

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科

Keio University

Faculty of Pharmacy

Graduate School of Pharmaceutical Sciences



研究者情報

Researcher Directory



Keio University

薬学の未来を拓くイノベーションを目指して



慶應義塾大学は、厚みのある学術研究の蓄積を基盤として、異分野融合の先端研究を積極的に推し進め、実学(サイエンス)の発展による社会貢献を行ってきました。

慶應義塾大学 10 番目の学部として 2008 年に設置された薬学部も、医学部、理工学部、看護医療学部などの塾内他学部との横断的融合研究に積極的に取り組んできました。さらに、外部研究機関や企業など多様な組織との連携を深め、その成果は徐々に形になりつつあります。

薬学部の特徴的な取り組みとして、「創薬研究センター」を挙げることができます。同センターは慶應義塾大学の産学連携創薬拠点として、ヘルスサイエンス分野での先進的研究プロジェクトを企業と共同で推進し、研究成果の社会還元と世界をリードする優れた研究者の育成を目指しています。

これらの研究・教育活動を支えるのは、薬学部で活躍する多彩な研究者です。その研究領域は広く、低分子や天然物の合成、抗体や機能タンパク質などの創製、新規医薬品資源や創薬ターゲットの探索、分子モデリング、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、トランスポーター、脳機能、腸管免疫、脂質メタボローム、再生医療、がん化学療法、エピゲノム、オルガノイド組織培養など、多岐に渡ります。

本冊子には、薬学部メンバーの研究内容が紹介されています。慶應義塾大学薬学部の研究活動にご興味を持っていただき、共同研究等のきっかけとなれば幸いです。

今後、益々多くの研究機関等との緊密な連携・協力関係を築いて参りたいと存じます。

慶應義塾大学

薬学部長・大学院薬学研究科委員長

三澤 日出巳

Contents

目次

生命・生物系

有田 誠	p.8
市川 大樹	p.9
大場 陽介	p.10
加藤 優	p.11
金 倫基	p.12
木村 俊介	p.13
木村 真規	p.14
近藤 慎吾	p.15
齋藤 義正	p.16
杉本 芳一	p.17
高橋 大輔	p.18
多胡 めぐみ	p.19
登美 斉俊	p.20
中澤 洋介	p.21
長谷 耕二	p.22
服部 豊	p.23
前川 大志	p.24
松下 麻衣子	p.25
三澤 日出巳	p.26
森崎 祐太	p.27
森脇 康博	p.28

物理・化学系

池田 和由	p.29
植草 義徳	p.30
大江 知之	p.31
大澤 匡範	p.32
金澤 秀子	p.33
菊地 晴久	p.34
熊谷 直哉	p.35
佐々木 栄太	p.36
清水 祐吾	p.37
須貝 威	p.38
長瀬 健一	p.39
花岡 健二郎	p.40
東林 修平	p.41
横川 真梨子	p.42

医療系

青森 達	p.43
秋好 健志	p.44
今岡 鮎子	p.45
岩田 紘樹	p.46
榎木 裕紀	p.47
大谷 壽一	p.48
河添 仁	p.49
木崎 速人	p.50
小林 典子	p.51
地引 綾	p.52
鈴木 小夜	p.53
田口 和明	p.54
中村 智徳	p.55
西村 友宏	p.56
野口 幸希	p.57
堀 里子	p.58
松崎 潤太郎	p.59
松元 一明	p.60
山浦 克典	p.61
横山 雄太	p.62

その他


石川 さと子	p.63
漆原 尚巳	p.64
鈴木 岳之	p.65
原 梓	p.66
横田 恵理子	p.67

Feature

脂質クオリティから解き明かす
病態・バイオロジー研究

▶代謝生理化学講座 教授 有田 誠

P8


研究動画サイト 



腸内細菌叢が炎症性・代謝性・
感染性疾患に与える影響の解析

▶創薬研究センター 教授 金 倫基

P12


研究動画サイト 



難治性がんの前臨床モデルの
構築と創薬研究への応用

▶薬物治療学講座 教授 齋藤 義正

P16


研究動画サイト 



胎盤による胎児制御メカニズム

▶薬剤学講座 教授 登美 斉俊

P20


研究動画サイト 



宿主 - 微生物間相互作用による
免疫制御機構の解明と創薬展開

▶生化学講座 教授 長谷 耕二

P22

研究動画サイト 



立体構造に基づく創薬・
化合物ライブラリーデザイン学



▶生命機能物理学講座 教授 大澤 匡範

P32

▶特任准教授 池田 和由

P29

研究動画サイト



薬物消化管吸収や薬物相互作用の
個人差を解き明かす



▶臨床薬物動態学講座 教授 大谷 壽一

P48

研究動画サイト



再生医療に用いる
機能性高分子・徐放材料の開発



▶創薬分析化学講座 准教授 長瀬 健一

P39

実験化学と計算化学の
協奏的手法による
分子合成法の開拓



▶有機薬化学講座 准教授 東林 修平

P41

学際情報学基盤で推進する
医薬品適正使用・育薬



▶医薬品情報学講座 教授 堀 里子

P58

新規抗菌化学療法の確立を目指した
基礎及び臨床研究



▶薬効解析学講座 教授 松元 一明

P60

研究動画サイト



有効で安全な医薬品の迅速な
アクセス確保を目的とする
実学としてのレギュラトリーサイエンス



▶医薬品開発規制科学講座 教授 漆原 尚巳

P64



Frontier Research

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科に所属する研究者が発信した、研究成果のプレスリリースを一部ご紹介します。

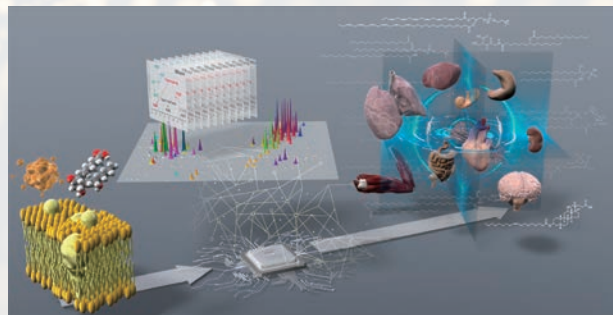
生命の脂質多様性を解明

—質量分析インフォマティクスで複雑な生命現象の理解に貢献—

有田 誠 教授

概要：生体内の脂質多様性や代謝ネットワークを大局的かつ精緻に捉えるためのノンターゲットリピドミックスの基盤技術の開発に成功しました。これにより、様々な病態やバイオロジーの背後に潜む脂質代謝系の役割解明や機能性脂質の新規同定につながっています。

Tsugawa H. et al., *Nat. Biotech.* 38: 1159, 2020.



URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2020/6/16/200616-3v2.pdf>

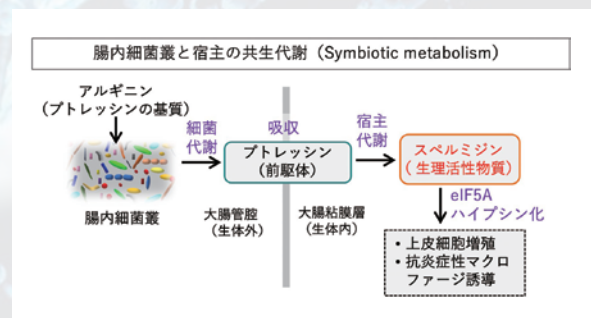


腸内細菌由来ポリアミンは大腸粘膜を健全に保つ

長谷 耕二 教授

概要：腸内細菌叢由来のブトレッシンは、生体に移行し細胞内でスペルミジンへと変換された後、免疫調節や上皮バリア強化を介して大腸粘膜層の健全化に寄与することが証明されました。これより腸内細菌叢と宿主の両者が関与する『共生代謝』の存在が判明しました

Nakamura A et al., *Nat. Commun.* 12: 2105, 2022.



URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2021/4/9/210409-1.pdf>



肝胆道がんの個別化医療に向けたオルガノイドの確立

—国際多施設共同研究により将来的な展望を提示—

齋藤 義正 教授

概要： ジョンズホプキンス大学、ケンブリッジ大学、エラスムス医療センターとの国際共同研究により、肝胆道がんオルガノイドの樹立成功率など比較検討し、肝胆道がんオルガノイドを用いた個別化医療の実現に向けた問題点、解決策、将来的な展望を提示しました。
van Tienderen GS et al., *Cancer Cell* 40: 226, 2022.



URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2022/2/15/220215-1.pdf>

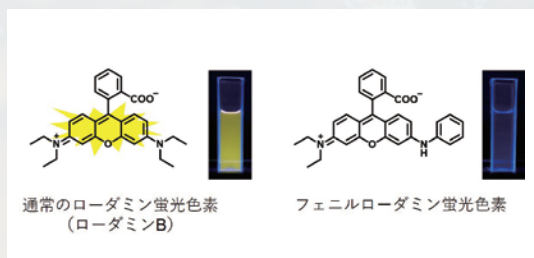


蛍光性分子の新たな消光メカニズムの解明

—蛍光を利用した次世代臨床医療への展開に期待—

花岡 健二郎 教授

概要： 消光団と呼ばれる無蛍光性の色素であるフェニルローダミン類の無蛍光メカニズムを解明しました。これを利用して、病態で高発現する蛋白質に結合して発光する蛍光プローブを開発することで、蛍光による病態の可視化が可能になることが期待されます。
Hanaoka K. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 144: 19778, 2022.



URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2022/10/11/221011-2.pdf>

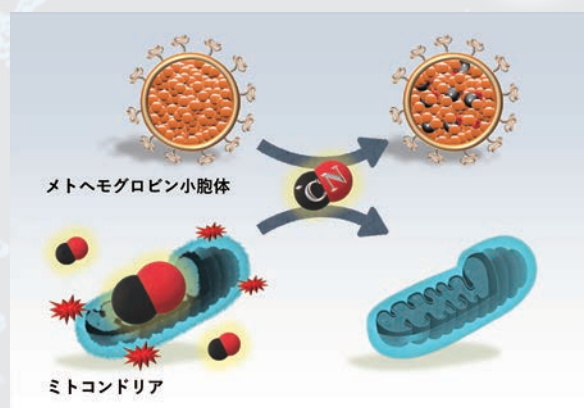


人工赤血球から新規シアン中毒解毒剤を開発

—即効性と汎用性を併せ持つ、シアン中毒の治療に有効性が期待—

田口 和明 准教授

概要： シアン中毒解毒剤である亜硝酸薬の解毒機序（ミトコンドリアからのシアン捕捉）を模倣し、亜硝酸薬の臨床課題を克服した新型シアン中毒解毒剤として、ヘモグロビン小胞体（人工赤血球製剤）の内部ヘモグロビンを酸化したメトヘモグロビン小胞体を創製しました。
Suzuki Y et al., *J. Control. Release* 337: 59, 2021.

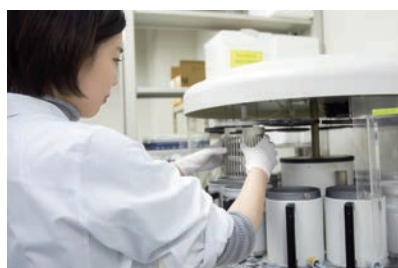
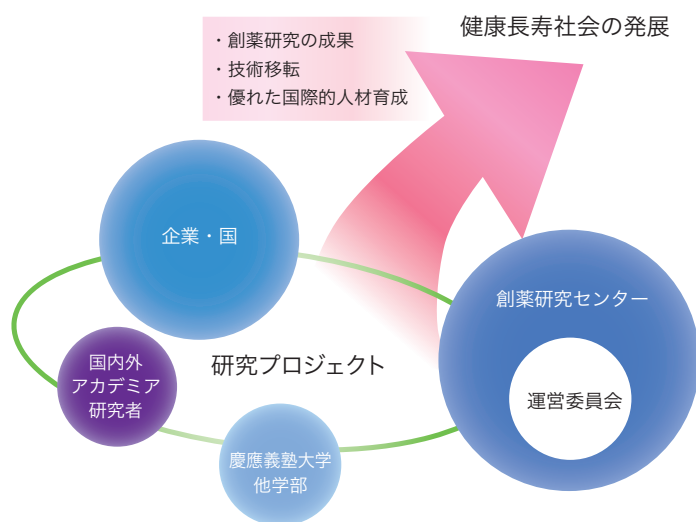


URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2021/9/3/210903-1.pdf>



創薬研究センターについて

創薬を中心とする分野において、慶應義塾内外の関連する研究機関等と密接に協力しながら、創薬研究の成果を広く社会に還元し、健康長寿社会の発展に寄与するとともに、創薬分野における優れた国際的人材の育成を目的としています。



創薬研究センター長 三澤 日出巳

創薬研究センターの目的は、大学研究の社会実装と創薬を先導する人材の育成です。産学連携のプラットフォームとして、先端的な創薬モダリティ開発に積極的に取り組むコン

ソーシアムが活動し、近年多くの成果を挙げつつあります。



創薬研究センター 教授 金 倫基

創薬研究センターは、多様性のある活発な人的・社会的交流によるオープン・イノベーションを通じて、人々の健康維持や疾患の治療・予防に繋がる研究成果を生み出し、

さらにこれらの研究活動を通して慶應義塾大学薬学部から次世代を担う研究者を輩出する高度人材育成を行う場として2018年より本格稼働しました。



iMeC 創薬メタボローム研究プロジェクト

Innovative Metabolomics Center for Drug Discovery ; iMeC

代謝生理化学講座 教授 有田 誠

創薬メタボローム研究プロジェクト (iMeC) は、最先端の質量分析技術を揃えたオープンイノベーションの研究環境を整え、創薬シーズの探索・評価、新技術開発、および人材育成の場とすることを目的としています。本プロジェクトでは、分析対象に応じて最適化されたメソッドを構築し、生体制御に関わる代謝ネットワークの解明、新しい生理活性物質や創薬標的の探索、医薬品の薬効や体内動態などのメカニズム解明など多岐にわたる病態・バイオロジー研究への応用を目指します。



Primab 抗体免疫先進研究プロジェクト

Progressive Research for Immunology and Antibody ; Primab

生化学講座 教授 長谷 耕二

抗体免疫先進研究プロジェクト (Primab) は、希少難治性疾患や慢性炎症疾患などに対するアンメッドメディカルニーズに応え、健康長寿社会の実現に貢献することを目的としています。新規抗体医薬の技術開発とシーズ探索を実施するとともに、創薬分野における優れた人材の育成を目指します。



PreMo プレシジョン・メディシン分子診断プロジェクト

Project of Precision Medicine and Molecular Diagnostics ; PreMo

創薬物理化学講座 教授 花岡 健二郎

プレシジョン・メディシン分子診断プロジェクト (PreMo) は、次世代シーケンサーなどを利用した新たな分子診断技術や、HPLC を用いた新たな TDM 技術について薬学部の持つ分析化学的技術や経験に基づき遂行します。また、TDM 用 HPLC システムを広く使ってもらうことで、創薬分野での人材育成も目指します。



Microbiome マイクロバイオーム研究プロジェクト

Microbiome Drug Discovery Project ; Microbiome

プロジェクトリーダー 教授 金 倫基

最も身近な共生体である腸内の細菌集団 (腸内細菌叢) が生理機能や疾患に与える影響や、その作用メカニズムを明らかにすることを目的としています。多様な疾患モデル動物の活用、マルチオミックス解析により、創薬標的分子となる新規シーズを探索することとともに、創薬マインドを持つ人材育成を目指します。



代謝生理化学講座 教授

有田 誠

アリタ マコト

博士（薬学）

Professor
Division of Physiological Chemistry and Metabolism

ARITA Makoto

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

脂質代謝／炎症の制御／リポドミクス／
リポクオリティ／リポドームアトラス

lipid metabolism／inflammation／
lipidomics／LipoQuality／
Lipidome Atlas

研究概要

生体内には様々な機能を有する生理活性脂質が存在し、また脂質代謝異常が多くの疾患の背景因子であることから、それら生体内の時空間ダイナミクス制御を分子レベルで明らかにすることは、新たな創薬標的、早期診断、治療法の開発につながる可能性があります。私たちは、生命の脂質多様性（リポクオリティ）および分布・局在・脂質修飾を総体として捉える「リポドームアトラス」を構築し、生体内で脂質多様性やその局在を創り出し、調節・認識・機能発現するしくみの解明、およびその破綻による疾患解明を目指しています。

これまでに、生体内の脂肪酸やリン脂質の代謝を網羅的かつ定量的に把握するためのリポドミクス解析システムを構築し、炎症・代謝性疾患の制御において脂肪酸代謝バランスが重要であることを示してきました。中でも、エイコサペンタエン酸（EPA）やドコサヘキサエン酸（DHA）など ω 3脂肪酸が体内で活性代謝物に変換され、積極的に抗炎症作用を発揮していることを見出してきました。これら内因性の炎症制御性物質をリポドミクスにより包括的に捉え、その生成機構や作用機構を分子レベルで明らかにすることは、炎症を基盤病態とする様々な疾患の病態解明および治療法の開発につながる事が期待されます。

連携研究機関の理化学研究所生命医科学研究センター（理研IMS）では、最先端の質量分析・イメージング技術やバイオインフォマティクスを駆使し、生命の脂質多様性および分布・局在・脂質修飾を総体として捉えるリポドームアトラスを創出し、特定の脂質が作り出す局所環境が多細胞システムの動態や機能に及ぼす影響を解明・可視化するための技術基盤の構築を進めています。

Bioactive lipids with various functions exist in living organisms, and dysregulation of lipid metabolism is often associated with human diseases. Thus, clarification of their spatiotemporal dynamics and regulation at the molecular levels may lead to the development of novel therapeutics and/or early diagnosis. We aim to construct a Lipidome Atlas that captures the lipid diversity, distribution, localization, and lipid modification in tissues, and are aiming to elucidate how lipid diversity and its localization are created, regulated, recognized, and functionally expressed *in vivo*, as well as to elucidate diseases caused by their disruption.

To date, we have developed a LC-MS/MS-based targeted lipidomics to monitor fatty acid metabolites comprehensively, and have identified novel metabolic pathway and bioactive mediators derived from n-3 polyunsaturated fatty acids. These endogenous lipid mediators with anti-inflammatory and tissue-protective actions could lead to the development of novel therapeutics for diseases when uncontrolled inflammation is suspected as key components of pathogenesis.

Also in RIKEN-IMS, we are building a technological platform to elucidate and visualize the effects of the local environment created by specific lipids on the dynamics and functions of multicellular systems.

主な論文・総説

1. 最先端リポドミクスで解き明かす生命の脂質多様性と疾患制御. 生化学 94, 5-13 (2022)
2. A lipidome atlas in MS-DIAL4. *Nat Biotechnol* 38, 1159-1163 (2020)
3. Elucidation of gut microbiota-associated lipids using LC-MS/MS and 16S rRNA sequence analyses. *iScience* 23, 101841 (2020)

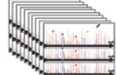
脂質代謝バランスの変化



分子メカニズムの解明

脂質代謝物の包括的解析 (リポドミクス)

最先端の質量分析システム



ターゲット解析

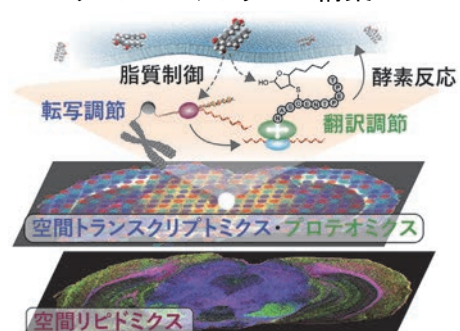


ノンターゲット解析

病態・バイオロジー



リポドームアトラスの構築





病態生理学講座 助教

市川 大樹

イチカワ ダイジュ

博士 (薬学)

Assistant Professor
Division of Clinical Physiology and
Therapeutics

ICHIKAWA Daiju

Ph.D. in Pharmacy

多発性骨髄腫 / 分子・細胞生物学 /
免疫学 /Multiple myeloma / Molecular & Cellular
biology / Immunology /

研究概要

急性白血病や悪性リンパ腫患者の多くは治癒しますが、ハイリスク因子と言われるt(4;14)や17番染色体欠失を有する多発性骨髄腫(MM)に対してはサリドマイドやレナリドミドといったIMiDs、プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブが使用されているものの未だ治癒には至らず、新しい診断・治療法の開発が切望されています。これまでに我々は、共同研究先である柳川弘志博士らにより合成された29種類のフタルイミド誘導体の中に強い抗腫瘍効果を示すTC11を見出しています。このTC11は*in vitro*のみでなくMM細胞株を異種移植したICR/SCIDマウスにおいても同様にMM細胞のアポトーシスを誘導することを示しています。さらに、TC11の結合たんぱく質として柳川博士らにより開発された*in vitro* virus (IVV)法によりnucleophosmin1 (NPM1)や α -チューブリンの同定を行っています。レナリドミドはグルタルイミド環を介してcereblon (CRBN)というたんぱく質に結合することにより、新たに基質としてIKZF1/3やCK1 α と結合しユビキチン化依存的に分解をします。さらに、CRBNを介して催奇形性を有することが報告されています。しかしTC11はグルタルイミド環をもっておらず、CRBNに結合しないことやIKZF1/3やCK1 α といった基質の分解を誘導することもないことから、催奇形性を有していないことが推測されます。

我々はTC11がNPM1にどのように影響を与えるのか、NPM1ノックダウンMM細胞なども用いてNPM1の発現量、多量体形成、リン酸化といった視点で研究を行っております。さらに既存薬であるレナリドミドとの相違についても調べています。

この中で、レナリドミドに対して感受性を示さないMM細胞株も存在しており、レナリドミドに対して耐性を決定する機構についてDNA microarrayや2D-DIGEといった網羅的な解析を行っています。TC11はこの耐性MM細胞株においても有効性を示すことから、まったく違った機序で抗腫瘍効果を示していることが示されています。

TC11といった新規薬剤候補の標的分子やレナリドミド耐性機序の解明を行い、新規標的分子の同定についてチャレンジし、多発性骨髄腫のハイリスク症例に対して、催奇形性を有さず、より有効的で安全な薬剤の開発を目指しています。

Despite recent advances in the use of newly developed drugs including thalidomide and lenalidomide, and bortezomib, Multiple myeloma (MM) patients with high-risk cytogenetic aberration such as t(4;14) and/or deletion of chromosome 17 still show significantly poor prognosis. To overcome the situation, our co-worker, Dr. Yanagawa synthesized 29 phthalimide derivatives and screened their anti-tumor activity against MM cell lines, including those having high-risk cytogenetic changes. Among these derivatives, it is found that TC11 strongly inhibited tumor cell proliferation and also induced apoptosis *in vitro* and high-risk MM cells-xenografted ICR/SCID mice. Furthermore, nucleophosmin 1 (NPM1) and alpha-tubulin are identified as targets of TC11 using *in vitro* virus mRNA display developed by Dr. Yanagawa. A glutarimide moiety of lenalidomide binds to cereblon (CRBN), which is involved in thalidomide teratogenicity. However, TC11 does not have the moiety. In fact, TC11 does not bind to CRBN, suggesting that TC11 lacks in teratogenicity.

We focus on how NPM1 is affected by TC11, for instance, expression levels, oligomerization, and/or phosphorylation. To this end we will test if TC11 induced apoptosis and mitotic abnormalities, generating NPM1-knockdown MM cell lines. The results will allow us to develop more effective drugs without teratogenic activity for high-risk MM.

主な論文

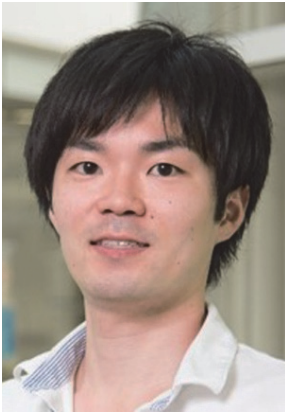
- 1) A novel phenylphthalimide derivative, pegylated TC11, improves pharmacokinetic properties and induces apoptosis of high-risk myeloma cells via G2/M cell-cycle arrest. Aida S, Hozumi M, [Ichikawa D](#), Iida K, Yonemura Y, et al.
- 2) NLR Nod1 signaling promotes survival of BCR-engaged mature B cells through up-regulated Nod1 as a positive outcome. Hayakawa K, Formica AM, Zhou Y, [Ichikawa D](#), Asano M, et al.

