

USフォーラム 2022

(静岡県立大学学術フォーラム)



— 静 岡 県 立 大 学 —
— 静岡県立大学短期大学部 —

U S フォーラム 2022 研究要旨集の発刊について

静岡県立大学

静岡県立大学短期大学部

学 長 尾池 和夫

「U S (University of Shizuoka) フォーラム」は、静岡県立大学学術フォーラムとして、2001 年 10 月に第 1 回 U S フォーラムが開催され、近年は、4 月の開学記念行事のひとつとして開催してきた。

2020 年、2021 年は、新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点から開学記念行事は中止となったが、2022 年は、4 月 20 日に開学記念行事のひとつとして、WEB 上での開催を行い、本学の研究課題の一部ではあるものの、3 年ぶりに研究成果 16 件が口頭発表され、多くの教職員、学生の参加があった。

U S フォーラムについては、これまでも、教員、学生、学外の研究者等を対象に、本学の研究成果についての発表の場となっていることから、今年度も開学記念行事で発表された 16 件を含む 274 件の研究成果を要旨集としてまとめ、今年度は、より多くの方から関心を持ってもらえるよう、本学のホームページ上で掲載することとした。

本学では、授業以外にも、多くの活動が経験できるよう、本学の教員の研究活動や社会貢献に関する活動にできるだけ触れる機会を設けている。

本要旨集を通じて研究水準の向上に資するとともに、研究成果を具体化しつつ社会実装を進めて地域の発展に貢献できることを期待するとともに、本学の知を結集して、諸問題を解決しながら「県民の誇りとなる価値ある大学」となるよう、教育研究活動を実践していきたいと考えている。

研究要旨

教員特別研究推進

No.	テーマ	学部	代表者	
1	夏休みファーマカレッジ2021	薬	教授	吉成 浩一
2	大学体育における運動不得手学生のテニス技術を向上させる心理教育指導の試み	薬	准教授	窪田 辰政
3	アウトリーチ研究事業「漢方の基礎学習と薬草園見学会」2021	薬	教授	渡辺 賢二
4	異分野融合教育・研究の推進による静岡県のニーズにあった人材育成プログラムの構築	薬	教授	森本 達也
5	質の高い薬剤師を持続的に輩出するための薬剤師国家試験対策学修支援	薬	教授	山田 浩
6	遠隔指導における効果的・効率的な病院実務実習実施方法の構築	薬	教授	賀川 義之
7	研究マインドを持った臨床薬剤師養成のための教育プログラムの実践とアウトカム評価	薬	教授	伊藤 邦彦
8	PBLチュートリアル方式による症例基盤型学習における学年横断運用を目指した検討	薬	教授	内田 信也
9	キャリア意識の醸成を指向した薬学人教育の実施	薬	教授	眞鍋 敬
10	O-結合型糖鎖修飾による Notch 活性化制御メカニズムの解析	薬	教授	竹内 英之
11	抗おたふくかぜウイルス効果を示すカテキンの作用機構の解明	薬	准教授	高橋 忠伸
12	糖鎖科学に基づく革新的アルツハイマー予防法の創出	薬	講師	南 彰
13	人工ウイルス様粒子を用いたノロウイルス感染機構の解析	薬	助教	紅林 佑希
14	加齢に伴うサルコペニア改善を目指した選択的アンドロゲン受容体調節薬成分の探索のための基盤研究	薬	講師	菅野 裕一郎
15	肝細胞と肝星細胞のクロストークに着目した肝薬物代謝酵素の発現調節に関する研究	薬	助教	保坂 卓臣
16	化学物質による薬物代謝酵素誘導作用の個人差の原因解明	薬	助教	志津 怜太
17	柑橘フラボノイド類による膵β細胞アポトーシス抑制作用の機序解析	薬	教授	石川 智久
18	糖尿病の新規治療薬のシーズ探索	薬	准教授	木村 俊秀
19	オリーブ葉含有成分apigeninの膵β細胞を標的とした抗糖尿病効果の解析	薬	講師	金子 雪子
20	Ex vivo肝障害モデルを用いた肝線維化治療薬のスクリーニング系の確立	薬	助教	山口 桃生
21	フィブリンを標的としたナノセラノスティックス製剤の開発	薬	教授	浅井 知浩
22	糖尿病性腎症尿細管への薬物送達と脂質代謝異常の改善に基づく新規戦略の開発	薬	講師	米澤 正
23	敗血症治療に向けたプラスチック抗体開発	薬	講師	小出 裕之

24	マクロファージを標的としたナノ核酸医薬に関する基盤研究	薬	助教	宋 復燃
25	抗体医薬に対する抗イディオタイプDNAアプタマーのin silico錬成	薬	教授	轟木 堅一郎
26	キラルプロテオミクス実現のための異性化ペプチド分離分析法の開発	薬	准教授	水野 初
27	動植物体内におけるアミノ酪酸光学異性体全種の動態解析	薬	助教	杉山 栄二
28	大腸がん抑制作用を示すジオスゲニンの機能解明を志向した有機合成化学的アプローチ	薬	准教授	吉村 文彦
29	静岡県産海産物に含まれるアンセリンの合成研究と機能評価	薬	講師	稲井 誠
30	柑橘類の果皮に含まれるフラボノイド類の合成研究	薬	助教	大内 仁志
31	健康長寿都市の食文化に根ざした発がん予防エビデンスの確立	薬	講師	恒松 雄太
32	静岡県立大学付属薬草園植物群のゲノム情報と遺伝子異種発現システムを用いた創薬探索研究	薬	講師	佐藤 道大
33	キノコホルモン様活性を有する化合物群の生合成研究	薬	助教	岸本 真治
34	柑橘由来ポリメトキシフラボノイドの多機能性解明と食品素材への高度利用	薬	教授	尾上 誠良
35	難吸収性ポリフェノールの機能性微粒子化による薬物動態制御の新展開	薬	准教授	佐藤 秀行
36	経口吸収性改善技術の適用による難吸収性健康機能性成分の生物薬剤学的特性向上	薬	助教	山田 幸平
37	消化管吸収改善のための粘膜付着性ナノファイバーシートの開発	薬	教授	近藤 啓
38	ナノ粒子の表面物性とNose-to-Brain動態の統合的理解に基づく中枢標的経鼻送達ナノ技術の開発	薬	准教授	金沢 貴憲
39	湿式造粒により得られた湿潤造粒物の粘弾性に基づく造粒終点の定量的予測	薬	助教	照喜名 孝之
40	高吸収クルクミン製剤の脂質異常症に対する効果の検討	薬	教授	森本 達也
41	生活習慣病予防を指向した微生物発酵緑茶の臨床効果の検討	薬	講師	刀坂 泰史
42	静岡特産のマグロ・カツオ含有機能性成分アンセリンの心不全に対する効果検討	薬	講師	砂川 陽一
43	薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因について	薬	教授	黒川 洵子
44	筋萎縮治療薬開発を目指したオルガネライオンチャネル細胞内シグナル制御機構の解明	薬	准教授	坂本 多穂
45	間葉系幹細胞の機能的性差に基づいた組織線維化調節機構の解明	薬	助教	山口 賢彦
46	茶カテキンの咽頭滞留性に関する臨床的検討	薬	講師	古島 大資
47	調剤の標準化を目指した、錠剤粉碎物の顆粒剤化手法の確立	薬	准教授	宮寄 靖則
48	薬物皮膚浸透性改善のためのポリグリセロール誘導体含有ナノキャリアの開発	薬	講師	内野 智信
49	ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルとゲムシタビン併用療法の患者における投与終了早期の血漿中パクリタキセルおよびゲムシタビン濃度と有害事象との関連解明	薬	講師	大澤 隆志
50	精神疾患と酸化ストレスとの関連	薬	准教授	井上 和幸

51	食道癌DCF療法による重篤な骨髄抑制の発現と腫瘍縮小効果に影響する薬物応答性遺伝子多型の探索	薬	講師	辻 大樹
52	喘息治療薬が有効なCOPD患者を層別化するためのバイオマーカーの構築	薬	講師	平井 啓太
53	リン吸着薬の残薬チェックシートを用いた薬剤師の強化指導による血液透析患者の血清リン濃度の推移及び服薬アドヒアランスへの影響	薬	講師	柏倉 康治
54	バルーン肺動脈形成術前後における慢性血栓塞栓肺高血圧症患者の薬物動態評価	薬	助教	田中 紫茉莉
55	関節リウマチ患者における血漿中 GlcNAc 濃度の変動要因の探索的評価	薬	助教	谷澤 康玄
56	空気中の酸素を利用する含窒素ヘテロ環化合物の効率的合成法の開発	薬	准教授	小西 英之
57	地域の保健衛生に貢献できるCDI治療への構造生物学的アプローチ	薬	教授	橋本 博
58	大腸がんを防ぐためにヌクレオソームを除去するSMARCD1の構造解析	薬	准教授	原 幸大
59	環状RNAから合成される神経膠腫抑制蛋白質のX線結晶構造解析	薬	助教	菱木 麻美
60	核酸オリゴマーの選択的化学修飾による物性変化とプロドラッグ化の検討	薬	教授	濱島 義隆
61	フロー型マイクロ波照射装置の適応拡大を目指したシステム構築	薬	准教授	江上 寛通
62	二環性フッ素化ピリミジンの合成と18F-PET標識化への応用	薬	助教	山下 賢二
63	高麗人参の疲労回復効果に関する研究	薬	講師	井口 和明
64	イグサ成分Effusolのストレス性認知機能障害に対する予防効果	薬	助教	鈴木 美希
65	単球系細胞上のG蛋白質共役型受容体による慢性炎症制御機構の解析	薬	教授	梅本 英司
66	レジオネラの宿主ファゴソーム内における生存・増殖に必須な鉄の供給を担うエフェクターの新規制御系の解析及びその変異による高病原性化機構の解明	薬	講師	三宅 正紀
67	リボソームを応用した経粘膜ワクチンによる感染症予防に関する研究	薬	講師	黒羽子 孝太
68	分子シャペロンを利用した分泌型IgA高発現植物の創出	薬	助教	中西 勝宏
69	静岡県産食品素材を用いた排尿トラブル改善食品の開発研究	薬	特任教授	山田 静雄
70	褐藻類アカモク抽出エキスの下部尿路障害への応用	薬	講師	伊藤 由彦
71	骨格筋メカノバイオロジーを基軸とする生体恒常性維持に関する研究	薬	教授	原 雄二
72	インフルエンザウイルス感染細胞内のシアリダーゼ活性の解析	薬	准教授	高橋 忠伸
73	化学物質の多面的プロファイリングによる毒性予測:発がん性試験代替法の開発	薬	教授	吉成 浩一
74	新たな治療標的の同定を目指した乳がんの悪性化におけるAHRの役割の解明	薬	講師	菅野 裕一朗
75	化学物質のリスク評価の精緻化に向けた肝発がんの発症機序及びヒト齧歯動物間種差の解明	薬	助教	志津 怜太
76	膵β細胞におけるセロトニン代謝異常の妊娠糖尿病発症への関与	薬	教授	石川 智久
77	ナノ粒子受容体分子を標的としたmRNAデリバリーシステムの開発	薬	教授	浅井 知浩

78	温度に応答して標的分子を吸着・放出するプラスチック抗体開発とがん治療応用	薬	講師	小出 裕之
79	新型コロナウイルス検出および治療薬シーズとなる人工核酸分子の探索	薬	教授	轟木 堅一郎
80	オンチップ誘導体化による単一生細胞質量分析法の高感度化	薬	准教授	水野 初
81	N-シリルケテンイミンの特性を活用する反応開発と生物活性天然物の全合成	薬	准教授	吉村 文彦
82	腸内細菌が産生する大腸がん新規リスク要因コリバクチンの発がん機序解明と予防法の確立	薬	教授	渡辺 賢二
83	トロイの木馬戦略に基づく新モダリティ医薬開発	薬	講師	恒松 雄太
84	印刷工学技術とナノ粒子設計技術の融合による革新的経肺 DDS プラットフォーム開発	薬	准教授	佐藤 秀行
85	NASH根治に向けた活性型肝星細胞を標的とする時間治療型ナノDDS基盤技術の開発	薬	准教授	金沢 貴憲
86	ドキシソルビシン心筋症発症に関わるp300の蛋白分解制御機構の解明	薬	教授	森本 達也
87	男女差を考慮した新規心毒性評価系の開発	薬	教授	黒川 洵子
88	敗血症横紋筋不全における性染色体由来性差の解明	薬	准教授	坂本 多穂
89	認知症患者における行動・心理症状発現と第2世代治療薬の体内動態との関連	薬	教授	賀川 義之
90	バイオ医薬品治療過程における乾癬患者の角層細胞間脂質の構造および組成の評価	薬	講師	内野 智信
91	化学療法誘発性悪心・嘔吐に対するパロノセトン、アプレピタン、オランザピンによる3剤併用制吐療法の有効性および安全性を検討する多施設共同第Ⅱ相試験(PATROL-I試験)	薬	講師	辻 大樹
92	ステロイド抵抗性機序に立脚した重症喘息患者の治療決定のための血中バイオマーカーの構築	薬	講師	平井 啓太
93	複製が完了したDNAからPCNAを除去する分子メカニズムの解明に向けた基盤整備	薬	教授	橋本 博
94	抗がん剤耐性の獲得を防ぐShieldinの再構成と構造解析	薬	准教授	原 幸大
95	2つの経路で腫瘍細胞の増殖を維持するユビキチンリガーゼの構造解析	薬	助教	菱木 麻美
96	光励起性還元剤の探索と有用分子変換反応への応用	薬	教授	濱島 義隆
97	アルケンのフッ素化を基盤とする含フッ素糖類の選択的合成法の開発	薬	准教授	江上 寛通
98	光化学反応の不斉触媒化を指向したキラルイオン対会合型ケトン触媒の開発	薬	助教	山下 賢二
99	SGLT2変異モデルによる高糖質摂取と運動のエネルギー代謝に対する影響	薬	講師	井口 和明
100	マラヤ大学との大学間協定締結を志向した機能性食品の共同開発	薬	講師	南 彰
101	国際共同研究を通じたインドネシア・バンドン工科大学との交流プロジェクト	薬	教授	森本 達也
102	「健康長寿」に関するCOIL教育を通じたカリフォルニア大学デービス校との国際連携の新規開拓事業	薬	教授	黒川 洵子
103	日本学術振興会 国際交流事業 研究拠点形成事業	薬	教授	渡辺 賢二
104	食品栄養科学部に適した理数、データサイエンスおよびAIを教育するための専門教育科目「応用統計学」と「情報科学」の改善	食品	教授	栗木 清典

105	専門職(管理栄養士)のキャリア形成を促す臨床栄養師実践演習プログラムの拡充および事業の整備	食品	教授	新井 英一
106	総合食品学講座による実学的教育	食品	准教授	伊藤 創平
107	情報科学と食品生命科学の融合による新規バイオ素材創出に向けた配列デザイン法の開発と応用	食品	准教授	中野 祥吾
108	管理栄養士養成課程における「調理科学実験」の充実	食品	講師	江口 智美
109	殺虫効力増強剤(S-421)による複合的神経伝達攪乱能に関する研究	食品	教授	牧野 正和
110	ハッサク果皮抽出物粉末は、転写調節因子PGC-1 α の活性化を介して骨格筋のミトコンドリア生合成、筋線維タイプ変化を引き起こすか	食品	教授	三浦 進司
111	静岡県に生息するニホンジカの食資源化に向けた、シカ肉特性の地域比較および新たなシカ肉製品の開発・評価	食品	教授	市川 陽子
112	糖尿病患者の継続的咀嚼が血糖コントロール及び体重に及ぼす影響の検討	食品	教授	保坂 利男
113	微生物の酸化還元プロセスを利用した微量有害無機元素除去による水質改善	食品	教授	谷 幸則
114	昆虫を活用した新たな水産養殖用飼料の開発	食品	教授	小林 公子
115	成分分析に基づく静岡県産抹茶の特徴付け	食品	教授	熊澤 茂則
116	現場に適用できる小型ワサビ高速栽培に関する環境制御プロトコルの開発―苗生産を促進する環境条件の追及―	食品	教授	谷 晃
117	不登校生徒の教育介入による精神的健康状態、家族機能、QOLの評価	食品	教授	桑野 稔子
118	内外因性アルデヒド類による皮膚老化に関する研究―健康長寿を維持する食・住環境の重要性	食品	教授	伊吹 裕子
119	静岡県内におけるマダニ媒介感染症の起因病原体に関する研究Ⅴ(静岡県環境衛生科学研究所との共同研究)	食品	教授	大橋 典男
120	ニホンウナギ完全増養殖の高度化を可能とする育種のための生殖幹細胞の基盤情報整備	食品	教授	小林 亨
121	多文化共生社会を目指した地域社会及び学校教育の変容に関する調査研究	食品	教授	角替 弘規
122	食品系における濃厚エマルションを希釈した際の分散状態の評価	食品	教授	下山田 真
123	β -Damascenone 類縁体について網羅的合成法及び風味増強効果の検討	食品	教授	江木 正浩
124	静岡県の特産品「自然薯」の有効成分ジオスゲニン高生産	食品	准教授	三好 規之
125	都市鉱山資源からの複数のレアメタル同時分離法の開発	食品	准教授	永井 大介
126	静岡県産バイオマスからのファインケミカルの発酵生産	食品	准教授	原 清敬
127	FIZZを用いた時系列感覚評価による銘柄緑茶フレーバーの「見える化」	食品	准教授	伊藤 圭祐
128	内臓神経を介した脂肪機能調節機構の解明並びに健康増進への応用	食品	准教授	内田 邦敏
129	チャ(茶)のゲノム情報を活用したテアニン高生産株の育種	食品	准教授	田村 謙太郎
130	廃棄される静岡産原木栽培シイタケの有効活用・有用酵素の発現誘導と利用	食品	准教授	河原崎 泰昌
131	放線菌の潜在能力の覚醒による新規 β ケトアジピン酸経路の発掘	食品	准教授	鮎 信学
132	自治体の飲食店等における食環境整備制度の実施状況や店舗の登録基準に関連する要因の検討	食品	講師	串田 修

133	カーシートに含有する新規代替難燃剤の網羅的分析と経皮曝露評価	食品	助教	三宅 祐一
134	駿河湾深海に棲息する微生物の探索と希少カロテノイド生産	食品	助教	菊川 寛史
135	スチームコンベクションオーブンをを用いた粥のクックチル炊飯条件の検討と調理・生産現場における効果的な活用に関する研究	食品	助教	大槻 尚子
136	乳酸菌培養上清中に含まれるメイラード反応抑制物質の同定および糖化による皮膚の老化抑制効果の検討	食品	助教	島村 裕子
137	高効率な排水中抗菌剤除去技術の開発とその費用対効果解析	食品	助教	徳村 雅弘
138	昆虫は持続的な脂質・栄養の供給源となるか？～ミールワーム、イエバエ、カイコを用いた検討～	食品	助教	大原 裕也
139	微生物の違いによる新規発酵茶の成分特性と生体機能性に関する研究	食品	助教	斎藤 貴江子
140	生活習慣病予防のための食生活の意識および実践状況と食事摂取状況の関連	食品	助教	亀山 詞子
141	静岡ガス(株)ビオトープ内に生息するマシジミの増養殖のための完全養殖法の確立	食品	助教	明正 大純
142	未利用資源マグロの頭部から抽出したエラスチン、プロテオグリカンによる皮膚コラーゲン増加効果の作用メカニズムの解明	食品	助教	寺田 祐子
143	消毒副生成物ヨード酢酸による塩基除去修復阻害の検討	食品	助教	小牧 裕佳子
144	無症候性高尿酸血症の患者特性による栄養指導効果の差異の検討および身体活動量や骨格筋量を指標とした個別化栄養教育法の構築	食品	助教	川上 由香
145	食・環境・健康の研究推進と情報発信による地域貢献	食品	特任教授	若林 敬二
146	コロナ禍に対応した抗ストレス茶の開発と学生に美味しいお茶を!!プロジェクトの推進	食品	特任教授	中村 順行
147	地(知)の拠点としての「ふじのくに発イノベーション推進機構」体制の整備	食品	特任教授	合田 敏尚
148	非アルコール性脂肪性肝炎の病態形成に関わる新規アディポカインの同定	食品	准教授	細岡 哲也
149	骨格筋の萎縮を抑制する食品栄養成分の探索	食品	助教	吉岡 泰淳
150	トマト未利用資源由来トマト葉抽出エキスの抗がん効果および作用機序の探索	食品	助教	佐藤 友紀
151	静岡県の日本紅斑熱およびその関連感染症における疫学的解析を中心とした実態解明に関する研究	食品	助教	蘇 泓如
152	豆乳の物性制御による製品価値の更なる向上に向けたタンパク熱変性予測モデルの探索	食品	助教	村上 和弥
153	硫黄不均化細菌を用いた重金属イオン除去の検討	食品	助教	梅澤 和寛
154	カロリー制限が動脈硬化性疾患の発症を予防するメカニズム～転写因子FOXO1発現による骨格筋性状変化を介した新規メカニズム～	食品	教授	三浦 進司
155	概日リズム・時計遺伝子と健康	食品	教授	小林 公子
156	変異・発がん物質グリシドールのヘモグロビンアダクト生成に関与する影響因子の解明	食品	教授	増田 修一
157	営農型太陽光発電における太陽電池パネル下の光強度シミュレーションモデルの開発	食品	教授	谷 晃
158	児童の尿中コチニン濃度を用いた受動喫煙評価による食生活・生活習慣との関連	食品	教授	桑野 稔子
159	地球温暖化による皮膚温度の上昇がもたらす皮膚がん増加と食品中フラボノイドによる予防戦略	食品	教授	伊吹 裕子

160	24時間蓄尿を用いた生体のマグネシウム欠乏状態の把握法の妥当性評価および改善に対する栄養管理の探索	食品	教授	新井 英一
161	バイオマス由来グラフェンと絶縁性ポリマーの高分散ブレンド法の開発と導電化	食品	准教授	永井 大介
162	畜肉フレーバーの感知に関わるヒト嗅覚受容体の網羅的探索	食品	准教授	伊藤 圭祐
163	光学活性化化合物の酵素合成が可能な祖先型L-アミノ酸酸化酵素のX線結晶構造解析	食品	准教授	中野 祥吾
164	黄色ブドウ球菌由来膜小胞が誘導する皮膚の炎症反応に皮膚細菌が及ぼす影響	食品	助教	島村 裕子
165	腸管感覚系／腸管神経系による腸管バリア機能調節機構と食品成分・腸内細菌代謝産物の作用	食品	助教	唐木 晋一郎
166	ミナメダカの孵化稚魚を用いた甲状腺ホルモン作用化学物質の高感度な新規検出法の開発	食品	助教	明正 大純
167	消毒副生成物ハロアセトニトリル類の高倍数体化誘導のメカニズム解明	食品	助教	小牧 裕佳子
168	韓国産ビーポーレンの有効利用を目指した成分分析と機能性評価	食品	教授	熊澤 茂則
169	静岡県立大学の男女共同参画におけるコロナ禍での地域ジェンダー平等と女性支援啓発地域連携事業に関する基礎研究	国際	教授	犬塚 協太
170	European Studies の研究ツール開発に関する研究(4)	国際	教授	栗田 和典
171	コロナ禍において、学生が抱える困難とその対処について:困難状況下における学生のレジリエンスの育成	国際	教授	津富 宏
172	国際関係学部日本語教員養成課程における日本語教育実習について	国際	教授	水野 かほる
173	ボアジチ大学との交流事業の継続と向上を目指して	国際	准教授	佐藤 真千子
174	コロナ禍におけるヨーロッパ地域研究と学習支援	国際	准教授	森 直香
175	日本語運用技術力の向上のための実践的教授法	国際	准教授	竹部 歩美
176	スコットランド・ゲール語を通じた教育と教員養成の効果的取り組みの研究	国際	准教授	米山 優子
177	ブルーストとラスキンによる『アミアンの聖書』と『胡麻と百合』校訂版作成	国際	講師	浅間 哲平
178	学生に対する法教育のあり方に関する予備的検討:実践的法教育の有用性	国際	講師	石川 義道
179	学生参画型の東アジア学術・文化交流の拠点整備(その4)	国際	教授	奥藺 秀樹
180	言語内的瞬間性と感情表出:大学における英文法教育に資する日英語構文研究	国際	准教授	田村 敏広
181	静岡県内地域社会と大学を結ぶ地域間交流によるSDGs活動の展開	国際	教授	湖中 真哉
182	ポストコロナに向けた地方のソフトパワーと国家ブランディングの研究	国際	教授	小針 進
183	「移動大学」の生涯教育実践と自発的な参加による学び合う場との邂逅—静岡市地域福祉センターとスタディサークルにおける民主的な参加を促す学習機会—	国際	教授	澤田 敬人
184	外国にルーツを持つ子どもたちの日本語教育支援(第3期)	国際	教授	高畑 幸
185	市民基盤の政策形成の仕組みづくり:市民自治に向けて	国際	教授	津富 宏
186	河井家文書と日本政治(河井重蔵・弥八を中心に)	国際	教授	前山 亮吉
187	戦時・戦後期における啓蒙運動とメディア	国際	教授	森山 優

188	コロナウイルス感染症の下で漂流する世界と静岡県経済・企業への影響	国際	講師	宮崎 晋生
189	在日外国人の音楽活動ーフィリピン人集住地域(静岡、愛知、首都圏)におけるコミュニティ形成と共棲	国際	教授	米野 みちよ
190	コミュニティ通訳の充実のための予備的研究(5):その現状と課題	国際	教授	水野 かほる
191	近代インド宗教史研究と比較文化教育への新聞データベース活用——「裾野のDH」の試み	国際	准教授	富澤 かな
192	SDG下におけるポストコロナを見据えた東南アジア海外援助政策共同研究	国際	教授	古川 光明
193	オンライン、オフラインを組み合わせたアクティブラーニング・プログラムの開発	経情	教授	上野 雄史
194	欧州における静岡県産農産物のブランド戦略構築に関わる実証的研究	経情	教授	岩崎 邦彦
195	地方創生×SDGs:静岡県内市町が先進自治体から学ぶものは何か	経情	教授	小西 敦
196	地域包括ケアシステムにおける医療と介護の連携に関する研究	経情	講師	木村 綾
197	生産効率向上に向けた農業環境ビッグデータの可視化技術の研究	経情	准教授	大久保 誠也
198	ホテル・旅館における流通チャネル別付随販売の売上利益貢献分析について	経情	特任教授	北上 真一
199	本学設置の自立型防災通信ステーションの改良に関する研究	経情	教授	湯瀬 裕昭
200	ICTイノベーション研究センターを基盤とした産官学民連携活動の推進に関する研究	経情	教授	武藤 申明
201	人材不足解消に向けた県内中小企業の人的資源管理に関する研究	経情	准教授	上原 克仁
202	静岡における社会保障制度の在り方に関する研究	経情	教授	藤本 健太郎
203	EBPM(証拠に基づく政策立案)による予算編成改革の課題と可能性	経情	准教授	森 勇治
204	プロジェクト・ベースド・ラーニングを活かした地元企業との協働プロジェクト	経情	准教授	国保 祥子
205	自治体が実施する効果的な介護予防事業のコンテンツ開発に関する研究	経情	教授	東野 定律
206	ポストコロナを見据えた静岡県観光戦略の調査研究	経情	教授	大久保 あかね
207	リーディング・インダストリーの変遷と第2期地方創生のあり方～地域の持続可能性を左右する産業の地理的配置～	経情	特任教授	西野 勝明
208	自治体のデジタル化、デジタル・トランスフォーメーションの進捗度に関する研究	経情	講師	松岡 清志
209	経営環境変化に伴う長寿企業の経営行動に関する研究	経情	教授	落合 康裕
210	ヨーロッパの大学との国際推進事業のプログラム化の開発:連携から協働へ	経情	教授	上野 雄史
211	B型肝炎患者・家族による患者講義の方法および内容に関する検討	看護	教授	田中 範佳
212	B型肝炎の教育普及のためのDVD動画の教育評価	看護	教授	操 華子
213	令和4年度カリキュラム改正に伴う看護実践能力獲得に関する臨地実習における教授方法の検討	看護	教授	山田 紋子
214	新型コロナウイルス感染症対策下での看護実践能力獲得に向けた看護学教育に関する実践研究	看護	教授	林 みよ子
215	メンタルヘルスにおける支援プログラム開発とフォローアップ調査	看護	教授	篁 宗一

