

ISSN 1882-7489

城西国際大学紀要

第27巻 第4号

薬学部

2019年3月

城西国際大学

目 次

薬 化 学 研 究 室	1
生物有機化学研究室	2
薬 物 動 態 学 研 究 室	3
(医療薬学教育研究センター)	
機 能 形 態 学 研 究 室	21
薬 理 学 研 究 室	23
臨 床 統 計 学 研 究 室	31
教 育 支 援 セ ン タ ー	39
生 理 化 学 研 究 室	46
臨 床 栄 養 学 研 究 室	58
衛 生 化 学 研 究 室	60
製 剤 物 性 解 析 学 研 究 室	65
生 体 防 御 学 研 究 室	66
医 薬 品 評 価 科 学 研 究 室	67
薬 草 園 研 究 室	79
薬 物 治 療 学 研 究 室	80
医 薬 品 情 報 学 研 究 室	84
社 会 薬 学 研 究 室	85
臨 床 薬 学 研 究 室	86
臨 床 薬 剤 学 研 究 室	88

CONTENTS

Laboratory of Pharmaceutical Chemistry	1
Laboratory of Bioorganic Chemistry	2
Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	3
(Education and Research Center for Clinical Pharmacy)	
Department of Morphophysiology	21
Laboratory of Pharmacology	23
Department of Biostatistics	31
Pharmaceutical Education Development Center	39
Laboratory of Physiological Chemistry	46
Laboratory of Applied Nutrition	58
Laboratory of Toxicology and Applied Pharmacology	60
Laboratory of Physicochemical Analysis and Pharmaceutics	65
Laboratory of Infection and Host Defense	66
Laboratory of Pharmaceutical Regulatory Science	67
Laboratory of Medicinal Plant Garden	79
Laboratory of Pharmacotherapeutics	80
Laboratory of Drug Informatics	84
Laboratory of Social Pharmacy	85
Laboratory of Clinical Pharmacy	86
Laboratory of Clinical Pharmaceutics	88

【学会発表】

寺島朝子，酒井健介，小柳順一，中村洋，長谷川哲也，亀井智代，扶川武志，
富山直樹，石崎幸，光本篤史

城西国際大学薬学部教育プログラム

— 臨床マインドの醸成が学力に及ぼす影響 —

第3回 日本薬学教育学会（2018年9月 東京）

【学会発表】

寺島朝子，酒井健介，小柳順一，中村洋，長谷川哲也，亀井智代，扶川武志，富山直樹，石崎幸，光本篤史

城西国際大学薬学部 of 教育プログラム — 臨床マインドの醸成が学力に及ぼす影響 —

第3回日本薬学教育学会（東京，2018.9）

【著書・総説・抄録】

高橋たみ子（分担執筆著書）

第9章 抗炎症薬・抗アレルギー薬. 続編 医薬化学（日比野俐，石倉稔，北川幸己，須本國弘，波多江典之編），pp. 183-204，廣川書店，東京（2018年3月）

【原著論文】

Chem. Pharm. Bull., **66**(4), 368-374 (2018).

Sugar-Responsive Layer-by-Layer Film Composed of Phenylboronic Acid-Appended Insulin and Poly(vinyl alcohol).

Takei C. (武井千弥), Ohno Y., Seki T., Miki R, Seki T., Egawa Y.

Previous studies have shown that reversible chemical bond formation between phenylboronic acid (PBA) and 1,3-diol can be utilized as the driving force for the preparation of layer-by-layer (LbL) films. The LbL films composed of a PBA-appended polymer and poly(vinyl alcohol) (PVA) disintegrated in the presence of sugar. This type of LbL films has been recognized as a promising approach for sugar-responsive drug release systems, but an issue preventing the practical application of LbL films is combining them with insulin. In this report, we have proposed a solution for this issue by using PBA-appended insulin as a component of the LbL film. We prepared two kinds of PBA-appended insulin derivatives and confirmed that they retained their hypoglycemic activity. The LbL films composed of PBA-appended insulin and PVA were successfully prepared through reversible chemical bond formation between the boronic acid moiety and the 1,3-diol of PVA. The LbL film disintegrated upon treatment with sugars. Based on the results presented herein, we discuss the suitability of the PBA moiety with respect to hypoglycemic activity, binding ability, and selectivity for D-glucose.

Mol. Pharm., **15(3)**, 1097-1104 (2018).

Glucose Responsive Rheological Change and Drug Release from a Novel Worm-like Micelle Gel Formed in Cetyltrimethylammonium Bromide/Phenylboronic Acid/Water System.

Miki R., Takei C. (武井千弥), Ohtani Y., Kawashima K., Yoshida A., Kojima Y., Egawa Y., Seki T., Iohara D., Anraku M., Hirayama F., Uekama K.

A novel glucose (Glc)-responsive gel formed by worm-like micelles (WLMs) has the potential to provide a self-regulating insulin delivery system. We have prepared a WLM gel system using 75 mM cetyltrimethylammonium bromide, 75 mM phenylboronic acid, and water. At pH 9.4, this gel-like system was highly viscous and supported its own weight, and dynamic viscoelasticity measurement indicated that it contained long and entangled WLMs. The visual observation of gels prepared to include >6 mM Glc revealed that these adopted a sol-like appearance, whereas those prepared to include a control compound (2-10 mM diethylene glycol) retained their gel-like appearance. The storage modulus (G') of this system decreased as the Glc concentration increased (2-10 mM), indicating a gradual shortening of the WLMs. In vitro release was evaluated using a test compound (fluorescein isothiocyanate dextran) in a microsized flow system. By 120 min, the release of this compound from the WLM gel was around 27-fold greater in the presence of 100 mM Glc than without Glc or with 100 mM diethylene glycol. This demonstrated the successful preparation of a WLM gel that showed an altered drug release rate, depending on Glc concentration.

【著書・訳書・総説】

井上直子，鎌野祐輔，秋元勇人，大原厚祐，根岸彰生，冲田光良，大島新司，武藤香絵，沼尻幸彦，大嶋繁，小林大介

城西大学に在籍する学生、教員、職員を対象とした「かかりつけ薬剤師・薬局」に対する意識調査：城西大学薬局の役割

城西情報科学研究（城西大学）25（1），1-12（2018年3月）

長谷川哲也

7章 薬物動態の変動要因

図解 薬剤学 改訂6版（山下伸二 ほか14名 著），
535-600，南山堂，東京（2018年9月）

秋元雅之

8章 薬力学とトキシコキネティクス

図解 薬剤学 改訂6版（山下伸二 ほか14名 著），
601-624，南山堂，東京（2018年9月）

【学会発表】

大原厚祐，堀 聖一，松本かおり，寺島朝子，森 健二，長谷川哲也，秋元雅之

フローズルーセル法を用いた坐剤製剤の薬物放出試験：温度の影響

日本薬学会第 138 年会（金沢，2018.3）

成田裕巳，成田祐一，吉山友二，長谷川哲也

薬局実習における地域チーム医療への参画と効果－栄養指導の実践－

日本薬学会第 138 年会（金沢，2018.3）

吉田綾華，武井千弥，三木涼太郎，江川祐哉，関 俊暢

マイクロサイズของฟローズルーセルを用いた紐状ミセルゲルからの糖応答性薬物放出の評価

日本薬学会第 138 年会（金沢，2018.3）

武井千弥，吉田綾華，江川祐哉，三木涼太郎，関 俊暢

ポロン酸修飾インスリンとポリビニルアルコールからなる糖応答性ゲルの調製

日本薬学会第 138 年会（金沢，2018.3）

寺島朝子，酒井健介，小柳順一，中村 洋，長谷川哲也，亀井智代，扶川武志、
富山直樹、石崎 幸、光本篤史

城西国際大学薬学部 of 教育プログラム — 臨床マインドの醸成が学力に及ぼす影響 —

第 3 回 日本薬学教育学会大会（東京，2018.9）

大原厚祐，根岸彰生，大島新司，秋元雅之，小林大介

血液脳関門機能低下マウスにおけるオセルタミビルの脳移行性に対する葛根湯の作用

天然薬物研究方法論アカデミー 第 21 回研究集会 蒲郡シンポジウム（蒲郡，2018.9）

【学位記録】

PhD Thesis Abstract

(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Josai University, 2018.3)

Experimental systems to evaluate the interactions between polyboronic acids and water-soluble polymers, and a basic research for release control of boronic acid-modified insulin derivatives using the systems

Chihiro Takei (武井千弥)

Materials that change properties in response to external stimuli to enable controlled drug release have attracted attention as an intelligent material application, and research and development activities are actively performed daily. To achieve a system with this intelligent material, it is critical that both the material itself and the drug release mechanism be designed more efficiently and appropriately. I focused on sugar-responsive material as a design base for controlled release. Therefore, in this study, I synthesized polyboronic acid derivatives with multiple boronic acids in their molecules. Boronic acids are known as sugar sensors. Boronic acid is coordinated to boron by OH^- under alkaline conditions and reversibly bound to a compound with a diol structure. Therefore, a compound with multiple boronic acids can crosslink a water-soluble polymer with a large number of hydroxyl groups in the molecule such as polyvinyl alcohol (PVA). Because of that, polyboronic acid can be expected to form a composite material by coexisting with PVA and disintegrate the material by adding sugar with a diol structure. In addition, formation of a composite material by electrostatic interaction has been reported, so I can expect that hydroxyl group coordination will form a polyboronic acid with a negative charge, and that polyboronic acid will form a composite material by electrostatic interaction with polycations. Accordingly, I studied useful experimental systems and applications for a stimuli-responsive material design by investigating the interaction between polyboronic acid derivatives and polyol or polycationic water-soluble polymers, and the physicochemical properties and sugar-responsive behavior of composite materials composed of them.

In chapter 1, dipyridiniumboronic acid (DPrBA), tripyridiniumboronic acid (TPrBA) and hexapyridiniumboronic acid (HPrBA) were synthesized as polyboronic acid derivatives with different numbers of boronic acids. I prepared gels composed of polyboronic acid and PVA and evaluated interaction between them by measuring static and dynamic viscoelasticity of the gels. In the stress relaxation measurement which is one of the static viscoelasticity measurements, stress corresponding to the elastic term was observed in the DPrBA/PVA and HPrBA/PVA gels, so it was inferred that there were strong bonds between the boronic acid and PVA in part. In the strain sweep measurement which is one of the dynamic viscoelasticity measurements, it was shown that the pyridiniumboronic acid derivative/PVA gels had a linear region in a wide range, and it seems that a stable three-dimensional network was formed by the bonding of boronic acid and PVA. Furthermore, a frequency sweep measurement was also performed. These results show that TPrBA/PVA gel has a high crosslinking density and forms a hard three-dimensional network, whereas HPrBA/PVA gel has a low crosslinking density and forms a soft three-dimensional network because of the boronic acid which doesn't contribute to interaction with PVA. By performing the viscoelasticity measurement, it was possible to predict the micro internal structure of the composite materials and evaluate the macroscopic properties resulting from the interaction.

In chapter 2, I evaluated the interaction between polyboronic acid and water-soluble polymer using the quartz crystal microbalance (QCM) method. Since this method observes micro mass changes on the electrode as a resonance frequency change, I anticipated that the occurrence and disappearance of interactions between polyboronic acid and water-soluble polymer could be observed real time. In this chapter, I also investigated the electrostatic interaction between negatively charged boronic acid and cationic water-soluble polymer using polyacrylamido phenylboronic acid (PolyPBA) and poly(allylamine) (PAA) in addition to the pyridiniumboronic acid derivative and PVA considered in chapter 1. I also added glucose oxidase (GOx, isoelectric point 4.2) in the investigation of PolyPBA and PAA. This is because I anticipated that even binding the boronic acid to glucose (Glc) would not change the boronic acid charge, and would decrease the sugar-responsiveness of the gel. Hydrogen peroxide has a characteristic of substituting the boronic acid moiety of

phenyl boronic acid (PBA) with OH^- , so I expected to achieve a gel with more sensitive sugar-responsive disintegration by using hydrogen peroxide derived by oxidation of Glc with GOx to eliminate the electrostatic interaction between PolyPBA and PAA. As a result, interaction between the pyridiniumboronic acid derivatives and PVA was detected from a resonance frequency change. In particular, HPrBA showed a large resonance frequency change and strong interaction with PVA. I thought this result was related to the viscoelasticity measurement of the HPrBA/PVA gel which formed the most stable gel despite the low proportion of boronic acid moiety bound to PVA. Interaction between PolyPBA/PAA and PAA/GOx was also detected. From the difference in the resonance frequency decrease rate, it was possible to detect the speed difference of the interaction between pyridiniumboronic acid/PVA and PolyPBA/PAA. Therefore, I was able to evaluate the difference in interaction strength and process between polyboronic acid and water-soluble polymer.

In chapter 3, I prepared a flow-through cell type dissolution tester to investigate the sugar-responsive behavior of these gels and constructed an experimental system to evaluate stimuli-responsive material. As a result, DPrBA/PVA gel disintegration and DPrBA release from the gel by adding Glc were observed. On the other hand, in PolyPBA/PAA gel with GOx, gel disintegration and PolyPBA release accompanying it due to adding Glc were not observed. This is probably because there were still crosslinking points remaining even though some were cut off by Glc because the gel has so many crosslinking points between PolyPBA and PAA. This suggests that it is important to minimize the boronic acid in the molecule to form a highly sensitive Glc-responsive composite material when it interacts with water-soluble polymers. Thus, information for optimizing responsiveness was obtained with an experimental system that continuously and visually evaluates the drug release of stimuli-responsive material.

In chapter 4, as an application of Glc-responsive material design using previous evaluation systems, I examined controlled-release with a gel composed of insulin (Ins) derivatives with multiple boronic acids and PVA. From the results of the QCM method, it was possible to observe composite material formation and Glc-responsive disintegration by interaction between boronic acid-modified Ins and PVA. I also evaluated characteristic changes due to

the difference in modified boronic acid derivatives. In release tests using a flow-through cell type dissolution tester, the release of PBA-Ins from PBA-Ins/PVA gel with GOx was observed by the influx of Glc. In other words, it was shown that GOx is effective for improving Glc-responsiveness. Since GOx was also released by Glc stimulation along with the increase in the PBA-Ins release rate, it was also clarified that release in response to Glc stimuli is caused by a change of the network structure in the gel. Therefore, it seems that various information could be obtained and the design of a novel sugar-responsive Ins release material could be achieved by combining the experimental systems tried thus far.

From the above, I selected and constructed a physicochemical evaluation method to confirm accurately the characteristics to be focused on among the various material properties. Useful information for designing sugar-responsive materials with the desired drug release characteristics could be obtained by combining these experimental systems. This can be applied to other stimuli-responsive materials, and a more effective material design can be made possible by collecting and accumulating various characteristic data. It therefore seems that this will lead to the development of a drug formulation with an ideal release control function by repeatedly improving both the evaluation method and the material design.

学位論文要旨

(城西国際大学大学院薬学研究科 2017.3)

血液脳関門機能低下マウスにおける オセルタミビル[®]の脳移行性に対する葛根湯の作用

大原厚祐

インフルエンザ感染症の罹患者数は世界で年間 300～500 万人に及びその約 1 割が死亡に至るとの報告がある。インフルエンザ感染症は、一般的な「かぜ」とは異なり、重症化しやすく小児、高齢者および基礎疾患を有する患者では特に注意が必要である。そのため、予防や治療は重要であるが、ときに重篤な副作用を発症させ、社会問題化することがある。代表的なものに、世界初の抗 A・抗 B インフルエンザ治療薬であるタミフル[®]（オセルタミビルリン酸塩：OP）の異常行動がある。2005 年に異常行動との関連性が指摘され、2007 年に「10 代の患者が自宅で療養中、自宅マンションから転落死する」という内容を含む緊急安全性情報（イエローレター）が配布された。これを契機に、OP と異常行動との関連性についての研究が数多く行われるようになったが、因果関係に関しては、現在に至っても一貫した結論は得られていない。一方、OP は、他の抗インフルエンザ治療薬よりも有効性・汎用性の点で優れており、10 代の未成年に対する OP の投与は原則禁忌であるものの、成人のインフルエンザ治療薬の第一選択となることが多い。また近年では 0 歳児にも保険適応となった。このことから、OP による異常行動を防ぐ手段の開発は、臨床上価値がある。

OP は経口投与後、肝臓のカルボキシルエステラーゼ（CES）によって活性体であるオセルタミビルカルボキシレート（OC）に代謝され、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害しウイルスの成長を抑制する。この活性代謝物 OC は、基礎研究において、海馬神経興奮作用を有し、行動変化を引き起こすことが報告されており、異常行動発症の原因物質であると考えられる。しかし、物理化学的特性上、OC は水溶性であり脳へは移行しにくいはずである。

インフルエンザ感染症などの全身性炎症は、物質移行を制限している血液脳関門

(BBB)の機能低下を引き起こすことがある。Oshima らはリポポリサッカライド (LPS) 誘発 BBB 機能低下マウスに OP を経口投与すると OC の脳移行性が亢進することを明らかにした。これらのことから、OC は BBB 機能低下時に脳移行性が亢進し、これに伴い海馬神経が興奮して異常行動を発症する、といった仮説が成り立つ。すなわち、BBB 機能低下を抑制すれば、異常行動の発症リスクを低減できる可能性がある。

葛根湯は、感冒の治療に汎用される漢方薬である。古くから日本や中国において使用され、感冒と類似の臨床像を示すインフルエンザ感染症に対しても使われることがある。例えば、OP との併用効果について、患者を対象としたアンケート調査を行い、有熱時間の短縮や症状の早期改善が報告されている。一方で、OP と葛根湯の併用に関する基礎的研究はない。

そこで、本研究では異常行動の原因物質である OC の脳移行性に対して葛根湯がどのような影響を及ぼすのか種々観点から検討した。第 1 編では、OP・OC および水溶性モデル物質の脳移行性に対する葛根湯の作用について検討し、第 2 編では、BBB 機能、すなわち、タイトジャンクション (TJ) 関連タンパク質の量的変化、BBB 機能に影響する炎症性物質およびトランスポーター発現量に対する葛根湯の作用について調べた。

第 1 編 LPS 誘発 BBB 機能低下マウスにおける種々モデル物質の脳移行性に対する葛根湯併用の影響

第 1 章 OP 経口投与後の OP および OC 脳移行性に対する葛根湯併用の影響

本研究の実験プロトコールを Fig. 1 に示す。雄性 C57BL/6 マウス (8±1 週令) に LPS (3 mg/kg, 0.2 mL/ animal) を計 3 回腹腔内投与し、BBB 機能を低下させ、同時に投与された葛根湯 (0.125 g/kg, 0.1 mL/ animal) の効果を検証した。対照群として生理食塩液 (0.1 mL) を投与した。以下、前者を LK (LPS-Kakkonto) 群、後者を LS (LPS-Saline) 群とする。また、LPS および葛根湯の代替として生理食塩液を用いた群を SS (Saline-Saline) 群とする。

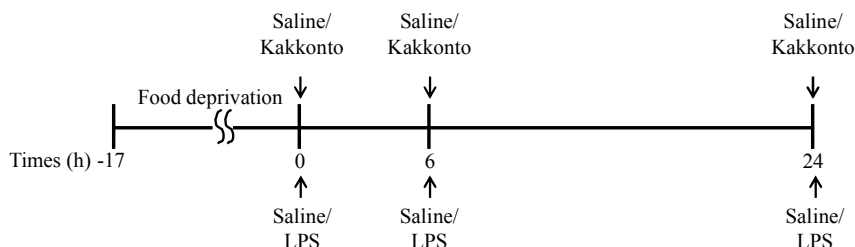


Fig. 1 Experimental protocol for the animal study.