知的財産

出願番号: 特願2016-207402

発明者: 柳川弘志, 服部豊, 市川大樹, 他

「フェニルフタルイミド修飾体及びそれを有効成分とする医薬組成物」



代謝生理化学講座 専任講師

大場 陽介

オオバ ヨウスケ

博士 (薬科学)

Senior Assistant Professor
Division of Physiological Chemistry
and Metabolism

OHBA Yohsuke

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

脂質生物学 / リピドミクス /
ミトコンドリア

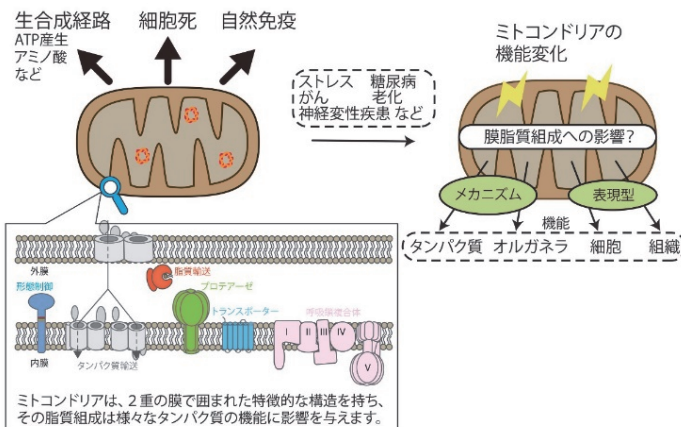
Lipid biology / Lipidomics /
Mitochondria

研究概要

生体膜脂質クオリティによる細胞機能制御

真核生物の細胞内には生体膜で包まれた多種多様なオルガネラ (ミトコンドリア、小胞体、リソソームなど) が存在します。細胞内オルガネラはそれぞれ異なる特徴的な膜脂質組成を持つことが知られており、その組成は各オルガネラの機能と密接に結びついていると考えられています。私はその中でも特にミトコンドリアというオルガネラに着目しています。ミトコンドリアは二重の脂質膜を持つユニークな構造を持ったオルガネラであり、ATP産生のみならず、細胞死、免疫応答、代謝制御など、細胞の多彩な機能に関わることが知られており、ミトコンドリアの機能低下と、がん、代謝性疾患、神経変性疾患など多くの疾患や老化との関連が数多く報告されています。このことから、オルガネラの膜脂質クオリティを理解することは、疾患や老化のメカニズムの解明、創薬標的の創出にもつながると期待されます。そこで私たちは、細胞内オルガネラの単離技術と、標的分子を特定せず網羅的に脂質分子を検出することができる脂質解析技術 (ノンターゲットリポミクス) を組み合わせることで、オルガネラの脂質環境をスループット良く観測し、そこからオルガネラ脂質とそこに局在するタンパク質の機能やオルガネラ、細胞、組織の機能との関わりを分子レベルで明らかにすることを目指しています。また、ノンターゲット解析の強みを活かしてオルガネラ特異的な新規機能脂質の探索および同定にも挑戦し、その生成経路を解明し、遺伝学的介入により生物学的意義を解き明かします。

Intracellular organelles, such as mitochondria, lysosome, and ER, have their own membrane lipid composition, which determine the identity and function of each organelle. The maintenance of each organelle function is crucial for cellular integrity and tissue homeostasis. For instance, mitochondria are involved in not only energy production but multiple cellular events including apoptosis and innate immunity. Disruption of mitochondrial function is known to play a key role in the pathology of several diseases such as neurodegeneration and cancer and also aging, highlighting the importance of the homeostasis of the organelle. Therefore, understanding the membrane lipid quality of organelles leads to elucidate the mechanisms of multiple diseases and aging. In order to understand the organelle quality control from the lipid point of view, we apply the combination of rapid organelle isolation technic and untargeted lipidomics analysis. With these, we will observe the membrane lipid composition within the organelle, and elucidate the relationship between the organelle specific lipid environment and the function of the localized protein and organelle itself. Furthermore, by taking advantage of untargeted lipidomics technic, we will try to identify an organelle specific bioactive lipid which regulates the fate of the organelle.



ミトコンドリアの機能と環境による影響

主な論文

- 1) Patron, M. et al. "Regulation of mitochondrial proteostasis by the proton gradient." *The EMBO Journal* e110476 (2022).
- 2) MacVicar, T.* and Ohba, Y.* at al. "Lipid signaling drives proteolytic rewiring of mitochondria by YME1L." *Nature* 575, 361-365 (2019). *: co-first author.
- 3) Saita, S. et al. "PARL partitions the lipid transfer protein STARD7 between the cytosol and mitochondria." *The EMBO Journal* e97909 (2018).
- 4) Ohba, Y. et al. "Mitochondria-type GPAT is required for mitochondrial fusion." *The EMBO Journal* 32, 1265-1279 (2013).



化学療法学講座 助教

加藤 優

カトウ ユウ

博士（薬学）

Assistant Professor
Division of Chemotherapy

KATO Yu

Ph.D. in Pharmacy

がん化学療法 / 薬剤耐性
ストレス応答 / がん代謝
バイオインフォマティクス

Cancer Chemotherapy / Drug
resistance / Stress response / Cancer
metabolism / Bioinformatics

研究概要

がんにおける代謝のリプログラミング

がん細胞は、旺盛な増殖に伴い、グルコースやアミノ酸の要求性が高いため、正常細胞とは異なる代謝機構を有します。そのため、がんの代謝機構は治療の標的となると考えられています。実際に、アミノ酸代謝や脂質代謝を標的とした阻害剤の開発が盛んにおこなわれています。

Cancer cells and metabolic reprogramming

Cancer cells with high growth potential have different metabolic mechanisms than normal cells because of high requirements for nutrients. Therefore, cancer metabolism is considered to be a therapeutic target. Indeed, drugs targeting amino acid metabolism and lipid metabolism have been developed extensively.

ストレス環境におけるがん特異的な生存機構

ストレス条件におかれたがん細胞は、integrated stress response (ISR) やunfolded protein response (UPR) などのストレス応答を適切に利用することで生存を可能にしています。また、代表的なドライバー遺伝子であるBCR-ABLが陽性の慢性骨髄性白血病細胞において、BCR-ABL阻害剤がISRなどのストレス応答を阻害することで細胞死を誘導することを示しています(Kato Y. *et al.* BBRC, 2018)。こうしたがん特異的なストレス応答制御機構を標的とすることで新規治療法への道が開けると考えられます。

Cancer-specific survival mechanisms under stress conditions.

Cancer cells under stress conditions utilize stress response mechanisms such as integrated stress response (ISR) and unfolded protein response (UPR). We reported that BCR-ABL inhibitors inhibit stress responses of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia cells under nutrient starvation conditions and induced cell death. (Yu Kato, et al. BBRC, 2018). Such cancer-specific stress response mechanisms could be promising new targets in cancer treatment.

ストレス応答を制御する阻害剤の探索

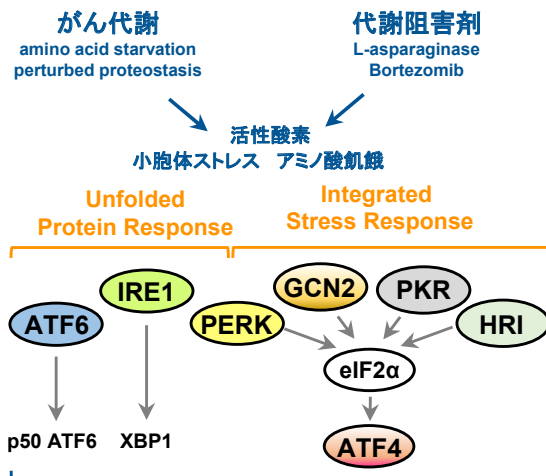
ストレス条件において、ストレス応答を制御して細胞死を強く誘導する阻害剤の探索を行っています。見出した化合物の標的分子を同定して解析することで、新規治療法の開発につなげることを目的として研究を行っています。

Screening of inhibitors that control stress response

I perform an extensive screening of compounds that interact with stress response mechanisms and induce cancer-specific cell death under stress conditions. I would like to identify molecular targets of such compounds and develop new treatment strategies.

主な論文

Kato Y, Kunimasa K, Sugimoto Y and Tomida A. BCR-ABL tyrosine kinase inhibition induces metabolic vulnerability by preventing the integrated stress response. *Biochem BioPhys Res Commun.* 2018, 504, 721-726.



ストレス応答の抑制→細胞死の誘導

がん特異的な代謝機構や代謝阻害剤が誘導する
ストレス条件において、細胞死を誘導する薬剤を探索
↓
ストレス応答を標的とした新規治療法を考案する



創薬研究センター 教授

金 倫基

キム ユンギ

博士（薬学）

Professor

Research Center for Drug Discovery

KIM Yun-Gi

Ph.D. in Pharmaceutical Science

腸内細菌／腸管免疫／アレルギー／
腸管感染／炎症性腸疾患／肥満

Gut microbiota／Mucosal Immunology／
Allergy／Intestinal pathogen infection／
Inflammatory bowel disease／Obesity

研究概要

近年、腸内細菌叢の構成異常がさまざまな疾患と関連していることが次第に明らかになってきました。そこで私たちは、腸炎、肥満、食物アレルギー、腸管感染などのマウスモデルを用いて、各疾患に影響を与える腸内細菌やその代謝産物を多様な腸内細菌利用糖をツールとして探索しています。

1. 腸内細菌による腸管感染防御機構の解明

腸内細菌は腸管病原体の定着・侵入を阻止する作用（コロナイゼーションレジスタンス・CR）を持つことが知られていますが、どの腸内細菌がどのようにCRに寄与しているのかについてはよく分かっていません。そこで現在、腸内細菌によるCRのメカニズムについての解析を行っております。

2. 腸内細菌がアレルギー疾患に与える影響の解析

アレルギーの発症には遺伝学的要因・環境要因が深く関わっていることが知られています。近年、この環境要因として腸内細菌叢が考えられるようになりましたが、腸内細菌がアレルギー疾患に与える影響についてははまだよく分かっていません。そこで現在、腸内細菌叢とアレルギー疾患との関連性について検証しています。

3. 腸内細菌が肥満に与える影響の解析

腸内細菌叢は、宿主のエネルギー代謝や肥満に影響を与えていることが分かってきていますが、その詳細なメカニズムに関しては、未だ不明な点が多く残されています。そのため、腸内細菌叢が肥満・耐糖能に与える影響についての研究を行っています。

4. 腸内細菌が腸炎に与える影響の解析

炎症性腸疾患（IBD; inflammatory bowel disease）は、腸内細菌が関与する疾患であると言われています。しかし、IBDの発症や制御に腸内細菌叢がどのように関わっているのかは未だ不明です。そこでIBDに影響を与える腸内細菌やその代謝産物の同定を行っています。

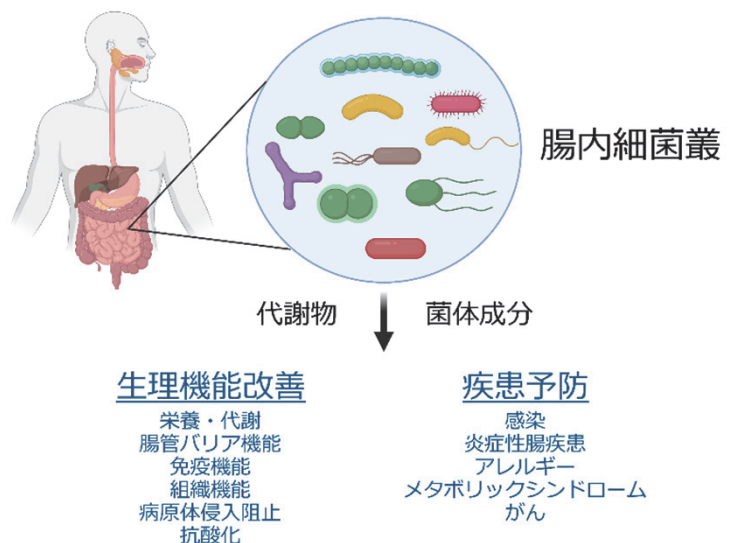
5. 腸内細菌が腫瘍免疫に与える影響の解析

腸内細菌は、腫瘍に対する宿主免疫応答を増強することが、近年報告されています。しかし、腸内細菌による腫瘍免疫増強作用は現象論にとどまっており詳細なメカニズムについては明らかにされていません。そこで、腸内細菌による腫瘍免疫活性化機構についての解析を行っています。

My current research focuses include a molecular understanding of role of gut microbiota in inflammatory diseases inside and outside the intestine. By using several mouse disease models such as colitis, enteric infection, food allergy, and obesity, I am trying to find key gut microbes and their metabolites which influence disease prevention and progression. Indigestible carbohydrates are my current strong interest since each of them differentially modulates gut microbiota composition and metabolites.

主な論文 (*corresponding author)

1. Yakabe K, Kim YG*. et al. *Cell Rep.* 40(11):111332, 2022.
2. Seki N, Kim YG*. et al. *iScience.* 25(8):104838, 2022.
3. Tomioka S, Kim YG*. et al. *Cell Rep.* 40(3):111087, 2022.
4. Uchiyama J, Kim YG*. et al. *Cell Rep.* 38(10):110479, 2022.
5. Ejima R, Kim YG*. et al. *Nutrients.* 13(8):2812, 2021.
6. Hattori K, Kim YG*. et al. *Nutrients.* 13(6):2029, 2021.
7. Kimiduka T, Kim YG*. et al. *Nutrients.* 13(6):1896, 2021.
8. Kim YG*. et al. *Science.* 356(6335):315-319, 2017.
9. Kim D, Kim YG* et al. *Nat. Med.* 22(5):524-30, 2016.
10. Kim YG. et al. *Cell Host Microbe.* 15(1):95-102, 2014.
11. Kamada N, Kim YG. et al. *Science.* 336(6086):1325-9, 2012.
12. Kim YG. et al. *Cell Host Microbe.* 16(9):496-507, 2011.
13. Kim YG. et al. *Immunity.* 34(5):769-80, 2011.
14. Kim YG. et al. *Immunity.* 28(2):246-57, 2008.





生化学講座 准教授

木村 俊介

キムラ シュンスケ

博士 (理学)

Associate Professor

Division of Biochemistry

KIMURA Shunsuke

Ph.D. in Science

粘膜免疫／腸管／
呼吸器／M細胞

Mucosal Immunology／Intestine／
Respiratory tract／M cells

研究概要

呼吸器、消化器は粘膜で覆われ、呼吸、食事によって体内に取り込まれた異物や、微生物が多く存在しています。そのため粘膜組織では免疫系が発達し非常に多くのリンパ球が存在しています。各所に存在するリンパ濾胞は粘膜に存在する物質に対して抗体を作ることで異物の排除を行うと考えられています。

粘膜表面とリンパ球の間には上皮とよばれる薄い層が存在し両者を隔てています。リンパ球が異物を認識するためには上皮層を越えて抗原として取り込む必要があります。リンパ濾胞上皮にあり、抗原を取り込む役割を持つのがM細胞です。

近年の研究からM細胞が存在しないマウスではリンパ濾胞の成熟が遅れること、微生物に対する抗体産生能が低下することなどが報告され、その重要性が着目されています。

我々はM細胞で特異的に発現する分子の探索を行い、その機能解析を行うことでM細胞の生理的役割を明らかにすることを目的としています。

M細胞が取り込む物質は1µm以上の大きなものを含みます。取り込まれた物質はトランスサイトosisという細胞内輸送経路によって、M細胞内を通り上皮下の免疫系細胞へと受け渡されます。上皮細胞でありながらこのような巨大な物質を取り込む細胞は他には知られておらず非常にユニークな細胞です。一方で病原性細菌が体内侵入にM細胞を利用することが報告されています。M細胞トランスサイトosis機構を明らかにすることで、薬剤などの人工物の体内への送達方法、病原性細菌の感染機構を明らかにできると考えています。

The mucosal surfaces of respiratory and gastrointestinal tracts are exposed to inhaled and ingested antigens, and commensal microbes. The dome-shaped follicle-associated epithelium (FAE), specializing in luminal antigen uptake for immunosurveillance, is characterized by the presence of microfold (M) cells. Antigen transcytosis across the mucosal epithelium via M cells is well documented to initiate mucosal immune responses

Recent studies have revealed that the uptake of antigens by M cells is essential for efficient antigen-specific IgA production and that this process likely maintains the homeostasis of mucosal tissues.

We focus on the molecular mechanisms of antigen transcytosis via M cells, which will evolve to the development of new drug delivery systems and/or elucidation of infection mechanisms.

主な論文

1. Kimura S, et al., *Front Immunol.* 10:1323, 2019
2. Kimura S, et al., *J Exp Med* 216(4): 831-846, 2019
3. Kimura S, et al., *Sci Rep.* 6:33548, 2016
4. Mutoh M, Kimura S, et al., *Cell Tissue Res.* 364(1):175-84, 2016
5. Kimura S, et al., *Mucosal Immunol.* 8: 650-660, 2015

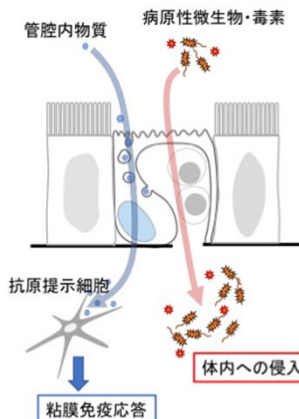


図1 M細胞は抗原取込みに働く反面病原性細菌の侵入口となる。

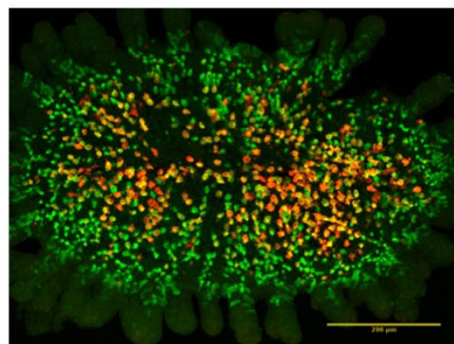


図2 マウス腸管パイエル板のホルマウント染色。2つのM細胞マーカーで染色

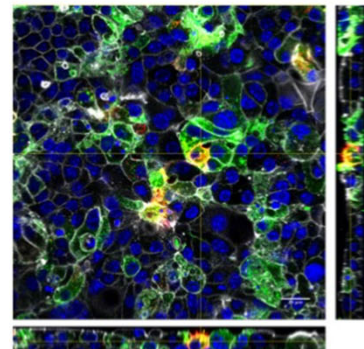
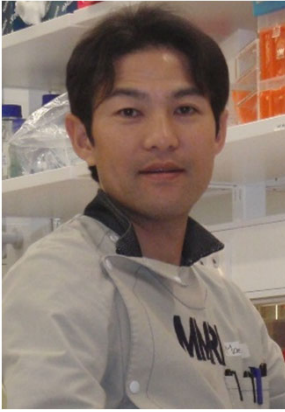


図3 呼吸器M細胞の培養系の開発



薬物治療学講座 専任講師

木村 真規

キムラ マサキ

博士（人間科学）

Senior Assistant Professor
Division of Pharmacotherapeutics

KIMURA Masaki

Ph.D. in Human Science

抗加齢／長寿／エピジェネティクス／
食事・運動・薬物・サプリメント療法／
抗肥満／脂肪細胞Anti-aging／Longevity／Epigenetics／
Dietary-exercise-drug-supplemental
therapy／Anti-obesity／Adipocyte

研究概要

近年、百寿者と呼ばれる100歳以上の超高齢者の増加が著しく、抗加齢や健康寿命の延伸に対して大きな注目が集まっています。これらの百寿者の多くは痩せ過ぎず適度な体脂肪を有し、様々な物をよく食べ、明るく社会的で行動範囲が広い生活を送っていることが報告されています。

私たちの研究室では、老齢や肥満の実験動物を対象に様々な食事療法、運動療法、薬物・サプリメント療法を組み合わせ実施して、健康寿命の延伸につながる方法について研究を行っています。具体的には間欠的な摂餌制限と高脂肪食の組み合わせによる食事療法や回転ケージやトレッドミル装置を用いた運動療法、インスリン抵抗性改善薬のPPAR γ アゴニストやエピゲノム治療薬の5-Aza-dcの他、アスタキサンチンなどのサプリメントを用いた薬物・サプリメント療法などを行って、肥満の改善や健康増進・寿命延伸などを目標とした研究を行っています。

また最近では環境エンリッチメント(飼育動物の正常な行動の多様性を引き出し、異常行動を減らし、動物の福祉と健康を改善するために飼育環境に対して行われる工夫を指し、採食・空間・感覚・社会・認知などの観点から飼育動物に対して豊かな環境を提供すること)に配慮した環境で実験動物を飼育することの効果について研究を行っており、身体活動量や社会性、コミュニケーション能力や認知機能の改善を図って新たな健康寿命の延伸方法を模索しています。

これらの研究は地道で時間のかかる実験が多いのですが、他の様々な研究成果や研究者・学生の協力によって、幾つかの興味深い知見が得られています。近い将来に健康増進・寿命延伸に貢献できる成果が得られるように、日々の成果を皆で喜び楽しみながら研究を行っています。

In our laboratory, we are performing the combination therapy with dietary-, exercise-, and drug-supplemental-intervention using laboratory animals which show aging and/or obesity condition. Now we are trying to find the way to ameliorate obesity and to get healthy life and longevity by the dietary-therapy which combines with intermittent fasting and high fat diet, the exercise-therapy which includes free wheel running or motor-driven treadmill running, and the drug-supplemental-therapy using the insulin-resistance improving drug (PPAR γ agonist), the epigenome-drug (5-Aza-dc), and the astaxanthin.

And then, we are very interested in the Environmental Enrichment condition that may promote physical activities, create social communication abilities, and ameliorate cognitive functions that will produce the healthy life and longevity.

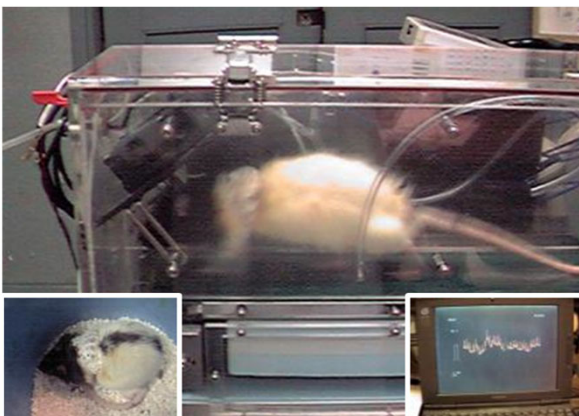
We enjoy our daily research activities and products that need the large amount of time and effort while cooperating with many researchers and students who make relating attractive research products.

主な論文

Kimura M, et al. The Effects of continuous and withdrawal voluntary wheel running exercise on the expression of senescence-related genes in the visceral adipose tissue of young mice. International Journal of Molecular Sciences 22: 264, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22010264>

Yang M, Kimura M, et al. Induction of heme-oxygenase-1 (HO-1) does not enhance adiponectin production in human adipocytes: Evidence against a direct HO-1 - Adiponectin axis. Molecular and Cellular Endocrinology 413: 209-216, 2015.

Kimura M, et al. Astaxanthin supplementation effects on adipocyte size and lipid profile in OLETF rats with hyperphagia and visceral fat accumulation. The Journal of Functional Foods, 11: 114-120, 2014.





化学療法学講座 助教

近藤 慎吾

コンドウ シンゴ

博士 (薬学)

Assistant Professor
Division of Chemotherapy

KONDO Shingo

Ph.D. in Pharmacy

がん化学療法／ABCトランスポーター／
薬剤耐性／分子標的治療

Cancer chemotherapy／ABC
transporter／Drug resistance／
Molecular target therapy

研究概要

がんの薬物療法において、がんで活性化している分子をターゲットとした分子標的治療が目覚ましい発展を遂げてきました。一方、臨床においては、抗がん剤、がん分子標的治療薬に対する薬剤耐性の獲得が問題となっています。耐性がん細胞では、標的分子の変異、薬剤排出トランスポーターの発現亢進、生存シグナルの活性化、細胞周期関連分子の変化など、様々な原因が複合して薬剤抵抗性を示しています。これらの薬剤耐性メカニズムを解明し、耐性克服方法を開発することを研究の目的としています。

新規分子標的治療薬の耐性機構

近年、細胞周期、DNA修復、エピジェネティクスに関連する分子であるPLK、CHK1、WEE1、BRD4、EZH1/EZH2など、がん細胞で活性化がみられますが、必ずしもがん特異的でない標的に対するがん分子標的治療薬が数多く開発されています。こうした薬に対する耐性がん細胞株を樹立して解析することにより、薬の耐性機構および効果規定因子を明らかにしていきます。また、阻害剤の併用を行うことによる耐性克服方法を明らかにして、臨床への応用を目指しています。

薬物排出トランスポーターの制御

ABCトランスポーターは、抗がん剤やキナーゼ阻害薬を細胞外に排出して、薬剤耐性の原因となります。ABCB5やABCG2は、正常組織の幹細胞やがん幹細胞に高発現しています。ABCB1、ABCG2、ABCC1は、種々の組織で生理活性物質の輸送に働いています。現在は、ABCB1の発現制御機構の解明や、ABCB5の生理的輸送基質の同定に取り組んでいます。また、がん細胞の生存におけるABCトランスポーターの役割について研究しています。

Molecular-target therapy has shown remarkable efficacy in anticancer-drug treatment. On the other hand, the appearance of drug-resistant tumor cells is a serious problem. Such cells have various resistance mechanisms including target mutations, expression of drug-efflux transporters, activation of survival signals and alteration in cell cycle regulation. My research focuses on the analysis of drug resistance mechanisms and development of new strategy to overcome drug resistance.

The resistance mechanism of new molecular target drugs

Recently, various molecular-target drugs without tumor-specific mutations have been developed. Such targets includes PLK, CHK1, WEE1, EZH1/EZH2 and BRD4. Drug-resistant cells are effective tools to identify the factors responsible for the anticancer effect.