216	コロナ禍にある小児看護学領域における学内実習の評価と静岡県立こども病院看護部との連携	看護	教授	山下 早苗
217	明治期から現在における看護と看護教育の歴史的変遷ー生活行動援助の視点からー	看護	准教授	山口 みのり
218	看護ケアにおける看護師の前腕の汚染に関する実験的検証	看護	講師	加藤 京里
219	教育用電子カルテを用いた学内実習の教育効果ーCOVID-19による臨地実習の補完学修としてー	看護	講師	管原 清子
220	国際看護教育における学生の文化的能力促進学習プログラム改訂版の実施と最終評価	看護	講師	根岸 まゆみ
221	在宅看護学実習における臨床判断能力育成に向けたシミュレーション試験の検討	看護	講師	加納 江理
222	臨床判断能力向上におけるシミュレーション教育プログラムに関する検討	看護	助教	松裏 豊
223	看護学生の高齢者イメージと高齢観の変化をとらえた老年看護学教育の検討	看護	准教授	成瀬 早苗
224	The effect of diesel exhaust particles on lung epithelial tight junction proteins	看護	助教	ヘムストック ウェン ディ リアン
225	ターミナル期にある小児がんの子ども意思決定を支援する看護師の倫理的苦悩の意味づけに関する質的研究	看護	助教	丸山 始美
226	子宮脱整復・ペッサリー自己着脱技術を獲得するための“子宮脱モデル”および患者教育プログラムの開発	看護	教授	荒井 孝子
227	静岡県における地域在住高齢者のフレイルの実態とフレイル予防活動の効果	看護	准教授	永谷 幸子
228	有期駐在外国人妊婦のための防災教育に関する研究	看護	講師	福島 恭子
229	医療の場における「やさしい日本語」のシナリオ集の作成ー多言語音声翻訳ツールを活用してー	看護	講師	濱井 妙子
230	新型コロナウイルス感染症流行渦における「妊娠中夫婦向け産後うつ予防プログラム」の効果の検証	看護	助教	高木 静
231	パートナーが妊娠期にある父親に対する助産師による育児支援プログラムの検討	看護	助教	大和田 裕美
232	COVID-19感染症流行下にて介護老人保健施設の看護師が直面する高齢者看護の問題に関する実態調査	看護	助教	飯塚 真樹
233	座位姿勢にて呼吸数と脈拍数を測定できる非侵襲・非接触センサの信頼性・妥当性の検討	看護	助教	中岡 正昭
234	COVID-19(コロナ)の感染拡大による重症心身障がい児の看護実践の現状と課題	看護	助教	池田 麻左子
235	多環芳香族化合物によるサイトカイン産生増強活性機構の追跡	看護	助教	三崎 健太郎
236	訪問看護師が実施する末梢静脈留置カテーテル穿刺に関する研究	看護	助教	倉本 直樹
237	トルバプタンを導入する常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者に対するセルフマネジメント支援の検討	看護	助教	榊 みのり
238	新型コロナウイルス感染拡大による長期的な面会制限下にある介護老健保健施設高齢者の心的影響	看護	助教	宮澤 典子
239	就労女性への認知行動療法を取り入れた健康教育プログラムの検討ー健康教育プログラム実施後の更年期女性の語りからー	看護	講師	永谷 実穂
240	トランスランゲージングが大学生の英語ライティングに与える影響	言コミ	特任講師	相羽 千州子
241	Use of the first language in reading classes as a means to enhance students' reading comprehension.	言コミ	特任講師	Arshavskaia Ekaterina
242	The ongoing development and implementation of a speaking evaluation rubric for first-year students of the Language and Communication Research Center	言コミ	特任講師	James Herbach
243	感情表現における言語と身体の関係とその教育的含意 SPAC俳優による参加型共同実践のワークショップをととして	言コミ	特任講師	小田 透

244	患者の行動変容を導く動機づけ技法の修得を目指す対人援助型コミュニケーション能力育成プログラム	短大	教授	仲井 雪絵
245	模擬患者 (Simulated Patient: SP) 参加型シミュレーション教育の学修方略の検討	短大	准教授	長谷 由紀子
246	介護福祉士のポジショニングスキル熟達過程の経験に関する研究	短大	准教授	木林 身江子
247	特別養護老人ホームにおける介護職員の利用者への「触れ方」の知識について	短大	助教	大石 桂子
248	マトリックスメタロプロテアーゼの発現を減少させるサイトカイン混合物の探索	短大	教授	吉田 直樹
249	COVID-19流行下における就業歯科衛生士の感染予防対策とヘルスリテラシーの関連	短大	准教授	野口 有紀
250	津久井やまゆり園障害者殺傷事件の社会学的分析Ⅲ	短大	教授	佐々木 隆志
251	保育現場における描画アセスメントの可能性: 新任保育者を対象に	短大	教授	小林 佐知子
252	災害時に誰一人取り残さない「リアルHUG(実践的避難所運営訓練)」マニュアルの開発	短大	准教授	江原 勝幸
253	8時間働けば普通に暮らせる社会の実現に向けて	短大	准教授	中澤 秀一
254	図画工作科・美術科の授業における「触る行為」についての研究	短大	准教授	藤田 雅也
255	「不思議」というワクワク感から始まる食育の効果	短大	准教授	副島 里美
256	COVID-19流行下における成人のeヘルスリテラシーと新しい生活様式の実践との関連	短大	准教授	野口 有紀
257	アイルランド、スコットランド、ウェールズのケルト文芸復興運動家たち——交流の軌跡と影響関係	短大	講師	有元 志保

学部研究推進

No.	テーマ	学部	代表者	
1	革新的薬物療法開発を指向した創制的薬剤研究の新展開	薬	教授	尾上 誠良
2	多分野横断を基盤とした薬食研究および教育の推進	薬	教授	梅本 英司
3	食品栄養科学部における学部発展のための教育改革と研究推進	食品	教授	伊吹 裕子
4	令和3年度食品栄養科学部改革推進費	食品	教授	三浦 進司
5	食品栄養科学部および大学院食品栄養科学専攻・環境科学専攻学生への就職支援	食品	教授	増田 修一
6	部局高等教育の活性化－分析機器の保守および研究成果発表の推進	食品	教授	熊澤 茂則
7	海外授業及び海外フィールド・ワークの実践(継続)	国際	教授	小針 進
8	静岡におけるヨーロッパ文化の発見ーポスト・コロナ時代の国際関係学の模索ー	国際	講師	浅間 哲平
9	伝統武術・スポーツのグローバル化と社会的影響に関する領域横断的研究	国際	教授	奈倉 京子
10	ムセイオン静岡を通じた地域一体型教養教育モデルの探究(3)	国際	特任教授	富沢 壽勇
11	日本語COIL・国内COILのための大学間授業連携のとりくみ	国際	教授	澤崎 宏一
12	国際関係学部・研究科の広報戦略に関する研究	国際	准教授	森 直香
13	看護教育における初年度科学教育と専門教育の連携についてー基礎健康科学演習を含めた初年度教育の充実と専門教育への橋渡しモデルカリキュラムの提案ー	看護	教授	太田 尚子
14	コンケン大学看護学部、米国等大学の国際交流に関する研究	看護	教授	太田 尚子
15	看護教育拡充に係る教育・研究環境の整備	看護	教授	太田 尚子
16	地域住民と地域の看護者との交流を生かした看護者基礎教育の推進	看護	教授	太田 尚子・富安 眞理
17	歯科衛生学科における将来構想を見すえた教育改革と教育研究の推進	短大	教授	仲井 雪絵

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研 究 テーマ	夏休みファーマカレッジ 2021				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一

講演題目
夏休みファーマカレッジ 2021

研究の目的、成果及び今後の展望

夏休みファーマカレッジは、高校生が、大学教員から直接指導を受けながら科学実験を行うことで、科学的なものの見方を養い、科学に接する喜びを体験することにより、科学に対する興味や理解を深め、将来の夢や希望を育てることを目的とするものである。また、静岡県内の高校生を対象とすることで、県民に開かれた大学のイメージが広がるとともに、本学への入学希望者が増えると期待される。さらに、実験指導の補助を通して、大学院生や学部学生の教育・社会活動への参加なども達成される。令和2年度は新型コロナウイルス感染症の蔓延により中止されたため、2年ぶりの開催となる。

令和3年度は、薬学部の10研究室(生化学分野、衛生分子毒性学分野、薬理学分野、医薬品製造化学分野、創剤科学分野、分子病態学分野、生体情報分子解析学分野、医薬品情報解析学分野、実践薬学分野、生命物理化学分野)により企画・運営された。実施されたテーマは下表の通りである。例年、各テーマについて8名の高校生を受け入れているが、感染症対策のために、今年度は各テーマ4名として募集し、40名が参加して2021年8月5日(木)、6日(金)の2日間で実施した。なお、高校生にはフェイスシールドを配布し、感染症対策を徹底した。

初日は、まず全体でオリエンテーションを行ったのち、各グループに分かれ、研究課題や実験方法の説明を受けた後、課題研究に取り組んだ。指導は薬学部の教員や各研究室に所属する学部生、大学院生が担当した。2日目の午前中は引き続き課題を実施し、得られた実験結果に基づいてプレゼンテーション用の資料を準備した。そして、午後には各班がパワーポイントスライドを利用した8分間のプレゼンテーションを行い、その後2分間の質疑応答を行った。高校生や教員、学生から様々な質問が出て、活発な発表会となった。

参加した高校生に対してアンケート調査を実施したが、高校では体験することができない実験ができたこともあり、非常に好評であった。参加者が本学薬学部に入學することも多く、学部紹介の観点からも有意義な行事であることから、次年度以降も本事業を継続する予定である。

夏休みファーマカレッジ 2021 実施テーマ

1	お茶のはたらきを科学的にみてみよう！	6	薬と食品の飲み合わせを調べてみよう！
2	くすりの効き方を調べてみよう！	7	解熱鎮痛薬を作ってみよう！
3	医薬品錠剤を造ってみよう！	8	病気の成り立ちを顕微鏡で観察してみよう！
4	iPS細胞で心臓の働きを調べてみよう！	9	遺伝子を見てみよう！
5	良薬は口に優し!!菓子様製剤をつくってみよう！	10	鍵穴に合う薬を設計しよう！

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研究テーマ	大学体育における運動不得手学生のテニス技術を向上させる心理教育指導の試み				
研究組織	代 表 者	所 属 ・ 職 名	薬学部・准教授	氏 名	窪田 辰政
	研究分担者	所 属 ・ 職 名	静岡県立大学・学生	氏 名	近藤 七海
		所 属 ・ 職 名	薬学部・非常勤講師	氏 名	大石 哲夫
		所 属 ・ 職 名		氏 名	
		所 属 ・ 職 名		氏 名	
		所 属 ・ 職 名		氏 名	
		所 属 ・ 職 名		氏 名	
	発 表 者	所 属 ・ 職 名	薬学部・准教授	氏 名	窪田 辰政

講演題目
大学体育における運動不得手学生のテニス技術を向上させる心理教育指導の試み
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】 本研究では、大学体育教育における新しい教育方法の提案を試みることを目的とする。今回は、大学体育、特にテニスの授業において介入授業を行い、学生の自己効力感を育むことで、テニス技術に対する自信度や技術そのものの向上に影響を与えるかを検討する。 【対象および方法】 12名の大学生（男子4名、女子8名；有効回答率100%；平均年齢19.6歳）を対象に介入授業を行い、介入前後にテニスそのものやボレーボレーなどの技術に対する主観的自信度や、各技術のペアラリー数を測定した。ここでは自己効力理論に基づいて、受講生が失敗を恐れずに積極的に技能習得に取り組めるような安全な環境づくり（一緒に授業を作ってゆく立場となる・自他の心身の安全が保たれる学習環境の形成に努める・仲間の技能が向上した点や努力が感じられる点を素直に称える等）を意識し、通常クラス以上に時間をかけ、個々の学生の挑戦を支える授業の環境づくりに努めた。また、介入授業後に授業評価アンケートを行い回答を求めた。受講生は全員テニス初級者であった。介入期間は2018年4月上旬から7月下旬にかけて15回行われた。倫理的配慮としては、対象となる学生に対して研究に関する趣旨を口頭で説明し、個別に作成した授業評価アンケートの提出をもって同意したものとみなした。分析方法は、介入授業実施前後の比較には、Wilcoxonの符号付き順位検定を行った。 【結果および結論】 介入授業の結果、すべての尺度において主観的自信度の向上が見られ、また各技術のペアラリー数においても有意な結果が得られた。さらに、授業を通じて情緒的な安定をもたらす友人が約5名増加したことに加えて、本授業が大多数の学生のストレス軽減や、対人コミュニケーション能力の向上に役立つことも示された。これらのことから、自己効力理論に基づく心理的サポートを取り入れた大学体育教育が、学生の自己効力感を向上させ、そのことにより技術の向上だけでなく、友人数の増加やストレス軽減、対人コミュニケーション能力の向上にも影響を与えることが明らかになった。 今後はサンプル数を増やしより正確なデータを入手するとともに、統制群を設定しその教育効果を比較検討することが望まれる。

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研究テーマ	アウトリーチ研究事業「漢方の基礎学習と薬草園見学会」2021				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	恒松 雄太
		所属・職名	薬草園・講師	氏名	佐藤 道大
		所属・職名	薬草園	氏名	山本 羊一
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二

講演題目
アウトリーチ研究事業「漢方の基礎学習と薬草園見学会」2021
研究の目的、成果及び今後の展望 薬学部生薬学・天然物化学分野並びに漢方研究施設で、24年間にわたり、年3回一般市民を対象として「漢方の基礎学習と薬草園の見学会」を開催してきた。本講演会は午前中漢方医学の基礎について漢方を駆使する臨床医の経験を交え講演を戴き、午後は薬草園を見学するものである。大学のアウトリーチが叫ばれて久しいが、参加者を本学の固定客として囲い込みを行う上で、往復葉書によって案内をする手法を繰り返した。新規顧客の開拓としては、「県民だより」掲載有無が大きかった。参加者数は漸増し、年延べ参加者数は約1500名を越えた。参加者の居住地は草薙周辺に限定されず、県東部から浜松地区まで静岡県全体に分散している。住所を把握し往復葉書による案内を実施している人数は約1300名。不参加も含めた返信数は毎回650通を超える。 講演のテーマは毎年異なっているが、本年度は漢方の基本に立ち戻り「気血水」をタイトルに据えた。生命エネルギーを意味する「気」について、アトピーが御専門で、東洋医学会の重鎮、熱海青木クリニック院長二宮文乃先生に先ず第一回として6月を予定していたが、新型コロナウイルス感染拡大により中止とした。第二回の8月には本学から国際医療保険大学熱海病院に移られた小野孝彦先生に、水をさばく」という観点から「水」について、先生のご専門は腎臓で、正に利水が様々な内臓疾患に関わることを述べて頂く予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大が収まらず同じく中止とした。第三回の10月には玉嶋血液内科・漢方診療所所長に、文字通り「血」について、漢方医学の観点と、西洋医学の臨床における「血が滞る」とどのように具合が悪いのか講演して頂く予定であったが、依然として新型コロナウイルス感染拡大が収まらずやむなく中止とした。毎回先ず北京で中国医学を修めた大武 光氏（株式会社ツムラ）が、そこに続く臨床家のご講演で話題となる漢方処方に用いられる生薬類の効用から説明して下さる予定であった。薬草園の見学に際しては、何分多人数のため本学教員だけではカバーできず、京都大学薬学部薬品資源学薬草園担当准教授伊藤美千穂女史、北里大学名誉教授吉川孝文先生、アロエ製薬元取締役で薬科大学出身の秋山喜彦氏を客員講師として、本学講師 恒松雄太、佐藤道大、および薬草園 山本羊一が渡辺賢二とともに薬草園における解説を予定していた。6月、10月には日本薬剤師研修センターが実施する、薬剤師の漢方・生薬認定薬剤師制度の薬草園研修を兼ねて、一般市民修了後に研修薬剤師数名に対して座学を行っており、レポート作成の方法や薬用植物の観察・記載法の基礎について解説を行う。来年も一昨年と同様に多くの受講者が受講するものと期待される。

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研究テーマ	異分野融合教育・研究の推進による静岡県のニーズにあった人材育成プログラムの構築					
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授		氏名	森本 達也
	所属・職	氏名	所属・職	氏名	所属・職	氏名
	副学長	合田 敏尚	薬学部・教授	賀川 義之	県立総合病院・副院長	菅原 照
	食品栄養科学部・教授	三浦 進司	薬学部・教授	菅 敏幸	県立総合病院・副院長	吉村 耕治
	食品栄養科学部・教授	新井 英一	薬学部・教授	黒川 洵子	県立総合病院・副院長	大場 範行
	食品栄養科学部・教授	市川 陽子	薬学部・特任教授	森 潔	県立総合病院・看護師長	小杉 一江
	食品栄養科学部・助教	大槻 尚子	薬学部・准教授	宮寄 靖則	県立総合病院・看護師、救急救命士	長島 尚子
	食品栄養科学部・助教	川上 由香	薬学部・准教授	井上 和幸	京都大学医学部・特任教授	高橋 裕子
	看護学部・教授	富安 眞理	薬学部・准教授	坂本 多穂	静岡済生会総合病院・院長	石山 純三
	看護学部・教授	畑中 純子	薬学部・講師	辻 大樹	静岡リハビリテーション病院・名誉院長	神原 啓文
	看護学部・教授	井上健一郎	薬学部・講師	山崎 泰広	静岡リハビリテーション病院・院長	高木 正和
	看護学部・准教授	杉山 眞澄	薬学部・講師	柏倉 康治	静岡県健康福祉部・理事	石田 貴
	看護学部・講師	濱井 妙子	薬学部・講師	黒羽子孝太	静岡県健康福祉部地域医療課・主事	秋山 友和
	看護学部・助教	三崎健太郎	薬学部・講師	南 彰	静岡市地域包括ケア本部	木下 晴美
	看護学部・助教	田中 悠美	薬学部・講師	刀坂 泰史	静岡県看護協会・会長	渡邊 昌子
	国際関係学部・教授	高畑 幸	薬学部・助教	山口 賢彦	静岡県薬剤師会・会長	石川 幸伸
	経営情報学部・教授	湯瀬 裕昭	薬学部・助教	鈴木 美希	静岡県医師会・会長	紀平 幸一
	経営情報学部・教授	東野 定律	薬学部・助教	谷澤 康玄	静岡大学教育学部・教授	小林 朋子
	経営情報学部・講師	木村 綾	薬学部・助教	砂川 陽一	静岡県地震防災センター・所長	外岡 達朗
	グローバル地域センター・特任准教授	楠城 一嘉	薬学部・助教	宮崎 雄輔	静岡県介護福祉士会・会長	及川ゆりこ
	短期大学部・准教授	野口 有紀	静岡市保健所・所長	加治 正行	静岡県教育委員会・教育長	木苗 直秀
	短期大学部・准教授	江原 勝幸	静岡市消防局・消防隊長	海野 雅夫	静岡済生会総合病院・医療相談室長	岩崎 圭介
	薬学部・教授	眞鍋 敬	県立総合病院・院長	田中 一成	静岡市地域リハ推進センター・係長	岩崎 真理
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授		氏名	森本 達也

講演題目
異分野融合教育・研究の推進による静岡県のニーズにあった人材育成プログラムの構築
研究の目的、成果及び今後の展望
本研究の目的は、各学部での縦割り教育だけでなく、<u>横断的な交流を持たせる文理融合教育システムを確立し、多職種連携を円滑に行い、個々の患者さんにあったケアができる人材の育成にも努め、中期計画の「全学的な重点課題」の達成に寄与することである。</u> ①多職種連携や多職種協働を目的とした教育カリキュラムの構築 1) 全学共通科目で、<u>学部横断のSGDを中心としたカリキュラム</u>を充実させる予定であったが、コロナのため遠隔講義とした。 ②静岡型地域包括ケアで活躍する人材の育成のための卒後教育 1) <u>地域教育ステーションを設置し、質の高い地域包括ケアの実践、従事する医療スタッフの養成、住民の健康向上に向けた事業を展開する。</u>「地域で活躍する医療スタッフは地域で育てる」という考えのもと、大学が地域の医療機関や施設に、大学教員や専門カリキュラムを終えた学生を教育スタッフとして派遣することで両者が結び付き、<u>地域医療教育にふさわしい教育の場を作ることと、大学による地域貢献を両立することが期待できる。</u> 2) <u>多職種連携研修会を開催し、「入院前」「入院中」「退院後」それぞれで各職種がどのように関わられるのか、多職種で構成したグループで討論した。</u>この研修会の企画・運営には、<u>大学の学生教育で行われているものを参考にするなど、大学の教育資源を活用した。</u> ③地域包括ケアを支えるビジネスモデルに関する教育・研究プログラムの開発 高齢者をはじめ地域住民の「ニーズを調査」し、「サービスを企画」、「プロモーション」、「サービスの質の確保、人材・体制の構築」、「他サービス、自治体との連携」、「コストを含めた運営」などについて、静岡県や静岡市をはじめとする自治体、企業とが連携して行うことにより、<u>健康寿命の延伸に寄与するヘルスケアビジネスが充実し、医療・介護・予防・住まい・生活支援が包括的に確保される体制（地域包括ケアシステム）の構築が実現された、住みやすい街づくりに寄与すると考える。</u> ④地域住民の健康増進のためのヘルスプロモーション活動 静岡県や静岡市との共催により開催している健康フェアなどに参加し、市民の健康増進を啓蒙した。

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研 究 テーマ	質の高い薬剤師を持続的に輩出するための薬剤師国家試験対策学修支援				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	山田 浩
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	眞鍋 敬
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	内田 信也
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	古島 大資
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	山田 浩

講演題目
質の高い薬剤師を持続的に輩出するための薬剤師国家試験対策学修支援
研究の目的、成果及び今後の展望
医療の高度化及び多様化に伴い、薬剤師が身につけるべき資質の向上に関する社会的ニーズが高まっている。そのような背景を基に開始された、6年制薬学教育のアウトカム評価に相当する新形式の薬剤師国家試験では、薬剤師の基礎的資質を評価する「必須問題」、薬剤師の必須知識を基にした薬学理論の習得を評価する「薬学理論問題」、医療・実務現場で直面する課題を総合的な知識・技術により解決する能力を確認する「薬学実践問題」に分けられており、高度な専門性を求める出題（合計345問）となっている。本学薬学部では、医療の進歩に対応できる専門的な知識・技術を有し、高い資質を身につけた薬剤師の養成を目指し、新カリキュラムに基づいた講義・演習を実施してきた。静岡県における医療体制の充実と我が国における保健医療に対する本学薬学部の貢献のためには、卒業生の薬剤師国家試験の高い合格率を維持することが重要である。そこで本申請研究では、「質の高い薬剤師」を本学が継続的に輩出し、薬剤師国家試験の高い合格率を維持するための教育体制の充実、教育環境の改善を行うとともに、薬剤師に求められる「知識・技能・態度」の醸成を実現する。その成果として、新卒80名の受験者中95.00%合格、全体で87.13%（88/101）と、3公立中1位、国公立中6位という合格率トップクラスという高水準を維持している。薬学部で学ぶカリキュラムは年々難易度が上がっているため今後もこの水準を維持するには革新的な対応も必要になるかもしれない。

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研究テーマ	遠隔指導における効果的・効率的な病院実務実習実施方法の構築				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	山田 浩
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	宮寄 靖則
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	井上 和幸
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	平井 啓太
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	古島 大資
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	内野 智信
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	大澤 隆志
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	谷澤 康玄
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之

講演題目
遠隔指導における効果的・効率的な病院実務実習実施方法の構築
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】新型コロナウイルス感染症蔓延の影響で、臨地での実習が一部困難となっており、遠隔実習の重要性が増しつつある。そこで令和3年度は、令和2年度に導入した遠隔病院実務実習に対する実習生および指導薬剤師の評価を踏まえて、より効果的・効率的な病院実務実習を遂行することを目的に、遠隔実習内容の再構成を行った。特に、病棟実習では実際に入院している患者データに基づき、症例背景を入手した上で、教員を介して遠隔で実習生と面談する機会を提供し、より臨場感のある実務実習を実施したので、その成果を以下に示す。 【成果】病棟実習では、各実習生が担当患者への指導を遠隔で教員を介して行った。まず、教員がWeb実務実習指導システムを通じて遠隔で実習生に患者情報を送信し、それに基づいて実習生がプロブレムリストを作成、薬物治療計画及びモニタリングリストを立案した。遠隔会議システム ZOOM®を用いて、実習生と教員が実際の患者への問いかけ、聞き取りの方法および内容について討議した。この際、患者の性格や嗜好を実習生に伝えることにより、実際に即した医療面接の技法の修得に努めた。次いで、実習生の立案した指導内容に沿って教員が実際に患者指導や医師への提案を行い、収集した患者情報や医師の見解を ZOOM®を介し実習生と共有し、薬物治療の評価や今後の治療計画について討議した。実習生は Web 実習指導システムを通じて各症例の SOAP 記録を教員に提出した。この遠隔病棟実習により、実習生が入院中の患者の容態や性格に沿った薬物治療計画をリアルタイムで作成し、その計画が患者や医師にどの程度受け入れられるかをフィードバックすることができた。患者への服薬指導に加えて、処方箋調剤時（内服薬、外用薬及び注射薬）の疑義照会、医薬品情報室での同種同効薬一覧表の作成、患者向けの医薬品説明文書の作成についても ZOOM®を活用して遠隔での指導を行った。病院実務実習終了後に実習生からのフィードバックを得たが、満足度は高かった。 【今後の展望】新型コロナウイルス感染症蔓延下での代替措置として遠隔実務実習を行ったが、今後は遠隔での現場と同様の教育効果が得られるものは、遠隔実習を積極的に取り入れて行きたい。

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研究テーマ	研究マインドを持った臨床薬剤師養成のための教育プログラムの実践とアウトカム評価				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	井上 和幸
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	平井 啓太
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦

講演題目
研究マインドを持った臨床薬剤師養成のための教育プログラムの実践とアウトカム評価
研究の目的、成果及び今後の展望
目的：当研究室では、ファーマコゲノミクス研究を通して、所属学生に実践的な薬物療法を学ばせるとともに、臨床の現場で起こっている問題を見つけ自己解決する能力の醸成に取り組んでいる。具体的には、病院・薬局長期実務実習を通して生じた様々な疑問を具体的な研究テーマに落とし込み、独創的な臨床研究として展開できる能力を身につけた人材の育成を目指している。本研究は、開始から5年が経過し、臨床薬剤師養成のための教育プログラムの構築はほぼ完了した。本年度も当研究室に配属された学生を対象として開発したプログラムを実践し、その達成度の評価を行うことにより、プログラムのさらなる改良につなげることを目的とする。 成果：ファーマコゲノミクス臨床研究を円滑に進めるために、1) 研究背景についての文献調査、2) 研究計画の立案、3) 倫理委員会提出書類の作成、4) 医師、薬剤師を対象としたスタートアップミーティングでのプレゼンテーション、5) 患者からのインフォームド・コンセント取得、6) 検体・患者情報の収集、7) 遺伝子・体内動態解析、8) 統計解析までの一連の流れを網羅したマニュアルを作成した。これまでマニュアルのブラッシュアップを継続的に行うことにより完成版を得るに至った。 当研究室のファーマコゲノミクス臨床研究は、1) 精神・神経疾患と薬物療法、2) がん化学療法剤の副作用軽減、3) 呼吸器疾患と薬物療法であるが、本年度は、1) のテーマで1人、2) のテーマで2人、3) のテーマで1人の学生が、担当教員の指導のもとで臨床研究に取り組み、3年間の研究の成果を、全国規模の学会（Web）や学内の卒業論文発表会（対面）などで発表することができた。 今後の展望：我々が開発し改良してきた臨床薬剤師養成のための教育プログラムを実践することにより、医療現場で様々な問題点を発見し、それに基づき、臨床研究を立案、実施できる能力を有する研究薬剤師の育成が可能になるものと考えられる。本プログラムによりトレーニングされた学生を、様々な分野で活躍できる研究薬剤師として、継続的に医療現場に輩出することにより、本学独自の6年制教育プログラムとして広く社会に対してアピールしていく。

