CsA-sensitive tPT-mediated apoptosis could be induced by bisindolylpyrrole at $>5 \mu\text{M}$ in HeLa cells cultured in 0.1% FBS, depending on CypD and VDAC1/2, as shown by siRNA knockdown experiments. Rat liver mitochondria also underwent swelling in response to bisindolylpyrrole, which proceeded at a slower rate than Ca^{2+} -induced swelling, and which was blocked by the VDAC inhibitor tubulin and the ANT inhibitor bongkrekate, indicating the involvement of the ANT-associated, smaller pore. We examined why 0.1% FBS is a prerequisite for apoptosis and found that apoptosis is blocked by PKC activation, which is counteracted by the overexpressed defective PKC ϵ . In mitochondrial suspensions, bisindolylpyrrole triggered CsA-sensitive swelling, which was suppressed selectively by pretreatment with PKC ϵ , but not in the co-presence of tubulin. These data suggest that upon PKC inactivation the cytoprotective compound bisindolylpyrrole can induce prolonged tPT causing apoptosis in a CypD-dependent manner through the VDAC1/2-regulated ANT-associated pore.

【学会発表】

懸川友人, 松山弘明「サンプスギ」における *Fomitiporia torreyae* 感染の抵抗性と二次代謝物の関係性についての検討

第 140 回日本薬学会（京都 2020.3）

高田 圭, 懸川友人, 吉田裕樹, 黒川昌彦 健全成人を対象としたプロポリス摂取による遺伝子発現への影響の検討

菊池直也, 懸川友人, 吉田裕樹, 黒川昌彦 加齢 C57BL/6 マウス海馬での遺伝子発現に及ぼすプロポリス効果の解析

第 64 回日本薬学会関東支部会（台場 2020.3）

M. Nukaga, S. A. Becka, E. T. Zeiser, J. J. LiPuma, K. M. Papp-Wallace

5th ASM Microbe Meeting (2020), Session Virtual 311 - AAR01 Mechanistic Study of Antimicrobial Resistance Poster Presentation: **Characterizing the resistance mechanisms present in an unusually, highly multi-drug resistant isolate of *Burkholderia multivorans* (ASM Microbe online, ePoster)**

【研究費の記録】

額賀路嘉（研究代表者），2020-2023 年度 科研費基盤研究（C），課題番号 20K07484
非共有結合性阻害剤の探索を目的としたペニシリン認識酵素の X 線結晶解析

額賀路嘉，石崎幸，2020 年度城西国際大学学長所管研究費

非共有結合性阻害剤の探索を目指したペニシリン認識酵素の構造解析

【その他】

城西国際大学ホームページ内

特集：在学生だけでなく、高校生にも見て欲しい！【新型コロナをアカデミックなアプローチでお話します！】

懸川友人：SARS-CoV-2 ウイルスの変異しやすい？

額賀路嘉：コロナウイルスの構造と複製サイクル(ライフサイクル)

【原著論文】

陸上競技研究紀要, 15, 81-93 (2019)

Prevalence of dietary supplement use in Japanese elite high school track-and-field athletes

Kensuke SAKAI (酒井健介)¹, Mikako SUNAGA², Kota KIJIMA³, Yasunori MORIOKA⁴, Tomohiro MANABE⁵, Hiroaki YAMAMOTO⁶, Masaaki SUGITA⁷

The intake of dietary supplements (DS) contribute to improving sports performance and/or to maintaining good health for many athletes, but some of them have been found to contain contaminants or banned substances. Therefore, proper use of DS was important for adolescent athletes. The purpose of this study was to examine the prevalence of DS use by elite youth track-and-field athletes who have placed in the Inter-High School Championships past three years (2017-2019). Five hundred and five (51.3% female) completed the questionnaire. The prevalence of DS use is 63.2% in male, and 45.7% in female. Frequently consumed DS were protein (60.1%), amino acids (50.0%) and creatine (25.0%) in male, and protein (42.4%), amino acids (40.7%) and iron (35.6%) in female. In male athletes, protein was most prevalent for thrower (96.2%), and amino acid was for middle and long distance runner (62.9%) and race walker (62.5%). In female, iron was most prevalent for middle and long distance runner (55.9%) and race walker (75.0%). The main motivation for DS use was to recover fatigue regardless of gender. In female athletes, positive perception of DS use was declined over time. As a result of this study, prevalence and pattern of DS use by elite high school track-and-field athletes was almost similar over 3 years.

【著書・訳書・総説】

酒井健介（分担執筆著書）

10 章 食品機能と衛生 E 用途別の代表的な食品添加物とその働き, F 特別用途食品と保健機能食品, G 食品衛生に関する法的規制と問題点

コンパス 衛生薬学－健康と環境－ 改訂第 3 版（鍛冶利幸・佐藤雅彦 編集），
212-240，南江堂，東京（2020 年 3 月）

【特別講演・シンポジウムなど】

酒井健介 **和食が支えるジュニアスポーツ ジュニアアスリートの心**

第 8 回 日本食育学会 学術大会 シンポジウム（東京・誌上，2020.5）

太田篤胤 **健康食品・機能性食品講座 全 20 回**

内閣府委託事業 沖縄型産業中核人材育成講座（オンデマンド，2020.11）

太田篤胤 **健康寿命を伸ばす生活習慣と健康食品の活用**

健康食品管理士会 関東支部研修会（オンライン，2020.11.01）

【その他】

須永美歌子，貴嶋孝太，森丘保典，真鍋知宏，山本宏明，酒井健介，杉田正明

2019 年全国高等学校総合体育大会入賞選手を対象としたアンケート調査 陸上競技研究紀要 15, 289-293（2019）

渡邊將司，上地勝，森丘保典，須永美歌子，貴嶋孝太，真鍋知宏，山本宏明，酒井健介，杉田正明

2019 年全国高等学校総合体育大会入賞選手を対象としたアンケート調査－相対的年齢効果や運動・スポーツ歴に注目して－ 陸上競技研究紀要 15, 294-297（2019）

山本宏明, 須永美歌子, 貴嶋孝太, 森丘保典, 真鍋知宏, 酒井健介, 杉田正明
2019 年全国高等学校総合体育大会入賞選手を対象としたアンケート調査 – ストレス対処能力 SOC について – 陸上競技研究紀要 15, 298-300 (2019)

太田篤胤 **寝ても覚めてもアンチエイジング** ランナーズ 4, 31-34 (2020)

【学会発表】

酒井健介, 加藤健志, 春日井亮太 **リオ五輪 競泳女子 200M 平泳ぎ 金メダリストへの食生活・栄養支援の実際** 第 8 回日本食育学会学術大会 (東京・誌上, 2020.5)

春日井亮太, 加藤健志, 酒井健介 **大学生男子競泳選手を対象とした心理的競技能力と栄養摂取状況との関係 – 縦断的検討 –** 第 75 回日本体力医学会 (鹿児島・オンライン, 2020.9)

加藤健志, 春日井亮太, 山本卓, 金藤理絵, 酒井健介 **異なる標高でのトレーニングが競泳選手における体調に及ぼす影響 – 1280 m と 1750 m を比較して –** 第 75 回日本体力医学会 (鹿児島・オンライン, 2020.9)

加藤健志, 春日井亮太, 山本卓, 金藤理絵, 酒井健介 **競泳におけるヘビーウエイトトレーニングの有効性 ~ 2016 リオ オリンピック 200m 平泳ぎ金メダル獲得に向けた金藤理絵のストレングストレーニングの実践から考える ~** 日本水泳・水中運動学会 2020 年次大会 (愛知・オンライン, 2020.11)

【原著論文】

Food Chem Toxicol. 2020 Nov;145:111591. doi: 10.1016/j.fct.2020.111591. Epub 2020 Jul 31.