Fig. 1 の 3 回目の LPS 投与から 4 時間後に OP (300 mg/kg) を経口投与し、そこから 5 分, 60 分, 120 分の血漿および脳を採取し, OP および OC 濃度を測定した. 血漿および脳中 OP 濃度は, LS 群と比較して LK 群で高値を示した (Fig. 2). 別に行った実験で, 葛根湯の投与によって肝 CES 活性が低下傾向を示した. このことから, 血漿および脳中 OP 濃度の上昇は代謝および吸収の増大に起因したものであると考えられた. また血漿中 OC 濃度は, LS 群と比較して LK 群では, 5 分および 120 分で有意に高値を示し, 脳中 OC 濃度は, LS 群と比較して低値を示した (Fig. 3). OP および OC の AUC_{0-120} の脳対血漿中濃度比 (BPR) は LS 群に比べて, それぞれ約 0.97 倍, 約 0.23 倍であり (Table 1), 葛根湯投与は OP の脳移行性には影響を与えず, OC の脳移行性を抑制することが明らかとなった. これらのことから, 葛根湯と OP の併用は, OC に起因した異常行動の発現リスクを減少させる方向に作用する可能性がある.

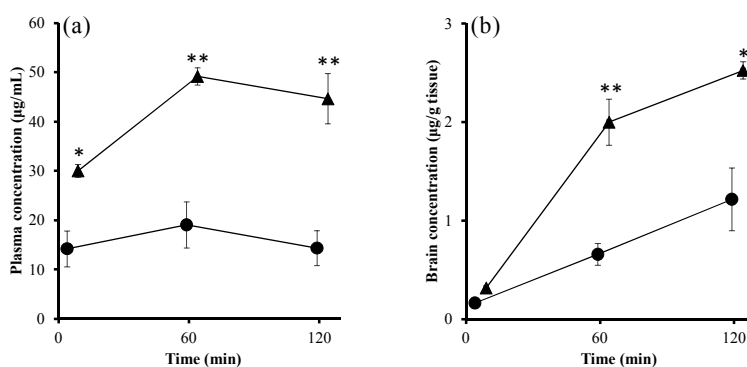


Fig. 2 Plasma (a) and Brain (b) concentrations versus time profiles of Oseltamivir phosphate (OP) after the oral administration of OP to mice with LPS induced inflammation.

Data represent the means \pm S.E.M. of 3-7 mice. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$.

Symbols: ●, LS group, ▲, LK group.

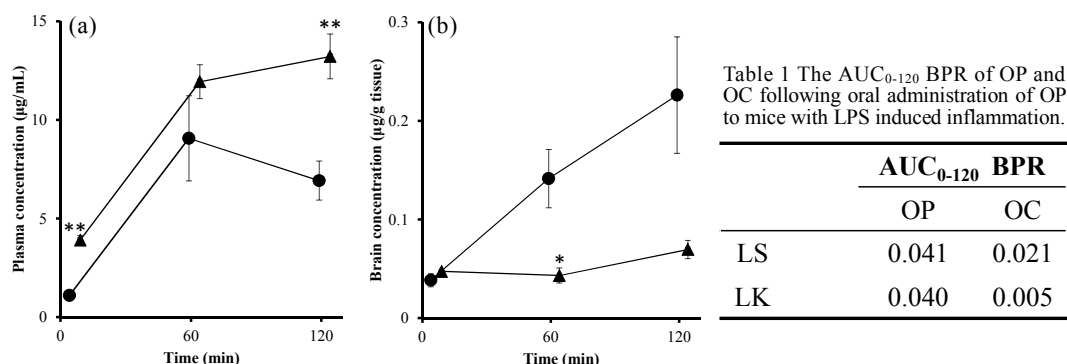


Fig. 3 Plasma (a) and Brain (b) concentrations versus time profiles of Oseltamivir carboxylate (OC) after the oral administration of OP to mice with LPS induced inflammation. Data represent the means \pm S.E.M. of 3-7 mice. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$. Symbols: ●, LS group, ▲, LK group.

第2章 OC 静脈内投与後の OC 脳移行性に対する葛根湯併用の影響

前章では、OP と葛根湯の併用により、OC の脳移行性が抑制されることを明らかにしたが、OP の経口投与の実験であるため、吸収および代謝の影響を排除できない。そこで、OC の脳移行性に対する葛根湯の作用にのみ焦点を当てるために、本章では OC の静脈内投与と葛根湯の併用実験を行った。3 回目の LPS 投与から 4 時間後に OC (20 mg/kg) を静脈内投与した。そこから 5 分、60 分、120 分の血漿および脳を採取し、OC 濃度を測定した。血漿中 OC 濃度は SS 群と比較して LS 群で 60 分および 120 分において有意に高値を示し、LS 群と LK 群の血漿中 OC 濃度の比較では、投与後 60 分において、LK 群で有意に低値を示した (Fig. 4 (a))。また、SS 群と LS 群の脳中 OC 濃度の比較では、投与後 60 分で高い傾向を示し、120 分で有意に高値を示した (Fig. 4 (b))。一方、LK 群では、SS 群とほぼ変わらない脳中濃度を示し、LS 群で認められた脳中濃度のばらつきを有意に低下させた (F-test : 5 min; $p = 0.023$, 60 min; $p = 0.036$, 120 min; $p = 0.008$) (Fig. 4 (b))。OC の AUC₀₋₁₂₀ の BPR は、SS 群と比較して LS 群では 2.1 倍高値を示し、LS 群と比較して LK 群では 0.38 倍となった (Table 2)。このことから、葛根湯投与は、OC の静脈内投与実験においても、LPS 投与により増大した OC の脳移行を抑制することが明らかとなった。

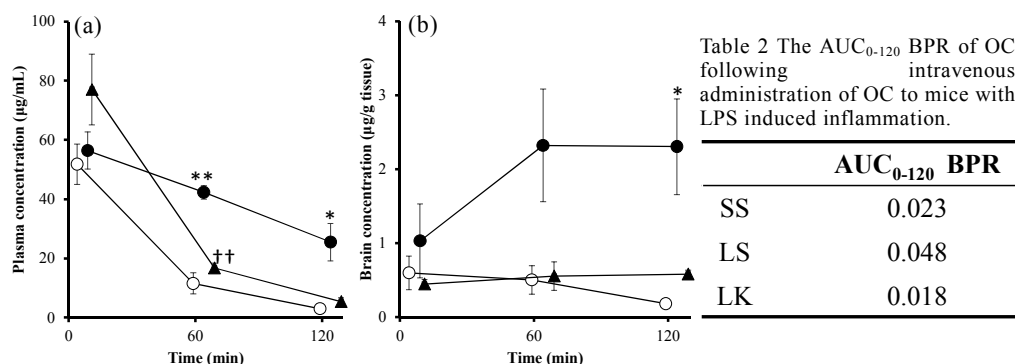


Fig. 4 Plasma (a) and Brain (b) concentrations versus time profiles of OC after the intravenous administration of OC to mice with LPS induced inflammation. Data represent the means \pm S.E.M. of 3-7 mice. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ (SS vs LS). †† $P < 0.01$ (LS vs LK). Symbols: ○, SS group, ●, LS group, ▲, LK group.

第3章 水溶性モデル物質の脳移行性に対する葛根湯併用の影響

分子サイズの異なる水溶性物質の脳移行性を調べることで BBB 機能低下レベル、すなわち TJ 間隙経路の開口レベルを知ることができる。そこで、水溶性モデル物質としてエバンスブルー (EB, アルブミンとして分子量 69,000), フルオレセインイソチオシアネート-デキストラン (FD-4, 分子量 4,200), カルセイン (Cal, 分子量 622.5) およびフルオレセインナトリウム (Flu, 分子量 376.3) を用いた実験を行った。Fig. 5 は、3 回目の LPS 投与から 4 時間後に水溶性モデル物質を静脈内投与し、その 2 時間後の BPR である。EB, FD-4 および Cal の BPR は SS 群と比較して LS 群で有意に高値を示し、LK 群は LS 群と比較して有意に低い値を示し SS 群とほぼ変わらない値となった (Fig. 5 (a), (b), (c)). Flu の BPR は SS 群と比較して LS 群および LK 群で有意に高値を示し、LS 群と LK 群には差は認められなかった (Fig. 5 (d)). このことから、葛根湯は Flu レベル (分子量 376.3) の物質移行を制限するまでの BBB の機能低下抑制効果は持たず、Cal レベル (分子量 622.5) よりも大きな分子に対するバリアー能の維持効果を有していることが示唆された。すなわち、LPS による TJ の傷害を防いでいる可能性が示唆された。一方、前章において葛根湯は、Flu (分子量 376.3) よりも分子量の小さい OC (分子量 284.4) の脳移行性を抑制した。このことは、葛根湯による OC の脳移行性抑制効果は、TJ 間隙の拡張を抑える効果だけでは説明がつかない。OC は排出系トランスポーターである Multidrug

Resistance-associated Protein 4 (MRP4) や Organic anion Transporter 3 (OAT3) の基質になることが知られていることから、葛根湯投与はこれらトランスポーター機能に影響を及ぼしていることも考えられる。

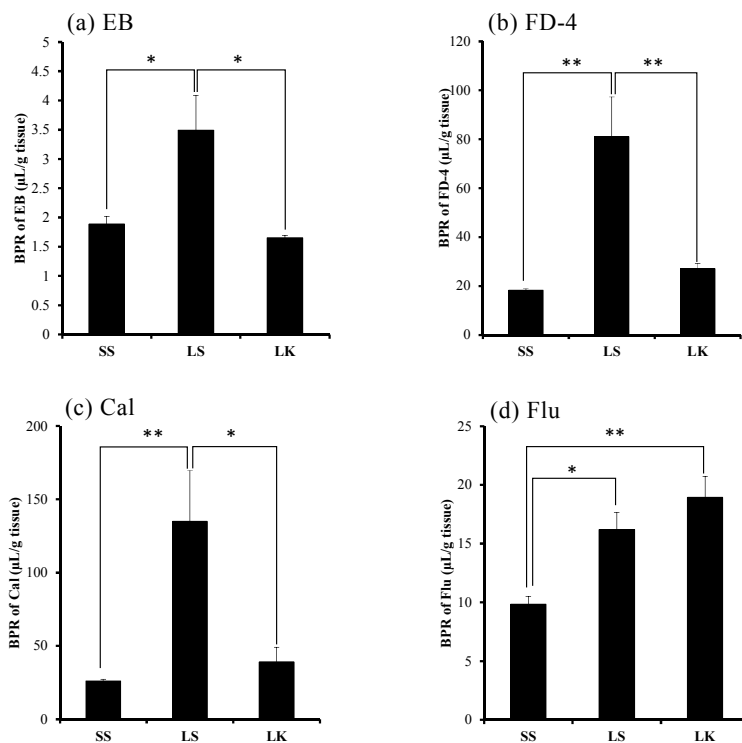


Fig. 5 Effect of Kakkonto administration on BBB integrity in mice with LPS-induced inflammation. Data represent the means \pm S.E.M. of 4-9 mice. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$, Tukey-Kramer test.

第 2 編 葛根湯による BBB 機能低下抑制効果の検討

第 1 章 TJ 関連タンパク質の発現量に対する葛根湯の作用

BBB の TJ 関連タンパク質は細胞間隙の密着性を高めている。前編では LPS 投与により TJ 間隙が拡張し、これに葛根湯を投与することで TJ 間隙の拡張が抑制された。すなわち、LPS および葛根湯は TJ 関連タンパク質に作用し、BBB 機能に影響している可能性がある。

3回目のLPS投与から4時間後のマウス脳毛細血管内皮細胞中のTJ関連タンパク質発現量をウエスタンブロット法により測定した。ZO-1発現量はSS群と比較してLS群で有意に低値を示し、Claudin-5発現量はSS群と比較してLS群で低い傾向にあったことから、第1編におけるLPS投与によるBBB透過性亢進は、これらTJ関連タンパク質の発現量低下も一因である可能性が示唆された (Fig. 6 (a) and (c))。また、Claudin-5発現量はLS群とLK群で変わらなかった (Fig. 6 (c))。一方、OccludinはLK群で上昇傾向を示した (Fig. 6 (b))。

BBBにおけるTJ関連タンパク質の中でClaudin-5が密着性に最も寄与し、分子量800 Da以下の物質に対する透過制御を担っていることが報告されている。LPS投与によって低下傾向を示したClaudin-5発現量を葛根湯が増加させなかったことは、Flu (分子量 376.3) の脳移行性を抑制させなかったことと一致する。しかし、葛根湯によるCal (分子量 622.5) の脳移行抑制についてはClaudin-5発現量では説明できない。総じて本章におけるZO-1、Occludin およびClaudin-5の量的変化だけでは、第1編で生じた物質の脳移行性の変化、すなわちLPS投与により脳移行性が亢進し葛根湯がこれを抑制するという現象を十分に説明できるものではなかった。

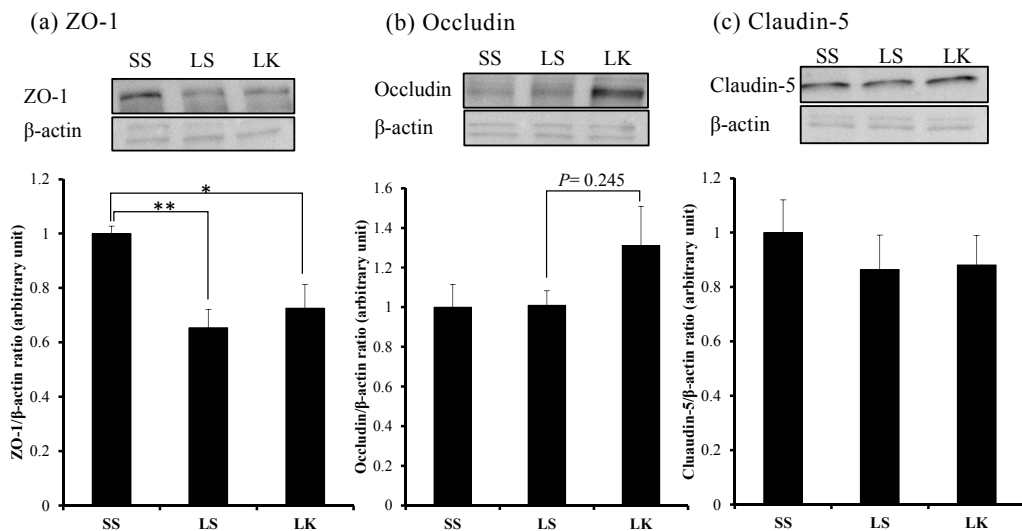


Fig. 6 Effect of Kakkon-to on the expression of TJ protein in the brain. Data represent the means \pm S.E.M. of 5-9 mice. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$, Tukey-Kramer test.

