



薬品分析化学研究室

教授 大庭 義史
助教 中村 沙織

薬学における分析化学の基本は、「何が、どこに、どれだけあるのか」を明らかにすることです。医薬品や生理活性物質などの定性・定量、血中や尿中の濃度測定、あるいは画像診断などの各種診断学等において、分析化学の基本的な知識と技能は必要不可欠です。また新しい分析法の開発は、これまで分析手段が無いためになかなか研究の突破口を開くことが期待できます。薬品分析化学研究室では、生体内の極微量成分を測定するための「高感度・高選択的な分析法」と試料測定に係る前処理や測定時間の簡略・短縮を目指した「簡便な分析法」の開発を試みています。

重粒子線照射マウス脳及び腸管のアミノ酸関連物質のHPLC分析

脳腫瘍に対する重粒子線治療^{*1}において、照射によりNMDA受容体^{*2}が活性化されることが報告されています。また、腸管にもNMDA受容体が存在しているので、腸管においても活性化される可能性があります。しかし、活性化を誘導する種々のアミノ酸の動態については不明な点が多くあります。本研究室では、重粒子線照射の前後での脳および腸管の神経伝達に関わるアミノ酸の濃度変化を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-蛍光誘導体化法により調べています。アミノ酸をNBD-Fという試薬を用いて光る物質（NBD-アミノ酸）に変換し、HPLCを用いてNBD-アミノ酸を分離・検出します。その結果、いくつかのアミノ酸について重粒子線の線量または時間経過による濃度変化がみられ、アミノ酸の濃度変動の側からもNMDA受容体の活性化が示唆されました。放射線治療では、NMDA受容体を抑制させるための対策が必要なのですが、本研究を進展させることでその一助となることが期待できると考えています。

*1 光速の約70%まで加速した炭素イオンをがん病巣に照射する治療法
*2 記憶や学習に深く関与。過剰な活性化は神経細胞死を引き起こす。



マウス脳の一部に重粒子線を照射
照射部、非照射部でアミノ酸の濃度に違いがあるのか？



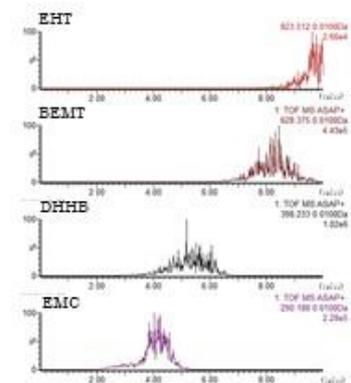
高速液体クロマトグラフ (HPLC)

質量分析法による紫外線吸収剤の分析

日焼け止めなどに含まれている紫外線吸収剤は、紫外線の皮膚細胞への浸透を防ぐ目的で使われていますが、皮膚障害を引き起こすことがあるため配合上限が定められています。また近年、特定の紫外線吸収剤がサンゴの白化によるサンゴ礁の死滅や海洋生物の遺伝子損傷の原因である可能性が報告され、アメリカ・ハワイ州、バオラオなどで特定の紫外線吸収剤を含む化粧品の販売・使用等が禁止されています。このような規制は、SBDs 6、14達成の取組として世界各地に広がりを見せています。

紫外線吸収剤の分析は、HPLCで分離後、UV測定するのが一般的ですが、分離に時間がかかってしまいます。本研究室では、紫外線吸収剤の揮発性及び分子量の違いを利用した簡便な紫外線吸収剤の分析法を開発しました。簡単な前処理後、測定試料をガラス棒に付けて質量分析装置（物質の分子量が測定できる装置）に入れるだけで測定する極めて簡単な方法（ASAP-MS法）で、日焼け止め中の複数の紫外線吸収剤の測定に適用しました。

現在、サンゴ礁の死滅や海洋生物の遺伝子損傷の原因と考えられている紫外線吸収剤の分析にこの方法を適用するための研究を行うと共に、この方法を利用して、輸入果実に防カビ剤や殺菌剤等が残留していないかを簡単に調べる方法の開発にも取り組んでいます。



市販の日焼け止めのマスプロノグラム
*4種の紫外線吸収剤の測定が可能



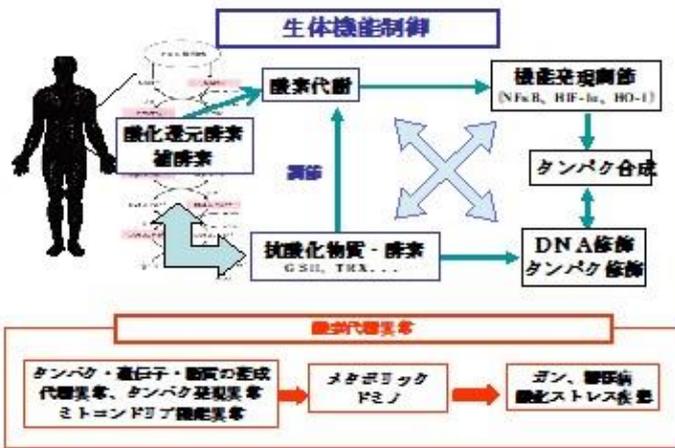
白化したサンゴ 左：質量分析装置 (Xevo G2-XS QTOF: Waters) 中：イオン源、右：プローブ

当研究室では...

疾患で変化する代謝機能を対象とし、物理化学的な手法を用いて疾患メカニズムの解明や医薬品の薬効評価を実現するための計測分析技術開発を目的としています。がん、低酸素、並びに代謝異常疾患の計測法の開発研究を国内外で積極的に取り組んでいます。

生体酸素代謝機能の新規計測技術の開発

酸素はエネルギー産生の源として、好気生物が生きていくために必須です。酸素代謝が異常になると、様々な生体機能に影響を与え、疾患原因になると考えられています。我々は、疾患原因の解明と医薬品の薬効評価を実現し、診断に用いるために、新しい計測分析技術開発を目標としています。



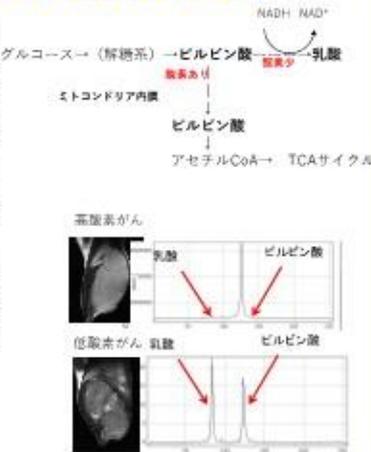
フリーラジカル検出機器の臨床応用にに向けた技術基盤の構築

様々な疾患にフリーラジカルが関連していることが明らかになっています。そのため、生体内のフリーラジカルを検出することで疾患の診断・進行度の定量的な評価が可能になると期待されます。しかし、現在のフリーラジカル検出装置で装置では電力照射量が大きく、ヒトに適用することができません。本研究室では、OMRI装置の低電力・高感度化を図り、臨床での利用を実現するための要素技術開発を行っています。



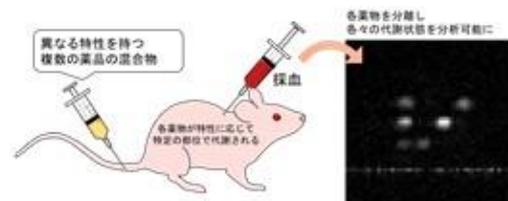
疾患による代謝変化の解明と薬効評価

疾患部位では様々な代謝が変化しています。代謝変化を測ることで、診断や治療選択につながることを期待できます。例えば、がんでは低酸素の領域では放射線治療に抵抗性を有する治療効果が低いことが知られています。酸素に依存する代謝過程を測定することで、がんの特性の一つを明らかにすることが可能と考えられます。



生体内酸化還元状態の血液による新規分析手法の開発

生体内では酸化還元状態のバランスが一定に保たれていますが、炎症などが生じると酸化還元状態のバランスが変化することが知られています。そのため、疾患部位での詳細な酸化還元状態を調べることで診断の他、薬効評価も可能になります。そこで、本研究室では薬物投与後の血液中の酸化還元による薬物代謝状態を効率よく評価するための技術開発を行っています。



生体代謝等を解析・可視化する装置



マウスの代謝動測定装置



皮膚の酸化物測定装置



電子スピン共鳴分光装置(ESR)



動物麻酔装置

医薬品化学研究室

教授：山口 泰史 准教授：山田 耕平

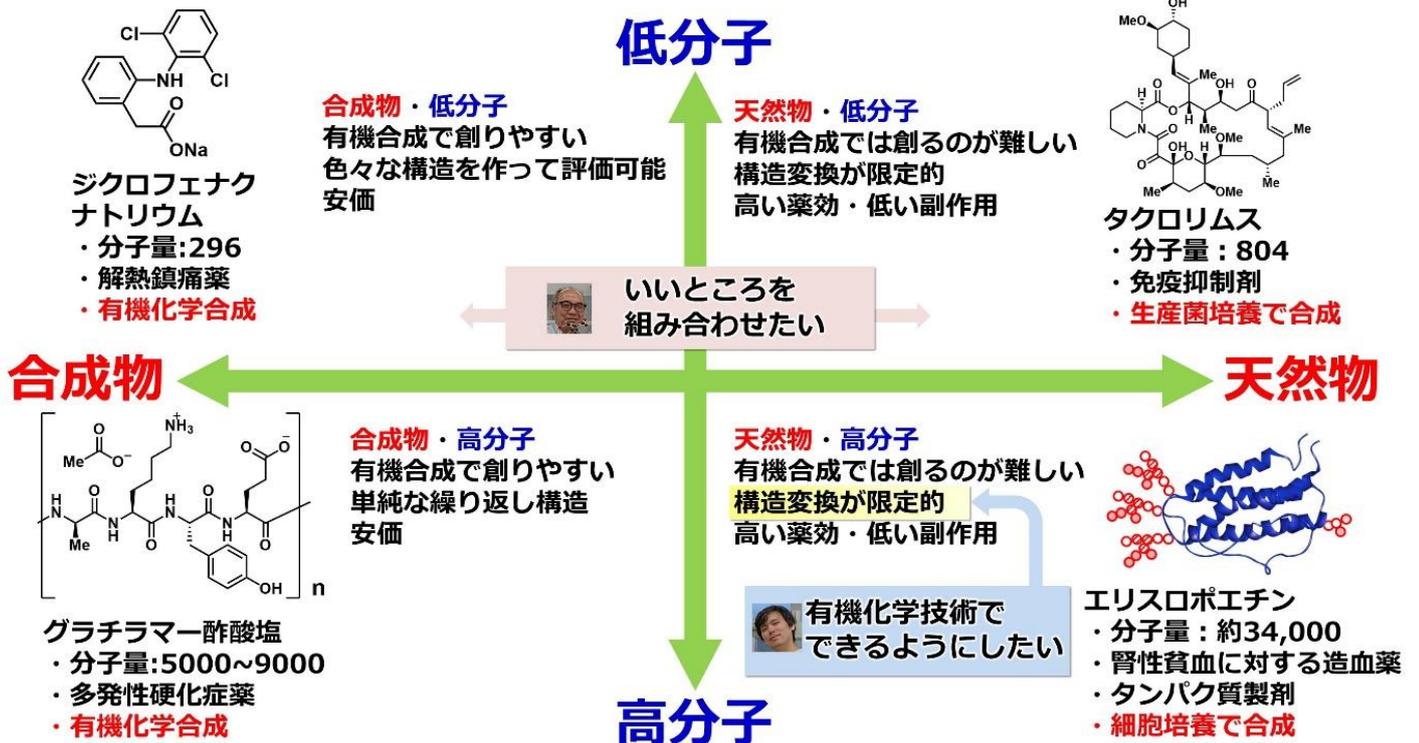


1. 医薬品の分類

医薬品の分類には様々なものがありますが、私たちの研究室では、有機化学的な観点から二つの分類をしています。

天然物⇔合成物 **低分子⇔高分子**

それぞれ一長一短がありますが、互いの良い性質を引き出せる技術の開発を目指しています。

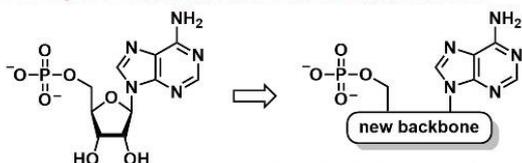


2. 研究プロジェクト

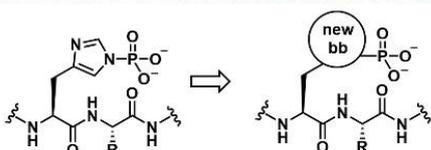
生体分子を模倣した新たな医薬品の創成

アデノシン三リン酸 (ATP) やアデノシン一リン酸 (AMP) は、生物学的に重要な役割を演じているため、これらが関与する反応経路を調節する分子、または模倣分子を創製することにより、新たな医薬品を創れる可能性があります。本学客員教授の木野亨先生 (タクロリムスの発見者) と国立感染症研究所の先生方と共同で、創薬研究を進めています。小分子とタンパク質との相互作用解析から創薬成功の鍵をもとめる研究も進めています。

1. AMP/ATPの模倣化合物の合成と評価

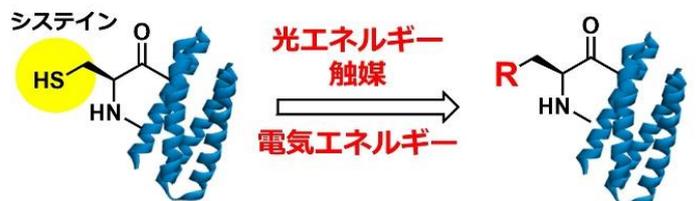


2. ホスホヒスチジンの模倣化合物の合成と評価



生体高分子の化学変換を基盤とした創薬

光エネルギーを用いたシステイン残基の変換法の開発



タンパク質中のシステインは、有機化学的・生命科学的に重要なアミノ酸であり、その側鎖のメルカプト基を選択的に変換する技術の開発を行っています。具体的には、光エネルギーを用いた新しい触媒的化学反应の開発を通して、システイン残基を他のアミノ酸残基や天然には存在しない置換基に変換することで、**バイオテクノロジー技術では合成できないタンパク質製剤の開発**を目指します。