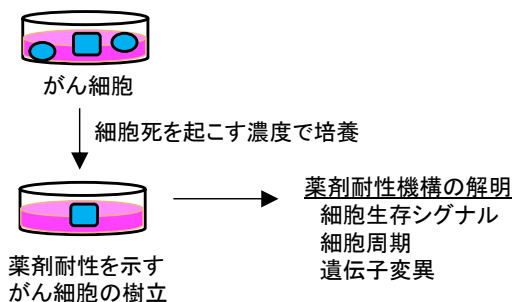
The regulation of the drug-efflux transporters

ABC transporters export various drugs from cells and cause drug resistance. ABCB5 and ABCG2 are expressed in cancer stem cells. The aim of this research is to identify the physiological substrates and the expression mechanisms of ABC transporters.

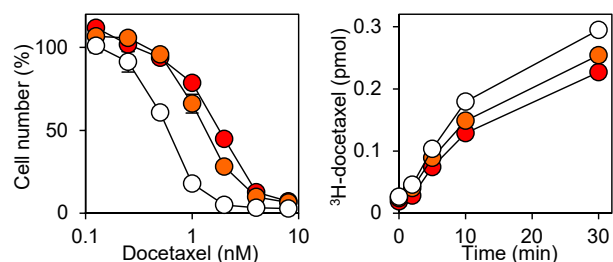
主な論文

Kondo S, *et al.*, BBRC. 523(3):672-677. 2020.
Kato Y, Kondo S, *et al.*, BBRC. 521(1):152-157. 2020.
Kondo S, *et al.*, BMC Pharmacol Toxicol. 15:16:37. 2015.

薬剤耐性機構の解析



ABCトランスポーター発現細胞の抗がん剤取り込み低下による薬剤耐性





薬物治療学講座 教授

齋藤 義正

サイトウ ヨシマサ

博士（医学）

Professor

Division of Pharmacotherapeutics

SAITO Yoshimasa

M.D., Ph.D.

難治性がん／前臨床モデル／
オルガノイド培養／最適医療

Refractory cancer／Preclinical model／
Organoid culture／Precision medicine

研究概要

難治性がんの代表である胆道がんおよび膵臓がんは早期診断が難しく、現行の化学療法の効果も限定的で、5年生存率は20%以下と予後も極めて不良です。本研究では、難治性がんに対する画期的な新薬を開発するために、基礎研究から臨床試験までのギャップ（“創薬研究の死の谷”）を埋める前臨床モデルを確立し、最適医療の基盤となるシステムを構築することを目指しています。

近年、幹細胞の新たな3次元培養法として、オルガノイド培養技術が注目されています。これまでに我々は、様々な分化度の肝内胆管がんや胆嚢がん、膵臓がん、さらにはファーター乳頭部に発生した神経内分泌がんなど希少な症例からもオルガノイドを樹立し、安定的に培養・維持することに成功しています。これらの難治性がんおよび希少がん患者由来のオルガノイドは、生体内の腫瘍と組織学的にも機能的にも高い類似性を示しており、*in vitro*でバイオマーカーの探索や治療薬の薬剤感受性の検証を行う上で極めて強力な研究ツールになります（図1）。

本研究の目標を達成するために、①多数の胆道・膵臓がん由来オルガノイドの樹立およびバンク化、②樹立した胆道・膵臓がんオルガノイドを用いたオミックス解析と個々の患者に特異的なバイオマーカーの特定、③コンパニオン診断による個々の患者に最適な抗腫瘍薬の選択およびオルガノイドを用いた抗腫瘍薬の薬剤感受性の検証を行っています。

既存の分子標的薬などで期待される効果が認められなかった場合は、新たな治療標的となる新規バイオマーカーの開発やドラッグ・リポジショニングによる既存薬ライブラリーを用いたスクリーニングを行うことで、新規治療薬の候補を特定します。以上から、胆道・膵臓がんに対する革新的な最適医療の基盤となるシステムが構築されることが期待されます（図2）。

Biliary tract cancers and pancreatic cancers are aggressive malignancies characterized by difficulty with early diagnosis and a poor prognosis. Patients with inoperable biliary tract and pancreatic cancers generally receive a chemotherapy regimen of gemcitabine and cisplatin. However, the effect of these drugs is limited, and the 5-year survival rates of patients are very low. The aim of this study is to establish *in vitro* preclinical models for refractory cancers that may fill the gap between basic research and clinical trials and allow personalized cancer therapy.

The newly developed 3D culture system known as “organoid culture” allows long-term expansion of stem cells into budding cyst-like structures (organoids) with properties resembling those of the original tissues. We have already developed the culture conditions for organoids derived from biliary tract cancers and pancreatic cancers. We will further establish organoids derived from various cases of biliary tract and pancreatic tumors and identify biomarkers and molecular target drugs that are optimal for each patient. Studies using organoids derived from various cancer cases could potentially pave the way for development of precision medicine for patients with refractory cancers.

主な論文

van Tienderen GS*, Li L*, Broutier L*, **Saito Y*** et al. (*共同筆頭著者) Hepatobiliary tumor organoids for personalized medicine: a multicenter view on establishment, limitations and future directions. *Cancer Cell* 40: 226, 2022.

Saito Y et al. Establishment of patient-derived organoids and drug screening for biliary tract carcinoma. *Cell Rep.* 27: 1265, 2019.

Saito Y et al. Induction of differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells to functional hepatocytes using an organoid culture system. *Sci Rep.* 8: 2821, 2018.

図1 肝内胆管がん組織と樹立したオルガノイドの類似性

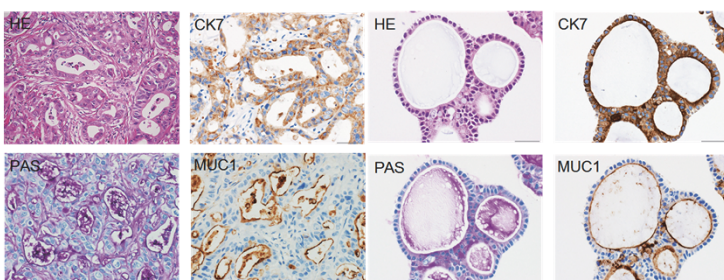
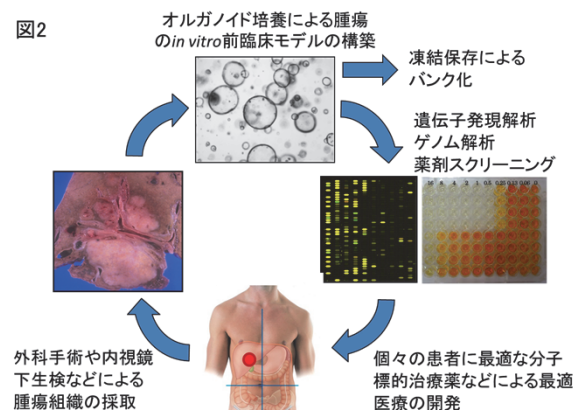


図2





化学療法学講座 教授

杉本 芳一

スギモト ヨシカズ

薬学博士

Professor

Division of Chemotherapy

SUGIMOTO Yoshikazu

Ph.D. in Pharmacy

がん分子標的治療／
抗がん剤耐性／
ABCトランスポーター／
遺伝子治療

Molecular target therapy of cancer／
Anticancer drug resistance／
ABC transporter／
Gene therapy

研究概要

化学療法学講座では、新しいがん分子標的治療薬の開発、作用メカニズムの解明、効果と副作用の規定因子の同定に関する研究を行っています。

がん薬物治療においては薬剤耐性が大きな問題です。私たちは、種々の抗がん剤・がん分子標的治療薬の耐性因子としてのP-糖タンパク質、BCRPなどのABCトランスポーターの研究を行ってきました。私たちは、BCRPがゲフィチニブ、エルロチニブなどの多くのがん分子標的治療薬を排出するトランスポーターであること、その生理的基質が硫酸抱合エストロゲンであることを明らかにしてきました。またトランスポーターの遺伝子多型およびトランスポーターの阻害薬が抗がん剤の効果と副作用に関係することを示してきました。

がん細胞は、薬剤存在下で生存を維持し、やがて耐性を獲得します。私たちは、種々の新しい分子標的治療薬に対する耐性細胞を樹立して統合的に解析を進めた結果、こうした初期耐性においてはがん細胞の生存シグナルの活性化が起こっていることを見出し、研究を進めています。

そしてがん細胞は、遺伝子の突然変異や細胞転換などにより新たな耐性形質を獲得します。私たちは、がん細胞に上皮間葉転換を誘導することによりがん幹細胞様の形質と薬剤耐性が獲得されることを見出しました。現在は、こうした細胞転換やがん幹細胞の形質の解析および制御法の開発についての研究を進めています。

また私たちは、がん研究会がん化学療法センターと共同で、進行乳がんに対する耐性遺伝子治療の臨床研究のフォローアップを行っています。MDR1遺伝子（P-糖タンパク質の遺伝子）導入造血幹細胞を移植した患者の末梢血では、15年以上にわたって遺伝子導入細胞が検出されています。

Recent advance in molecular biology of cancer has provided the rationale for the control of cancer. Our research is focused on molecular target therapy of cancer, anticancer drug resistance, gene therapy and regenerative medicine. Particularly, we have been studying functional interactions between ABC transporters and their substrates including molecular target drugs to provide valuable information for optimizing the effectiveness of novel cancer therapeutics. We are also investigating molecular basis of cancer malignancy, especially in relation to cell transition and cancer stemness to improve the efficacy of anticancer drugs and identify novel molecular targets. A collaborative study between our laboratory and Cancer Chemotherapy Center, JFCR, is ongoing to evaluate the efficacy and safety of the clinical study of *MDR1* gene therapy against metastatic breast cancer.

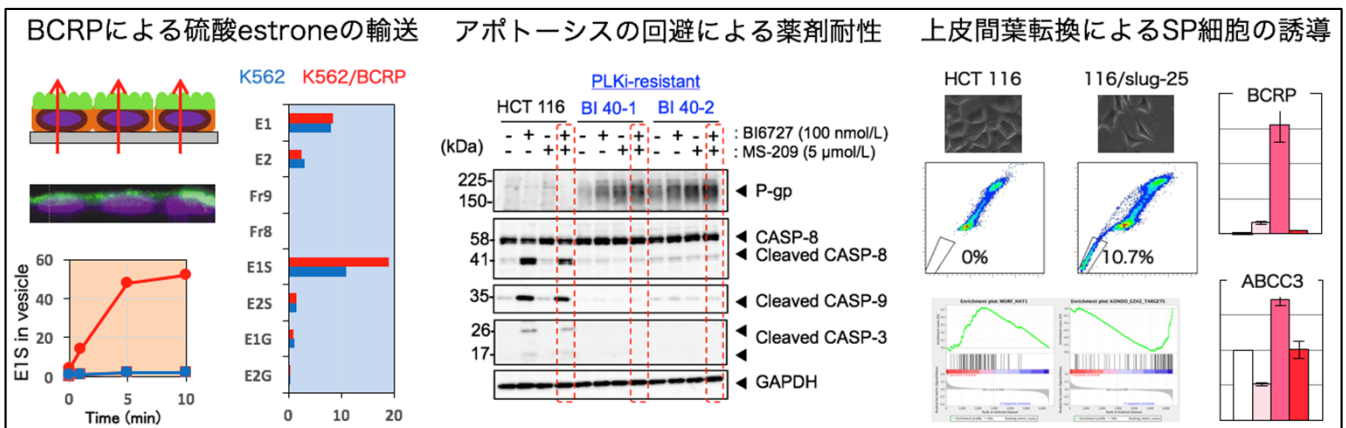
<主な論文>

• Takami M, Sugimoto Y, *et al*, Protein kinase C alpha-mediated phosphorylation of PIM-1L promotes the survival and proliferation of acute myeloid leukemia cells. *BBRC*, 503: 1364-1371, 2018.

• Katayama K, Sugimoto Y, *et al*, RSK1 protects P-glycoprotein/ABCB1 against ubiquitin-proteasomal degradation by downregulating the ubiquitin-conjugating enzyme E2 R1. *Sci Rep*, 6: 36134, 2016.

<知的財産>

- 特許第5009151号 「BCRP/ABCG2阻害剤」
- 特許第4824223号 「抗癌剤耐性克服剤」
- 特許第4478755号 「細胞の薬剤感受性の判定法」
- 特許第4456887号 「細胞の薬剤感受性の判定法」
- 特許第3923366号 「細胞の抗癌剤感受性の判定法」
- 特許第3856632号 「変異型BCRPタンパク質」





生化学講座 専任講師

高橋 大輔

タカハシ ダイスケ

博士（理学）

Senior Assistant Professor

Division of Biochemistry

TAKAHASHI Daisuke

Ph.D. in Science

粘膜免疫／上皮細胞機能／
T細胞分化／自己免疫疾患

Mucosal immunity／Epithelial functions
／T cell differentiation／Autoimmune
diseases

研究概要

近年、我々の消化管内に棲息する腸内細菌が、様々な疾患と関連していることが明らかになってきています。こうした疾患には、炎症性腸疾患といった消化管の病気のみならず、自己免疫疾患、アレルギーなど様々な全身性の疾患が含まれます。

腸内細菌は、腸内で多様な代謝産物を産生し、ホストである我々の体の機能に広範な影響を及ぼしています。中でも、免疫システムに与える影響について基礎研究を行い、そこで得られる知見を基に、腸内細菌が関連する疾患の治療の可能性を検証しています。

1. 腸内細菌が産生する代謝物による、T細胞分化誘導機構の解明

腸内細菌が産生する代謝物の中でも短鎖脂肪酸には、自己免疫疾患の原因となる細胞の機能を制御することができるヘルパーT細胞集団の分化を誘導する生理機能があることがわかってきました。そこで、その分化誘導のメカニズムの解明に取り組んでいます。さらに、そのようなヘルパーT細胞集団が、免疫システムに与える影響について検証しています。

2. 腸内細菌とその代謝物による、自己免疫疾患の治療の可能性の検証

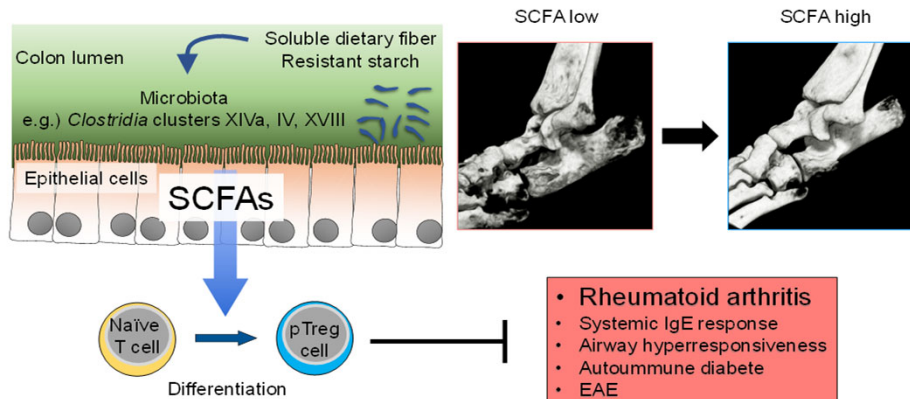
腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸には、自己免疫疾患の発症を抑制できることがわかってきました。一方で、腸内細菌自体の構成要素が腸免疫組織において、炎症を引き起こすようなT細胞集団を維持することで、自己免疫疾患の発症を誘発することも知られています。腸内細菌による代謝物の産生や腸内細菌自体に介入することで、自己免疫疾患の治療の可能性を検証しています。

The human gastrointestinal tract harbors a complex and dynamic population of microorganisms (commensal microbiota). The gut commensal microbiota and their metabolites are implicated in the local diseases such as inflammatory bowel disease (IBD), and systemic autoimmune and allergic diseases as well.

Commensal bacteria-derived short chain fatty acids (SCFAs) induces the differentiation of regulatory T cell subsets, which is essential to prevent the autoimmune responses including the differentiation of the autoreactive lymphocytes and productions of autoantibodies. My research objective is to investigate 1) the molecular mechanisms by which commensal bacteria-derived SCFAs induces the differentiation of regulatory T cell subsets; 2) how SCFAs-induced regulator T cells suppress the development of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.

主な論文

1. Obata, *et al.* Nat. Immunol. 15: 571, 2014.
2. Furusawa Y *et al.* Nature 504: 446, 2013.
3. Mandai *et al.* Plos One 8: e65488, 2013.
4. Hase *et al.* Gastroenterology. 145: 625, 2013.
5. Kanaya *et al.* Nat. Immunol. 13: 729, 2012.
6. Takahashi *et al.* Gastroenterology. 141: 625, 2011.





衛生化学講座 教授

多胡 めぐみ

タゴ メグミ

博士 (薬学)

Professor

Division of Hygienic Chemistry

TAGO Megumi

Ph.D. in Pharmacy

サイトカイン/JAK2/STAT5/
慢性骨髄増殖性腫瘍

Cytokine/JAK2/STAT5/
myeloproliferative neoplasm (MPN)

研究概要

サイトカインは、細胞の分化、増殖、細胞死を制御することで、生体の恒常性を維持する重要な情報伝達物質です。私達は、サイトカインが誘導するシグナル伝達系における中核的な機能を有する分子の一つであるJanus kinase 2 (JAK2) に注目して研究を行っています。JAK2は、サイトカイン受容体と結合し、シグナル伝達経路を担う非受容体型チロシンキナーゼです。

慢性骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasm; MPN) は、赤血球、白血球、血小板などの血球細胞の異常な増加が認められ、稀に骨髄性白血病へと病型が移行することが知られている疾患です。現在までに、MPN患者の大多数において、JAK2のJH2ドメインに点変異 (V617F) が認められることが報告されています (Fig.1)。

これまでに私達は、JAK2変異体が、がん遺伝子として機能することを見出し、その分子機構の解明を試みています。興味深いことに、JAK2変異体は、赤血球の分化・増殖を誘導するエリスロポエチン受容体 (EpoR) と協調的に作用し、発がんシグナルを誘導することが明らかになりました。さらに、JAK2変異体による発がんシグナルには、EpoRのチロシン残基 (Y343, Y460, Y464) のリン酸化を介した転写因子STAT5の活性化が重要であることを明らかにしてきました。また、JAK2変異体発現細胞は、転写因子c-Mycの発現を介して、細胞周期を制御するセリン・スレオニンキナーゼAurora kinase A (Aurka) の発現を誘導することにより、抗がん剤耐性を示すことを見出しています (Fig.2)。

しかしながら、JAK2の点変異が血球細胞の増殖制御機構の破綻を引き起こすメカニズムには未だ多くの不明な点が残されています。私達は、これからも、JAK2変異体のシグナル伝達経路の解析を通して、MPNの発症メカニズムの全貌を解明し、MPNの発症に関わる重要なシグナル分子を標的とした新たなMPN治療法の開発に貢献したいと考えています。

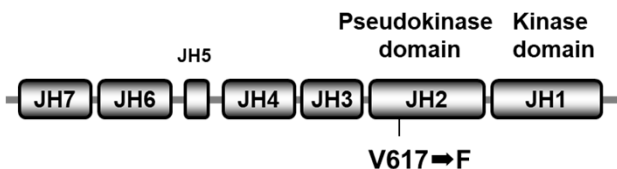


Fig.1 JAK2 V617F mutant

Janus kinase 2 (JAK2) is an essential non-receptor type tyrosine kinase for various cytokine signals. A somatic mutation (V617F) in JAK2 was identified in the majority of patients with myeloproliferative neoplasm (MPN). We clarified that the V617F mutation caused the constitutive activation of JAK2, exhibiting the cytokine-independent survival and proliferation of hematopoietic cells. In addition, we demonstrated that JAK2 mutant behaves as a potent oncogene product.

However, the mechanisms how JAK2 mutant provoked cellular transformation have not yet been elucidated. We aim at understanding onset mechanism of MPN by analyzing JAK2 mutant-induced signaling pathway.

Previously, we found that phosphorylation of EpoR at Y343, Y460, and Y464 is required for the JAK2 V617F mutant to exhibit its oncogenic activity through STAT5 activation. We also showed that the expression of Aurora kinase A (Aurka) through c-Myc expression exhibited resistance to anti-cancer drugs.

Our goal is to identify the critical signaling molecules in the JAK2 mutant-provoked tumorigenesis and found attractive targets for MPN therapy.

主な論文

- 1) Kawashima A *et al. J Immunol.* 2017 199(10):3614-3622
- 2) Uchihara Y *et al. PLoS One.* 2017 12(8):e0183003.
- 3) Funakoshi-Tago M *et al. Cell Signal.* 2017 Feb;31:41-57.
- 4) Ueda F *et al. J Biol Chem.* 2017 292(5):1826-1846.
- 5) Tago K *et al. Oncogene.* 2015 15;34(3):314-322.

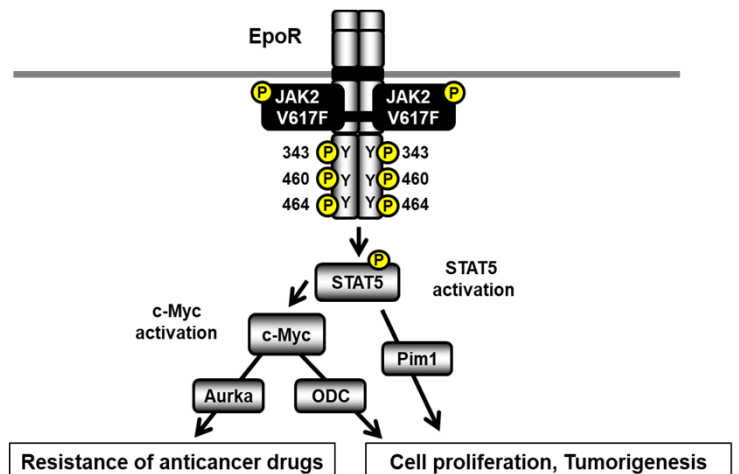


Fig.2 JAK2 V617F mutant-induced oncogenic signaling pathway



薬剤学講座 教授

登美 斉俊

トミ マサトシ

博士（薬学）

Professor

Division of Pharmaceutics

TOMI Masatoshi

Ph.D. in Pharmacy

薬物動態／組織関門／
胎盤／輸送体

Pharmacokinetics／Tissue barriers／
Placenta／Transporter

研究概要

薬物は体内に吸収されても、必ずしも全身に分布するわけではありません。特に、血液脳関門など組織関門が機能する脳や網膜、胎児への薬物分布は、物質の細胞膜透過を制御する輸送体タンパクによる厳密な制御を受けます。中枢・網膜疾患や妊娠中疾患は、組織到達性や安全性の問題から、薬物治療の貢献が不十分な領域とされ、関門研究の薬学的意義は大きいといえます。

私たちは、特に胎盤関門に着目した研究を展開しています。今後、出産の高齢化に伴って合併症は増加し、さらに、胎児評価技術の向上に伴って胎児疾患の検出頻度も上昇していきます。そのため、妊婦・胎児への薬物治療ニーズは今後、さらに高まります。しかし、薬物の発生毒性の評価は第一に動物を用いて行わざるを得ず、ヒトでの安全性評価には大きな困難を伴います。胎盤関門輸送体の中にはヒトだけにある、ラットにはないものや、ヒトとラットの間で発現量が異なるものがあります。私たちは、胎盤関門の機能を明らかにするために必要な動物、細胞、分子レベルでの解析技術の開発や、技術の導入を行い、胎盤関門の研究拠点として独自の地位を確立してきました。そして、特に胎児毒性や安全性の種差につながる胎盤関門輸送体機能の種差を明らかにすることなどを通じて、薬物の胎児中濃度がヒト・ラット間でどの程度違うのか、予測する精度を高め、それら情報を基に妊婦で使用可能な薬物の選択肢をふやすことを目指しています。

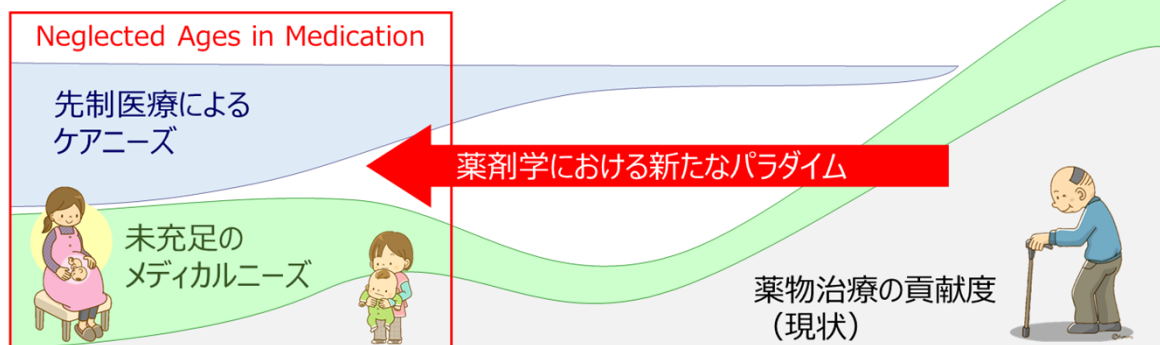
今後の医療は疾患の素因をあらかじめ摘み取る先制医療へとシフトしていきます。生活習慣病や精神・神経疾患の素因が形成される胎児期において、胎児内環境を直接的に制御するのは胎盤関門です。長期的には、胎盤関門機能の理解から、将来の疾患発症リスクを軽減する先制医療を実現させることを大きな目標としています。

I am working on research focusing on the “placental barrier,” which determines drug concentrations in the fetus by modulating the absorption, metabolism, and excretion of drugs. The placental barrier is thus responsible for the toxicity and safety of drugs in the fetus. The incidence of pregnancy complications will increase as the maternal age increases, and the detection of fetal diseases will become easier in the near future. Therefore, the need for pharmacotherapy for pregnant women and fetuses must further increase. We hope to lead the movement towards the expansion of pharmacotherapy to pregnant women through our research on the placental barrier. I have established a base for placental barrier research by developing analytical techniques necessary for elucidation of its function. I have identified placental barrier transporters affecting species differences in fetal drug transfer. This research will enhance the accuracy of the prediction of fetal safety and efficacy profiles of drugs in humans, and thus will expand options of drugs that can be used in pregnant women. In addition, a baby who received poor prenatal nutrition would be more vulnerable to some lifestyle, psychiatric and neurological diseases in later life. The fetal environment is directly controlled by the placenta. Our long-term goal is to realize preemptive care during pregnancy, which can reduce the future risk of disease in the fetus, through the elucidation of the placental barrier function.