A single pretreatment with clofibric acid attenuates carbon tetrachloride-induced necrosis, but not steatosis, in rat liver.

Yoshihiro Yamakawa¹, Takaaki Doi¹, Yoshizumi Naitou¹, Hiroshi Kawai²,
Atsushi Mitsumoto (光本篤史)³, Naomi Kudo², Yoichi Kawashima²

¹ Research and Development Laboratories, Maruho Co, 1 Awatacho, Chudoji, Shimogyo-ku, Kyoto, 600-8815, Japan

² Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama, 350-0295, Japan

³ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, Gumyo, Togane, Chiba, 283-8555, Japan

The present study investigated whether a single pretreatment with clofibric acid suppresses liver injury in rats after CCl₄ intoxication. Rats received a single pretreatment with clofibric acid (100 mg/kg, i.p.) 1 h prior to a CCl₄ (1 mL/kg, p.o.) challenge, and were euthanized 24 h after the CCl₄ administration. A single pretreatment with clofibric acid effectively suppressed increases in the serum aminotransferase activities and the severity of necrosis following the CCl₄ challenge, whereas the pretreatment did not protect against CCl₄-induced fatty liver. The clofibric acid pretreatment did not affect blood concentrations of CCl₄ in the early stage after CCl₄ dosing, or the level of the CCl₄ reaching the liver 1 h after the CCl₄ challenge. Moreover, the clofibric acid pretreatment did not affect the intensity of the covalent binding of the [14C]CCl₄ metabolite to microsomal proteins and lipids. The clofibric acid pretreatment did not alter microsomal cytochrome P450 2E1 activity. Based on these results, we conclude that protection against CCl₄-induced hepatocellular necrosis by a clofibric acid pretreatment does not require its repeated

administration, and that a single and brief pre-exposure to clofibric acid prior to CCl₄ dosing markedly suppresses necrosis without affecting the development and progression of steatosis.

Educ. Sci. 2020, 10, 253; doi:10.3390/educsci10090253

International Understanding among Nursing and Pharmacy Students in Japan

Shigeo Yamamura¹, Eiko Inoue², Junko Miyazawa², Kayoko Yuyama², Tomoko Terajima¹
and Atsushi Mitsumoto (光本篤史)¹

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, Gumyo 1, Togane, Chiba 283-8555, Japan;

² Faculty of Nursing, Josai International University, Gumyo 1, Togane, Chiba 283-8555, Japan;

The purpose of this research is to establish a model for assessing interest in international understanding among nursing and pharmacy students in Japan. The study design was a cross-sectional survey of nursing and pharmacy students in their first to fourth years at Josai International University. The International Understanding Scale (IUS2000), consisting of four domains (respect for human rights, understanding international culture, awareness of world solidarity, and understanding foreign languages) with 27 items, was used. A path analysis and confirmatory factor analysis were used to model international understanding. The model of international understanding of nursing and pharmacy students was established as the second-order four-factor mode. The international understanding of nursing and pharmacy students was mainly composed of respect for human rights and awareness of world solidarity and was less affected by understanding foreign languages. Nursing students in our study had a higher international understanding than pharmacy students. International understanding was considered relevant to students' learning about the importance of interprofessional collaboration as well as their interests in global learning environments for healthcare professionals. The relationship between international understanding and future progress in healthcare performance needs to be studied to show the importance of international understanding education.

城西国際大学紀要, 28 (8), 1-18 (2020)

大学生の専門職連携教育における協働的能力自己評価尺度の開発

井上映子¹, 中村 洋², 宮澤純子¹, 小林みゆき¹, 橋本理子³, 横井悠加⁴,
北村昭夫², 安齋紗保理⁴, 光本篤史²

¹ 城西国際大学看護学部看護学科、² 城西国際大学薬学部医療薬学科

³ 城西国際大学福祉総合学部福祉総合学科、⁴ 城西国際大学福祉総合学部理学療法学科

目的：大学生の専門職連携教育（Interprofessional education：IPE）における協働的能力自己評価尺度を作成し、その信頼性・妥当性を確認することを目的とした。

方法：『大学生の専門職連携教育における協働的能力自己評価尺度』は、協働的能力としての多職種連携コンピテンシー（多職種連携コンピテンシー開発チーム, 2015）を基に、大学生の IPE 経験年数 4 年以上を有する 6 名の教員が案を作成した。本学の IPE 参加学生を対象に、作成した尺度を用いて IPE プログラム初回授業前と最終授業後に質問紙 web 調査を実施した。有効回答 243 名（看護学科 102, 薬学科 82, 福祉総合学科 11, 理学療法学科 43）の初回授業データを用い、探索的因子分析、Cronbach α 係数と Spearman-Brown 信頼性係数により、尺度の妥当性、信頼性を検討した。さらに、授業前後の得点を比較し、教育評価尺度としての実用性を検討した。

結果：授業前調査は 243 名（回収率 88.0%）、授業後調査は 205 名（回収率 74.3%）が回答した。探索的因子分析により、因子 1 [連携意思力] 11 項目、因子 2 [相互理解力] 9 項目、因子 3 [利用者中心思考力] 6 項目、因子 4 [職種役割遂行力] 8 項目、因子 5 [自職種内省力] 7 項目、因子 6 [チーム形成力] 4 項目が得られ、この内容は、先行研究で示された協働的能力としての多職種連携コンピテンシー（多職種連携コンピテンシー開発チーム, 2015）の内容と概ね一致しており、構成概念妥当性を確認することができた。内的一貫性を示す Cronbach α 係数は、尺度全体で 0.98、各因子で 0.86~0.93 であり、尺度の信頼性が示された。授業前後の得点の比較では、6 因子すべての得点が授業後有意に高かった。

結論：大学生の IPE における協働的能力自己評価尺度の妥当性・信頼性が確認された。

【著書・訳書・総説】

新放射化学・放射性医薬品学 改訂第5版「放射化分析」南江堂

分担執筆：光本篤史

臨床薬学テキストシリーズ「呼吸器/免疫・炎症・アレルギー/骨・関節」2-16,

第1章「呼吸器疾患」 中山書店, 新倉雄一 (分担執筆)

【研究費の記録】

光本篤史 (代表)

農業用水汚濁水質分析依頼

両総土地改良区 委託研究

新倉雄一 (代表)

「生殖細胞特異的な Stra8 活性化分子の同定と卵新生の制御」

令和 2-4 年度日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究 (C)

【原著論文】

Chem. Pharm. Bull., 68 (11), 1025-1033 (2020)

Development of Spray Formulations Applied to the Oral Mucosa Using Non-lamellar Liquid Crystal-Forming Lipids.