物質薬学分野

薬品資源学研究室

准教授 宇都 拓洋
講師 太田 智絵



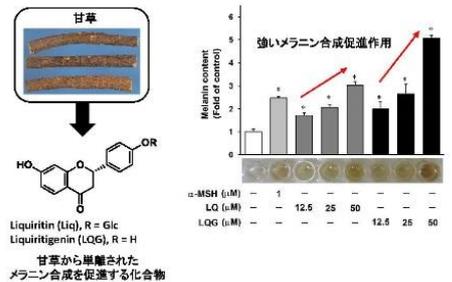
研究室メンバー(2020年11月)

本研究室は、天然薬物の資源となる薬用植物に関する研究を行っています。医薬品シーズ創出を目指して、国内外の薬用植物からメラニン合成制御、オートファジー制御、抗がん、抗炎症、精子活性化などの活性を持つ天然化合物を単離・精製し、詳細な作用機序の解明を行っています。さらに、多成分系である生薬エキスの真の作用機序・成分間の相互作用の解明や、天然化合物に特異的に結合するモノクローナル抗体を利用した標的分子の解明にも取り組んでいます。産学官連携研究として、国内の薬用植物栽培を活性化する活動も行っています。

詳しい情報はHPをチェック！
研究室ホームページ
<http://niu.pharmacog.jp>

① 天然由来白斑治療薬開発を目指したメラニン合成促進物質の探索とその作用機序解析

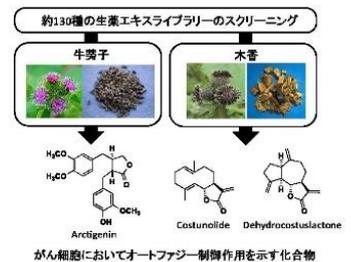
尋常性白斑は治療抵抗性かつ再発頻度も高い難治療性の色素異常症で、特に露出部位に生じた場合、患者のQOLを著しく低下させます。本研究室では白斑治療薬開発を目指してメラニン合成を促進する天然化合物の探索を行っています。これまで甘草や辛夷から単離した成分にメラニン合成促進活性を見出し、それらの作用機序を解明してきました。現在、より高いメラニン合成促進活性を示す天然化合物の探索を行っており、新しい白斑治療薬の創出を目指しています。



【外部資金】 科研費若手研究B (代表: 宇都拓洋, 課題番号: 16K18905, 期間: 2016.4~2019.3)
【本研究に関する最近の発表論文】 *Medicines*, 6(2):68, 2019.
【特許出願】 特願2017-149066, 特願2015-112380

② オートファジー制御能を有する天然化合物の探索とその作用機序解明

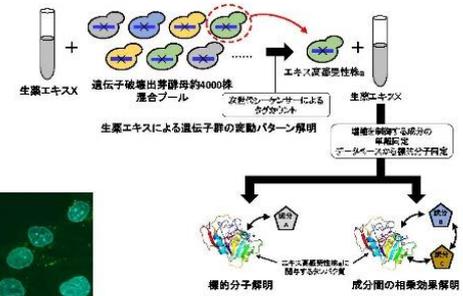
国内外で用いられている伝統医薬からオートファジー制御能を持つ天然化合物の探索とその作用機序の解明を行っています。オートファジーとは、細胞内の不要な物質を分解し、細胞内の状態を一定に保つ仕組みのことです。オートファジーを制御する物質を見出すことは、糖尿病、脂質異常症、がんなどを標的とした新たな医薬品シーズの創出につながる可能性を秘めています。本研究室では、生薬エキスライブラリーのスクリーニングの結果、漢方薬に配合されている牛蒡子や木香が、がん細胞においてオートファジーを制御することを見出し、それらの活性本体を単離・同定しました。現在、いくつかの疾患の治療や予防を目標として、オートファジーを制御する天然物の探索とその作用機序の解明を行っています。



【外部資金】 科研費若手 (代表: 太田智絵, 課題番号: 21K15289, 期間: 2021.4~2025.3)
【本研究に関する最近の発表論文】 *Journal of Natural Medicines*, 75(1):240-245, 2021., *Journal of Natural Medicines*, 74(3):525-532, 2020.

③ 生薬エキス成分の真の作用機序と天然化合物の標的分子解明

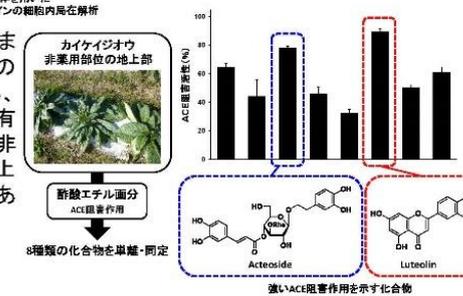
生薬エキスは多種多様な成分からなる多成分系薬物であり、生薬エキスとしての薬理作用と、個々の含有成分の作用機序や成分間の相乗効果との因果関係の解明は困難と言われています。本研究室では、ケミカルジェネティクス手法により約4000株の遺伝子破壊出芽酵母株を用いて、繁用生薬エキスの高感受性株の網羅的解析を行っています。各生薬エキスの感受性株の変動パターンを解析し比較することで、エキス中に混合物として存在する条件において、個々の生薬成分が標的分子群にどのように作用するのかが明らかになります。さらに、エキス高感受性株の詳細な解析や天然化合物に特異的に結合するモノクローナル抗体を利用することで、天然化合物の真の標的分子の解明を行っています。



【外部資金】 科研費基盤C (代表: 宇都拓洋, 課題番号: 19K07145, 期間: 2019.4~2023.3)
【本研究に関する最近の発表論文】 *Current Pharmacology Reports*, 6, 192-201, 2020.

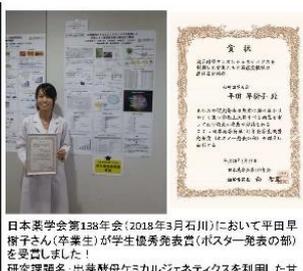
④ 薬用植物の非薬用部位の有効利用に向けた研究

生薬は漢方薬や医薬品の原料などとして広く用いられていますが、近年の世界的な健康志向の高まりから、その需要が増大しています。しかしながら、生薬の原材料である薬用植物の乱獲による資源の枯渇が深刻な問題となっていることや、国内での薬用植物栽培は未だ難しい状況であることなどから、薬用植物の栽培・供給に関する状況は極めて厳しい状況です。本研究室では、限られた薬用植物の有効活用や薬用植物の国内栽培促進を目的として、これまで薬用として利用されなかった部位である「非薬用部位」の有効利用に注目しています。これまで、柴胡の地上部のがん細胞抑制能や当帰の地上部の抗炎症能を明らかにしてきました。現在、長野県上田市で栽培されている地黄の非薬用部位である地上部の活性評価および成分解析を行っており、企業と共同で新しい食品開発を進めています。



【外部資金】 東洋食品研究所研究助成 (代表: 宇都拓洋, 期間: 2016.4~2017.3)
【本研究に関する最近の発表論文】 *Pharmacognosy Magazine*, 16(6/7):128-131, 2020.

研究室所属学生の活動など



国際共同研究・セミナーなど





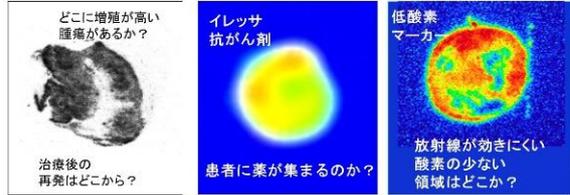
放射線薬学研究室

Division of Imaging Radiobiology

高井伸彦 教授
博士(薬学)

放射線は、利用したいでは人体に悪影響を及ぼし、発がんや白血病を誘発すること、胎児期の被曝影響により知能の発達障害が生じることは、原爆被爆国である日本では多くの方が知るところです。また近年、幼児教育の現場において問題とされている、落ち着きのない症状を示す注意欠損多動性障害(ADHD)や学習障害(LD)児も、その一因として胎児および幼児期に受けた放射線による過剰な医療診断によることが推察されています。しかしながらX線CTやPET(ポジトロンエミッショントモグラフィ)を用いた最新の画像診断や、がんの診断治療の現場においては、放射線は決して欠かすことの出来ないものであり、患者の治療計画を作成する上で、生体・病態を分析する事が出来る非常に優れた面も持ち合わせています。いまでは日本の死亡原因の第一位は、約三割ががんによるものですが、医薬によるがんの克服はまだまだ確立されていません。将来的には、放射線を利用することで、がんの特徴(転移能、悪性度)に応じた診断治療の基礎研究や、**重粒子線がん治療の高度化研究**、抗がん剤および放射線の有効利用(ペネフィット)と、副作用(リスク)評価その軽減に向けた研究を実施しています。

物理画像分析法とは？

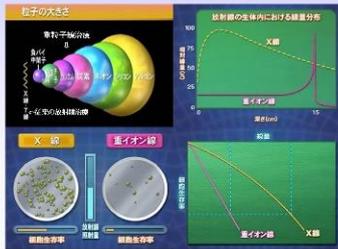


PETという最新の測定器により、患者のがんの特徴を外部計測することが可能です。抗がん剤が集まる場合には化学療法を行います。がんの増殖力を画像診断することにより、薬剤の投与量の決定や、最適な放射線の治療線量をオーダーメイドで行うことが可能になります。この技術が、我々が進めている物理画像分析法です。

がんの克服をめざして

最先端の重粒子線治療とは？

- 臨床利用している施設は、ドイツとイタリアと日本のみ
- がんだけを狙うことが出来る
- これまでの放射線より、がんの増殖を強力に抑制する特性を持っている。

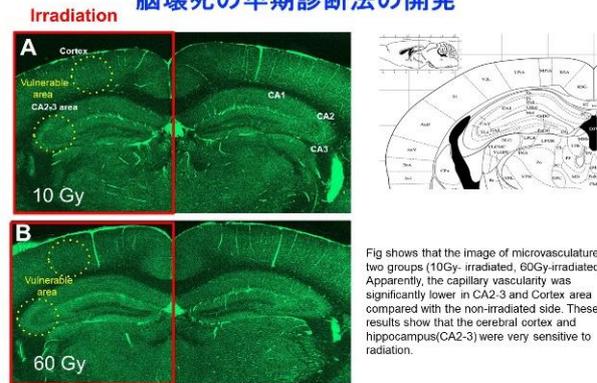


- ・深部腫瘍への線量集中性が高い
- ・荷電粒子の特性ががんの狙い撃ちが可能
- ・生物学的効果が高い
- ・細胞破壊力がX線より高い酸素の少ないがんにも効く

がん患者は年間100万人とも言われていますが、この重粒子線治療装置は年間600人程度しか治療できません

放射線薬学研究室では、この重粒子線がん治療装置の高度化を目指し、重粒子線しか治せない患者の選択方法や、より副作用の少ない治療診断技術の開発を行っています。

トピックス 脳腫瘍放射線治療の際に問題となる 脳壊死の早期診断法の開発



Confocal laser microscope images of microvasculature from 10Gy-irradiated (A), 60Gy-irradiated (B)

脳深部にできた腫瘍は、放射線でも治療することができないのですが放射線治療による脳壊死の発生は最も解決しなければならない問題点であり現在も様々な研究開発が行われています。放射線治療は複数回で治療するのですが、副作用を生じさせない照射間隔や単回の線量の推定が非常に困難な状況です。この診断技術によってその評価に数ヶ月から数年かかっていたものが、わずか1週間程度で解析が可能になりました。

41回欧州放射線影響学会(2014)国際学会賞受賞

シンポジウムおよび招待講演

平成30年
The 8th Annual Meeting of the International Society of Radiation Neurobiology
International Congress Center EPOCHAL TSUKUBA, Nobuhiko Takai
Prenatal radiation-induced brain damage related to cognitive impairment in animal models 2018

平成27年
京都大学原子炉実験所専門研究会
「BNCTの新展開－特殊な療法から一般的な療法への移行を目指して－」
招待講演 高井伸彦「放射線による脳壊死と脳機能との関連性」
2015・11月10-11日(京都大学原子炉実験所)

平成26年
群馬大学重粒子線医学センター「第4回 重粒子線医工連携セミナー」
がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン/博士課程教育リーディングプログラム共催
招待講演 高井伸彦「放射線治療後の脳機能障害を画像診断で予測可能か?」

平成26年
福井大学付属国際原子力工学研究所異分野横断セミナー
招待講演 高井伸彦「画像診断技術を利用した重粒子線治療の高度化」

国際学会賞受賞

41th Annual Meeting European Radiation Research Society, Greece 2014
The effects on the cognitive function and astrocytic activation in the hippocampus after local brain irradiation with carbon ions using mice.
Takai Nobuhiko, Uzawa Akiko, Hirayama Ryoichi, Yoshitaka Matsumoto, Ohba Yoshihito, Nakamura Saori, Furusawa Yoshiya.