第2章 BBB 機能低下をもたらす炎症性物質に対する葛根湯の作用

次に、炎症下において TJ 関連タンパク質の *viability* を変化させうる諸因子に対する葛根湯の影響について調べることにした。その因子として活性酸素種 (ROS), 腫瘍壊死因子- α (TNF- α), マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs), MMPs の制御因子である組織メタロプロテアーゼ阻害物質 (TIMPs) が候補として挙げられる。これら物質は TJ 関連タンパク質, アドヘレンスジャンクション関連タンパク質および細胞外マトリックスの消失・分解に関与する。

3 回目の LPS 投与から 4 時間後の脳中 ROS レベル, 脳内 TNF- α 濃度, total MMP-9 活性, 脳内 TIMP-1 濃度を測定した。ROS レベルは SS 群と比較して LS 群でやや増加傾向を示し, 葛根湯では LS 群と変わらない値であった (Fig. 7 (a))。また, ROS の長期暴露の指標であるカルボニルタンパク質にも変化がなかったことから (データを示していない), 葛根湯によるバリアー能維持には ROS を介した機序はないと考えられた。

他方, 脳内 TNF- α 濃度および total MMP-9 活性は, SS 群と比較して LS 群で有意に高値を示した (Fig. 7 (b), (c))。そのため, LPS 投与による BBB のバリアー能低下には TNF- α および MMP-9 の関与が強く示唆された。total MMP-9 活性は, LS と LK 群で両者に差はなかった。しかし, 葛根湯は MMP-9 の阻害物質である TIMP-1 の脳内濃度を増加させた (Fig. 7 (d))。TIMP-1 は pro MMP-9 から active MMP-9 への変換を阻害する。これらのことから, 葛根湯は脳内 TIMP-1 濃度上昇を介して MMP-9 活性を阻害し, 元来 MMP-9 によって分解される基底層タンパク質のコラーゲンやラミニンの *viability* を維持して BBB 機能の低下を防いだ可能性が示唆された。

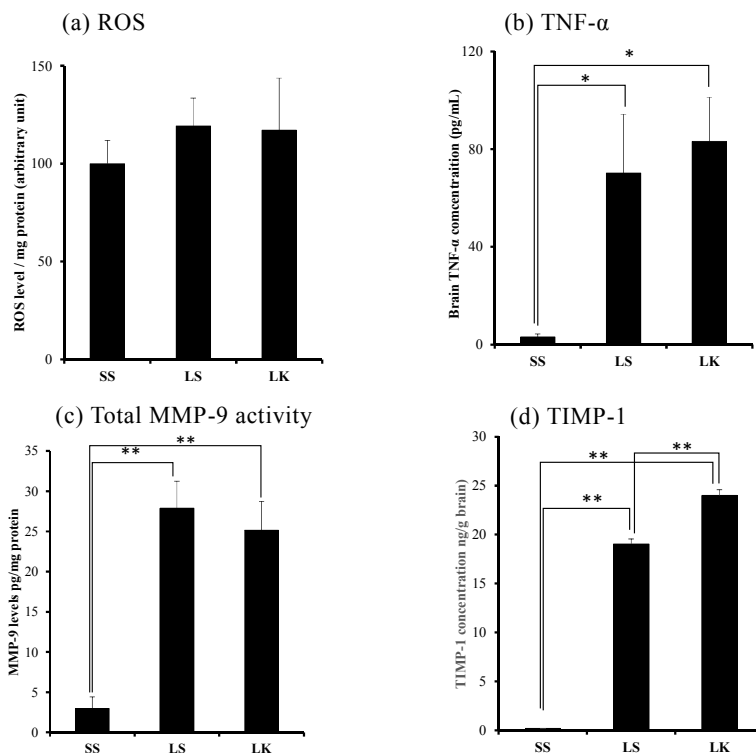


Fig. 7 Effect of Kakkonto administration on brain ROS level, TNF- α concentration, total MMP-9 activity and TIMP-1 concentration at 24 h after LPS-treatment. Data represent the means \pm S.E.M. of 5-7 mice. * P < 0.05 and ** P < 0.01, Tukey-Kramer test.

第3章 脳中トランスポーターの発現量に対する葛根湯の作用

第1編では、OPと葛根湯の併用により、OC脳移行性が抑制されることを見出し、このことはLPSによるTJ間隙拡張の抑制効果では説明できず、トランスポーター機能に対して影響を及ぼしている可能性が示唆された。OCは、MRP4およびOAT3によって脳から血液方向へ排出される。

Fig. 8は、脳内MRP4およびOAT3発現量をウェスタンブロット法により測定した結果である。脳内MRP4発現量は3群間で有意な差は認められなかった(Fig. 8(a))。脳内OAT3発現量は、SS群とLS群で有意差は認められなかったものの、LS群で減少傾向を示した。LS群とLK群の比較では、LK群で有意に高値を示した(Fig. 8(b))。このことから、葛根湯はOAT3のアップレギュレーションを介してOCの脳移行性を抑制させている可能性が示唆された。

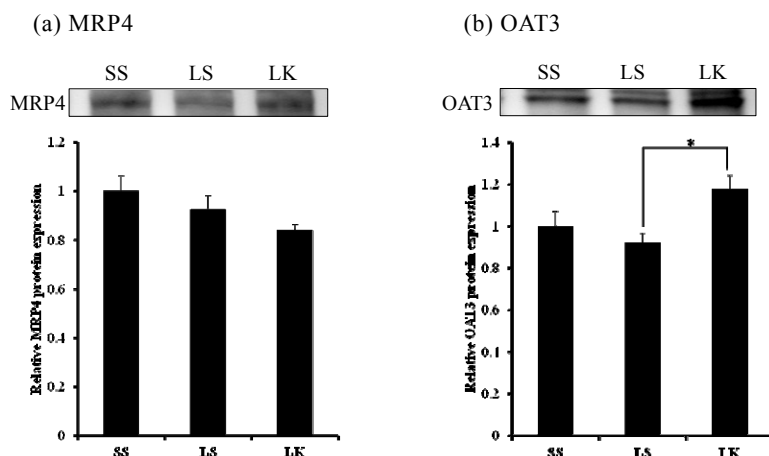


Fig. 8 Effect of Kakkon-to on the expression of MRP4 (a) and OAT3 (b) proteins in the brain. Data represent the means \pm S.E.M. of 6 mice.
* $P < 0.05$, Tukey-Kramer test.

結論

葛根湯と OP あるいは OC の併用により、OC の脳移行性が抑制された。また、葛根湯は水溶性モデル物質である Cal, FD-4, EB の脳移行性を抑制したものの、低分子量の Flu の脳移行性には影響を与えなかった。種々検討の結果、葛根湯の BBB 機能低下抑制効果には 2 つの作用を有することが示唆された。(1) 葛根湯は、脳内 TIMP-1 濃度を上昇させることによって MMP-9 の活性を阻害し BBB の構造および機能を維持させた。(2) さらに、BBB において OAT3 をアップレギュレーションさせた。これにより水溶性アニオン、すなわち OC を脳から血管側へ排出して脳内の OC 濃度を低下させていることが明らかとなった。

以上、本研究によって、異常行動の要因である OC の脳移行性亢進が葛根湯併用により抑制できる可能性およびその機序を明らかにした。葛根湯とタミフル®の併用は、異常行動の発症抑制が期待でき、今後、インフルエンザ感染症の薬物治療のオプションとして臨床的検討が期待される。さらに、葛根湯には、中枢性副作用が問題となる薬物の抑制剤としての応用性が期待できる。

【原著論文】

Biochimica et Biophysica Acta, 1859 (12), 1313-1326 (2018)

The yeast mitochondrial permeability transition is regulated by reactive oxygen species, endogenous Ca^{2+} and Cpr3, mediating cell death.

Yoshiko Kamei¹, Masami Koushi (合志雅美)¹, Yasunori Aoyama¹ 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

We investigated the properties of the permeability transition pore (PTP) in *Saccharomyces cerevisiae* in agar-embedded mitochondria (AEM) and agar-embedded cells (AEC) and its role in yeast death. In AEM, ethanol-induced pore opening, as indicated by the release of calcein and mitochondrial membrane depolarization, can be inhibited by CsA, by Cpr3 deficiency, and by the antioxidant glutathione. Notably, the pore opening is inhibited, when mitochondria are preloaded by EGTA or Fluo3 to chelate matrix Ca^{2+} , or are pretreated with 4-Br A23187 to extract matrix Ca^{2+} , prior to agar-embedding, or when pore opening is induced in the presence of EGTA; opened pores are re-closed by sequential treatment with CsA, 4-Br A23187 plus EGTA and NADH, indicating endogenous matrix Ca^{2+} involvement. CsA also inhibits the pore opening with low conductance triggered by exogenous Ca^{2+} transport with ETH129. In AEC, the treatment of *tert*-butylhydroperoxide, a pro-oxidant that triggers transient pore opening in high conductance in AEM, induces yeast death, which is also dependent on CsA and Cpr3. Furthermore, AEMs from mutants lacking three ADP/ATP carrier (AAC) isoforms and with defective ATP synthase dimerization exhibit high and low conductance pore openings with CsA sensitivity, respectively. Collectively, these data show that the yeast PTP is regulated by Cpr3, endogenous matrix Ca^{2+} , and reactive oxygen species, and that it is involved in yeast death; furthermore, ATP synthase dimers play a key role in CsA-sensitive pore formation, while AACs are dispensable.

【著書・訳書・総説】

朝海 怜（分担執筆著書）

第 12 章 産科・婦人科疾患 「4 妊娠, 分娩」

やさしい臨床医学テキスト 第 4 版 404-407, 薬事日報社（2018 年 1 月）

Yakugaku Zasshi. 2018;138 (8):1003-1009.

doi: 10.1248/yakushi.17-00048-1.

Gastrointestinal Spice Sensors and Their Functions

Horie S¹ (堀江俊治), Tashima K¹ (田嶋公人), Matsumoto K²

¹ Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University

² Division of Pathological Sciences, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Kyoto Pharmaceutical University

Capsaicin is a constituent of chili pepper, and induces the burning sensation on the tongue. The site of action for capsaicin has been discovered as transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1 (TRPV1) that resides on the membranes of pain- and heat-sensing primary afferent nerves. The immunohistochemical study on the stomach revealed that nerve fibers expressing TRPV1 exist along gastric glands in the mucosa, around blood vessels in the submucosa, in the myenteric plexus, and in the smooth muscle layers. High numbers of TRPV1-immunoreactive axons were observed in the rectum and distal colon. Therefore, capsaicin stimulates TRPV1 not only on the tongue but also in the gut. In this review, the mechanism of gastrointestinal mucosal defense enhanced by capsaicin was summarized. TRPV1 plays a protective role in gastrointestinal mucosal defensive mechanism. Hypersensitivity of afferent fibers occurs during gastrointestinal inflammation. Abnormalities of primary afferent nerve fibers are strongly associated with the visceral hypersensitive state in inflammatory bowel disease (IBD). The alteration of TRPV1 channels in mucosa contributes to the visceral hypersensitivity in colitis model mice. TRPV1-expressing neurons in the gut are thought to be extrinsic sensory afferent neurons that operate to maintain gastrointestinal functions under physiological and inflammatory states.

Am J Physiol 2018, 315 (1): G104-G116.

doi: 10.1152/ajpgi.00305.2017.

Role of transient receptor potential melastatin 2 in surgical inflammation and dysmotility in a mouse model of postoperative ileus.

Matsumoto K¹, Kawanaka H¹, Hori M², Kusamori K³, Utsumi D¹, Tsukahara T¹, Amagase K¹, Horie S⁴ (堀江俊治), Yamamoto A³, Ozaki H², Mori Y⁵, Kato S¹

¹ Division of Pathological Sciences, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Kyoto Pharmaceutical University

² Department of Veterinary Pharmacology, Graduate School of Agriculture and Life Sciences, The University of Tokyo

³ Division of Clinical Pharmaceutical Sciences, Department of Biopharmaceutics, Kyoto Pharmaceutical University

⁴ Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University

⁵ Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University

In this study, we investigated the role of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2), a nonselective cation channel abundantly expressed in inflammatory cells such as macrophages, in the development of postoperative ileus, a complication of abdominal surgery characterized by gastrointestinal dysmotility. In wild-type mice, we found that intestinal manipulation, a maneuver that elicits symptoms typical of postoperative ileus, delays the transit of fluorescein-labeled dextran, promotes the infiltration of CD68+ macrophages, Ly6B.2+ neutrophils, and MPO+ cells into intestinal muscles, boosts expression of IL-1 β , IL-6, TNF- α , iNOS, and CXCL2 in intestinal muscles and peritoneal macrophages, enhances phosphorylation of ERK and p38 MAPK in intestinal muscles, and amplifies IL-1 β , IL-6, TNF- α , iNOS, and CXCL2 expression in resident and thioglycolate-

elicited peritoneal macrophages following exposure to lipopolysaccharide. Remarkably, TRPM2 deficiency completely blocks or diminishes these effects. Indeed, intestinal manipulation appears to activate TRPM2 in resident muscularis macrophages and elicits release of inflammatory cytokines and chemokines, which, in turn, promote infiltration of macrophages and neutrophils into the muscle, ultimately resulting in dysmotility. NEW & NOTEWORTHY Activation of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) releases inflammatory cytokines and chemokines, which, in turn, promote the infiltration of inflammatory cells and macrophages into intestinal muscles, ultimately resulting in dysmotility. Thus TRPM2 is a promising target in treating dysmotility due to postoperative ileus, a complication of abdominal surgery.

【著書・総説・抄録】

1. Syunji Horie (堀江俊治), Matsumoto K, and Kimihito Tashima (田嶋公人) (分担執筆著書)

Visceral Hypersensitivity through Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Channels (TRPV1) in Functional Dyspepsia

Functional Dyspepsia : Evidences in Pathophysiology and Treatment, pp. 117-126

Edited by Kazunari Tominaga and Hiroaki Kusunoki, Published by Springer Nature Singapore, Singapore, (2018)

2. 堀江俊治, 橋本和樹, 來村昌紀, 田嶋公人 (分担執筆著書)

第9章 カプサイシノイド

血流改善成分の開発と応用 (大澤俊彦監修), pp. 155~163, シーエムシー出版, 東京 (2018年7月)

3. 堀江俊治 (分担執筆著書)

Part 2 脳腸相関に関わる生理活性物質 アドレノメデュリン.

脳腸相関 各種メディエーター, 腸内フローラから食品の機能まで (内藤裕二編), pp. 97~101, 医歯薬出版, 東京 (2018年10月)

【招聘講演】

1. 堀江俊治 : **実験動物における大建中湯の温度感受性 TRP チャンネルを介した胃腸機能改善作用**

第19回千葉消化管運動機能研究会 (千葉, 2018年7月26日)

【講演・シンポジウム】

1. 堀江俊治, 山川拓未, 西村嘉城, 田嶋公人 : **正常マウスおよび過敏性腸症候群モデルマウスの直腸における温度感受性 TRP チャンネル発現神経の免疫組織化学的解析**

第14回日本消化管学会総会学術総会 (東京, 2018年2月9~10日)

2. 堀江俊治, 細谷拓司, 松本健次郎, 田嶋公人: **消化管疾患における結腸痛に関与する治療標的分子 TRPM8**

第 40 回日本疼痛学会 (長崎, 2018 年 6 月 14~15 日)

3. 堀江俊治, 趙春暁, 川上舞, 小日向紗季, 田嶋公人: **ワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートを用いた便秘モデルマウスの確立と瀉下薬の薬効評価**

第 20 回日本神経消化器病学会 (名古屋, 2018 年 10 月 5~6 日)

【学会発表】

(A) 国際学会

1. Syunji Horie (堀江俊治), Takuji Hosoya, Kenjiro Matsumoto, Kimihito Tashima (田嶋公人): **Immunohistochemical analysis of thermo-sensitive TRPM8 channel-expressing nerve fibers in experimental inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome model animals**

10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection (10th ISCTICO 2018) (Kyoto, 2018.6.28-30) Symposium presentation

2. Kimihito Tashima (田嶋公人), Yuki Goto, Hirobumi Shimada, Namiki Takao, Syunji Horie (堀江俊治): **Contractile response to TRPA1 activation by allyl-isothiocyanate in the isolated mouse distal colon**

10th International Symposium on Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection (10th ISCTICO 2018) (Kyoto, 2018.6.28-30) Symposium presentation

3. Kimihito Tashima (田嶋公人), Yuki Goto, Yukiko Noma, Kazuki Hashimoto, Syunji Horie (堀江俊治): **Contractile response to TRPA1 activation by allyl-isothiocyanate in isolated mouse distal colon: role of substance P and CGRP released from TRPA1-expressing neurons**

World Congress of Pharmacology 2018 (Kyoto, 2018.7.1-6)

(B) 国内学会

1. 久保田智美, 奥見裕邦, 田嶋公人, 北川礼代, 堀江俊治 : **覚醒下マウス胃酸分泌反応に対する温度感受性 TRP チャネルアゴニストの作用**
第 14 回日本消化管学会総会学術総会 (東京, 2018 年 2 月 9~10 日)
2. 堀江俊治, 田嶋公人, 細谷拓司, 松本健次郎 : **炎症性腸疾患モデルマウスにおける温度感受性 TRPV1 および TRPM8 の局在変化と内臓痛覚過敏**
第 138 回日本薬理学会関東部会 (東京, 2018 年 3 月 10 日)
3. 山本紗也佳, 濱島健斗, 橋本和樹, 田嶋公人, 堀江俊治 : **漢方薬の薬理作用解析を目的としたワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートによる胃運動減弱病態モデル動物生体機能と創薬シンポジウム 2018 (福岡, 2018 年 8 月 23~24 日)**
4. 川上 舞, 小日向 紗季, 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を用いた便秘モデルマウスの開発と瀉下薬の薬効評価**
生体機能と創薬シンポジウム 2018 (福岡, 2018 年 8 月 23~24 日)
5. 梅村美由紀, 田嶋公人, 山浦しずき, 堀江俊治 : **ワサビ辛味成分アリルイソチオシアネートによるラット胃粘膜微小炎症の惹起—NO とプロスタグランジンの役割—**
生体機能と創薬シンポジウム 2018 (福岡, 2018 年 8 月 23~24 日)
6. 後藤友希, 田嶋公人, 堀江俊治 : **摘出マウス遠位結腸標本における漢方薬 大建中湯の平滑筋収縮作用 —カルシウム遺伝子関連ペプチド, サブスタンス P, ニューロキニン A の役割—**
生体機能と創薬シンポジウム 2018 (福岡, 2018 年 8 月 23~24 日)
7. 久保田智美, 北川礼代, 田嶋公人, 堀江俊治 : **覚醒下マウスの胃酸分泌反応における TRPA1 チャネルの役割**
生体機能と創薬シンポジウム 2018 (福岡, 2018 年 8 月 23~24 日)
* この発表でポスター優秀発表賞を受賞

8. 吉久保匡甫, 渡邊裕斗, 大重茉里奈, 田嶋公人, 堀江俊治 : **漢方薬大建中湯によるラット胃粘膜血流の増大作用－温度感受性 TRP チャネルの関与－**
第 34 回和漢医薬学会学術大会 (岐阜, 2018 年 9 月 1～2 日)
9. 田嶋公人, 後藤友希, 堀江俊治 : **摘出マウス遠位結腸における漢方薬大建中湯の平滑筋収縮作用－カルシトニン遺伝子関連ペプチド, サブスタンス P, ニューロキニン A の役割－**
第 20 回日本神経消化器病学会 (名古屋, 2018 年 10 月 5～6 日)
10. 堀江俊治, 細谷拓司, 松本健次郎, 田嶋公人 : **炎症性腸疾患モデルと過敏性腸症候群モデル動物における温度感受性 TRPV1 および TRPM8 チャネル神経線維の増加と痛覚過敏**
第 46 回日本潰瘍学会 (名古屋, 2018 年 12 月 1～2 日)
11. 小出恵未, 篠木智晴, 松本健次郎, 田嶋公人, 堀江俊治 : **慢性逆流性食道炎モデルラットの下部食道における TRPV1 発現知覚神経線維の増加**
第 46 回日本潰瘍学会 (名古屋, 2018 年 12 月 1～2 日)
* この発表にて奨励賞を受賞

【研究費の記録】

1. 堀江俊治 (代表) : **炎症性・機能性腸疾患モデル動物の消化管知覚過敏におけるTRPチャネル増加の機序 (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. 田嶋公人 (代表) : **ワサビと高脂肪食による新規機能性ディスペプシア病態動物の確立と和漢薬の薬効評価 (17K08341)**
2017～2019 年度日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究 C)

3. 堀江俊治（代表），田嶋公人（分担）：**胃食道逆流症，過敏性腸症候群，潰瘍性大腸炎にみられる内蔵知覚過敏の原因解明とその治療法の提案に関する基礎薬理的アプローチ：温度感受性 TRPV1 および TRPM8 チャンネルの関与**
受託研究（大鵬薬品工業株式会社）
4. 堀江俊治，田嶋公人：**消化管機能評価に関する助言・指導**
技術指導契約（ライオン株式会社）

【原著論文】

Pharmacy 2018, 6, 35

<https://dx.doi.org/10.3390/pharmacy6020035>

An Analysis of the Relationship between the Learning Process and Learning Motivation Profiles of Japanese Pharmacy Students Using Structural Equation Modeling

Shigeo Yamamura (山村重雄)¹, and Rieko Takehira²

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

² Department of Medical Psychology, Pharmaceutical Education Research Center, Kitasato University School of Pharmacy, Shirogane, Tokyo 108-8641, Japan;

Abstract: Pharmacy students in Japan have to maintain strong motivation to learn for six years during their education. The authors explored the students' learning structure. All pharmacy students in their 4th through to 6th year at Josai International University participated in the survey. The revised two factor study process questionnaire and science motivation questionnaire II were used to assess their learning process and learning motivation profiles, respectively. Structural equation modeling (SEM) was used to examine a causal relationship between the latent variables in the learning process and those in the learning motivation profile. The learning structure was modeled on the idea that the learning process affects the learning motivation profile of respondents. In the multi-group SEM, the estimated mean of the deep learning to learning motivation profile increased just after their clinical clerkship for 6th year students. This indicated that the clinical experience benefited students' deep learning, which is probably because the experience of meeting with real patients encourages meaningful learning in pharmacy studies.