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研究テーマ	PBLチュートリアル方式による症例基盤型学習における学年横断運用を目指した検討				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	内田 信也
	研究分内田 信也担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	柏倉 康治
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	田中 紫茉莉
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	内田 信也

講演題目
PBL チュートリアル方式による症例基盤型学習における学年横断運用を目指した検討
研究の目的、成果及び今後の展望 現在運用されている「薬学教育モデル・コアカリキュラム（コアカリ）」では「薬剤師として求められる基本的な資質」を前提とした学習成果基盤型教育（outcome-based education）に力点が置かれている。学習成果基盤型教育では、問題解決能力や薬剤師としての能力の醸成を目指した教育が重要である。薬学部の4年次では、薬物治療の症例検討を問題基盤型学習（PBL）-チュートリアル方式で行う「臨床薬学演習」を実施している。この科目は実際の患者の症例を基にもとにしたアクティブラーニングを主体とした教育である。実際の患者症例を扱うことで、学生が臨床現場への臨場感を感じながら、薬物治療についての知識だけでなく薬剤師としての心構えや病者への配慮などの態度についても学ぶことが可能である。従って、症例基盤型学習を入学後の早い時期から学年横断的に進めることができれば、薬学を学ぶ学生にとって必要な知識と態度、倫理性が身につくことが期待される。本課題では、PBL チュートリアル方式による症例基盤型学習における学年横断運用を目指し、その学習方法についての検討を行う。 PBL チュートリアル方式による症例基盤型学習は薬学科4年次の臨床薬学演習として開講している。本年度は、新型コロナウイルス感染症の流行により、対面での演習は短期間（2週間）のみであった。その他の演習はZoomを用いたオンライン形式とした。まずZoomにおいて導入講義を行い、症例基盤型学習における本演習の進め方について講義した。さらにオンデマンド方式で、臨床薬学演習での症例検討を始めるにあたっての基本的な知識を講義した。内容は1. 症例におけるプロブレムリストの作成、2. 症例への薬学的介入のための情報収集とプランの作成（SOAP形式）、3. エビデンスの扱い方、4. エビデンス調査のための文献検索、5. 実践的な薬学的介入と処方設計、である。演習期間中は随時視聴可能とし、学生が演習に参加中の必要時に参照できるようにした。学生の小グループ討議（SGD）は1班8名前後として、Zoomのブレイクアウトルーム機能を用いて行った。またこのSGDにチューター（臨床実習を終えた上位学年の学生）が陪席した。学生のSGDの結果は発表会にてプレゼンテーションし、参加している教員と学生、チューターで質疑を行った。振り替えることができるように さらに、来年度からはこの演習を薬学科1年次より開始する。薬物や疾患の講義を受けていない低学年の学生が、薬物治療のSGDを行うためにはどのような工夫が必要かについての検討を行っている。加えて、本演習が臨場感を持ちつつ、倫理観や薬剤師などの薬学専門家としてのプロフェッショナルリズムの涵養、並びにコミュニケーション能力の養成が進むように、学年横断的なプログラムの整備を行うつもりである。

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研究テーマ	キャリア意識の醸成を指向した薬学人教育の実施				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	眞鍋 敬
	研究分担者	所属・職名	薬学部・薬学研究院	氏名	全教員
		所属・職名		氏名	外部講師
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	眞鍋 敬

講演題目
キャリア意識の醸成を指向した薬学人教育の実施
研究の目的、成果及び今後の展望 薬学部では平成 30 年度入学生から 4 年制薬科学科と 6 年制薬学科を入学時から分ける分割入試を実施しており、令和 3 年度に 4 年目を迎える。その間、種々の課題も明らかになりつつある。これまでの知見の蓄積から、入学時から幅広い進路選択に向けたキャリア意識の醸成が重要であることが明らかとなってきた。そこで、幅広い視野を有する薬学人材を育成する以下の教育プログラムの実施した。 (1)「薬学講座」等の講演会 第 20 回薬学講座として次の 2 つの遠隔講演会を行った。ともに、薬学部の 1～5 年生は必修とし、その他の学生や教員も多く視聴した。①令和 4 年 1 月 12 日に田辺三菱製薬株式会社育薬本部メディカルインテリジェンス部 植田 喜一郎氏をお招きし、「SGLT2 阻害薬カナグリフロジンの創製と今」についてご講演いただいた。製薬企業における新薬開発の最前線を分かりやすく話していただいた。②令和 4 年 1 月 20 日に東京 HIV 訴訟原告団全国世話人 薬害エイズを考える会 代表 井上昌和氏、事務局長 浅川 身奈栄氏をお招きし、「生きる勇気、そして未来 ～薬害エイズ被害者・家族の思い～」についてご講演いただいた。薬害被害者の思いを話していただくとともに、薬学部生が肝に銘ずるべき内容についてもご指摘いただいた。 (2)「薬物療法研修会」の開催 第 152 回～157 回までの薬物療法研修会を実施し、外部講師の先生がたにご講演いただいた。各演題は以下のとおりである。「認知症の診療～最近の話題～」 「心腎連関の治療法」 「感染症医のおしごと：抗菌薬適正使用と予防接種戦略」 「統合失調症の治療－薬剤選択のポイントを中心に－」 「重症 COVID19 肺炎における集中治療」 「COPD の診断と薬物治療」 「吸入手技に基づく吸入薬デバイスの選択」 (第 157 回のみ 2 演題) (3)「薬学概論」での外部講師による講演 薬学部 1 年生の科目「薬学概論」において、薬学キャリアデザイン近藤寄附講座と緊密に連携し、外部講師 (本学卒業・修了生) による授業を 4 回にわたって実施した。医薬品や化粧品・香料の開発や製造にかかわる研究者、厚生労働省で薬事行政にかかわる職員、病院や薬局に勤務する薬剤師などの方々にご講演いただいた。1 年生のキャリア意識の醸成に大いに役立ったと考えている。

研究区分	教員特別研究推進 教育推進
------	---------------

研究テーマ	O結合型糖鎖修飾による Notch 活性化制御メカニズムの解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	竹内 英之
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	南 彰
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	紅林 佑希
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	竹内 英之

講演題目
O結合型糖鎖修飾による Notch 活性化制御メカニズムの解析
研究の目的、成果及び今後の展望
研究の目的 本研究では、申請者が切り開いてきた独自の糖鎖科学研究を実践することにより、生化学分野における教育の推進を図る。Notch シグナルは、進化的によく保存された細胞の運命決定を司る極めて重要な細胞間シグナル伝達経路である。哺乳類では、Notch 遺伝子は4種類存在する。Notch の細胞外部位には、29-36 個の上皮増殖因子様 (EGF) ドメインの繰り返し構造が存在し、この部分がリガンドとの結合を担う。これまでに、申請者は、Notch の細胞外部位における糖鎖修飾が、その活性化に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。例えば、申請者は、Notch の EGF ドメインの特定の位置のセリン残基に O-グルコースを付加する糖転移酵素 POGLUT1 を、Notch の活性化に必須の因子として同定した [Cell 2008]。最近、申請者は、POGLUT1 中のミスセンス変異により、POGLUT1 の酵素活性が低下し、筋肉の幹細胞である衛星細胞の数の減少と衛星細胞における Notch シグナルの低下が起こり、このことが、成人後に発症する肢帯型筋ジストロフィーの原因となることを見出した [EMBO Mol Med 2016, Acta Neuropathologica 2020]。衛星細胞では、POGLUT1 は、発現している3種類全ての Notch1、Notch2、Notch3 を糖鎖修飾することによって機能していると考えられる。しかしながら、現状、Notch4 も含め、各々の Notch の生体内における O-グルコース糖鎖修飾の付加と伸長度は明らかにされていない。そこで、本研究では、Notch 上の O-グルコース糖鎖修飾の全容を質量分析技術を用いて明らかにし、さらには、O-グルコース糖鎖修飾が Notch 受容体の活性化をどのように制御するか調べることを目的とした。 研究成果 O-グルコース糖鎖修飾の解析に取り組み、次の成果を得た。野生型のヒト培養細胞 HEK293T 細胞、および、O-グルコース糖鎖のキシロース伸長を担うキシロース転移酵素 GXYLT1 あるいは GXYLT2 のノックアウト細胞において、MycHis タグを付加した形でマウス NOTCH1 および NOTCH2 の細胞外ドメインを強制発現させ、培養上清中より Ni-NTA アガロースカラムにより精製した。質量分析計を用いて、糖鎖を解析した結果、GXYLT1 の欠損細胞では、NOTCH1 と NOTCH2 において、O-グルコース糖鎖のキシロース伸長の抑制が見られたが、GXYLT2 の欠損細胞では、野生型とほぼ同様のキシロース伸長が検出された。 今後の展望 今後、糖鎖修飾に違いの見られた細胞において、Notch シグナルの活性化レベルを多面的に調べることで、O-グルコース糖鎖修飾が Notch 受容体の活性化を制御する分子メカニズムを明らかにする。研究成果は、筋ジストロフィーなど、Notch シグナル異常に起因する様々なヒトの疾患の理解に役立つ。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	抗おたふくかぜウイルス効果を示すカテキンの作用機構の解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸
	研究分担者	所属・職名	薬学部生化学分野・助教	氏名	紅林 佑希
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸

講演題目
抗おたふくかぜウイルス効果を示すカテキンの作用機構の解明
研究の目的、成果及び今後の展望
流行性耳下腺炎「おたふくかぜ」は、日本国内で毎年 40 万人～140 万人に感染する小児を中心とするウイルス性疾患である。特異的な治療薬はない。任意接種の国内ワクチンの接種率は 30～40%程度と低く、国内流行を制御することは現状で困難と言える。青年期に感染すると精巣炎や卵巣炎を合併することがあり、「不妊」の原因となる。特筆すべき後遺症は「ムンプス難聴」と呼ばれる回復の見込めない永続的な難聴であり、重篤な後遺症としては発症率 0.05～0.1%以上と比較的高い。おたふくかぜウイルスに抗ウイルス効果を示す食品成分を明らかにすることで、感染を予防してこれらの合併症を防ぐことができる。お茶は身近な食品で、おたふくかぜ流行シーズンに幼児・児童保育施設や学校で手軽に利用できる。そこで、抗ウイルス効果を期待するお茶成分としてカテキンに着目した。 8 種類のカテキンでおたふくかぜウイルスに対する感染阻害効果を調査し、抗ウイルス効果の高い 4 種類のカテキンとしてエピガロカテキン ガレート (EGCG)、ガロカテキン ガレート (GCG)、エピカテキン ガレート (ECG)、カテキン ガレート (CG) を見出した。これら 4 種類のカテキンのおたふくかぜウイルス感染阻害機構を調査した。ウイルス感染前に細胞をカテキンでインキュベートし、その後に細胞を洗浄してウイルスを感染させると感染阻害効果が認められなかった。カテキンは細胞では無く、ウイルスに直接作用しているものと考えられた。ウイルスの受容体(シアル酸)結合の阻害効果を検討した。受容体結合能と受容体切断活性(シアリダーゼ活性)の両活性を示す、ウイルス表面タンパク質のヘマグルチニン-ノイラミニダーゼ(HN)を発現させた細胞に、シアル酸を豊富に持つ赤血球を吸着させることで受容体結合能を評価した。カテキン添加時、HN 発現細胞の赤血球吸着は阻害せず、受容体結合の阻害効果は認められなかった。カテキン添加時、HN 発現細胞のシアリダーゼ活性の阻害効果も認められなかった。カテキンのウイルス膜の破壊作用について、カテキン添加後に遠心上清に含まれるウイルスタンパク質の検出により評価した。EGCG と GCG でウイルス膜破壊効果は認められなかった。ウイルスは細胞表面の受容体に結合後、細胞膜とウイルス膜を融合させることで細胞内へ侵入する。ウイルスによる赤血球の溶血活性を調査することで、ウイルスの膜融合活性について評価した。4 種類のカテキンすべてで溶血活性は抑制された。カテキンの感染阻害効果は、ウイルスの膜融合活性の抑制による機構であることが示唆された(<i>J. Func. Foods</i> 87, 104817, 2021)。 GCG、ECG、CG、特に EGCG は高いおたふくかぜ感染阻害効果を示した。これらのカテキンは、おたふくかぜの予防に利用できる食品成分として期待される。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	糖鎖科学に基づく革新的アルツハイマー予防法の創出				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	南 彰
	研究分担者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	紅林 佑希
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	竹内 英之
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	南 彰

講演題目
糖鎖科学に基づく革新的アルツハイマー予防法の創出
研究の目的、成果及び今後の展望 申請者はこれまでに、神経障害性のある糖分子N-グリコリルノイラミン酸 (Neu5Gc) が、認知症患者の脳に高度に蓄積することを見出した。ヒトを含むすべての哺乳動物の脳においてNeu5Gcを合成する酵素の発現が強力に抑制されており、脳でNeu5Gcを作り出すことはできない。申請者はこれまでに、血中にNeu5Gcを投与すると脳へNeu5Gcが移行することを見出している (PLoS ONE, 2015)。末梢から脳へと移行するNeu5Gcは記憶の座である海馬に蓄積しやすく、アルツハイマー病の原因となるアミロイド凝集を促進する。これらの知見から、認知症患者の脳に蓄積するNeu5Gcは認知症の原因となることが推定される。Neu5Gcは牛肉や馬肉などの赤身肉やチーズなどに豊富に含まれる。Neu5Gcはヒト体内で合成されないことから、ヒト体内に存在するNeu5Gcは100%食餌に由来する。食餌に由来して体内に取り込まれたNeu5Gcが脳に蓄積し、認知能を低下させる素因になると考えられる。そこで本研究では、食品を活用した認知症予防策の構築を目指した。 はじめに、Neu5Gcの脳蓄積予防を目的として、脳内Neu5Gc量を減少させる食品成分を探索した。ランダムに選別した食品や医薬品42種について、それぞれ30日間Wistar系雄性ラット (各 n = 2) に給餌投与し、脳に含まれるNeu5Gc量への影響を検討した。その結果、いくつかの食品において、Neu5Gc量を減少させる食品や医薬品を見出した。次に、脳内Neu5Gc量を増加させる可能性のある、Neu5Gc量を含む食品を探索した。HPLCでNeu5Gc量を測定したところ、牛肉や牛乳などからNeu5Gcが検出された。質量分析で確認したところ、Neu5GcはNeu5Gc由来のフラグメントイオン (m/z 87.09, 116.14, 186.20, 235.98) のピークが、Neu5Gc標準品と牛肉や牛乳などで一致しており、Neu5Gcの存在が確認できた。そこで、牛肉由来のNeu5Gcが血中へと移行することを検討するため、牛肉摂取後の血中Neu5Gc量の変化を調べた。24時間絶食させたラットの尾静脈から採血を行い、牛肉ホモジネートを経口投与した。投与した15、45、75、105分後に採血を行い、血液中のNeu5Gc量を測定した。牛肉ホモジネートを投与した後のNeu5Gc量は有意に増加し、その後食事前の濃度に戻った。 以上より、食品摂取によって脳内の Neu5Gc を減少させることが可能であることが見いだされた。このような食品を活用することによって、脳に含まれる Neu5Gc 量を減少させることにより、能動的な認知症の予防が可能になると期待される。また、Neu5Gc を含むいくつかの食品を確認するとともに、食品に含まれる Neu5Gc は摂取後に血中に取り込まれることが見いだされた。今後は、Neu5Gc 含有食品の摂取がアミロイドの蓄積に及ぼす影響を評価することによって、Neu5Gc 含有食品による認知症発症のリスクを評価する必要がある。Neu5Gc 含有食品の過剰な摂取を回避することにより、受動的な認知症の予防が可能になると期待される。

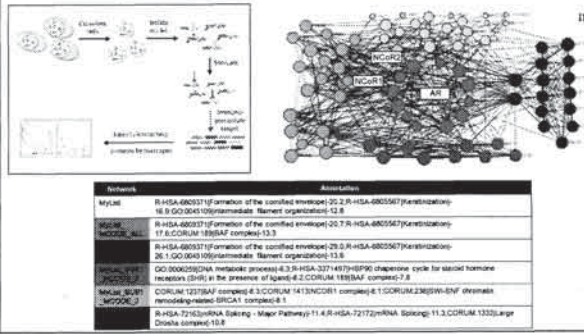
研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	人工ウイルス様粒子を用いたノロウイルス感染機構の解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	紅林 佑希
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	竹内 英之
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	南 彰
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	紅林 佑希

講演題目
ノロウイルス感染機構の解明を目指した人工ノロウイルス粒子の開発と機能解析
研究の目的、成果及び今後の展望
本研究はヒトに感染して激しい下痢や嘔吐症状を引き起こすノロウイルスの感染機構解明のため、試験管内での培養が出来ないノロウイルスの人工ウイルス様粒子作製によるウイルス感染機構の新たな解析技術を開発し、ノロウイルスの性状解析を行うことで未知の感染機構を明らかにし、その感染制御に発展させることを目的とした。ノロウイルスは高い感染性を示す感染性胃腸炎の主要な原因ウイルスであるが、人工的に培養する手段が確立されていないため、感染機構の解明や阻害剤の評価を行う技術に乏しく他のウイルスに比べ基礎研究が進んでいない。本研究では人工培養による一般的なウイルス解析技術を用いることが出来ないノロウイルスに対し、その機能の一部を有する人工ウイルス様粒子を作製・解析することでウイルスの侵入機構や細胞からの放出機構などを解析することで、ノロウイルスの未知の感染機構を明らかにしていく。本研究により開発する手法は、ノロウイルスの検出・制御技術の開発や化合物等の抗ウイルス効果の評価試験・機序解明にも利用可能であり、更なる発展が期待される。 本研究では、哺乳細胞発現系を用いた人工ノロウイルス粒子の開発に取り組んだ。まず、哺乳細胞発現系によりノロウイルスタンパク質を人工的に発現させる系の開発に取り組んだ。GI 型および GII 型ヒトノロウイルス由来の VP1 タンパク質を 293T 細胞にて発現させ、ウイルスタンパク質を精製することができた。過去の報告では、哺乳細胞により発現させることでノロウイルスタンパク質 VP1 は細胞内で一部がウイルス粒子様の構造を取ることが知られている。今後、実際に発現・生成させたノロウイルス VP1 タンパク質がウイルス粒子様の構造を形成しているかを解析していきたい。 粒子構造の確認はできていないが、ノロウイルス VP1 タンパク質が大量に得られたため、その機能解析にも取り組んだ。近年、ノロウイルスと同じノンエンベロープウイルスの A 型肝炎ウイルスやヒトパルボウイルス B19 等で細胞表面の糖脂質が感染に重要であることが報告されている。同じノンエンベロープウイルスであるノロウイルスにおいても糖脂質が関与する可能性があるため、ノロウイルスが結合する糖脂質が存在するかを解析した。ノロウイルスが感染する腸管系や免疫系の細胞に発現している糖脂質群に対するノロウイルス VP1 タンパク質の結合性を評価した。一部の糖脂質ではノロウイルス VP1 タンパク質に対する結合性が認められ、GI 型、GII 型共にある糖脂質に対する結合性が最も高いという結果が得られた。今後、この結果を基にノロウイルスに結合する糖脂質がノロウイルスの感染に影響を及ぼしているかを明らかにしていきたい。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	加齢に伴うサルコペニア改善を目指した選択的アンドロゲン受容体調節薬成分の探索のための基盤研究				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	志津 怜太
	発 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎

講演題目	
選択的アンドロゲン受容体調節薬特異的なアンドロゲン受容体転写共役因子の同定	
研究の目的、成果及び今後の展望	
男性ホルモン(アンドロゲン)は、アンドロゲン受容体(AR)を介して前立腺などに対する性ホルモン作用(男性化作用)とタンパク同化作用(アナボリック作用)を示す。現在、女性におけるエストロゲン減少に対しては選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)が効果的に用いられている。よって、加齢に伴うサルコペニア、アンドロゲンの減少による男性更年期障害に対しても選択的アンドロゲン受容体調節薬(selective androgen receptor modulator, SARM)が適している可能性がある。しかし、サルコペニア等に対する SARM の効果については研究がほとんど進んでいない。その大きな要因の一つに、AR による筋力増強メカニズムの理解が十分ではないことが挙げられる。 そこで本研究では、AR を介した筋力増強作用を保持した新規 SARM 候補化合物を同定するためのスクリーニング及び評価系の構築を目的として、SARM 特異的な転写共役因子の同定を行うことにした。 YK11 結合 AR タンパク質複合体の同定は RIME (Rapid Immunoprecipitation Mass Spectrometry of Endogenous Proteins) assay 法を用いて行った。その結果、アゴニストで結合の知られる SRC2 や SRC3 等の Co-activator との結合はほとんど認められなかった、一方で BCoR, GATAD2B, NCoR1, NCoR2 など Co-repressor と考えられる転写共役因子との結合が上位に認められた。また、結合の認められたタンパク質を Metascape (https://metascape.org/) によりタンパク質間相互作用ネットワーク解析を行った(図)。以上の結果より、SARM はアゴニストである DHT とは異なる機構により AR による転写を調節することにより選択的な遺伝子発現を調節していることが明らかとなった。したがって、SARM により選択的にリクルートされる転写共役因子を明確にすることにより SARM 候補化合物のスクリーニングの構築が可能になる。今後、同定した転写共役因子と SARM による転写活性化の関係について検証する予定である。	
 RIME (Rapid Immunoprecipitation Mass Spectrometry of Endogenous Proteins) assay Enriched GO terms: - MyoM: R-HSA-480337 (formation of the corneal envelope) (25.2) R-HSA-480337 (permeabilization) (16.9) GO:0043105 (intermediate filament organization) (12.8) - R-HSA-480337 (formation of the corneal envelope) (20.7) R-HSA-480337 (permeabilization) (17.6) CORUM:189BAF complex (13.3) - R-HSA-480337 (formation of the corneal envelope) (29.0) R-HSA-480337 (permeabilization) (26.1) GO:0043105 (intermediate filament organization) (13.8) - GO:0005926 (DNA metabolic process) (6.3) R-HSA-3271457 (HSP90 chaperone cycle for steroid hormone receptors (SHR) in the presence of ligand) (4.2) CORUM:189BAF complex (7.8) - CORUM:1237BAF complex (4.3) CORUM:1413NCOR1 complex (4.1) CORUM:230SWI-SNF chromatin remodeling complex (SIC1A1 complex) (4.1) - R-HSA-72163 (mRNA Splicing - Major Pathway) (11.4) R-HSA-72172 (mRNA Splicing) (11.3) CORUM:1335L (major Drosophila complex) (10.8)	

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	肝細胞と肝星細胞のクロストークに着目した肝薬物代謝酵素の発現調節に関する研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	志津 怜太
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣

講演題目
肝 CYP3A4 の発現制御における肝星細胞の役割

研究の目的、成果及び今後の展望

肝硬変や肝がん等の慢性肝疾患では、CYP3A4 等の薬物代謝酵素の発現が低下することが知られている。したがって、その原因解明は、これら疾患の患者に対するより安全で有効な薬物治療法の確立や、薬物治療の妨げとなる薬物代謝能低下を軽減する手法の開発につながると期待される。これら慢性肝疾患では肝線維化が進行しており、それには肝星細胞が重要な役割を果たしている。肝星細胞は肝臓内の肝細胞と類洞内皮細胞の間隙（ディッセ腔）に存在し、ビタミン A の貯蔵などの役割を担っているが、肝疾患時には活性化され、TGF- β や IL-6 等のサイトカインを分泌して炎症の憎悪や肝線維化を引き起こす。しかし、肝星細胞が慢性肝疾患時の CYP3A4 の発現低下に寄与しているか否かは明らかではない。そこで本研究では、肝 CYP3A4 の発現低下における肝星細胞の役割を明らかにすることを目的とした。

肝細胞と肝星細胞のクロストークを解析するため、モデル細胞としてヒト肝細胞様 HepaRG 細胞及び活性化型の不死化ヒト肝星細胞である LX-2 細胞を用い、定量的逆転写 PCR 法により mRNA レベルを測定した。まず、HepaRG 細胞を LX-2 細胞と共培養したところ、HepaRG 細胞の単独培養に比べて著しく CYP3A4 mRNA レベルが低下した。LX-2 細胞の培養上清（LX-2 CM）を用いて HepaRG 細胞を培養した場合にも同様の結果が得られたことから、LX-2 細胞が CYP3A4 の発現を低下させる因子を分泌していることが示唆された。そこで、肝星細胞が分泌する主要なサイトカインである MCP-1、IL-6、IL-8 及び TGF- β の中和抗体を LX-2 CM に添加して HepaRG 細胞を培養したところ、TGF- β または IL-6 の中和抗体添加により CYP3A4 mRNA レベルの低下が部分的に抑制された。また、その抑制作用は TGF- β と IL-6 の中和抗体を共処置した方がより顕著であった。これより、LX-2 細胞が分泌する TGF- β 及び IL-6 が CYP3A4 の発現低下に寄与している可能性が考えられた。そこで、LX-2 CM 中の TGF- β 及び IL-6 の濃度を ELISA により測定したところ、それぞれ 100 pg/mL 以下、及び 1 pg/mL 以下であったことから、100 pg/mL TGF- β 及び 1 pg/mL IL-6 を HepaRG 細胞に単独または共処置したが、CYP3A4 mRNA レベルの低下は認められなかった。低分子が CYP3A4 の発現低下に寄与しているか否かを調べるために、LX-2 CM を分画分子量 3,000 の膜で限外ろ過し、そのろ液で HepaRG 細胞を培養したところ、LX-2 CM に比べて低下率は小さかったが、CYP3A4 mRNA レベルの低下が認められた。

以上より、肝星細胞から分泌される TGF- β 及び IL-6、並びにこれらの作用を補助する因子、さらには未知の低分子が、慢性肝疾患時における肝 CYP3A4 の発現低下に寄与している可能性が示された。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	化学物質による薬物代謝酵素誘導作用の個人差の原因解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	志津 怜太
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	志津 怜太