放射線医学(2年次科目)の成績上位者は

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所(千葉)にて、春夏に開催されている研修(研修費および旅費支給)に推薦して参加させています。

夢の国も、すぐ近くなので研修が終われば楽しめます。高井の東京ナイトツアーかなりオススメです(^.^)



様々な仕事(審査etc)で、世界各国を飛び回っています！
Instagramやってます(^.^)ぜひ見つけてください。



計算創薬学研究室

講師 吉田 達貞 薬学棟4階 P401号室

コンピュータを駆使した論理的な薬の設計を目指して

新薬の開発には、長い年月と巨額の費用がかかります。この巨額の費用は、製薬企業にとって直接的な負担になるだけではありません。深刻な少子高齢化問題を抱える日本の医療費に対しても間接的に影響を与えています。そのため、近年、研究開発費を抑えながら新薬の開発を効率的に実現する新しい技術の一つとして、コンピュータを用いたイン・シリコ創薬が注目されています。

日本における新薬開発 (2010-2014年)



主な失敗原因



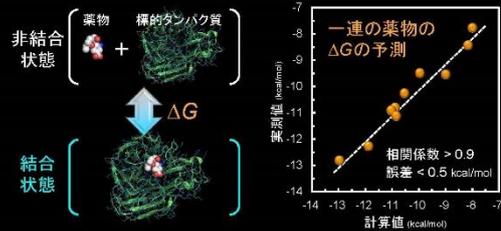
本研究室では、

- 計算化学や定量的構造活性相関 (QSAR) 解析を軸にし、**創薬プロセスを効率的に支援するための新しいアプローチの提案**に取り組んでいます。
- 原子・電子レベルの微視的な物理化学の観点から、**生体・医薬関連分子の機能・活性発現や代謝メカニズムの詳細な解明**を目指しています。



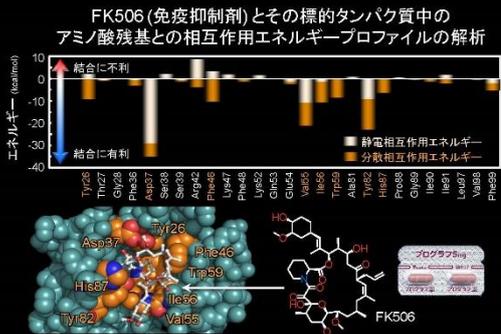
結合自由エネルギー変化の予測法の提案

薬物とその標的タンパク質の結合に伴う自由エネルギー変化 (ΔG) の正確な予測は、イン・シリコ創薬における重要課題です。私達の提案するLERE-QSAR解析と命名した予測手法を用いて、 ΔG の実測値を計算値により極めて高精度に再現することに成功しています。



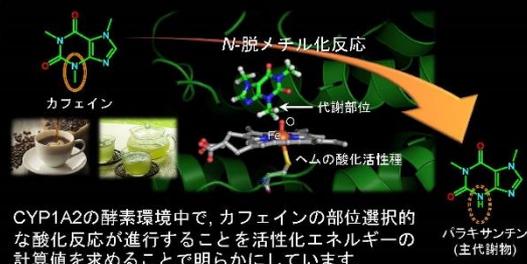
新しい分散力エネルギーの評価法の提案

分散力エネルギーを計算化学を用いて定量的に見積もるためには膨大な計算時間を必要とします。そこで、私達は計算精度と計算時間の両面から、生体巨大分子に対して実用的なレベルで分散力エネルギーを評価可能な方法を独自に考案しています。薬物とタンパク質間の結合に働く分散力の自在な制御が可能となれば、従来以上に精密な薬物分子の設計に繋がるのが期待されます。



薬物の代謝部位の非経験的な予測

新薬開発の中止理由の約40%は薬物動態の問題に由来します。そのため、開発早期の段階で候補化合物の代謝物を評価し、その結果に基づいた化合物構造の展開を行うことが望まれます。ヒトの主要な薬物代謝酵素のシトクロームP450 (CYP) を解析対象に「なぜ薬物の特定の部位のみが優先的に代謝されるのか？」を計算化学により検討しています。



ゲノム標的創薬学研究室

病気の原因はゲノム情報の乱れ

「ゲノム」は生命の遺伝を担うDNAやRNAを含む全体を表します。がん、糖尿病などの生活習慣病、遺伝病など、多くの病気はゲノムの配列異常によって発生します。当研究室では、DNAとRNAの病気の原因となる配列を標的に、難病の治療法開発にチャレンジします。

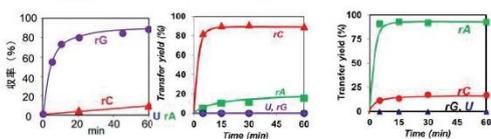
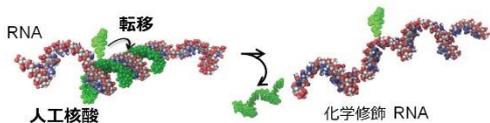
佐々木、村瀬、イの3人体制で2020年に始まりました。どうぞよろしくお願い致します。



村瀬裕貴 Dr. イ ジョンス M.S
博士研究員 研究補助員
佐々木茂貴, Dr. 教授

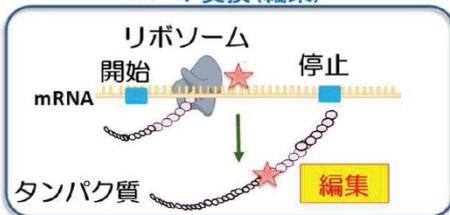
RNA化学編集へのチャレンジ

独自・独創的な技術
RNAの標的位置を化学修飾する



チャレンジ!
mRNAを化学的に編集できるか?

コード変換(編集)



Sasaki Shigeki, Development of Novel Functional Molecules Targeting DNA and RNA, *Chem. Pharm. Bull.* **67**(6), 508-518 (2019).

ベンチャー展開



<https://rinat-imaging.com/>

リピート病へのチャレンジ

リピート病: ゲノムDNAのある配列が異常に繰り返されることで発生する病気。例) FMR1

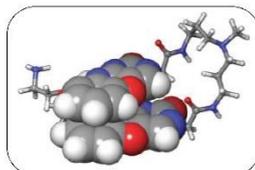
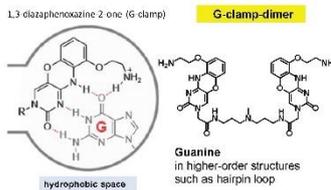
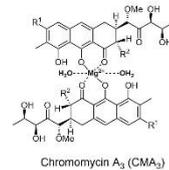
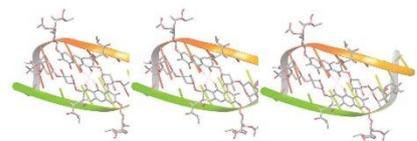
FMR1: 脆弱X症候群: 遺伝性の精神発達障害の原因遺伝子



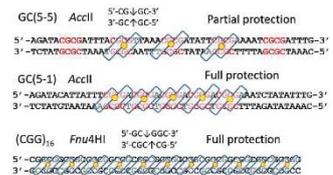
低分子で
RNA立体構造を識別



低分子を
リピートDNAに集積



Hirohisa Murase and Fumi Nagatsugi, "Development of the binding molecules for the RNA higher-order structures based on the guanine-recognition by the G-clamp", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, *29*, 1320-1324.



Hirohisa Murase, Tomoharu Noguchi and S. Sasaki "Evaluation of simultaneous binding of Chromomycin A3 to the multiple sites of DNA by the new restriction enzyme assay", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*, 1832-1835.

【研究の概要】

機能形態学研究室

細胞や細胞内小器官の機能と形態は密接に関連しています。光学顕微鏡や電子顕微鏡を用いるとその内部の微細構造が明らかにできます。機能形態学研究室では、形態学・生化学・分子細胞生物学的な手法を駆使して、以下のような研究テーマに取り組んでいます。

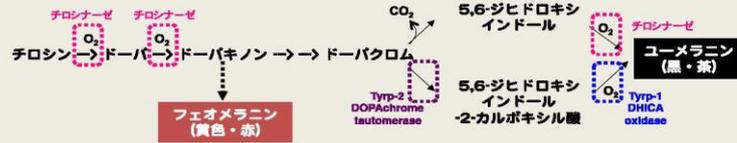
藤田英明 教授(博士(薬学))
 出身:福岡県福岡市(1964年生)
 九州大学薬学部大学院卒
 所属学会:日本薬学会
 日本生化学会
 日本色細胞学会(理事)
 趣味:バスケットボール



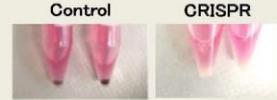
上田亮太 助手(学士(薬学))
 出身:山口県下関市(1994年生)
 長崎国際大学薬学部卒
 趣味:サブカルチャー



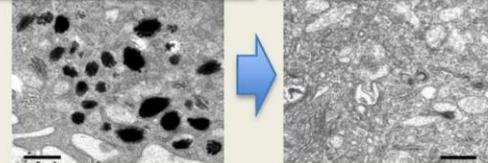
チロシナーゼはメラニン合成の主要酵素



CRISPR(ゲノム編集)で、チロシナーゼを欠損させたメラノサイト(右)



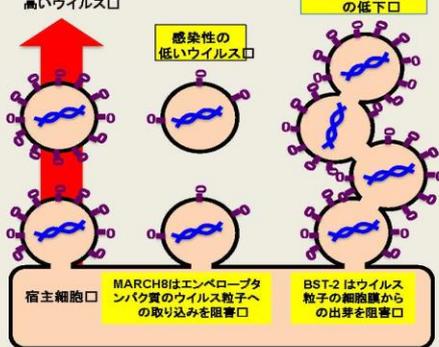
チロシナーゼを分解へ導く美白剤の作用メカニズムを明らかにする。
 メラノサイトにはメラニンがぎっしり！ 美白剤の作用でメラニンが消失！！



POLA社と共同研究により新規美白剤開発を目指します。

細胞内のタンパク質輸送・分解を分子レベルで理解し、新規美白剤や抗ウイルス薬開発に繋げる。

抗ウイルス宿主因子MARCH8、BST-2発現増強化合物は新規抗ウイルス薬開発のシーズとなる。



藤井佑樹 准教授・博士(理学)
 出身:神奈川県横浜市
 横浜市立大学大学院卒
 所属学会:日本薬学会、日本糖質学会
 趣味:極真空手、クラフトビール



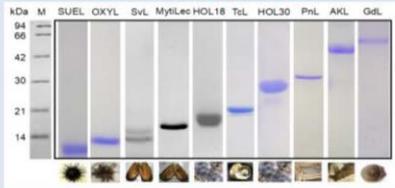
糖鎖は免疫、疾患、細胞制御など様々な生命現象に関与している。糖鎖受容体のレクチンの構造と機能を研究し、糖鎖を介した現象を明らかにしたい。海洋生物はユニークなレクチンを持つ。それらにとってレクチンはなぜ必須か？レクチンによる特定の糖鎖を標的とする分子標的薬の開発を考えている。

九十九島列島は創薬の宝庫



九十九島には新種の海洋生物が未だに多く見つかった。海洋生物は免疫に働くレクチンを多く含む。それらの研究は新しい免疫の仕組みの理解につながる。

多様な海洋生物レクチン



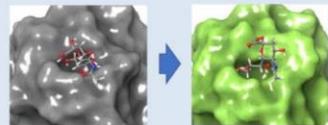
異分野融合による共同研究: 国内外の糖鎖生物学者、計算科学者、九十九島水族館海きららの研究者と活発に研究を行っている。



海洋生物レクチン



計算科学



がんの成分(糖鎖)に強く結合できる力を獲得させる

人工レクチン

糖鎖生物学×計算科学による人工レクチンの創製: 糖鎖に対する抗体の作製は難易度が高い。ユニークな糖鎖に結合する海洋レクチン立体構造を計算科学で解析し、疾患関連糖鎖への結合能を獲得させた人工レクチンの開発に取り組んでいる。
異分野融合は楽しい!

研究室名	機能形態学研究室
教員名	教授 藤田 英明 准教授 藤井 佑樹 助手（大学院生） 上田 亮太
研究室の 基本方針	<p>医療の現場において薬剤師には広く深く物事を考えてそれを実践する能力が要求されます。その中には卒業研究を通して実体験できるものが多くあります。例えば患者さんのデータ（＝カルテ・処方箋）から様々な可能性を類推し、必要な情報を選び分けて、的確な判断を下していくという作業（EBM: Evidence-based medicine）は、自然科学研究の遂行方法と共通です。短い期間で卒業研究を終えて卒論を作成するというのはとても大変なことです。そのためには皆さんの心構えと日々の努力が一番大切です。</p> <p>機能形態学研究室では以下のような志を持って卒業研究（原則、実験研究）に取り組む学生さんを歓迎します。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 朝方の習慣を身につけて日々効率よく過ごす 2) 研究室内でのコミュニケーションを大切にする 3) 自分で徹底的に考える習慣をつける 4) 卒業研究は自分のものであるという自覚と責任を持って取り組む <p>研究室で国家試験のための勉強もできますが原則、研究室は卒業研究（実験）のためのスペースです。実験を行う学生やスタッフの妨げにならないように配慮してください。</p>
研究テーマ	<ol style="list-style-type: none"> ① メラニン合成酵素チロシナーゼタンパク質に関する研究 ② 宿主抗ウイルス因子 BST-2 および MARCH8 に関する研究 ③ 海洋生物由来レクチンを用いた細胞制御機構の研究 ④ ムール貝レクチンの生理的機能に関する研究 ⑤ 九十九島列島に棲息する海洋生物由来新規レクチンの探索



生命薬学分野



良く出入りしている先生方(^^)



講師 藤本 京子



教授 深澤 昌史



特任教授 榎原 隆三

生化学研究室

「乳酸菌生産物質が示す有効作用」に関する研究



生化学研究室では、豆乳及び大豆粉溶液を乳酸菌をはじめとする多種類のヒト腸内細菌を用いて発酵させ得られた発酵液をPS-B1及びPS-B1[N]と名付けています。PS-B1/PS-B1[N]が示す多様な有用作用の解析とその作用機序の解明に取り組んでいます。なおPS-B1/PS-B1[N]は、(株)バイオジェノミクス社より、市販されています。

これまでの本研究室での研究から、PS-B1にはがん細胞の増殖や肝障害の進行に対して抑制作用を示すこと、またアンチエイジング効果(脂質代謝改善や発毛促進)、食物アレルギーやアトピー性皮膚炎に対する改善効果があることを科学的データに基づき明らかにしています。現在は、PS-B1/PS-B1[N]の有用性の解析と作用機序の解明を目的として下記の2点について重点的に取り組むことで、予防医学へ貢献できるような研究を目指しています。

① PS-B1/PS-B1[N]による非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の予防に関する研究

近年、生活習慣病の増加が問題となっていますが、その中で肥満に伴う脂肪肝の進行によって、多くの人々がNASHに移行する可能性が高いことがわかってきました。NASHになると、肝硬変を経て肝がんを発症するリスクが急激に高まり、その対策の必要性が強く叫ばれています。本研究室では、NASHモデルマウスにPS-B1を摂取させることで、NASHの病態進行を抑制するというデータを得ています。現在、このデータをもとに、PS-B1摂取によるNASHの発症と進行抑制のメカニズムを、細胞および分子レベルで明らかにすることを目指しています。