World Journal of Education 8(5), 203-210 (2018)

<https://doi.org/10.5430/wje.v8n5p203>

An Effective Training Program for Registered Sales Clerks Who Sell Over-the-Counter Drugs in Japan: A Preliminary Study

Nami Nakagawa^{1,2}, Hitomi Okano¹, Yuuichi Kyoba^{1,3}, Seiichiro Yamada¹, Hiroaki Suzuki¹, Masaaki Tsuda^{1,4}, Shingo Yano¹, Mizue Makimura¹, Kazuo Watanabe¹ & Shigeo Yamamura (山村重雄)^{1,5}

¹ AEON HAPYCOM Comprehensive Training Organization, Japan

² Kusuri no Aoki, Japan

³ Welcia Yakkyoku, Japan

⁴ Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Japan

⁵ Faculty of pharmaceutical Sciences, Josai International University, Japan

Purpose: The Japanese healthcare system has designated registered sales clerks to sell over-the-counter (OTC) drugs. Because of this, the AEON HAPYCOM Comprehensive Training Organization implemented an education program to train registered clerks in 2014. The program is unique; it consists of both lectures and hands-on workshop components. We conducted this study as part of a self-evaluation designed to improve the program. **Methods:** Program participants were asked to respond to an evaluation form upon completion. The form was designed to ascertain student perceptions of the program's components (e.g., themes, lecturers, materials, and the hands-on workshop) as well as its applicability to their practice of selling OTC drugs. **Results:** We obtained a total of 6,776 responses from 3,388 participants. On average, each of the program's components were rated highly, with the hands-on workshop being rated the highest. There was a weak relationship between the scores for program preparation and its applicability to OTC sales practices. **Conclusion:** The program (especially the hands-on workshop component) was highly evaluated by participants. However, we determined that enhancements could be

made to the hands-on workshop and other mechanisms to encourage participants to prepare before attending the program.

(昨年度分)

日本臨床栄養学会雑誌 39 (4) : 224 - 229, 2017

プロトコール

栄養学的問題を有する入院患者に対する栄養管理および予後に関する調査：

菅野義彦，鷺澤尚宏，足立香代子，竹本稔，齋木厚人，利光久美子，多田紀夫，山村重雄，白井厚治（日本臨床栄養学会管理栄養士病棟配置推進委員会）

栄養療法は疾病治療の根幹であり，栄養障害を見出しその補正を行うことによって，患者の疾病治療効果の改善が期待される．しかし，近年のわが国の病棟における疾病治療成績は，薬物療法や手術療法の発達により著しく改善したが，入院中に食事摂取不良による体重減少，また病態増悪をもたらしている肥満については放置例もしばしばみられる．また，食事・栄養状態が不良なままで退院する例も多く，再入院，あるいは施設入所が必要な例も少なくない．一般に現在の病棟栄養療法は，栄養状態の悪化に気づいた病棟医師あるいは看護師からの指示により，管理栄養士が病棟に出向き始まることが多い．しかし，本来は入院時に管理栄養士がすべての患者に栄養診断を行い，入院前の栄養状態や生活習慣等も調査し，必要に応じて早期から栄養介入することが望ましい．さらに退院後の食事療法の指導も入院中の食事を用い，十分な説明をすることにより，疾病予後の改善，また在宅での栄養管理不足による施設への入居が減少する可能性がある．しかしながらこうした現状を明確に提示するデータは存在せず，何らかの介入を企図してもその切り口がつかめない状態である．栄養状態に問題のある入院患者がどのような栄養管理を受け，その結果栄養状態がどのように変化しているか，病棟での管理栄養士の活動が実際にどのくらい意味を持つかに関する客観的データが必要とされている．

【報告書】

廣 尚典（研究代表）、桂川修一（研究分担）、山村重雄（研究協力）

職場におけるメンタルヘルス不調者の事例性に着目した支援方策に関する研究

一主治医の立場から見たメンタルヘルス不調者の転帰に関する要因と対応の調査研究
労災疾病臨床研究事業費補助金 平成 29 年度 総括・分担報告書 平成 30 年
3 月 p145-167 (2018)

桂川修一（研究代表）、黒木宣夫（分担研究）山村重雄（研究協力）

精神疾患により長期療養する労働者の病状の的確な把握方法および治ゆにかかる臨床研究－業務上認定された精神障害者の早期復職・寛解・治療に関する調査研究

労災疾病臨床研究事業費補助金 平成 29 年度総括・分担研究報告書 平成 30 年 3
月 p55-96 (2018)

桂川修一（研究代表）、黒木宣夫（分担研究）山村重雄（研究協力）

精神疾患により長期療養する労働者の病状の的確な把握方法および治ゆにかかる臨床研究－業務上認定された精神障害者の早期復職・寛解・治療に関する調査研究

労災疾病臨床研究事業費補助金 平成 28・29 度総合研究報告書 平成 30 年 3 月
p83-150 (2018)

山村重雄

特別養護老人ホーム並びに老人保健施設における一般用医薬品等の服薬管理に関する実態調査

平成 29 年度 一般用医薬品セルフメディケーション 調査研究・啓発事業等報告書
(no,12) p89-103 (2018)

【特別講演・シンポジウムなど】

山村重雄

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～

小田原薬剤師会学術研修会，小田原，1/28, 2018

山村重雄

イオンハピコム人材総合研修機構総合研修Ⅱ「これからの薬局薬剤師のための EBM, CDTM 入門」

イオンハピコム人材総合研修機構 城西国際大学 2/3-4, 2/10-11 (2018)

山村重雄

イオンハピコム人材総合研修機構 2018 年度総合研修Ⅰー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 成田，千葉 4/17, 4/24, 5/14 (2018)

山村重雄

臨床研究を論文にする際の統計解析ー押さえるべきポイントと落とし穴にはまらないために

医療薬学会 医療薬学教育セミナー 東京 4/22 (2018)

S. Yamamura

Effect of Pharmacy Practice Training on Learning Structure of Japanese Pharmacy Students,

7th Conference of Asia Pacific Pharmacy Education Network, Kawagoe, Satiama, Oct 2018

山村重雄

薬剤師の研究の重要性と必要なスキル

第 6 回 CP 学術講演会 東京，11/17 (2018)

山村重雄

日英薬剤師会間の国際協力を通じた日本の薬剤師のためのコンピテンシーフレームワーク構築

第 25 回ヘルスリサーチフォーラム 東京 12/8 (2018)

【学会発表】

N. Arakawa, C. Duggan, S. Yamamura (山村重雄), I. Bates, A. Soni, P. Bennett

A policy review between Great Britain and Japan: visions and priorities for future health systems,

78th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Science Glasgow Sep 2018

中川なみ, 岡野仁美, 饗場祐一, 山田誠一郎, 山村重雄, 津田正明, 渡辺和夫

登録販売者外部研修 内容改善の課題を探るー受講者 3,700 名のアンケート結果よりー
日本薬学会第 138 年会（金沢）2018

渡辺朋子, 加藤裕芳, 山村重雄, 岡村麻子, 藤枝正輝, 高橋友子, 石井敏浩, 小池一男

薬学教育が薬学生の意識に与える影響について(2)ー解熱鎮痛剤を対象とした調査ー
日本薬学会第 138 年会（金沢）2018

大川絵美, 佐藤結梨, 迫頭友夏, 山村重雄

城西国際大学によるシラパコーン大学(タイ王国)の薬学生実習受け入れ(フローラ薬局見学と学生間の国際交流)

日本コミュニティーファーマシー協会フォーラム 東京 7/22 (2018)

【研究費の記録】

山村重雄（分担）

「心血管イベント予知因子としての CAVI に関する前向き研究」

公益財団法人成人血管病研究振興財団学術研究支援助成

山村重雄（研究代表）

日英薬剤師間の国際協力を通じた日本の薬剤師のためのコンピテンシー・フレームワーク構築

ファイザーヘルスリサーチ振興財団 平成 30 年 9 月末まで

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】

Journal of Tohoku Medical and Pharmaceutical University (64), 77-81, 2017

Investigation of an efficient method for collecting precise volume of injection liquid; - Comparison of methods to remove air before (Before withdrawing method) and after (After withdrawing method) collecting liquid with the syringe barrel –

Fumiyoshi OJIMA^{1*}, Yuto KOIKE², Kazushi DAIJOGON², Sadahiro KAMIYA (神谷貞浩)², Go MIURA², Terue IBA³, Satoshi TAKAHASHI⁴

^{1*} Clinical Pharmaceutical Practice Center, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

² Laboratory of Pharmacotherapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University

³ Department of Pharmacy, Sanmu Medical Center

⁴ Department of Pharmacy, Yotsukaidou Tokusyukai Hospital

In order to make drug preparation procedures more efficient, pharmacists need to carefully consider each step of the process. For example, when using a syringe to collect a precise volume of liquid from an injection bag, the air previously in the syringe needs to be removed. Therefore, we compared methods to remove the air from a syringe before and after withdrawing liquid from an injection bag. The volume of injection liquid in the syringe and the time required to perform both methods were compared using results obtained from fourth-year students (with only university training to mix injection preparations), fifth-year students (with 11 weeks of pharmacy practice training in a hospital), and hospital pharmacists. Two types of syringes (5 and 10 mL) were used in this study. The volumes of liquid collected were 2 mL (5-mL syringe) and 5 mL (10-mL syringe).

No significant differences were observed in operation times or syringe liquid volumes between the both methods performed by fourth-year students. Operation times were

significantly shorter with the removal of air from the syringe before withdrawing the injection liquid than with that after withdrawing the injection liquid when performed by fifth-year students and hospital pharmacists; however, no significant differences were observed in syringe liquid volumes.

These results demonstrate that the method involving the removal of air from the syringe before withdrawing the liquid is useful for reducing operation times for the collection of a precise volume of liquid from an injection bag with a syringe when fifth-year students or pharmacists perform the mixing procedures for injections.

Journal of Analytical Bio-Science (41), 168-173, 2018

Nutrigenomics research on β -carotene metabolism

Sachiko Kiuchi¹, Hiroshi Ihara¹, Yoshikazu Nishiguchi² (西口慶一)
and Hiromitsu Yokota³

¹ 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 Education Development Center, Faculty of Science, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274- 8515, Japan

β -Carotene is an essential fat-soluble nutrient and a precursor of vitamin A. Because humans are unable to synthesize β -carotene de novo, we need to consume it from plant-based foods. In the intestinal enterocytes, β -carotene is absorbed along with dietary lipids, and is cleaved into two molecules of retinal by β -carotene 15-15'-monooxygenase (BCMO1). Recently, several genetic studies have reported on the metabolism of β -carotene, such as its absorption and transportation in the enterocyte, and regulation of BCMO1 gene. In this mini review, we have focused on the activation and repression of BCMO1 gene, respectively, by thyroid hormone and retinoic acid. In addition, we discuss how single nucleotide polymorphism (SNP) in the BCMO1 gene affects on the enzyme activity in the European and Japanese populations.

Int J Anal Bio-Sci (6), 1-9, 2018

Relation between serum levels of thyroid hormone and serum β -carotene concentrations in patients with thyroid disorders

Sachiko Kiuchi^{1*}, Hiroshi Ihara¹, Mio Koyasu², Asuka Tani³, Takashi Kakinoki³, Yoshio Shino³, Yoshikazu Nishiguchi (西口慶一)⁴, Nobue Ito⁵, Hiromitsu Yokota⁵ and Naotaka Hashizume⁶

¹ Faculty of Risk and Crisis Management, Chiba Institute of Science, Chiba, Japan

² Clinical Genetic Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation of Cancer Research, Tokyo, Japan

³ Department of Laboratory Medicine, Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo, Japan

⁴ Department of Pharmaceutical Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Chiba, Japan

⁵ Education Development Center, Faculty of Science, Toho University, Chiba, Japan

⁶ Faculty of Health Sciences, University of Human Arts and Sciences, Saitama, Japan

Hyper- β -carotenemia has been observed in various diseases (i.e., liver disease, diabetes mellitus, nephrotic syndrome, anorexia nervosa, and hypothyroidism) other than cases involving excessive consumption of carotenoid-rich foods. The aim of this study was to investigate how thyroid hormone levels relate to serum concentrations of β -carotene in patients with thyroid disorders. All subjects, including patients with thyroid disorders ($n = 101$) and healthy adults ($n = 20$), were classified based on TSH and fT4 data. Patients with high TSH and low or normal fT4 (i.e., primary or subclinical hypothyroidism) showed elevated levels of serum β -carotene compared with other patients and healthy adults. In all subjects, serum β -carotene concentrations showed a poor negative correlation with serum concentrations of fT4 ($r = -0.181$) and fT3 ($r = -0.185$). However, hyper- β -carotenemia was not observed in all patients with thyroid disorders, occurring in only five in patients with high TSH and low or normal fT4. In patients with hypothyroidism, we observed both

elevated and normal serum β -carotene concentrations. Our results indicated that the prevalence of hyper- β -carotenemia was 8.0% in patients with high TSH and low fT4 (primary hypothyroidism), and 6.5% in patients with high TSH and normal fT4 (subclinical hypothyroidism). In both cases, the severity of hyper- β -carotenemia was not related to serum fT4 levels.

Int J Anal Bio-Sci (7), 1-6, 2018

Effect of cigarette extra against vitamin C contents of broccoli sprout.

Michiko Goroumaru-Shinkai^{1*}, Jun Kuroda¹, Katsue Nakazawa², Kenji Narusuye²,
Yoshikazu Nishiguchi (西口慶一)³ and Hideaki Ichiva⁴

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

² Department of Sports and Health Science
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Miyama 2-2-1, Funabashi, Chiba 275-8510, Japan

³ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, 1 Gumyo, Togane, Chiba, 283-8555, Japan

⁴ Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Miyama 2-2-1, Funabashi, Chiba 275-8510, Japan

We know that quitting smoking is very difficult, and it is important to educate young children before they run into cigarette. By measuring the length of sprout, we already published that model of practical examination learning about why children must not smoke although adults were allowed to smoke. In this study, vitamin C (ascorbic acid) contents of broccoli sprout in different growth stages exposed cigarette extract were measured. And relationship ascorbic acid contents and growth stage cigarette extract was not observed.