講演題目
薬物による薬物代謝酵素誘導作用の個人差の原因解明のためのヒト PXR 活性化機構の解析
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】新薬開発の非臨床試験において、候補医薬品の薬物代謝誘導作用が調べられるが、この酵素誘導試験はヒト初代肝細胞に被験物質を処置して行われる。ヒト初代肝細胞には酵素誘導作用にしばしばロット間差が認められ、実際には酵素誘導作用がある化合物にもかかわらず、ロットによっては酵素誘導が陰性となる問題点があることが知られている。核内受容体 PXR は、肝臓において多種多様な化学物質により活性化し、薬物代謝酵素遺伝子の転写活性化を行う転写因子であり、化学物質曝露に伴う酵素誘導の原因タンパク質である。我々は最近、この酵素誘導作用のロット間差の原因は、PXR の転写活性化に関わる転写共役因子 (CoA) 存在比がロット間で異なることによる可能性を見出した。そこで本研究では、CoA が酵素誘導作用のロット間差に関与するかについて①リガンドによって CoA の嗜好性に違いがある②遺伝子 (PXR 応答配列) によっても CoA の嗜好性に違いがあるという仮説を立て、酵素誘導作用のロット間差の原因解明のため、この2項目を明らかにすることを目的とした。【方法】COS-1 細胞を 96well プレートに播種し、ルシフェラーゼ遺伝子上流に CYP2C9 または CYP2C19 プロモーター上の PXR 応答配列 (DR4) を組み込んだレポータープラスミド、ヒト PXR の発現プラスミド及び CoA (PGC1α、SRC1、GRIP1、ASC2、NRIP1、p300、ACTR) の発現プラスミドを導入し、ヒト PXR リガンドである Rifaximin、Clotrimazole、Simvastatin、Rifaximin、SR12813 を 10 μM 処置した。その24時間後の、ルシフェラーゼ活性を測定した。【結果・考察】CYP2C9 の PXR 応答配列を用いたレポーターアッセイにおいて、種々の CoA の過剰発現の影響を調べたところ、Simvastatin 処置依存的なレポーター活性の増加は、CoA を発現させていない群と同様にいずれの CoA においても過剰発現の影響を受けなかった。一方で、Rifampicin 処置によるレポーター増加は、ほとんどの CoA 過剰発現群では変動が見られなかったが、SRC1 過剰発現では抑制された。以上のことより、SRC1 は Simvastatin 依存的な CYP2C9 の転写には関与するが、Rifampicin 依存的な CYP2C9 の転写には関与しないと思われ、リガンドにより、使用される CoA が異なることが明らかになった。また、CYP2C9 及び CYP2C19 の PXR 応答配列を用いて、種々の CoA の過剰発現の影響を比較したところ、PBP、ASC2 過剰発現において、CYP2C19 の転写は抑制されなかったが、CYP2C9 の転写は抑制された。よって、遺伝子によっても CoA の選択性が異なることが明らかになった。今後は CYP2C9 と CYP2C19 の PXR 応答配列の塩基配列の違いによって、なぜ CoA の選択性が異なるのかについて解明することを目指す。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	柑橘フラボノイド類による膵β細胞アポトーシス抑制作用の機序解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久

講演題目
ノビレチンによる膵β細胞アポトーシス抑制効果の作用機序
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】近年の2型糖尿病人口の増加を抑止する上で、2型糖尿病の進展を抑止する効果の高い食品由来成分などの摂取が有効な手段になると考えられている。しかし、食品由来成分の抗糖尿病効果に対するエビデンスは十分とは言えず、特に膵β細胞に対する直接的な効果については殆ど検討が行われていない。発表者らはこれまでに、柑橘果皮成分であるノビレチンが小胞体ストレスにより誘導される膵β細胞アポトーシスを抑制する作用を示すことを報告した(J Funct Foods 2017)。そこで本研究では、柑橘類の有効利用や利用拡大を視野に、ノビレチンの膵β細胞アポトーシスに対する作用を詳細に解析し、その作用機序を明らかにすることを目的とした。 【成果】膵β細胞株 INS-1 細胞を用いて、高濃度グルコース、及び小胞体ストレスを誘導する thapsigargin 及び tunicamycin により誘導されるアポトーシスに対するノビレチンの作用を検討した。20 mM グルコース処置、thapsigargin 処置、及び tunicamycin 処置により誘発される cleaved caspase-3 の増加に対して、ノビレチンは有意な抑制作用を示した。一方、これらのアポトーシス誘導刺激による CHOP の発現増加に対しては、ノビレチンは抑制作用を示さなかった。また、20 mM グルコース処置及び tunicamycin 処置によりストレス応答分子である TXNIP の発現増加が認められ、ノビレチンはこの TXNIP の発現増加を抑制した。しかし、thapsigargin 処置では TXNIP の発現増加は認められなかった。以上の結果より、ノビレチンは、CHOP の発現増加を介したアポトーシス誘導とは異なる経路に作用することで抗アポトーシス効果を示すこと、またノビレチンの抗アポトーシス作用の一部に TXNIP の発現誘導の抑制あるいは分解の促進が関与することが示唆された。 【今後の展望】ノビレチンによる抗アポトーシス効果への TXNIP の関与が示唆されたものの、アポトーシス誘導刺激が異なるとノビレチンの作用機序も異なる可能性が示され、アポトーシス誘導刺激の種類や条件をより詳細に検討する必要性が考えられた。発表者らはこれまで、同じ基本骨格を有する柑橘フラボノイドの間で膵β細胞アポトーシスに対する効果が異なることを見出しており、各種柑橘フラボノイドの抗アポトーシス作用の機序を比較検討することより、作用点がより明確となり、より効率的な抗糖尿病活性を有する化合物の創製に繋がることが期待される。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	糖尿病の新規治療薬のシーズ探索				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	木村 俊秀
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	木村 俊秀

講演題目
糖尿病の新規治療薬のシーズ探索
研究の目的、成果及び今後の展望
研究の目的 静岡県も含め、我が国の糖尿病の大半を占める2型糖尿病の原因としては、膵B細胞からのインスリン分泌障害の占める割合が大きい。よって、2型糖尿病の病因を究明し、糖尿病治療薬を創出するには、膵B細胞におけるインスリン分泌のメカニズムを明らかにすることが必要である。私たちは最近、これまで機能を有さないと考えられてきた GDP 型 Rab27a がインスリン分泌後のエンドサイトーシスを制御することを明らかにした。エンドサイトーシスはインスリン分泌を適切に行うために必須のステップであるが、その分子機構はほとんど分かっていない。本研究では、GDP 型 Rab27a の結合パートナーを探索し解析することで、インスリン分泌を制御するエンドサイトーシスのシグナルを分子レベルで解明する。 研究の成果 膵B細胞由来の MIN6 細胞を用いた Rab27a アフィニティーカラムクロマトグラフィーより、GDP 型 Rab27a カラムに特異的に結合するタンパク質を見出した。マス解析より、これらは、これまで Rab27a との結合が報告されていないタンパク質であった。免疫沈降実験より、同定したタンパク質が細胞内で GDP 型 Rab27a と複合体を形成していることを明らかにした。さらに、同定したタンパク質の GDP 型 Rab27a 結合サイトを明らかにした。このサイトは、同定したタンパク質間で相同性がなかったため、GDP 型 Rab27a は複数のエフェクターと異なる様式で結合することが示唆された。さらに、精製タンパク質を用いた <i>in vitro</i> binding assay より、同定したタンパク質が GDP 型 Rab27a と直接結合することを明らかにした。本研究結果より、GDP 型 Rab27a は複数のエフェクターを使い分けることで、エンドサイトーシスを時間的・空間的に制御する可能性が示唆された。 今後の展望 同定したタンパク質によるエンドサイトーシスの制御機構を解明する予定である。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	オリーブ葉含有成分 apigenin の膵β細胞を標的とした抗糖尿病効果の解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子

講演題目
オリーブ葉含有成分 apigenin の膵β細胞を標的とした抗糖尿病効果の解析
研究の目的、成果及び今後の展望
本研究では、静岡県特産物の中でもオリーブ葉由来ポリフェノールである apigenin の効果に着目し、その抗糖尿病メカニズムの解明を目的とする。近年、オリーブ果実やオイルの健康効果の認知の高まりや温暖な気候により静岡県内でオリーブ栽培が盛んとなり、現在、静岡県のオリーブの作地面積は、香川県に次ぐ国内第2位となっている。こうした状況の中、剪定作業などにより廃棄されるオリーブ葉の有効利用を目指して、オリーブ葉含有成分である apigenin のβ細胞を標的とした抗糖尿病効果について明らかにすることを目的とした。日本人のβ細胞は欧米人と比較して脆弱であり、インスリン分泌障害を伴う糖尿病発症リスクが高いことが知られている。すなわち、日本人の糖尿病治療にはβ細胞の量的な減少を抑制し、β細胞機能を維持することで、糖尿病の悪化を防ぐことが重要である。これまでに我々は、柑橘果皮含有ポリフェノールである nobiletin が、β細胞機能改善により抗糖尿病効果を示すことを証明した。また、昨年度までの結果からオリーブ葉抽出ポリフェノールである apigenin が強いβ細胞抗アポトーシス効果を示すことを明らかにし、その一部の機序について明らかにした。そこで、本年度における研究では apigenin の膵β細胞に対する抗糖尿病効果の更なる詳細な作用機序の解明を行った。その結果、thapsigargin により誘発された小胞体ストレスマーカーCHOP の発現誘導が apigenin の処置により抑制されることが明らかとなった。このことから、apigenin のアポトーシス抑制効果の作用機序として、CHOP の発現抑制による小胞体ストレスの軽減が考えられた。さらに、apigenin は c-jun terminal kinase (JNK) のリン酸化を著しく亢進し、オートファジーマーカーである LC3-II の発現に対し抑制性に働くことがわかった。また、こうした影響はオートファジー阻害薬 3-MA 処置により抑制されたことから、apigenin がオートファジーの亢進に関与することが示唆された。現在、apigenin によるβ細胞死抑制効果について、小胞体ストレスの軽減とオートファジーの促進、どちらの寄与が大きいのかなど、その詳細な機序について、さらなる解析を進める予定である。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	Ex vivo 肝障害モデルを用いた肝線維化治療薬のスクリーニング系の確立				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生

講演題目
Ex vivo 肝障害モデルを用いた肝線維化治療薬のスクリーニング系の確立
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】肝線維化には未だに有効な治療法はない。肝線維化の治療法開発を目指した研究のために必要不可欠である肝線維化モデル動物の作製には、多くの費用と時間が必要である。そこで現在、肝線維化治療薬の創薬スクリーニングとして、肝線維化の責任細胞である肝星細胞（HSC）を用いた <i>in vitro</i> 検討が用いられている。HSC は肝傷害時に活性化され、コラーゲンを産生・分泌する筋線維芽細胞様の形態を示す。現状、進行した肝線維化の治療は難しいとされるが、静止型 HSC がコラーゲンなどの細胞外基質を分解する matrix metalloproteinase を分泌することから、活性型 HSC を静止型へと脱活性化できれば、肝線維化も治療可能であると考えられる。しかし、肝臓内における HSC のポピュレーションは非常に小さいため、HSC に対して脱活性化作用を示す薬物が、肝線維化モデルを用いた <i>in vivo</i> 検討においても必ず抗線維化効果を示すとは限らない。そこで本研究では、肝臓組織より肝生切片を作製し、<i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> の架け橋になるような <i>ex vivo</i> 肝障害モデルを用いた肝線維化治療薬の創薬スクリーニング系を確立することを目的とした。 【成果・今後の展望】イソフルラン吸入麻酔下でC57BL/6J雄性マウスから摘出した肝臓を、ビブラトームを用いて厚さ250 μmの肝生切片を作製し、5% CO₂インキュベーターにてRPMI培地にて培養した。肝生切片作製当日をday 0とし、肝傷害刺激としてEt-OH（50, 100 mM）を処置し、day 0, 1, 3, 5, 7のサンプルのATP量を測定し生存確認を行った。さらに、肝疾患治療薬候補のスクリーニングとして、肝生切片作製当日にEt-OH（0, 50, 100 mM）と、申請者らによって<i>in vitro</i>および<i>in vivo</i>にて肝線維化抑制作用が確認されている低分子化合物DIF-1（0, 50, 100 μM）を処置し5日間培養後、qPCR法にて肝線維化の指標となるα-SMAならびにcolla1のmRNAの発現を解析した。対照群およびEt-OH処置群の両群において、day 0と比較し、day 1ではATP量は減少したものの、day 5 までday 1と同程度のATP量が確認された。すなわち、本研究で作製した正常<i>ex vivo</i>モデルと肝障害<i>ex vivo</i>モデルにおいて、day 5までの生存が確認された。また、Et-OH（50, 100 mM）処置により、<i>ex vivo</i>モデルにおけるα-SMAおよびcolla1のmRNA発現の増大が確認され、肝障害<i>ex vivo</i>モデルとして使用できる可能性が示された。さらに、Et-OH処置により誘発されたα-SMAおよびcolla1のmRNA発現の増大は、DIF-1（50, 100 μM）処置により有意に抑制された。以上のことから、肝生切片を用いた肝障害<i>ex vivo</i>モデルは、肝疾患治療薬スクリーニングとして有用であることが示唆された。今後は、この系を用いて肝疾患治療候補薬物の探索を行う。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	フィブリンを標的としたナノセラノスティックス製剤の開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
	研究分担者	所属・職名	帝京大学薬学部・教授	氏名	奥 直人
		所属・職名	浜松ホトニクス中央研究所・主幹	氏名	塚田 秀夫
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩

講演題目
フィブリン親和性ペプチド修飾 2 剤内封リポソーム製剤の開発
研究の目的、成果及び今後の展望 本研究では、がんの診断治療への応用を目的とし、血栓に標的指向性を示すナノセラノスティックスシステムに関する研究を行った。我々は昨年度までに脳梗塞の診断と同時に薬剤による脳保護を行うナノセラノスティックスシステムに関する研究を行い、血栓に標的性を有するペプチド修飾リポソームを開発した。フィブリンに高い親和性を示す GPRPPC ペプチドに thrombin responsible (TR) 配列を付与した LWPRGPRPPC ペプチド (TRpep) を設計し、当該ペプチドを修飾したリポソームの機能を評価した。その結果、血中においては TR 配列による GPRPPC 配列の保護によってフィブリンと共通配列を持つフィブリノゲンに結合せず、トロンビンが高発現する血栓では TR 配列がトロンビンに切断され、部位選択的にフィブリンに結合性を示す血栓標的化リポソームの開発に成功した。photochemically induced thrombosis 法によって血栓を形成させたマウスに TRpep 修飾リポソームを静脈内投与し、血栓周辺に有意に集積することをインビボ蛍光イメージングと X 線 computed tomography で明らかにした。我々は、血栓に標的指向性を有するナノセラノスティックス製剤として開発した TRpep 修飾リポソームは、がんの診断治療にも有用ではないかとの着想に至り、本年度は当該リポソームのがん治療への応用について検討を行った。がん組織は、がん細胞とそれを支える間質と呼ばれる成分から構成されており、特に脾臓がん、スキルス胃がん、脳腫瘍のような難治性がんでは間質が豊富であることが知られている。がん間質はフィブリンやコラーゲンが豊富に存在し、近年は DDS のターゲットとして注目を集めている。そこで本研究では、フィブリンが豊富なマウス腫瘍モデルを構築し、TRpep 修飾リポソームの有用性について検討した。各がん細胞株 (BxPC-3 ヒト脾臓がん、A549 ヒト肺がん、KLN205 マウス肺がん) を移植したマウスのがん組織切片を作製し、PTAH 染色で間質の分布を評価した。その結果、検討したすべてのがんにおいてフィブリンやコラーゲンが豊富に存在することが明らかになった。検討したなかで最も広範囲にフィブリンが沈着していた KLN205 細胞移植マウスを用いて TRpep 修飾リポソームの有用性を評価した。TRpep 修飾リポソームに 2 種の抗がん剤 panobinostat と vincristine を封入した TRpep-PV-Lip を調製し、その治療効果について検討した。その結果、TRpep-PV-Lip 投与群は、ペプチドを修飾していない PV-Lip 投与群と比較して有意に腫瘍の増大を抑制した。このことから、TRpep-PV-Lip ではリポソーム表面に提示されたペプチドががん間質のフィブリンに結合することにより、内封抗がん剤の送達効率が向上することが示唆された。本年度の成果から、TRpep 修飾リポソームを用いたがん間質ターゲティングの応用可能性が示された。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	糖尿病性腎症尿細管への薬物送達と脂質代謝異常の改善に基づく新規戦略の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	小出 裕之
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正

講演題目
糖尿病性腎症モデルにおけるDDS製剤の有用性に関する検討
研究の目的、成果及び今後の展望 一般的に、腎機能の低下は糸球体から始まり、尿細管間質病変の惹起・進展による慢性炎症や線維化により引き起こされると考えられている。我が国では毎年、末期腎不全治療すなわち透析療法の新規導入者数は増加傾向をたどっており、静岡県でも「静岡県糖尿病性腎症重症化プログラム」が策定され、腎疾患に対する意識が高まりつつある。本研究では、その数が増え続けている糖尿病性腎症において、DDS（ドラッグデリバリーシステム）技術を活かすことによって『尿細管・間質領域』へ薬物を特異的に送達し、原因の除去・根治が困難な病態において、その進行速度を遅らせることで、患者のQOLの向上に寄与することを目的とする。一方、糖尿病性腎症の腎尿細管において、大量の脂質が蓄積することが知られている。これまで腎疾患と脂質の関係については、血中コレステロール値と病態進展速度が相関することなどが知られているが、未解明のことが多い。申請者は、糖尿病性腎症に対して脂質代謝を制御する核内受容体LXRリガンドによる脂質代謝異常の改善を試み、それが病態の進展に与える影響や機序について明らかにし、糖尿病性腎症に対する進展抑制剤としての可能性を見出したいと考えた。 本研究ではまず、DDS製剤の代表としてリポソーム製剤の有用性に関する検討を行った。具体的には糖尿病性腎症モデルラットにサイズの異なる蛍光標識リポソーム製剤を投与したのち、その体内動態を検討・評価した。その結果肝臓や脾臓といった細網内皮系組織におけるリポソーム局在は、いずれのサイズのリポソームも正常群に比べて疾患群（糖尿病性腎症モデル）では低くなる傾向を見出した。一方腎への局在に関しては、疾患群においてリポソームの局在が正常群よりも増える傾向があることがわかった。腎内での局在部位をさらに調べると、投与したリポソームのサイズの違いによって、糸球体あるいは尿細管・間質領域と主に局在する領域が異なることを見出した。つまり、リポソームによって腎へ薬剤を送達する際に、その大きさによって薬剤を運ぶ部位を制御することが出来る可能性がある。また腎における脂質代謝と疾患との関連に関して、腎への脂質の蓄積が顕著なネフローゼモデルを用いて脂質代謝関連遺伝子の発現を制御する核内受容体の一つであるLXRのリガンドによる治療効果を調べた。その結果LXRリガンドの投与により、腎への脂質の蓄積が抑制され、さらに腎における炎症や線維化を有意に抑えることを見出した。 今後はリポソーム製剤による薬物送達によって、糖尿病性腎症モデルにおける病態進展抑制の可能性について検討していきたいと考えている。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	敗血症治療に向けたプラスチック抗体開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	小出 裕之
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	小出 裕之

講演題目
敗血症治療に向けたプラスチック抗体開発
研究の目的、成果及び今後の展望 世界では約1億人がコロナウイルスに感染し、静岡県においても重症化患者が増加している。重症患者の致死率をあげている一番の要因はサイトカインストームに起因する敗血症の発症であるとの報告がある。敗血症は臓器不全を引き起すために、その致死率は脳梗塞よりもはるかに高いが、未だ有効な治療薬は存在しない。本研究では、敗血症治療に向けて DNA 結合タンパク質であるヒストンを吸着・中和するナノ粒子開発を試みた。ヒストンは DNA と結合しヌクレオソームを形成することで遺伝子発現を調節している。しかし、敗血症発症時には傷害を受けた細胞から血中に放出され、全身性の炎症を惹起するため、ヒストンが敗血症の原因タンパク質の一つであると考えられている。 ヒストンを構成する H1、H2A、H2B、H3、H4 の 5 つのサブタイプが全て正電荷タンパク質であることから、ナノ粒子 (NPs) は N-isopropylacrylamide、架橋剤である N, N' -methylenebis (acrylamide) (Bis)、疎水性モノマーである N-tert-butylacrylamide (TBAm)、負電荷モノマーである acrylic acid (AAc) を用いて合成した。NPs を構成する機能性モノマーの配合比を最適化するために、NPs のヒストンに対する結合能を Quartz crystal microbalance (QCM) を用いて評価した。その結果、NPs に組み込む機能性モノマーの配合比により NPs のヒストンとの親和性が変化した。また、敗血症時にヒストンは長時間持続的に放出されるため、ナノ粒子は長時間血中を滞留し、持続的にヒストンを吸着し続ける必要がある。そこで、Poly(ethylene glycol) methacrylate (PEG モノマー) を組み込み、血中滞留性の向上効果とヒストンに対する親和性を検討した。その結果、分子量 4000 の PEG モノマーを 1 mol%以上組み込むことで、ナノ粒子の血中滞留性が大きく向上した。次に、in vitro におけるナノ粒子のヒストン毒性中和能を評価した。マウス内皮細胞 (2H11) を用い、ナノ粒子 (20 µg/ml) とヒストン (45 µg/ml) を細胞に添加し、24 時間後の生細胞数を WST-8 assay により評価した。その結果、ナノ粒子はヒストンによる細胞死を顕著に阻害することが明らかになった。最後に、敗血症に対するナノ粒子の有用性を in vivo で明らかにするために、Lipopolysaccharides (LPS) をマウスに静脈内投与することで敗血症モデルマウスを作成し、PBS、PEG 未含有ナノ粒子あるいは PEG 含有ナノ粒子を 2 時間おきに 4 回投与した。その結果、PEG 未含有ナノ粒子投与群では LPS 投与から 24 時間以内に全てのマウスが死亡したのに対し、PEG 含有ナノ粒子投与群ではその致死率が大幅に改善された。これは PEG 含有により血中滞留性が向上し、持続的なヒストン中和が可能になったためであると考えられる。以上より、ヒストンに対するナノ粒子の敗血症治療に対する有用性が示された。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研 究 テーマ	マクロファージを標的としたナノ核酸医薬に関する基盤研究				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	宋 復燃
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	米澤 正
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	小出 裕之
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	宋 復燃

講演題目
マクロファージを標的としたナノ核酸医薬に関する基盤研究
研究の目的、成果及び今後の展望
研究の目的 近年炎症性腸疾患（IBD）の患者数が大きく増加しており、高齢患者においては QOL が著しく低下するため、健康寿命を短縮させている。健康寿命の観点で高い評価を受けている静岡県は特に、官民一体となって健康寿命を延長させる取り組みが活発に行われている。IBD 治療法の開発はさらなる健康寿命の延長に有益である。IBD の維持療法には現在、抗ヒトインターロイキン抗体製剤が使用されているが、抗体製剤は高価であるため持続投与が必要な IBD 治療には、経済的負担が大きくなっている。我々は、過剰産生されたインターロイキンを抗体で中和するのではなく、RNA 干渉を引き起こす small interfering RNA (siRNA) の投与によりその産生自体を止めることで IBD 治療が可能ではないかと考えた。本研究は、マクロファージ細胞に特異的に取り込まれる脂質ナノ粒子にインターロイキンに対する siRNA を内封することで、マクロファージへの効率的な siRNA 送達による IBD 根治療法の開発を目的としている。 成果及び今後の展望 これまで siRNA 送達に用いられてきたカチオン脂質は、免疫反応を惹起する恐れがある。そこで、siRNA は負電荷脂質である dioleoylphosphatidylglycerol を基盤としたアニオン性脂質ナノ粒子（ALNP）に封入することとした。その他の ALNP 構成成分としては、中性脂質である dioleoylphosphatidylcholine、cholesterol、siRNA と負電荷脂質の架橋剤として 2 価のカチオンを用いた。ALNP の物性および ALNP への siRNA の封入率を検討した結果、中性脂質：負電荷脂質：cholesterol の組成は 47.5/2.5/47.5（モル比）、架橋剤である 2 価のカチオンの濃度は 5 mM、総脂質と siRNA のモル比は 500/1 が最適条件であることが明らかになった。siRNA を内封した ALNP は、負電荷を帯び、粒子径は 200 nm 前後の単分散のナノ粒子であり、siRNA の封入率は約 80%であった。<i>in vitro</i>において、green fluorescence protein (GFP) を強制発現する HT1080-EGFP ヒト線維肉腫細胞を用いて、siRNA 内封 ALNP の RNA 干渉誘導能を評価した。その結果、siRNA 内封 ALNP は対照群と比較して有意に高い遺伝子発現抑制効果を示した。また、マウスの骨髄から単離した単球細胞をマクロファージ細胞に分化させることが確認された。 今後の展望として、マウス骨髄由来マクロファージ細胞を用いて検討を進め、最終的に動物モデルを利用して、本製剤がインビボにおいてインターロイキンの過剰産生を抑制可能であることを証明する。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	抗体医薬に対する抗イディオタイプ DNA アプタマーの <i>in silico</i> 錬成				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	轟木 堅一郎
	研究分担者	所属・職名	東京農工大学・教授	氏名	池袋 一典
		所属・職名	岐阜薬科大学・教授	氏名	林 秀樹
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	轟木 堅一郎

講演題目
抗体医薬に対する抗イディオタイプ DNA アプタマーの <i>in silico</i> 錬成
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】アプタマーとは、複雑な三次元構造をとることで標的分子に結合する1本鎖のDNAまたはRNA分子であり、様々な分子認識への利用が可能であることから、その医薬品や診断薬の利用は抗体に代わる新たなモダリティとしてその重要度が増している。申請者はR1およびR2年度の教員特別研究推進費のご支援を受け、3つのTIPs(汎用タンパク質精製装置の活用, 超大量DNAの利用, 次世代シーケンサー(NGS)によるダイレクトシーケンス)を組み合わせた「DNA アプタマー探索プロトコルを一般化するための方法論構築」を進めてきた。その際課題となったのが、『ランダムオリゴ配列との結合スクリーニングによりNGSから得られた10万近い初期候補配列を如何に親和性と選択性に優れた正解配列に絞り込むか』である。本研究では、標的分子に対するDNAアプタマーの正解配列に迅速かつ効率的に辿り着くべく、種々の<i>in silico</i>解析法を検討し最適な探索手法を導出した。 【方法】24塩基または40塩基のランダム配列とプライマー結合配列をもつオリゴDNAをmgスケールで移動相に加え、標的抗体医薬(単体あるいは混合物)をプロテインAカラムに固定化したタンパク質精製LCにより半日程度結合解離反応を繰り返した。標的医薬に強く結合したオリゴDNAを回収し、次世代シーケンス解析により約60,000~80,000配列を決定した。これらの配列を<i>in silico</i>アプタマー候補予測プログラム(SMART Aptamer¹⁾)にて解析し、クラスタリング、縮重度、2次構造の安定性を指標に上位30位までの候補配列を選抜した。これらを我々が開発した抗体医薬のハイスループットスクリーニング法であるELAA法²⁾に適用し最適配列を探索した。獲得したアプタマーの標的医薬へのイディオタイプ性を評価すべく、アプタマーはRNA composerにより2次構造へと変換し、HDOCK³⁾ server上で標的医薬との<i>in silico</i>ドッキングシミュレーションを行った。 【結果】今回開発した手法により、5種抗体医薬(Ramucirumab, Nivolumab, Tocilizumab, Rituximab, Tocilizumab)に対する24塩基または40塩基配列の特異的なアプタマーを実施者の技量に依存することなく簡便かつ迅速に獲得することができた。各医薬に対する解離定数は20~50 nMであり、それぞれが抗体の相補性決定領域と多点で結合することがドッキングシミュレーションから示唆された。獲得したアプタマーは、抗体医薬の血中薬物濃度分析に適用可能な優れた親和性と特異性を有することが示されたと同時に、構築した<i>in silico</i>解析法の有用性も実証することができた。 【参考文献】1) <i>Anal. Chem.</i>, 92, 3307 (2020), 2) <i>Anal. Chem.</i>, 91, 9125 (2019), 3) <i>Nat. Protoc.</i>, 15, 1829 (2020),