Kenji Sugibayashi (杉林堅次)^{*, a}, Nao Yamamoto^a, Shoko Itakura^a, Akie Okada^a,
Ichiro Hijikuro^b, and Hiroaki Todo^a

^a Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan.

^b Farnex Co., Inc., Tokyo Institute of Technology Yokohama Venture Plaza; 4259-3 Nagatsuta, Midori-ku, Yokohama 226-8510, Japan.

We examined the physicochemical and biochemical properties of mono-*O*-(5,9,13-trimethyl-4-tetradecenyl)glycerol ester (MGE), including ease of handling, high bioadhesiveness, quick and stable *in vivo* self-organization (forming a non-lamellar lyotropic liquid crystal [NLLC]), and high biomembrane permeation enhancement. We prepared MGE oral mucosa-applied spray preparations containing triamcinolone acetonide (TA), which is widely used in the treatment of stomatitis, and we examined the usefulness of the MGE preparations compared with commercially available oral mucosal application preparations containing 2,3-dihydroxypropyl oleate (1-mono(*cis*-9-octadecenoyl)glycerol (GMO) (previously studied as an NLLC-forming lipid) preparation. As a result, the MGE preparation applied to the oral mucosa can rapidly form an NLLC with reverse hexagonal or cubic structures, or a mixture, on contact with water. In addition, by adding hydroxypropyl cellulose to the MGE preparation, similar retention properties on the oral mucous membrane were obtained to that using marketed drug preparations. Furthermore, the MGE spray formulation on the oral mucosa showed an equivalent or higher TA release as well as oral mucous membrane permeability compared with commercial formulations. Because MGE forms a stable NLLC and is easy to handle compared with GMO, MGE was considered to be a useful pharmaceutical additive for a spray preparation applied to the oral mucosa in combination.

Chem. Pharm. Bull., 68 (9), 832-836, (2020)

Effect of Rubbing on the Distribution of Topically Applied Drugs into the Hair Follicles.

Akinari Abe^{a, b}, Hiromichi Suzuki^a, Miyuki Saito^a, Hiroaki Todo^a,
and Kenji Sugibayashi (杉林堅次)^{*, a}

^a Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan.

^b Research & Development Headquarters Self-Medication, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.; 1-403 Yoshinocho, Kita-ku, Saitama 331-9530, Japan.

Rubbing actions are often conducted to apply topical formulations onto the skin. Although rubbing was found to increase the skin permeation of drugs, few reports have revealed whether rubbing enhanced either drug permeation through the stratum corneum (SC) or hair follicles (HFs) pathways, or through both. In the present study, we investigated the effects of rubbing on caffeine (CAF) distribution in the SC and HFs. The effect of rubbing direction on the skin penetration of CAF was also investigated. The skin concentration of CAF and its cumulative permeation amount were increased clearly by rubbing. More than six times higher CAF concentrations in the viable epidermis and dermis were observed 5 min after rubbing application compared with no rubbing. On the other hand, slightly increased CAF concentrations were observed in the SC, suggesting that CAF was delivered through the HF pathway by rubbing. Rubbing against the natural hair direction provided the highest skin permeation as well as skin concentrations. Changes in the morphology of the HF opening area might be related to the enhancement effect. These results may provide useful information to understand the effect of rubbing on the skin permeation of applied drugs.

Chem. Pharm. Bull., 68 (8), 779-783, (2020)

Prolonged Distribution of Tranilast in the Eyes after Topical Application onto Eyelid Skin.

Gerard Lee See^{a, b}, Florencio Arce Jr.^{a, b}, Shoko Itakura^a, Hiroaki Todo^a,
and Kenji Sugibayashi (杉林堅次)^{*, a}

^a Graduate School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan.

^b Department of Pharmacy, University of San Carlos; Nasipit, Talamban, Cebu 6000, the Philippines.

Tranilast, a lipophilic drug with various ophthalmic applications, was used as a model drug to establish the possibility of delivering lipophilic drugs through the eyelid skin. Pharmacokinetics and tissue distribution studies were conducted employing three application methods (topical application onto eyelid skin, eye drops, and intravenous injection in rats) to broaden the significance of delivering drugs through the eyelids. A two-compartment open model analysis was used for intravenous route while a non-compartmental evaluation was used for topical applications to estimate the pharmacokinetic parameters. Eyelid skin application, eye drops, and intravenous administration had mean residence times (MRTs) of 8.07, 1.79, and 3.25 h in the eyeball and 10.8, 1.29, and 2.97 h in the conjunctiva, correspondingly. In the eyeball, topical application of tranilast onto the eyelids corresponded to a 4.5- and 2.5-fold higher MRT compared with eye drops and intravenous administration, respectively. An 8.4- or 3.6-fold higher MRT was observed in the conjunctiva after topical application compared with eye drops or intravenous administration, respectively. This indicated a gradual penetration of tranilast into the eyeball and conjunctiva, subsequently a slow elimination from these target tissues.

J. Control. Release, 325, 1-9 (2020)

Enhanced nose-to-brain delivery of tranilast using liquid crystal formulations.

Gerard Lee See ^{a, c}, Florencio Arce Jr. ^{a, c}, Sabrina Dahlizarad ^{a, d}, Akie Okada ^a,
Muhammad Fikri Bin Mohd Fadli ^e, Ichiro Hijikuro ^f, Shoko Itakura ^{a, b},
Masanori Katakura ^{a, b}, Hiroaki Todo ^{a, b}, Kenji Sugibayashi (杉林堅次)^{a, b}

^a Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Josai University, Saitama, Japan.

^b School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University, Saitama, Japan.

^c Department of Pharmacy, School of Health Care Professions, University of San Carlos, Cebu, the Philippines.

^d Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, Syarif Hidayatullah State Islamic University Jakarta, Banten, Indonesia.

^e School of Pharmacy, Management and Science University, Selangor, Malaysia.

^f Farnex Inc., Tokyo Institute of Technology, Yokohama Venture Plaza, Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, Japan.