【著書・訳書・総説】

西口慶一（分担執筆著者）

全国医療福祉教育協会主催 医師事務作業補助者 実務能力認定試験 公式テキスト

Ⅱ 第1章 医学の知識 精神疾患. pp. 40～45, 全国医療福祉教育協会

【特別講演・シンポジウムなど】

西口慶一 深海ライブとお話のタベ 千葉県習志野市市民プラザ（千葉 2018.11.25）

【学会発表】

寺島朝子，酒井健介，小柳順一，中村 洋，長谷川哲也，亀井智代，扶川武志，
富山直樹，石崎 幸，光本篤史

城西国際大学薬学部の教育プログラム ― 臨床マインドの醸成が学力に及ぼす影響 ―
第3回日本薬学教育学会（東京，2018.9）

【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 2018.5.11, 5.18, 5.25, 6.1,
6.8, 6.20, 9.28）

【研究費報告】

平成 29 年度学長所管研究奨励金（共同研究）交付に伴う研究成果報告書

「サンプスギ」による地域再生の可能性に関する化学的・遺伝的研究

薬草園 関根利一

生理化学 懸川友人

【要旨】

「サンプスギ」は山武地域で江戸時代から挿し木で育てられてきたスギの品種で、経済性と商品価値の面において極めて優良であり、さらに雄花をほとんど着けない。しかし近年、非赤枯性溝腐病（病原菌チャアナタケモドキ）の蔓延により、現在新規の植林は停止している。このまま「サンプスギ」以外の杉の植林を続けると、長期的には地域林業の衰退と花粉の飛散量の上昇を招くことが憂慮されている。本研究では、「サンプスギ」の有用な特質を保持し、かつ病原菌チャアナタケモドキに対する抵抗性が高い新たなスギを獲得する品種交配の効率を上げるに資する情報を得る目的で、チャアナタケモドキへの抵抗性と杉の揮発性成分との関連性を検討することにした。千葉県農林総合センター森林研究所の本研究への協力により、まず①チャアナタケモドキへの抵抗性が弱い「サンプスギ」および鬼泪 2 号、中程度の北三原 3 号およびボカスギ、および強い抵抗性をしめす周南 1 号およびアラカワについて、春、夏および秋に、また②非赤枯性溝腐病が蔓延する以前に植樹された（樹高 24.5～41.3m に及ぶ）様々な遺伝的形質と罹病歴をもつ杉について、8 月末に枝葉を採取し、計 38 種類の試料について含有するジエチルエーテル抽出物中の成分比較分析を行った。

個々の試料において、含有成分の比率は①「サンプスギ」を含むチャアナタケモドキ抵抗性の低い杉はそれ以外の杉と比べて、秋から春にかけてセスキテルペン領域の化合物の含有量が減少する傾向が見られた。また、②樹高 24.5～41.3m に及ぶ山武地域の杉の中でチャアナタケモドキへの罹病が見られた杉については、セスキテルペン領域の化合物の含有量が少ないもので罹病率が高い傾向が見られた。

セスキテルペンとチャアナタケモドキ抵抗性の検討が重要であると考えられた。

また「サンプスギ」は、生育が良好な品種であると知られているが、それは二次代謝物の生成量が少ないことと関連性がある可能性が考えられた。

【背景】

「サンプスギ」は山武地域で江戸時代から挿し木により育てられてきたスギの品種で、雄花（花粉）をほとんど着けない、早生、病虫害抵抗性、赤枯病にかかりにくいなど優良な形質を多く持っている品種である。しかし近年、非赤枯性溝腐病：病原菌チャアナタケモドキが蔓延し、新規の植林は停止している^{1,2)}。チャアナタケモドキへの抵抗力はスギの品種により大きく異なるので、解決策として非赤枯性溝腐病に強い品種を得るための交配が行われている。一方で、非赤枯性溝腐病の感受性決定する遺伝的要因とそのマーカーが明らかでないため、この作業には、膨大な時間と手間が費やされながら、「サンプスギ」の形質とチャアナタケモドキへの抵抗力を併せ持つ、優秀な品種は得られていない²⁾。

植物の真菌感染への抵抗性を規定する因子は、次のような想定が可能である。

仮説 1: 植物は真菌類と共存している。その関係が破綻したとき、非赤枯性溝腐病のような病変が生じる。松茸と赤松は「共存体」の例と考えられる。一方、チャアナタケモドキは腐生菌であり、「サンプスギ」に限定しても、このような「共存体」の破綻は可能性が低いと考えられ、「非赤枯性溝腐病」を呼び込む成分を生合成している可能性は否定できない。

仮説 2: 植物は自身が傷ついたとき、発散される成分により防御能を高める。例えば、ゴルフ場のグリーンの芝が刈り込まれることで、周囲の芝が根をはり、強くなる或いは「トウキ」では、キアゲハの幼虫による食害の6時間後に、殺虫作用のあるシメンやテルピネンの生合成(合成系の酵素の mRNAs を含む)が増加すると言われている。ごく最近では葉に虫食いで植物内部の「警報」伝達、可視化に成功した研究が発表された³⁾。以上のことから植物は自身が傷ついたとき、発散される成分により防御能を高めるとの仮説が可能であることから、チャアナタケモドキに抵抗性を示す物質の生合成に差が生じていると考えられる。現在の山武地区では非赤枯性溝腐病の病原菌であるチャアナタケモドキが蔓延しているので、チャアナタケモドキに強い抵抗性を示している品種の杉では、チャアナタケモドキの感染或いはその成分の暴露により

生じる抵抗成分の含量が「サンプスギ」より多いと考えられる。

仮説 3: 「サンプスギ」へのチャアナタケモドキの侵入は、「サンプスギ」が生きている間は阻止される。その根拠として枝打ちされた「サンプスギ」への侵入率は減少する傾向にあり、また枝が枯れてから侵入まで数年のタイムラグがある²⁾。言い換えると、「サンプスギ」がチャアナタケモドキの侵入を許しやすいのは、他のスギに比べ物理的損傷を受けやすいと考えられる。

本研究では上述の仮説のいずれが「サンプスギ」のチャアナタケモドキに対する低い抵抗性を説明しうるのかを知るために、仮説 1 の可能性を明らかにする目的で、スギの内因性の物質とそれを生成する遺伝子要因を、チャアナタケモドキへの抵抗力が、弱い（「サンプスギ」を含む）、中程度、強いスギを用いて、GC-MS により網羅的に、発現成分を比較検討することにした。

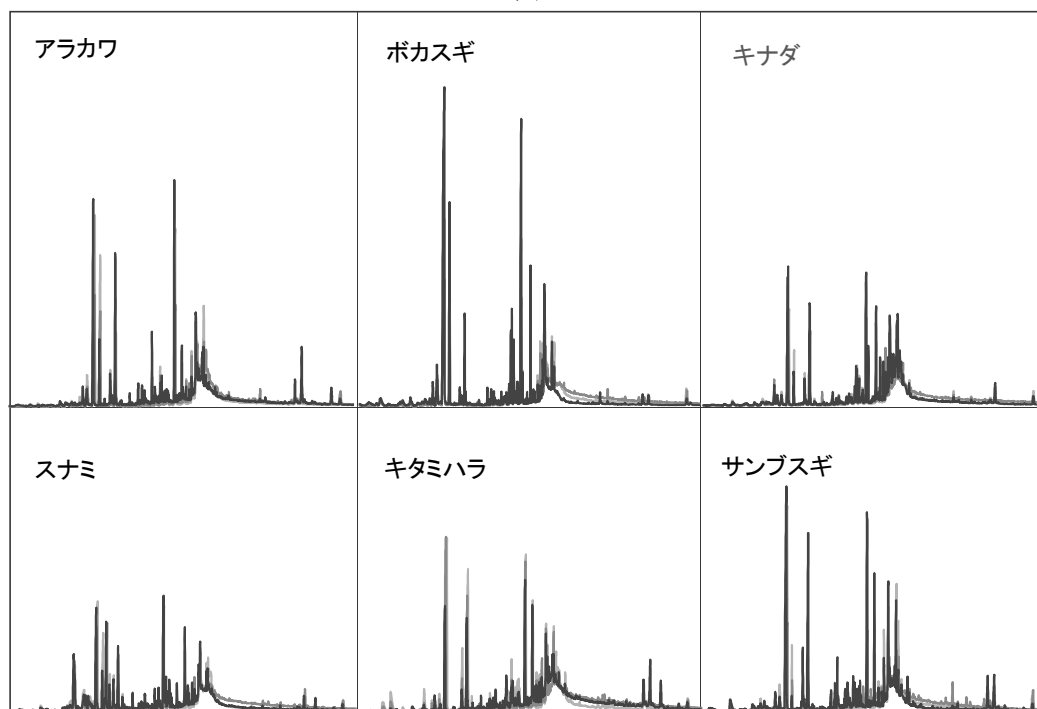
【材料および方法】

- ①千葉県農林総合研究センターにて試育中の周南 1 号、アラカワ、北三原 3 号、ボカスギ、サンプスギ、鬼泪 2 号の穂について、3 月下旬、6 月下旬、10 月上旬に同一枝より採取した。
- ②千葉県農林総合研究センターが管理を行っている山武市山武町あるいは松尾町の樹高 24.5～41.3m の杉 20 本について 8 月下旬に穂を採取した。
各供試木の 1 g を切り取り、剪定はさみにてスライスチップとし、ジエチルエーテル 20mL に 2 日間浸漬した。抽出液をフィルターろ過し、2.5 倍濃縮後、ガスクロマトグラフ質量分析計；GCMS-QP2020 により GC-MS 分析を行い、成分の保持時間及びマススペクトルの比較により成分を同定した。

【結果】

チャアナタケモドキに対して想定される抵抗力が疫学的に、弱い「サンプスギ」および鬼泪 2 号、中程度の北三原 3 号およびボカスギ、強い周南 1 号およびアラカワについて¹⁾、春、夏および秋に採取し、枝部分からジエチルエーテルにより抽出された成分を解析した。そのチャートの概略図を図 1 に示した。縦軸は GC-MS の比 Quant, 横軸は 30 分間の溶出時間を示している。抗菌作用が知られるセスキテルペン（C15 化合物）領域（18 分～19 分）の化合物の含有量は、チャアナタケモドキへ

図 1



の疫学的抵抗力との相関に共通性は認められなかった．チャアナタケモドキへの罹病率が「サンプスギ」よりも高い鬼泪 2 号は，高度あるいは中程度の耐性を示す杉と比べてセスキテルペン領域の化合物の含量が比較的高かった．一方，「サンプスギ」は，高度あるいは中程度の耐性を示す杉と比べて秋から春にかけて，セスキテルペン領域の化合物の含有量が減少していると予想された．

鬼泪 2 号は C_{15} 化合物の含量が減少していないにも関わらず，チャアナタケモドキへの罹病率が「サンプスギ」よりも高い．これは，鬼泪 2 号の二次代謝産物中にチャアナタケモドキに対して正の走化性をもつものが含まれる可能性がある．そこで，鬼泪 2 号と「サンプスギ」の揮発成分を詳細に比較検討した．その結果， $C_{15}H_{26}O$ および $C_{15}H_{24}O$ の化合物が「サンプスギ」にくらべて鬼泪 2 号に増加していた．

表 1

通番	採取地	樹高	胸高直径	(高vs径)	傷*	葉形	アイソ ザイム	DNA型		18~20分領域 のANO平均値
		単位(メートル)						ラピッド	SSR	
1	金尾南谷	26.5	84	0.315	3	N	54	30	4	0.000393
2	金尾南谷	29	85	0.341	2	N	55	8		0.000363
3	山武町埴谷	34.1	93.6	0.364	1	N	73	14		0.000409
4	麻生新田	41.1	105.4	0.390		N	44	14		0.000429
5	金尾南谷	27	66	0.409		S	44	14		0.000432
6	麻生新田	41.3	124.1	0.333		N	-	-	4	0.000456
7	山武町埴谷	32.4	82.1	0.395	1	N	73	14		0.000499
8	金尾南谷	30.6	65.9	0.464	4	S	44	14		0.000507
9	金尾南谷	27.5	66	0.417		N	54	30		0.000525
10	下布団	37.3	70	0.533	2	S	44	14	4	0.000528
11	下布団	36.1	69.4	0.520	2	N	44	14	4	0.000555
12	埴谷	28.6	89.1	0.321	2	S	44	14		0.000561
13	金尾南谷	24.5	76	0.322	2	N	34	14		0.000650
14	金尾南谷	34.6	92.6	0.374		N	44	14		0.000695
15	金尾南谷	28.5	87	0.328		N	54	30		0.000727
16	中津田	41.1	99.3	0.414		N	44	14		0.000738
17	中津田	36	95.5	0.377		N	44	19		0.000744
18	埴谷	34.1	86.6	0.394		N	44	14		0.000773
19	森	32.5	86.9	0.374	2	N	44	14	4	0.000796

傷* : 1 非赤枯性溝腐病 : 2 非赤枯性溝腐病の疑い : 3 コブ : 4 不明

葉形 S:サンプ N:サンプ以外

非赤枯性溝腐病が蔓延する以前に植樹された樹高 24.5~41.3m の様々な遺伝的形質と罹病歴をもつ杉 19 本について、8 月末に採取した枝葉の提供を受け、含有するジエチルエーテル抽出物中の成分比較分析を行った(表 1)。これら 19 本の形態と従来の遺伝的解析⁴⁾の背景、およびセスキテルペン(C15 化合物)領域(18 分~19 分)の標準化(ANO)後の含量平均値を表 1 に示した。その結果セスキテルペン領域の化合物の含有量が中間値の 0.000650 以下では 13 本中、病変が現れているものは 9 本であり、0.000695 以上の 6 本中、1 本であった。それらのうち非赤枯性溝腐病はセスキテルペン領域の化合物の含有量が減少している No.3 および 7 であった。

【考察】

本研究では、「サンプスギ」のチャナタケモドキへの罹病の特質を解明すべく、仮説 1 の可能性について検討した。セスキテルペン領域(18 分~19 分)の化合物が非赤枯性溝腐病の原因菌であるチャナタケモドキへの抵抗力の中心であるとの前

提に基づいて検討をおこなった。従って、今後第一に確認すべきことは、ジエチルエーテル抽出物の抗チャアナタケモドキ活性を定量解析⁶⁾である。

個々の試料において、含有成分の比率は、同等の非赤枯性溝腐病への抵抗性を示す品種同士でも、ばらつきがあることから、生育環境の影響が強いと予想された。「サンプスギ」を含むチャアナタケモドキ抵抗性の低い杉はそれ以外の杉と比べて、秋から春にかけてセスキテルペン領域の化合物の含有量が減少するが見られた。この領域の化合物を同定するためには、抗菌活性を定量することおよび抗菌活性を示す成分を生成する酵素の定量が重要である。以上から、セスキテルペン領域（18 分~19 分）化合物および $C_{15}H_{26}O$ 並びに $C_{15}H_{24}O$ の合成酵素の mRNAs を RT-RTPCR にて定量する必要がある。「メリステム（Meristem）」とは植物の若芽や根などの先端部分にあり、未分化な細胞からなり、細胞分裂を活発に行っている組織のことを指している。

樹高 24.5~41.3m に及ぶ山武地域の杉の中でチャアナタケモドキへの罹病が見られた山武町埴谷の 2 本（7 番および 9 番）については、他の 18 本に比べセスキテルペン（C15 化合物）領域の化合物の含有量が減少していた。しかし、現在の「サンプスギ」比べると樹高が高い杉は罹病率が極めて低い。これらについて、「サンプスギ」との遺伝的要因の相違によるものなのかを明らかにすることが重要である。そこで、樹高 24.5~41.3m の杉 20 本について、各試料のメリステムに発現している合成酵素の mRNAs を RT-RTPCR にて定量し、千葉県農林総合研究センターにて現在試育中の「サンプスギ」のメリステムに発現しているものと比較することが求められる⁷⁾。また揮発性物質が合成されるには、合成酵素の遺伝子が発現することが必要であるので、遺伝子の発現を検討するには「木部」ではなく「メリステム」部分について調査する必要がある。

今後は、本稿で述べた仮説 2 及び仮説 3 について可能性を検証することが必要である。

【謝辞】

今回の研究は、平成 29 年度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。本研究に使用した杉穂の提供並びに採取を執行された千

千葉県農林総合センター森林研究所, 遠藤良太研究員に感謝致します. GC-MASS 解析の執行に助力して頂いた, 本学医療薬学科, 高田万莉子さん, 野口茉莉さんに感謝いたします.

【参考文献】

- 1) 岩津勝巳・中川茂子. 千葉県精英樹におけるスギ非赤枯性溝腐病抵抗性のクローン間差 47 回日林関東支論 (1995)
- 2) 幸由利香・寺嶋芳江・岩澤勝巳・福島成樹・遠藤良太. 非赤枯性溝腐病と病原菌チャアナタケモドキに関する最近の知見. 千葉農林総研研報 (CAFRC Res. Bull.) 6:125, (2014)
- 3) Masatsugu Toyota, Dirk Spencer, Satoe Sawai-Toyota, Wang Jiaqi, Tong Zhang, Abraham J. Koo, Gregg A. Howe, Simon Gilroy. Glutamate triggers long-distance, calcium-based plant defense signaling. *Science*. 361:1112, (2018)
- 4) 吉丸博志・小平哲夫・遠藤良太・福島成樹・河原孝行・奥泉久人. RAPD マーカーを利用した山武地方産スギのクローン分析. 日林論 106 (1995)
- 5) 楊和平, 萱野暁明, 田部井豊, 鎌田博, 田中宥司. 植物における DNA 多型の検出方法とその応用. 化学と生物 37 (1999)
- 6) 石島早苗・安部茂. 安全で簡易な抗真菌活性の測定法マニュアル. *Medical Mycology Research*. 3: 7-16, (2012)
- 7) Kentaro Mishima, Takeshi Fujiwara, Taiichi Iki, Katsushi Kuroda, Kana Yamashita, Miho Tamura, Yoshitake Fujisawa, Atsushi Watanabe. Transcriptome sequencing and profiling of expressed genes in cambial zone and differentiating xylem of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*). *BMC Genomics*, 15:219 (2014)

【原著論文】

Antimicrob Agents Chemother. (2018) Apr 26;62(5). pii: e02371-17.

doi:10.1128/AAC.02371-17. Print (2018) May.

Probing the Mechanism of Inactivation of the FOX-4 Cephamycinase by Avibactam.

Nukaga M¹, Papp-Wallace KM^{2,3,4}, Hoshino T⁵, Lefurgy ST⁶, Bethel CR⁷, Barnes MD^{7,3}, Zeiser ET⁷, Johnson JK⁸, Bonomo RA^{2,3,9,10}.

Author information:

¹ Department of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, Togane City, Chiba, Japan.

² Research Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs, Cleveland, Ohio, USA krisztina.papp@va.gov robert.bonomo@va.gov.

³ Department of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

⁴ Department of Biochemistry, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

⁵ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Chuo-ku, Chiba, Japan.

⁶ Department of Chemistry, Hofstra University, Hempstead, New York, USA.

⁷ Research Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs, Cleveland, Ohio, USA.

⁸ Department of Pathology, University of Maryland, Baltimore, Maryland, USA.