主な論文

Tomi M *et al.*, Role of OAT4 in uptake of estradiol precursor 16 α -hydroxy dehydroepiandrosterone sulfate into human placental syncytiotrophoblasts from fetus, *Endocrinology*, 156, 2704-2712 (2015).

Tomi *et al.*, Role of protein kinase A in regulating steroid sulfate uptake for estrogen production in human placental choriocarcinoma cells, *Placenta* 35, 658-660 (2014).





衛生化学講座 専任講師

中澤 洋介

ナカザワ ヨウスケ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor

Division of Hygienic Chemistry

NAKAZAWA Yosuke

Ph.D. in Pharmacy

水晶体／白内障／
加齢

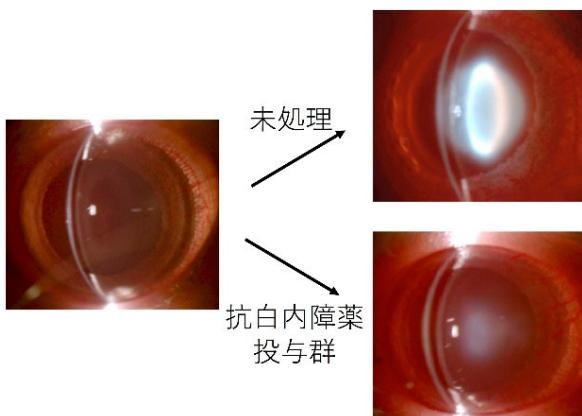
Lens／Cataract／
Aging

研究概要

私たちが日常生活で得る情報のうち、80%以上は視覚からだと言われていています。その視覚を失った状態を失明と呼び、白内障は世界的にみて、失明原因の1位です。白内障は、水晶体が白く濁って光透過を妨げる疾患であり、そのほとんどが加齢に伴い発症する”加齢性白内障”です。日本人口の高齢化により患者数は年々増加の一途をたどっております。白内障発症を5年遅らせることができれば、患者数を激減させることが出来ることは明らかであり、私は、「白内障発症を5年遅らせる」ことを目的に、いくつかのモデル動物を用いて白内障予防薬・白内障発症遅延薬の探索を行っております⁽¹⁻³⁾。

また一方で、水晶体が透明であるのはなぜか、なぜ何十年の間透明でい続けることができるのか、不明な点が多いです。私は、透明性維持機構の解明も目指しております。水晶体は特に水晶体に特異的に発現している水チャネルでありますアクアポリン0(Aquaporin 0: AQP0)に着目し、水晶体での役割と透明性維持への寄与を検討しております。その中で私は、水チャネルであるアクアポリン0が、水透過機能だけではなく、アスコルビン酸透過機能を持つこと⁽⁴⁾、また水晶体細胞膜の接着にも関与すること⁽⁵⁾など、他のアクアポリンにはない独自の機能があることを明らかにしてきました。

今後も抗白内障薬の探索と、アクアポリン0研究を進め、近い将来のアクアポリン0を標的とした新規作用機序の抗白内障点眼薬の開発を目指したいと思っております。



The quality of our vision is critically dependent on the ability of the transparent tissues (Lens) in the front of the eye to correctly focus light onto the retina at the back of the eye. This is illustrated by the fact that loss of transparency in the lens, known as a cataract, is the most common cause of blindness in the world today. It is well known that oxidative stress plays an important role in the initiation and progression of a cataract, and active type of oxygen and nitrogen species in the eye are implicated in the onset of cataract.

My 1st project is to explore the anti-cataract compound(s) to prevent or delay the onset of cataract. We found that some anti-compounds could prevent the cataract formation (1, 2). Interestingly, coffee brew could also ameliorate cataract onset using selenite-induced cataract model (3)

My 2nd project is to elucidate the function of Aquaporin 0 (AQP0) in the lens. AQP0 is the most abundant membrane protein in lens fiber cells, where it makes up more than 60% of the total membrane protein. This protein has minimal water permeability. Although aquaporin 0 (AQP0) is a member of the AQP family, it has limited water permeability compared with other members. We have first reported that AsA could permeate AQP0 pore in vivo, and contribute the anti-oxidant circulation in the lens (4). And also we found that AQP0 have cell adhesion-related functions, and we identified of the AQP0 binding domain (5).

References

- (1). Nakazawa Y et al., Administration of antioxidant compounds affects the lens chaperone activity and prevents the onset of cataracts. *Biomedicine and pharmacotherapy* (2017).
- (2). Nakazawa Y et al., Effect of hesperetin on chaperone activity in selenite-induced cataract. *Molecular Vision*. (2015).
- (3). Ishimori N et al., Roasting Enhances the Anti-Cataract Effect of Coffee Beans: Ameliorating Selenite-Induced Cataracts in Rats. *Current Eye Research*. (2017).
- (4). Nakazawa Y et al., Quantitative analysis of ascorbic acid permeability of aquaporin 0 in the lens. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. (2011).
- (5). Nakazawa Y et al., The Extracellular C-loop Domain Plays an Important Role in the Cell Adhesion Function of Aquaporin 0. *Current Eye Research*. (2017).



生化学講座 教授

長谷 耕二

ハセ コウジ

博士（薬学）

Professor

Division of Biochemistry

HASE Koji

Ph.D. in Pharmaceutical Science

粘膜免疫／腸内細菌／アレルギー
エピジェネティクス／自己免疫疾患

Mucosal Immunology／Allergy／
Intestinal microbiota／Epigenetics／
Autoimmune disease

研究概要

近年、我が国で増加している花粉症、食物アレルギー、炎症性腸疾患などの免疫アレルギー疾患は、消化管などの粘膜組織における免疫系や腸内細菌の異常が深く関わっています。そこで、2014年度に本研究室に着任して以来、粘膜免疫や腸内細菌に関する基礎研究から得られた成果をもとに、新たな免疫制御法に基づく創薬基盤の確立を目指しています。

1. 腸内細菌による免疫制御機構の解明

腸内細菌は多様な代謝産物を産生します。その中には、短鎖脂肪酸に代表される生理活性代謝物が多数存在すると予想されるものの、その全体像は不明です。そこで現在、腸内細菌が作り出す多様な代謝物の生理活性を明らかにすることで、腸管における宿主-微生物間相互作用の分子メカニズムの解明にアプローチします。

2. 免疫系を標的としたエピゲノム創薬

腸内細菌由来の酪酸は宿主のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害活性により、ヘルパーT細胞の分化を制御しています。この知見をもとに、HDACアイソザイム選択的阻害剤を用いて、慢性炎症疾患に対する治療の可能性を検証します。

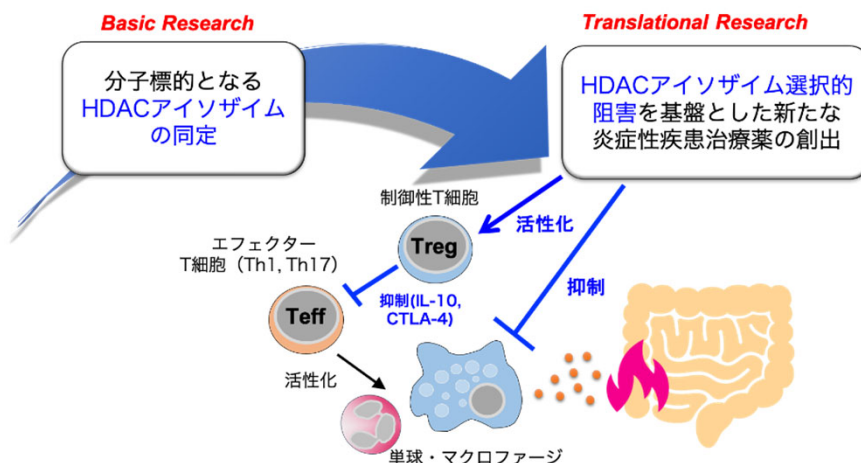
3. 次世代抗体医薬プロジェクトPrimabの推進

創薬研究センター・先進免疫抗体（Primab）プロジェクトではアンメットメディカルニーズの高いアレルギー・免疫関連疾患や感染症の治療を目指した次世代抗体医薬の開発研究を遂行します。具体的には、アカデミア発の疾患分子標的に対するモノクローナル抗体の作出や、効率的な抗体作製技術の創出に産学連携で取り組んでいます。

The incidence of Immune disorders such as allergic diseases and inflammatory bowel diseases (IBD) in Japan has increased remarkably for the past several decades. Abnormalities of mucosal immune response as well as intestinal microbiota closely correlate with the development of the immune disorders. The host-microbe interactions establish immunological homeostasis in the gut, which further raises the important question: how do intestinal microbiota affect the host immune system? To address this question, we have focused on intestinal microbiota-derived metabolites, and found that certain metabolites augment Treg cells and IgA response through epigenetic regulation, eventually preventing IBD and autoimmune rheumatoid arthritis. These findings open up new research directions to develop new therapies for immune disorders by targeting intestinal microbiota and epigenetic machinery.

主な論文 (*corresponding author)

1. *Kimura I, *Hase K et al., Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype. *Science*, 367: eaaw8429, 2020.
2. *Kimura S, *Hase K et al., Osteoprotegerin-dependent M-cell self-regulation balances gut infection and immunity. *Nat. Commun.* 11: 234, 2020.
3. Nagai M, *Hase K et al., Fasting-refeeding impacts immune cell dynamics and mucosal immune responses. *Cell* 178: 1072-1087, 2019
4. Obata Y, *Hase K et al. Epigenetic regulator Uhrfl is critical for functional expansion of colonic regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 15: 571, 2014.
5. Furusawa Y, *Hase K, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces colonic regulatory T cells. *Nature* 504: 446, 2013.





病態生理学講座 教授

服部 豊

ハットリ ユタカ

博士 (医学)

Professor
Division of Clinical Physiology and
Therapeutics

HATTORI Yutaka

M.D., Ph.D.

血液腫瘍学／分子・細胞生物学／分子標的療法／多発性骨髄腫

Hematologic oncology /Molecular & cellular biology /Molecular targeting therapy /Multiple myeloma

研究概要

造血器腫瘍（血液がん）は、薬物治療によって治癒が期待できる数少ない悪性腫瘍です。実際、白血病や悪性リンパ腫の約半数が化学療法により治癒可能になっています。その一方で、多発性骨髄腫は未だに治癒があり得ない絶対予後不良の造血器腫瘍です。近年、サリドマイドやその誘導体、抗体医薬などの開発により予後は改善しつつあるものの、多くの症例は早晚再発を来し死に至ります。その理由は、固形癌の転移の如く骨髄外に病巣（髄外病変）を作ったり、治療抵抗性を獲得するためと考えられます。私も今から20年前に、日本で最初のサリドマイド療法を行い、良好な治療効果を経験しました。残念ながらその時のほぼ全ての患者さんは再発を来されました。

我々の研究室では、このような造血器腫瘍の悪性化の分子機構を探り、さらにそれを克服する治療薬の開発にも挑んでゆきます。例えば、我々は骨髄腫細胞に固形癌に発現する上皮間葉系遺伝子群や細胞分化のリプログラミングに関わるいわゆる山中遺伝子の異所性発現を見出しています。すなわち、骨髄腫細胞は血液細胞から上皮間葉系細胞に脱分化し、悪性形質を獲得するのではないという作業仮説を提唱しています。

さらに、我々の研究室では、学内外の研究者とコラボレーションを行い、特に予後不良なハイリスク骨髄腫細胞のアポトーシス誘導を指標に種々の化合物ライブラリーのスクリーニングを行ってきました。例えば、前述のサリドマイドには常に催奇形性というリスクがついて参ります。しかし、スクリーニングを繰り返し催奇形性の責任分子 cereblonには結合しない新規化合物にたどり着くことができました。今後は、固形癌にも効果が期待できるかを検証を進めて行きます。いつの日にか、造血器腫瘍の患者全員が、薬物治療により天寿を全うできるようになることを夢見ています。

Hematological malignancy has come to be curable by pharmacotherapy. Actually, many patients with leukemia and malignant lymphoma appreciate long term survival. Despite of recent development of novel drugs, however, multiple myeloma is still incurable because the patients occasionally develop extramedullary diseases and become refractory to any therapeutic regimens. Two decades ago, I started thalidomide therapy for myeloma patients. After transient response, most patients relapsed sooner or later.

We have challenged to clarify the molecular mechanisms of malignant characteristics of myeloma such as extramedullary lesion and chemo-resistance. For example, we found ectopic expression of epithelial mesenchymal transition (EMT) genes or reprogramming genes (so called Yamanaka genes) in myeloma cells. These results suggested that myeloma cells trans-differentiated into cells having solid tumor phenotypes. This may relate to the malignant characteristics of myeloma.

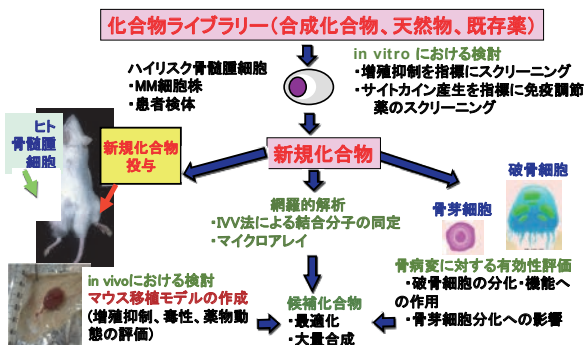
In collaboration with outside laboratories, we have also screened various chemical libraries to discover novel myeloma drugs. For example, teratogenicity is always problematical in thalidomide therapy. After extensive screening, we have isolated a novel phthalimide-derivative, TC11, which exerts potent anti-myeloma effects without binding to a thalidomide-induced teratogenic molecule, cereblon. Our findings will be extended not only to myeloma but to solid tumors. We are dreaming cure of all malignant diseases by pharmacotherapy.

主な論文

- 1) Aida S, et al. Biochem Biophys Res Commun 493: 514-520, 2017. (新規フタルイミド体PEG-TC11の開発)
- 2) Suto Y, et al. Bioorg Med Chem Lett 27: 4558-4563, 2017. (天然物由来新規骨髄腫治療薬の開発)
- 3) Hattori Y, et al. Cancer Science;99:1243-1250, 2008. (日本で最初のサリドマイドの臨床研究)
- 4) Du W, Hattori Y, et al., Blood;109: 3042-3049,2007. (骨髄腫に対する肝細胞増殖因子の分子標的療法)

特許申請

- 1)特開2017-149658化合物もしくはその薬理的に許容される塩、抗腫瘍剤、又は活性酸素産生剤 H29.8.31公開
- 2)特願2016-207402フェニルフタルイミド修飾体及びそれを有効成分とする医薬組成物 H28.10.21出願
- 3)2012-159297多発性骨髄腫に伴う骨融解症状を診断するための診断剤及びその使用方法 H24.8.23公開





代謝生理化学講座 専任講師

前川 大志

マエカワ マサシ

博士 (薬学)

Senior Assistant Professor
Division of Physiological Chemistry and
Metabolism

MAEKAWA Masashi

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

脂質細胞生物学／膜輸送／
タンパク質科学／アプタマー

Lipid Cell Biology／
Membrane Trafficking／
Protein Science／Aptamer

研究概要

私たちの体を構成する細胞は、リン脂質という脂質分子種の二重層から成る「生体膜」により、形成されています。また、生体膜は細胞内部と外界を隔てる細胞膜だけでなく、細胞内の多種多様な細胞内小器官（オルガネラ）も構成しています。生体膜はコレステロールや膜タンパク質も含んでおり、リン脂質を含めたこれら生体膜の構成成分の性状を理解する事は、生体膜が織りなす多様な細胞機能の解明と、その破綻が引き起こす疾患の治療法開発に貢献する事ができます。

「膜輸送」は、生体膜の重要な細胞機能の一つです。細胞は生体膜を介した膜輸送により、細胞外から栄養素などを取り込み、細胞内からホルモンや成長因子などを放出し、細胞内の機能性分子を適材適所に配置させます。近年、膜輸送の破綻が免疫異常、がん、神経変性疾患などの多様な疾患の原因になっている事が分かってきました。私は今までに、特定のリン脂質（ホスホイノシチド）の代謝や、タンパク質翻訳後修飾の一つであるユビキチン化を担う特定のユビキチンリガーゼが、膜輸送の重要な制御因子である事を見出しており、その分子機構の解明を進めています。解析の基盤技術として、古典的な生化学、遺伝学、細胞生物学的な手法に加え、脂質イメージング、コムギ無細胞タンパク質合成系、アルファスクリーン、核酸アプタマー開発、質量分析などの手法を取り入れています。

これらの研究を通して、より特異的な膜輸送の分子基盤を導出し、当該分子基盤に介入できる人為的制御剤の開発を目指します。将来的には、膜輸送だけでなく、生体膜形態変化、オルガネラ恒常性維持も含めた、生体膜の新しいバイオロジーを創出したいと考えています。

The cell membrane consist of a phospholipid bilayer including cholesterol and membrane proteins. The membranes are essential for the formation of the plasma membrane as well as intracellular organelles. One of the important roles of the biological membranes in cells is “membrane trafficking”, by which cells endocytose nutrients, secret hormones and growth factors, distributes functional molecules to proper organelles and the plasma membrane. The dysregulation of the process causes a variety of diseases such as autoinflammatory diseases, cancers, neurodegenerative diseases.

We aim to elucidate novel molecular mechanisms of membrane trafficking by focusing on the phospholipid metabolism and a ubiquitin ligase complex. We will also develop agents to manipulate membrane trafficking as therapeutics in future.

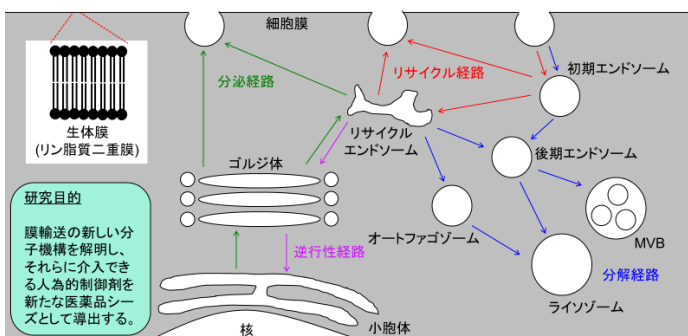
主な論文 (*: co-first and corresponding author)

1. Nishiyama, Maekawa* et al. *Life Sci. Alliance*. 4 (9): e202101095. 2021.
2. Tezuka-Kagajo, Maekawa* et al. *Nucleic Acid Ther.* 30 (6): 365-378. 2020.
3. Watanabe, Maekawa* et al. *Mol. Biol. Cell*. 31 (6): 478-490. 2020.
4. Tanigawa K*, Maekawa* et al. *J. Cell. Physiol.* 234: 17280-17294. 2019.
5. Murakami, Maekawa* et al. *Cancer Sci.* 110 (2): 650-661. 2019.
6. Maekawa et al. *Biol. Open*. 6 (11): 1707-1719. 2017.
7. Maekawa and Fairn. *J. Cell Sci.* 128 (7): 1422-1433. 2015.
8. Maekawa et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 111; E978-E987, 2014.

知的財産

1. 特願 2020-059546 「CBF1結合核酸分子及びその用途」
2. 特開 2019-112320 「細胞内輸送を介した膜蛋白質の分解又はリサイクリングの制御剤」
3. 特願 2017-193118 「血管新生制御剤及びその利用法」
4. 特願 2017-110363 「新規ユビキチンリガーゼ及びその利用法」

膜輸送: 生体膜を介した物質輸送





病態生理学講座 准教授

松下 麻衣子

マツシタ マイコ

博士 (医学)

Associate Professor
Division of Clinical Physiology and
Therapeutics

MATSUSHITA Maiko

M.D., Ph.D.

がん免疫療法／免疫調整薬／
白血病／多発性骨髄腫／前立腺がん

tumor immunotherapy／
immunomodulatory drugs／leukemia／
multiple myeloma／prostate cancer

研究概要

従来、がんの治療は主に手術、化学療法、放射線療法により行われてきました。しかし、近年、がん細胞に対する免疫反応を利用したがん免疫療法が効果的であることがわかり、一部のがんでは標準治療に組み込まれつつあります。

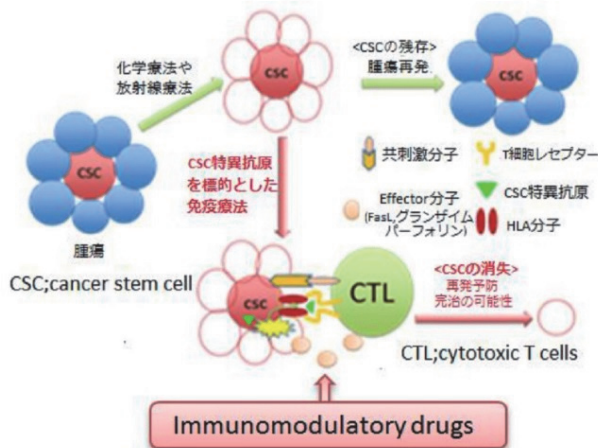
例えば、がんを攻撃するT細胞の抑制シグナルを解除する免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体は、悪性黒色腫、肺がん、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、胃がんなど種々のがんにおいて薬事承認され、治療に用いられています。

しかし、がんの中でも白血病、多発性骨髄腫、膵臓がん、前立腺がんなどは、がんのパスセンジャー遺伝子変異の数が少ないなどの理由で、抗PD-1抗体単独による治療が効き難いと考えられています。

我々は、免疫チェックポイント阻害薬が効き難いがんに対する新しい免疫治療法の開発を目指しています。これまでに、がんの再発に関与するがん幹細胞 (CSC; cancer stem cell) に発現する新規がん特異抗原を複数見出しており、これらを治療標的とした免疫細胞療法の研究を行っています。

また、別のアプローチとして、がん細胞に作用して、がん細胞の免疫原性を高める薬剤の検討を行っています。特に、免疫学的細胞死 (ICD; Immunogenic cell death) という現象に着目し、既存の薬剤や当講座で開発した抗がん剤がICDを強力に誘導し得るかどうかについて、ハイリスク多発性骨髄腫細胞株を用いたスクリーニングを進行中です。

以上の研究により、難治がんに対する抗原特異的T細胞と免疫増強薬を用いた新規複合免疫療法の開発を目指しています。



Cancer immunotherapy is now an attractive treatment option for various cancers. Especially, immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD1 antibody, are effective in patients with several cancers, including melanoma, lung cancer, renal cancer, gastric cancer, and lymphoma. However, leukemia, multiple myeloma, prostate cancer, and pancreatic cancer are known to be resistant to these checkpoint inhibitors. We have identified novel cancer antigens which are highly expressed in cancer stem cells of leukemia, prostate cancer, and pancreatic cancer. We are also investigating immunomodulatory effects of drugs to enhance anti-tumor effect, which is called immunogenic cell death.

Our goal is to develop novel combined immunotherapies using tumor-specific T cells and immunomodulatory drugs for cure of cancer.