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

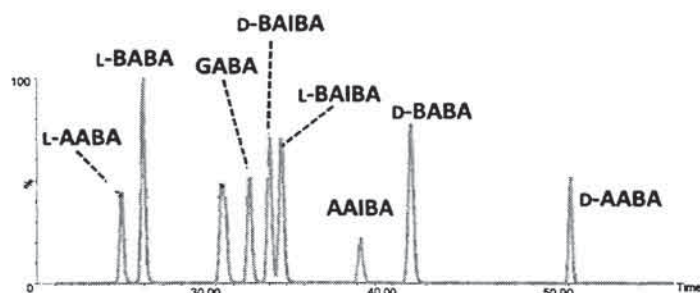
研究テーマ	キラルプロテオミクス実現のための異性化ペプチド分離分析法の開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	水野 初
	研究分担者	所属・職名	産総技術総合研究所・主任研究員	氏名	浅川 大樹
		所属・職名	産総技術総合研究所・主任研究員	氏名	七種 和美
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	水野 初

講演題目
キラルプロテオミクス実現のための異性化ペプチド分離分析法の開発
研究の目的、成果及び今後の展望
タンパク質中のアスパラギン酸 (Asp) 残基は異性化により立体構造を変化させ、変性したタンパク質が蓄積することで、白内障やアルツハイマー型認知症などの加齢性疾患の原因となることが知られている。このため、タンパク質中の異性化Asp部位や異性化の程度の情報は疾患メカニズムを解明する上で重要な手がかりとなる。しかし、一般的なLC-MS/MSを用いたプロテオミクスでは、タンパク質中の質量の変化を伴わない異性化Asp残基の検出が困難である。 本研究では、タンパク質をトリプシン消化したペプチドに含まれるAsp残基側鎖のカルボキシル基に対し、逆相LCによる光学異性体分離を可能とするジアステレオマー誘導体化を行うことで、異性化Asp残基を含むペプチドの新たなLC-MS/MS分析法を開発した。 ヒト水晶体構成タンパク質であるα-Crystallinのトリプシン消化ペプチドをモデルとして、異性化Asp残基 (L-α-Asp, L-β-Asp, D-α-Asp, D-β-Asp) を含むペプチドを合成した。これらのペプチドのカルボキシル基に対して、(S)-1-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl) pyrrolidin-3-amineによるカルボキシル基誘導体化を行った。誘導体化反応時にペプチドが分子内縮合体を形成したと考えられる副反応生成物が確認されたため、まずこれらのペプチドのアミノ基を保護し、その後保護したペプチドに対してカルボキシル基誘導体化を行った。 誘導体化した4種の異性化Aspを含むペプチド (IPSGVD(L-α/L-β/D-α/D-β)AGHSER)を測定した結果、m/z 469.25 に[M+4H]⁴⁺のイオンピークが検出された。MS/MS 解析の結果、誘導体化試薬はペプチドの Asp 残基側鎖及び C 末端のカルボキシル基に結合していることが確認された。これらの誘導体化ペプチドは Asp 残基 D-β / L-α / L-β / D-α の順に溶出し、ピーク間の分離度 R_s は 2.38, 1.86, 1.67 と良好な結果を得ることができた。また、これらの誘導体化ペプチドの構造をシュミレーションすることにより、誘導体化によりどのくらい構造変化が起きているかについても検証した。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研 究 テーマ	動植物体内におけるアミノ酪酸光学異性体全種の動態解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	杉山 栄二
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	轟木 堅一郎
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	水野 初
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	杉山 栄二

講演題目	動植物体内におけるアミノ酪酸光学異性体全種の動態解析
研究の目的、成果及び今後の展望	【研究の目的】 アミノ酪酸には計8種の異性体が存在し、各異性体が異なる生理活性を示す。近年、各異性体が個体の代謝状態を反映することやその代謝過程が創薬標的となることが注目されており、選択的分析法の必要性が増している。しかし、従来の分析法では一度に全て異性体を分離することができないため、生体試料中のアミノ酪酸異性体を一斉に分析することが困難であった。そこで本研究では、アミノ酪酸の異性体全種を液体クロマトグラフィー質量分析で分析する手法を開発し、生体試料に含まれる各光学異性体の分析に応用した。 【成果及び今後の展望】 種々のキラル誘導体化試薬を用いて各アミノ酪酸の分離条件を検討した結果、適切な炭素鎖を有する試薬を選択することで、異性体全種の完全分離に成功した。この分析法を用いてシロイヌナズナ種子の分析を行ったところ、植物試料中に含まれるβ-アミノイソ酪酸のD体とL体を初めて検出し、その存在量を明らかとした。また、それまで不明であった植物中の内因性β-アミノ酪酸について、大部分が一方の立体構造を持つことを明らかにした。 続いて開発した分析法をマウス組織の分析に応用したところ、組織ごとに各異性体の存在量が大きく異なることが明らかとなった。そこでまず、近年全身の代謝制御に関わることが注目されているD/L-β-アミノイソ酪酸に着目し、各光学異性体の前駆体(チミンとL-バリン)を投与したマウスの血中D/L-β-アミノイソ酪酸濃度を解析した。その結果、各異性体の血中濃度増加率は大きく異なることが明らかとなった。今後、各組織におけるD/L-β-アミノイソ酪酸の存在量変化を解析し、各組織における代謝調節機構の違いを明らかにしていく予定である。



図：アミノ酪酸全種（計8種）を分離したクロマトグラム

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	大腸がん抑制作用を示すジオスゲニンの機能解明を志向した有機合成化学的アプローチ				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	吉村 文彦
	研究分担者	所属・職名	薬学部・名誉教授	氏名	菅 敏幸
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	稲井 誠
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	大内 仁志
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	吉村 文彦

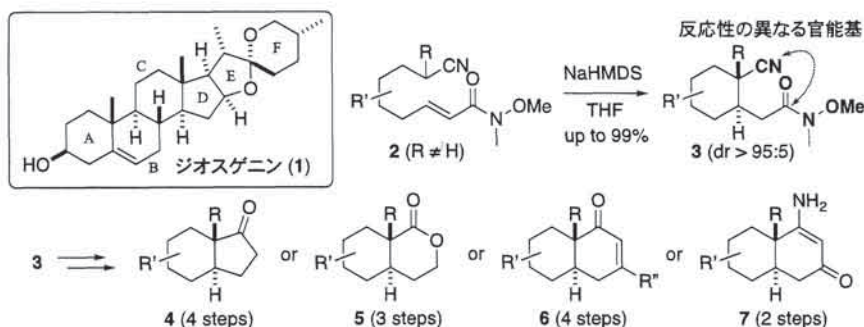
講演題目	ステロイド系化合物およびテルペノイドの合成に有用な縮環骨格構築法
------	----------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

長寿・高齢化が急速に進むわが国において、がん患者の増加が大きな社会問題になっている。がん克服するための最も効果的なアプローチの一つは「がん予防薬」の創製であるが、その研究は大きく立ち遅れている。これに関連して、本学の三好らは、本県ご当地食材のヤマイモの効能に着目したスクリーニングを行い、ヤマイモの乾燥品であるサンヤクに含まれるステロイド成分ジオスゲニン (**1**) が、大腸がん発症動物モデル系で顕著な発がん抑制効果を示すことを明らかにした。しかし、**1** のがん抑制が脂質代謝改善作用に由来することが示唆されているものの、発がん抑制発現の詳細な作用機序および **1** の活性重要部位は依然として不明である。本研究は、化学合成を基軸とする独自のアプローチにより、**1** の発がん抑制機構の詳細を分子レベルで解明することである。

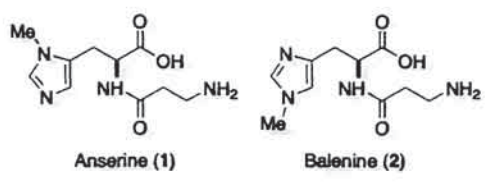
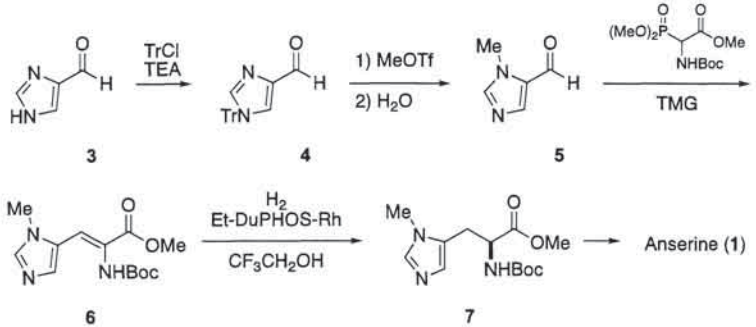
先に我々は、求核部位としてアルカニトリルを有する不飽和 Weinreb アミドの分子内共役付加反応を開発した (**2**→**3**)。本反応は高い立体選択性を伴い進行し (*dr* > 95:5)、**1** の A および C 環に対応する四級不斉炭素を含む 6 員環が形成可能であった。本年度は、**1** および他のステロイド系化合物、テルペノイドの合成にも応用可能な縮環骨格構築法の開発に取り組んだ。

得られた環化体 **3** の Weinreb アミド部位は、ニトリル部位よりも高い反応性を示すため、その選択的な変換を経て二度目の環化反応が行える。例えば、Weinreb アミド部位から変換されるアルキルリチウム中間体のニトリル部位への分子内付加反応により、ビスクロケトン **4** が高収率で得られた。Weinreb アミド部位から変換される第一級アルコールのニトリル部位へ分子内付加反応を行うと、ビスクロラクトン **5** へ変換できた。また、分子内シアノエン反応を用いることで、ビスクロエノン **6** が合成できた。一方、Weinreb アミド部位から変換されるメチルケトンのニトリル部位への分子内アルドール型反応を行うと、エナミノン **7** が得られた。本法は広い基質適用範囲を示した。今後、本法を活用して **1** および類縁体の合成、構造活性相関研究を行う計画である。



研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	静岡県産海産物に含まれるアンセリンの合成研究と機能評価				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	稲井 誠
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	菅 敏幸
		所属・職名	東海大学 海洋学部・准教授	氏名	浅川 倫宏
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	吉村 文彦
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	大内 仁志
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	稲井 誠

講演題目	静岡県産海産物に含まれるアンセリンの合成研究				
研究の目的、成果及び今後の展望	アンセリン (1) 及びバレニン (2) は、静岡県の特産品であるマグロやカツオに多く含まれるイミダゾールジペプチドの1種である。特に 1 は、タウリンと比較して 10 倍以上の高い抗疲労活性を有するとともに、尿酸値低減効果や血糖降下作用等、健康長寿に寄与する興味深い生物活性を有している。近年では、1, 2 のロコモティブシンドロームの予防効果が注目されているものの、高極性なアミノ酸である 1, 2 の大量精製は困難であるため、基礎研究データが不足しているという課題がある。本研究では、独自の合成法を基盤とし、1, 2 の合成法を確立し、様々な生物活性試験に化合物を提供すること目的とした。 まず、ホルミルイミダゾール 3 を出発原料にN-トリチル化後、メチル基の導入と脱トリチル化を経て化合物 5 を合成した。得られた 5 に対し、別途調整したHWE試薬を作用させ不飽和エステル 6 とした。続いて、鍵となる不斉水素移動反応による立体化学の構築を検討した。種々検討の結果、ロジウム触媒 (Et-DuPHOS-Rh) 存在化、トリフルオロエタノールを溶媒とする条件にて目的の 7 が、高収率かつ高エナンチオ選択的に得られることを見出した。最後に数工程を経てアンセリン (1) の全合成を達成した。現在、より効率的な合成経路を探索すると共に、他の類縁体の合成を検討中である。  Anserine (1) Balenine (2)  3 4 5 6 7 Anserine (1)				

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	柑橘類の果皮に含まれるフラボノイド類の合成研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	大内 仁志
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	菅 敏幸
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	吉村 文彦
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	稲井 誠
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	大内 仁志

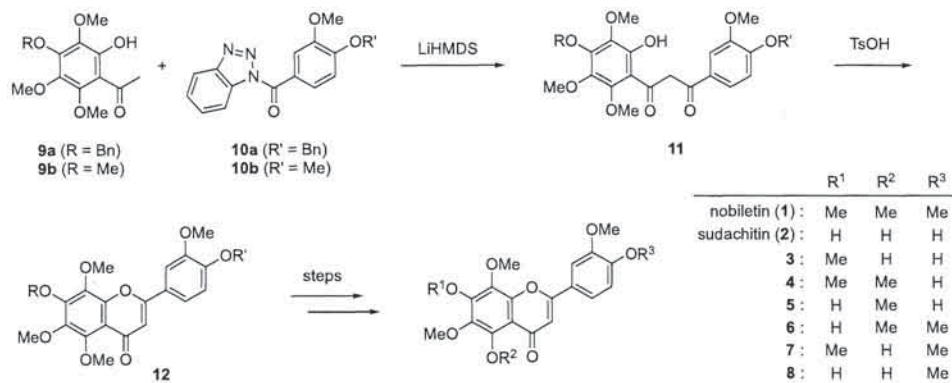
講演題目	静岡県産柑橘類に含まれるフラボノイドの合成研究
------	-------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

静岡特産の柑橘類には、古来より利用されてきた可食部以外にも、その果皮などに健康を増進させる成分が含まれている。近年、本学の研究により、温州ミカンや太田ポンカンの皮に含まれているノビレチン (1) にはアルツハイマー病により低下した脳機能を回復させる作用 (NL, 2012, 51) や血糖値低下作用 (JFF, 2017, 8) など、様々な作用があることが見出されている。またスダチの果皮より単離されたスダチチン (2) には、抗炎症作用や糖・脂質代謝改善作用などがあることが報告されている。さらに、1, 2 に類似のフラボノイドにおいても、認知症やうつ症状の改善効果など、様々な生物活性が報告されており、これら柑橘類の果皮の新たな利用法開発に期待が寄せられている。しかしその一方で、天然の果皮はロット差や採集時期により 1 や 2 の含有量が変化し、その精製も煩雑であるため、高純度の化合物を研究に安定供給することは困難である。また、作用タンパク質の同定などケミカルバイオロジーに関する知見には未知の部分が多い。本研究では、これら柑橘類の果皮に含まれる 1, 2 の活性発現機構解明と構造活性相関研究へ向けて、高純度の化合物を量的供給可能な合成法の確立と、それを基盤とする各種誘導体合成を検討した。

検討の結果、これらの化合物は当研究室で確立したフラボン骨格構築法を適用することで効率的な合成が可能であった。まず A 環に相当する 9a, b と B 環に相当する 10a, b を Claisen 縮合により連結し、ジケトン 11 を合成した。続いて得られた 11 を酸性条件に付すことでフラボン環化反応が進行し、フラボン 12

を得た。得られたそれぞれの環化体からの変換により、ノビレチン (1) やスダチチン (2) を含む 8 種類の類縁体 1-8 を合成した。現在、これらの類縁体を用いた生物活性評価の実施を検討中である。



研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	健康長寿都市の食文化に根ざした発がん予防エビデンスの確立				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部 生薬学分野・講師	氏名	恒松 雄太
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部 生薬学分野・講師	氏名	恒松 雄太

講演題目
健康長寿都市の食文化に根ざした発がん予防エビデンスの確立
研究の目的、成果及び今後の展望
「大腸がん」と「赤肉」、「胃がん」と「塩分」、など「消化器官の発がん」と「食事」には強い相関がある。近年の食生活の欧米化に伴い、日本人の大腸がん罹患率が上昇しているが、その原因について明確な解は得られていない。しかし最近、コリバクチンと命名された化学構造未決定の遺伝毒性物質が腸内細菌叢を構成するある種の大腸菌により生産され、大腸発がんへの関与が明らかにされつつある。その根拠として、第一に健常者におけるコリバクチン生産菌の保有率は2割程度なのに対し、大腸がん患者では6割を超えることが我々を含む数々の疫学研究により示されてきた。第二にコリバクチン生産菌が炎症モデルマウスにおいて実際に大腸がんを引き起こすことが報告された。第三に、コリバクチンはDNAの核酸塩基のうちアデニンに共有結合を介して付加すること、そのため特定のDNA配列(例えばAAWTTモチーフ)において高確率で変異が導入されることが示された。以上の観点から、大腸発がんの一因にコリバクチン生産菌が関与しているならば、コリバクチン生産菌の制圧またはそのコリバクチン生産能を不全化することで、大腸発がんの予防が可能になると着想した。そこで本研究ではコリバクチン生産阻害剤を探索し、その発がん予防効果を明らかにすること、そしてコリバクチン制圧剤の開発を通じて長寿社会における健康寿命の増大と医療費削減へと貢献することを目指した。 (1) コリバクチン生産菌に対して作用する植物エキスの同定 静岡県の特産品である柑橘系植物等を含む本学薬草園栽培植物のエキスライブラリを被験サンプルとして利用し、コリバクチン生産阻害を誘導する物質同定を目指した。一次スクリーニングとして、コリバクチン生産菌、植物エキス、化学プローブを共存させたアッセイにて、蛍光強度によりコリバクチン産生能阻害を評価した。二次スクリーニングとしてコリバクチン生合成酵素であるCibP(一種のプロテアーゼ)の酵素を調製し、in vitroでの酵素活性阻害を評価した。以上の検討にて、CibP酵素阻害剤、細胞死誘導剤とそれぞれ別の機序を有すコリバクチン産生阻害剤含有エキスを同定した。 (2) 活性成分の同定、構造決定、作用機序の解析 同定したエキス中から活性成分の同定を目指した。各種クロマトグラフィーによる分画により、活性成分を精製し、同時にLC/MSによるメタボロミクスにより活性成分を推定した。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	静岡県立大学付属薬草園植物群のゲノム情報と遺伝子異種発現システムを用いた創薬探索研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	佐藤 道大
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	恒松 雄太
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	岸本 真治
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	佐藤 道大

講演題目
静岡県立大学付属薬草園植物群のゲノム情報と遺伝子異種発現システムを用いた創薬探索研究
研究の目的、成果及び今後の展望
[研究目的] 静岡県立大学付属薬草園には約 800 種もの植物が栽培されている。日本薬局方に掲載される薬用植物だけでなく、機能性食品にも応用される有用植物も多い。本薬草園は、研究に必要な植物の栽培や収穫だけでなく、さらに静岡県民および一般社会人に対して生涯教育の場を提供することを目的として存在する。またミシマサイコなど天然には絶滅が危ぶまれる種なども栽培し、種の保存という重要な使命を担っている。植物は微生物と並ぶ有用物質の生産者であり、とくにフラボノイドやアルカロイドなど強い生物活性を有する物質を生産することが知られている。植物は古代から民間伝承薬として用いられてきたが、ピンブラスチンやタキソール、スコボラミンやモルヒネなど、現代の医療にもなくてはならない医薬品の供給源となっている。しかしながら、これらの医薬品の多くは、植物体からの抽出(もしくは半合成)によって供給されているため、資源の枯渇や供給不安という問題がつきまとう。そこでわれわれは、本薬草園に生育する薬用植物の二次代謝について研究を行い、植物由来創薬研究を推進する。また静岡県立大学付属薬草園の価値を再認識し、地域振興に寄与することを目指す。具体的には、薬用植物ライブラリの作製およびそのゲノム情報を活用し、われわれがこれまで構築してきた微生物生産システムへ導入することで、多様な二次代謝産物の生産を達成する。 [研究成果および今後の展望] 大腸発がんに関わる化合物、コリバクチンを産生する大腸菌に対して、生育阻害活性を有するもしくは、コリバクチンの産生を抑制する化合物の探索を植物エキスをライブラリから行った。その結果、キブシ科の植物において、コリバクチン産生抑制活性を見出した。そこで、キブシ科植物抽出物からその活性を有する化合物の分離を行った。その結果、フェニル乳酸がその活性物質として同定された。フェニル乳酸は、大腸菌の生育阻害活性を有する化合物として最近特許化された化合物であり、その活性の発現機構は明らかにはなっていない。今後の展望としては、さらなる有用化合物の探索を行うため、植物エキスをライブラリを新たに作製する。またスクリーニングに関しても、アッセイ系を増やすことで、広範な生物活性物質の獲得を目指していく。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	キノコホルモン様活性を有する化合物群の生合成研究				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	岸本 真治
	研究分担者	所属・職名	薬学部・5年生	氏名	難波 良太
		所属・職名	静岡大学グリーン科学技術研究所・特任助教	氏名	呉 静
		所属・職名	静岡大学グリーン科学技術研究所・教授	氏名	河岸 洋和
		所属・職名	名古屋大学生命農学研究科・教授	氏名	西川 俊夫
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	岸本 真治

講演題目
キノコホルモン様活性を有する化合物群の生合成研究
研究の目的、成果及び今後の展望
キノコから単離された化合物であるchaxine類やstrophasterol類は多くのキノコから見出され、キノコの子実体形成を促すことからキノコホルモンとして機能する可能性が示唆されている。これまでにキノコホルモンとして証明された化合物は存在しておらず、実際にこれらがキノコホルモンであることを明らかにできれば今後のキノコ栽培の効率化につながると期待される。これは世界的な目標であるSDGsの一つである「飢餓をゼロに」の達成に貢献するものである。そこで、本研究はキノコホルモン様化合物であるchaxine類およびstrophasterol類の生合成メカニズムを解明し、それらの生産菌における役割を明らかにすることを目的として開始した。 Chaxine類については事前の実験でモデル生物である出芽酵母（<i>Saccharomyces cerevisiae</i>）から見出されていたことから出芽酵母を用いた実験を進めていたところ、純粋なergosterolのみでもchaxine Bを生じるという予想外な現象を発見した。この現象に興味を持ち様々な条件を検討すると、ergosterolは室温下でも緩やかにchaxine Bを生じること、また有機溶媒に溶解した状態で遮光環境下60℃に加熱すると24時間でergosterolの大半が消失し2%程度のchaxine Bおよびジアステレオマーを生じることが判明した。どのようなメカニズムでchaxine Bが生じているかを明らかにするべく同条件下で生じているほかの化合物を単離・構造決定したところ、ergosterolの5位と9位が酸化されて生じると予想される化合物が複数種類生成していることが判明した。また、酸素を完全に除去した条件や、ラジカル捕捉剤であるTEMPOを添加した条件では全く反応が進まずergosterolが残存するのみであった。以上の結果からchaxine Bはergosterolが分子状酸素とラジカル反応して生じる、すなわち空気酸化されて生じていると考えられた。この現象の詳細なメカニズムや生理的な意味については現在検討中である。 一方、strophasterol類については市販のしいたけから検出することができたがその検出量が非常に少なく、転写の有無から生合成遺伝子を判別するには難しいと予想された。そこで、より多くのstrophasterol類を生産する生物を現在探索中である。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	柑橘由来ポリメトキシフラボノイドの多機能性解明と食品素材への高度利用				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・薬剤学分野・教授	氏名	尾上 誠良
	研究分担者	所属・職名	松山大学薬学部・准教授	氏名	山内 行玄
		所属・職名	薬学部・薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行
		所属・職名	薬学部・薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平
	発 表 者	所属・職名	薬学部・薬剤学分野・教授	氏名	尾上 誠良

講演題目
柑橘由来ポリメトキシフラボノイドの体内動態ならびに肝保護効果精査
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】柑橘果皮に含まれるポリメトキシフラボノイドである Nobiletin (NOB) は、抗認知症作用や抗炎症作用などその多様な機能性から近年注目されている機能性食品素材である。興味深い薬理活性を提示するものの、難水溶性である NOB は oral bioavailability (BA) が低く、その実用化に際して生物薬剤学的な改善が求められている。本研究では NOB の溶解性および経口吸収性改善を指向した固体分散体制剤 (SD) を調製し、各種物性ならびに薬物動態学的評価を行った。 【方法】NOB を hydroxypropyl cellulose-SSL と 1:1 で混合し、ジルコニアビーズ共存下にて wet-mill 処理を行い、凍結乾燥後 NOB の SD 製剤 (NOB/SD) を得た。NOB/SD の表面形態、粒子径、結晶性、溶出特性をそれぞれ評価した。血中 NOB ならびに NOB 代謝物濃度測定のため UPLC/ESI-MS を用いてメソッドを開発し、ICH Q2B ガイドラインに従ってバリデーションを行った。SD 系雄性ラットに NOB および NOB/SD 経口投与した際の体内動態を精査した。 【結果】NOB/SD は水に速やかに分散し、動的光散乱法によって平均粒子径 120 nm の結晶性粒子の存在を認めた。NOB/SD は NOB と比較して優れた溶出特性を示し、水および pH1.2 溶液中での溶解速度はそれぞれ約 30, 17 倍増大した。NOB および 4'-demethyl NOB の体内動態解析のため、UPLC/ESI-MS を用いて高感度かつ再現性の高い測定系を確立した。ラットに NOB/SD (20 mg-NOB/kg) を経口投与した際、NOB の BA は NOB (20 mg/kg) 投与群と比べて約 13 倍高値を示し、興味深いことに NOB の非晶質製剤よりも高い BA を認めた。一方、代謝物 3'- および 4'-demethyl NOB の血中濃度は検出限界 (10 ng/mL) 以下であったが、肝臓では NOB ならびに代謝物が蓄積する傾向にあった。本製剤を肝線維症モデルラットに経口投与 (2 mg-NOB/kg) した際、NOB 原末投与群 (2 mg/kg) と比較し、肝臓内 NOB および代謝物濃度の上昇を認めた。本製剤投与群では、血漿中 ALT, AST 活性の上昇をそれぞれ約 48, 39% 抑制し、NOB 原末投与群と比較し、肝細胞線維化の有意な抑制を認めた。本製剤技術の適応により、ラットにて NOB の経口吸収性向上を認め、NOB の溶解性ならびに BA 改善が NOB の肝保護機能増大に寄与したものと考える。 【考察】SD 製剤技術は機能性食品素材である NOB の溶解性および経口吸収性をともに顕著に改善し、NOB の機能性向上に寄与するものと期待する。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研 究 テーマ	難吸収性ポリフェノールの機能性微粒子化による薬物動態制御の新展開				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部 薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行
	研究分担者	所属・職名	薬学部 薬剤学分野・教授	氏名	尾上 誠良
		所属・職名	薬学部 薬剤学分野・助教	氏名	山田 幸平
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部 薬剤学分野・准教授	氏名	佐藤 秀行

講演題目
難吸収性ポリフェノールの機能性微粒子化による薬物動態制御の新展開
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】機能性食品素材 quercetin (QUE) は尿酸値低下作用が期待されるが、その経口吸収性は極めて低い。そこで、本研究ではナノ結晶固体分散体 (CSD) 化による QUE の経口吸収性向上を試みた。加えて potassium oxonate (PO) 誘発性高尿酸血症ラット (PO モデル) における QUE の尿酸値低下作用について評価するとともに、本モデルにおいて血中 PO が尿酸定量値に与える影響を精査した。 【方法】HPLC 法または uricase を利用した酵素法を用い PO 共存下にて尿酸の添加回収試験を行った。PO モデルにおける血中 PO 濃度推移を観察し、HPLC 法及び酵素法にて定量した血中尿酸値を比較した。QUE/CSD のラットにおける経口吸収性に加え、PO モデルにおける尿酸値低下作用を検証した。 【結果・考察】QUE 原末及び QUE/CSD 投与 (200 mg-QUE/kg, <i>p.o.</i>) 後、QUE/CSD 投与群の QUE 全身暴露量は QUE 原末投与群の約 5 倍であった。添加回収試験において HPLC 法では PO 添加量に関わらず約 100% の尿酸回収率を示したが、酵素法では PO 添加量が 4 µg/mL 以上となる検体で尿酸回収率が顕著に低下した。PO モデルでは PO 投与後から 3 h の間、血中 PO 濃度が 4 µg/mL を超え、その際の尿酸定量値は酵素法での定量値が HPLC 法での定量値を著しく下回った。これは検体中の過剰 PO が酵素法での定量に用いる uricase を阻害するためであり、すなわち酵素法は PO モデルでの尿酸値定量に適さないと判断した。HPLC 法による QUE の尿酸値低下作用評価において QUE/CSD 投与 (200 mg-QUE/kg, <i>p.o.</i>) 群は PO (250 mg/kg, <i>i.p.</i>) 処理による尿酸値上昇を有意に抑制した。これは CSD 化による QUE の経口吸収性向上に起因すると考える。以上より CSD 技術は QUE の経口吸収性を向上し機能性増大に有用であろう。また、血中 PO が尿酸定量値に与える影響を明らかとすることで、PO 誘発性高尿酸血症モデル動物における評価精度の向上に貢献するであろう。今後、他の難水溶性化合物の生物薬剤学的特性向上を指向した技術として発展的応用を試みる。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	経口吸収性改善技術の適用による難吸収性健康機能性成分の生物薬剤学的特性向上				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山田 幸平
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	尾上 誠良
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	佐藤 秀行
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山田 幸平