⁹ Department of Molecular Biology and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

¹⁰ Department of Pharmacology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

Ceftazidime-avibactam is a "second-generation" β -lactam- β -lactamase inhibitor combination that is effective against Enterobacteriaceae expressing class A extended-spectrum β -lactamases, class A carbapenemases, and/or class C cephalosporinases. Knowledge of the interactions of avibactam, a diazabicyclooctane with different β -lactamases, is required to anticipate future

resistance threats. FOX family β -lactamases possess unique hydrolytic properties with a broadened substrate profile to include cephamycins, partly as a result of an isoleucine at position 346, instead of the conserved asparagine found in most AmpCs. Interestingly, a single amino acid substitution at N346 in the *Citrobacter* AmpC is implicated in resistance to the aztreonam-avibactam combination. In order to understand how diverse active-site topologies affect avibactam inhibition, we tested a panel of clinical Enterobacteriaceae isolates producing blaFOX using ceftazidime- avibactam, determined the biochemical parameters for inhibition using the FOX-4 variant, and probed the atomic structure of avibactam with FOX-4.

Avibactam restored susceptibility to ceftazidime for most isolates producing blaFOX; two isolates, one expressing blaFOX-4 and the other producing blaFOX-5, displayed an MIC of 16 $\mu\text{g/ml}$ for the combination. FOX-4 possessed a k_2/K value of $1,800 \pm 100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ and an off rate (k_{off}) of $0.0013 \pm 0.0003 \text{ s}^{-1}$. Mass spectrometry showed that the FOX-4-avibactam complex did not undergo chemical modification for 24 h. Analysis of the crystal structure of FOX-4 with avibactam at a 1.5-Å resolution revealed a unique characteristic of this AmpC β -lactamase.

Unlike in the *Pseudomonas*-derived cephalosporinase 1 (PDC-1)-avibactam crystal structure, interactions (e.g., hydrogen bonding) between avibactam and position I346 in FOX-4 are not evident. Furthermore, another residue is not observed to be close enough to compensate for the loss of these critical hydrogen-bonding interactions. This observation supports findings from the inhibition analysis of FOX-4; FOX-4 possessed the highest K_d (dissociation constant) value (1,600 nM) for avibactam compared to other AmpCs (7 to 660 nM). Medicinal chemists must consider the properties of extended-spectrum AmpCs, such as the FOX β -lactamases, for the design of future diazabicyclooctanes.

Journal of Natural Medicines, doi: 10.1007/s11418-018-1260-4. (2018) November

Comparison of the effects of pachymic acid, moronic acid and hydrocortisone on the polysome loading of RNAs in lipopolysaccharide-treated THP-1 macrophages.

Tomohito Kakegawa (懸川友人)¹, Lucia SatikoYoshida², Mariko Takada¹, Mari Noguchi¹, Ken Yasukawa³ and Hiromi Takano-Ohmuro²

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

² Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University, 1-1-20 Shinmachi, Nishitokyo 202-8585, Japan

³ School of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1, Narashinodai, Chiba 274-8555, Japan

We have proposed that analysis of ribosome-loaded mRNAs (i.e., the translome) is useful for elucidation of pharmacological effects of phytocompounds in immune cells, regarding the involvement of post-transcriptional regulation mechanisms. In the present study, we compared the effects of pachymic acid from *Poria cocos* fungus and moronic acid from propolis with those of hydrocortisone on the translomes of THP-1 macrophages exposed to bacterial lipopolysaccharide (LPS) to find clues to their biological effects. Polysome-associated RNAs collected from cells treated for 3 h with LPS plus each of the compounds were analyzed by DNA microarray followed by analyses of pathways/gene ontologies (GO). Upregulated RNAs in enriched pathways that were found to contain AUUUA (AU)-rich motifs were checked by real-time PCR, and expression of candidate RNA-binding proteins stabilizing/destabilizing such AU-rich mRNAs was checked by Western blotting. The numbers of upregulated and downregulated genes (fold-changes \pm 2.0 versus vehicle-control) were, respectively, 209 and 125 for moronic acid, 23 and 2 for pachymic acid, and 214 and 59 for hydrocortisone treatment. Overlapping with hydrocortisone treatment for upregulation were 158 genes in moronic acid and 17 in

pachymic acid treatment; of these, 16 overlapped within all treatments (C-X-C motif chemokine ligands, interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats, etc.). Pathway analyses showed GO enrichments such as ‘immune response’, ‘receptor binding’, ‘extracellular space’ etc. The pachymic acid-upregulated mRNAs (highly overlapped with the other 2 treatments) showed the presence of signal peptides and AU-rich motifs, suggesting regulation by AU-rich element (ARE)-binding proteins. The expression of ARE-binding protein HuR/ELAV-1 was increased by the 3 compounds, and AUF1/hnRNP D was decreased by pachymic acid. These results suggested that pachymic acid and moronic acid effects may involve as yet unknown post-transcriptional modulation via ARE-binding proteins resembling that of glucocorticoids.

【学会発表】

野口茉莉, 懸川友人, 高田万莉子, 大室弘美 **シコンの有効成分シコニンによる TPA 誘導ヒトマクロファージ系細胞における遺伝子発現の調節**

高田万莉子, 野口茉莉, 懸川友人, 大室弘美 **遊離ヒストンタンパクは, 自身の mRNAs のリボソームローディングを制御する**

野崎涼人, 懸川友人, 大室弘美 **伊豆縮砂成分 Alpinone 3-Acetate による olfactory receptor 遺伝子の発現調節**

第 137 回日本薬学会 (金沢 2018.3)

額賀路嘉 **カルバペネム分解型セリン β -ラクタマーゼの構造と分解機構**

第 30 回微生物シンポジウム (城西国際大学紀尾井町キャンパス, 2018.8) ミニシンポジウム・次代を担う若手の微生物研究

【教育講座・講演会】

太田篤胤 **機能的表示食品の現状の問題点と展望** 千葉県薬業会千葉県医薬品小売商業組合合同研修会（千葉，2018.2）

太田篤胤 **将来の日本と医療 ～広がる薬剤師の仕事～** 山梨英和高等学校模擬講義（甲府，2018.6）

太田篤胤 **健康寿命を伸ばす生活習慣（運動・栄養・休養）** 健康食品管理士会中国支部研修会（市民公開講座）（広島，2018.6）

太田篤胤 **よりよい食育をめざして 食と生活習慣病** 教員免許状更新講習 城西国際大学東金キャンパス・鴨川キャンパス（千葉，2018.8）

太田篤胤 **血糖値を上げない、美味しいプレバイオティクス「メイオリゴ」** 食品開発展2018 セミナー（東京，2018.10）

太田篤胤 **健康寿命を伸ばす生活習慣（運動・栄養・休養）** 健康食品管理士会北海道支部研修会（市民公開講座）（旭川，2018.11）

酒井健介 **よりよい食育をめざして 食と生活習慣病** 教員免許状更新講習 城西国際大学東金キャンパス・鴨川キャンパス（千葉，2018.8）

【その他】

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
2017 年全国高等学校総合体育大会入賞選手のアンケート調査 ―相対年齢効果や運動・スポーツ歴に注目して― 陸上競技研究紀要 3，231-233（2017）

酒井健介，須永美歌，貴嶋孝太，森丘保典，真鍋知宏，山本宏明，杉田正明
2017 年度 全国高等学校総合体育大会 陸上競技入賞者におけるサプリメント摂取状況

陸上競技研究紀要 13, 234-242 (2017)

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
2017 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 —食生活とコンディショニングの関連性について— 陸上競技研究紀要 13, 243-247 (2017)

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
2017 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—〈第一報〉 陸上競技研究紀要 13, 248-250 (2017)

【学会発表】

太田篤胤 **糖尿病発症予防におけるフラッシュグルコースモニタリングシステム(FGM)の応用可能性の検討** 日本栄養・食糧学会 第 72 回大会 (岡山, 2018.5)

寺島朝子, 酒井健介, 小柳順一, 中村 洋, 長谷川哲也, 亀井 智代, 扶川武志, 富山直樹, 石崎 幸, 光本篤史 **臨床マインドの醸成が学力に及ぼす影響 —「城西国際大学薬学部」の教育プログラム—** 日本薬学教育学会 第 3 回大会 (東京, 2018.9)

加藤健志, 春日井亮太, 酒井健介 **リオデジャネイロオリンピック競泳金メダルを掛けた高地トレーニング (準高地と高地を組み合わせた複合型プログラム)** 日本トレーニング指導学会大会 第 7 回大会 (大阪, 2018.12)

【原著論文】

J Circadian Rhythms. 2018;16:5. doi: 10.5334/jcr.156.

Time of Administration of Acute or Chronic Doses of Imipramine Affects its Anti- depressant Action in Rats.

Kawai H, Kodaira N, Tanaka C, Ishibashi T (石橋拓也), Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A (光本篤史).

Abstract

The pathogenesis and therapeutics of depression are linked to the operation of the circadian system. Here, we studied the chronopharmacological action of a tricyclic antidepressant, imipramine. Male adult Wistar-Hannover rats were administered imipramine acutely or chronically in the morning or in the evening. The antidepressant action of imipramine was analyzed using the forced swim test (FST). A single dose of imipramine (30 mg/kg) in the morning, but not in the evening, reduced immobility and increased climbing in the FST. The plasma concentrations of imipramine and its metabolite, desipramine, were slightly higher in the morning than in the evening, which might explain the dosing time-dependent action of imipramine. Next, we analyzed the effect of chronic imipramine treatment. Rats received imipramine in the morning or in the evening for 2 weeks. The morning treatment resulted in larger effects in the FST than the evening treatment, and was effective at a dose that was ineffective when administered acutely. The levels of brain α -adrenergic receptors tended to decrease after chronic imipramine treatment. Imipramine might interact with noradrenergic neurons, and this interaction might chronically alter receptor expression. This alteration seemed greater in the morning than in the evening, which might explain the dosing time-dependent action of imipramine.

Biomed Res. 2018;39(1):47-55.

Short and long photoperiods differentially exacerbate corticosterone-induced physical and psychological symptoms in mice.

Kawai H, Inabe J, Ishibashi T (石橋拓也), Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A (光本篤史).

Abstract

Circadian disruption affects the pathogenesis and development of various diseases. Depression is one of the most common diseases that relate to circadian rhythm. In this study, we analyzed the effects of daily light/dark (LD) conditions on depression and other symptoms, and also analyzed the mixed effects of LD conditions and corticosterone treatment. Male adult C57BL/6 mice were treated with corticosterone in a normal LD cycle of 12 hours light and 12 hours dark (LD12 : 12), short day conditions of 6 hours light and 18 hours dark (LD6 : 18), or long day conditions of 21 hours light and 3 hours dark (LD21 : 3). The activity rhythms of mice in aberrant LD conditions were entrained within 2 weeks. After 6 weeks of exposure, several behavioral tests were conducted. Corticosterone induced body weight gain and depression-like symptoms. The short or long LD conditions had little effect on vehicle-treated mice behavior. However, the aberrant LD conditions exacerbated the corticosterone-induced symptoms. Mice treated with corticosterone in LD6 : 18 showed exacerbated depression-like symptoms in a novelty suppressed feeding test. On the other hand, LD21 : 3 did not show any effects on mood, but enhanced corticosterone-induced body weight gain. These results indicated that aberrant LD conditions could act as an exacerbating factor for corticosterone-induced symptoms, and that short and long photoperiods induce different psychological and physiological changes. This corticosterone + aberrant LD model could be a useful animal model for investigating the effect of LD conditions on depression, obesity, and other symptoms in stressful circumstances.

Biol Pharm Bull. 2018;41(2):213-219.

Chronopharmacological Analysis of Antidepressant Activity of a Dual-Action Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI), Milnacipran, in Rats.

Kawai H, Machida M, Ishibashi T (石橋拓也), Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A (光本篤史).

Abstract

Biological rhythms are thought to be related to the pathogenesis and therapy of various diseases including depression. Here we investigated the influence of circadian rhythms on the antidepressant activity of the dual-action serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) milnacipran. Rats administered milnacipran in the morning (8:00 a.m.; zeitgeber time [ZT]1) or in the evening (8:00 p.m.; ZT13) were analyzed in a forced swim test (FST). At ZT1, the rats' immobility was reduced and the swimming was increased, whereas at ZT13, their climbing was increased. These results suggest that the serotonergic and noradrenergic systems are preferentially affected at ZT1 and ZT13, respectively by milnacipran. We analyzed the plasma and brain levels of milnacipran after administration, and there were no differences between ZT1 and ZT13. The circadian rhythm of monoamine neurotransmitters was analyzed in several brain regions. The serotonin turnover showed rhythms with a peak during ZT18-ZT22 in hippocampus. The noradrenaline turnover showed rhythms with a peak during ZT22-ZT2. There was a difference of approx. 4 h between the serotonergic and noradrenergic systems. This time difference might be one of the factors that affect the action of milnacipran and contribute to the dosing time-dependent behavioral pattern in the FST.

J Pharmacol Exp Ther. 2018; 366(1):194-204.

Reduction in Secretion of Very Low Density Lipoprotein-Triacylglycerol by a Matrix Metalloproteinase Inhibitor in a Rat Model of Diet-Induced Hypertriglyceridemia.

Kawashima Y, Eguchi Y, Yamazaki T (山崎 研), Karahashi M, Kawai H, Kudo N.

Abstract

Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPi)s reduced serum triacylglycerol (TAG) levels in streptozotocin-induced diabetic rats and Zucker *fa/fa* rats in our previous study. However, the mechanisms underlying TAG reduction by MMPi)s remain unclear. The present study aimed to elucidate the mechanism by which F81-1144b, an MMPi, lowers serum TAG levels in an animal model of high-sucrose diet (HSD)-induced hypertriglyceridemia. F81-1144b was repeatedly administered to rats fed HSD, and its effects were evaluated on TAG levels in serum and the liver, very low density lipoprotein (VLDL) secretion, de novo fatty acid (FA) synthesis in the liver, and the expression of genes regulating the metabolism of FA, TAG, and VLDL in the liver and serum. F81-1144b lowered TAG levels in serum and the liver, VLDL-TAG secretion, de novo FA synthesis in the liver, and serum levels of insulin and glucose. F81-1144b suppressed the expression of genes related to the de novo synthesis of FA and TAG, key proteins (lipin 1 and apolipoprotein CIII) responsible for VLDL metabolism, and sterol regulatory element-binding protein-1c and carbohydrate response element-binding protein. F81-1144b little affected the expression of genes related directly to the degradation of TAG or FA, but it upregulated that of gene for uncoupling protein 2 in the liver. These results suggest that MMPi)s are a novel type of therapeutic agent for the treatment of hypertriglyceridemia, because the metabolic effects of F81-1144b expected from changes in the expression of genes regulating lipid metabolism would alter metabolism differently from those induced by fibrates, niacin, or *n*-3 FAs.

【学会発表】

Hiroshi Kawai, Jin Inabe, Takuya Ishibashi (石橋拓也), Atsushi Mitsumoto (光本篤史)

WCP2018 – 18th world congress of basic and clinical pharmacology (2018/7/1-6, Kyoto)

Toxic effect of aberrant light/dark cycle on depression and other symptoms induced by chronic corticosterone treatment in mice

第 91 回日本薬理学会年会・第 18 回国際薬理学・臨床薬理学会議 2018 年 7 月 京都

寺島朝子, 酒井健介, 小柳順一, 中村 洋, 長谷川哲也, 亀井智代, 扶川武志, 富山直樹, 石崎幸, 光本篤史

城西国際大学薬学部の教育プログラム— 臨床マインドの醸成が学力に及ぼす影響 —

第 3 回 日本薬学教育学会 2018 年 9 月 昭和大学・旗の台・東京

鈴木諭嗣, 山本翔平, 石橋拓也, 山崎 研, 光本篤史

Zucker ラットの肝脂質代謝に対するサジー摂食の効果

第 62 回日本薬学会関東支部会 2018 年 9 月 帝京平成大学 中野・東京

谷陽一郎, 土橋瑤子, 石橋拓也, 山崎 研, 光本篤史

サジー摂食による Zucker ラットの脂肪組織中脂質組成の変化

第 62 回日本薬学会関東支部会 2018 年 9 月 帝京平成大学 中野・東京

【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

【著書，訳書】

森 健二：第 4 章「粒子と粉体」 図解薬剤学改訂 6 版，p93～144，南山堂，東京
(2018 年 9 月)

【学会発表】

大原厚祐，堀 聖一，松本かおり，寺島朝子，森 健二，長谷川哲也，秋元雅之
フロースルーセル法を用いた坐剤製剤の薬物放出試験：温度の影響 日本薬学会第
138 年会（金沢 2018.3）

須山維子，岩崎いぶき，新垣知輝，二村典行 大腸菌由来無細胞蛋白質合成系によ
る ArfA 及び ArfB 発現に低分子化合物が及ぼす影響 日本薬学会第 138 年会（金沢
2018.3）

山中 力，野手美織，新垣知輝，二村典行 ルバーブ(食用ダイオウ)の抗菌物質探
索における無細胞蛋白質合成系の有用性の検討 日本薬学会第 138 年会（金沢
2018.3）

島田浩希，高橋知弥，新垣知輝，二村典行 大腸菌由来無細胞蛋白質合成系にアミ
ン類が及ぼす影響の検討 日本薬学会第 138 年会（金沢 2018.3）

Kenji Mori (森 健二) International pharmacy education program in United
States for the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International
University The 7th Conference of Asia Pacific Pharmacy Education Network
(Kawagoe Oct 2018)

新垣 知輝，山中 力，二村 典行 無細胞タンパク質合成系を用いたルバーブ(食用
ダイオウ)由来抗菌物質の探索 第 13 回無細胞生命研究会（松山 2018.11）

【著書・訳書・総説】

北村昭夫, 平田隆弘

薬学領域の病原微生物学・感染症学・化学療法学（第4版）廣川書店（分担執筆）

平成30年3月

【学会発表】

○根津朋実, 稲垣孝規, 北村昭夫, 平田隆弘

Biofilm 形成に関わる *dgcT(ycdT)* 導入株大腸菌の Polymyxin B 感受性増大

第30回 微生物シンポジウム （東京 紀尾井町） 平成30年8月27日

○川鍋亮介, 遠藤佳和, 北村昭夫, 平田隆弘

複数回膜貫通領域を持つ c-di-GMP 合成酵素 DgcE(YegE) の GFP 融合体を用いた菌体膜上の局在観察—増殖環境が与える影響の検討—

第30回 微生物シンポジウム （東京 紀尾井町） 平成30年8月27日

【出版物（シンポジウム開催）】

平田隆弘

日本薬学会生物系薬学部会主催 第30回微生物シンポジウム 世話人

講演要旨集：第30回微生物シンポジウム 温故知新：若い世代の未来に向けてこれまでの歴史を探る

30th SYMPOSIUM ON MICROBIAL SCIENCES Visiting History, Learn New Field of Microbiology