② PS-B1/PS-B1[N]の有効成分の探索に関する研究

乳酸菌生産物質(PS-B1/PS-B1[N])の有効成分を同定することで、様々な作用のメカニズムの解析を行い、“くすり”への応用に役立てたいと考えています。

腸管免疫に着目した大腸がん予防に関する研究



家族性大腸ポリポーシス症のモデルマウス $Apc^{Min/+}$ マウスを利用して、腸管腫瘍発症の仕組みを分子レベルで解析しています。腸管内は感染性の微生物の侵入を拒絶する免疫システムが発達しています。しかし、その一方で腸管内には無数の腸内細菌が拒絶されることなく共生しています。我々の研究において、腸管腫瘍数が少ない $Apc^{Min/+}$ マウスの盲腸内容物中には *Enterococcus* が有意に増加していることが分かりました。また、その腸管内には、免疫中枢ともいわれるパイエル板数が有意に増加していたことから、腸内細菌が免疫器官に刺激を与えることで腸管腫瘍の発生を抑制したのではないかと考え、そのメカニズムの解明に取り組んでいます。腸内細菌がもたらす恩恵に着目し、無理なく続けられる**本気の予防法を見つけたい!**このことを目標に研究を遂行しています。また、本研究は、国立がん研究センター研究所・社会と健康研究センター・予防研究部と共に取り組んでいます。



いつでも見学に来てね☆

研究室名	生化学研究室
教員名	講師 藤本 京子
担当科目	生化学 I・III、機能形態・生化学演習、分子細胞生化学演習、生化学実習、微生物免疫学実習、コンピューター演習 I B、総合演習 I・II・III
研究テーマ	<p>① 腸管腫瘍発生の分子メカニズムの解明</p> <p>② 腸管腫瘍発生後の浸潤・転移に関わる遺伝子の同定とその予防</p> <p>③ 腸内環境と大腸がんの因果関係を探る</p>
研究概要	<p>当研究室では、家族性大腸ポリポシス症 (FAP) のモデルマウス <i>Apc^{Min+}</i> マウスを利用して、腸管腫瘍発生の仕組みを分子レベルで解析しています。マウスから腸管を搾取後、腫瘍組織から RNA を抽出、逆転写後、マイクロアレイで網羅的な遺伝子発現解析をしています。腫瘍の発生に関わる遺伝子群や腫瘍の成長や転移に関わる遺伝子群を同定・単離し、培養細胞を用いた <i>in vitro</i> 解析にて詳細な機能同定を行っています。腸管腫瘍の発生や成長の分子メカニズムを解析することで、大腸がん予防や新たな治療法の開発を目指しています。</p> <p>動物愛護精神があることを大前提に、研究に対して真摯に取り組む学生、研究技術を身に付けたいと思っている学生大歓迎です。その他、調査研究も歓迎します。自分で興味があることに取り組む姿勢を応援します。</p> <div data-bbox="683 1261 1082 1462" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="1114 1115 1417 1776" data-label="Diagram"> </div> <p>【本研究に必要な実験技術の例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無菌操作 ・cDNA からのクローニング ・マイクロアレイ解析 ・核酸抽出 ・ウエスタンブロット法 ・PCR 法 ・組織切片作製 ・塩基配列決定法 <p>・・・etc</p> <p>これらは、必須技術のほんの一例です。実験技術はもちろんのこと、国家試験で狙われる実験問題を解く能力も自ずと身に付くこと間違いなし！！</p> <p>★当研究室は、環境毒性学との共同利用です。実験スペースや勉強スペースなど、協力して清潔に保つことを心掛けてください。週に 2 回実験室内の清掃を行いますので、必ず参加するようにしてください。</p>

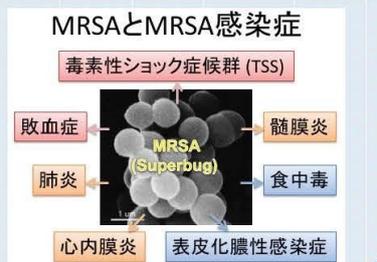
細胞生物薬学研究室



教授 黒川 健児 講師 石原 知明

MRSA感染症とは？

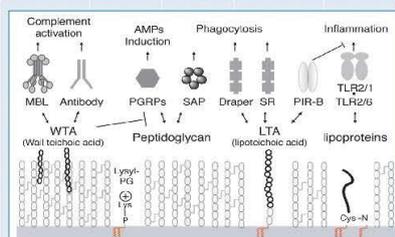
MRSAとはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌のことです。MRSAは人の鼻腔や皮膚に常在しつつ、機を見て皮膚疾患、肺炎、食中毒を誘起し、最悪の場合には敗血症等によりヒトを死に至らしめます。MRSAの大きな特徴は多くの抗生物質に耐性であることです。そのため抗生物質による治療がしばしば奏功しません。MRSAはどこにでもいます。黄色ブドウ球菌は約3割の人の鼻腔に見つかりますが、そんな黄色ブドウ球菌の半数はMRSAです。200床以上の病院を対象とした厚労省の調査では全ての病院でMRSA感染症が報告されています。外科手術後の感染症の起因菌としても悪名高く、この抗生物質の効かない細菌感染症に対する新規な予防、治療法が求められています。



黄色ブドウ球菌と生体防御の研究

私たちは、MRSA感染症の新しい予防、治療法の開発を見据え、免疫系はどうやって細菌を認識し排除しているのかについて研究を進めています。

図は、私達がこれまでに解析してきた、黄色ブドウ球菌の表層構造物を宿主の免疫系が認識する仕組みについて、簡単にまとめたものです。黄色ブドウ球菌の表層にある細胞壁タイコ酸 (WTA)、ペプチドグリカン、リポタイコ酸 (LTA)、リポプロテインといった構造物を、宿主の免疫系は様々な受容体を駆使して認識し、生体防御機構を発動させることを明らかにしてきました。

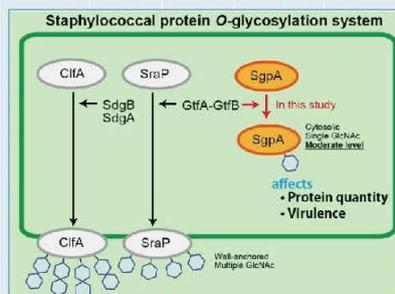


MRSAが免疫系を回避して生き延びる仕組みの解明

MRSAは免疫系に認識されて殺菌されますが、その一部は免疫系から逃避し、生き残りを模索します。MRSAワクチンの開発が成功していないのは、菌が免疫系から逃避し、生存できるからです。

私達は最近、黄色ブドウ球菌タンパク質の新しいタイプの翻訳後修飾を見つけました。タンパク質に新しいタイプの糖修飾や脂質修飾があったのです。これらの翻訳後修飾が、黄色ブドウ球菌の生存戦略にどんな役割があるのかを、現在調べています。

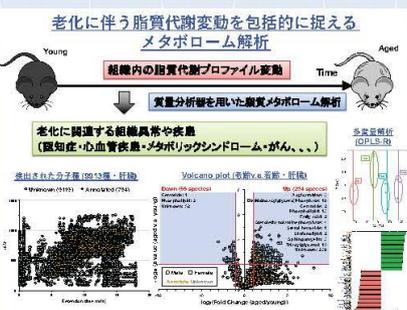
黄色ブドウ球菌は従来、宿主の細胞の外で生存、増殖する病原菌と考えられてきました。しかし最近では、黄色ブドウ球菌が宿主の細胞の中で生存、増殖できる証拠がでてきており、この能力は黄色ブドウ球菌が免疫を逃避して生き延びる仕組みとして、たいへん理に適っています。そこでMRSAが細胞内で生存する仕組みを解き明かし、その菌を殺菌する手法を考えています。



老化に伴い発現する脂質代謝異常とその加齢関連疾患発症における役割

超高齢化が進む先進国において、健康寿命の延長は社会的に喫緊の課題です。加齢に伴う代謝機能変化は様々な加齢関連疾患（認知症、心血管疾患、メタボリックシンドロームなど）の発症に関わっていると考えられています。従って、このような代謝変動を解明することは代謝性疾患の予防や老化の根本理解のために大変重要です。

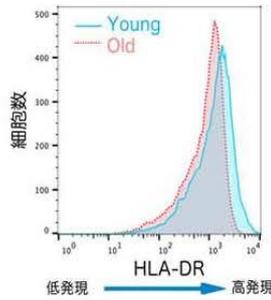
脂質は代謝の三大要素の1つであり、老化に伴う脂質代謝変化を明らかにすることは、栄養学的アプローチによる老化に対する予防戦略の構築に大きく貢献するものと期待されます。私たちは、最先端の質量分析技術を用いて、加齢に伴う脂質代謝変動を網羅的に捉える、いわゆるメタボローム解析を足がかりに、老化に関わる脂質代謝系の変化とその生物学的な役割について、その因果関係を分子レベルで明らかにすることを目指して研究を展開しています。





細胞老化・免疫老化に関する研究

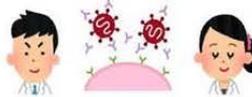
一般的に加齢とともに免疫力は低下し病気にかかりやすくなる傾向があります。個体の老化に伴って体の中で起こっている変化と疾患との関わりについて明らかにすることを目的として、当研究室では、免疫細胞の一つであるB細胞やヒト正常線維芽細胞に着目し細胞老化に関する研究を行っています。



高齢者由来Bリンパ球細胞株 (Old) では抗原提示分子HLA-DRが低下する

若者から株化したBリンパ球に比べて高齢者から株化したBリンパ球では、ストレス・炎症性シグナル因子が活性化しており、獲得免疫システムにおいて重要な抗原提示に重要な役割を果たすHLA-DR分子の発現が低下していることを明らかにしました。加齢に伴う免疫力の低下は、様々なストレスによる炎症性シグナル因子の蓄積とそれによって引き起こされる細胞老化が原因となっている可能性が考えられます。

また、ヒト正常線維芽細胞における細胞老化を引き起こす原因遺伝子の発現制御や転写制御のしくみについても研究を行っています。このような老化に伴って発現が変化する様々な遺伝子と老化が関連する疾患にどのような関わりがあるのか、その詳細なメカニズムを解析し、医薬品の開発につなげることを目指しています。



再生医療・アレルギー・自己免疫疾患に関する研究

人工多能性幹細胞 (iPS細胞) を用いた再生医療、アレルギーや自己免疫疾患に関する様々な調査研究を行っています。特に、免疫細胞に関連する再生医療に注目して研究を進めています。



研究室名	免疫学研究室
教員名 配属学生名	<ul style="list-style-type: none"> ・教授： 岸原 健二 (研究室 P103) ・准教授： 藤木 司 (研究室 P104) ・6年生：梅野 智喜, 大城 貴輝, 清島 孝太, 古賀 彩華, 小柳 玲子 ・5年生：田島 誠也, 中島 穂高, 橋本 竜晴, 宮原 大輔
卒業研究のテーマ	<p>《実験研究》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト正常線維芽細胞 TIG-1 における細胞老化特異的転写制御機構の解析 <p>《調査研究》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・SARS-CoV-2 スパイクタンパク質に対する感染増強抗体に関する調査研究 ・GLS1 阻害薬による老化細胞の除去に関する調査研究
卒業研究の基本方針	<p>学生の希望も考慮して、実験研究または調査研究のいずれを選択するかを決めます。研究室配属当初は、卒業研究に必要な基礎学習や実験のための基本技術のトレーニングを行います。各自のテーマに沿った研究は、5年生の実務実習がない時期と6年生の前期まで行い、卒業論文を仕上げます。</p> <p>調査研究では、主要論文の抄読を中心に、自身で必要な情報を収集し、卒論論文を仕上げていきます。実験研究では、テーマに沿った実験を計画・実行し、その結果をもとに卒論論文を仕上げていきます。いずれにおいても、研究室内でのミーティングで、研究の進捗状況を報告します。6年次において、卒業研究発表会が実施され、最終的に卒業研究要旨と卒論論文を作成します。</p>
研究室の研究テーマ	<ul style="list-style-type: none"> ・細胞老化の指標となる候補遺伝子の探索に関する研究 ・細胞老化特異的転写制御機構に関する研究 ・免疫系の老化や再生に関する基礎研究
研究概要	<p>現在実施されている研究の概要は、以下のようになっています。</p> <p>[研究の主要テーマ：細胞老化に関する分子メカニズムの解明]</p> <p>細胞老化は、不可逆的な細胞周期停止機構であると考えられてきましたが、最近の研究から、細胞老化の役割は、発生や組織修復、加齢、加齢関連疾患などの複雑な生物学的過程にまで広がることが分かってきました。本研究室では、DNA マイクロアレイや転写産物定量解析法（CAGE 法）を使って、細胞老化の指標となる新しい分子の網羅的探索を行っています。現在、いくつかの細胞老化の指標となりうる候補遺伝子を見つけ出し、細胞老化への関与を解析しています。卒業研究では、研究材料として主にヒト正常線維芽細胞株を使い、試験管内での実験を中心に行います。</p> <p>[学ぶことのできる技術]</p> <p>細胞培養、細胞の磁気的分離法、DNA/RNA の抽出法、cDNA の合成、ベクターの構築、定量的 PCR 法、遺伝子導入法、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット法など</p> <p>※卒論研究に関する質問がある時は、ルールに従って研究室を訪ねてください。</p>

アミロイドーシス病態解析学



教授 安東 由喜雄(学長室、研究室 P205)
 助教 松下 博昭(実験室 L304)
 秘書 渡邊 礼美
 実験助手 井上 史佳



アミロイドーシスについて

アミロイドーシスは生体内に可用性のタンパク質がアミロイドと呼ばれる難溶性の塊となり臓器障害が起こる難病ですが様々な疾患があります。最も多いアミロイドーシスはアルツハイマー病ですが、この疾患はやがて世界で1億人以上が罹患すると考えられている、いわば21世紀の病気です。そのほか、栄養アセスメントタンパク質としても有用なトランスサイレチンと呼ばれるタンパク質はアミノ酸が変異すると、遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスと呼ばれる難病を引き起こします。トランスサイレチンの様々な変異型を持つ患者が九州各地に発見されています。一方、野生型のトランスサイレチンも高齢になると、心臓、肺、腱や靭帯にアミロイドを形成し、重篤な病態を引き起こす老人性アミロイドーシスも21世紀に克服しなければならない大きな疾患と考えられています。