主な論文

1. Matsushita M. Novel treatment strategies utilizing immune reactions against chronic myelogenous leukemia stem cells. *Cancers* 13 (21): 5435, 2021
2. Matsushita M., Saito S, Yokoe S, Ichikawa D, Hattori Y. Characteristics of a novel target antigen against myeloma cells for Immunotherapy. *Vaccines*. 8(4):579, 2020
3. Ichikawa D, Nakamura M, Matsushita M., et al. A phenylphthalimide derivative, TC11, induces apoptosis by degrading MCL1 in multiple myeloma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 521: 252, 2020
4. Matsushita M., Kawaguchi M. Immunomodulatory effects of drugs for effective cancer immunotherapy. *J.Oncol*. ID 8653489, 2018
5. Matsushita M., Ozawa K, et al. CXorf48 is a potential therapeutic target for achieving treatment-free remission in CML patients. *Blood Cancer J*. 7(9): e6012, 2017

知的財産

1. 特許出願085406 [抗腫瘍剤 (T細胞受容体遺伝子導入T細胞)] 2021年5月
2. 特許第6204130号「ペプチド、樹状細胞、細胞傷害性T細胞、白血病ワクチン、及び白血病受動免疫療法剤」 2017年
3. 特許公開 第2017149658号「化合物もしくははその薬理的に許容される塩、抗腫瘍剤、又は活性酸素産生剤」 2017年
4. 特許第5984113号「がん免疫療法」 2016年
5. 特許公開 第2016207402号「フェニルフルタリミド修飾体およびそれを有効成分とする抗がん剤」 2016年



薬理学講座 教授

三澤 日出巳

ミサワ ヒデミ

博士（薬学）

Professor

Division of Pharmacology

MISAWA Hidemi

Ph.D. in Pharmacy

筋萎縮性側索硬化症／運動神経／
振戦／迷走神経／アセチルコリン

ALS／motor neurons／tremor／
vagus nerve／acetylcholine

研究概要

1. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病因解明と創薬

ALSでの運動神経の変性（脆弱性）には細胞ごとの違いがあり、速筋（白筋）を動かす運動神経の方が、遅筋（赤筋）を動かす運動神経よりも早く障害されます。この選択的脆弱性を規定するメカニズムの解明は、ALSの原因究明や治療法開発の突破口となると考えられます。本研究では、遅筋型（スロー）運動神経に特異的遺伝子改変を誘導する独自開発システム（下図）を用い、選択的脆弱性のメカニズムを解明し、創薬ターゲットの発見とそこに作用する新薬の開発を目指しています。

2. 本態性振戦のメカニズム解明とモデル動物作製

病的な不随意運動のうち最も頻度が高い疾患が本態性振戦（essential tremor）です。本態性振戦の病態は十分に解明されておらず、有効とされる薬剤の効果も限定的です。振戦は上肢と頭頸部に強く、書字や食事、着衣などの巧緻運動が困難となりQOLは大きく損なわれます。興味深いことにアルコールは症状を軽減しますが、飲酒は治療法として適切でないため、新薬の開発が求められています。本研究では、本態性振戦のメカニズムを解明してヒト病態を反映したモデル動物を作製することで、創薬基盤の確立を目指しています。

3. 迷走神経による脳-全身連関の調節メカニズム

迷走神経は全身の多くの臓器・器官に投射して、その活動を調節するとともに、知覚神経として意識に上らない感覚情報を絶えず脳に送っています。この双方向の情報ルートは、生命維持に重要であるとともに、様々な疾患にも関与するとして注目されています。この意識に上らない体内感覚については、いまだに多くが謎に包まれています。本研究では、内臓・器官からの内部感覚情報がどのように脳に伝わり、脳内で統合されて各種臓器に指令を出すのかを理解することで、新たな治療・予防パラダイムを作ることを目指しています。

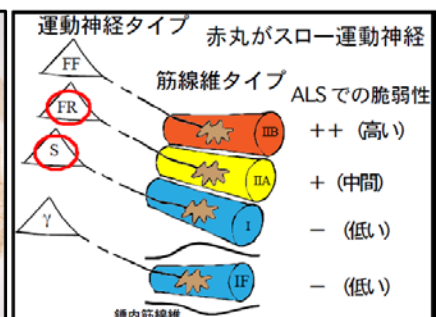
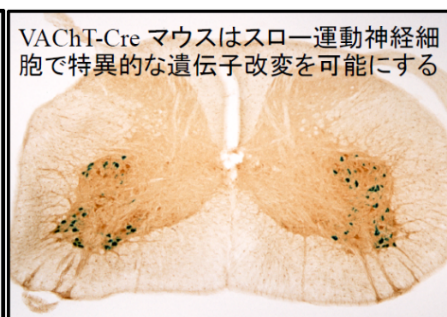
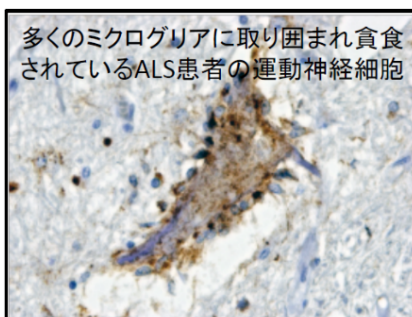
1. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an intractable motor neuron disease that rapidly deprives patients of their motor ability. Even in seriously ill patients with ALS, eye movements are relatively spared. Motor neurons controlling white muscles are more vulnerable compared with those serving red muscles. Focusing on the fact that disease progression varies depending on the types of motor neurons, we are conducting research to clarify its mechanisms, aiming to identify the causes of ALS and to develop treatments for ALS.

2. Essential tremor (ET) is the most frequent movement disorder which affects elderly people. ET patients have tremors in their upper limbs, head and neck, leading to the disability of dexterous movements, such as writing, eating and changing their clothes. Etiology of ET is not well understood and currently available ET therapies are not satisfactory. We are studying on pathophysiological mechanisms of ET, aiming at establishing animal models that recapitulate tremor symptoms found in ET patients.

3. The brain ceaselessly receives unconscious sensations from various body parts by way of the vagus nerve. The vagus nerve, in turn, controls various body functions as “the parasympathetic nervous system”. Accumulating evidence shows that the vagus inputs/outputs have profound impact on health and disease. We are working to unravel the mystery of the vagus nerve and to control their activity for future medical interventions.

主な論文

Matsuura et al., *Sci Rep*, 8, 14251 (2018)
 Moriwaki et al., *PLoS One*, 13, e0199829 (2018)
 Komine et al., *Cell Death Differ*, 25, 2130-2146 (2018)
 Ishii et al., *PLoS One*, 12, e0179375 (2017)
 Morisaki et al., *Sci. Rep.*, 6, 27354 (2016)





薬理学講座 助教

森崎 祐太

モリサキ ユウタ

Assistant Professor

Division of Pharmacology

MORISAKI Yuta

神経変性疾患／
筋萎縮性側索硬化症／
神経免疫Neurodegenerative Diseases／
ALS／Neuroimmunology

研究概要

【神経免疫学の観点から神経変性疾患の病態解析に取り組む】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）やアルツハイマー病といった神経変性疾患は、有効な治療法が確立されていないアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患であり、発症機構の理解と治療法の開発が急務となっております。神経変性のメカニズムとして異常タンパクの凝集沈着など様々な要因が考えられてきましたが、未だに根本的な発症・進行機構は明らかではありません。

近年、神経学と免疫学を融合させた神経免疫学の発展が著しく、神経変性疾患でも免疫系の関与が報告されています。神経変性疾患の病巣は中枢側ですが、末梢側での獲得免疫や自然免疫の破綻も変性の要因である可能性が考えられています。また、いわゆる自己免疫疾患のように「ブレーキの外れた」状態であるために、過剰な免疫反応により神経変性が生じている可能性も考えられています。

現在、私たちはALSモデルマウスの全身の免疫状態を解析し、各種免疫細胞・関連因子が病態形成に与える影響を検討しています。賦活化・抑制の両面から免疫が神経変性に与える影響を検討することで、新たな観点からの病態メカニズム発見や、創薬ターゲットとなりうる因子の同定を目指しています。

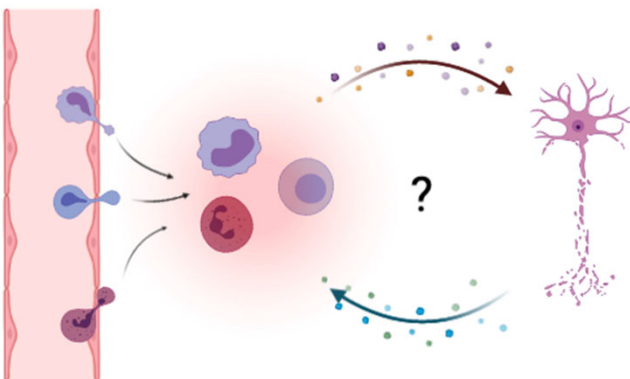
Neurodegenerative diseases, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Alzheimer's disease, are devastating diseases with high unmet medical needs for which no effective treatments have been established. Various factors have been proposed as the mechanism of neurodegeneration, but the underlying mechanism remains to be elucidated.

In recent years, the development of neuroimmunology, which combines neurology and immunology, has been remarkable, and the involvement of the immune system in neurodegenerative diseases has been reported. The disruption of peripheral immunity is considered to be a factor in neurodegeneration. It is also possible that neurodegeneration is caused by an excessive immune response with "no brakes" condition, as in autoimmune diseases.

We are currently analyzing the systemic immune status of ALS mouse model and investigating the effects of immune cells and related factors on the pathogenesis of ALS. By studying the effects of immunity on neurodegeneration from both the activation and suppression status, we aim to elucidate the pathological mechanisms from a new perspective and to identify new drug targets for ALS.

主な論文

- ・ [Morisaki Y., et al., Selective Expression of Osteopontin in ALS-resistant Motor Neurons is a Critical Determinant of Late Phase Neurodegeneration Mediated by Matrix Metalloproteinase-9. *Sci. Rep.*, 2016](#)
- ・ [Tokuda E., et al., Immunochemical characterization on pathological oligomers of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Neurodegener.*, 2017](#)
- ・ [Tokuda E., et al., A copper-deficient form of mutant Cu/Zn-superoxide dismutase as an early pathological species in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, 2018](#)





薬学教育研究センター 専任講師

森脇 康博

モリワキ ヤスヒロ

博士 (バイオサイエンス)

Senior Assistant Professor
Education Research Center for
Pharmaceutical Sciences

MORIWAKI Yasuhiro

Doctor of Biological Sciences

精神疾患／心的外傷後ストレス障害
ニコチン性アセチルコリン受容体／
内在性神経毒類似タンパク質群Psychiatric disorder／PTSD／nAChR／
Ly6SF

研究概要

アセチルコリン神経系が心的外傷後ストレス障害 (PTSD) やうつ病、統合失調症など多くの精神疾患に関与することが知られています。アセチルコリンに対する受容体にはGタンパク質共役型受容体であるムスカリン性アセチルコリン受容体とイオンチャネル型受容体であるニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) があり、nAChRは、その名前の通り、アセチルコリンだけでなくニコチンもリガンドとして認識します。最近、ニコチンがげっ歯類のPTSDモデルにおいて恐怖記憶消去に関与することが報告されました。PTSDでは、扁桃体の過剰興奮および過活動が原因であると考えられており、扁桃体におけるnAChRの活性化が、扁桃体の過剰興奮などを抑制していると考えられています。これらの知見より、nAChRが精神疾患の治療標的として関心が持たれています。

nAChRに対して拮抗作用を有するヘビ神経毒である α -ブングアロトキシンは、三指構造と呼ばれる特徴的な立体構造を有しています。また、最近の研究により、この立体構造がnAChRの機能を阻害する上で非常に重要であることが報告されました。興味深いことに、生体内には、三指構造を有する内在性神経毒類似タンパク質群 (Ly6SF) と呼ばれるタンパク質ファミリーが存在します。Lynx1など幾つかのLy6SF分子に関しては、nAChRに対する阻害作用が報告されていますが、多くは機能が未解明のままです。私共は、最近、Ly6SFの一つであるLy6HがnAChRの機能を抑制する分子であることを新たに発見しました。これまで、精神疾患を含む神経変性疾患の病態解析においては、nAChRの発現変化を捉えることに焦点が当てられてきましたが、Ly6SFの登場により、病態解明においてLy6SFの発現変化も捉える必要性が生じています。私共は正常時および病態時におけるLy6SFの発現変化ならびに、その作用を解析することで、精神疾患の発症機序の解明を目指しています。

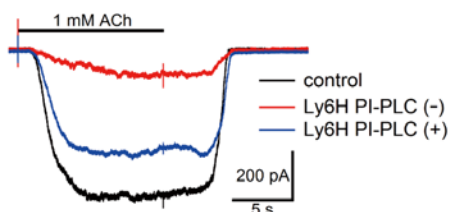


図1: Ly6HのAChに対する $\alpha 7$ -nAChRの応答電流抑制効果
 $\alpha 7$ -nAChRへのACh投与時に観察される応答電流 (—) とLy6Hの共発現時に観察される応答電流 (—)。Ly6HはGPIアンカー型の膜タンパクであるため、ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリラーゼC (PI-PLC) 処理により、Ly6HのAChに対する $\alpha 7$ -nAChRの応答電流抑制効果は解除される (—)。

Cholinergic system is well known to be involved in various psychiatric disorders such as post-traumatic stress disorder (PTSD), depression and schizophrenia. Acetylcholine receptors (AChRs) are classified into two large families; One is G-protein-coupled receptors, muscarinic AChRs and other is ligand-gated ion channels, nicotinic AChRs (nAChRs). nAChRs respond to not only acetylcholine but also nicotine. Recently, it has been reported cotinine, the main metabolite of nicotine, decreased anxiety and depressive-like behavior, and enhanced fear extinction in mouse models of PTSD. Amygdala dysfunction that involves hyper-excitability and hyperactivity is a key feature of anxiety disorders, including PTSD. Also, nAChRs in amygdala have been known to suppress amygdala hyperexcitability and hyperactivity. Based on these observations, nAChRs are regarded as therapeutic target for psychiatric disorders.

A snake venom neurotoxin, α -Bungarotoxin, an antagonist for nAChRs, has unique three-dimensional structure so called three-finger domain (TFD). Recent studies clarified this TFD of α -Bungarotoxin is required for binding with nAChRs. In mammals, interestingly, more than 30 proteins are known to contain one to three TFD and categorized as Ly6/neurotoxin superfamily (Ly6SF). Some Ly6SF proteins, such as Lynx1, Lynx2 and SLURP-I are reported to modulate nAChR function, either as allosteric and/or orthosteric modulators, or as antagonists. Recently, we have clarified Ly6H as a novel nAChRs antagonist. Because, to know the functional changes of nAChRs in pathological conditions, it need to investigate the role and expression changes of nAChR modulator, Ly6SF. On the basis of these findings, our main goal is to elucidate the role of Ly6SF proteins in pathological mechanisms of psychiatric disorders, especially PTSD.

主な論文

Tsuji S. *et al.*, *Sci. Rep.*, 7, 1085 (2017)Morisaki Y. *et al.*, *Sci. Rep.*, 6, 27354 (2016)Moriwaki Y. *et al.*, *PLoS One*, 10, e0140750 (2015)Moriwaki Y. *et al.*, *Int. Immunopharmacol.*, 29, 71-75 (2015)Inoue M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 111, 5295-5300 (2014)



生命機能物理学講座 特任准教授

池田 和由

イケダ カズヨシ

博士（生命科学）

Project Associate Professor
Division of Physics for Life Functions

IKEDA Kazuyoshi

Ph.D. in Life Science

創薬／インシリコ／インフォマティクス／
ライブラリーデザイン／化合物ライブラ
リーDrug discovery／In-silico/Informatics／
Library design／Compound library

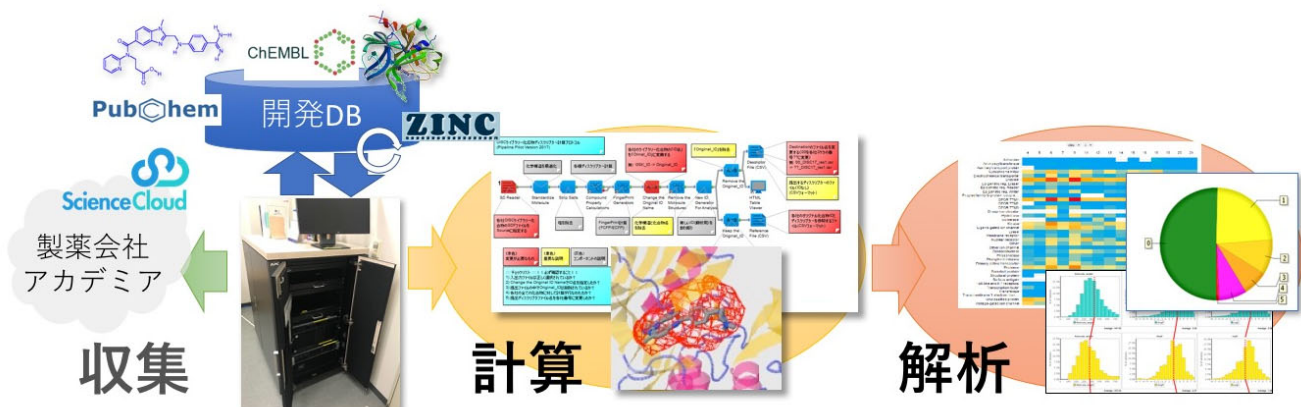
研究概要

薬の開発には、長い期間がかかり開発費用も年々増加傾向にあります。一方、今までにない薬効や新規構造を持つ薬（新薬）の承認数は増えていません。このような現状を変えるため、現代創薬の出発点であるハイスループットスクリーニング（HTS）を産官学協働で行う試みが日米欧を中心に進んでいます。最終的に効率良く画期的な医薬品の候補（リード化合物）を見つけ出すためには、HTSライブラリーのデザイン技術の向上が極めて重要です。「インシリコ（in-silico）」とよばれるコンピューターを使った創薬技術は、HTSから得られる大量データの解析や大規模な化合物ライブラリーの多様性評価に必須な技術として注目されています。

生命機能物理学講座では、産官学の創薬支援研究プロジェクトに参加しており、そこでは薬学だけでなく、物理学や数学や情報学（IT）など分野横断的な知識と、製薬をはじめ様々な研究所や企業との連携が求められています。我々は、特にバイオ・ケモインフォマティクスや人工知能（AI）に代表される機械学習法などのインシリコ技術を武器に、創薬分子の設計・予測方法の改良、次世代の創薬に求められる高品質な化合物ライブラリーを設計する新たな技術の開発を行っています。また、実験による検証も重要です。特に高精度のタンパク構造予測法による構造生物学実験への貢献や、LBDD（リガンドベース医薬品設計法）を用いたヒット化合物の発見・リード最適化と共に創薬化学・合成化学との共同研究による実験的検証などを目指します。

The process of drug discovery and development needs a huge cost and a long period. The number of approved drugs which are classified as new molecular entities and new therapeutic products is not increasing. Recently, public-private collaborative drug discovery projects to perform a High Throughput Screening (HTS) have been started in the US, Europe and Japan. Under those projects, it is important to design a screening library for finding novel lead-like compounds. The in-silico is a key technology for analysis of big-data from the HTS screening and diversity of a large-scale compound-library.

Our group (Division of Physics for Life Function) joins a drug discovery research project where a cutting-edge research among pharmacy, physics, mathematics and IT are required. A collaboration with pharmaceutical companies and other industries is very important for the goal of the project. We are now developing a novel method for design of drug-like compounds and candidates using in-silico techniques such as Bio-informatics, Chemo-informatics and Machine-learning (e.g., AI). We are going to develop a new library-design method for high-quality compound-library in the next generation era of drug discovery. It is also important to validate the in-silico method by experiment. Especially, we aim to contribute to structural biology by high-accuracy protein structure prediction, and collaborate with medicinal chemistry and synthetic chemistry using Ligand Based Drug Design (LBDD) for hit identification and lead optimization.





天然医薬資源学講座 助教

植草 義徳

ウエクサ ヨシノリ

博士（食品栄養科学）

Assistant Professor

Division of Natural Medicines

UEKUSA Yoshinori

Ph.D. in Food and Nutrition Sciences

天然物化学／分析化学／
食品化学／分子間相互作用Natural Product Chemistry／
Analytical Chemistry／
Food Chemistry／
Intermolecular Interaction

研究概要

天然物化学と分析化学を基盤として、以下のテーマについて研究を展開しています。

【生物活性成分と生体分子の相互作用解析】

生薬に含まれている生物活性成分（天然物）は、細胞膜やタンパク質といった生体分子と相互作用することでその生物活性を發揮します。生物活性発現機構の本質を理解することは、化合物の生物活性強度を予測するだけでなく、より高い生物活性を有する化合物を創出する上で非常に重要であるといえます。本研究では、生物活性評価を指標に生薬中から活性成分を探索し、分析機器（高速液体クロマトグラフィ、質量分析計、核磁気共鳴装置など）を駆使して生物活性成分と生体分子との相互作用様式を分子（原子）レベルで解明することを目指しています。例えば、これまでにフラボノイド（カテキン類）と細胞膜（リン脂質膜）の相互作用様式を明らかにしています（Fig. 1）。また、生薬や漢方処方には様々な種類の生物活性成分が混在する多成分系であることから、それら生物活性成分同士の分子間相互作用解析も取り組んでいます。

【生薬の品質評価法の確立】

生薬は天然由来であることから、同一生薬であっても原産地や採取時期、加工方法などにより品質（含有成分の種類や量）に変動が生じます。また、保管状態により生薬中の活性成分量は経時的に変化し、その薬効に大きな影響を与えます。したがって、生薬の品質を保証する上で活性成分の種類や量の把握は重要であり、簡便で効率的な分析法の確立が望まれています。そこで本研究では、生薬の品質評価や基原植物の推定に資する多成分一斉分析法を開発しています（Fig. 2）。

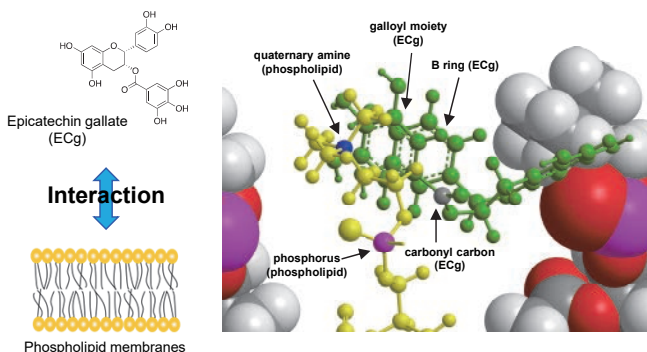


Fig. 1. Schematic representation of the interaction between a flavonoid (ECg) and phospholipid membranes as revealed by NMR spectroscopy.

Analysis of intermolecular interaction of bioactive natural compounds with biomolecules

Bioactive natural compounds contained in crude drugs exert various biological activities by interacting with biomolecules such as cell membranes and proteins. Understanding the nature of the mechanism underlying their bioactivities is important not only to predict the activity of the compounds but also to create novel compounds which possess higher activity. In this study, I investigate the intermolecular interaction between bioactive natural compounds and biomolecules using HPLC, MS, and NMR. For example, I previously clarified the dynamics, interacting sites, and mechanism of the interaction of flavonoids, catechins, with phospholipid membranes in molecular and atomic levels (Fig. 1). Furthermore, I attempt to reveal the intermolecular interaction among the bioactive natural compounds in crude drugs and Kampo medicines.

Establishment of analytical methods for the quality control of crude drugs

The composition of natural compounds in a crude drug are not always the same. It is easily affected by the differences in the place of origin, harvesting season, and processing. Also, the amount of bioactive natural compounds changes by storage environment, resulting in the differences of the efficacy of the crude drug. I attempt to develop simple and high-throughput methods for simultaneous analysis to apply the quality control and the identification of the original plant source of crude drugs (Fig. 2).

- 1) Uekusa, Y., et al. *PLoS ONE* **12**, e0174961 (2017).
- 2) Uekusa, Y., et al. *Biochim. Biophys. Acta* **1808**, 1654–1660 (2012).

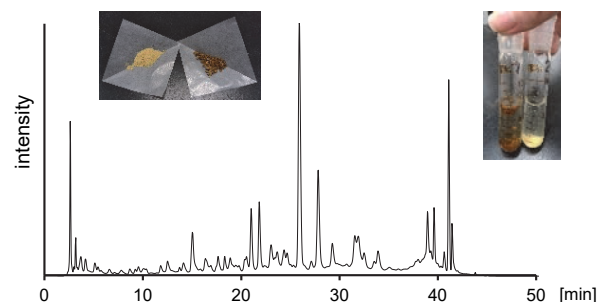


Fig. 2. A representative HPLC chromatogram of the extract prepared from a crude drug.