講演題目
生物薬剤学的特性向上を指向した luteolin 含有自己乳化型製剤の開発
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】静岡県の特産品である緑茶やミカン、菊花等にはポリフェノール類が含まれていることから県内には潜在的な医療資源が豊富に存在し、老化や通風の予防、がん発症リスクの低減などを指向したセルフメディケーション製品としての開発が望まれている。尿酸値低下機能を有する luteolin (LUT) は菊の花やシソの葉などに多く含まれる flavone の一種であり、水への溶解度が 13 µg/mL と乏しく、経口吸収性が極めて低いことが機能性成分としての利用において課題となる。本研究では、LUT の経口吸収性改善ならびに機能性向上を指向した LUT 含有自己乳化型製剤 (LUT-loaded self-emulsifying drug delivery system; SEDDS/LUT) を開発した。 【方法】LUT 原末を Capryol™ 90, RYOTO™ POLYGLYCEROL ESTER M-10D および glycerin からなる混合物に溶解することで SEDDS/LUT を調製し、各種物性評価を行った。健常ラットに SEDDS/LUT 経口投与後の体内動態評価を行った。Potassium oxonate (PO; 250 mg/kg/dose) を 2 h 毎に 3 回反復腹腔内投与することで高尿酸血症誘発ラットを作成し、SEDDS/LUT 経口投与 (50 mg-LUT/kg) 後の尿酸値低下作用について血漿中尿酸濃度をもとに評価した。 【結果】動的光散乱法による粒度分布測定および透過型電子顕微鏡を用いた形態観察において、SEDDS/LUT は水中に分散後、平均粒子径 316 nm の微細なエマルションを形成した。溶出試験にて SEDDS/LUT は LUT 原末と比し速やかな分散・溶出を示し、試験開始 120 分後の LUT 溶出率は LUT 原末と比し 106 倍高値であった。すなわち、SEDDS/LUT は LUT をエマルション内に封入することで見かけの溶解度と溶出速度を向上した。LUT 原末 (100 mg/kg) および SEDDS/LUT (50 mg-LUT/kg) をラットに経口投与した際、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) はそれぞれ 8 および 2 h であった。また、SEDDS/LUT 投与群の oral bioavailability は LUT 原末と比し約 11 倍高値であった。SEDDS/LUT は LUT 原末と比してラット消化管内における溶出速度・溶解度が向上しており、上記の結果は製剤化の効果を如実に表すデータである。高尿酸血症モデルラットを用いた機能性評価において、血漿中尿酸濃度の上昇抑制率は LUT 原末投与群と比して SEDDS/LUT 投与群で約 6 倍高く、非治療群と比して SEDDS/LUT 投与群では血漿中尿酸濃度の AUC 上昇を約 50% 抑制した。 以上のことより、SEDDS は LUT の経口吸収性ならびに尿酸値低下作用を向上する技術として期待できる。SEDDS は調製方法が簡便であることから工業生産可能であり、県内に潜在的に存在する他の医療資源、すなわち機能性成分に対しても発展的応用が可能である。効率的かつ効果的なサプリメントの創出を通じて静岡県の地域産業発展に大きく貢献できると期待する。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	消化管吸収改善のための粘膜付着性ナノファイバーシートの開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部 創剤科学分野・教授	氏名	近藤 啓
	研究分担者	所属・職名	薬学部 創剤科学分野・准教授	氏名	金沢 貴憲
		所属・職名	薬学部 創剤科学分野・助教	氏名	照喜名 孝之
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部 創剤科学分野・教授	氏名	近藤 啓

講演題目
持続的な薬物溶出性ならびに粘膜付着性を有するナノファイバーシート製剤の設計と評価
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】薬物の経口投与時のバイオアベイラビリティ (BA) の指針として、生物薬剤学分類システム (BCS クラス) があり、薬物は水溶性と粘膜などの膜透過性に基づいて4つのクラスに分類される。そのうち、易水溶性で難膜透過性薬物 (BCS クラス3 薬物) のBA向上に関しては、プロドラッグ化による脂溶性向上、吸収促進剤の利用等の方法が採用されているが、製剤技術に関する報告は少ないのが現状である。本研究では、消化管上皮細胞に接着し、消化管粘膜上での薬物放出により薬物濃度を増大させ、持続的な濃度勾配の達成により膜透過性を向上させる技術開発を目指し、粘膜付着性製剤の設計を試みた。ナノファイバーシート (NFS) は、微細な繊維構造に基づく大きな表面積を有することから高い粘膜付着性が期待できるとの仮説を立て、疎水性の徐放性基剤と親水性基剤を組み合わせた薬物持続溶出型粘膜付着性 NFS 製剤の設計を行った。 【方法】難膜透過性のモデル薬物としてアシクロビル、徐放性基剤として Eudragit® RS (ERS)、親水性基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC、使用グレードは TC-5E, TC-5R, METLOSE 60SH-50) を用い、種々の濃度の基剤/薬物溶液を電界紡糸することで各種 NFS を調製した。調製した NFS について、走査型電子顕微鏡により表面形態と繊維径を、溶出試験により薬物溶出性を、引張試験により 3 wt% ムチン含有ゼラチンゲルに対する粘膜付着性を評価した。また、対照製剤として ERS フィルム製剤を調製し同様の評価を行った。 【結果・考察ならびに今後の展望】全ての NFS において、繊維径 300 - 450 nm 程度の微細な繊維構造を確認することができた。薬物溶出性は ERS 単独の NFS に比べ、各 HPMC を 10% 含有する処方では速くなり、20% 含有する処方では遅延した。これは NFS の近傍に形成される HPMC のゲル層の寄与の程度が異なるためと考えられる。粘膜付着性については、ERS 単独の NFS は ERS フィルムの2倍以上の付着力を示した。また、NFS 間の比較において 60SH-50 を含む処方が TC-5E, TC5-R を含む処方に比べ高い付着力を示した。これは分子量が大きい 60SH-50 の方がムチンとの絡み合いをより形成しやすいためと考えられる。今後は <i>in vivo</i> にて薬物放出持続性、製剤の粘膜付着性を評価していく予定である。さらには、NFS に接着性ポリマーであるシルクエラスチン (天然由来タンパク質であるエラスチンとシルクフィブロインを模倣し、遺伝子組み換え技術によって作製された人工タンパク質)、キトサン誘導体を添加し、薬物持続溶出型粘膜付着性の機能を向上させていく。本技術は、インスリンなど現状では経口投与しても BA が向上しないような医薬品の経口製剤化を可能にするものであり、患者の QOL を向上させる製剤の開発に繋がるものとして期待される。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	ナノ粒子の表面物性とNose-to-Brain動態の統合的理解に基づく 中枢標的経鼻送達ナノ技術の開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部 創剤科学分野・准教授	氏名	金沢 貴憲
	研究分担者	所属・職名	薬学部 創剤科学分野・教授	氏名	近藤 啓
		所属・職名	薬学部 創剤科学分野・助教	氏名	照喜名 孝之
	発 表 者	所属・職名	薬学部 創剤科学分野・准教授	氏名	金沢 貴憲

講演題目
ナノ粒子の表面物性とNose-to-Brain動態の統合的理解に基づく中枢標的経鼻送達ナノ技術の開発
研究の目的、成果及び今後の展望
代表者はこれまで、経鼻投与による中枢への物質輸送ルート（Nose-to-Brain）に着目し、生理活性成分を非侵襲的で効率的に中枢へ送達可能な経鼻投与型ナノ粒子を独自の動態解析技術に基づき設計し、様々な中枢疾患に対して顕著な治療効果を示すことを実証している。非侵襲的で自己投与可能な本技術は、超高齢化社会に潜む認知症や神経性疼痛を日常的に予防・治療できるヘルスケアや医薬品の開発による健康長寿への新たな潮流を生み出す基盤技術となることが期待される。しかし、実用化には、送達効率を最大限高めるナノ粒子の表面物性を明らかとする必要がある。 そこで本研究では、モデルナノ粒子としてリボソームを選択した。種々の表面物性の蛍光標識リボソーム（正電荷、中性、負電荷、ポリエチレングリコール [PEG] 修飾の有無）を調製し、それらの経鼻投与後の脳および脊髄における動態を <i>ex vivo</i> 蛍光イメージング観察により検討した。結果より、中性 PEG 修飾リボソームは投与 60 分後に脳および脊髄に分布し、蛍光強度は時間とともに増加した。一方、PEG 未修飾中性リボソームは嗅球で特に強い蛍光を示し、その蛍光は脳前部に局在していた。正電荷リボソームは、投与 60 分後に脳外側と腰髄の周囲で低い蛍光を示し、投与 120 分後には脳全体および脊髄で低い蛍光が観察され、嗅球で強い蛍光が観察された。負電荷リボソームは、投与 60 分後には蛍光を示さなかったが、投与 120 分後には脳と脊髄の全域で蛍光が観察された。次に、イメージングで得られた画像から、脳および脊髄の蛍光強度を算出した。その結果、中性リボソームは、他のリボソームと比較して、脳および脊髄における蛍光強度が最も高かった。負電荷リボソームと比較すると、正電荷リボソームは嗅球および前脳で高い分布を示し、負電荷リボソームは後脳および球脊髄路索で高い分布を示した。また、PEG 修飾中性リボソームの脳および脊髄における分布は、90 分の経鼻投与後、PEG 修飾していない中性リボソームの分布と比較して、有意に増強されることが明らかとなった。これらの結果は、表面電荷と PEG 修飾が鼻から脳への送達効率に強く影響し、PEG 修飾ならびに中性付近の表面電荷を示すナノ粒子が経鼻投与による脳や脊髄の広い範囲への送達に優れた表面物性であることを示している。 今後は、本知見をもとに、中枢標的経鼻送達ナノ粒子の設計を進めていく。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	湿式造粒により得られた湿潤造粒物の粘弾性に基づく造粒終点の定量的予測				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 創剤科学・助教	氏名	照喜名 孝之
	研究分担者	所属・職名	薬学部 創剤科学・教授	氏名	近藤 啓
		所属・職名	薬学部 創剤科学・准教授	氏名	金沢 貴憲
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部 創剤科学・助教	氏名	照喜名 孝之

講演題目
湿式造粒により得られた湿潤造粒物の粘弾性に基づく造粒終点の定量的予測
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】遠心転動造粒は、湿式造粒法の一つで、微小な一次粒子に結合剤水溶液を噴霧添加して、転動により造粒し、乾燥を経て製する造粒方法である。湿式造粒では、粒子と粒子が結合剤水溶液により繋がる液架橋の形成と、乾燥により液架橋に使われた水分の蒸発後に残った結合剤が一次粒子同士を繋げる固架橋への転換が重要である。本研究では、乾燥前の造粒プロセスを動的粘弾性測定で定量的に捉え、新たに動的粘弾性測定が造粒工程の計測と制御に関する手法となり得るのか検討を行った。 【方法】賦形剤として微結晶セルロース（MCC）とコーンスターチ（CS）を、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース水溶液を使用し、遠心転動造粒機を用いて加液過程と転動過程を交互に4回行い、湿性造粒物を調製した。各造粒工程時の得られた造粒物を乾燥後、粒子径と流動性といった物性評価結果から、目標造粒物の固液比及び造粒終点を決定した。そして、得られた固液比の異なる湿性造粒物を、歪み0.01%で周波数依存測定を行い、1 Hz 時の応力（τ）及び粘性の寄与の度合いを示す損失正接（$\tan \delta$）を決定し、物性評価結果と粘弾性結果の関係性について検討した。 【結果と考察】物性評価結果より、MCC と CS の造粒終点における結合液量を決定したところ、それぞれであった。MCC の湿性造粒物は固液比の増大とともに、τ が比較的变化しない過程を経由後、造粒終点にて急に増大した。τ が変化しない過程において粒子成長が観察された後、造粒終点以降では目的外粒子の形成が優勢となった。一方、CS は固液比が～のときに、τ が増大し、次第に低下して、造粒終点以後再び増大した。また、$\tan \delta$ はどちらの賦形剤も固液比が小さいときに横ばいを示し、造粒終点にて最大となる傾向がみられた。以上、湿性造粒物の動的粘弾性は各造粒工程において特徴的な挙動を示すことが示唆された。 【今後の展望】本研究では、遠心転動造粒法で得られる顆粒は重質な球形顆粒であり、動的粘弾性を用いて顆粒の評価を行える可能性を見出した。今後は、高速攪拌法や流動層造粒法により得られる顆粒の特徴的な動的粘弾特性を得ることが可能か検討したい。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	高吸収クルクミン製剤の脂質異常症に対する効果の検討				
研究組織	代 表 者	所 属 ・ 職 名	薬学部・教授	氏 名	森本 達也
	研究分担者	薬学部・講師	刀坂 泰史	静岡市立静岡病院・病院長	小野寺 知哉
		薬学部・助教	砂川 陽一	市立島田市民病院・病院事業管理者	青山 武
		薬学部・助教	宮崎 雄輔	浜松労災病院循環器内科・部長	篠田 英二
		薬学部・研究補助員	船本 雅文	聖隷三方原病院・副院長	森田 達也
		薬学研究院・博士4年	清水 果奈	清水厚生病院・副院長	森脇 秀明
		薬学研究院・博士3年	清水 聡史	静岡市静岡医師会・理事	鍋木 敏志
		静岡県立病院機構・理事長	田中 一成	国立病院機構京都医療センター・部長	長谷川 浩二
	発 表 者	所 属 ・ 職 名	薬学部・教授	氏 名	森本 達也

講演題目
高吸収クルクミン製剤の脂質異常症に対する効果の検討
研究の目的、成果及び今後の展望
脂質異常症は肥満の急速な増加とライフスタイルの変化に伴い世界中で増加しており、国際的な健康と経済に影響を与えている。肥満モデルマウスであるdb/dbマウスにクルクミン含有食餌を6週間与えることにより肥満や脂質異常が改善したと報告されている。しかしながらクルクミンを臨床応用するにあたり、バイオアベイラビリティの改善が重要課題である。我々は高吸収クルクミン製剤セラクルミンの開発に成功した。本研究の目的は、脂質異常症患者を対象にセラクルミンとプラセボを用いた二重盲検無作為化群間並行比較試験を施行し、脂質、アディポサイトカイン並びに酸化LDLに対する影響を比較検討することである。 本臨床試験は、静岡県立大学が中心となり、静岡県内の病院や医院との共同研究で、多施設共同・プラセボ対照・無作為化・二重盲検・比較試験で行う。対象患者には、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得たのち、試験に参加して頂く。試験計画の要約を下記に示す。 1. 目的：脂質異常を有する患者を対象に、DDS (Drug-delivery system) を用いた吸収効率の良いクルクミン (セラバリュース社) による脂質異常改善効果を検討する。 2. 対象：下記、(1)及び(2)を満たす者 (1) 年齢 20才以上80才未満 (男女不問) (2) LDL-C 120mg/dl以上あるいはTG150mg/dl以上の脂質異常患者 (治療中も含む) 3. 試験デザイン：既にセラバリュース社が健康食品として販売しているDDSを用いた高吸収クルクミンカプセル (1カプセル=30mg) 6カプセル (180mg) /日、またはプラセボカプセル6カプセル/日を固定用量とする連日投与 (二重盲検無作為化群間並行比較試験) 4. 試験方法 ① 使用検体：高吸収クルクミンカプセル またはプラセボカプセル (セラバリュース社) ② 投与方法：30mg/カプセルを1回3カプセル、1日2回朝夕食後経口投与する。 ③ 投与量および投与期間：上記検体を割り当てにしがたい、24週間内服する。 ④ 併用禁止薬：無し ⑤ 主要評価項目：LDL-C、TG 副次的評価項目：酸化LDL 5. 目的症例数：60例 (プラセボ群30例、高吸収クルクミン群30例) 6. 実施期間：試験開始より1年9ヶ月 本研究は、代表研究者らの極めてオリジナリティーの高い基礎研究を治療に結びつけるトランスレーショナルリサーチである。クルクミンは日本では健康食品や香辛料として、インドでは古くからカレーに用いる香辛料・着色料として、広く使用されている。本研究により安価ですでに安全性が確認されたクルクミンを用いた脂質異常症の根本的な新規治療法が開発されることが期待される。この新しい治療法の臨床応用により、脂質異常症を基盤として発症する心血管病死の減少、脂質異常症患者のQOLの向上、さらには医療費の削減に大いに貢献することができると考えられ、社会への貢献は極めて大きい。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	生活習慣病予防を指向した微生物発酵緑茶の臨床効果の検討				
研究組織	代 表 者	所 属 ・ 職 名	薬学部・分子病態学分野・講師	氏 名	刀坂 泰史
	研究分担者	所 属 ・ 職 名	薬学部・分子病態学分野・教授	氏 名	森本 達也
		所 属 ・ 職 名	薬学部・分子病態学分野・講師	氏 名	砂川 陽一
		所 属 ・ 職 名	京都医療センター 展開医療研究部・部長	氏 名	長谷川 浩二
		所 属 ・ 職 名	静岡県立総合病院・副院長	氏 名	井上 達秀
		所 属 ・ 職 名	株式会社おさだ製茶	氏 名	長田 辰美
		所 属 ・ 職 名	株式会社おさだ製茶	氏 名	長田 夏海
		所 属 ・ 職 名	公益財団法人 SBS 静岡健康増進 センター・所長	氏 名	古賀 震
	発 表 者	所 属 ・ 職 名	薬学部・分子病態学分野・講師	氏 名	刀坂 泰史

講演題目
生活習慣病予防を指向した微生物発酵緑茶の臨床効果の検討
研究の目的、成果及び今後の展望
超高齢化社会において、「健康寿命」を伸ばすことの社会的ニーズは高まっている。申請者らは科学的エビデンス確立のためのヒト介入試験とその作用機構の基礎的研究の両方を進めている。おさだ製茶株式会社は微生物制御発酵技術を用いて発酵茶を開発した。その成分を解析したところ、発酵茶には新規ポリフェノール性化合物であるテアデノールが含まれていることが明らかとなった。テアデノールは、脂肪細胞からの抗メタボリックシンドローム成分として知られているアディポネクチンの分泌を促進する作用が認められていることから、発酵茶は肥満など様々な生活習慣病を予防することが期待される。そこで、本研究の目的は微生物発酵茶の安全性および生活習慣病予防効果を明らかにするため、健康成人を対象としたヒト臨床試験（二重盲検比較試験）を実施した。 条件を満たした 35 名の被験者について試験飲料を配布し、12 週間飲用してもらった。摂取前、6 週間後、12 週間後に問診、血液検査を行った。両群ともに摂取と明らかな因果関係のある有害事象は認められなかった。主要評価項目である空腹時血糖値について、発酵茎茶群と発酵茶摂取群の群間比較では、発酵茎茶群において、有意に血糖値が低かった。HbA1c 値について両群における有意な差は認められなかった。OGTT 試験の結果、発酵茎茶群と発酵茶摂取群の両群において 0 週と比較して摂取 12 週間後では OGTT2 時間後血糖値が有意に減少していた。OGTT2 時間後血糖値において両群間に有意な差は認められなかった。副次評価項目では、発酵茎茶群と比較して発酵茶摂取群で中性脂肪値の有意な低下が認められた。 本研究より、糖尿病予備軍において発酵茎茶を摂取することで、有害事象を示すことなく血糖値の改善作用が確認出来た。本研究成果は発酵茶の機能性食品製品としての可能性を示唆している。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	静岡特産のマグロ・カツオ含有機能性成分アンセリンの心不全に対する効果検討				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部 分子病態学分野・講師	氏名	砂川 陽一
	研究分担者	所属・職名	薬学部 分子病態学分野・教授	氏名	森本 達也
		所属・職名	薬学部 分子病態学分野・講師	氏名	刀坂 泰史
		所属・職名	東海大学 海洋学部・准教授	氏名	浅川 倫宏
		所属・職名	焼津水産工業株式会社	氏名	上野 友哉
		所属・職名	開発センター長	氏名	久保村 大樹
		所属・職名	京都医療センター 展開医療研究部・部長	氏名	長谷川 浩二
	発 表 者	所属・職名	薬学部 分子病態学分野・講師	氏名	砂川 陽一

講演題目
イミダゾールペプチドであるアンセリンは p300-HAT 活性阻害を介して心筋細胞肥大を抑制した
研究の目的、成果及び今後の展望
心筋細胞肥大が心不全発症のリスクファクターの一つであることから、これを制御することが新たな心不全治療戦略となり得る可能性がある。当研究室ではヒストンアセチル化酵素活性を有する核内転写コアクチベーターp300 が心筋細胞肥大や心不全発症に重要な役割を果たしていること、ウコン由来天然成分であるクルクミンが p300-HAT 活性を抑制することで心不全発症を抑制することをこれまでに報告してきた。このことから、心筋細胞肥大や p300-HAT 活性が新たな心不全治療の標的となることが示唆された。 我々は天然由来化合物のライブラリーを用いて、心筋細胞肥大を指標にスクリーニングを行い、アンセリンに着目した。アンセリンやカルノシンはβアラニンとヒスチジンからなるイミダゾールペプチドであり、静岡特産のマグロやカツオに多く含まれている。抗疲労活性、尿酸値低減作用、血糖降下作用など、その健康長寿に寄与する有用な生理活性を有する機能性成分である。本研究の目的は、アンセリン・カルノシンやその構成アミノ酸であるβアラニン、ヒスチジン、1メチルヒスチジンの心筋細胞肥大に対する直接的な効果及びその作用メカニズムを検討することである。 ラット初代培養心筋細胞にアンセリンを処理後、フェニレフリン (PE) で刺激し心筋細胞肥大を誘導、48 時間培養した。α-actinin 抗体を用いた蛍光免疫染色の結果、PE 刺激によって亢進した心筋細胞面積をアンセリンは 10 mM で有意に抑制した。また、アンセリンは心肥大反応遺伝子である ANF, BNP の転写活性、ヒストン H3K9 のアセチル化を有意に抑制した。一方、カルノシン、βアラニン、ヒスチジン、1メチルヒスチジンにはこれら抑制作用は認められなかった。次に <i>in vitro</i> p300-HAT assay を行ったところ、アンセリンが直接 p300-HAT 活性を阻害し、その IC50 は 1.9 mM であることが判明した。 以上から、アンセリンは心筋細胞核内に存在する p300 の HAT 活性を阻害することで、心筋細胞肥大を抑制することが示唆された。アンセリンはβアラニンと1メチルヒスチジンがペプチド結合していること、カルノシンとの差異はイミダゾール環の1位のN基のメチル化修飾の有無であることから、アンセリンの p300-HAT 阻害作用には、イミダゾール環1位のN基のメチル化とペプチド結合が重要であることが考えられる。今後、さらなる検討を進めることでアンセリンが新規心不全予防薬・治療薬に繋がることが期待される。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研 究 テーマ	薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因について				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 賢彦
		所属・職名	薬学部・特任教授	氏名	渡邊 泰秀
		所属・職名	薬食生命科学総合学府・博士1年	氏名	杉本 真太郎
		所属・職名	薬食生命科学総合学府・修士2年	氏名	長沢 思音
		所属・職名	薬学部・6年	氏名	五十嵐 弦
		所属・職名	薬学部・6年	氏名	稲田 理毅
		所属・職名	薬学部・5年	氏名	杉本 真菜
		所属・職名	薬学部・5年	氏名	國井 渉
		所属・職名	薬学部・5年	氏名	渡邊 倫
		所属・職名	薬学部・4年	氏名	長田 千尋
		所属・職名	薬学部・4年	氏名	加地 憲武
		所属・職名	薬学部・4年	氏名	岩下 賢士郎
		所属・職名	薬学部・4年	氏名	野間口 財
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子

講演題目
薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因について
研究の目的、成果及び今後の展望
本研究は、医薬品安全性評価試験の精度を向上して健康寿命の延伸に貢献することを長期的目標とし、薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因となるホルモン物質の影響を定量的に明らかにすることを目的として行われた。創薬開発で行う QT 延長毒性については、閾値が低い非臨床安全性試験を突破するのが非常に難しくしている。その原因としては、ヒトへの外挿性が低いことだけでなく、服用中の他の薬・サプリ・食事そして神経調節・ホルモンレベルなど、QT 延長薬物と相互作用しうる個人差の影響が考えられるが、非臨床試験では全く考慮されていない。 そこで、申請者は、QT延長薬物の反応性を変動させる自律神経ホルモン、性ホルモンレベルによる調節機構に注目した研究を展開している。当該年度は、これまで交感神経系調節や性ホルモン受容体を介した心筋イオンチャネル調節機構を明らかとしてきた実績を活かして、地域特産の食品成分や合成ホルモンがQT延長毒性やターゲット分子であるカリウムチャネルに与える影響を解析し、以下の成果を得た。 1) ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた検証： 当該年度は、茶カテキンやノビレチンなど地域特産品が抗がん剤による心毒性に保護効果があるのかどうか調べた。その結果、ノビレチンに保護作用があることを見出した。 2) ヒトK⁺ (hERG) チャネルiPS細胞由来心筋細胞を用いた検証： hERGチャネル安定発現細胞を用いて、エストロゲンおよび合成エストロゲンが、各種薬剤に与える影響を網羅的に解析した。経口避妊用ピルの含有成分であるエチニルエストラジオールによって、QT延長薬として知られる選択的hERGチャネル阻害薬E-4031の阻害作用が減弱した一方で、QT延長作用があるマルチチャネル阻害／抗不整脈薬キニジンの阻害作用は増強することを見出し、国際誌に発表した (Tamura, Sugimoto, Et. Al., Biomaterials 2021)。 今後は、以上の成果を基に、hERGアッセイもしくはヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたアッセイ系において薬物相互作用やホルモンの影響を評価可能なスクリーニング系の構築を目指す。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	筋萎縮治療薬開発を目指したオルガネライオンチャネル細胞内シグナル制御機構の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 賢彦
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂