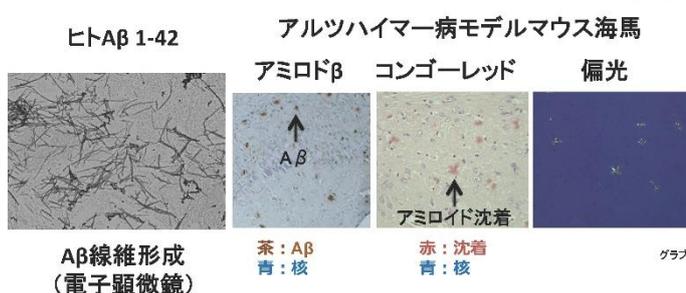
研究テーマ

1. アミロイドーシスの病態解析と治療
2. 健康長寿を目指した加齢性疾患の病態解析と治療

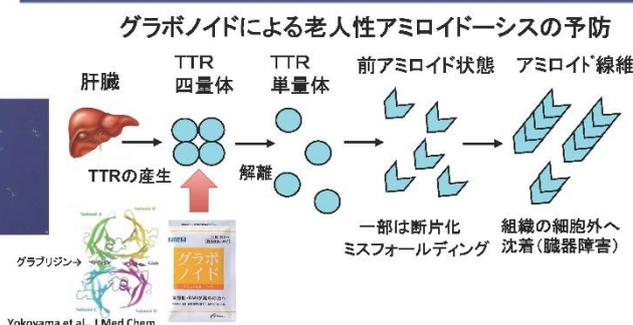
具体的研究

1. アルツハイマー病の原因老人斑を抑制する治療法の開発研究
2. 21世紀の病気として注目されている老人性アミロイドーシスの治療に向けた創薬研究
3. 遺伝性アミロイドーシスの治療に向けた創薬研究
4. 宇宙空間でアミロイドは形成されやすいかを探る研究

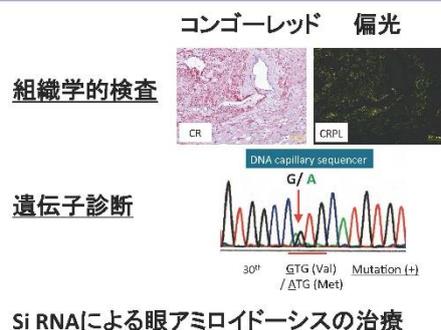
1. アルツハイマー病の原因老人斑を抑制する治療法の開発研究



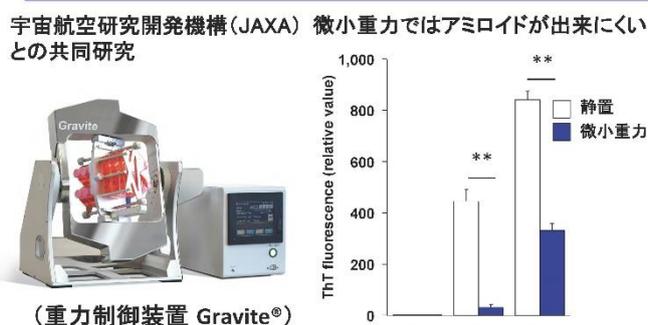
2. 老人性アミロイドーシスの治療に向けた創薬研究



3. 遺伝性アミロイドーシスの治療に向けた創薬研究



4. 宇宙空間でアミロイドは形成されやすいかを探る研究



連絡先

教授 安東 由喜雄(学長室、研究室 P205、email, andoy430@niu.ac.jp)
 助教 松下 博昭(実験室 L304、email, hiroakim@niu.ac.jp)

微生物学研究室



教員紹介



教授 小林 秀光



助教 倉岡 卓也

(1) 人工培養のキノコが産生する生理活性物質の探索

昆虫に寄生して発生するキノコの種類「冬虫夏草」。これを人工培養(液体培地法または昆虫生体培養法)すると、冬虫夏草の子実体だけではなく様々な生理活性を持つ二次代謝産物が得られます。本研究室のこれまでの研究において、幾種かの冬虫夏草の子実体と培養液中の産物に**強力な抗腫瘍活性**をはじめとする**様々な生理活性**を見出しました。

現在は、人工培養による冬虫夏草の安定供給に成功している企業と提携すると共に、経済産業省及び科学研究費助成事業等の支援を受けながらこの生理活性本体の構造決定を目標に冬虫夏草培養液の分離・精製を進めている。また、正常細胞への影響を動物実験等から評価することで、**新規医薬品リード化合物**の発掘に邁進しています。

【関連論文】

Specific Antiproliferative Activity against Several Human Cancer Cells Possessed by *Cordyceps militaris* Grown in Viable Pupa of Silkworm Raised under Sterile Environment. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.*, 7: 988-997 (2018)



冬虫夏草



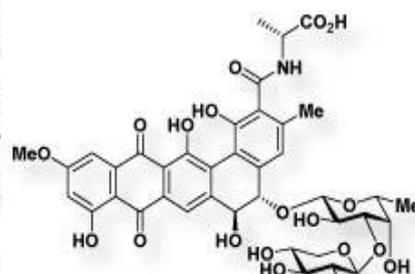
(2) 病原性酵母細胞壁多糖の構造解析

深在性真菌症のうち、カンジダ症は高頻度に発生する真菌症です。カンジダ症は原因菌種により薬剤感受性が異なることが知られています。また、近年新興カンジダ症の増加が問題となっており、その多くが薬剤耐性菌であることが報告されています。その中でも *Candida auris* は致死率が高く、多剤耐性菌の検出が報告されているため、注目されています。本研究室では、カンジダ菌種の多糖抗原を検出することによる簡易診断法の確立を目指しており、その基礎研究として**病原性カンジダ細胞壁マンナン**の構造解析を行っています。

また、放線菌の産生する抗菌活性を有する抗生物質群のうち、ある糖鎖に特異的に結合し複合体を形成、沈殿させる物質を見出しました。このあたかも**レクチン**の様な性質を利用して**新しい研究試薬**への応用を試みています。現在はカンジダ細胞壁マンナンと冬虫夏草の研究を通して、その有用性について検証しています。

【関連論文】

Presence of *O*-glycosidically linked-oligosaccharides in the cell wall mannoprotein of *Candida krusei* purified with Benanomicin A. *FEBS Open Bio.* 9: 129-136 (2019)



Benanomicin A

キノコ試料採集(in 宮城)



学会発表(in 金沢)



実験風景





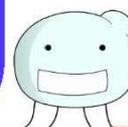
感染制御学研究室では…

副作用の少ない抗癌剤の開発と多剤耐性緑膿菌の治療、生活習慣病の予防に関する研究に取り組んでいます。

カエルの未授精卵から、副作用が少ない抗がん剤がうまれるかも・・・

(1) 抗腫瘍活性を持つレクチンに関する研究

細胞表面には多くの糖鎖が存在し、感染症、がん、生活習慣病などに関与していることが知られています。糖鎖と細胞や病原体の相互作用を解明することにより、病気の予防や早期発見及び治療などに応用できると考えています。ウシガエル未受精卵のレクチンは、ある種の**がん細胞特異的に細胞に傷害を与える**、興味深い作用を持ったレクチンです。その細胞死にはがん細胞に特異的に発現するレセプターが関与していると考えられ、私達は、そのレセプターの解明をすすめています。また、多剤耐性をもつある種の細菌にも結合することから、抗菌作用に関する研究も実施しています。



昆虫に寄生するキノコに驚くべき効能が・・・

(2) 日本冬虫夏草由来の生理活性物質に関する研究

昆虫に寄生して発生するキノコ、冬虫夏草。天然の冬虫夏草は発生する環境も限られているため稀少であることから、山形の研究チームとの共同研究で人工培養に着手し、生理活性について研究してきました。これまでの研究で、私達はある種の冬虫夏草の二次代謝産物に**強力な抗腫瘍活性**を見出しました。抗腫瘍活性以外にもメラニン生成抑制活性、生活習慣病予防に関する新たな生理活性物質も見出したので、それに関する研究をすすめています。



Ogawa Y, Takano F, Yahagi N, Yahagi M, Kobayashi Y, Kobayashi H, Specific Antiproliferative Activity against Several Human Cancer Cells with Metabolites from *Onygena corvine*. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci*, **7(2)**, 988-997 (2019).

新たながんの治療法

(3) 凝集誘起発光性を基軸とする新規機能分子の開発

光線力学的療法(Photodynamic Therapy:PDT)は、腫瘍親和性のある光感受性物質(PDTに使用する薬剤)を投与した後、腫瘍組織にレーザー光を照射することにより光化学反応を引き起こし、腫瘍組織を変性壊死させる選択的治療法です。計算創薬学研究室、武庫川女子大学の研究チームとの共同研究により標的である癌細胞でのみ光増感機能を持つ薬剤の開発と癌の光線力学療法への応用研究をすすめています。





衛生化学研究室では、「生を衛(まも)る化学」といって、食品衛生から環境衛生まで広範囲にわたる領域を研究対象としています。身の回りの食品や環境を測り、予防を考える研究を行っています！

研究内容

1. 茶熱湯抽出液中のテアニン及びGABAのHPLC蛍光測定に関する研究
2. 食品中の不揮発アミンのHPLC蛍光測定に関する研究
3. アスパルテームの安定性に及ぼす因子ならびに分解物に関する研究
4. 大気浮遊粉塵中の生物由来物質濃度の季節変動と喘息発作の関連に関する研究
5. 錠剤型食品の崩壊性に関する研究



1. 茶熱湯抽出中のテアニン及びGABAのHPLC蛍光測定に関する研究

茶熱湯抽出液中に含まれるテアニン及びGABAの高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 蛍光検出法 (図1) を用いた測定法の開発を行っている。テアニン及びGABAは、茶熱湯抽出液中に含まれる有効成分の一部であり、これらの有効成分の茶葉からの溶出挙動を明らかにすることで、人に対する健康影響について検討している。



図1 HPLC装置

2. 食品中の不揮発アミンのHPLC蛍光測定に関する研究

食品に含まれる不揮発アミン (チラミン、ヒスタミンなど) のHPLC蛍光検出法 (図1) を用いた検出法の開発とその実食品への応用を検討している。不揮発アミンの実態を知ること、実際の人の摂取量及び健康影響について検討している。

3. アスパルテームの安定性に及ぼす因子ならびに分解物に関する研究

アスパルテーム (APM) は水溶液中で不安定であり、5-ベンジル-3,6-ジオキソ-2-ピペラジン酢酸 (DKP)、アスパラギン酸とフェニルアラニンのジペプチド (Asp-Phe)、フェニルアラニンのメチルエステル (Phe-OMe)、フェニルアラニン (Phe) へと変換されることが知られている (図2)。

本研究では、pH、温度の異なる緩衝液中でのAPM及びその分解物の安定性を検討するとともに、分解物の安全性についても評価している。

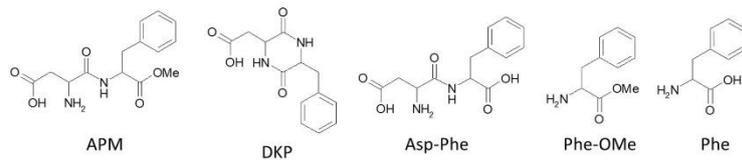


図2 アスパルテーム (APM) 及びその分解物の構造

4. 大気浮遊粉塵中の生物由来物質濃度の季節変動と喘息発作の関連に関する研究

佐世保市の大気環境について、本学屋上で大気粉塵を捕集し (図4、5)、生物由来物質 (タンパク質、エンドトキシン、細菌、真菌等) を測定し、季節変動を明らかにしている。また、それらの濃度と救急搬送される喘息患者数との関連について検討している。



図4 屋上での捕集の様子

図5 捕集した大気粉塵試料

5. 錠剤型食品の崩壊性に関する研究

市販の機能性表示食品、健康食品について崩壊試験を行い、崩壊性に及ぼす因子について検討を行っている (図6)。崩壊時間と硬度の相関を調べたが、正の相関は認められず、崩壊性に及ぼす因子について検討している (図7)。

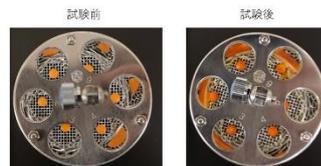


図6 不適合の例

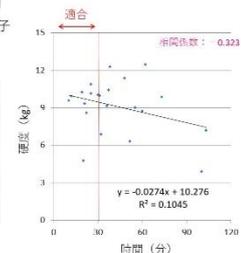


図7 崩壊時間と硬度の関係



薬学部 薬学科 環境毒性学研究室

教授: 佐藤博 講師: 相田美和

キーワード におい、嗅覚受容体、微生物、光触媒、月桃、廃棄物活用

細菌・ウイルス除去を目的とした水酸化カルシウム製剤に関する研究

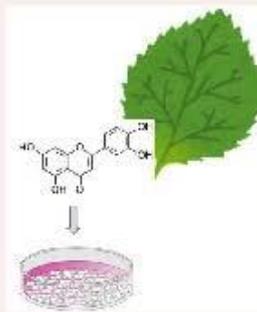
『自然(ホウチ貝殻)由来』『環境に負荷がかからない』『健康影響がない』『SDGsの理念に合致する』このような細菌・ウイルス消毒剤の開発・評価を実施しています。
貝殻の主成分である炭酸カルシウム(CaCO₃)は、高温焼成することで抗菌作用を有するカルシウム化合物へ変化することが知られています。我々は更に改良を加えた製法で精製した水酸化カルシウムを使用し、更なる性能の向上を目指しています。(餅クオリテとの共同研究)



改良型水酸化カルシウム 餅クオリテ

植物性食品等に含まれる成分の生理的機能

ふだん食物として摂取しているような植物成分について、生体への影響を研究しています。培養細胞を用いて、細胞増殖や遺伝子発現の変化を観測することで、それを摂取することによる効果を調べます。



光触媒を利用した脱臭・除菌に関する研究

光触媒材料はほとんどの有機物を効率よく分解除去できることが知られており、最近では大気浄化や水質浄化等に広く応用されています。LED照明器具の面状拡散板(光触媒フィルム)に担持した酸化チタンが開発され、この開発品の居住空間における脱臭・除菌効果についての評価を実施しています。また、小型脱臭・除菌装置においても脱臭、ウイルス減少の評価・耐久試験を実施しています。(餅イナブマ電気工事、徳島大学工学部研究所との共同研究)



光触媒LED照明

小型脱臭・除菌装置

長崎県産アロマ精油の抗菌試験とガスクロマトグラフィー分析

アロマ精油の成分分析や抗菌試験を行っています。特に長崎県内で栽培されている月桃という植物や、旅先県内で栽培されているバチから各々水蒸気抽出を行い、得られたアロマ精油やフローラルウォーターのガスクロマトグラフィー分析(GC)や抗菌性能を調べています。栽培時期によって成分の違いが分かりつつあります。(合同会社BCとの共同研究)