Intranasal administration is poised as a competent method in delivering drugs to the brain, because the nasal route has a direct link with the central nervous system bypassing the formidable blood-brain barrier. C₁₇-monoglycerol ester (MGE) and glyceryl monooleate (GMO) as liquid crystal (LC)-forming lipids possess desirable formulation characteristics as drug carriers for intranasally administered drugs. This study investigated the effect of LC formulations on the pharmacokinetics of tranilast (TL), a lipophilic model drug, and its distribution in the therapeutic target regions of the brain in rats. The anatomical biodistribution of LC formulations was monitored using micro-computed tomography tandem *in vivo* imaging systems. MGE and GMO effectively formed LC with suitable particle size, zeta potential, and viscosity supporting the delivery of TL to the brain. MGE and GMO LC formulations enhanced brain uptake by 10- to 12-fold and 2- to 2.4- fold, respectively, compared with TL solution. The olfactory bulb had the highest TL

concentration and fluorescent signals among all the brain regions, indicating a direct nose-to-brain delivery pathway of LC formulations. LC-forming lipids, MGE and GMO, are potential biomaterials in formulations intended for intranasal administration.

Pharmaceutics, 12 (5), 427- (2020)

Physical Properties of an Ionic Liquid Composed of Two Water-Soluble Vitamins and Enhanced Skin Permeation of Both Vitamins.

Kenji Sugibayashi (杉林堅次)^{1, 2}, Yuya Yoshida¹, Ryuichiro Suzuki¹, Kota Yoshizawa¹,
Kenji Mori (森健二)², Shoko Itakura¹, Kozo Takayama¹, Hiroaki Todo¹

¹ Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University, 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama350-0295, Japan.

² Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, 1 Gumyo, Togane, Chiba 283-8555, Japan.

A highly viscous substance was prepared by evaporating an ethanol solution containing two hydrophilic vitamins; vitamin C, and vitamin B6. The viscous substance and physical mixture of the two vitamins were tested using a differential scanning calorimeter and an X-ray diffractometer. The highly viscous substance was found to be a liquid crystal (LC) made of these two hydrophilic vitamins. Determination by proton nuclear magnetic resonance measurement suggested that intramolecular hydrogen bonding in vitamin B6 was eliminated by the LC formation. This LC compound showed high solubility in 1,3-butanediol (almost 87%). Much higher skin permeation of both vitamin C and B6 was also observed from the LC compound than that from the physical mixture. The present LC compound containing vitamin C and vitamin B6 may be useful for pharmaceutical and cosmeceutical applications.

Int. J. Pharm., 578:119186 (2020)

Prediction of skin permeation and concentration of rhododendrol applied as finite dose from complex cosmetic vehicles.

Florencio Arce Jr.^{a, b}, Narumi Asano^a, Gerard Lee See^{a, b}, Takeshi Oshizaka (押坂勇志)^a, Shoko Itakura^a, Hiroaki Todo^a, Kenji Sugibayashi (杉林堅次)^a

^a Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Josai University, Saitama, Japan.

^b Department of Pharmacy, University of San Carlos, Cebu, Philippines.

Finite dose experiments represent clinical use wherein depletion of dose, evaporation of excipients, and gradual change in vehicle composition may occur. In the present study, we attempted a mathematical approach for predicting skin permeation and concentration of a cosmetic active, rhododendrol (RD), from complex vehicle-based formulations applied in finite dose. In vitro skin permeation and concentration studies of RD were conducted from formulations containing water and polyols with concentrations ranging from 10 to 100% under infinite and finite dose conditions using vertical Franz diffusion cells. Observed data for skin permeation and the viable epidermis and dermis (VED) concentration of RD were estimated by the differential equations under Fick's second law of diffusion together with water evaporation kinetics and changes in the partition coefficient from vehicles to the stratum corneum. As a result, a goodness-of-fit was observed allowing accurate estimation of skin permeation and VED concentration of RD. This mathematical approach could become a useful tool to estimate the skin permeation and concentration of actives from topical formulation applied in finite dose conditions likened in actual use.

Pharmaceutics, 12 (2), 173- (2020)

Usefulness of Artificial Membrane, Strat-M[®], in the Assessment of Drug Permeation from Complex Vehicles in Finite Dose Conditions.

Florencio Jr Arce¹, Narumi Asano², Gerard Lee See², Shoko Itakura², Hiroaki Todo²
and Kenji Sugibayashi (杉林堅次)^{2,*}

¹ Department of Pharmacy, University of San Carlos, Cebu City 6000, Philippines.

² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Josai University, Saitama 350-0295, Japan.

The ban on the use of animals in testing cosmetic products has led to the development of animal-free in vitro methods. Strat-M[®] is an artificial membrane engineered to mimic human skin and is recommended as a replacement for skin. However, its usefulness in the assessment of the permeation of cosmetics in in-use conditions remains unverified. No data have been published on its comparative performance with the membrane of choice, porcine skin. The comparative permeability characteristics of Strat-M[®] and porcine skin were investigated using Franz diffusion cells. Caffeine (CF) and rhododendrol (RD) in complex vehicles with varying concentrations of polyols were applied as finite and infinite doses. Good rank orders of permeation from finite dose experiments were observed for RD. High correlations were observed in RD permeation between Strat-M[®] and porcine skin under finite and infinite dose conditions, whereas only finite dose conditions for CF were associated with good correlations. Permeation from formulations with high polyol content and residual formulations was enhanced due to the disruption of the integrity of the Strat-M[®] barrier. The usefulness of Strat-M[®] in the assessment of dermal permeation may be limited to finite dose conditions and not applicable to infinite dose conditions or formulations applied in layers.

Int. J. Pharm., 577:118944 (2020)

Controlled release of a model hydrophilic high molecular weight compound from injectable non-lamellar liquid crystal formulations containing different types of phospholipids.

Akie Okada ^a, Hiroaki Todo ^a, Ichiro Hijikuro ^b, Shoko Itakura ^a, Kenji Sugibayashi (杉林堅次) ^a

^a Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University, 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan.

^b Farnex Inc., Tokyo Institute of Technology Yokohama Venture Plaza, 4259-3 Nagatsuta, Midori-ku, Yokohama 226-8510, Japan.

Finite dose experiments represent clinical use wherein depletion of dose, evaporation of excipients, and gradual change in vehicle composition may occur. In the present study, we attempted a mathematical approach for predicting skin permeation and concentration of a cosmetic active, rhododendrol (RD), from complex vehicle-based formulations applied in finite dose. *In vitro* skin permeation and concentration studies of RD were conducted from formulations containing water and polyols with concentrations ranging from 10 to 100% under infinite and finite dose conditions using vertical Franz diffusion cells. Observed data for skin permeation and the viable epidermis and dermis (VED) concentration of RD were estimated by the differential equations under Fick's second law of diffusion together with water evaporation kinetics and changes in the partition coefficient from vehicles to the stratum corneum. As a result, a goodness-of-fit was observed allowing accurate estimation of skin permeation and VED concentration of RD. This mathematical approach could become a useful tool to estimate the skin permeation and concentration of actives from topical formulation applied in finite dose conditions likened in actual use.