分子創成化学講座 准教授

大江 知之

オオエ トモユキ

博士 (薬学)

Associate Professor

Division of Molecular Design

OHE Tomoyuki

Ph.D. in Pharmacy

創薬化学／薬物代謝化学

Medicinal Chemistry／Drug Metabolism

研究概要

創薬研究において、合成した候補化合物の薬物動態 (ADME) や毒性 (T) の評価は重要であり、薬効評価と平行して行う必要があります。しかし、従来のアカデミア創薬では、これらが十分に行われてきたとは言えず、*in vivo*での薬効評価や開発の段階で問題を生じるケースが多くありました。そこで、私はアカデミアにおいてもADMET評価の必要性を感じ、本格的な評価系の構築とそれを用いた創薬研究を行っています。これにより、パーキンソン病治療薬や抗がん剤となり得る複数の候補化合物の創製に成功しています。

一方で、ADMETのM (Metabolism, 薬物代謝) は生物有機化学的な視点が必要なので、有機化学系研究室としての持ち味を活かせると考え、有機化学を基盤とした独創的な薬物代謝研究を進めています。代表的なものとして代謝活性化についての研究があります。代謝活性化とは、医薬品が代謝を受け、反応性が高い中間体 (反応性代謝物) が生成し毒性が発現することを言います。反応性代謝物は数々の毒性の原因になると考えられており、それにより臨床開発が中止になったり、市販後重篤な肝毒性等を引き起こし市場から撤退した医薬品も数多くあります。従って、代謝活性化のリスク評価は、製薬企業にとって死活問題であり、安全な医薬品創製において不可欠なものです。

私は、肝毒性を示すものの薬効の面で他に代わりのない極めて重要な医薬品に着目し、その代謝活性化機構を解明し、その知見に基づき、最小限の構造変換により安全性の高い改良型医薬品を創製してきました (例: ベンズブロマロン、ジクロフェナク、ネビラピン)。また、様々なタイプの反応性代謝物を簡易的に検出する新たな蛍光試薬の創製にも成功しました。

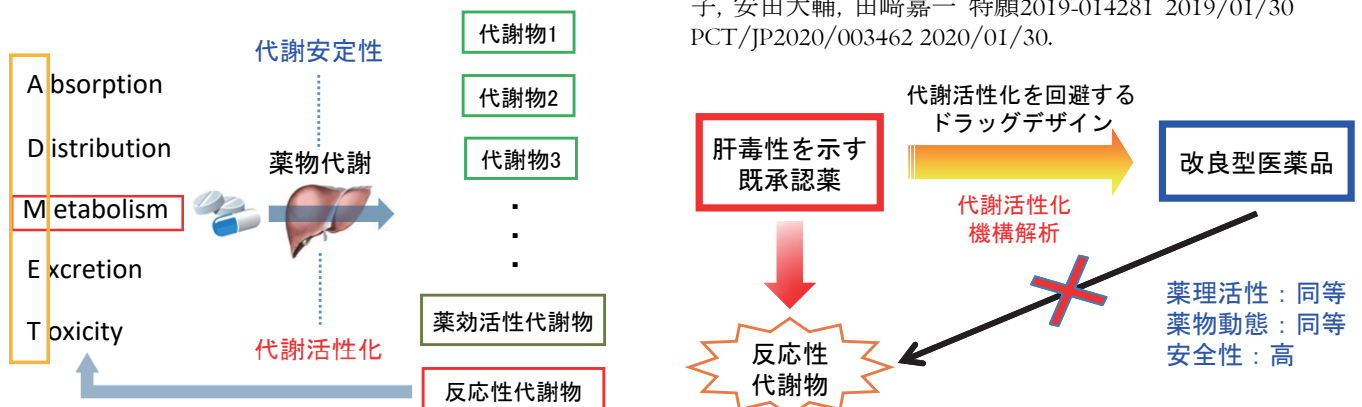
The evaluation of ADMET properties (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) is inevitable for the final clinical success of a drug candidate. However, these properties have not been sufficiently assessed in academic drug discovery programs. My lab focuses on the development of full-fledged ADMET assay systems in the academia and ADMET research based upon my expertise in the field of organic chemistry, which has led to the successful discovery of several candidates that could become Parkinson's disease and anti-cancer drugs. One area of my research focus includes metabolic activation which plays critical roles in drug metabolism. Metabolic activation of drugs to chemically reactive metabolites that are capable of modifying cellular macromolecules results in acute and/or idiosyncratic toxicities. Some marketed drugs are known to generate reactive metabolites and exhibit hepatotoxicity as side effects. I am aiming to design and develop improved drugs to avoid the formation of reactive metabolites by investigating the metabolic activation mechanism of such drugs. I have also succeeded in developing novel fluorescent trapping reagents for simple detection of various types of reactive metabolites.

主な論文

1. Y. Tateishi, C. Sibasaki, K. Takahashi, S. Nakamura, Y. Kazuki, T. Mashino, T. Ohe Synthesis and evaluation of tofacitinib analogs designed to mitigate metabolic activation, *Drug Metabol Pharmacokinet* **43**, 100439 (2022).
2. C. Sibasaki, O. Mashita, K. Takahashi, S. Nakamura, T. Mashino, T. Ohe Development of a fluorescent-labeled trapping reagent to detect reactive acyl glucuronides, *Chem Res Toxicol* **34**, 2343-2352 (2021).

知的財産

パーキンソン病治療薬 増野匡彦, 大江知之, 高橋恭子, 安田大輔, 田崎嘉一 特願2019-014281 2019/01/30 PCT/JP2020/003462 2020/01/30.





生命機能物理学講座 教授

大澤 匡範

オオサワ マサノリ

博士 (学術)

Professor

Division of Physics for Life Functions

OSAWA Masanori

Ph.D. in Structural Biology

構造生物学／機能メカニズム／疾病関連タンパク質／立体構造に基づく創薬

Structural Biology／Functional Mechanism／Disease-related Proteins／Structure-guided Drug Development

研究概要

生命機能物理学講座は、構造生物学（NMR、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡）を基盤とし、疾病関連タンパク質を中心に、生命機能を担うタンパク質や核酸を解析対象として、生命現象のメカニズムを生体高分子の立体構造に基づいて解明する研究を行っています。

生体高分子の構造解析技術を基盤とする私達にとって、共同研究は生命線です。生命現象を担うタンパク質、疾病関連タンパク質といった創薬シーズの専門家・製薬企業との共同研究、構造生物学の出口戦略としての革新的創薬を実現するための *in silico* 創薬研究者との共同研究、合成化学者・メディシナルケミストとの共同研究と、産・官・学を問わず、多岐に渡る共同研究を展開しています。

現在、研究対象としているタンパク質は、電位依存性イオンチャネル（不整脈、疼痛、アレルギー、不妊治療）、トランスポーター（薬剤耐性、高脂血症）、ウイルス由来タンパク質（ウイルス感染）、タンパク質の翻訳因子群（がん、幹細胞、ウイルス感染）、がん関連タンパク質などです。

これらのタンパク質は、各種リガンドの結合、膜電位の変化、脂質二重膜中の微量脂質との相互作用などにより、立体構造や運動性が変化します。様々な摂動により機能変調を受けながら、タンパク質は正常な生理現象を担い、また、機能の不全や過剰亢進があれば疾病へと繋がります。このメカニズムを原子分解能で知ることができれば、タンパク質のどの部位にどのような形の化合物を結合させればよいか、といった創薬戦略を構築することが出来ます。さらに、実際に化合物の探索・構造最適化研究へと展開することにより、革新的創薬の実現を目指しています。

Our research is focusing on revealing the functional mechanisms of a variety of physiological phenomena, based on protein structure and function at atomic resolutions. Our background is structural biology, physicochemistry, and biophysics, utilising nuclear magnetic resonance spectroscopy, X-ray crystallography, and cryo-electron microscope.

We appreciate the importance of collaborations with other research groups in biology, medical science, chemobio-informatics, and medicinal chemistry, for creating innovative drugs. Sometimes you may want to know whether or not a ligand that you found directly interacts with the protein of interest, and if it does, how and where the ligand binds to the protein. In such a situation, we hope we contribute to your project from the structural standpoint.

Currently, we are interested in membrane proteins such as voltage-gated ion channels and transporters, which relate to arrhythmia, pain, allergy, male infertility, resistance to anti-cancer drugs, and so on. Also, we are studying proteins involved in translation, cancer, virus infection.

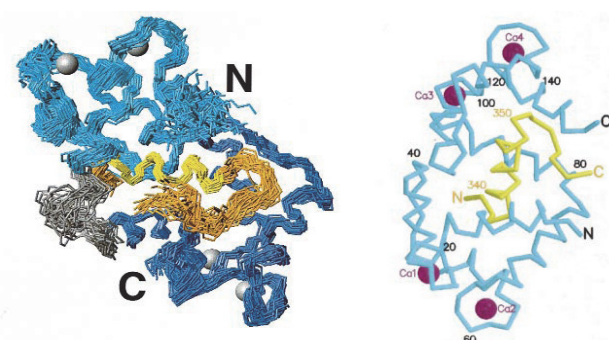
We hope that we achieve creation of innovative drugs, based on functional and structural mechanism of proteins we unveil.

主な論文

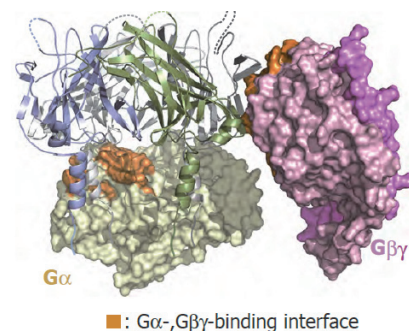
Toyama, Osaawa et al., "Dynamic regulation of GDP binding to G proteins revealed by magnetic field-dependent NMR relaxation analyses", *Nat. Commun.* 8:14523 (2017)

Nozaki, Osaawa et al., "Disulfide mapping the voltage-sensing mechanism of a voltage-dependent potassium channel", *Sci. Rep.* 6, Article number 37303 p1-11 (2016)

Imai, Osaawa et al., "Structural basis underlying the dual gate properties of KcsA", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107(14), 6216-6221 (2010).



NMRおよびX線結晶解析によるタンパク質の立体構造決定
Osaawa et al. *Nat. Struct. Biol.* (1998)
Kurokawa, Osaawa et al. *J. Mol. Biol.* (2001)



NMRによるタンパク質-タンパク質複合体構造解析
Yokogawa, Osaawa et al. *J. Biol. Chem.* (2011)
Mase, Osaawa, Yokogawa et al. *J. Biol. Chem.* (2012)



創薬分析化学講座 特任教授

金澤 秀子

カナザワ ヒデコ

薬学博士

Project Professor
Division of Analytical Chemistry for Drug
Discovery

KANAZAWA Hideko

Ph.D. in Pharmacy

機能性高分子/DDS/
/遺伝子デリバリーFunctional polymer/Drug delivery
system/ Temperature-responsive
chromatography/ Gene delivery

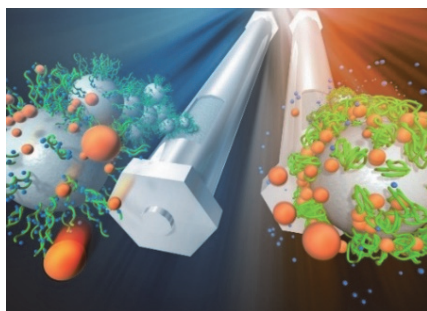
研究概要

◆ 機能性高分子を用いた新しい分離システムの開発

我々は世界に先駆けて温度やpHなどの環境変化を認識し応答する機能性高分子をHPLCの充填剤に用いた外部環境応答型クロマトグラフィーシステムを開発しました。現在広く用いられている逆相系HPLCでは、有機溶媒を含む溶液を移動相として分離を達成しています。我々は、外部からの温度変化により分離選択性制御を行うことができる全く新しい概念の分離システムを実現し、医薬品をはじめアミノ酸やタンパクなど様々な物質の分離に成功してきました。移動相を変化させて分離を行う従来法と大きく異なり、温度等により固定相表面の性質を大きく変化させ、水系移動相のみで分離の最適化を行う新しい発想に基づく分離システムです。有機溶媒を用いず水系の移動相で分離ができるため環境にも優しく、医療現場でも使える患者にも優しいシステムであり、溶媒コストも削減できます。最近では抗体医薬品の精製に成功し、本システムの実現によりバイオ医薬品の製造コスト削減につながるものと期待されます。

◆ 機能性ナノ粒子によるドラッグデリバリーシステム(DDS)に関する研究

機能性高分子をナノ粒子に組み込むことにより刺激応答性・生体親和性などを付与したナノサイズの“インテリジェント”なDDSデバイスを開発しています。我々が用いている機能性高分子は体温付近で親水性を示すため、リポソームなどのナノ粒子に導入することで外側に水和層を形成し、肝臓や脾臓などの細網内皮系組織による取り込みを回避して血中滞留性を向上させることが期待できます。さらに、温度を上昇させることによって内封した薬物を放出するという温度応答性の薬物放出が可能であり、温度により細胞親和性を変化させて細胞取り込み能を制御することができます。現在、温度応答性リポソームを用いたsiRNAデリバリーに成功しており、慶應義塾大学から国内・国際特許を申請しています。



Temperature-responsive Chromatography

◆ Development of New Separation System using Functional Polymer

We developed a temperature-responsive chromatography system based on functional polymer. The system has the advantage that analytes can be separated using only an aqueous mobile phase under mild conditions, because the surface properties of the stationary phase are controlled by only changing the temperature. Utilizing this system, biomolecules such as monoclonal antibody can be separated without any loss of bioactivity.

◆ Study of Drug Delivery System using Functional Nanoparticles

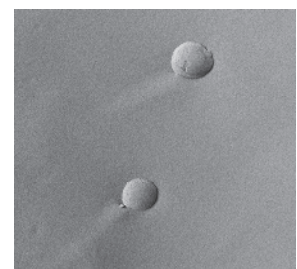
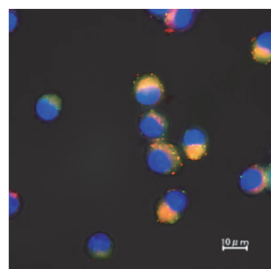
Nanoparticles bound to temperature-responsive polymers will remain extremely stable at normal body temperatures. However, we have proven that if the temperature can be changed just slightly when it reaches a diseased area with cancer cells, cell uptake will be extremely enhanced. We are also in the process of conducting applied research on gene delivery such as siRNA with very promising results. Keio University has already applied for a patent for this technology.

主な論文

1. Kanazawa H. et al. Enhanced Cellular Uptake and Gene Silencing Activity of siRNA Using Temperature-Responsive Polymer-Modified Liposome. *Int J Pharm*, 523, 217-228 (2017).
2. Kanazawa H. et al. Temperature-responsive molecular recognition chromatography phenylalanine and tryptophan derived polymer modified silica beads. *Analyst*, 141(3), 910-917 (2016).

知的財産

国内出願番号：特願2015-117429 「核酸送達用キャリア、核酸送達用キット及び核酸送達方法」 2015年
国際出願番号：PCT/JP2016/067382 「Nucleic acid delivery carrier, nucleic acid delivery kit, and nucleic acid delivery method.」 2016年,



(左) マクロファージ様細胞RAW264.7に取り込まれた蛍光色素内封ナノリポソーム(右) ナノ粒子の電子顕微鏡写真



天然医薬資源学講座 教授

菊地 晴久

キクチ ハルヒサ

博士 (薬学)

Professor

Division of Natural Medicines

KIKUCHI Haruhisa

Ph.D. in Pharmacy

天然物化学 / 多様性指向型合成 /
未利用生物 / 化合物ライブラリーNatural product chemistry / Diversity-
oriented synthesis / Unexploited
organisms / Compound library

研究概要

天然化合物はその高度な構造多様性によって、低分子創薬におけるリード化合物の探索源として重要な役割を果たしてきた。しかし、近年では新規分子骨格を含む化合物の発見が困難となり、創薬における重要性も低下しているのが現状である。このような状況を打破するために、従来法では得られない構造多様な天然化合物および天然化合物類縁体を提示し、**新しい創薬資源**を作り上げることを目的とした研究を行っている。

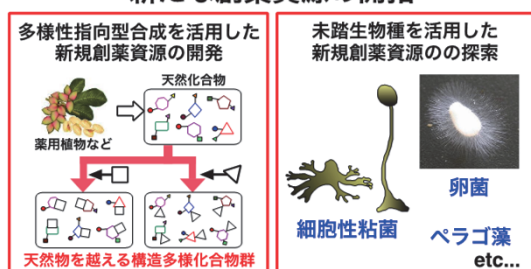
1. 多様性指向型合成を活用した新規創薬資源の開発

多様性指向型合成と、従来から行われてきた天然化合物探索とを組み合わせ「多様性拡大抽出」という手法を提唱している。すなわち、薬用植物などの天然資源の抽出物に対して直接、化合物の分子骨格を変化させるような反応を行うことで「多様性拡大抽出」が得られる。これを分離・精製することで、構造多様性の高い化合物群を得ることができるという手法である。本手法を活用することで、様々なタイプの天然化合物類縁体ライブラリーを構築し、免疫チェックポイント阻害物質など生物活性物質を見出すことができた。

2. 未利用生物種を活用した新規創薬資源の探索

新たな創薬資源として、植物や菌類・細菌など従来の天然化合物探索に利用されてきた生物とは異なる「未利用生物」に着目し、これらの生物が産生している化合物を探索し、新規創薬資源として開拓する。例えば、これまでに原生生物の一種である細胞性粘菌の二次代謝産物の網羅的探索を行い、約 40 種の新規化合物を単離・構造決定した。これらの大部分が生物活性を示したことから、細胞性粘菌は新規創薬資源として有用な生物種であるといえる。

新たな創薬資源の開拓



創薬リード化合物の創出

Natural compounds have played an important role as a search source of lead compounds in small molecule drug discovery due to their high structural diversity. However, in recent years, it has become difficult to discover compounds containing novel molecular skeletons, and the importance of natural compounds has declined in drug discovery. In order to overcome this situation, we are conducting research to create **new resources for drug discovery** by presenting structurally diverse natural compounds and analogues of natural compounds.

1. Development of new resources for drug discovery using diversity-oriented synthesis

We propose a new approach, “diversity-enhanced extracts”, which is an approach for increasing the chemical diversity of natural-product-like compounds through a combination of natural product chemistry and diversity-oriented synthesis. Diversity-enhanced extracts are obtained from chemical reactions that remodel molecular scaffolds directly in the extracts of natural resources. The subsequent isolation of each compound produced from such reactions affords a diverse natural-product-like library of new molecular scaffolds.

2. Exploration of new resources for drug discovery using unexploited organisms

As a new drug discovery resource, we focus on “unexploited organisms” which are different from conventionally used organisms, such as plants, fungi, and bacteria, for the search of natural compounds. For example, we have conducted a comprehensive search for secondary metabolites of cellular slime mold, and have isolated and structurally determined about 40 new compounds. The majority of these compounds showed biological activity, indicating that cellular slime mold is a useful species as a new drug discovery resource.

主な論文

Kikuchi *et al.*, Two New Terpenes Isolated from *Dictyostelium* Cellular Slime Molds. *Molecules* **2020**, *25*, 2595.

Kikuchi *et al.*, Construction of a Meroterpenoid-like Compounds Library Based on Diversity-Enhanced Extracts. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 1106-1112.

Kikuchi *et al.*, Removal of the E-olefin Barrier of Humulene Leading to Unnatural Terpenoid-like Skeletons. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7317-7320



分子創成化学講座 教授

熊谷 直哉

クマガイ ナオヤ

博士 (薬学)

Professor

Division of Molecular Design

KUMAGAI Naoya

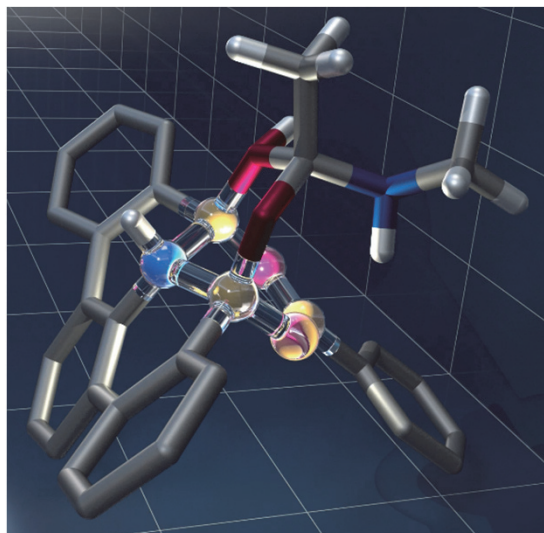
Ph.D. in Pharmacy

有機合成／分子デザイン／
触媒／材料化学organic synthesis／molecular design／
catalysis／materials science

研究概要

分子の特性は3次元的な原子配列により一義的に規定されます。化学は、自然界にない原子配列を持つ分子を自らデザインし、その性格や表情を調べていくことができる自由度の高い学問領域です。似たような構造特性を持つ分子はやはり似たような性質を帯びますが、敢えてフツーじゃない分子構造を持つ分子を生み出すと、予想もしていなかった素顔を顕すことがあります。現代社会では様々な分子構造の化合物が生活を豊かにする機能性分子として活躍していますが、似たような分子をつくっても似たような性質しか引き出すことができません。同系統の機能で飛躍的な性能上昇をさせる、あるいは全く異なる分子機能を発現させるといった game changing な分子機能開拓を進めるには、既存の分子構造から脱却した分子デザインを進める必要があります。

分子創成化学講座では、分子デザイン・分子構築を通して、分子世界の声を聞く研究を日夜進めています。今までに生み出した分子達はいろいろな表情を見せてくれていて、医薬品合成に重要な化学反応の強力な触媒となったり、抗腫瘍活性を示すものもあります。まだ気付いていない性格も持っているかもしれません。生み出した分子を育てていくのと同時に、新たにデザインした分子の構築も続けています。これらの愛着のある分子達が、広い意味での薬学研究として社会を豊かにする働き者の分子として日の目を見るよう、現代の精密有機合成化学の技術を駆使して育てています。



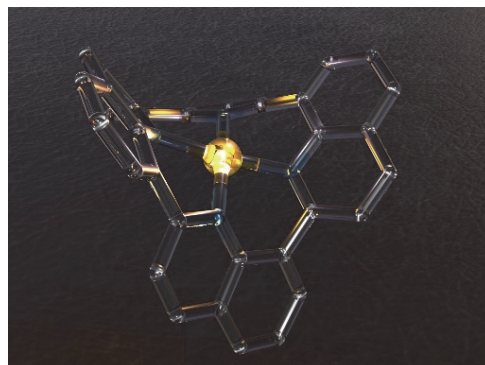
Molecular properties are dictated by the three-dimensional arrangements of atoms in the molecules. Chemistry is a privileged discipline to design and construct virtually any types of molecular architectures, dissecting hitherto unknown molecular properties. Designing unconventional molecular structure is a gold-standard to access intriguing molecules eliciting unexpected physicochemical properties. Functional molecules are globally used and indispensable in human society, and we need to devise better performing molecules to tackle the social, medical, and environmental problems in the world. Exotic new molecules are capable to exhibit game changing properties. The new molecules from our group have proved their unparalleled molecular functions e.g. high catalytic activity to contribute the synthesis of therapeutics and anti-proliferative effect on certain cancer cells. We believe that the aesthetic molecules from our group will contribute to the world in a global sense.

主な論文

1. "TriQuinoline" *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3820.
2. "A C₄N₄ diaminopyrimidinr fluorophore" *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4299.
3. "Unique physicochemical and catalytic properties dictated by the B₃NO₂ ring system" *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 571.

知的財産

1. 特許番号6507172 「光学活性 α -トリフルオロメチル- β -アミノ酸誘導体製造方法」
2. 特許番号5514942 「化合物、及びその製造方法、並びに光学活性 α -アミノホスホン酸誘導体の製造方法」





創薬分析化学講座 専任講師

佐々木 栄太

ササキ エイタ

博士 (化学)

Senior Assistant Professor
Division of Analytical Chemistry for Drug
Discovery

SASAKI Eita

Ph.D. in Chemistry

人工タンパク質／自己集合／
薬物送達システム／分子進化Designer Proteins／Self-Assembly／
Drug Delivery System／Directed
Evolution

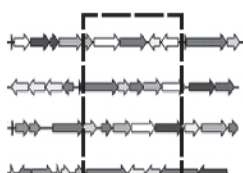
研究概要

自然界において、自己組織化によって形成される中空のタンパク質シェル構造は、物質の輸送、貯蔵、生産などに巧みに利用されています。私たちは、そのような天然のタンパク質シェル構造を遺伝的または化学的に改変することで、天然には無いさまざまな形態・特性・機能を持つ人工タンパク質シェルを創成し、薬物送達システムなどへ応用することを目指しています。

さまざまなシェルタンパク質が知られている中で、現在私たちは、一部の細菌が有するタンパク質性のマイクロコンパートメント——BMC (bacterial microcompartment) ——に注目しています。近年の包括的ゲノム解析の結果、BMCと推測される遺伝子クラスターは、機能が明らかでないものを含めて多くの細菌から見つかっています。BMCのシェル構造は、3量体、5量体、6量体を形成するさまざまな「シェルタンパク質」が複合的に組み合わさって構築されると考えられています。しかし、BMC シェルは、その全体構造の複雑さゆえに、これまでほとんど応用研究に利用することができませんでした。

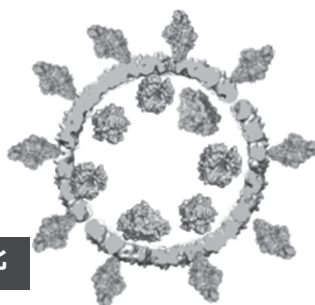
そこで私たちは、多様なBMC シェルタンパク質を進化分子工学の力もちいて改変することで、それ自身の自己集合のみによって均一なシェル構造を形成可能な「人工シェルタンパク質」を創り出すことを試んでいます。シェルの構造は、(クライオ)電子顕微鏡などによって詳細に解析します。さらに、シェル内部に核酸やタンパク質などの機能性高分子を包み込み、シェルの外部にがん細胞などの標的細胞と特異的に結合するための仕組みを導入することによって、疾病の治療を含む、さまざまな生命現象の制御や分析へと応用することを目指しています。

BMC遺伝子クラスター



シェルタンパク質

分子進化

機能性人工シェル
(概念図)

Hollow spherical proteinaceous shells are widespread in nature. They serve as functional containers for storage, delivery, and production of biomolecules. We engineer such protein shells chemically and genetically to create artificial shells for various applications such as drug delivery systems.

Among many natural protein shells, we now focus on bacterial “shell proteins” that self-assemble into the complex shell structures called bacterial microcompartments (BMCs). Owing to the recent comprehensive genome analysis, diverse BMC gene clusters have been found across many bacterial phyla. However, their applications and usage have been limited due to their structural complexity.

We are going to engineer and evolve the diverse BMC shell proteins to create artificial shell structures, which enable to encapsulate functional macromolecules such as nucleic acids and proteins, and to bind specific target cells. The technology developed here would be useful for cancer treatments and many other applications in life sciences.