講演題目
筋萎縮治療薬開発を目指したオルガネライオンチャネル細胞内シグナル制御機構の解明
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】我が国は超高齢化社会を迎え、サルコペニア・フレイルといった加齢性の筋力体力低下が問題化している。加齢に伴う全身性炎症は筋線維の萎縮や筋組織の線維化を促進し、骨格筋組織の維持修復に重要な骨格筋幹細胞の機能低下を招くと考えられる。骨格筋幹細胞に発現するイオンチャネルは、前駆細胞の分化機能調節を介して骨格筋健全性維持に関与する。しかし、その機構の多くは不明である。我々は以前、中コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^{+} チャネル(IK_{Ca} チャネル)が骨格筋前駆細胞に発現し、チャネル活性化の筋分化促進への関与を見出した。本研究では IK_{Ca} チャネル開口薬 DCEBIO の筋肉量及び炎症性筋萎縮に対する作用とその機序について検討した。 【成果】C2C12 in vitro 骨格筋分化モデルとして C2C12 骨格筋芽細胞を用いた。分化細胞をメイグリュンワルド・ギムザ染色し、筋管直径を測定した。IK_{Ca} チャネル siRNA はエレクトロポレーションで導入した。ミトコンドリア膜電位($\Delta\Psi_{\text{m}}$)は蛍光指示薬 JC-1 を用いて測定した。Akt, S6K リン酸化率はウェスタンブロット法で測定した。筋分化開始時に IK_{Ca} チャネル開口薬 DCEBIO を投与すると、濃度依存的に C2C12 筋管の直径が増加した。この効果は、IK_{Ca} チャネルの遺伝子ノックダウンで抑制されたが特異的 IK_{Ca} チャネル遮断薬 $1\ \mu\text{M}$ TRAM-34 では抑制されなかった。ミトコンドリア内膜に分布する IK_{Ca} チャネルを遮断するため高濃度 TRAM-34($10\ \mu\text{M}$)を投与したところ、DCEBIO による筋管径増加が有意に抑制された。ミトコンドリア内膜 K^{+} チャネル開口は緩和な $\Delta\Psi_{\text{m}}$ 低下とミトコンドリア ROS (mitoROS) 増加を介して Akt/mTOR 経路を活性化させる。DCEBIO は C2C12 細胞において $\Delta\Psi_{\text{m}}$ を低下させ、この反応は TRAM-34 により抑制された。さらに薬理学的研究により、mitoROS、Akt、mTOR が DCEBIO による筋管肥大に関与していることが明らかになった。筋病変に対する IK_{Ca} チャネルの役割を解析するためにリポ多糖誘発性筋萎縮に対する DCEBIO の効果を検討したところ、DCEBIO は有意に筋管径減少を緩和させた。 【今後の展望】ミトコンドリア IK_{Ca} チャネルが mitoROS/Akt/mTOR 経路を活性化することで筋肉量を増加させる。本研究は IK_{Ca} チャネルの筋疾患治療薬開発としての有望性を示せた。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	間葉系幹細胞の機能的性差に基づいた組織線維化調節機構の解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 賢彦
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 賢彦

講演題目
脂肪組織由来幹細胞に高発現する Nr4a1 の組織線維化に対する役割の解析
研究の目的、成果及び今後の展望
【研究の目的】脂肪組織由来の幹細胞は自己複製能と多分化能をもつ間葉系幹細胞である。肥満の進行過程において、脂肪組織由来幹細胞は脂肪細胞へと分化し脂質の貯蔵やアディポカインの分泌を行う。またコラーゲン等の細胞外マトリクスを豊富に産生する線維芽細胞へ分化することで脂肪組織の線維化に寄与することも報告されている。しかし脂肪組織由来幹細胞の機能調節因子と生活習慣病等の発症リスクの関連についてはほとんど理解されていない。これまでに当研究室では脂肪組織由来幹細胞における遺伝子発現を網羅的に解析し、nuclear receptor 4a1 (Nr4a1) が高発現していることを明らかにしている。そこで本研究では脂肪組織由来幹細胞選択的 Nr4a1 欠損マウスを用いて、<i>in vivo</i> において Nr4a1 が脂肪組織由来幹細胞の機能調節を介して生理機能の恒常性維持や生活習慣病等の疾患発症に関連する可能性を検討することを目的とした。 【研究の成果】マウス脂肪組織を採取して間質血管画分を調製し、flow cytometry 法により PDGFRα(+) 細胞を分取した。PDGFRα(+) 細胞を脂肪分化条件下で培養したところ脂肪滴を含む脂肪細胞が観察された。また線維化誘導条件下で培養したところ Col1a1 の発現上昇が認められた。以上より PDGFRα は脂肪組織由来幹細胞の有用なマーカーであることが明らかとなった。次に脂肪組織由来幹細胞における Nr4a1 の役割を <i>in vivo</i> で検討するため、PDGFRα-Cre;Nr4a1^{lox/lox} (Nr4a1-cKO) マウスを作製した。Nr4a1-cKO マウスに Tamoxifen を 25 μg/g/day で 6 日間腹腔内投与し、脂肪組織由来幹細胞 (PDGFRα(+) 細胞) における Nr4a1 の発現量を RT-qPCR 法にて定量した結果、Nr4a1-cKO マウスにおいて約 80% の減少が確認された。次に肥満進行時の組織線維化に Nr4a1 が寄与するか検討した。Nr4a1-cKO マウスおよびコントロールマウスに高脂肪食を 8 週間摂餌させたところ、Nr4a1-cKO マウスの皮下脂肪組織では、線維化調節因子である TGFβ1 と Col1a1 の発現量は減少していた。さらに脂肪組織由来幹細胞を分取して線維化調節因子の発現量を定量したところ、Col3a1、Mmp2、Timp1 の発現量が有意に減少していた。最後に Nr4a1 の阻害剤が線維化の抑制に有用であるかについても検討した。マウス胚性線維芽細胞 (C3H10T1/2 細胞) に Nr4a1 阻害剤である DIM-C-pPhOH を 20 μM 添加し 1 日間培養したところ、Col1a1 の発現量が顕著に減少した。またこの時 TGFβ1 添加による細胞の形態変化も DIM-C-pPhOH 存在下では観察されなかった。 【今後の展望】以上の結果より、脂肪組織由来幹細胞において Nr4a1 を欠損させると、肥満の進行下において線維化調節因子が抑制されることが示唆された。今後は Nr4a1 による脂肪組織の線維化調節機構と生活習慣病等の病態との関連が明らかとなることが期待される。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	茶カテキンの咽頭滞留性に関する臨床的検討				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	古島 大資
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	山田 浩
		所属・職名	株式会社花王・生物科学研究所研究員	氏名	森 卓也
		所属・職名	株式会社花王・生物科学研究所研究員	氏名	大西 慎太郎
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	古島 大資

講演題目
茶カテキンの咽頭滞留性に関する臨床的検討
研究の目的、成果及び今後の展望
【背景・目的】緑茶に含まれるカテキン、特にエピガロカテキンガレート (EGCg) には、インフルエンザウイルスに対する細胞への吸着阻害などの抗ウイルス作用を有することが複数の基礎研究で報告されているが、臨床的な有効性は十分に示されていない。この要因の1つにウイルス感染部位である咽頭・口腔粘膜における、カテキンの局所滞留性が不明確であることが挙げられる。そこで本研究では、ヒトにおけるカテキン摂取後の咽頭及び口腔内局所滞留性について検討し、併せて増粘剤による滞留性への影響を評価した。 【方法】本研究では健康成人男性 20 名を対象として、飲料 C (茶カテキン 57mg/ 水 40mL) 及び増粘剤を含む飲料 XT (茶カテキン 57mg + キサンタンガム 100mg/ 水 40mL) による 2 回の介入を実施した。2 回の介入の間には 1 週間以上の wash out 期間を設けた。飲料摂取前および摂取後 10、40、60 分に口腔内 (頬部) 粘膜、5、20、60 分に咽頭粘膜のぬぐい液を採取し LC-MS/MS により粘膜中カテキン濃度を測定・算出した。各飲料の粘膜中カテキン濃度の経時推移を反復測定分散分析により評価した。さらに、曲線下面積 (AUC)、測定値の最大値 (Cmax) を算出、飲料間で比較した。なお、本研究は静岡県立大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。 【結果】試験登録した 20 名の内、除外基準に該当した 1 名を除く 19 名 (平均 38.7 歳) を解析対象とした。頬部及び咽頭の粘膜中 EGCg 濃度 (平均 (SE) ng/mg-mucosa) は、摂取直後をピークとして、頬部で C 群 86.1 (20.3)、XT 群 99.9 (27.2)、咽頭で C 群 9.3 (3.5)、XT 群 8.2 (2.6) 検出され、その後徐々に減少したが、60 分後も頬部で C 群 27.8 (5.9)、XT 群 22.3 (5.7)、咽頭で C 群 2.9 (1.0)、XT 群 3.3 (1.5) 検出された。カテキン濃度の経時推移では増粘剤を含む XT 群は C 群に比べ AUC、Cmax とともに一様に高くなる傾向がみられたものの、統計学的有意差は認められなかった。 【考察】本研究の結果から摂取したカテキンはヒトにおいても頬部及び咽頭に 60 分後も滞留していることが示された。特に頬部 60 分時点における粘膜中 EGCg 濃度は、マウスを用いた先行研究において抗インフルエンザウイルス作用が認められた濃度と同程度であった。一方で、飲料の粘性の増加がわずかに滞留性を高める傾向がみられたものの、統計学的有意差は認められず、また、頬部と咽頭で検出されたカテキン濃度に違いがあるなど、新たな課題が明らかとなり、今後さらなる検討が必要とされる。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	調剤の標準化を目指した、錠剤粉砕物の顆粒剤化手法の確立				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	宮寄 靖則
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	内野 智信
		所属・職名	静岡県立こども病院 薬剤室・室長	氏名	青島 広明
		所属・職名	静岡県立こども病院 薬剤室・薬剤師	氏名	坪井 彩香
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	宮寄 靖則

講演題目
調剤の標準化を目指した、錠剤粉砕物の顆粒剤化手法の確立
研究の目的、成果及び今後の展望
錠剤が経口剤市場の大多数を占めており、嚥下機能が未熟な小児や疾病により嚥下困難な患者は、錠剤を粉砕した散剤を服用している。しかし、散剤は、分包紙に付着することによる服用ロスや調剤時の飛散による質量損失などの問題がある。そこで、散剤を顆粒剤に剤形変更することにより流動性が向上し、その問題を解決できることが示されている。本研究では、インデラル錠およびアーチスト錠を顆粒剤に変更する方法を検討し、顆粒剤への剤形変更法を確立することを目的とした。 多目的調剤ミキサー（おくすり miksi®）に原料および水を装填した軟膏壺（58 mL）をセットし造粒した。製剤処方は、1%インデラル顆粒の場合、錠剤粉砕物 1.1g に賦形剤 7.9g、結合剤（CMC-Na）0.5g、滑沢剤（talc）0.5g を用いた。1%アーチスト顆粒の場合、錠剤粉砕物 1.54g に賦形剤 7.46g、CMC-Na 0.5g、talc 0.5g を用いた。本研究では 3 種類の賦形剤、乳糖（Lac）、トウモロコシデンプン（CS）および微結晶セルロース（MCC）を用い、Simplex centroid design に基づいた 10 種類の配合比率で顆粒剤を調製した後、得られた顆粒の製剤特性を測定した。目標とした製剤特性値は収率が 90%以上、粒度分布幅（Span=（d90-d10）/d50）が 1.2 未満、d90 が 1400μm 未満、崩壊時間は 2 分未満とした。最後に品質特性として製剤均一性および溶出性について測定し、臨床応用可能性について検討した。 処方因子が製剤特性に及ぼす影響について Special cubic model で解析し、得られた多項式を用いて等高線図を描出し、目標値を満たす賦形剤の配合比率を検討した。収率は、両剤とも Lac の割合が多いほど高くなる傾向にあった。d90 および Span は両剤とも Lac : CS の比率が 1:1 に近いほど、目標値を充足した。崩壊時間は賦形剤を 2 種類もしくは 1 種類用いた顆粒で良好であった。両剤を比較すると、インデラル顆粒の Span が小さく崩壊時間が短かった。次に、等高線図を元に条件を満たす処方エリアを描出したところ、インデラル顆粒は Lac : CS = 7 : 3 が最適であった。一方、アーチスト顆粒は Lac : MCC = 7 : 3 が最適であった。これは、インデラル錠に添加剤として水溶性が高い D-マンニトールが含まれていたためだと考えられる。一方、アーチスト顆粒の場合、造粒性の高い MCC が必要であったと考えられた。最適処方に基づいて製した顆粒剤の特性値は、予測値の 95%信頼区間内であった。さらに、平均薬物含量はインデラル顆粒では表示量の 102%、アーチスト顆粒では 96%と良好であった。標準偏差は両剤とも 5%以下であり、均一性に優れていた。溶出試験では両剤とも錠剤と比較して顆粒剤からの薬物溶出性がやや遅延した。以上のように、錠剤から顆粒剤への剤形変更法を確立できた。今後、本法により多くの錠剤粉砕物が顆粒剤化され小児医療に貢献すると期待させる。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	薬物皮膚浸透性改善のためのポリグリセロール誘導体含有ナノキャリアの開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	内野 智信
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	宮崎 靖則
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	内野 智信

講演題目
薬物皮膚浸透性改善のためのポリグリセロール誘導体含有ナノキャリアの開発
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】皮膚は成人で約 1.8 m² の体表面積をもち、外界と生体の境界として存在している。皮膚を薬物のデリバリールートと捉えた場合、さまざまなアドバンテージが存在するにもかかわらず、経皮吸収剤はこれまでに限られたものしか上市されていない。これは皮膚が侵入する刺激物質に対するバリア機能を有しているためであり、特に、皮膚の最外層に位置する角層はその最大のバリア機構を担っている。この角層のバリア能を効率的に突破するための手法の一つとして、両親媒性物質を構成成分に用いたナノキャリア(NC)の利用がある。申請者はこれまでに NC の処方にグリセロールやジグリセロールなどのポリオールを添加すると、ポリオール非添加の NC の処方よりも封入薬物のトコフェロールアセテート(TA)の皮膚浸透性を向上させることができることを報告している[Int J Pharm., 548 (2018) 192-205.]. 上記のポリオールは種々の誘導体が販売されており、これらの物質も両親媒性の性質を有することから NC の構成成分として機能することが予想される。そこで、本研究ではポリグリセロール誘導体を NC の構成成分として用い、ポリオール添加系のように封入薬物の皮膚浸透性を向上させることができるか否か検討を行った。 【研究成果】ポリグリセロール誘導体としてポリグリセリル-4 ラウレート (PG4L)を用いた。その他の NC の構成成分として、大豆レシチン (Soya PC)、ジミリスチルホスファチジルグリセロール (DMPG)、モデル薬物として TA を用い、改良薄膜法によって PG4L/Soya PC/DMPG/TA の組成比を 25/75/5/5、50/50/5/5、75/25/5/5、100/0/5/5 とした NC の調製に成功した。小角 X 線散乱測定および ³¹P-NMR の結果から、PG4L/Soya PC/DMPG/TA (100/0/5/5) はユニラメラ構造を、Soya PC を添加した系では全てマルチラメラ構造を形成しており、TA は NC の脂質膜中に封入され、膜の流動性を低下させているものと推察された。開放系の経皮吸収実験では、PG4L/Soya PC/DMPG/TA (100/0/5/5) の適用から 24 時間後における TA の真皮への貯留量は 7.5 ± 5.4 ng/mg とコントロール群と比較して有意に増加した (mean ± SD, n=6)。また、開放系で経皮吸収実験を行った後に、ドナーコンパートメントに残留した PG4L/Soya PC/DMPG/TA (100/0/5/5)を偏光顕微鏡で観察すると、経皮吸収実験の前には認められなかった複屈折性を有する構造体が認められた。これは、開放系における TA の皮膚貯留には、処方の水分蒸発に伴うナノ粒子の構造変化が関与していると考えられた。 【今後の展望】 <i>in vitro</i>の経皮吸収実験において、ポリグリセロール誘導体のPG4Lを用いたNCからのモデル薬物の皮膚浸透性向上が認められたことから、今後<i>in vivo</i>実験等で薬理効果の向上が認められるかどうか検証していきたい。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルとゲムシタビン併用療法の患者における投与終了早期の血漿中パクリタキセルおよびゲムシタビン濃度と有害事象との関連説明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 臨床薬剤学・講師	氏名	大澤 隆志
	研究分担者	所属・職名	薬学部 臨床薬剤学・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名	薬学部 臨床薬剤学・講師	氏名	内野 智信
		所属・職名	市立島田市民病院	氏名	松下 雅弘
	発表者	所属・職名	薬学部 臨床薬剤学・講師	氏名	大澤 隆志

講演題目
ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルの外来化学療法における投与当日の血漿中濃度と血液毒性との関連説明
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】 近年、患者の QOL 向上や医療費削減の観点から外来化学療法を受ける患者が増えていつが、通院での抗がん剤治療は有害事象の確認や検査の機会が来院時に限られている。そのため、治療日に有害事象発現のリスクや兆候を知ることができれば、有害事象の軽減や対策が可能だと考えられる。nanoparticle albumin-bound PTX (nab-PTX)は、含有するアルコールや界面活性剤によりアレルギーが高頻度で発現する問題を有していた従来の paclitaxel(PTX)製剤と異なり、血清アルブミンに結合させたアルコール非含有製剤であるため、アレルギーリスクが軽減しただけでなく、PTX の薬物送達の改善により治療効果が増強された。しかし、nab-PTX 使用患者において好中球減少などの重篤な有害事象により治療を継続できない患者もいる。有害事象の個人差要因として、PTX の血中動態のばらつきが考えられるが、投与後早期の血中 nab-PTX 濃度と、薬物血中濃度の消失遅延や有害事象発現との関係は明らかにされていない。本研究は、nab-PTX およびゲムシタビン (GEM) 併用療法を施行する膵がん患者を対象に、投与後早期の血漿中 PTX 濃度と血液毒性との関係を、薬物の代謝や排泄に関わる因子の影響を加味しながら多面的に探索した。 【成果及び今後の展望】 市立島田市民病院で nab-PTX+gemcitabine (GEM) 併用療法を行った膵臓がん患者 12 名について、nab-PTX 投与開始 1 時間後に採血し、血漿中総 PTX 濃度、血漿中遊離型 PTX 濃度、血漿中 6α-OHPTX 濃度/PTX 濃度を測定した。また、白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板について最低値、最大減少量、最大減少率を算出した。結果、血漿中総 PTX 濃度と血液毒性には関連が認められなかったが、血漿中遊離型 PTX 濃度と好中球減少率との間に有意な正の相関がみられた。一方で、血漿中遊離 PTX 濃度とヘモグロビンや血小板の減少との間には関連が認められなかった。また、血漿中 PTX 濃度の変動因子として、CYP3A5 や ABCB1 の遺伝子多型の影響について評価した。CYP3A5 の*1/*1, *1/*3 の患者と*3/*3 の患者で血漿中 PTX 濃度に違いは見られなかった。ABCB1 C1236T の C/C, C/T をもつ患者は、T/T をもつ患者に比べ血漿中総 PTX 濃度/体表面積あたりの投与量が有意に高値を示した。今後は、検体数を増やすと同時に、血漿中 GEM 濃度を測定し、nab-PTX+GEM 併用療法患者における血液毒性の影響因子を明らかにしていく。また、血漿中の PTX の動態についても、腎機能や肝機能、代謝や排泄に関与する遺伝子多型の影響をさらに模索していく。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	精神疾患と酸化ストレスとの関連				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	井上 和幸
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
		所属・職名	藤田医科大学・薬剤部	氏名	波多野 正和
		所属・職名	藤田医科大学・精神科	氏名	斎藤 竹生
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	井上 和幸

講演題目
精神疾患と酸化ストレスとの関連
研究の目的、成果及び今後の展望
精神疾患の診断、治療効果を把握する臨床で有用なバイオマーカーは存在せず、精神疾患の診断にはアメリカ精神医学会の「精神障害の診断と統計マニュアル第5版（DSM-V）」や世界保健機構の「疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版（ICD-10）」が用いられ、うつ病であれば、DSM-Vでは9項目、ICD-10では10項目のうつに関わる症状の発現頻度を患者へ問診することにより診断される。そのため、客観的なバイオマーカーの発見が望まれている。精神疾患と酸化ストレスとの関連については古くから知られており、診断や治療効果判定のバイオマーカーとして有力視されているが、その多くが酵素など不安定なものであるため、臨床応用には難しい。近年、酸化ストレスに関連する因子として血液中のミトコンドリアDNA（mtDNA）コピー数、テロメア長が注目されている。また、酸化ストレス発生と関連する long non-coding RNA（lncRNA）なども知られており、血液中で比較的安定に存在することが知られていることから、本研究では、精神疾患のうち、うつ病患者を対象としてこれら酸化ストレス関連因子の含量、発現量を測定し、疾病症状との関連について検討することとした。文章により同意の得られた大うつ病患者18名を対象とし、mtDNAコピー数に関しては、全血、血漿、および血漿/全血比、テロメア長に関しては、末梢血リンパ球において、さらに、lncRNAに関してはBDNF-AS、GAS5、HOTAIRの3種を選択し、全血中における発現量において、それぞれうつ症状との関連について検討した。なお、うつ症状は、うつ症状自己評価尺度であるCES-D（The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale）を血液試料採取と同時に聴取した。mtDNAコピー数、テロメア長、3種のlncRNA発現量とCES-D総スコアとの関連を相関係数により検討したところ、GAS5発現量の低下とCES-D総スコアの上昇（うつ症状重篤化）に弱い相関（$r=0.369$）が見られたのみであった。これまでにGAS5はうつ病様症状を呈したマウスの海馬で発現上昇することが報告されている。本研究は、この報告とは異なる知見であった。対象が18名と少ないこともあり、今後、検体数を増やして更なる検討を行っていききたい。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	食道癌 DCF 療法による重篤な骨髄抑制の発現と腫瘍縮小効果に影響する薬物応答性遺伝子多型の探索				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹
	研究分担者	所属・職名	国立がん研究センター東病院 薬剤部・外部研究員	氏名	野村 久祥
		所属・職名	国立がん研究センター東病院 消化管内科・部長	氏名	小島 隆嗣
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	辻 大樹

講演題目
食道癌 DCF 療法による重篤な骨髄抑制の発現と腫瘍縮小効果に影響する薬物応答性遺伝子多型の探索
研究の目的、成果及び今後の展望
【背景・目的】 食道がんに対するドセタキセル (70 mg/m²)、シスプラチン (70 mg/m²)、5-フルオロウラシル (750 mg/m²) の併用 (以下、DCF) 療法は、高い奏効率を示す一方、重篤な好中球減少を高頻度に認める。好中球減少症の発現と生存期間延長や高い組織学的反応との関連が報告されており、DCF 療法においても腫瘍縮小効果と関連する可能性がある。また、癌細胞は DNA 除去修復によって損傷を除去することでシスプラチンへの耐性を示すとされており、DNA 修復機構に関与する遺伝子多型が、プラチナベースの化学療法への応答性に関与することが示唆されている。本研究では食道がんに対する術前 DCF 療法の腫瘍縮小効果に影響を及ぼす遺伝子多型を探索することを目的とした。 【方法】 2011 年 7 月から 2016 年 1 月の期間中に国立がん研究センター東病院において食道癌に対する術前 DCF 療法が施行された患者のうち、「国立がん研究センター受診者を対象にした、がん等の疾患克服の研究基盤としてのバイオリソースバンク・データベースの構築」試験の同意取得が得られ、バイオバンクに試料が保管されている症例のうち、測定可能病変を有する 56 例を対象とした。対象となる抗がん薬の薬物動態・薬物感受性に関与する全 20 種類の遺伝子多型を解析し、単変量ロジスティック回帰分析を用いて遺伝子多型と初回投与後の腫瘍縮小効果との関連を評価した。$P < 0.05$ となった遺伝子多型に加えて、治療効果に影響することが報告されている因子を組み込んだ多変量ロジスティック回帰分析を行い、調整オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を算出した。 【結果】 初回治療後の効果判定は CR 0 名、PR20 名、SD 31 名、PD 5 名であった。Grade 3 以上の好中球減少の発現に影響することが報告されている薬物動態関連の遺伝子多型と腫瘍縮小効果との関連は認められなかったが、単変量解析の結果 <i>XRCC3 rs17997944</i> が唯一、腫瘍縮小に影響する因子として抽出された ($P = 0.033$)。T 因子 (T1-T2 vs. T3)、腫瘍部位 (上部 vs. 中部・下部) を加えた多変量解析においても <i>XRCC3 rs1799794</i>: AA が腫瘍縮小効果に影響する因子であることが示された (OR, 0.243; 95%CI, 0.065-0.914, $P = 0.036$)。 【結論】 本研究により、相同組換えによる DNA 修復に関与する <i>XRCC3</i> 遺伝子多型が DCF 療法による腫瘍縮小効果に影響を与える遺伝的因子であることが示唆された。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	喘息治療薬が有効な COPD 患者を層別化するためのバイオマーカーの構築				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	平井 啓太
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
		所属・職名	静岡県立総合病院 呼吸器内科・部長	氏名	白井 敏博
		所属・職名	静岡県立総合病院 呼吸器内科・医長	氏名	赤松 泰介
	発 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	平井 啓太

講演題目
喘息治療薬が有効な COPD 患者を層別化するためのバイオマーカーの構築
研究の目的、成果及び今後の展望
気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病態は異質性に富み、それぞれの疾患は異なる特徴を有する複数のサブタイプに分類される。そのため、疾患サブタイプに応じて最適な治療法を提供する precision medicine (精密医療) の実践が求められている。私はこの実現に向け、疾患サブタイプや治療の層別化を可能とするバイオマーカーの構築に取り組んできた。特にこれら疾患の病態を、表現型 (フェノタイプ) だけでなく、その分子病態を指し示すエンドタイプや遺伝的因子 (ジェノタイプ) も併せ統合的に解析することに努めた。 喘息・COPD オーバーラップ (ACO) は、双方の疾患の特徴を有するサブタイプとされ、その病態解明は最適な治療法の構築において重要である。そこで、静岡県立総合病院 呼吸器内科 (白井敏博 部長) との共同研究において、喘息および COPD 患者 (202 名) を対象とした前向き観察研究を実施した。本研究では、臨床的指標に加えヘルパー T 細胞の分化に関与する転写因子の遺伝子発現解析を行い、数理的手法であるクラスター解析により ACO 患者の抽出を試みた。その結果、喘息および COPD のクラスターと独立して ACO のクラスターを見出すことに成功した。ACO クラスターは、喘息と COPD の臨床的特徴 (好酸球数高値、血清 IgE 高値、肺機能低下、高喫煙歴) を併せ持つことに加え、Th1 細胞 (TBX21) と Th2 細胞 (GATA3) の転写因子の発現比較より、Th2 細胞優位の分子病態を示すことを明らかにし、ACO クラスターでは喘息クラスターに比べ増悪リスクが有意に高いことを示した。 続いて、日本大学医学部内科学系 呼吸器内科学分野 (橋本修 教授、權寧博 教授) を含めた多施設共同研究において、ACO 患者の診断に有用な血中バイオマーカーの構築を試みた。喘息および COPD 患者 353 名の解析より、2 型炎症や気道リモデリングとの関連が報告されている血中タンパクであるペリオスチンおよび YKL-40 の血清中濃度を組み合わせることで ACO を高い精度で鑑別可能であることを明らかにした。さらに、リキッドバイオプシーの有用なツールとして注目されている血中マイクロ RNA に着目し、ACO の診断マーカーの探索を行った。網羅的解析より 9 つのマイクロ RNA が有用なマーカーとして見いだされ、血漿中 miR-15b-5p が最も精度高く ACO 患者を診断できることを初めて明らかとし、さらに前述のペリオスチンおよび YKL-40 を加えた診断モデルにより高い予測精度が得られることを明らかにした。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	リン吸着薬の残薬チェックシートを用いた薬剤師の強化指導による血液透析患者の血清リン濃度の推移及び服薬アドヒアランスへの影響				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	柏倉 康治
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	内田 信也
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	田中 紫葉子
		所属・職名	やまうち薬局・管理薬剤師	氏名	鈴木 寛
		所属・職名	やまうち薬局・管理薬剤師・代表	氏名	山内 克哉
		所属・職名	かげやま医院・医師	氏名	影山 慎二
	発 表 者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	柏倉 康治