薬剤学, 80 (6), 322-329 (2020)

Similarities and Differences between Infectious Disease-Mathematics Epidemiology, Expressing the Infection-to-Healing Process, and Pharmacokinetics, Expressing the Absorption-to-Elimination Process

KENJI SUGIBAYASHI (杉林堅次)^{*, a, b}, KENJI MORI (森健二)^a,
TAKESHI OSHIZAKA (押坂勇志)^a, CHIHIRO TAKEI (武井千弥)^a, HIROAKI TODO^b,
SHOKO ITAKURA^b, KOZO TAKAYAMA^b

^a Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University

^b Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University

In response to the COVID-19 spread, the way of thinking about the SIR model used in Infectious Disease-Mathematical Epidemiology was compared with that on the linear 1-compartment model with an absorption process used in Pharmacokinetics (PK). The number of infected persons (or drug amount in the body) in different infection (or absorption) rates and recovery (elimination) rates were mathematically simulated using differential equations in the SIR model (or PK model). Although the drug amount in the body (or drug concentration in blood) can be calculated from the dose, the extent of bioavailability and the absorption- and elimination-rate constants, the number of infected persons was related to the number of acceptable persons and infection- and recovery-rate constants. In addition to these values, the number of infected persons was related also to the number of infected persons themselves at that time. Interestingly, no infected persons were counted when the infection rate fell below a certain value and the recovering rate exceeded a certain value (those values were not obviously extreme). Although the analytical method using the SIR model is not the same as that using the 1-compartment PK model with an absorption process, the analytical techniques resemble each other. This study suggests that most pharmacists and pharmaceutical scientists can use PK approach to prevent the present spreading of infectious disease.

【著書・訳書・総説】

杉林堅次（分担執筆著書）

化粧品成分の皮膚への浸透性

化粧品における感性価値創造－使用感評価と処方設計－（秋山庸子 監修） pp. 220-231, シーエムシー出版, 東京（2020年1月）.

【特別講演・シンポジウムなど】

杉林堅次

いま薬科大学・薬学部が変わらねばならないこと

第30回日本医療薬学会年会 シンポジウム（愛知, 2020.10）

【学会発表】

新垣知輝, 江頭 由香, 二村典行

無細胞タンパク質合成系における複素環化合物の影響の検討

日本薬学会第140年会（京都, 2020.3）

藤堂浩明, Gerard Lee See, Florencio Arce Jr., 板倉祥子, 土黒一郎, 杉林堅次

トラニラストの脳移行性を促進するための非ラメラ液晶製剤の経鼻投与

日本薬学会第140年会（京都, 2020.3）

岡田明恵, 板倉祥子, 藤堂浩明, 土黒一郎, 杉林堅次

非ラメラ液晶脂質を用いたデポ製剤の開発

日本薬学会第140年会（京都, 2020.3）

吉田雄哉, 吉澤幸太, 鈴木龍一郎, 藤堂浩明, 杉林堅次

イオン液体化アスコルビン酸およびチアミンの皮膚透過性

日本薬学会第140年会（京都, 2020.3）

二木美香，福原明華，新津貴利，東城武彦，片岡智史，藤堂浩明，杉林堅次
中空型マイクロニードルを用いた穿刺条件の確立

日本薬学会第 140 年会（京都，2020.3）

佐野友彦，寺田夢菜，山崎優菜，山崎結香，梶紬美，古澤一哉，岡田明恵，
藤堂浩明，杉林堅次

グリセリルエーテルの相状態と経皮吸収促進効果 その 3

日本薬剤学会第 35 年会（熊本，2020.5）

岡田明恵，板倉祥子，藤堂 浩明，土黒 一郎，杉林堅次

非ラメラ液晶脂質を基剤としたデポ製剤の開発

日本薬剤学会第 35 年会（熊本，2020.5）

福原明華，橋本美優，茂木俊作，二木美香，新津貴利，東城武彦，板倉祥子，
藤堂浩明，杉林堅次

中空型マイクロニードルを用いた薬液の皮内投与

日本薬剤学会第 35 年会（熊本，2020.5）

茂木麻実，藤堂浩明，杉林堅次，高山幸三

ハイブリッド型実験計画法による楕円状の処方および製造工程の最適化

日本薬剤学会第 35 年会（熊本，2020.5）

鈴木宏宙，雨海沙矢香，齋藤美幸，阿部晃也，板倉祥子，藤堂浩明，杉林堅次
薬物の角層および毛嚢内分布に及ぼす塗擦方向の影響

日本薬剤学会第 35 年会（熊本，2020.5）

大野直人，飯渕智也，藤堂浩明，安達博敏，板倉祥子，高山幸三，杉林堅次
熱穿孔法を用いた中分子薬物の皮膚透過促進

第 36 回日本 DDS 学会学術集会（兵庫，2020.8）

岡田明恵, 板倉祥子, 藤堂浩明, 土黒一郎, 杉林堅次
中分子薬物放出制御を可能とする非ラメラ液晶製剤の調製
第 36 回日本 DDS 学会学術集会 (兵庫, 2020.8)

長谷川祐也, 板倉祥子, 藤堂浩明, 高山幸三, 杉林堅次
生体親和性を制御可能な温度応答性ナノ粒子の開発
第 36 回日本 DDS 学会学術集会 (兵庫, 2020.8)

白石盛裕, 板倉祥子, 藤堂浩明, 高山幸三, 杉林堅次
核酸の細胞内送達を目指した新規脂質含有ナノ粒子製剤の調製
第 36 回日本 DDS 学会学術集会 (兵庫, 2020.8)

武井千弥, 森 健二, 杉林堅次
追加接種が不要なワクチンアジュバント製剤設計
第 36 回日本 DDS 学会学術集会 (兵庫, 2020.8)

五月女拓也, 外山智章, 日向野理輝, 押坂勇志, 石濱洋美, 臼井悟, 本田雅巳
ガウン 2 種類を用いた抗がん剤調製者の生理的反応の比較
第 30 回日本医療薬学会年会 (愛知, 2020.10)

臼坂理恵, 森 健二, 押坂勇志, 武井千弥, 藤堂浩明, 杉林堅次
イオン液体とカチオン・アニオン成分の活量把握のための膜透過利用
第 64 回日本薬学会 関東支部大会 (東京, 2020.10)

杉林堅次
Analysis of the COVID-19 spreading by the method of mathematical epidemiology and pharmacokinetics
International Conference on Health Science 2020 (インドネシア, 2020.10)

【研究費の記録】

押坂勇志

城西国際大学学長所管研究奨励金(個人研究)

イオン液体化物質の安定性の評価

【学会発表】

仲佐祐希男, 川鍋亮介, 遠藤佳和, ○北村昭夫, 平田隆弘

大腸菌 c-di-GMP 合成酵素 DgcE の細胞内局在部位の同定

日本薬学会 第 140 年会 (京都) 2020 年 3 月 21 日

【著書・訳書・総説】

児玉庸夫（分担執筆著書）

第3部第2章第1節地域包括ケアの理念及び薬局と薬剤師の役割，第3部第2章第2節在宅医療及び居宅介護における薬局と薬剤師の役割，第3部第2章第3節学校薬剤師，第3部第2章第4節地域の保健、医療、福祉において利用可能な社会資源，第3部第2章第5節地域から求められる医療提供施設、福祉施設及び行政との連携.