主な論文

- 1) [Sasaki E. et al.](#) “Self - Assembly of Proteinaceous Shells Around Positively Charged Gold Nanomaterials Enhances Colloidal Stability in High Ionic Strength Buffers” *ChemBioChem*, 21, 74–79 (2020).
- 2) [Sasaki E. et al.](#) “Structure and Assembly of Scalable Porous Protein Cages” *Nat. Commun.*, 8, 14663 (2017).
- 3) [Sasaki E. et al.](#) “Self-Assembly of Proteinaceous Multishell Structures Mediated by a Supercharged Protein” *J. Phys. Chem. B*, 120, 6089–6095 (2016).
- 4) [Sasaki E. et al.](#) “Co-opting Sulphur-Carrier Proteins From Primary Metabolic Pathways for 2-Thiosugar Biosynthesis” *Nature*, 510, 427–431 (2014).



生命機能物理学講座 特任助教

清水 祐吾

シミズ ユウゴ

博士（理学）

Project Assistant Professor
Division of Physics for Life Functions

SHIMIZU Yugo

Ph.D. in Science

ケモインフォマティクス／機械学習／
ライブラリーデザイン／インシリコ創薬Cheminformatics／Machine learning／
Library design／In silico drug discovery

研究概要

産官学連携での創薬プロジェクトは海外においても日本においても数多く試みられています。近年立ち上がったプロジェクトには複数の企業から提供された化合物からなるライブラリーを用い、アカデミアで産み出された創薬シーズに対しハイスループットスクリーニング (HTS) を行うことで、創薬研究・開発を推進することを目指すものが存在します。このように構築されたライブラリーが HTS に適しているかを判断するためには、化合物の多様性が確保されているかどうか重要です。しかしながら、知的財産保護の観点から、化学構造を明らかにしないことが求められており、我々のグループでは、構造非開示の条件において多様性を評価し、ライブラリーを設計する方法を開発しています。

化合物ライブラリーは大量の化合物の集まりであり、その特徴を解析するためには計算機を用いた大規模データ解析が必須となっています。我々は化学と情報科学を組み合わせた学問分野であるケモインフォマティクスの手法を用い、構造に直結しないような化合物の特徴 (記述子) を自動的に計算・抽出するシステムを開発・構築しています。また、近年急速な発展を遂げている人工知能・機械学習の技術も取り入れ、多様性の評価システムの構築に取り組んでいます。その一例として、生物活性の多様性予測があります。我々は、既知のターゲットに対する化合物の生物活性情報が蓄積されている公共データベースの情報を元に、高精度な生物活性予測モデルを構築する手法を開発しており、ライブラリーに含まれる化合物群がどのような生物活性を持っているかを推定し、その多様性の可視化・解釈を行うことでライブラリーの改善・設計に繋げることを目指しています。

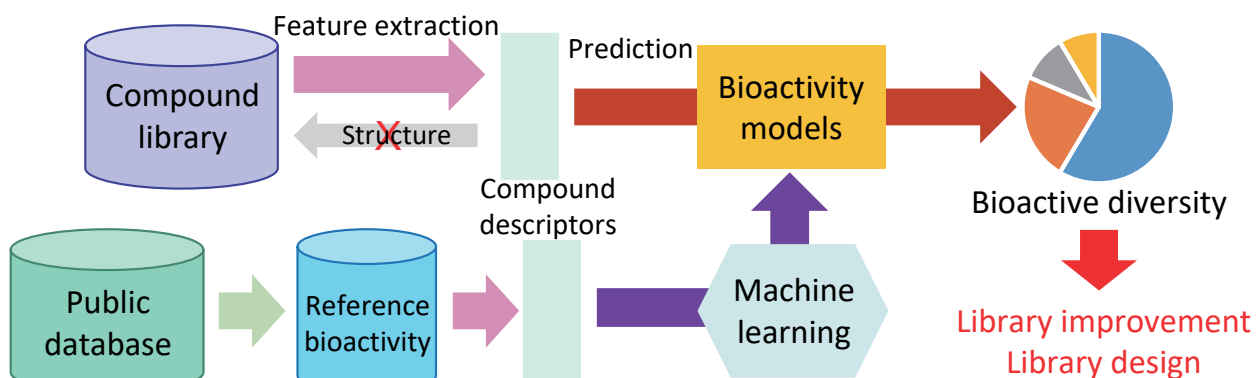
Many drug discovery projects in a collaboration of industry, government and academia have established in Japan and overseas. To promote drug discovery study and development, some of these recent projects generated libraries that consist of compounds collected from multiple companies in order to perform high-throughput screening (HTS) for drug targets created at academia. To know the effectiveness of a library for HTS, it is important to analyze the diversity of compounds in the library, but exact compound structures in the library are unavailable due to the intellectual property. Therefore, our group is developing a method for diversity analysis of a library without compound structure to design a better library.

Since chemical library consists of a huge number of compounds, a large-scale computing is required to analyze features of the compounds. We use methods in cheminformatics to develop and construct a system for automatically calculating and extracting structure-free features (descriptors) of compounds. Additionally, we utilize techniques of artificial intelligence and machine learning to construct diversity assessment system that would help improvement and design of the library. One example of such system is for bioactivity diversity, where activities are predicted by using models learned from public database.

主な論文

Shimizu, Y., Ogata, H. and Goto, S.; Discriminating the reaction types of plant type III polyketide synthases. *Bioinformatics*, 33, 1937-1943 (2017)

Shimizu, Y., Ogata, H. and Goto, S.; Type III polyketide synthases: functional classification and phylogenomics. *ChemBioChem*, 18, 50-65 (2017)



化合物ライブラリーの生物活性多様性の推定法



有機薬化学講座 教授

須貝 威

スガイ タケシ

農学博士

Professor

Division of Organic and Biocatalytic
Chemistry

SUGAI Takeshi

Ph.D. in Agriculture

有機合成化学／生物活性物質／酵素
触媒有機化学／生物資源化学Synthetic Organic Chemistry／
Biologically Active Organic Molecules／
Enzyme-catalyzed Organic Chemistry／
Bioresources in Organic Synthesis

研究概要

生物活性天然有機化合物の合成

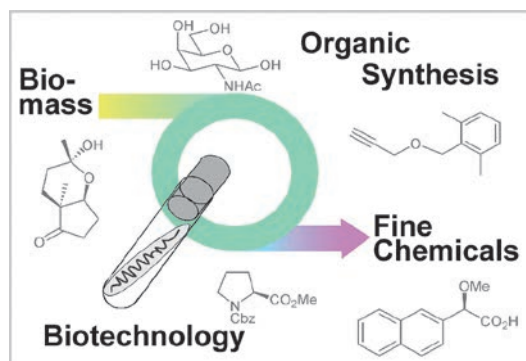
天然有機化合物は医薬シーズの宝庫です。しかし、天然からは微量しか得られず、臨床試験になかなか進めないのが現状です。私たちは、有機合成化学の力を駆使し、希少なステロイドやテルペノイド、アルカロイドなどを、全合成によって供給する新しい手法の確立を目指して研究しています。例えば骨粗鬆症治療薬として期待されるマジンドリンAの合成などを達成しました。

酵素触媒合成

体内で生命維持に不可欠な働きをしている「酵素」を化学反応の触媒として有機合成に活用する「応用微生物学」の分野で、世界第一級レベルの研究成果を挙げています。例えば、放線菌中に発現・誘導されるニトリルヒドラターゼを利用する医薬関連物質の合成や、酵母のもつ還元酵素を使った、テルブタリン・バンブテロール・フェニレフリンなどの合成です。また、鏡像異性体混合物にリパーゼを作用させ、純粋な鏡像体を取り出す反応を鍵段階として、インフルエンザ治療薬タミフル、COPD治療薬として期待されるメペンゾラート、糖尿病性神経障害治療薬ラニレスタット前駆体などの合成を達成しています。

天然資源を活用する合成

天然に豊富な糖質やフラボノイドなどを出発原料に選んだ「半合成」にも力を入れています。効率よく合成できるよう「設計図」を自ら考えることと、求められる高い効率を達成するため「位置・立体選択的反応」開拓に取り組んでおり、例えばワインに含まれ、抗酸化性が高いアストリンギンやUV保護作用を持つチャフロシドBの合成に成功しました。



Synthesis of Physiologically Active Natural Products

To overcome the limit of physiologically active natural products due to the minute amount, which narrows the possibility in clinical studies, we are developing robust reactions as well as synthetic routes for the synthesis of natural products. As a successful application, we accomplished formal total synthesis of madindoline A, which is a potential drug of osteoporosis.

Biocatalytic Syntheses

Enzymes, which is essential for our life, also catalyze the transformations of non-natural or foreign substances under mild conditions. Taking advantage of those site- and/or enantioselective reactions, we accomplished an efficient synthesis of the precursor for drugs, such as ranirestat, bambuterol, mepenzolate, and mexiletine.

Syntheses Utilizing Natural Resources

It is very important to replace the starting compounds with origin of fossil resource with naturally abundant materials of bioresources, such as carbohydrates, flavonoids, and their corresponding glycosylated forms. We accomplished semisyntheses of luteolin from naringin and astringin from piceid, based on the site-selective enzyme-catalyzed transesterification as the key steps.

主な論文

- (1) Synthesis of enantiomerically enriched drug precursors and an insect pheromone *via* reduction of ketones using commercially available carbonyl reductase screening kit "Chiralscreen® OH"; *Bioorg. Med. Chem.*, **26**, 1304 (2018).
- (2) Synthesis of 5-Hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone (HTMF) and related compounds and elucidation of their reversal effects on BCRP/ABCG2-mediated anticancer drug resistance; *ChemBioChem*, **20**, 210 (2019).
- (3) Improved preparation of vitexin from hot water extract of *Basella alba*, the commercially Malabar spinach ("Tsurumurasaki" in Japanese) and the application to semisynthesis of chafuroside B; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **84**, 1554 (2020).

受賞

- (1) 2019年度「酵素触媒の選択性を活用した有用物質合成法の開拓」にて、有機合成化学協会賞
- (2) 2020年度「高校生から大学生までを惹きつける生物有機化学と実験」にて、日本化学会化学教育賞



創薬分析化学講座 准教授

長瀬 健一

ナガセ ケンイチ

博士（工学）

Associate Professor
Division of Analytical Chemistry for Drug
Discovery

NAGASE Kenichi

Ph.D. in Engineering

再生医療／バイオマテリアル／
放出制御／温度応答性高分子Regenerative Medicine／Biomaterials／
Controlled Release／
Thermoresponsive Polymer

研究概要

近年、細胞を移植して治療を行なう再生医療が新たな治療法として展開されています。この再生医療への応用を目的とした研究に取り組んでいます。

1. 移植用細胞精製のための低侵襲な細胞分離技術

細胞を生体内に移植する際に、治療に必要な細胞と他の細胞の分離が必要になります。既存の細胞分離方法では、細胞表面に蛍光色素や磁気微粒子を修飾する必要がありますが、私達は細胞に修飾をせずに温度変化を与えるだけで細胞を分離する新しい細胞分離方法を開発しています。温度に応答して親水性・疎水性を変化させる機能性高分子を用いて、細胞の接着・脱着を制御する様々な形状の細胞分離用基材を作製し、これらを用いた細胞分離システムの開発をおこなっています。この検討により、細胞を未修飾で活性が高い状態で分離することが可能になると考えられます。

2. 細胞組織移植のための細胞増殖因子の局所徐放

細胞移植を行う際に、生体外で細胞シートやスフェロイドのような細胞組織を予め作製し、生体内に移植する方法が効果的な細胞移植方法として検討されています。しかし、代謝活性が高い細胞から構成された比較的大きな細胞組織を移植する場合は、細胞組織内部に酸素、栄養素が供給されず、壊死を起こす可能性があります。そこで、細胞組織を移植する際に、移植した細胞組織近傍で血管形成を促す細胞増殖因子を局所徐放させることで、移植細胞組織への血管導入を促し、効果的に移植細胞組織を生着させることができます。この検討により、細胞組織移植の応用範囲が広がると考えられます。

Recently, regenerative medicine that transplants cells to human body has been becoming one of the promising therapies for patients. For the application to the regenerative medicine, we are investigating following research topics.

1. Thermally-modulated cell separation with maintaining cellular activity.

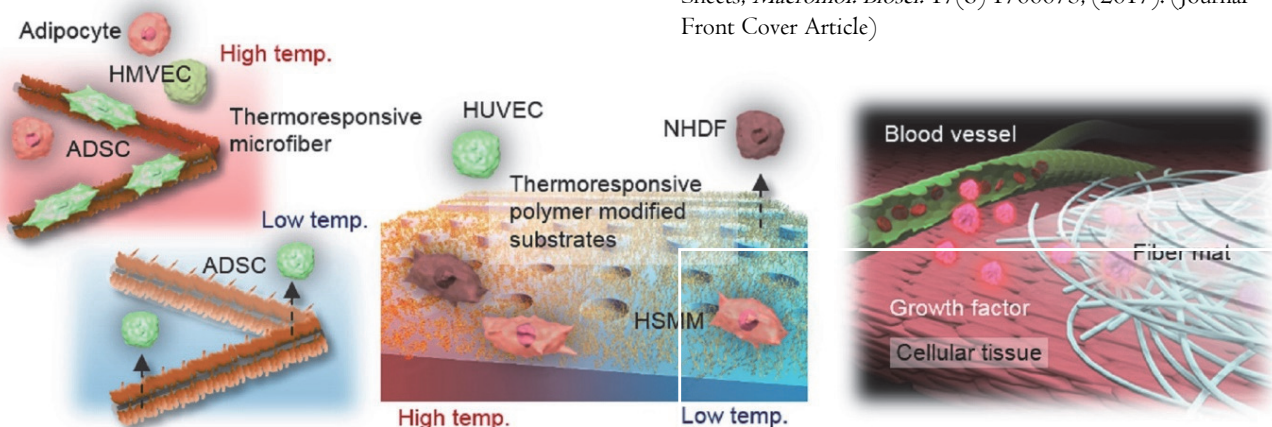
Cell separation and purification methods with maintaining cellular activity are demanded for cell transplantation therapy. We have been investigating the new cell separation methods simply by changing temperature. Cell separation materials were developed using thermoresponsive polymers. Using them, thermally modulated cell separations were performed.

2. Local delivery of cell growth factor for cellular tissue transplantation

Cellular tissue transplantation have been investigated one of the effective transplantation methods. However, relatively larger cellular tissue with higher metabolic activity cause necrosis after transplantation, because of insufficient supply of oxygen and nutrients to inside the tissue. For overcoming this issue, we developed cell growth factor releasing system for vascularization of transplanted tissue. The method would expand the possibility of cellular tissue transplantation.

主な論文

- K Nagase et al., Thermoresponsive polymer-modified microfibers for cell separations, *Acta Biomater.* 53 81, (2017).
- K Nagase et al., Micro/nano-imprinted substrates grafted with a thermoresponsive polymer for thermally modulated cell separation, *J. Mater. Chem. B* 5(30) 5924, (2017). (Journal Front Cover Article)
- K Nagase et al, Local Release of VEGF Using Fiber Mats Enables Effective Transplantation of Layered Cardiomyocyte Sheets, *Macromol. Biosci.* 17(8) 1700073, (2017). (Journal Front Cover Article)





創薬分析化学講座 教授

花岡 健二郎

ハナオカ ケンジロウ

博士 (薬学)

Professor

Division of Analytical Chemistry for Drug
Discovery

HANAOKA Kenjiro

Ph.D. in Pharmacy

蛍光プローブ／蛍光イメージング／
バイオイメージング／機能性分子fluorescent probe／
fluorescence imaging／
bioimaging／smart molecule

研究概要

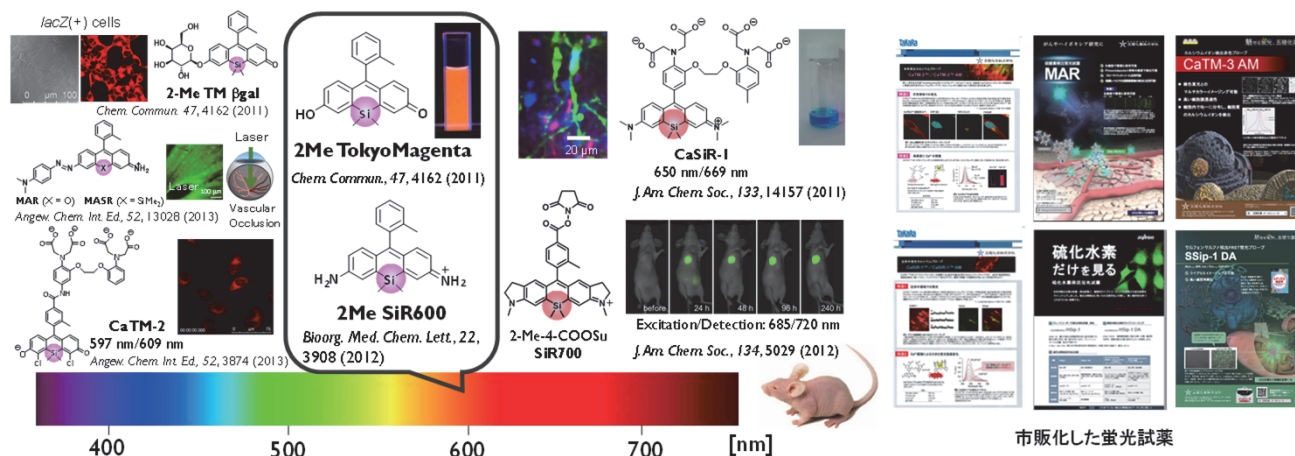
生命現象を理解する上で、生きている状態のままの生体で、リアルタイムかつ高い時空間分解能で生命現象を【視る】ことは、それら理解の基礎となります。そのため、このような観察を実現する蛍光イメージングは、近年、生命科学研究において必要不可欠な技術となっています。この蛍光イメージング技術に貢献するツールとして、蛍光プローブの開発研究は極めて重要であります。一般に用いられている蛍光標識試薬は、単にタンパク質や生体小分子などを蛍光ラベル化することで、その分子の挙動を可視化するものでありますが、一方、対象とする生体分子との化学反応によって、励起波長・蛍光波長・蛍光強度などの蛍光特性が変化する蛍光プローブを開発することで、新たな生命現象を視ることが可能となります。

これまでの蛍光プローブの開発研究では、如何にして発蛍光をoff/on制御するかを中心として、多くの実用的な蛍光プローブが開発されてきました。我々は、本研究分野への新たな切り口の提案を目指し、汎用性の高い蛍光団自体を新たに創製することで、蛍光イメージングの分野を大きく展開することを試みました。特に、従来汎用されている緑色波長領域の蛍光に留まらず、さらに長い深赤色から近赤外波長領域に渡る新規蛍光団を創製しました。それによって、より*in vivo*に近い生体サンプルへの応用、すなわち、高い組織透過性、低いバックグラウンド蛍光や低い光毒性を達成する蛍光イメージングおよび、多色蛍光色素を同時に用いたマルチカラーイメージング技術の充実を目指しています。さらに、このような蛍光プローブを用いて、バイオイメージングに留まらず、新たな酵素阻害剤の開発にも取り組んでいます。

Fluorescence imaging is one of the most powerful techniques for visualizing temporal and spatial changes of biological phenomena in living cells, and many fluorescent probes have been developed. In particular, xanthene dyes have favorable characteristics, such as high water solubility, high fluorescence quantum yield and high molar extinction coefficient, and they have been utilized as fluorescent cores for fluorescent probes. Recently, we have developed new far-red to near-infrared (NIR) xanthene fluorophores, Si-rhodamines (SiRs) and TokyoMagentas (TMs), in which the O atom at the 10-position of xanthene is replaced with a Si atom. Fluorescent probes in this color region are highly useful for multicolor imaging and *in vivo* imaging. We expected that fluorescent probes based on them would open up new possibilities for imaging biological processes in living biosamples.

主な論文

- 1) *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 6015-6020 (2020).
- 2) *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 5925-5933 (2018).
- 3) *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 13713-13719 (2017).
- 4) *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 4759-4765 (2015).
- 5) *Nat. Neurosci.* **17**, 503-505 (2014).
- 6) *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 13028-13032 (2013).
- 7) *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 3874-3877 (2013).
- 8) *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 19588-19591 (2012).
- 9) *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 13730-13737 (2012).
- 10) *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 18003-18005 (2011).
- 11) *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 14157-14159 (2011).



市販した蛍光試薬



有機薬化学講座 准教授

東林 修平

ヒガシバヤシ シュウヘイ

博士（工学）

Associate Professor

Division of Organic and Biocatalytic Chemistry

HIGASHIBAYASHI Shuhei

Ph.D. in Engineering

有機合成化学／生理活性物質／生体機能性分子／量子化学計算

Synthetic Organic Chemistry／
Biologically Active Organic Molecules／
Biofunctional Molecules／Quantum
Chemical Calculations

研究概要

生体機能性分子の新規合成法の開拓

医薬品やその候補となる生理活性天然有機化合物などの生体機能性分子の合成化学的供給は、有機合成化学者の重要な使命です。しかし、種々の官能基、ヘテロ原子、複素環を有する複雑な構造の有機化合物を効率的に合成するには、既存の反応・方法・試薬/触媒を用いるだけでは十分ではありません。含窒素天然有機化合物を主なターゲットとして、新しい合成反応、多段階合成法を研究し、生体機能性分子の効率的な生産に貢献することを目指しています。

分子の基礎的性質の解明

新しい合成法、反応試薬/触媒、生体機能性分子を開発するためには、構造、動的挙動、分子間相互作用、電子受容/供与、光吸収/発光などの分子の基礎的な物理化学的性質、化学反応性を明らかにし、理解することが重要です。各種実験化学的測定と計算化学を駆使して、分子の性質、反応性を総合的に理解し、新しい生体機能性分子の開発に繋がる研究を行っています。

実験化学と計算化学の協奏的手法による有機合成

近年、理論化学と計算機の進歩により、分子の性質や反応性を計算によって精密に分析、理解、予測することができるようになってきました。実験化学と計算化学を組み合わせることで、これまで理解が困難だった現象を理解したり、予測することが可能で、かつ効率的に研究を進められます。密度汎関数法を主とした量子化学計算を積極的に活用し、実験化学と計算化学を協奏的に用いた手法によって、新しい合成法の開発にチャレンジしています。

Development of Synthetic Methodology of Biofunctional

Molecules - Synthesis of biofunctional molecules such as drugs and biologically active is an important task for synthetic organic chemists. Synthesis of complex molecules often suffered from inefficient conversions and the development of totally efficient syntheses are still difficult. We study the development of new synthetic methodology and efficient syntheses of nitrogen-containing natural products.

Elucidation of Fundamental Properties of Organic Molecules

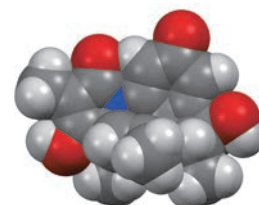
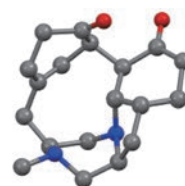
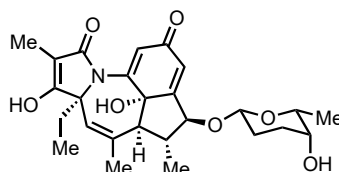
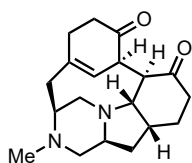
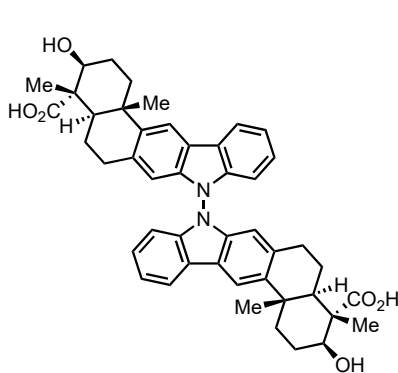
- For the development of new synthetic methodologies and biofunctional molecules, it is important to understand the fundamental physical and chemical properties of the molecules. We study the physicochemical properties of molecules by experimental measurements and theoretical calculations for the production of useful organic molecules.

Organic Synthesis by Synergetic Approach of Experiment and Computation

- In recent years, quantum chemical calculation became a powerful tool for understanding and predicting properties and chemical reactivity of molecules. By employing the synergetic approach of experiment and computation, we challenge the development of new synthetic methodology of biofunctional molecules.

主な論文

- (1) Acid/base-regulated reversible electron transfer disproportionation of N-N linked bicarbazole and biacridine derivatives, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4160.
- (2) Enantioselective synthesis of a chiral nitrogen-doped buckybowll, *Nature Commun.* **2012**, 3, 891.
- (3) Total synthesis of siomycin A: completion of the total synthesis, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1013.