講演題目
リン吸着薬の残薬チェックシートを用いた薬剤師の服薬指導による血液透析患者の血清リン濃度の推移及び服薬アドヒアランスへの影響
研究の目的、成果及び今後の展望
血液透析患者の心血管病変の危険因子の1つとして高リン血症である。高リン血症の治療ではリン吸着薬の投与があるが、服用する錠数の多さ、副作用、服薬意義への理解不足といった要因から、患者の服薬アドヒアランスが不良になることがしばしば見受けられる。そこで血液透析患者にリン吸着薬の残薬チェックシートを用いた服薬指導を行い、その後の血清リン濃度の推移及び服薬アドヒアランスの経過を診療録及び薬歴簿から調査することで、薬局薬剤師による血液透析患者への服薬指導の有用性及び血清リン濃度の推移について評価することを目的とした。 2018年6月～10月の期間に、泌尿器科かげやま医院（静岡市）を受診後、やまうち薬局（静岡市）に来局した20歳以上の血液透析患者に対し、薬剤師が定期薬交付時に、リン吸着薬の残薬チェックシートを用いたリン吸着薬を服用する目的及び重要性について8週間継続して服薬指導を行った。その期間が終了した後32週までの臨床検査値及び服薬状況を、診療録及び薬歴簿より後方視的に調査した。さらに、本研究開始から0、8、24、40週の時点において、服薬アドヒアランスに関する対面式調査を行った。 対象患者数は50名、年齢は65.9 ± 10.5歳（平均 ± 標準偏差）であった。処方されているリン吸着薬の種類に大きな群間差はなく、内訳としては沈降炭酸カルシウムが最も多かった。リン吸着薬に重点をおいた服薬指導開始8週間前（ベースライン期）の血清リン濃度（4回の検査値の平均）に基づき4群（5 mg/dL未満、5-6 mg/dL未満、6-7 mg/dL未満、7 mg/dL以上）に分類したところ、血清リン濃度が高値である患者群（6-7 mg/dL群及び7 mg/dL以上群）の血清リン濃度が有意に低下した。リン吸着薬に重点をおいた服薬指導期間が終了した後、それらの血清リン濃度は徐々に上昇傾向を示したが、血清リン濃度最高値群（7 mg/dL以上）では、リン吸着薬に重点をおいた服薬指導実施前よりも低値で推移した。また、服薬アドヒアランスに関する調査において「薬を飲み忘れたことがある」との質問に対する「はい」と回答した割合が減少した血清リン濃度最高値群（7 mg/dL以上群）の患者では血清リン濃度が大きく低下した。 これらの結果から、薬剤師によるリン吸着薬に重点をおいた服薬指導が血液透析患者の血清リン濃度管理に有効であり、特に血清リン濃度の高い患者において、その効果が持続することが明らかになった。ただし、リン吸着薬に重点をおいた服薬指導の効果は介入終了とともに経時的に弱まることも確認され、その指導方法や期間について更なる検討も必要であると考えられた。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	バルーン肺動脈形成術前後における慢性血栓塞栓肺高血圧症患者の薬物動態評価				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	田中 紫茉莉
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	内田 信也
		所属・職名	帝京平成大学薬学部・教授	氏名	並木 徳之
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	柏倉 康治
		所属・職名	浜松医科大学・副学長	氏名	渡邊 裕司
		所属・職名	浜松医科大学医学部・教授	氏名	乾 直輝
		所属・職名	浜松医科大学医学部・助教	氏名	龍口 万里子
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	田中 紫茉莉

講演題目
バルーン肺動脈形成術前後における慢性血栓塞栓肺高血圧症患者の薬物動態評価
研究の目的、成果及び今後の展望
慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) は、血栓が器質化することで肺動脈が閉塞し、肺血管抵抗が上昇する疾患である。近年 CTEPH の治療として、バルーン肺動脈形成術 (BPA) 及び経口肺血管拡張薬 Riociguat (Rio) の併用療法の有効性が報告され、注目されている。日本において Rio の副作用により Rio を服用継続できない例が存在するが、日本人における Rio の血漿中濃度の報告は少ない。さらに CTEPH 患者の血漿中 Rio 濃度は健康成人に比べ高値を示し、CTEPH の病態や治療による肺循環変動が Rio の体内動態に影響を及ぼすことが示唆されているが、それらの関連性は明らかではない。そこで、日本人 CTEPH 患者における Rio の測定及び薬物動態の評価を目的として、①Rio 及び主代謝物 M-1 の血漿中濃度定量法の確立を行い②日本人 CTEPH 患者の Rio 及び M-1 の血漿中濃度を測定し、薬物動態学的検討を行った。 1. Rio 及び主代謝物 M-1 の血漿中濃度定量法の確立 血漿サンプルに内標準物質 (Rio-d3) を添加し、固相抽出後、LC/MS/MS 法により測定した。Rio 及び M-1 の保持時間はそれぞれ 2.2 分及び 1.3 分であり、1 検体あたり 5 分で測定可能となった。Rio 及び M-1 の検量線は、それぞれ 0.1-200 及び 0.5-100 ng/mL の範囲において良好な直線性を示し、定量値の真度及び精度はそれぞれ理論値の$\pm 14\%$及び$\pm 9\%$であった。回収率、マトリックス効果及び安定性は、生体試料中薬物濃度分析法バリデーションガイドラインにおける基準に合致した。 2. 日本人 CTEPH 患者の Rio 及び M-1 の薬物動態学的検討 Rio 服用中の日本人 CTEPH 患者 11 名 (56.3$\pm$16.7 歳) の Rio 及び M-1 の血漿中濃度を測定し、薬物動態評価を行った。本研究は静岡県立大学及び浜松医科大学の倫理委員会の承認を得た。Rio 及び M-1 の濃度はそれぞれ 58.1 [5.93-194] ng/mL (中央値[範囲]) 及び 58.9 [9.57-166] ng/mL を示し、58% の検体が既報 (国際共同第Ⅲ相試験) の血漿中濃度の 95%信頼区間より低値を示した。さらに患者 5 名における Rio の経口クリアランスを算出したところ、2.24 [1.57-3.07] L/h と既報と同程度であった。BPA 実施回数が多いほど肺血管抵抗の減少する傾向があったが、BPA 回数と血漿中濃度の有意な相関は認めなかった。よって、日本人 CTEPH 患者における Rio の体内動態は既報の被験者と比較して大きな差異は認められないものの、臨床的に血漿中薬物濃度は低くコントロールされている可能性が示された。今後、CTEPH 患者の血漿中薬物濃度データを蓄積し解析することで、Rio による治療の最適化に繋がると期待できる。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	関節リウマチ患者における血漿中 GlcNAc 濃度の変動要因の探索的評価				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	谷澤 康玄
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	賀川 義之
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	大沢 隆志
		所属・職名	JA 静岡厚生連静岡厚生病院・リウマチ科	氏名	坪井 声示
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	谷澤 康玄

講演題目
関節リウマチ患者における血漿中 GlcNAc 濃度の変動要因の探索的評価
研究の目的、成果及び今後の展望
【目的】N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) は、関節軟骨を形成するヒアルロン酸やグリコサミノグリカンの構成成分である。関節リウマチ (RA) は、滑膜の炎症と増殖により軟骨を含む関節の破壊が進行する疾患であるため、GlcNAc が関節腔から血中に漏出することで RA の病態変化を反映する可能性がある。しかしながら、RA 患者の血中 GlcNAc 濃度を測定した報告は無く、GlcNAc の体内動態の変動要因や RA の病態との関連は明らかではない。本研究では、LC-MS/MS による血漿中 GlcNAc 濃度測定法を確立した上で、RA 患者の血漿中 GlcNAc 濃度の変動要因および血漿中 GlcNAc 濃度と RA の疾患活動性指標との関連性を検討した。 【方法】静岡県立大学および JA 静岡厚生連静岡厚生病院の研究倫理審査委員会の承認のもと、同院を受診した RA 患者 60 名から 2019 年と 2020 年にそれぞれ 1 回採血を行い、LC-MS/MS により血漿中 GlcNAc 濃度を測定した。患者背景、疾患活動性の臨床評価 (DAS28-CRP)、身体機能の自己評価 (mHAQ)、X 線画像による関節損傷評価 (Larsen score) および臨床検査値 (腎機能、肝機能、CRP、MMP-3、リウマチ因子など) は、診療記録より入手した。 【結果】本研究で開発した測定法では、血漿中 GlcNAc 濃度 2.5-2000ng/mL の範囲で良好な直線性、再現性、真度および精度が得られ、PMDA の分析バリデーションの基準を満たした。血漿中 GlcNAc 濃度は、年齢や腎機能指標である BUN、eGFR および血清クレアチニン値と有意な直線的相関を示した ($P < 0.01$)。2019 年の DAS28-CRP を指標とした非寛解群 (≥ 2.6) では、寛解群 (< 2.6) と比べ、2020 年の血漿中 GlcNAc 濃度が有意に高値を示した ($P < 0.01$)。各年の血漿中 GlcNAc 濃度と mHAQ 間に有意な正の直線的相関が認められた ($P < 0.02$)。また各年において、mHAQ を指標とした非寛解群 (> 0.5) では寛解群 (≤ 0.5) と比べ、同年の血漿中 GlcNAc 濃度がそれぞれ有意に高値を示した ($P < 0.01$ および $P < 0.02$)。さらに各年において、血漿中 GlcNAc 濃度は Larsen score と正の直線的相関を示した ($P < 0.03$)。2020 年においては血漿中 GlcNAc 濃度と MMP-3 値とに正の直線的相関が認められた ($P < 0.01$)。 【考察、今後の展望】分析ガイドラインを満たす血漿中 GlcNAc 濃度測定法を確立した。本法により、血漿中 GlcNAc 濃度が年齢および腎機能と相関すること、また RA の疾患活動性、身体機能や関節損傷の指標とも関連することを初めて明らかにした。以上より、血漿中 GlcNAc 濃度は RA 患者における疾患活動性等を反映する指標となり得ることが示された。RA 患者の QOL 向上や、迅速な寛解達成と長期の予後改善のための GlcNAc のバイオマーカーとしての臨床応用が期待される。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	空気中の酸素を利用する含窒素ヘテロ環化合物の効率的合成法の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小西 英之
	研究分担者	所属・職名	静岡大学大学院総合科学技術研究科・教授	氏名	間瀬 暢之
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	小西 英之

講演題目

酸素を再酸化剤とする Pd 触媒的脱水素型分子内カップリング反応：配位子と酸素導入法の効果

研究の目的、成果及び今後の展望

酸素 (O_2) は、最も入手容易かつ最も環境負荷の低い酸化剤として注目されている。そこで筆者らは、空気中の O_2 を遷移金属触媒の再酸化剤として用いる C-H 結合部位の酸化的官能基化反応の開発が green sustainable chemistry の観点からも重要であると考え、開放系において O_2 により促進される Pd 触媒的脱水素型分子内カップリング反応の開発を目指して本研究を行った。

昨年度に続き、ジフェニルアミンをモデル基質とする脱水素型分子内カップリング反応において、種々の反応条件の検討を行った。Pd 触媒の再酸化を促進する配位子の探索を行ったところ、ある二座配位子を用いた場合に高収率で目的物が得られることを見出した。この配位子の利用により、過去の報告やこれまでの当研究室における検討において問題となっていた再現性の課題を解決できた。また、反応溶液中へのバブリングにより乾燥空気や酸素ガスを定速で導入する検討を行ったところ、有意な収率の増加が認められた。反応溶液中に酸素ガスを導入する条件を用いてジフェニルアミン類の基質一般性について検討したところ、中程度から良好な収率で対応する目的物を得たが、極端に電子不足または電子豊富な基質を用いる場合に収率が大きく低下する結果となった。本研究で得た知見は、触媒の再酸化が必要な遷移金属反応が、反応条件と O_2 導入法の調整により高効率化できることを示した点で有用である。

特定の基質における収率低下の原因として、反応性の低さや基質の酸化による損壊が考えられるため、今後はより活性な触媒系の開発と酸素使用量の低減化について検討を行う。また、 O_2 の供給法に関する反応工学的な検討や、カルバゾール以外の環構築反応への応用を計画している。

The reaction scheme shows diphenylamine reacting with $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), a ligand (10 mol%), and AcOH at 80 °C for 24 h under various gas conditions to produce carbazole. The reaction is an intramolecular oxidative coupling.

Gas conditions	Yield (%)
open-air (1 atm)	79
O_2 bubbling (8.2 to 7.7 mL/min)	90

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	地域の保健衛生に貢献できる CDI 治療への構造生物学的アプローチ				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	橋本 博
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	原 幸大
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	菱木 麻美
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	橋本 博

講演題目
<i>Clostridioides difficile</i> 由来のスライディングクランプの立体構造解析
研究の目的、成果及び今後の展望
【背景】<i>Clostridioides difficile</i> (ディフィシル) 感染症 (CDI) はディフィシルが腸管内で毒素を産生し、腸炎や下痢症を引き起こす消化管感染症であり、重篤になれば中毒性巨大結腸、腸閉塞、消化管穿孔により死に至る場合もある。欧米では CDI に対する関心は高く、政府主導で調査および感染対策が行われているが、日本では欧米と比較して CDI への関心が低いと言われている。CDI 治療薬としてはバンコマイシンやメトロニダゾールが用いられてきたが、感受性の低下や再発が問題となっており、再発に有効な治療及び再発を起こしにくい治療が求められている。近年、ディフィシルの RNA 合成を阻害するフェダキソマイシンも標準治療薬として推奨されているが、RNA 合成酵素の変異による薬剤耐性が報告されている。また、重大な副作用としてアナフィラキシーが指摘されており、既存薬とは異なる機序に基づく CDI 治療戦略の開発が必要である。CDI は医療機関や高齢者施設などにおけるアウトブレイクが危惧されており、地域の保健衛生において喫緊の課題である。 【研究の目的】本研究はディフィシル由来のスライディングクランプ (CdDnaN) を対象とした構造生物学的研究である。スライディングクランプは全ての生物で保存された DNA 複製・修復に関わるタンパク質である。スライディングクランプは二本鎖 DNA に結合し、複製酵素や修復酵素の足場として働き、それら酵素の活性を促進する。スライディングクランプは細菌の増殖や生存に深く関わっており、そのため抗菌薬開発の標的として期待されている。本研究では、CdDnaN の立体構造及び複製酵素・修復酵素との相互作用メカニズムを X 線結晶構造解析によって明らかにすることで、新たな CDI 治療戦略の開発に資する構造科学的知見を得ることを目的とする。 【成果】(1) 組換えタンパク質の調製法の確立: CdDnaN の遺伝子を発現ベクターに組み込み、大腸菌発現系を用いた大量発現系を構築した。IPTG 誘導により大腸菌内に CdDnaN を発現させ、陰イオン交換カラム、疎水カラム、ゲル濾過カラムクロマトグラフィーを用いて、高純度な CdDnaN を調製した。(2) X 線結晶構造解析: 高純度に精製した CdDnaN を用いて結晶化スクリーニングを実施し、結晶化条件の最適化を行ったところ、X 線結晶構造解析可能な結晶を得ることに成功した。つくば放射光施設フォトンファクトリーにおいて X 線回折強度データを収集し、2.13 Å 分解能で CdDnaN の立体構造を決定した。大腸菌由来の DnaN と構造比較を行った結果、タンパク質間相互作用に関わるポケットの構造に違いが見られた。 【今後の展望】複製酵素・修復酵素との複合体構造の構造解析によって相互作用メカニズムを解明し、CDI 治療戦略の開発に資する構造基盤を得る。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	大腸がんを防ぐためにヌクレオソームを除去する SMARCAD1 の構造解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	原 幸大
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	橋本 博
		所属・職名	九州大学大学院理学研究院・教授	氏名	高橋 達郎
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	原 幸大

講演題目
SMARCAD1 好熱生糸状菌ホモログの調製方法の確立と結晶化条件の探索
研究の目的、成果及び今後の展望 本研究の目的は、ミスマッチ塩基対の周囲のヌクレオソームを除去することで修復酵素が DNA 領域にアクセスすることを可能にするクロマチンリモデラー SMARCAD1 の構造を X 線結晶構造解析により原子レベルで明らかにすることにある。ミスマッチ修復酵素が誤りを含む DNA を削り取るには、ヌクレオソームからほどかれた数百塩基以上のむき出しの DNA 領域が必要である。近年、九州大学大学院理学研究院の高橋教授（研究分担者）らにより、SMARCAD1 によるクロマチンリモデリング活性がミスマッチ修復に不可欠であることが明らかとなった（Terui <i>et al.</i>, <i>Genes Dev.</i> 2018）。また、ミスマッチ修復酵素の異常は大腸がんの原因となるため、SMARCAD1 は新たながん治療戦略のための分子標的となる。しかし、SMARCAD1 の研究はこれまで生化学、細胞生物学的解析が中心に行われており、構造生物学的知見はほとんど得られていない。SMARCAD1 がヌクレオソームを除去する詳細な分子機構への理解は限定的である。SMARCAD1 の構造を明らかにすることは、ミスマッチ塩基対の周囲のヌクレオソームを除去する作用機序を原子レベルで解明するだけでなく、新たな抗がん剤や腫瘍マーカーの開発に向けた構造基盤となる。本研究は超高齢社会である日本において、主な死因である悪性新生物に着目しており、静岡県を目指す健康長寿社会の実現に向けた基盤研究である。 本年度は熱安定性に優れた SMARCAD1 の好熱性糸状菌ホモログ（CtSMARCAD1）に着目し、構造解析に向けた試料調製と結晶化条件の探索を進めた。CtSMARCAD1 の全長、及びクロマチンリモデリング活性を有するヘリカーゼドメインの遺伝子を組み込んだ pET 発現ベクターを用いて、N 末端領域に His タグを融合した CtSMARCAD1 の組換えタンパク質を大腸菌で過剰発現させた。集菌した後、菌体を超音波破碎し、目的の組換えタンパク質を含む上清（可溶性画分）を回収し、ヘパリンカラムとゲルろ過カラムクロマトグラフィーを用いて精製した。CtSMARCAD1（全長）を精製したところ、分解産物が見られ、N 末端領域に不安定な領域が存在することが予測された。次に、不安定な N 末端領域を欠損させたヘリカーゼドメインを精製した結果、結晶化に適した溶液中で単分散の組換えタンパク質を調製することに成功した。得られた組換えタンパク質を用いて結晶化条件を探索したところ、硫酸アンモニウムを沈殿剤とした条件でいくつかの板状結晶を得ることに成功した。つくば放射光施設 Photon Factory にて X 線回折実験を行ったが、構造解析に適した良好な回折データを収集することができなかった。今後は構造解析に向けて、結晶のさらなる最適化、及び新規結晶化条件の再探索を継続して行う。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	環状 RNA から合成される神経膠腫抑制蛋白質の X 線結晶構造解析				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	菱木 麻美
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	橋本 博
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	菱木 麻美

講演題目
環状 RNA がコードする SHPRH-146aa の試料調製
研究の目的、成果及び今後の展望
DNA 複製の異常を回避する戦略の一つにテンプレートスイッチがある。テンプレートスイッチは、損傷により DNA の複製が停止した際に、複製フォークを巻き戻し、損傷のない相補鎖から合成された新生鎖を鋳型にして DNA 合成を行う方法である。SHPRH は酵母 RAD5 のヒトホモログであり、DNA 複製の足場タンパク質である PCNA をポリユビキチン化し、テンプレートスイッチを促進する。SHPRH は全長 1683 アミノ酸残基からなるタンパク質であるが、最近になって、<i>circ-SHPRH</i> と呼ばれる環状 RNA によってコードされる 146 アミノ酸残基のタンパク質 (SHPRH-146aa) が報告された。環状 RNA はノンコーディング RNA に分類され、miRNA スポンジとしての機能が知られている。しかし、これまでに機能が証明されている環状 RNA はごくわずかであり、miRNA を吸着する環状 RNA は限られていることから、この機能は一般的ではないと考えられる。実際、<i>circ-SHPRH</i> から合成される SHPRH-146aa の過剰発現は、神経膠腫の形成や神経膠芽腫の増殖を抑制することが報告されており、SHPRH-146aa は新たな創薬ターゲットになり得る。SHPRH-146aa は全長 SHPRH の C 末端領域とほとんど同じ配列を持ち、プロテアソームによる分解が促進されるポリユビキチン化修飾部位を含むことから、自身がポリユビキチン化修飾を受けることで、全長 SHPRH のポリユビキチン化を阻害し、結果的に全長 SHPRH を分解経路から保護していると考えられる。がんに対する効果的な治療法を開発するためには、腫瘍の形成や抑制のメカニズムを理解することが不可欠であることから、本研究では、SHPRH-146aa の X 線結晶構造解析を目指し、試料調製法を検討した。 SHPRH-146aa の発現には、大腸菌 BL21 (DE3) を用いた。発現量は十分だったが、ほとんどが不溶性だったため、発現方法、培養温度、宿主大腸菌、可溶化タグを再検討した。その結果、シャペロンタンパク質を共発現する宿主大腸菌と、複数の可溶化タグを用いた場合に、SHPRH-146aa の可溶化が改善した。現在は、目的タンパク質とシャペロンタンパク質との分離を目指し、使用するカラムの種類、バッファー組成などの精製条件を検討している。引き続き、結晶化に適した SHPRH-146aa を調製するため、精製条件の確立を目指す。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	核酸オリゴマーの選択的化学修飾による物性変化とプロドラッグ化の検討				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	浅井 知浩
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	小出 裕之
		所属・職名	徳島大学薬学部・准教授	氏名	宮本 理人
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆

講演題目
核酸オリゴマーの選択的化学修飾法の開発研究
研究の目的、成果及び今後の展望 核酸医薬は化学的な合成が可能で、従来の低分子医薬や抗体医薬では狙えない RNA などを創薬ターゲットにすることができることから、次世代の医薬品として高い期待が寄せられている。しかし、生体内での安定性や細胞膜透過性などの課題を抱えており、これらの問題を解決する 1 つの手段として核酸の化学修飾が有効とされている。本研究ではリン酸イオンのアルキニルエステル化を具体的な課題として取りあげ、核酸オリゴマーのプロドラッグ化に向けた基盤を整備する。リン酸のアルキニルエステルはヌクレアーゼによる加水分解に抵抗性を示すと期待される一方、酸性条件下では加水分解を受けやすい。そのため、リン酸部位がアルキニル化された核酸は、がん細胞周辺や炎症部などの酸性環境下において加水分解を受けると考えられ、DDS に向けたプロドラッグとしての応用が期待できる。しかしながらリン酸のアルキニルエステルを合成するにあたり、対応するアルコールは不安定で一般的な縮合反応は適用できない。またリン酸イオンは安定で反応性が低いため、目的のエステル化には適切な方法を開発する必要があった。そこで令和 3 年度は、我々の研究背景を基盤とする独自の方法を計画した。すなわち、超原子価ヨウ素は高い脱離能を示すことから弱い求核性しか示さない分子とも反応することが知られているため、図に示すモデル反応において種々の超原子価ヨウ素アルキニル化合物との反応を検討した。まず、Stang らの方法を参考にカチオン性超原子価ヨウ素化合物をリン酸エステル水溶液と反応させたが、低収率や操作の煩雑さが問題であることが確認された。低収率の原因として試薬の反応性が高すぎて副反応が進行してしまうためと考えられた。そこで、アルキニル化試薬の反応性をチューニングする目的で添加剤を検討した。落合らの先行研究を参考に種々の条件を検討した結果、リン酸エステルに対して超原子価ヨウ素クラウンエーテル錯体を反応させると効率的にアルキニル化反応が進行することを見出した(図)。今後、本反応を完全水中で行なったときの反応効率やオリゴ核酸に対する反応ならびに弱酸性条件における加水分解反応の効率を検証する予定である。 18-crown-6 62%

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	フロー型マイクロ波照射装置の適応拡大を目指したシステム構築				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二
		所属・職名	サイダ FDS・研究員	氏名	大根田 訓之
		所属・職名	サイダ FDS・研究員	氏名	吉村 武朗
		所属・職名	静岡大学工学部・教授	氏名	間瀬 暢之
		所属・職名	静岡大学工学部・准教授	氏名	武田 和宏
		所属・職名	独立行政法人産業技術総合研究所・主任研究員	氏名	杉山 順一
		所属・職名	独立行政法人産業技術総合研究所・主任研究員	氏名	則包 恭央
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通

講演題目
マイクロ波加熱による菅沢反応の短時間化
研究の目的、成果及び今後の展望
有機合成において“加熱”は、目的の反応を進行させるために行う最も基本的な操作であり、その“加熱”を行う有効な手段の一つとして、マイクロ波が注目されている。マイクロ波による加熱では分子そのものの振動を利用するため、オイルバスなどを用いる外熱法に対して直接的かつ効率的に内部から加熱することができる。このためマイクロ波特有の急速加熱や選択的なエネルギー吸収が可能となり、外熱法では長時間要する反応の短時間化も期待され、プロセス化学の側面から強い関心がもたれる。そのため我々の研究グループでは様々な有機合成反応にマイクロ波化学を適応することで、その基礎基盤の構築とオンデマンド合成を指向したフロー型マイクロ波照射装置によるスケールアップ研究に関する知見を積み重ねてきた。一方、菅沢反応はアニリンのオルト位におけるニトリル化合物への付加反応であり、フルニトラゼパムなどのベンゾジアゼピン化合物の重要な合成反応の一つである。この反応ではマイクロ波の吸収効率が高いことが期待される極性の高いホウ素錯体中間体を經由することが知られているものの、そのマイクロ波による短時間化は全く検討されていなかった。そこで本年度は菅沢反応に対するマイクロ波合成の基盤整備を行うことを目的とした。 本反応は通常長時間を必要とするが、実際にマイクロ波加熱を行ったところ、30分以内に反応が完結することを見出した。その一般性を検討したところ、多くの化合物で同様の反応時間の短時間化が実現できた。現在フロー装置への応用を試みており、スケールアップが可能となればオンデマンドな医薬品合成への足掛かりとなることが期待される。

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	二環性フッ素化ピリミジンの合成と ^{18}F -PET 標識化への応用				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通
		所属・職名	創薬探索センター 薬学部・教授	氏名	浅井 章良
		所属・職名	創薬探索センター 薬学部・講師	氏名	小郷 尚久
		所属・職名	浜松ホトニクス中央研究所	氏名	塚田 秀夫
		所属・職名	昭和インテリジェント医療センター・薬剤部顧問	氏名	井上 修
		所属・職名	千葉大学大学院 薬学研究院	氏名	荒野 泰
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二

講演題目
二環性フッ素化ピリミジンの合成と ^{18}F -PET 標識化への応用
研究の目的、成果及び今後の展望 【研究の目的】ピリミジン骨格は創薬化学分野では特権構造として認識されている。特に、二環性ピリミジンはアデニンの生物学的等価体であり、多様な生物活性を示すことが知られている。しかし、ピリミジンの 2 位は生体内で酸化を受けやすいとされ、ここでの酸化を抑えることができれば代謝安定性の向上に繋がると考えられる。一方、フッ素はその特異な化学的性質から、化合物に導入することで生物活性や代謝安定性などが改善することがある。そのため、ピリミジンの 2 位へのフッ素化には大きな関心が持たれるが、その実用的な合成手法は確立されていない。本研究では、<u>二環性ピリミジンの 2 位への効率的なフッ素導入法を確立し、既存薬の活性増強や新薬開発へと応用する</u>。さらに、確立した手法を放射性同位体である ^{18}F の導入法へと拡張し、二環性ピリミジンの ^{18}F-PET 標識化を行うことで、標識化合物(薬物)の高精度かつ定量的な生体内イメージングを目指す。 【研究成果と展望】今年度は、研究計画に従って合成終盤でのピリミジンの 2 位フッ素化を検討した。しかし、効率的にフッ素化が進行する条件を見出すことができなかった。そこで、先にピリミジンの 2 位および 4 位をフッ素化した後に、4 位選択的な芳香族求核置換反応によりフッ素化ピリミジンの誘導体化を行う新たな合成戦略を立てた(図)。実際に、2,4-ジクロロピリミジンに対するフッ素化を検討した結果、モノフッ素化体とジフッ素化体が混合物として得られることがわかった。今後は、反応条件を最適化することでジフッ素化体を選択的に得る手法を確立する。また、後の誘導体化反応についても検討を行う予定である。