2020-21年版 薬事関係法規・制度解説，薬事衛生研究会（編），薬事日報社，東京，pp.569-570，pp.571-573，pp.574-577，pp.578-579，pp.580-582.（2020年4月）

【特別講演・教育講座など】

関根利一

世界三大感染症マラリア特効薬キニーネ

高大接続授業 平成30年度つくもタイム「ヘルスケア基礎」(東金市, 2018.5.18)

関根利一

植物の魅力 広がる薬草ワールド(身近な薬用植物)

千葉県まちづくり公社 千葉市都市緑化植物園公開講座(千葉市, 2018.9.12)

関根利一

植物の魅力としての香り 世界のグラン・パルファンのご紹介

城西国際大学公開講座(御宿町, 2018.11.2)

関根利一

「植物の魅力3」医薬品の原料になる薬草

2018年度秋学期 JIU コミュニティカレッジ(東金市, 2019.1.30)

関根利一

「植物の魅力3」現代の薬草

2018年度秋学期 JIU コミュニティカレッジ(東金市, 2019.2.6)

関根利一

「植物の魅力3」漢方のいろは

2018年度秋学期 JIU コミュニティカレッジ(東金市, 2019.2.20)

【研究費の記録, その他】

関根利一

城西国際大学学長所管研究奨励金(個人研究)

薬草図鑑, 薬用植物写真集の資料作成・情報発信と薬草関連グッズなどの考案

関根利一, 荒井美幸, 河野 愛, 井伊潤也, 田中絵里子, 小澤 遙, 杉本奈央,
桐谷真奈美, 光本篤史

薬草図鑑 Vol.37 ~ Vol.84 (タムシバ, ヤマブキ, シャクナゲ, オドリコソウ, ナツメ, ユキノシタ, ノイバラ, シモクレン, トウキ, ザクロ, ネムノキ, ハマボウフウ, ハマナス, コウホネ, ウイキョウ, オニユリ, ナツズイセン, エビスグサ, キキョウ, キョウチクトウ, ツリガネニンジン, ヒガンバナ, ヒキオコシ, トウガラシ, ハトムギ, ワレモコウ, イヌサフラン, サフラン, クチナシ, ウコン, ジュズダマ, サネブトナツメ, チャノキ, クコ, ツワブキ, イチョウ, ビワ, マンリョウ, セリ, ウンシュウミカン, カリン, ツバキ, アカマツ, オウバイ, ミツマタ, アンズ, マンサク, ウスバサイシン)

城西国際大学 地域教育医療福祉センター (現・地域連携推進センター) HP にて
2017年4月より毎月発信

関根利一, 石田杏華, 岡野克海, 片山菜未莉, 佐藤汐莉, 吉田美貴, 伊藤美沙,
中野彩香, 中村夢伽

学校法人城西大学 城西国際大学カレンダー2019

城西国際大学総務課 (2018年12月発行)

関根利一, 桐谷真奈美

植物の魅力 広がる薬草ワールド(身近な薬用植物)

J: COM チャンネル デイリーニュース (千葉セントラル) (2018年9月13日放送)

関根利一, 河野 愛, 杉本奈央, 野田 遙

城西国際大学 薬草写真集(第6巻):薬用植物 50 選および日本の年中行事に関わる薬用植物

城西国際大学出版会 (2019年3月発行)

【原著論文】

ちば県薬誌, 66 (11), 702-709 (2020)

つぐみ薬局における疑義照会内容の臨床的影響度について

佐々木英久¹, 小林風貴¹, 山本恵梨香¹, 行宗千裕², 武田美佳², 溝口 優¹,
三浦 剛¹

¹ 城西国際大学薬学部臨床薬学研究室

² 株式会社横須賀薬局つぐみ薬局

薬剤師による処方監査, 疑義照会や服薬指導は, 副作用や薬効重複, 相互作用の未然防止といった薬の適正使用に必要な業務とされている. 本研究では, 薬局薬剤師による疑義照会内容の調査を行い, 疑義照会内容の臨床的影響度について検討した. つぐみ薬局にて, 6 ヶ月間に疑義照会が行われた処方箋 1,653 枚を対象とし, 処方変更枚数, 患者情報, 疑義照会内容について調査した. 疑義照会率は 4.7%であり, そのうち処方変更が行われた処方箋は 84%であった. 薬学的疑義照会の処方変更率は 65.1%と低く, 中でも重複投与が 58.8%と最も低かった. 薬学的疑義照会のうち臨床的影響度 3 が最も多く, 臨床的影響度 5 であっても患者状態を考慮し, 処方変更が行われなかったものもあった. 薬局薬剤師から医師へ積極的に情報提供を行うとともに, 患者にも医師と積極的にコミュニケーションが取れるよう支援することが大切であると考え.

薬局薬学 12 (1), 59-64 (2020)

The Effects of a Physical Assessment Program on Pharmacy Students

Mie Kuroiwa, Mikio Murata, Akio Namba, Masaru Mizoguchi (溝口優), Mami Kikegawa, Michiru Watanabe, Mikako Oka, Kohji Chiba, Tomoaki Yamaguchi, Masahiro Sumi

Department of Clinical Pharmacy, in Yokohama University of Pharmacy

An educational program for physical assessment, covering basic and clinical pharmaceutical knowledge and skills, was incorporated into the curriculum for pharmacy students from the third to the fourth grades in the Yokohama University of Pharmacy. This physical assessment program comprises lectures for the third grade and practical sessions for the fourth grade students. The lecture series covers the cardiovascular, respiratory, digestive, and nervous systems and includes basic pharmaceutical knowledge, such as morphology, physiology, pathology and pharmacology. It also teaches pharmaceutical health care, as well as the structure of the stethoscope and the auscultatory method. In the practical sessions, the students perform physical examination of normal and abnormal physical conditions, including measurements of pulse and blood pressure, listening to the heart, lungs, and intestines, and assessing pupillary reflex, using the patient simulator model Physiko[®] and role-playing exercises. They also learned about informed consent. The students monitored the physical changes associated with drug effects and adverse events using the Physiko[®] model during clinical case examinations and evaluated them during small group discussion sessions. The students were examined before (pre-test) and after (post-test) the practical sessions to evaluate their knowledge of physical assessment. The pre- and post-test results were analyzed using the McNemer test. The correct answer frequency increased significantly from pre- to post-test ($p < 0.001$), with the exception of questions on the basics of vital signs and the name “Korotkoff’s sounds”. The educational physical assessment program increased students’ knowledge of physical assessment and allowed them to experience the reality of a range of clinical situations. Areas for improvement were identified, such as the need for more teaching of physical assessments of the respiratory and cardiovascular systems.