ISSN 0919-2077 発行日 平成30年8月27日

平成30年8月27日～8月28日 城西国際大学 東京紀尾井町キャンパス

【著書・訳書・総説】

児玉庸夫（分担執筆著書）

第3部第1章第1節地域における薬局の機能と役割，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．

2018-19 年版 薬事法規・制度解説，薬事衛生研究会（編），薬事日報社，東京，pp.508-516，pp.544-545，pp.546-548，pp.549-552，pp.553-554，pp.555-557．（2018 年 4 月）

【博士学位記録】

血液がん治療薬の安全性プロファイル評価と添付文書への非臨床安全性情報の反映に関するレギュラトリーサイエンス研究

大学院薬学研究科医療薬学専攻 医薬品評価科学講座 窪田 幸恵

要約

本研究は医薬品に関する RS 研究であり、非臨床試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性の検討を目的として、日本で承認された血液がん治療薬を対象として非臨床試験成績および臨床試験成績とを量的および質的な面から関連づけた安全性プロファイルの評価した。その結果、量的安全性プロファイルは投与量レベルおよび曝露量レベルの組み合わせを基に 5 種類に分類することが可能で、さらに毒性試験での所見に一致（類似）した ADR（もしくは AE）の発現件数の割合（一致率）として示される質的安全性プロファイルとの間に相関が認められた。

非臨床試験成績のヒト安全性予測への外挿のため、規制当局に対して医療用医薬品開発における非臨床試験成績利用に関する基準およびガイドライン・ガイダンス等の整備、ICH における一部の CTD 改定、市販後（製造販売後）安全対策における RMP 作成の際の非臨床試験成績利用に関するガイドライン・ガイダンス等の整備、および添付文書への非臨床安全性情報の記載の充実等を提言する。また、これに伴い開発会社に対しては、非臨床試験成績を踏まえた治験実施計画書の作成、さらに承認後は医療従事者に対して非臨床試験成績および臨床試験成績を関連づけた安全性プロファイルに関する情報提供を充実するよう期待する。

第1章 序論

レギュラトリーサイエンス（RS）は、1987 年に、「科学技術の進歩を真に人と社会に役立つ最も望ましい姿に調整（レギュレート）するための、予測・評価・判断の科学」としてその概念が提唱された¹。厚生労働省および独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、医薬品及び医療機器に関する RS を積極的に推進し日本の規制当局の考え方を広く公表・発信していくことは、医薬品、医療機器等の審査、

安全対策，及び健康被害救済の遂行に寄与し，薬事行政に対する国民の信頼を高めるだけでなく，国際調和を推進し世界から期待される役割を果たしていくことにも繋がるとして²，各種の基準およびガイドライン・ガイダンス等の作成に向けた RS 研究を推進している。

薬機法において，「承認を受けようとする者は，厚生労働省令で定めるところにより，申請書に臨床試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない」とされている。承認申請資料を作成する際に実施する試験の方法やその結果をまとめる際の報告書の構成等については種々のガイドラインが作成され，公表されている。特に，医薬品規制の国際調和を目的とする医薬品規制調和国際会議（ICH）においては，品質，安全性，有効性および複合領域の 4 つの領域について議論され，ICH ガイドラインとして公表されている。

開発会社は公表されたガイドライン等を参考に承認申請資料を作成するが，ガイドラインに記載されていない領域や参考とすべきガイドラインが整備されていない等の問題が存在する。例えば，現行ガイドラインにおいては，毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿性の評価等に関する考え方を示したものは作成されておらず，毒性試験成績の利用法は開発会社の経験に依存しており，RS 推進によるガイドライン整備等の改善が期待される。また，医薬品の製造販売承認取得のため承認申請資料に記載すべき内容は ICH-M4³ に国際共通化資料（CTD）として規定され，非臨床試験成績および臨床試験成績を関連づけた安全性プロファイル記載に関する項目は存在するが，記載の範囲や内容等は明確に規定されておらず，現状ではこれらを開発会社の考えに依存しているため，非臨床試験成績のヒト安全性予測への利用促進を図るための新たな項が必要であると考えられる。

PMDA は新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項⁴を公表しており，医薬品の非臨床試験成績の取扱いについては，「申請資料で示された非臨床試験の試験成績において懸念すべき点がないか」に留意するよう規定している。また，PMDA が作成する審査報告書⁵には，「懸念すべき点」の対象として，臨床用量が無毒性量を超える，もしくは臨床用量での曝露レベルが無毒性量での曝露レベルを超える申請品目に対して，審査員から「安全域が狭い」もしくは「安全域が得られていない」等のヒトへの安全性の懸念に関する指摘が行われたことが記載されている。

医療用医薬品の添付文書の記載要領については，平成 9 年 4 月の「医療用医薬品

添付文書の記載要領について」⁶，「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について」⁷，および「医療用医薬品添付文書の記載要領について」⁸によって示されてきた。その後，医療の進歩や高齢化，IT 技術の進歩等，医療を取り巻く状況が大きく変化したことや，薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについての提言などを踏まえ，平成 29 年に医療用医薬品添付文書の記載要領について見直しが行われ，「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」⁹（新記載要領局長通知），および「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」¹⁰（新記載要領課長通知）が発出された。新記載要領課長通知において，「非臨床試験に基づく情報については，臨床曝露量と比較した安全域を考慮して記載すること」とされ，安全域は添付文書情報を構成するものとして位置づけられたことから，医療従事者および開発会社にとって，医薬品の安全性評価にあたり毒性試験での曝露量と臨床曝露量とを比較した安全域に関する記載（量的安全性プロファイル）および量的安全性プロファイルのヒト安全性予測への外挿可能性に関する記載（質的安全性プロファイル）は重要な事項となった。

第 2 章 血液がん治療薬の量的安全性プロファイルの評価

目的

承認申請を目的とした医薬品開発において，医薬品の安全性は毒性試験により担保され，無毒性量（No Observed Adverse Effect Level, NOAEL）およびトキシコキネティクス（Toxicokinetics , TK）はヒトにおける安全性評価において有用な情報である。毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性を検討するため，血液がんの効能・効果を持つ抗悪性腫瘍薬における臨床用量と NOAEL との関係，およびヒトと動物における曝露量レベルの関係を調査し，非臨床試験成績と臨床試験成績とを関連づけた量的安全性プロファイルを評価した¹¹。

方法

2009 年から 2013 年承認の新有効成分含有医薬品（NME）423 成分のうち，血液がんの効能又は効果をもつ 18 成分を調査対象とした。各成分について，非臨床試験成績として反復投与毒性試験で最も感受性の高かった動物の NOAEL，NOAEL における曝露量，臨床試験成績として承認された最高投与量および承認用量の最高投与量

における曝露量を抽出した。

臨床試験成績の取扱いについては、日本人被験者対象の定常状態における試験成績を優先し、非臨床試験成績の取扱いについては最も感受性の高い動物の反復投与における最終投与時の試験成績を優先した。

投与量レベルの安全係数 (Safety Index by dose, SI-D), および曝露量レベル (Cmax および AUC) の安全係数 (Safety Index by Cmax, SI-C および Safety Index by AUC, SI-A) は以下の式により算出した。

$$\text{SI-D} = \text{NOAEL (mg/kg/day)} / \text{maximum approved dose (mg/kg/day)}$$

$$\text{SI-C} = \text{Cmax at NOAEL (}\mu\text{g/mL)} / \text{Cmax at maximum approved dose (}\mu\text{g/mL)}$$

$$\text{SI-A} = \text{AUC at NOAEL (}\mu\text{g} \cdot \text{h/mL)} / \text{AUC at maximum approved dose (}\mu\text{g} \cdot \text{h/mL)}$$

量的安全性プロファイルは、投与量レベルおよび曝露量レベルの安全係数を組み合わせ、順序変数として I から V の 5 種類に分類した (Fig. 1)。

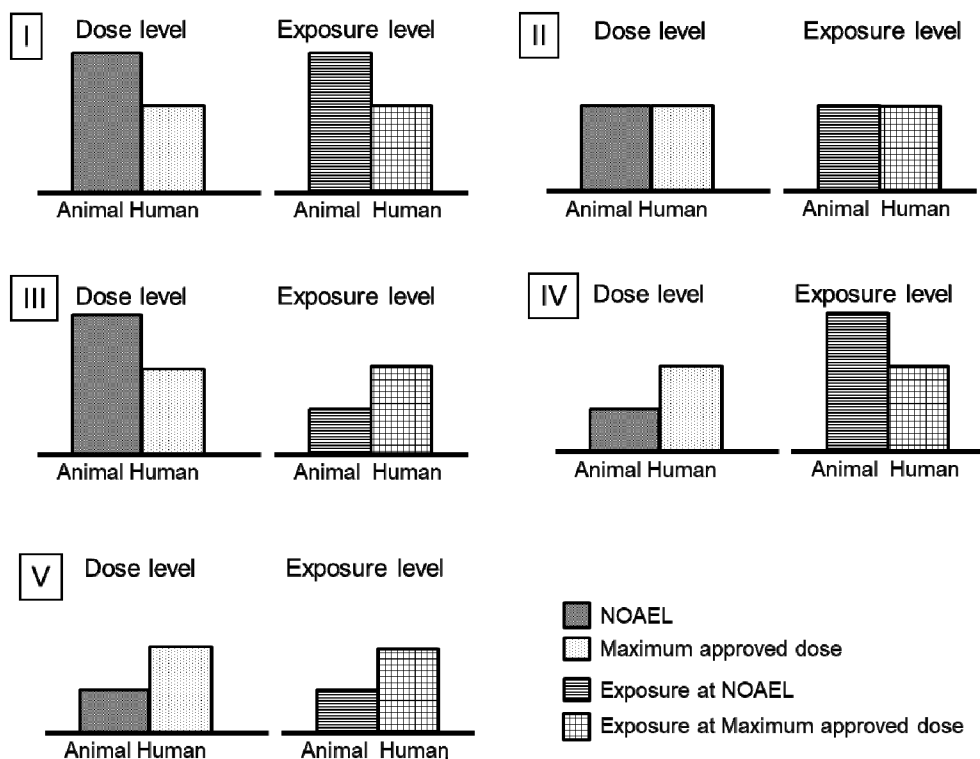


Fig. 1 Quantitative Safety Profile

I	Profile I : SI-D >1.0 and SI-C or SI-A >1.0 (最も望ましい量的安全性プロファイル)
II	Profile II : SI-D \approx 1.0 and SI-C or SI-A \approx 1.0 (望ましい量的安全性プロファイル)
III	Profile III : SI-D >1.0 and SI-C or SI-A <1.0 (やや注意を要する量的安全性プロファイル)
IV	Profile IV : SI-D <1.0 and SI-C or SI-A >1.0 (注意を要する量的安全性プロファイル)
V	Profile V : SI-D <1.0 and SI-C or SI-A <1.0 (最も注意を要する量的安全性プロファイル)

結果・考察

対象とした 18 成分のうち、安全係数の算出に必要な試験成績が得られなかった 1 成分を除外し、残りの 17 成分を解析対象とした。

SI-D が得られた 17 成分の中央値 (range) は 1.1 (0.1-40.0) であり、そのうち 8 成分が 1.0 未満であった。SI-C が得られた 8 成分の中央値 (range) は 0.47 (0.015-6.3) であり、そのうち 6 成分が 1.0 未満であった。また、SI-A が得られた 9 成分の中央値 (range) は 0.11 (0.004-62.9) であり、そのうち 6 成分が 1.0 未満であった。さらに、SI-D が算出できた成分のうちの 47%, SI-C が算出できた成分のうちの 75%, および SI-A が算出できた成分のうちの 67%において、安全係数が 1.0 未満であることが明らかとなった。

SI-D と SI-C との間、および SI-D と SI-A との間に正の相関が認められ (SI-D versus SI-C: Spearman's $r = 0.9524$, $p < 0.01$; SI-D versus SI-A: Spearman's $r = 0.7699$, $p < 0.05$), 投与量レベルの安全係数から曝露量レベルの安全係数は、予測可能である (逆も同様) ことが示唆された。

量的安全性プロファイルの分類は 11 成分について可能となり、そのうち 3 成分はプロファイル I, 2 成分はプロファイル III, および 6 成分はプロファイル V に分類された。量的安全性プロファイル III, IV, および V に分類される薬剤は、動物とヒトでは体内動態もしくは反応性が異なる等の理由から毒性試験成績ではヒトでの安全性を十分に担保できないことを意味し、臨床開発を行う際には特別な配慮が必要になる。

結論

臨床用量と毒性試験の NOAEL との比較、および臨床用量における曝露量と毒性試験の NOAEL における曝露量を比較することは、毒性試験成績を利用してヒトに

における安全性予測を行うための主要な方法の一つである。毒性試験成績／臨床試験成績比である安全係数が 1.0 未満の場合は、NOAEL における投与量もしくは曝露量が、臨床用量もしくは臨床用量での曝露量を下回ることを意味するため、毒性試験成績はヒトでの安全域を担保できないことを示している。このため、安全係数を指標とした量的安全性プロファイルの評価は、毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性を検討する上で有効な手段であると考えられる。承認審査においても安全係数を指標とした量的安全性プロファイルの評価が行われていることから、CTD Module 2 に「ヒトでの安全性予測における非臨床試験成績の外挿可能性」の新たな項目の設定を提言する。

第3章 血液がん治療薬の質的安全性プロファイルの評価

目的

第 2 章の研究をさらに発展させる目的で、血液がん治療薬の非臨床試験成績と臨床試験成績とを関連づけた量的安全性プロファイルの評価した。次に毒性試験成績（毒性所見もしくは非毒性所見）のヒト安全性予測への外挿性に関して、量的安全性プロファイルの利用可能性を検討する目的で、毒性所見（毒性所見が得られない場合には非毒性所見）に一致（類似）した薬物有害反応（ADR）（もしくは有害事象（AE））発現件数の割合として示される一致率を質的安全性プロファイルとして定義し、量的安全性プロファイルとの関連性を検討した¹²。

方法

2009 年から 2016 年承認の NME539 成分のうち、血液がんの効能又は効果をもつ 28 成分を調査対象とした。各成分について非臨床試験成績として反復投与毒性試験で最も感受性の高かった動物の NOAEL、NOAEL における曝露量、最小毒性量（Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL）、LOAEL における毒性所見、LOAEL が得られていない場合には NOAEL における所見、および臨床試験成績として承認された最高投与量、承認された最高投与量における曝露量、および ADR（もしくは AE）を抽出した。

臨床試験成績については、日本人被験者対象の試験成績を優先した。

SI-D、SI-C、SI-A、および量的安全性プロファイルは、第 2 章に示した方法で分

類した。

非臨床試験成績については、NOAEL を超える用量での毒性試験が実施されている場合は LOAEL での毒性所見を抽出し、NOAEL を超える用量での毒性試験が実施されていない場合は、NOAEL での所見（毒性所見に該当しない）を抽出した。

臨床試験成績における ADR については、LOAEL での試験成績がある成分では、有害事象共通用語規準^{13,14,15}（CTCAE）グレード 3 以上の ADR のうち、非臨床試験における LOAEL で発現した毒性所見に一致（類似）する ADR を抽出した。NOAEL を超える用量での毒性試験が実施されておらず LOAEL での試験成績がない成分については、CTCAE グレード 1 以下の ADR のうち、NOAEL で発現した所見に一致（類似）する ADR を抽出した。なお、ADR の代わりに AE が記載されている場合は AE を抽出した。

臨床試験成績における ADR（もしくは AE）と非臨床試験における毒性所見もしくは所見を基に、ヒトと動物において一致（類似）するものが認められた場合、あるいは特定の臓器で同様の変化が観察された場合に「一致（類似）」に分類し、一致率は以下の式により算出した。

1) LOAEL での試験成績がある成分

一致率（%）＝（毒性所見に一致した CTCAE グレード 3 以上の ADR（もしくは AE）発現件数/グレード 3 以上の ADR（もしくは AE）総発現件数）×100

2) NOAEL を超える用量での毒性試験が実施されていないため、LOAEL での試験成績がない成分

一致率（%）＝（非毒性所見に一致した CTCAE グレード 1 以下の ADR（もしくは AE）発現件数/グレード 1 以下の ADR（もしくは AE）総発現件数）×100

なお、ADR の代わりに AE が記載されている場合は AE を抽出した。

結果・考察

対象とした 28 成分のうち、安全係数の算出に必要な試験成績が得られなかった 1 成分を除外し、残りの 27 成分を解析対象とした。

26 成分（グレード 1 以下の ADR のみを抽出できなかった 1 成分を除く）の一致率の中央値は 18.5%（range: 0–84.8%）で分布が大きかった。医薬品の種類別では、低分子薬および抗体医薬の一致率の中央値はそれぞれ 18.5%および 14.3%であり、有

意差は認められなかった ($p = 0.839$)。毒性試験において最も感受性の高かった動物種をげっ歯類もしくは非げっ歯類に分類して一致率を算出したところ、それぞれの中央値は 24.3%および 16.7%で有意差は認められなかった ($p = 0.935$)。また投与経路別に経口もしくは注射に分類した一致率の中央値は、それぞれ 6.8%および 21.8%で有意差は認められなかった ($p = 0.169$)。

量的安全性プロファイル別の一致率の中央値は、プロファイル I, III, および V においてそれぞれ 3.8%, 6.8%, および 26.7%であった。質的安全性プロファイルとして定義した一致率と量的安全性プロファイルとの関係を示す (Fig. 2)。一致率と量的安全性プロファイル (I ~ V) との間において、正の相関が認められた (Spearman's $r = 0.448$, $p = 0.047$)。