平戸の平で栽培している月桃

気道上皮細胞における嗅覚受容体の働き

匂い物質を認識する嗅覚受容体は嗅覚神経細胞以外にも存在しています。そこで、嗅覚受容体の匂い知覚以外の機能の解析を目的として、ヒト気道上皮細胞に発現する嗅覚受容体とそのリガンドを用いて、生理作用を検討しています。



微生物を用いた芽胞状態での真菌抑制及び消臭作用の検討

長崎県の土壌から採取した単離菌(TM-MS株及びTM-1-3株)を研究しています。これらの菌は芽胞状態で抗真菌作用や消臭能力を発揮することが分かっています。我々の研究では、乾燥状態でも単離菌が真菌抑制作用や消臭作用を示すことが分かってきました。現在は芽胞状態での菌の可能性を検討しています。(TMエンタープライズとの共同研究)



除菌物が入ったウォールスチッカー(餅カド・清良)

www.0101010.com/

研究室名	環境毒性学研究室
教員名	教授 佐藤 博(P301) 講師 相田 美和(P203)
研究テーマ	<ul style="list-style-type: none"> ① 細菌・ウイルス除去を目的とした水酸化カルシウム製剤に関する研究 ② 光触媒を利用した脱臭に関する研究 ③ 植物性食品等に含まれる成分の生理的機能 ④ 気道上皮細胞における嗅覚受容体の働き ⑤ 長崎県産アロマ精油の抗菌試験とガスクロマトグラフィー分析 ⑥ 微生物を用いた芽胞状態での真菌抑制及び消臭作用の検討 ⑦ 除菌・脱臭フィルターのウイルス除去性能評価 ⑧ アロマ精油によるウイルス抑制効果の検討
<p>当研究室では、主に下記のようなテーマで、室内空気環境と生活に関するにおいやかおり、培養細胞を用いた研究などを進めています。</p> <p>① 細菌・ウイルス除去を目的とした水酸化カルシウム製剤に関する研究 (㈱クオリテとの共同研究)</p> <p>『自然（ホタテ貝殻）由来』『環境に負荷がかからない』『健康影響がない』『SDGsの理念に合致する』このような細菌・ウイルス消毒剤の開発・評価を実施しています。貝殻の主成分である炭酸カルシウム（CaCO₃）は、高温焼成することで抗菌作用を有するカルシウム化合物へ変化することが知られています。我々は更に改良を加えた製法で精製した水酸化カルシウムを使用し、更なる性能の向上を目指しています。</p> <p>② 光触媒を利用した脱臭・除菌に関する研究 (㈱イナヅマ電気工事、㈱日本理工医学研究所との共同研究)</p> <p>光触媒材料はほとんどの有機物を効率良く分解除去できることが知られており、最近では大気浄化や水質浄化等に広く応用されています。LED照明器具の面状拡散板（光触媒フィルム）に担持した酸化チタンが開発され、この開発品の居住空間における消臭・除菌効果についての評価を実施しています。また、小型脱臭・除菌装置においても脱臭、ウイルス減少の評価・耐久試験を実施しています。</p> <p>③ 植物性食品等に含まれる成分の生理的機能</p> <p>ふだん食物として摂取しているような植物成分について、生体への影響を研究しています。培養細胞を用いて、細胞増殖や遺伝子発現の変化を調べることで、それを摂取することによる効果を探ります。</p> <p>④ 気道上皮細胞における嗅覚受容体の働き</p> <p>匂い物質を認識する嗅覚受容体は嗅覚神経細胞以外にも存在しています。そこで、嗅覚受容体の匂い知覚以外の機能の解析を目的として、ヒト気道上皮細胞に発現する嗅覚受容体とそのリガンドを用いて、生理作用を検討しています。</p> <p>⑤ 長崎県産アロマ精油の抗菌試験とガスクロマトグラフィー分析 (合同会社 IBC との共同研究)</p> <p>アロマ精油の成分分析や抗菌試験を行っています。特に長崎県内で栽培されている月桃という植物や、波佐見町で栽培されているバラから各々水蒸気抽出を行い、得られたアロマ精油やフローラルウォーターのガスクロマトグラフィー分析(GC)や抗菌性能を調べています。栽培時期によって成分の違いが分かりつつあります。</p>	

⑥ 微生物を用いた芽胞状態での真菌抑制及び消臭作用の検討

長崎県の土壌から採取した単離菌 (TM-N5 株及び TM-I-3 株) を研究しています。これらの菌は非接触状態で抗真菌作用や消臭能力を発揮することが分かっています。我々の研究では、乾燥状態でも単離菌が真菌抑制作用や消臭作用を示すことが分かってきました。現在は芽胞状態での菌の可能性を検討しています。

⑦ 除菌・脱臭フィルターのウイルス除去性能評価 (吸着技術工業㈱との共同研究)

ウイルス除去空気清浄機のフィルターや装置本体のウイルス除去性能評価を、バクテリオファージを用いて行っています。

⑧ アロマ精油によるウイルス抑制効果の検討 (神すはだみらい研究所との共同研究)

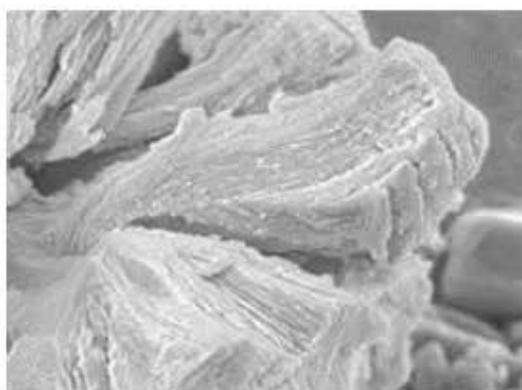
ウイルス・細菌の除去や消臭を目的とした製品の性能を明確にするため、アロマ精油のウイルス不活化試験と消臭試験を行っています。



平戸市田平で栽培している月桃



波佐見産ローズ



改良型水酸化カルシウム SEM 写真



ウィルツ芽胞染色による TM-I-3 株の菌体と芽胞

<研究室学生による主な学会発表の場>

- ・日本薬学会九州支部大会 (11 月) ・室内環境学会学術大会 (12 月)
- ・日本分子生物学会年会 (12 月) ・室内環境学会九州支部研究発表会 (3 月)
- ・日本薬学会年会 (3 月)

臨床薬学分野 薬物治療学研究室



教授
山口 拓



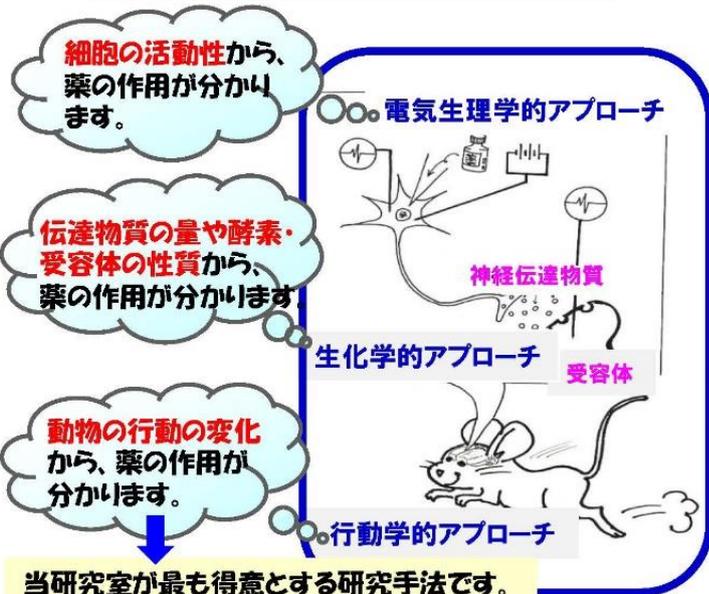
助教
福森 良

薬はどのようにして治療効果を発現するのでしょうか(作用機序の解明)?
治療に有効な薬物をどのようにして見つけたのでしょうか(医薬品の開発)?
また、薬物を利用して生体機能や病態メカニズムを探索することも可能です(生理・病態機序の解明)。

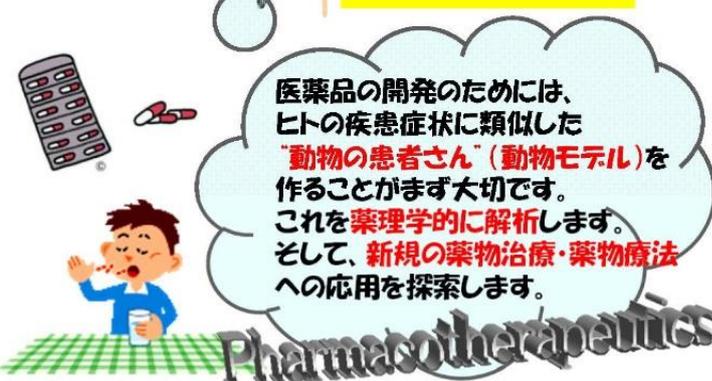
我々の研究室では、「**脳の科学**」に焦点をあて、**精神疾患の病態メカニズム解明**、**および神経精神疾患治療薬の開発**を目指した研究、また脳に存在する**「麻薬物質」**の生理学的・病態生理学的役割を明らかにする研究を行っています。



クスリの脳への作用を調べる方法には、大きく分けて3つの戦略があります。



当研究室が最も得意とする研究手法です。
「*in vivo Pharmacology*」の研究室です。



研究テーマ

- ① ストレス誘発性精神疾患(うつ病や不安障害など)に関する神経行動薬理学的研究
- ② 発達障害、特に「注意欠如多動性障害」の発症機序解明とその治療薬開発に関する研究
- ③ 脳内「大麻様物質(endocannabinoid)」の機能的役割と精神疾患との関連性に関する研究
- ④ 薬物依存症の発現機構の解明とその治療薬開発に関する研究



大麻(Cannabis sativa L.)

以上のように、**ストレス誘発性精神疾患(うつ病や不安障害など)**ならびに**発達障害(ADHDや自閉症)**の発症機序解明とその治療薬開発に関する研究プロジェクト、**薬物依存症を含めた精神疾患の発症メカニズム**に関して**脳内報酬系**ならびに**脳内カンナビノイド**の側面から明らかにする研究プロジェクトを進めています。

研究室トピックス

- ・ 山口教授の研究報告が、漢方方剤54「ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)」の添付文書における[薬効薬理]作用機序の主要参考文献として引用されました。
- ・ 福森助教の研究報告「メタンフェタミン退薬後の認知機能障害発現における内因性カンナビノイドシステムの関与」が、第49回日本神経精神薬理学会(福岡、2019年)において、一般演題奨励賞を受賞しました。
- ・ 山口教授の研究報告「AD/HDモデル動物としての雄性幼若SHRSP/Ezoにおける薬理学的妥当性:アドレナリン α_2 受容体作動薬の効果」が、第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学会(高松、2019年)において、Poster Award(合同大会会長賞)を受賞しました。
- ・ 山本経之 特任・名誉教授、山口教授、福森助教は、厚生労働省麻薬対策課監修「大麻問題の現状」を2020年に上梓しました。大麻研究の中核をなす「大麻・フトカンナビノイドの有害性と医薬品としての応用:基礎と臨床」を担当・執筆しています。
- ・ 山口教授は、「薬がみえる」シリーズの最新版「薬がみえるvol.4(メディックメディア)」の第1章「標的分子」、後ろ見返し両ページの「薬物の共通語幹(ステム)」を監修しました。





研究テーマ：関節リウマチ病態形成機構の解明

関節リウマチの薬物治療において、生物学的製剤による分子標的治療の導入は、疾患活動性と関節破壊の制御を可能とし、関節リウマチ治療に新展開をもたらしました。しかし、生物学的製剤は、優れた有効性の反面、安全性や投与経路の問題、また高額な治療費のためすべての患者において夢の薬というわけではありません。関節リウマチの新規病態分子機構を明らかにし、生物学的製剤と同等の有効性を示す経口投与可能な新規低分子抗リウマチ薬の創薬基盤を提示することを目指し研究を行っています。

関節リウマチ

関節炎を病変の主座とし、骨破壊を必発する自己免疫疾患



薬物治療

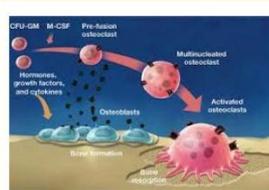
NSAIDs・副腎皮質ステロイド・DMARDs(メトトレキサートなど)
⇒ 対症療法(炎症・痛みの抑制)

生物学的製剤(インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブなど)
⇒ 長期QOLの改善(関節破壊の遅延・防止)

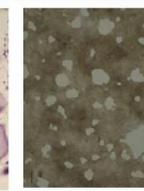
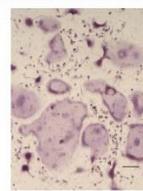
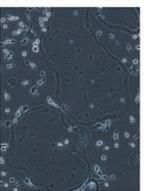
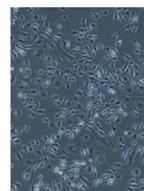
問題点
投与経路
経済的負担
副作用

生物学的製剤と同等の有効性をもつ
新規低分子抗リウマチ薬の開発が必要

破骨細胞



関節リウマチの関節破壊の特徴は関節局所にみられる骨吸収であり、その吸収部には多数の活性化した破骨細胞がみられます。関節リウマチの骨破壊において中心的役割を担う破骨細胞の分化機構ならびに骨吸収機能について研究を行っています。



研究テーマ：脳内エンドカンナビノイドの機能解明

マリファナ(大麻)は誰もが知っている違法薬物ですが、わたしたちの脳では「エンドカンナビノイド」と呼ばれる大麻に類似する物質が作られています。これまでの研究からエンドカンナビノイドは痛みや空腹感、吐き気の調節などに関わることが明らかにされています。当研究室では、未だ明らかにされていないエンドカンナビノイドの神経・精神系の機能を解明し、薬物依存症を中心とした精神疾患治療への応用を目指しています。

●どのように明らかにするの？

薬物依存症における エンドカンナビノイドの関与

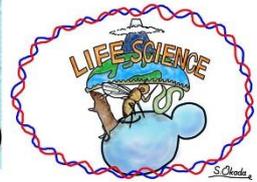
やめたいと思ってもやめられない依存症。覚せい剤・コカインやモルヒネなどの依存性薬物は脳の報酬系という神経回路を長期的に変化させ“**依存脳**”に変えてしまうのです。この変化は薬の使用を中断しても簡単には戻りません。このため薬物依存症患者は長年にわたり薬を求める**強い渴望感**に悩まされることとなります。これまでの研究成果から、この依存脳に陥る機構、中でも渴望が起こる機構にエンドカンナビノイドが関わっているのではないかと考えています。