【著書・訳書・総説】

佐々木英久（分担執筆著書）

注意すべき頻用される薬物

リハベーシック薬理学・臨床薬理学，112-119，医歯薬出版株式会社，東京（2020年2月）

佐々木英久（編集および分担執筆著書）

第 58 章「副甲状腺機能異常症（亢進症/低下症）」，第 60 章「アジソン病」，第 61 章「アルドステロン症」，第 62 章「尿崩症」，第 63 章「その他の内分泌系疾患」，第 64 章「糖尿病」，第 65 章「脂質異常症」，第 66 章「高尿酸血症・痛風」

薬物治療学 改訂 9 版，383-453，南山堂，東京（2020年4月）

溝口 優（分担執筆著書）

医薬品包装の開封性評価，PHARMSTAGE，第 19 卷，第 12 号，通巻 224 号，4-8p，2020，ISSN1346-3918

【学会発表】

三浦幹剛，田中航平，三浦 剛，溝口 優，佐々木英久，飯塚雄次：**注射用抗菌薬サーベイランスによる現状調査と薬剤耐性（AMR）対策の検討**．日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会，東京，2020.11

齋藤美佳，行宗千裕，吉原由記，武田美佳，溝口 優，三浦 剛，佐々木英久：**薬局薬剤師による疑義照会内容の調査とその減少に向けた取り組みについて**．第 53 回日本薬剤師会学術大会，札幌，2020.10

山崎風美，行宗千裕，吉原由記，武田美佳，溝口 優，三浦 剛，佐々木英久：**DPP-4 阻害薬投与糖尿病患者に対する糖・血清脂質代謝変動と服薬指導効果**．第 53 回日本薬剤師会学術大会，札幌，2020.10

吉田美貴，行宗千裕，吉原由記，武田美佳，溝口 優，三浦 剛，佐々木英久：**糖尿病腎症に対する SGLT2 阻害薬の投与効果**．第 53 回日本薬剤師会学術大会，札幌，2020.10

山下大貴，行宗千裕，吉原由記，武田美佳，溝口 優，三浦 剛，佐々木英久：**イプラグリフロジン投与糖尿病患者に対する糖・血清脂質代謝変動と服薬指導効果**．第 53 回日本薬剤師会学術大会，札幌，2020.10

【著書・訳書・総説】

佐田宏子（分担執筆）

**4.1 食べ物と薬の相互作用:食べ物が薬の効果におよぼす影響, 付録3 医薬品に関する
情報収集サイト,**

栄養科学シリーズ NEXT 栄養薬学・薬理学入門 第2版, pp.77-87, p.239,
講談社, 東京 (2020年3月)

【原著論文】

日本東洋医学雑誌，71 卷，1 号，66-70（2020）

桂枝人参湯が高血圧の改善に寄与した 2 症例

辻正徳，地野充時，寺澤捷年

桂枝人参湯は人参湯の裏寒に表証を兼ねていることを目標に使用されるが，血圧の改善に対する報告はない．今回我々は，桂枝人参湯を用いて血圧の改善を認めた 2 症例を経験した．1 例はめまい，もう 1 例は下痢を主訴としており，2 例とも心下痞鞭，心下の冷え，上熱下寒を伴っており，桂枝人参湯の投与により主訴の改善とともに血圧の低下を認めた．方証相対論の興味深い臨床経験であり，桂枝人参湯が証に従うと，血圧の改善に寄与する可能性が示唆された．

痛みと漢方，30 卷，18-21（2020）

疎経活血湯によって改善した上肢痛の 2 症例

奥山陽太，松本園子，地野充時，寺澤捷年

疎経活血湯は血虚，お血を原因とした風湿痺に対して有効とされており，特に腰下肢痛の治療に用いられ，多くの文献的報告が見られる．しかし，同方剤を上肢痛に用いて有効であったという症例報告は少ない．今回我々は，お血・血虚による上肢痛に疎経活血湯が有効であった 2 症例を経験した．腰下肢の症状に限らず，お血，血虚に起因する上肢痛に疎経活血湯は治療の選択肢として有用であると考えられた．

Xenobiotica, 51, 155-156 (2021)

Role of human flavin-containing monooxygenase (FMO) 5 in the metabolism of nabumetone: Baeyer-Villiger oxidation in the activation of the intermediate metabolite, 3-hydroxy nabumetone, to the active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid in vitro

Kaori Matsumoto, Tetsuya Hasegawa, Kosuke Ohara (大原厚祐), Tomoyo Kamei, Jyunichi Koyanagi, and Masayuki Akimoto

Nabumetone (NAB) is a non-steroidal anti-inflammatory drug used clinically, and its biotransformation includes the major active metabolite 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA). One of the key intermediates between NAB and 6-MNA may be 3-hydroxy nabumetone (3-OH-NAB).

The aim of the present study was to investigate the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) isoform 5 in the formation of 6-MNA from 3-OH-NAB. To elucidate the biotransformation of 3-OH-NAB to 6-MNA, an authentic standard of 3-OH-NAB was synthesized and used as a substrate in an incubation with human liver samples or recombinant enzymes.

The formation of 3-OH-NAB was observed after the incubation of NAB with various cytochrome P450 (CYP) isoforms. However, 6-MNA itself was rarely detected from NAB and 3-OH-NAB. Further experiments revealed a 6-MNA peak derived from 3-OH-NAB in human hepatocytes. 6-MNA was also detected in the extract obtained from 3-OH-NAB by a combined incubation of recombinant human FMO5 and human liver S9.

We herein demonstrated that the reaction involves carbon-carbon cleavage catalyzed by the Baeyer-Villiger oxidation (BVO) of a carbonyl compound, the BVO substrate, such as a ketol, by FMO5. Further in vitro inhibition experiments showed that multiple non-CYP enzymes are involved in the formation of 6-MNA from 3-OH-NAB.

Xenobiotica, 50, 783-792 (2020)

A metabolic pathway for the prodrug nabumetone to the pharmacologically active metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA) by non-cytochrome P450 enzymes

Kaori Matsumoto, Tetsuya Hasegawa, Kosuke Ohara (大原厚祐), Chihiro Takei, Tomoyo Kamei, Jyunichi Koyanagi, Tamiko Takahashi, and Masayuki Akimoto

The pathway for the transformation of the prodrug nabumetone, 4-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)butan-2-on, to the active metabolite 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA), a potent cyclooxygenase-2 inhibitor, has not yet been clarified in humans.

To confirm the activation pathway, authentic standards of the nabumetone inter-mediate, 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethyl acetate (6-MNEA), 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)ethan-1-ol (6-MNE-ol) and 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)acetaldehyde were synthesized. High performance liquid-chromatography and gas chromatography-mass spectrometry on nabumetone oxidation revealed the generation of three metabolites.

The formation of 6-MNA after a 60-min incubation of nabumetone was detected and 6-MNE-ol, an alcohol-related intermediate, was also generated by in cryopreserved hepatocytes. However, 6-MNA was below detection limit, but 4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)butan-2-ol (MNBO) and 4-(6-hydroxynaphthalen-2-yl)butan-2-one (M3) peak were found in both the microsomes and S9 extracts with any cofactors.