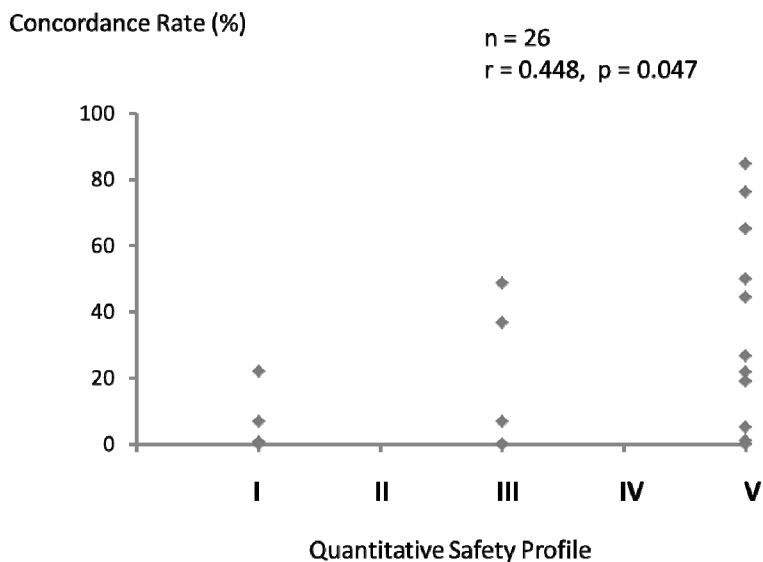


Fig. 2 Correlation between concordance rate and quantitative safety profile

26 成分の一致率は 0~84.8%と差が大きいため、非臨床試験成績からの ADR (もしくは AE) の予測可能性を包括的に評価することは困難と考えられる。しかし、一致率と量的安全性プロファイルとの間に正の相関が認められ、量的安全性プロファイル III および V に分類される成分は量的安全性プロファイル I に分類される成分に比較して高い一致率を示すことが示唆されたことから、臨床用量および／もしくは

臨床用量での曝露量が無毒性量および／もしくは無毒性量での曝露量を超える量的安全性プロファイルを持つ成分では、毒性試験での所見から ADR（もしくは AE）への予測可能性が高いと考えられる。従って、これらの成分については、LOAEL における毒性所見と一致（類似）する ADR（もしくは AE）の発現を予測することにより、適切な安全性評価項目等を設定した臨床試験を行うことができると考える。

結論

本研究で用いた手法は、医薬品の非臨床試験成績と臨床試験成績を関連づけた安全性評価に繋がり、リスク・ベネフィットを評価する上で有用であると考えられる。審査員のための留意事項には、「非臨床試験において懸念すべき点がないか」が挙げられ、ICH-E2E¹⁶で規定する医薬品安全性計画（RMP）において非臨床上の安全性に関する所見の参照情報を示す必要があることから、CTD Module 2に「ヒトでの安全性予測における非臨床試験成績の外挿可能性」の新たな項目の設定を提言する。

第4章 医療用医薬品の添付文書作成における本研究の利用

PMDA において、第 1 章で述べた審査員のための留意事項に基づき医薬品の承認審査が実施され、毒性試験成績と臨床試験における投与量や曝露量を関連づけた安全域に注目した指摘が行われている。これらの事例は、毒性試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性は承認審査上の主な留意事項であることを示す。

新記載要領局長通知において、ヒトへの外挿性は明らかでないが、動物で認められた毒性所見であって、特に重要な情報を簡潔に記載することとされ、新記載要領課長通知において安全域は添付文書情報を構成する項目として位置づけられたが、上述の審査員のための留意事項が反映されたものと考えられる。

本研究においては、新記載要領課長通知で示された安全域の指標として投与量レベルの安全係数と曝露レベルの安全係数について、最も感受性の高かった動物の無毒性量と臨床用量、およびそれに対応する曝露量を用い量的安全性プロファイルの評価を行ったが、この手法は、新記載要領課長通知における「15.2 非臨床試験に基づく情報」で要求される「臨床曝露量と比較した安全域」を記載する際の参考になると考える。

第5章 総括

本研究は医薬品に関する RS 研究であり、非臨床試験成績のヒト安全性予測への外挿可能性の検討を目的として、日本で承認された血液がん治療薬を対象として非臨床試験成績および臨床試験成績とを量的および質的な面から関連づけた安全性プロファイルの評価した。その結果、量的安全性プロファイルは投与量レベルおよび曝露量レベルの組み合わせを基に 5 種類に分類することが可能で、さらに毒性試験での所見に一致（類似）した ADR（もしくは AE）の発現件数の割合（一致率）として示される質的安全性プロファイルとの間に相関が認められた。

非臨床試験成績のヒト安全性予測への外挿のため、規制当局に対して医療用医薬品開発における非臨床試験成績利用に関する基準およびガイドライン・ガイダンス等の整備、ICH における一部の CTD 改定、市販後（製造販売後）安全対策における RMP 作成の際の非臨床試験成績利用に関するガイドライン・ガイダンス等の整備、および添付文書への非臨床安全性情報の記載の充実等を提言する。また、これに伴い開発会社に対しては、非臨床試験成績を踏まえた治験実施計画書の作成、さらに承認後は医療従事者に対して非臨床試験成績および臨床試験成績を関連づけた安全性プロファイルに関する情報提供を充実するよう期待する。

引用文献

- 1 内山 充. Regulatory Science, 全厚生職員労働組合国立衛生試験場支部ニュース 1987 ; No272: 1.
- 2 Tominaga T, Asahina Y, Uyama Y, Kondo T. Regulatory Science as a Bridge Between Science and Society, Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011; 90:29–31.
- 3 ICH. Organization of the common technical documents for the registration of pharmaceuticals for human use M4.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R4_Organisation/M4_R4_Granularity_Document.pdf. Published June, 2016.
- 4 PMDA. 承認審査実務に関わる審査員のための留意事項
<https://www.pmda.go.jp/files/000157674.pdf>.
- 5 PMDA. <http://www.pmda.go.jp/> Accessed September 2, 2017.
- 6 厚生省. 医療用医薬品添付文書の記載要領について 薬発第 606 号 平成 9 年 4

月 25 日.

- 7 厚生省. 医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について 薬発第 607 号 平成 9 年 4 月 25 日.
- 8 厚生省. 医療用医薬品添付文書の記載要領について 薬安発 59 号 平成 9 年 4 月 25 日.
- 9 厚生労働省. 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について 薬生発 0608 第 1 号 平成 29 年 6 月 8 日
- 10 厚生労働省. 医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について 薬生安発 0608 第 1 号 平成 29 年 6 月 8 日.
- 11 Kubota S, Saito K, Ono S, Kodama Y. Evaluation of safety profiles of blood cancer drugs approved in Japan. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2016; 50: 228-235.
- 12 Kubota S, Saito K, Ono S, Kodama Y. Safety profile based on concordance of nonclinical toxicity and clinical adverse drug reactions for blood cancer drugs approved in Japan. Drugs in R&D. 2017; 17:133-143.
- 13 National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria. Version 2.0.
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf. 1999. Accessed 19 May 2016.
- 14 Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0.
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. 2006. Accessed 19 May 2016.
- 15 Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0.
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. 2009. Accessed 19 May 2016.
- 16 ICH. Pharmacovigilance planning E2E.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf. Published November 2004.

【特別講演・教育講座など】

関根利一 「暮らしの中の植物」見て、さわって、匂いをかいで学ぶ植物学

山武市立蓮沼中学校体験講座（東金市，2016.11.8）

関根利一 「植物の魅力」くすりの世界

2016 年度秋学期 JIU コミュニティカレッジ（東金市，2016.11.1）

関根利一 「植物の魅力」東南アジア熱帯植物の世界

2016 年度秋学期 JIU コミュニティカレッジ（東金市，2016.11.15）

関根利一 「植物の魅力」香りの世界

2016 年度秋学期 JIU コミュニティカレッジ（東金市，2016.11.22）

関根利一 香りの世界「薬用植物の魅力」

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，2017.2.15）

【その他】

関根利一，三輪野梨恵，田崎涼子，山岸由佳，吉田真弥，武田祐衣，秋元雅之

城西国際大学 薬草園写真集(第3巻):薬用植物 51 選および世界の薬用植物の産地

城西国際大学出版会（2015 年 4 月発行）

関根利一，松永奈緒，三輪野梨恵，関川美沙，根本 瞳，秋元雅之

城西国際大学 薬草園写真集(第4巻):薬用植物 50 選および染料・香料植物区を中心とした植物

城西国際大学出版会（2016 年 9 月発行）

【原著論文】

YAKUGAKU ZASSHI, 138,1103-1110 (2018)

Study of Child-resistant Packaging Technologies to Prevent Children from Accidental Ingestion of Drugs in Japan

Masaru Mizoguchi^{1,2}, Go Miura (三浦剛)¹, and Fumiyoshi Ojima³

¹ Laboratory of Pharmacotherapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University.

² Laboratory of Clinical Pharmaceutics, Yokohama University of Pharmacy.

³ Clinical Pharmaceutical Practice Center, Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

When handling high risk medications, such as anticancer agents, at home, it is necessary to take measures to prevent children from accidentally ingesting these drugs. In this study, we investigated pediatric characteristics such as literacy ability and finger function in Japanese subjects and examined the usefulness of child-resistant (CR) packaging technologies used in the U.S. when given to children in Japan. The survey covered 104 Japanese children aged 37-84 months. The results of the survey revealed that of the five types of CR packaging technologies, that which leveraged the differences in hand size and muscle mass between children and adults was effective against children aged 3-6 years. However, the CR packaging styles that rely on literacy, the ability to use tools, and the ability to perform complex operations are only applicable to children of a certain age. This suggests that the differences in the language, culture, and preschool education between Japan and the U.S. have a significant influence on pediatric characteristics. Based on the results of this study, it is possible to adopt CR packaging for Japanese children, which is expected to decrease the number of cases of accidental drug ingestion by children in Japan.

Journal of Tohoku Medical and Pharmaceutical University, 64, 77-81 (2017)

Investigation of an efficient method for collecting precise volume of injection liquid; - Comparison of methods to remove air before (Before withdrawing method) and after (After withdrawing method) collecting liquid with the syringe barrel -

Fumiyoshi OJIMA ¹, Yuto KOIKE ², Kazushi DAIJOGON ², Sadahiro KAMIYA ²,
Go MIURA (三浦 剛) ², Terue IBA ³, Satoshi TAKAHASHI ⁴

¹ Clinical Pharmaceutical Practice Center, Faculty of Pharmaceutical Science, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

² Laboratory of Pharmacotherapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University

³ Department of Pharmacy, Sanmu Medical Center

⁴ Department of Pharmacy, Yotsukaidou Tokusyukai Hospital

In order to make drug preparation procedures more efficient, pharmacists need to carefully consider each step of the process. For example, when using a syringe to collect a precise volume of liquid from an injection bag, the air previously in the syringe needs to be removed. Therefore, we compared methods to remove the air from a syringe before and after withdrawing liquid from an injection bag. The volume of injection liquid in the syringe and the time required to perform both methods were compared using results obtained from fourth-year students (with only university training to mix injection preparations), fifth-year students (with 11 weeks of pharmacy practice training in a hospital), and hospital pharmacists. Two types of syringes (5 and 10 mL) were used in this study. The volumes of liquid collected were 2 mL (5-mL syringe) and 5 mL (10-mL syringe).

No significant differences were observed in operation times or syringe liquid volumes between the both methods performed by fourth-year students. Operation times were significantly shorter with the removal of air from the syringe before withdrawing the

injection liquid than with that after withdrawing the injection liquid when performed by fifth-year students and hospital pharmacists; however, no significant differences were observed in syringe liquid volumes.

These results demonstrate that the method involving the removal of air from the syringe before withdrawing the liquid is useful for reducing operation times for the collection of a precise volume of liquid from an injection bag with a syringe when fifth-year students or pharmacists perform the mixing procedures for injections.

【その他】

誌上シンポジウム

Yuko Sekine, and Go Miura (三浦剛)

The Efforts by Pharmacists to Implement Home Medical Care for Heart Failure-A Comprehensive Integrated Community Care

YAKUGAKU ZASSHI, 138,781-781 (2018)

【学会発表】

三浦幹剛，関隼人，三浦 剛，佐々木英久，飯塚雄次

当院におけるバンコマイシン適正使用に向けた取り組みとその評価

日本病院薬剤師会関東ブロック第48回学術大会（栃木，2018.8）

玉井祐馬，江月 優，瀧田優樹，中村由香，行宗千裕，泉 京江，武田未佳，大橋綾子，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28回 日本医療薬学会年会（兵庫，2018.11）

瀧田優樹，玉井祐馬，江月 優，中村由香，行宗千裕，泉 京江，武田未佳，大橋綾子，三浦 剛，佐々木英久

DPP-4 阻害薬投与糖尿病患者に対する同種薬への処方変更の意義

第28回 日本医療薬学会年会（兵庫，2018.11）

江月 優，玉井祐馬，瀧田優樹，中村由香，行宗千裕，泉 京江，武田未佳，三浦 剛，佐々木英久

SGLT2 阻害薬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28回 日本医療薬学会年会（兵庫，2018.11）

【学会発表】

前田篤成，高田知明，寺本英敏，山元裕太，満生慎二，佐田宏子，柿原秀己，迎 勝也

絹セリシン上での銀粒子生成に関する基礎的研究

日本防菌防黴学会第 45 回年次大会（東京，2018.11）

【著書・訳書・総説】

寺島朝子

処方箋の書き方・処方ミスと対策

特集 研修医必携！これだけは知ってほしい薬の使い方 I. 総論 小児科診療
2018 Vol.81 No.5, 547-553, 診断と治療社, 東京 (2018 年 4 月)

【学会発表】

大原厚祐, 堀 聖一, 松本かおり, 寺島朝子, 森 健二, 長谷川哲也, 秋元雅之

フローズルーセル法を用いた坐剤製剤の薬物放出試験 温度の影響

日本薬学会 第 138 年会 (金沢, 2018.3)

五十嵐哲太, 久保朋恵, 宮本大介, 河野好子, 白田有希, 榎本博美, 石井桂太,
林 朝子, 佐藤信範, 室谷典義, 寺島朝子

**慢性腎臓病患者向け病院食における ESA 低反応性に関わる栄養成分値の調査
～一般常食とたんぱく制限食の比較～**

医療薬学フォーラム 2018/第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム (東京,
2018.6)

寺島朝子, 酒井健介, 小柳順一, 中村 洋, 長谷川哲也, 亀井智代, 扶川武志,
富山直樹, 石崎 幸, 光本篤史

城西国際大学薬学部 of 教育プログラム

— 臨床マインドの醸成が学力に及ぼす影響 —

第 3 回日本薬学教育学会大会 (東京, 2018.9)

【著書・訳書・総説】

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 7 版, 378-446, 南山堂, 東京（2018 年 4 月）

【学会発表】

三浦幹剛, 関 隼人, 三浦 剛, 佐々木英久, 飯塚雄次: **当院におけるバンコマイシン適正使用に向けた取り組みとその評価.**

日本病院薬剤師会関東ブロック第 48 回学術大会（宇都宮, 2018.8）

玉井祐馬, 江月 優, 瀧田優樹, 中村由香, 行宗千裕, 泉 京江, 武田美佳, 大橋綾子, 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 28 回日本医療薬学会年会, 神戸, 2018.11

瀧田優樹, 玉井祐馬, 江月 優, 中村由香, 行宗千裕, 泉 京江, 武田美佳, 大橋綾子, 三浦 剛, 佐々木英久: **DPP-4 阻害薬投与糖尿病患者に対する同種薬への処方変更の意義.**

第 28 回日本医療薬学会年会, 神戸, 2018.11

江月 優, 玉井祐馬, 瀧田優樹, 中村由香, 行宗千裕, 泉 京江, 武田美佳, 三浦剛, 佐々木英久: **SGLT2 阻害薬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 28 回日本医療薬学会年会, 神戸, 2018.11

【講演会】

佐々木英久：新コアカリキュラムにおける長期実務実習—大学と医療現場の教育連携を目指して—.

第 13 回 TGN99 病薬連携の会，千葉，2018.10

【原著論文】

Biological & Pharmaceutical Bulletin, 41, 1112-1118 (2018).

Necessity for a significant maintenance dosage reduction of voriconazole in patients with severe liver cirrhosis (Child-Pugh class C).

Takehiro Yamada¹, Shungo Imai¹, Yasuyuki Koshizuka², Yuki Tazawa¹, Keisuke Kagami¹, Naoki Tomiyama (富山直樹)¹, Ryosuke Sugawara¹, Akira Yamagami¹, Tsuyoshi Shimamura³, and Ken Iseki^{1,2}

¹ Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital; Kita 14-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060– 8648, Japan

² Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine; Kita 15-jo, Nishi 7-chome, Kita-ku, Sapporo 060 –8638, Japan

³ Division of Organ Transplantation, Hokkaido University Hospital; Kita 14-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060 –8648, Japan: and d Division of Pharmasciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Clinical Pharmaceutics and Therapeutics; Hokkaido University; Kita 12-jo, Nishi 6-chome, Kita-ku, Sapporo 060–0812, Japan

Therapeutic drug monitoring for voriconazole, an antifungal agent, is essential for maximizing efficacy and preventing toxicity. The aim of this study was to elucidate the optimal maintenance dose of voriconazole in patients with severe liver cirrhosis (Child–Pugh class C) by reviewing the plasma trough concentrations obtained by therapeutic drug monitoring and daily doses of voriconazole. We retrospectively evaluated 6 patients with Child–Pugh class C cirrhosis who received oral voriconazole treatment and were liver transplant recipients or were awaiting liver transplantation. We compared their voriconazole trough concentrations and daily maintenance doses to those of patients who did not have liver cirrhosis (n=56). We found that plasma voriconazole trough concentrations in all patients with Child–Pugh class C were almost within therapeutic range, and the median plasma trough concentration at steady state was not significantly different

from that of patients who did not have liver cirrhosis. In addition, the median daily maintenance dose of voriconazole was significantly lower (2.13 mg/kg/d) than that of the control patients (6.27 mg/kg/d), suggesting that trough voriconazole concentrations are elevated in Child–Pugh class C patients. Thus, we conclude that oral voriconazole maintenance doses in patients with Child–Pugh class C should be reduced to approximately one-third that of patients with normal liver function, with the follow-up dose adjusted by therapeutic drug monitoring.