動物に薬を投与して疾患の動物モデルを作製します

ターゲットとする遺伝子を欠損させた動物を使います

写真のような実験装置を使います

(左) 薬物依存症の動物モデルを作製する装置
(右) 認知機能など、動物の行動を幅広く測定する装置



Q.どんなことをしているのか?
 A.分子の言葉で生命活動や病態を表現・理解することを目指しています。
 その際のプロセスにもこだわり、優れた**モデル生物・出芽酵母**を利用することが当研究室の特色です。

ほんとは目とか口とかはあまりなくても生きられる。
出芽酵母 英語ではそのまま "budding yeast". "baker's yeast" (= 1P-酵母) でもOK。のはず。
 学名は *Saccharomyces cerevisiae* といいます。まあ、この「ビール」のときは *cerevisiae* じゃない yeast を使いますけどな。
 要するに、「糖を食べる菌で、ビールを作ってくれるやつ」という意味です。はい。
 このへんのお話は「おやしもん」でどうぞ。
 あ、この「ビール」のときは *cerevisiae* じゃない yeast を使いますけどな。
 1-パル賞をとってる (2001年, 11-トウエル) 由緒正しい実験生物でもあるんです。
 S.Okada

「モデル生物」としての出芽酵母

※ 代表例の選択に若干の偏りがあることをご注意ください。

枯草菌 *Bacillus subtilis* (原核生物)
 大腸菌 *Escherichia coli* (原核生物)
 ラン藻 (シアノバクテリア) *Synechococcus* sp. (原核生物)
 出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* (真核生物)
 ナイロモナ *Chlamydomonas reinhardtii* (真核生物)
 センチュウ *Caenorhabditis elegans* (真核生物)
 シロイヌナズナ *Arabidopsis thaliana* (真核生物)
 マウス *Mus musculus* (真核生物)

こう見ると酵母は僕らヒトと同じ真核生物です。例: 細胞周期など、酵母を解明されたことがヒトに応用できたものも。 S.Okada

「モデル生物」としての出芽酵母

Q: 出芽酵母って何がいい?
 A: 増えるのが速いです!

5ml くらい、1匹でも...
 1晩 (9~10時間) で 100匹くらい増えます!

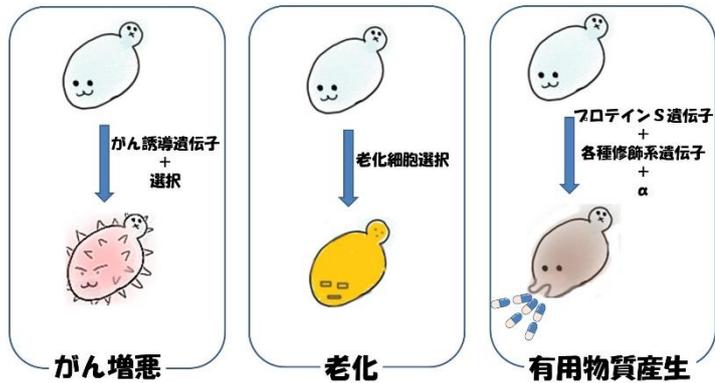
可なり、試験管1本で数万~数億匹の yeast を扱えます。
 だいたい90分くらいで1回分裂します。
 ※ 菌株や温度、培地中の炭素源の種類にもよります。

S.Okada

Q.具体的にはどのような酵母 (システム) を作成してきたのか・しているのか?

A.大きく分けて

- ・ヒト化酵母 (ヒトの老化を模倣したシステム、がんの増悪過程を模倣したシステム、etc.)
 - ・有用物質産生酵母 (プロテインS産生システム、etc.)
- の2本立てです。



これら以外にも作成予定です。興味がある人・アイデア募集中です。

臨床薬学分野

臨床検査学研究室

教授 隈 博幸
 助教 波多江 日成子
 助手 高島 啓吾
 客員教授 濱崎 直孝
(前佐世保市長兼所長)



臨床検査学研究室では・・・

病態解析・診断、臨床検査に関する最先端の研究を行っています！

研究テーマ 1.

宇宙ステーション「きぼう」におけるヒト赤血球膜蛋白質 (バンド3) の結晶化と高次構造の解明

小さなタンパク質を目に見える形で立体的に表現し、
 将来の人工血液開発への応用を目指す

CHECK !! ヒトの赤血球膜に多量に存在するタンパク質「バンド3」は、血液中の塩素イオン(Cl⁻)と重炭酸イオン(HCO₃⁻)の交換を行っている陰イオン交換輸送蛋白質です。赤血球が酸素を供給するのに重要な役割を果たしているこのタンパク質の構造を解析することによって、機能と構造の相関を解明すること、将来の「人工血液」作製に重要な情報を提供すること等、を目標としています。

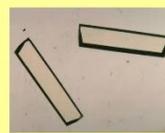
(2008年6月1日 長崎新聞一頁)



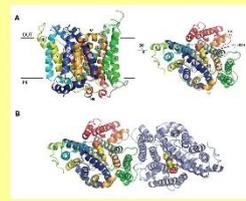
ヒト赤血球の電子顕微鏡写真。真ん中がくぼんだドーナツ型です。



宇宙ステーション実験棟「きぼう」で結晶化実験を行っています。



宇宙で生成した結晶



高次構造解析を行ったバンド3のリボンモデル (Science, 350: 680-684, 2015)

研究テーマ 2.

日本人の静脈血栓症 (エコノミークラス症候群) 体質の診断技術の確立と予防・治療法の開発

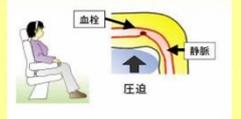
エコノミークラス症候群に「なりやすい人」がいる・・・！
 遺伝子検査をせずに、その体質を見極める技術

CHECK !! エコノミークラス症候群とは？ 正式名称を深部静脈血栓症(しんぶじょうみやくけっせんしゅう)といい、飛行機のエコノミークラスのような狭い場所でじっと動かずにいると、体内を循環している血液が固まりやすくなり、その固まった血液(血栓)が肺に流れ込んだときに肺の血管で詰まってしまい、呼吸困難を起こし、最悪の場合死に至ってしまう重篤な疾患です。地震などの天災からの避難生活でも、多くの方が命を落としています。

(2019年3月24日 長崎新聞)



①狭い座席に長い間じっと座っていると・・・



血管が圧迫されて血液の流れが悪くなり、血栓(血のかたまり)ができやすくなります。

②その後急に立ち上がると、



圧迫がなくなり血液の循環が良くなることでできた血栓が肺に流れ、呼吸困難を起こす！

当研究室では、

- ①血栓症になりやすい人(フロテインS異常症)を遺伝子検査なしに見つける方法
 - ②血栓症になりにくくする薬剤
- を学術雑誌に発表し、その結果をもとに血栓症の予防薬・治療薬の開発と実用化に取り組んでいます。

研究テーマ 3.

磁気マーカーを用いた超高感度免疫検査システムの開発

ほんの一滴の血液で、すべてがわかるようになる！

CHECK !! 抗原抗体反応を利用して、抗原・測定物質(タンパク質やホルモン)をサンドイッチのようにはさみ、酸化鉄でできたマーカーを結合させて、超高感度な磁気センサーでマーカーの磁気を測定する検査方法を開発しています。これまでに、3アトモル(=10⁻¹⁸モル)のタンパク質を検出することに成功しています。

(2004年6月22日 西日本新聞一頁)



磁気シールド (4重構造)



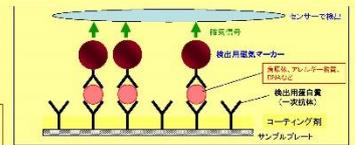
0.000000000000003グラムのタンパク質や細菌を検出可能(1)なシステムです。

回転試料容器



磁気検出装置(SQUID)の概要

作製: 日立製作所中央研究所



0.03ピコグラムのタンパク質(IL-8)が測定可能!
 (1ピコグラムは1グラムの1兆分の1)
 現存の機械より100倍以上高感度です。

For more informations, visit our website!
<http://www.nlu.ac.jp/~pharm1/lab/colm/index.html>

長崎国際大学 薬学部 製剤学研究室の紹介



製剤学の研究を通して、知識と技術を学び、知性、技能、人間性を備え持つ薬剤師を目指しましょう。

教授 梶島 力
准教授 神谷誠太郎

製剤研究室のビジョン

- 1) ナノテクノロジーを用いた生体高分子医薬品の製剤設計と機能解析
- 2) 安全性、機能性の優れた製剤添加物の粒子設計および機能評価
- 3) Knowing (知識) □ Feeling (感動) □ Doing (行動) の情意教育を持って、科学性と感性のバランスの取れた製剤設計の研究を行う。

医薬品の粒子設計と薬剤学的評価、解析

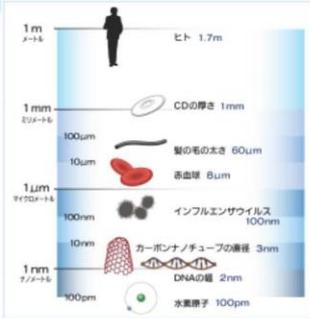
生体高分子薬剤のナノテクノロジーによる粒子設計
タンパク質、サイトカイン、ホルモン、糖質、siRNAなどの生体高分子を
固体/油分散系技術を利用してナノパーティクル化し、粒子設計を行う。

粒子設計が目指すのは



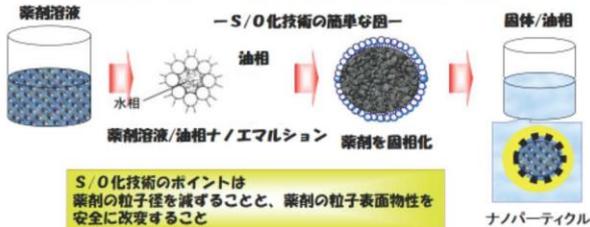
ナノパーティクル

ナノの大きさを正確に制御することが可能



生体高分子の製剤設計に用いる固体/油相分散化技術

固体/油相 (S/O) 化技術とは、油中に固体を分散して、固体表面に海面活性剤を分散する技術



S/O化技術のポイントは薬剤の粒子径を減らすことと、薬剤の粒子表面物性を安全に改変すること

このナノパーティクルの利用目的は

1. 吸収型ベシド、タンパク質医薬品のドラッグデリバリーシステムの構築。
2. siRNAの細胞内へのデリバリーシステムが可能
3. 貼るワクチン製剤の可能性

ナノパーティクルの製剤化研究

ナノパーティクルがナノDDS、ワクチンへ今後ますます応用されてきます。

	リポソーム	医薬品として許認可されている剤形 血中からの消失が速く、使用に限られる
	脂肪乳剤	医薬品として許認可されている剤形 リンパ指向性が高く、投与ルートは限られる
	固体/油相分散系エマルジョン	s/oタイプのナノ粒子による生体高分子および脂溶性薬物の製剤化が研究テーマ
	混合ミセル高分子ミセル	ナノ粒子の添加剤や補助剤の創製が研究テーマ

医薬品は人間の生命・健康保持に深く関わっています

医薬品と製剤学の関係は？

有効性、安全性、安定性その他の品質が保証された医薬品製剤を設計、製造、供給するためのトータルサイエンスを製剤学と呼んでいます。

製剤は、科学性と感性のバランスで成り立っています。

専門的には、医薬品は薬物、製剤添加物、情報管理・提供の総和からなる高度の知識・情報集約型プロダクトです。



製剤における科学性と感性



- 科学性：有効性、安全性
感性：利便性、見た目
- ・薬の性質に合った製剤
 - ・対象となる疾病や用途に適した製剤
 - ・患者、薬剤師、医師にとって使い易い製剤

ドラッグデリバリーシステムの研究

テーマ：生体高分子（分子量 30000 のヒアルロン酸）の腸管へのデリバリー
ドラッグデリバリーシステム (DDS) とは、薬剤の正確な量を、適切な時間に必要量だけ、体内の部位に送り届けるシステム



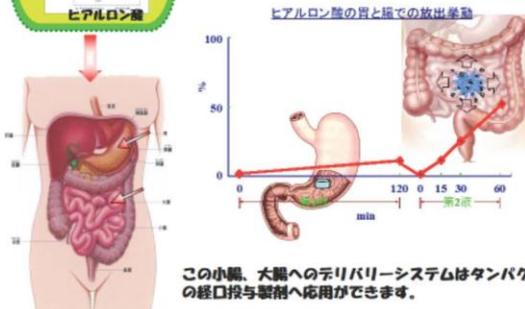
DDSに使われる代表的な投与ルート

ヒアルロン酸 (Mw. 3万) を小腸、大腸に運ぶために、デザインした製剤とは、天然高分子 (シェラック) を放出コントロール膜とした腸溶錠です。

ヒアルロン酸腸溶錠



生体高分子のヒアルロン酸が腸管内でほろほろ次で放出する可能性が示唆されました。



この小腸、大腸へのデリバリーシステムはタンパク質医薬品の経口投与製剤へ応用ができます。

臨床薬剤学研究室 Clinical pharmaceuticals



教授

早川 正信
薬学棟 P311



准教授

神田 紘介
薬学棟 P312



臨床薬剤学研究室では適正な医薬品情報評価、臨床研究デザイン、がん化学療法の副作用軽減に関する研究を主に行っています。

Profile: 早川 教授

●経歴:

第一薬科大学薬学部卒。
医学バイオ統計学博士（久留米大学）。
薬局勤務・経営など25年間、薬局薬剤師として勤務後、
2020年度より本学に赴任。

●研究分野:

医療薬学、臨床統計学

●研究内容

患者個々における薬物療法が適正なものか、薬剤の選択が適正なものかなど、臨床上有用な薬物療法の開発などを研究しています。手法として臨床データを用いてメタアナリシス解析を行う手法などの臨床統計学をバックグラウンドに研究開発を行っています。他に検証試験として前向きなランダムイズコントロール試験などのデザインの構築も行います。