Nabumetone has recently been proposed as a typical substrate of flavin-containing monooxygenase isoform 5 (FMO5) and was shown to be efficiently oxidized in vitro to 6-MNEA. 6-MNA was detected in the extract obtained from a combined incubation of recombinant FMO5 and S9 fractions.

The specificity of FMO5 towards catalyzing this Baeyer-Villiger oxidation (BVO) was demonstrated by the inhibition of the BVO substrate, 4-methoxyphenylacetone. Further in vitro inhibition studies demonstrated that multiple non-cytochrome P450 enzymes are involved in the formation of 6-MNA.

Journal of Pharmaceutical Investigation, 50, 71-79 (2020)

Roles of CYP2C9 and its variants (CYP2C9*2 and CYP2C9*3) in the metabolism of 6-methoxy-2-naphthylacetic acid, an active metabolite of the prodrug nabumetone

Kaori Matsumoto, Tetsuya Hasegawa, Kosuke Ohara (大原厚祐), Chihiro Takei, and Masayuki Akimoto

Nabumetone is a prodrug, used as an anti-inflammation agent and having the active metabolite 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA). The role of the polymorphic enzyme responsible for the 6-O-demethylation of 6-MNA to 6-hydroxy-2-naphthylacetic acid (6-HNA) was studied using recombinant cytochrome CYP2C9 microsomes (CYP2C9.1, CYP2C9.2 and CYP2C9.3) and human liver microsomes of known genotypes of CYP2C9. Utilizing recombinant CYP2C9.1, V_{max} and V_{max}/K_m values of 6.3 ± 3.3 pmol/min/pmol P450 and 12.4 ± 4.7 nL/min/pmol P450, respectively, were obtained for the 6-MNA metabolism, and were almost similar to those in CYP2C9.2. In contrast, the V_{max}/K_m value in recombinant CYP2C9.3 was about one-third that of CYP2C9.1. In kinetic studies using liver microsomes of humans genotyped for the CYP2C9 genes, a sample genotyped as *3/*3 revealed about 4- to 6-fold lower intrinsic clearance for 6-HNA formation than did samples genotyped as *1/*1. No appreciable differences were observed in kinetic parameters for 6-HNA formation in *1/*2 and *1/*3, while *2/*2 microsomes was comparable to wild type microsomes. In addition, S-warfarin 7-hydroxylation by recombinant CYP2C9.1 and CYP2C9.3 was inhibited by 6-MNA in a mixed manner. The apparent K_i value of 6-MNA on S-warfarin 7-hydroxylation by CYP2C9.3 was higher than that by CYP2C9.1. These results may provide valuable information for optimizing the anticoagulant activity of warfarin when nabumetone is co-administrated to patients.

【その他（解説）】

地野充時，牧野利明，関根麻理子，田中耕一郎，嶋田沙織，平崎能郎，四日順子，
乗次瑞穂，古屋英治，田原英一

漢方薬による副作用（偽アルドステロン症，薬物性肝障害，薬物性肺炎）について

日本東洋医学会医療安全委員会活動報告（2019）

日本東洋医学雑誌，71 巻，3 号，262-267（2020.07）

【講演】

地野充時 **和漢診療の世界**，城西国際大学 生涯教育講演会（千葉，2020.10）

地野充時 **薬剤師なら知っておきたい 漢方薬服薬指導の基礎知識**，第 11 回千葉市薬剤師会学術講演会（千葉，2020.10）

地野充時 **明日から使える漢方レッスン@横須賀 ストレス疾患に対する漢方治療 ～気血水からのアプローチを中心に～**（神奈川，2020.11）

地野充時 **ストレス疾患に対する漢方治療 ～気血水からのアプローチを中心に～，第 32 回 漢方家庭医講習会**（北海道，2020.11）

【学会発表】

松本かおり，長谷川哲也，大原厚祐，武井千弥，秋元雅之

抗炎症薬 nabumetone の中間代謝物 3-hydroxynabumetone から活性代謝物 6-methoxy-2-naphthylacetic acid への *in vitro* 代謝.

日本薬学会第 140 年会（京都，2020.3）

【国際社会薬学特別演習（2単位）】

国際教育委員会はアドバイザーと協力し、以下学生の単位申請修得に関わる推薦書類を作成準備

- PC2015-039 山崎 風美（アドバイザー：佐々木英久）
- PC2015-084 安部 文哉（アドバイザー：森 健二）
- PC2015-091 大川 絵美（アドバイザー：堀江俊治）
- PC2015-034 松葉瀬友希（アドバイザー：二村典行）
- PC2015-077 宮内 夏月（アドバイザー：二村典行）
- PC2015-085 石田 杏華（アドバイザー：関根利一）
- PC2015-093 角田 佳乃（アドバイザー：二村典行）
- PC2015-115 細矢奈々恵（アドバイザー：平田隆弘）
- PC2015-117 松本華奈世（アドバイザー：三浦 剛）
- PC2015-140 佐藤 汐莉（アドバイザー：懸川友人）
- PC2015-163 吉田 綾夏（アドバイザー：山村重雄）

【授業・講演会の開催および運営支援記録】

(A) グローバル・プログラム科目「Introduction to Health Science」

開講日：2020年9月25日（金）～2021年1月5日（金）

履修者：5名（薬学1年生4名＋メディア学部生1名）

担当教員：奥山恵美，懸川友人，平田隆弘，山村重雄，佐仲雅樹，森 健二，
新倉雄一，田嶋公人

【海外留学支援】

(A) 短期海外留学

1. 米国薬学研修 UCR-JIU Pharmaceutical Internship Program 2020

参加学生：9名（うち1名は城西大学薬学生，JASSO 対象者はJIU 5名）

留学先：University of California, Riverside, CA, USA, 2020.2.12～2.24

引率教員：合志雅美

HP 薬学部 NEWS: <https://www.jiu.ac.jp/pharmacy/news/detail/id=6211>

<https://www.jiu.ac.jp/pharmacy/news/detail/id=6235>

<https://www.jiu.ac.jp/pharmacy/news/detail/id=6278>

(B) 交換留学

1. 派遣：シラパコーン大学薬学部（タイ）へ

交換留学生：PC2015-039 山崎 風美

PC2015-091 大川 絵美

留学目的：薬学の国際（日泰）比較，特に病院薬剤師の役割について

期間：2020年1月24日（金）～2020年2月25日（火）32日間

HP 薬学部 NEWS: <https://www.jiu.ac.jp/pharmacy/news/detail/id=6202>

<https://www.jiu.ac.jp/pharmacy/news/detail/id=6212>

<https://www.jiu.ac.jp/pharmacy/news/detail/id=6283>

【その他】

Pharmaceutical & Nursing English Café (Online)

Mr. Steve Silsbee（語学教育センター），新倉雄一，そして，大野佳子（看護学部）[敬称略] の支援で秋学期毎週金曜日の昼休みオンラインで English Café などで開催

2020年：14回開催（看護学生も参加）