教育方針

薬剤師として現場で活躍するためには、基礎となる知識を身につけることはもちろんですが、遭遇する問題に対して、自ら考え、実践する能力すなわち問題解決能力が必要です。

臨床薬剤研究室内の教員は、豊富な臨床経験に加え、様々な研究経験を有しています。個人の興味や能力に応じて無理のない研究テーマを設定し、研究活動を行うことを通じて、これらの能力の獲得を目指します。

Profile: 神田 准教授

●経歴:

静岡県立大学薬学部卒。医学博士（長崎大学）。
長崎大学病院など15年間、病院薬剤師として勤務後、
2021年度より本学に赴任。

●研究分野:

医療薬学、臨床腫瘍薬学

●研究のバックグラウンドと今後の展開

基礎研究は、細胞骨格である新規微小管結合タンパク質の機能解析や核酸医薬品の薬物送達システムに関する研究を行ってきました。臨床研究は主にがん領域について、多くの研究実績、研究指導経験を有しています。
今後の展開 医薬品の適正使用を目指した研究、DX（デジタルトランスフォーメーション）に伴う薬剤師業務変革を目指した研究、副作用軽減を目指した基礎研究（主に悪心・嘔吐）を行っていきます。

●2021年度の卒業研究生の実績:

「テキストマイニングの手法を用いた持参薬のヒヤリ・ハット事例 及びその対策に関する調査」

○瀧内 菜々美、久保 南菜子、神田 紘介
医療薬学会第32回年会（群馬）にて発表

「化学療法誘発性悪心・嘔吐の改善を目指した研究—動物評価系の確立—」

○久保南菜子、瀧内菜々美、山本優香、永橋南美、神田 紘介
第4回長崎県薬剤師学術大会（長崎）にて発表

医療薬学研究室

教授:大磯 茂 助教:中島 健輔 助教:大久保 伸哉

血中薬物濃度測定法の開発、抗がん剤耐性、うつ病克服など、当研究室では安全で効果的な薬物療法の推進ならびに健康増進をテーマとした研究に取り組んでいます。

●モノクローナル抗体を用いた薬物濃度測定法の開発に関する研究

薬剤を投与された患者の血液中の薬物濃度を測定し、その測定値から薬物の体内動態の解析および予測をする「治療薬物モニタリング(TDM)」が薬物治療の実践的な手法として行われています。当研究室では、薬物とキャリア蛋白との複合体をマウスに免疫することにより作製したモノクローナル抗体を用いたEnzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)やフロッティング膜を用いたドットフロッティング法による薬物濃度定量法の確立を目指して研究を行っています。

抗菌薬レボフロキサシン(LVFX)や抗血液凝固薬ダビガトラン(DT)に対するモノクローナル抗体(mAb)を作製し、それらを用いたELISAによる濃度測定法の開発に成功しています(*Ther Drug Monit.* 37:594-599, 2015)。また、ドットフロッティング法による濃度測定法の開発にも成功しています。

さらに、濃度測定における作業工程の簡略化・時間の短縮化や、血清希釈検体測定時の非特異的な反応の減衰等を目指し、作製した抗体の改良も行っています。

抗LVFX-mAbにおいては、**ペルオキシダーゼ(PO)**を標識したPO-LVFX-mAbを作製し、ELISA法による濃度測定にかかる時間の短縮化に成功しました。

抗DT-mAbにおいては、**アルカリホスファターゼ(AP)**を標識したAP-DT-mAbを作製し、ドットフロッティング法による濃度測定にかかる時間の短縮化および非特異的な反応の減衰に成功しました(図1)。今後は、開発した濃度測定法の有用性を検証していきたいと考えています。

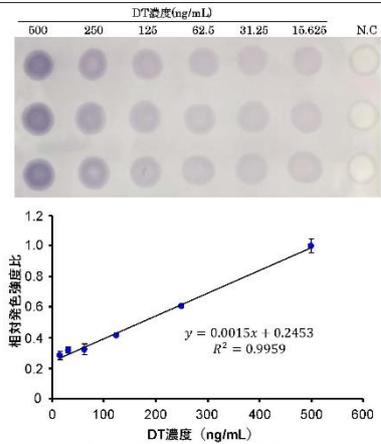


図1 AP-DT-mAbを用いたドットフロッティング法の発色撮影像(上)およびDT濃度-相対発色密度比のフロッティング(下)

●オートファジー制御機能成分を用いた抗がん活性評価と応用研究

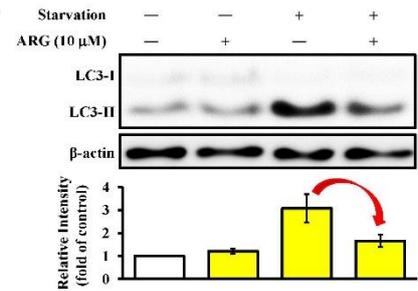
オートファジーは細胞内分解機構のひとつであり、細胞の恒常性維持に重要な役割を担っています。近年、オートファジーと種々の疾病との関連性が明らかになってきており、中でもオートファジーががん細胞の増殖に関与していることや、オートファジーの活性化を介してがん細胞が抗がん剤に対する耐性を獲得していることを示す報告が増えています。しかしながら、がん細胞においてオートファジーを制御する天然物や活性成分に関する研究は限られています。

そこで私たちは漢方薬の素材である生薬に着目し、約130種の生薬エキスをライブラリーを用いてヒト肝臓がん細胞(HepG2)に対するオートファジー制御活性のスクリーニングを行いました。その結果、5種の生薬エキス(ゴボウシ、ソボク、モッコウ、レンギョウ、ヒカイ)が、HepG2に対してオートファジー阻害作用を示すことを見出しました。(*Medicines* 6: 63, 2019)

続いて、ゴボウシおよびレンギョウエキスの再エキスに含まれているアルクチゲン(ARG)という成分に着目し、そのオートファジー制御作用の詳細な解析を行ったところ、ARGがHepG2のオートファジーを阻害することを明らかにしました(図2)。(*J Nat Med.* 74: 525-532, 2020)

さらに、抗がん剤のシスプラチン(CDDP)に高度耐性を示すヒト咽頭がん細胞KCP-4を用いて、CDDPとARGを併用処理したところ、ARG共存下におけるCDDPの感受性が増強しました。

今後は、抗がん剤耐性機構を含む様々な細胞防御機構に対するARGの機能評価を行うことで、新たな抗がん剤開発の礎となれるような研究を行ってまいりたいと考えています。



HepG2において、飢餓によって誘導されるLC3-IIの発現増加(=オートファジーの誘導)がARG処理によって抑制された!!

図2 ARGのオートファジー阻害作用

●末梢組織を作用点とするうつ病予防・改善薬の創製に関する研究

神経細胞の新生・成長などに関与する脳由来神経栄養因子(BDNF)の減少が、うつを引き起こすという「神経可塑性仮説」が注目されています。私達はBDNFが脳だけでなく、末梢組織においても産生され、さらに末梢から脳へ移行することに着目し、末梢組織を作用点とするうつ病予防・改善薬の創製を目指して、BDNF産生促進作用を有する物質の探索を行っています。

これまでに、ヒト腎がん細胞ACHNなどを用いた検討を行い、ACHN細胞のBDNF産生能を見出し、ACHN細胞を用いたBDNF産生促進物質の探索評価系を構築しています(図3)。この評価系を用いて、代表的な雑穀であるアワがBDNF産生促進作用を有することを明らかにしました(*J Nutr Sci Vitaminol.* 66: 284-288, 2020)。

その他にも、興津早生、シークワシャーおよびボンカンなど多くのカンキツ類のBDNF産生促進作用を報告しています(図4)。また、シークワシャーおよび甘夏等のBDNF産生促進機序としてBDNF遺伝子の増加が関与していることも見出しています。BDNF遺伝子の転写促進因子としてcAMP response element binding protein(CREB)が知られていますが、シークワシャーの果皮・果肉の処理によってACHN細胞内のリン酸化CREBの発現量が増加しており、シークワシャーによるCREBのリン酸化促進がBDNF遺伝子の発現亢進に関与している可能性を明らかとしています。

今後は、アワおよび様々なカンキツ類をうつ病モデル動物に投与し、うつ様症状の改善効果ならびに生体内のBDNF産生量へ及ぼす影響などを探ってまいりたいと考えています。

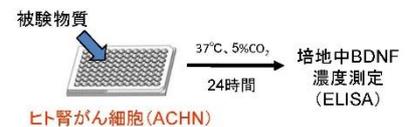


図3 BDNF産生促進物質の探索方法

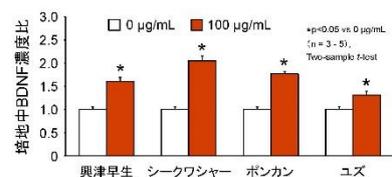


図4 カンキツのBDNF産生促進効果

医療情報学研究室

MEDICAL INFORMATICS

教授: 室 高広 講師: 末廣 真理恵 (P302, S302)

医療情報学とは？

カルテに記載された情報、薬の情報、検査値、病名等の情報を医療情報といいます。

この医療情報と患者などの個人や社会全体との関連を研究する学問が医療情報学です。



臨床経験のある教員による医療薬学系の研究室です。

研究分野

臨床薬剤疫学、臨床薬剤情報学、医療薬学、感染制御



私たちは、医療の発展に貢献するため、積極的に臨床研究に取り組んでいます。

臨床研究とは、健康な人や患者さんを対象に実施する研究のことです。

地域の病院や調剤薬局等との共同研究や、各種医療情報を活用した臨床研究を行います。

主な研究テーマ

- ナショナルデータベースを用いた処方箋の一元管理の有益性に関する全国実態調査**
厚生労働省のレセプト情報・特定健診等情報データベースを用い、外来患者のポリファーマシーの実態と、保険薬局による処方箋一元管理のポリファーマシー解消に対する有益性評価を行っています。この調査は日本薬剤師会と長崎県薬剤師会との共同研究です。
- セルフメディケーションにおける医薬品等の使用実態に関する疫学研究**
本邦ではセルフメディケーションが推進され、一般用医薬品の適正な活用が求められていますが、大規模な調査が進んでおらず、その実態は明らかになっていません。そこで、学校法人九州文化学園が経営する教育施設に在籍中の学生等と教職員に対し、定期的な一般用医薬品等の使用実態調査を継続して実施し、それらの使用実態を分析を行っています。この分析結果は、今後、一般用医薬品等の乱用防止や学生アスリートのドーピング回避等にも活用可能です。
- 若年者への薬の適正使用に関する薬教育の効果に関する研究**
セルフメディケーションの推進で薬の購入が容易となり、低年齢層の薬購入の機会は増加しています。このため、より早い段階での薬の適正使用の知識を得ることが望まれますが、わが国の中学校以前の学校教育には薬の適正使用に関する内容は含まれていないため、その基礎知識と教育効果は明らかになっていません。そこで、若年者の薬の適正使用に関する基礎知識と薬教育の効果を把握することを目的とした研究を行っています。
- ケミカルハザードドラッグによる職業曝露を軽減するための研究**
最近、医療現場で取り上げられている問題の1つとして、職業曝露があります。例えば、病院の薬剤部で抗がん剤を調製して患者さんに投与するまでに、薬剤師、看護師、医師、など多くの人が関わります。特に医療従事者や介護者に関しては、日常的に薬剤の投与にかかわるため、薬剤の種類によっては、健康被害が起こるリスクもゼロではありません。そこで、この職業曝露を軽減するための研究を始めました。
- 新型コロナワクチンの有害事象と抗体価に関する研究**
新型コロナワクチンの接種が始まりました。このワクチンの副作用の特徴やリスク因子、ワクチンによって得られる抗体の量（抗体価）の変化に影響を与える要因や副作用発現状況との関連について調査しています。



本研究室で行っている研究手法は、卒業後、臨床現場でも実践できるものです。薬学生や、すでに臨床で働いている薬剤師に対して、卒業後も研究を継続して行えるように、臨床現場での研究マインドの育成と、研究手法の指導に力を入れています。

薬学教育支援センター

(教育基盤センター学修支援部門薬学分室)



教授 深澤 昌史
助教 大神 正次

① 設立の目的

医療技術の高度化、医薬分業の進展等に伴い、高い資質を持つ薬剤師を養成するために6年制の薬学教育がスタートしました。それと同時に、卒業時に学生に求められる薬剤師としてふさわしい基本的な資質や能力もこれまで以上に高度になり、薬学教育モデル・コアカリキュラムの到達目標を規定の年限で学修できない学生も年々増加しています。このような現状に対応する必要性から、本大学薬学部では学習支援のための機関を設立する運びとなりました。それが平成27年度に竣工した薬学教育支援センターです。

② 薬学教育支援センターの概要

2階建ての建物は、2階部分で教室棟とバリアフリーに連絡する240名規模を収容できる大教室、1階にリメディアル等の少人数教育に適した2つの小教室と、少人数グループ学習や自習に利用できる多目的スペース(ラーニングcommons)を有します。スタッフとしては2名の専任教員に加えて、他の薬学科全教員が兼務教員となり、修学上の悩みを抱える学生さんの日々の学修支援はもちろんのこと、共用試験(CBT)や薬剤師国家試験合格のために適切な助言と学習指導を行うことを目的として活動を行います。

③ 薬学教育支援センターの主な業務

学修支援に関する具体的な業務として、

① 授業内容の理解を深めさせるための授業外支援の充実

② 原級留置となった学生の学習計画管理と学習指導が挙げられます。

①の授業外支援に関しては、1~4年の学年主任とのタイアップやSA(Student Assistant)制度の管理を通して効果的な支援対策を実施します。また、原級留置となった学生は一旦薬学教育支援センターの所属となり、学生個々の担任あるいは所属研究室の教員と連携を図りながら、センターと学年主任あるいはCBT・国家試験対策委員会の立案したスケジュールに従って進級および卒業を目指した計画的な学習を行います。さらに、高大接続の円滑化と大学教育における学びの実質化に対応するため、入学前教育はもとより初年時教育やリメディアル教育に参画して、学びのスタートアップ支援を充実させる方策を提案・実施します。一方、センターは教育研究機関としての役割も併せ持ち、学習成績の評価方法や、初年次教育および学修支援に関する他大学等の動向を調査研究し、効果的な学習・教育活動を展開できるように教員を支援します。そのために薬学教育学会、リメディアル教育学会、及び大学e-ラーニング協議会に参加しています。



薬学教育支援センター外観



1階ラーニングcommons