生命機能物理学講座 専任講師

横川 真梨子

ヨコガワ マリコ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor
Division of Physics for Life Functions

YOKOGAWA Mariko

Ph.D. in Pharmacy

構造生物学／膜タンパク質／
タンパク質-タンパク質間相互作用／構
造・機能解析Structural biology／Membrane protein
／Protein-protein interaction
／Structural and functional analyses

研究概要

タンパク質をはじめとする生体高分子は、生体内において重要な生理機能を担っています。生理的に重要なタンパク質の機能が失われたり、機能が亢進すると、様々な疾患が引き起こされます。したがって、生体内で重要な生命現象を担うタンパク質が、どのようにしてその機能を発現しているかのメカニズムを理解することは、生命現象の理解、および創薬の観点から重要です。

私達は現在、イオンチャネルやトランスポーターなどの膜タンパク質、膜結合タンパク質、ウイルス由来タンパク質、翻訳関連タンパク質などを対象として研究を進めています。研究対象は多岐にわたりますが、いずれも各種リガンドの結合、膜電位の変化などによりタンパク質の立体構造や運動性が変化することで、生理機能を発揮しています。この機能発現メカニズムを立体構造の観点から解明するため、NMR、X線結晶構造解析などの構造生物学的手法を併用し、タンパク質が機能している姿をとらえることを目指しています。原子分解能の立体構造に基づきタンパク質機能を調節する化合物を設計することで、新規作用点をもつ薬物の創製戦略を構築できます。

立体構造を解析するためには、主に大腸菌を用いて対象タンパク質を大量に発現させ、各タンパク質に適した方法で精製します。生化学的手法や物理化学的手法を用いた性状解析により、調製したタンパク質の生理活性を確認し、機能解析、立体構造解析を行います。対象タンパク質を組換えタンパク質として調製するため、変異体を用いた機能解析を容易に行うことができます。膜タンパク質や膜結合タンパク質に対しては、ナノディスクと呼ばれる脂質二重膜モデルを利用した解析法の確立を進めており、脂質二重膜中の膜タンパク質の機能構造の解明や、脂質認識メカニズムの解明を目指しています。

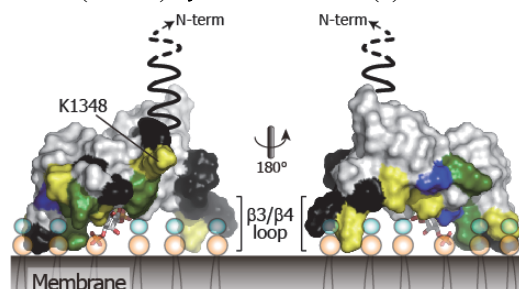
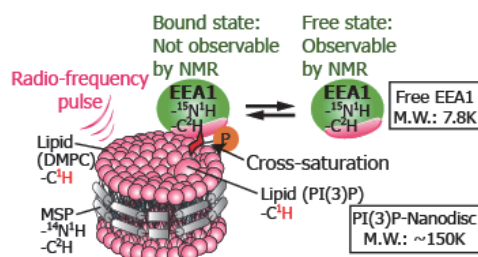
Understandings of the structural and functional mechanism of proteins at atomic resolution contribute to the basic sciences and structure-guided drug design.

We are interested in membrane proteins such as voltage-gated ion channels, transporters, and peripheral membrane proteins. We are also studying viral proteins, proteins involved in translation, and so on. These proteins function under the dynamic contexts of physiological phenomena. To reveal a dynamic aspect of protein structures at atomic resolution, we utilize combinations of structural biological analyses, such as NMR and X-ray crystallography.

We generally use an *E. coli* expression system for structural analyses and purify the target proteins. Then, we perform physicochemical, biochemical, and structural analyses. To study membrane proteins and peripheral membrane proteins, we aim to establish how to perform structural analyses within membrane using nanodiscs as membrane mimetics.

主な論文

1. **Yokogawa M.**, Tsushima T., Noda NN., Kumeta H., Enokizono Y., Yamashita K., Standley DM., Takeuchi O., Akira S., and Inagaki F., "Structural basis for the regulation of enzymatic activity of Regnase-1 by domain-domain interactions." *Sci. Rep.* 6, 22324 (2016).
2. **Yokogawa M.**, Kobashigawa Y., Yoshida N., Ogura K., Harada K., and Inagaki F. "NMR analyses of the interaction between the FYVE domain of early endosome antigen 1 (EEA1) and phosphoinositide embedded in a lipid bilayer", *J. Biol. Chem.*, 287(42), 34936-34945 (2012).
3. **Yokogawa M.**, Osawa M, Takeuchi K., Mase Y., and Shimada I. "NMR analyses of the Gβγ binding and conformational rearrangements of the cytoplasmic pore of G protein-activated inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK1)." *J. Biol. Chem.*, 286(3), 2215-2223 (2011).



ナノディスクを用いた脂質と脂質結合タンパク質の相互作用のNMRによる解析（論文2）

（左）イノシトールリン脂質（PI）を含むナノディスクとEEA1を用いた、相互作用のNMR解析の模式図
（右）NMRを用いて明らかにした、PIを含む脂質膜に対するEEA1の結合様式の模式図



医学部病院薬剤学教室 専任講師

秋好 健志

アキヨシ タケシ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor
School of Medicine
Department of Clinical Pharmacy

AKIYOSHI Takeshi

Ph.D. in Pharmacy

薬物動態／薬物相互作用／
遺伝的変異／エピジェネティクス

PKPD／Drug interaction／
Polymorphism／Epigenetics

研究概要

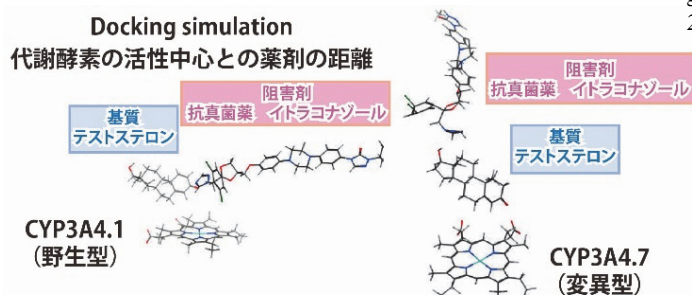
患者背景に基づいた薬物治療の個別化を目的に、薬剤の投与量調節のための遺伝子診断が臨床応用されるなど様々な研究が進んでいますが、いまだ、重篤な副作用の発症は後を絶たず、薬効や副作用の個人差についての理解は十分とは言えません。私は、薬物の体内動態や相互作用の程度を変動させ、個人差の要因となる様々な生化学的影響因子について以下の研究を展開しています。

(1) 薬物代謝酵素やトランスポータの発現や機能に対する遺伝的影響因子と後天的制御因子に関する検討

薬物の吸収や消失に寄与する様々な生体機能蛋白は当該遺伝子の多型など先天的制御によってその発現量や機能の変化が引き起こされます。一方で、それら生体機能蛋白は、様々な環境下（疾患や薬剤暴露など）において post transcriptional な発現制御や、発現後の安定性の制御を受けています。これらの先天的または後天的制御因子が、薬物動態学的パラメータに与える影響について、遺伝子多型や、microRNA による mRNA の分解や転写抑制などを中心に研究を進め、それらを介した体内動態変動について評価しています。

(2) 薬物代謝酵素やトランスポータを介した薬物相互作用の個人差に関する検討

上記 (1) の変動要因は、薬物相互作用の程度の個人差の原因ともなります。すなわち、相互作用の程度を規定する、阻害剤の機能蛋白への親和性や基質薬剤の消失経路のうち阻害を受ける経路の割合などが、個人によって変動することで、相互作用の程度が個人によって異なります。私は、薬物代謝酵素やトランスポータなどの生体機能蛋白を介した薬物相互作用の程度について、*in vitro* 代謝・阻害実験や、取り込み実験などの手法により、個人差の要因を解明しています。さらに、そこから得られた各種薬物動態パラメータを *in silico* にて modeling & simulation することで、臨床上的の影響についても評価しています。



In order to optimize the medication based on the background of each patient, a variety of research for dosage adjustment using genetic information is in progress. However our understanding for individual variations of the efficacy and adverse reactions of medicines still remains to be further investigated. My research topics are the evaluation of the biological factors which affect the pharmacokinetics (and pharmacodynamics) and the extent of drug-drug interactions (DDI) as follows,

(1) The effects of genetic and epigenetic factors on inter-individual differences of the protein expression and function of the metabolic enzyme and transporters

The aim of this research topic is to evaluate the contribution of genetic and/or epigenetic factors such genetic polymorphism for cytochrome P450 enzyme and transporter and epigenetic regulation by microRNA etc on pharmacokinetic profiles certain drugs.

(2) Investigation of the inter-individual differences in the extent of DDI induced by inhibition/induction of metabolic enzymes and transporters and modeling & simulation using IVIVE method. The aim of this research topic is to quantitatively evaluate the contribution of factors which affect the profiles of DDI induced by inhibition/induction metabolic enzyme and transporters using *in vitro* metabolism/inhibition and uptake method.

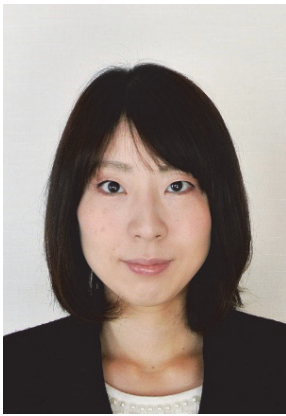
主な論文

- 1) [Akiyoshi T, et al.,](#) Analysis of inhibition kinetics of three beverage ingredients, bergamottin, dihydroxybergamottin and resveratrol, on CYP2C9 activity. *Drug Metabol Pharmacokinet.* 2022. doi: 10.1016/j.dmpk.
- 2) [Akiyoshi T, et al.,](#) Time-dependent inhibition of CYP3A4-mediated midazolam metabolism by macrolide antibiotics in CYP3A4 genetic variants – comparison with testosterone metabolism *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021
- 3) [Akiyoshi T, et al.,](#) Comparison of the inhibitory profiles of itraconazole and cimetidine in cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metab Dispos,* 39 (4), 724-8, 2011

図 In silico docking simulation

薬物代謝酵素の変異型分子種間における基質と阻害剤の活性中心に対する accessibility を docking simulation により評価しています。

野生型 (CYP3A4.1) に比べ、変異型 (CYP3A4.7) において、阻害剤が酵素の中心から遠い位置に配置され、阻害作用が小さくなることを示しています。(主な論文 3 より引用)



臨床薬物動態学講座 助教

今岡 鮎子
イマオカ アユコAssistant Professor
Division of Clinical Pharmacokinetics
IMAOKA Ayuko薬物相互作用／消化管吸収／
薬物動態Drug-drug interaction／Absorption／
Pharmacokinetics

研究概要

〈消化管吸収過程における
薬物相互作用の定量的解明〉

臨床において施行される薬物治療は、単剤での治療はまれであり、複数の薬剤を用いるケースがほとんどです。そのため、多剤併用により生じる薬物相互作用は、安全で最適な薬物治療の障壁になる可能性があります。薬の飲み合わせによって薬の効果が変わることや個人によって効き目が違うというのは、今となってはよく知られていることではありますが、それでも薬が効かずに苦しんでおられる患者さんは多くいらっしゃいます。そのため現在は、上市された薬を適切に安全に使用するために、現場で起こりうる薬物間および薬物-飲食物間相互作用について、薬物動態学的観点から研究を行っております。その中でも特に消化管吸収過程における相互作用について検討しています。例えば、ニューキノロン系抗菌薬は、アルミニウムなどの金属カチオン含有制酸剤と併用すると、吸収が低下し、それに伴い薬効が低下します。また、この相互作用の程度は、抗菌薬や金属カチオンの種類により異なるとされています。そこで、消化管吸収モデルとして汎用されているヒト大腸がん由来培養上皮細胞を用いて、本相互作用のメカニズムの詳細の解明や、相互作用の程度を定量的に予測できるか否かについて検討を行っております。また、このときの金属カチオンの吸収動態について検討したところ、ほとんど腸管から吸収されないはずのアルミニウムが、抗菌薬存在下において吸収増大することを確認しました。これは、難吸収性であるとされているキレート形成物が細胞単層膜を透過する可能性を示唆しています。一方で、アルミニウムは、ヒトにおいて必須の元素ではなく、過剰摂取するとアルツハイマー病などの神経変性疾患につながるとされています。つまり、抗菌薬とアルミニウム含有制酸剤を併用してしまった場合、抗菌薬の吸収が低下するだけではなく、アルミニウムの吸収増大により、神経変性疾患の発症リスクが上昇する危険性があり、臨床においても注意喚起を行う必要があるかもしれません。

以上のように、臨床現場において患者さんに安全で最適な薬物治療を提供するための、根拠に基づいた情報を生み出せるような研究に取り組んでおります。

Multiple medications are sometimes necessary for pharmacotherapy. The drug - drug interaction (DDI) as a consequence of polypharmacy is a potential risk of pharmacotherapy.

My research area is the quantitative prediction of pharmacokinetics drug - drug and drug - food interactions during the drug absorption process. For example, oral absorption of new quinolones antibiotics (NQs) is decreased by the coadministration of antacids containing polyvalent metal cations. I have evaluated in the *in vitro* to predict quantitatively the extent of this DDI using with cultured cell lines, as well as the absorption of aluminum was increased by NQs, suggesting that the chelate can permeate across the intestinal epithelial cell monolayer. Aluminum is not necessary but possibly harmful for human. The relationship between overdose of aluminum and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease has been reported. Accordingly, when aluminum-containing drug is administered orally with NQs in the clinical settings, we may focus not only on the decrease in absorption of NQs but also the risk of development of neurodegenerative diseases resulting from aluminum.

As mentioned above, I carry out the research to create the scientific evidences to provide the safety and optimal pharmacotherapy from the viewpoint of pharmacokinetics.

主な論文

1. Yotsumoto K, Wada N, Akiyoshi T, Imaoka A, Ohtani H. 5-Fluorouracil treatment alters the expression of intestinal transporters in rats. *Biopharm Drug Dispos.* *in press.*
2. Ishikawa Y, Akiyoshi T, Imaoka A, Ohtani H. Inactivation kinetics and residual activity of CYP3A4 after treatment with erythromycin. *Biopharm Drug Dispos.* 38(7): 420-425, 2017.
3. Akiyoshi T, Ishiuchi M, Imaoka A, Ohtani H. Variation in the inhibitory potency of terbinafine among genetic variants of CYP2D6. *Drug Metab Pharmacokinet.* 30(4): 321-324, 2015.
4. Ohtani H, Hakoda R, Imaoka A, Akiyoshi T. *In silico* evaluation of warfarin - bucolome therapy. *Biopharm Drug Dispos.* 37: 232-242, 2016.
5. Imaoka A, Hattori M, Akiyoshi T, Ohtani H. Decrease in ciprofloxacin absorption by polyvalent metal cations is not fully attributable to chelation or adsorption. *Drug Metab Pharmacokinet.* 29(5): 414-418, 2014.



医療薬学・社会連携センター
社会薬学部門 専任講師

岩田 紘樹

イワタ ヒロキ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor
Division of Social Pharmacy
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

IWATA Hiroki

Ph.D. in Pharmacy

薬局／予防／
口腔ケア／検体測定室

community pharmacy／prevention／
oral care／Bioanalytical Labs

研究概要

薬局・薬剤師には、健康寿命延伸のため、地域住民の健康維持・増進を支援する機能（健康サポート機能）が求められています。私は本学附属薬局を研究フィールドの一つとして、疾病の予防や早期発見、セルフケアにおける薬局・薬剤師の貢献について、研究を行っています。

1. 口腔ケア領域における薬局・薬剤師の貢献

歯周病は糖尿病や脳梗塞など全身疾患の増悪因子になり得ることから、口腔ケアが全身疾患の予防に重要と言えます。しかし約半数の国民は歯科健診を受診していないのが現状です。そこで、薬局・薬剤師による国民の口腔健康の維持・増進に着目しました。これまでに、薬局来局者に唾液を用いた口腔内環境チェック及び情報提供を行うことで、口腔セルフケア習慣や歯科受診行動に変化を促す可能性を見出しました。また、約8割の歯科医師が薬局での口腔内環境チェックに期待していました。今後は、薬局薬剤師の口腔ケア領域における対応への認識を調査するとともに、薬局での口臭測定や嚥下機能チェックの有用性について検証していきます。そして、薬局と歯科医院の連携の構築を目指します。

2. 検体測定室の普及に関する課題と有用性

2014年4月の法改正により、薬局において利用者の自己採血によりHbA1cや脂質を測定する検体測定室を設置できるようになりました。これまでに、全国の薬局を対象に、検体測定室の普及における課題を調査しました。また、地域住民向けの無料の検体測定イベントを定期的に開催しており、生活習慣病の早期発見や受診行動に対する有用性について検討しています。

薬局で行う唾液による口腔内環境チェック

①少量の水で10秒間口をすすぎ、紙コップに回収

②すすぎ液を試験紙に滴下

③試験紙を測定機器にセット

④およそ5分で結果が分かる

【測定項目】	
虫歯リスク	歯周病リスク
・虫歯菌	・白血球
・酸性度	・タンパク質
・緩衝能	口腔清潔度
	・アンモニア

Community pharmacies play an important role in maintaining the health of the local residents and prolonging their health expectancy. I research on the roles of community pharmacies in the prevention and early detection of diseases, and self-care, mainly at Keio University Community Pharmacy.

1) Since periodontal disease is related to systemic diseases, including diabetes mellitus and stroke, oral care is important for prevention of systemic diseases. However, only about half of Japanese adults have regular dental check-ups. I'm trying to reveal if community pharmacies can contribute to the maintenance and promotion of oral health. I found that oral health check-ups at a community pharmacy had the potential to change both oral self-care habits and dental consultation behavior. Additionally, about 80% of dentists agreed the oral health check-ups at community pharmacies. I presently study about recognition of community pharmacists against oral care and effects of the check of oral malodor and dysphagia, which results in the collaboration between community pharmacies and dental clinics.

2) In April 2014, legal and regulatory changes allowed self-blood tests to be performed at community pharmacies as Bioanalytical Labs. However, only a few pharmacies has been registered as Bioanalytical Labs. I conducted a survey of community pharmacies to reveal the disincentives to the spread of Bioanalytical Labs at community pharmacies. Additionally, we constantly hold an event to measure HbA1c and lipid levels within a community and evaluated the usefulness of the measurement for early detection of lifestyle diseases and consultation behavior.

主な論文

- 1) Iwata H, *et al.* Patient satisfaction with oral health check-ups at a community pharmacy and their effect on oral self-care habits and dental consultation behavior. *Drug Discov Ther.*, 14: 319-324, 2020.
- 2) 宮崎源生, 岩田紘樹ら. 検体測定室の未申請薬局における簡易血液検査の普及を阻害する要因の調査—検体測定室の普及・継続に向けた全国調査研究（第2報）—. *医療薬学*, 43: 34-40, 2017.
- 3) 岩田紘樹ら. 脂質異常症の早期発見における検体測定の有用性および地域住民の病識に関する研究. *社会薬学*, 35: 80-86, 2016.



薬効解析学講座 専任講師

榎木 裕紀

エノキ ユウキ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor

Division of Pharmacodynamics

ENOKI Yuki

Ph.D. in Pharmacy

サルコペニア／慢性腎臓病／マイオカイン

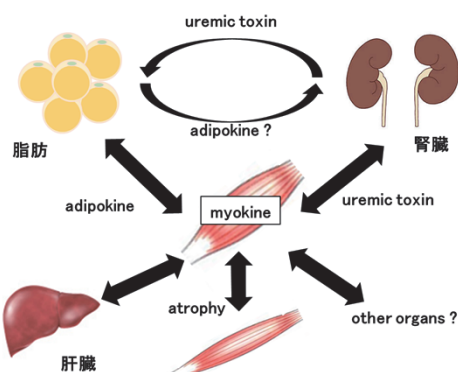
Sarcopenia／Chronic Kidney Disease／Myokine

研究概要

超高齢社会を迎えた本邦における高齢化の進展は、医療費の増大と生産年齢人口の低下による医療経済の圧迫といった負のサイクルを形成する要因となります。そこで高齢者の健康寿命の延伸はこのサイクルを抑制するための重要な課題の一つであり、窮迫した課題です。

高齢者では身体的、精神的あるいは社会的に脆弱な状態、いわゆるフレイルにある人が多く存在しています。つまり加齢に伴う機能変化や予備能力の低下によって健康障害に対する脆弱性が増加した状態です。フレイルのうち加齢に伴う骨格筋量や筋力の低下による身体的および運動機能低下に関する病態を指す言葉としてサルコペニア（筋萎縮）が用いられており、広義では疾病に伴う筋力低下全般を示す言葉として用いられています。骨格筋はヒトにおける最大の臓器であり機能形態の維持のみならず代謝や分泌など様々な機能を有しており、近年着目を浴びています。疾病に伴って生じる筋萎縮が患者生命予後と関連することが数多く報告され筋萎縮に対し治療介入の必要性が求められています。しかしながら有効な治療法や診断マーカーの欠如が問題視されています。そこで私はサルコペニアに対する新規治療戦略の開発を最終目標として、サルコペニア病態機序について研究を行っています。

これまでに筋萎縮が誘導される疾患の一つである慢性腎臓病において筋萎縮誘導因子として尿毒症物質の関与を明らかにし、骨格筋-腎間の連関が明らかになりつつあります。その他、尿毒症物質の多様な作用についても明らかにしてきました。加えて近年、骨格筋と脂肪組織や肝臓といった他臓器との連関や骨格筋由来の分泌因子（マイオカイン：筋作動因子）の関与も示唆されており、これら因子と筋萎縮の関連性について検討を進めています。



Population aging in Japan, where the people are facing a super-aging society, accelerates a negative cycle of increases in medical expenses and the burden on the economy due to the declining working-age population. Therefore, extending the healthy life expectancy of the elderly is one of the important and urgent tasks to slow down the cycle.

Many elderly people are physically, mentally, or socially vulnerable (so-called frail). Specifically, vulnerability to health problems has increased due to functional changes and reduced reserve capacity with aging. Sarcopenia (skeletal muscle atrophy) refers to physical and motor function deterioration due to skeletal muscle and muscle strength reductions with aging. It broadly refers to skeletal muscle weakness due to diseases. Skeletal muscles, making up the largest organ in humans, has recently attracted attention due to its various functions, such as metabolism and secretion, as well as maintenance of the morphology. Many reports have been published on the relationship between muscle atrophy due to diseases and the prognosis, emphasizing the necessity of therapeutic intervention against the sarcopenia. However, neither effective treatment nor diagnostic markers are available in today. Therefore, we are investigating the pathology of sarcopenia to develop a novel therapeutic strategy as our ultimate goal.

In chronic kidney diseases with muscle atrophy, uremic toxins, the retention solutes such as indoxyl sulfate which accumulated in chronic kidney disease, have been demonstrated to induce the muscle atrophy, revealing the mutual relationship between the skeletal muscles and kidneys. In other parts of my works, we investigated the multiple pathological roles of uremic toxins (e.g. indoxyl sulfate, *p*-cresyl sulfate or parathyroid hormone) under the chronic kidney disease condition. In addition, the relationship between the skeletal muscles and multiple organs, such as fat tissues and liver, has been elucidated. Furthermore, the involvement of a secretory factor (so-called myokine) derived from the skeletal muscles has been demonstrated. Thus, we have investigated the pathology of sarcopenia from various aspects.

主な論文

Enoki Y, et al., *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. (2017)doi: 10.1002/jcsm.12202.Sugimoto R, Watanabe H, Ikegami K, Enoki Y, et al., *Kidney Int*. (2017);91:658-670Enoki Y, et al., *Sci Rep*. (2016);6:32084.



医学部病院薬剤学教室 教授

大谷 壽一

オオタニ ヒサカズ

博士（薬学）

Professor
School of Medicine
Department of Clinical Pharmacy

OHTANI Hisakazu

Ph.D. in Pharmacy

個別化医療／個人差／
ファーマコメトリクス／
PKPD モデリング

personalized medication／
interindividual variation／
pharmacometrics／pharmacokinetic-
pharmacodynamic modeling

研究概要

薬物治療において効果を最大化し、有害作用を最小化するためには、患者の個人差を考慮にいた、いわゆる個別化医療を提供する必要があります。薬物治療の個別化というと、生体機能蛋白質の遺伝的多形に注目が集まりがちですが、ほかにも、直接的あるいは間接的な薬物相互作用、病態、食事の有無やその状態といった後天的な要因も無視できません。私はこれらのなかで、薬物動態に個人差をもたらす要因に関連して、以下のような研究を展開しています。

1) 薬物代謝酵素やトランスポータの阻害を介した薬物相互作用に個人差をもたらす要因の解明

これらの薬物相互作用の大小は、阻害剤の阻害定数と体内濃度、基質薬物の消失経路のうち阻害を受ける経路の割合などといった要因により決定されます。これらの要因の個人差について、おもに *in vitro* あるいは動物を用いた検討を行っています。

2) 薬物の経口バイオアベイラビリティに個人差をもたらす要因の解明

薬物吸収過程では、食事の有無やその量、質、飲食物成分や他の薬物との物理化学的相互作用などが吸収に影響を及ぼしますので、これらの要因について実験的アプローチを行っています。

3) ヒトへの外挿や臨床データのPKPDモデリング

1), 2) で得られた結果を、IVIVE (*in vitro*-to-*in vivo* extrapolation) や生理学的母集団薬物動態学などを活用してヒトに外挿し、臨床的に有用な医薬品情報の構築を行っています。また、既報の臨床試験データをもとに、PKPD モデリングの手法を活用して新たな医薬品情報の創成を行っています。

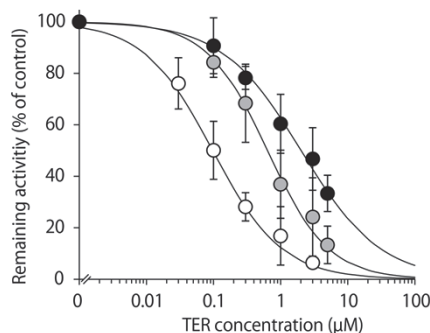


図. CYP2D6 各遺伝的バリエーションの活性に対する阻害剤(テルピナフィン; TER)の阻害特性の差異。
○: CYP2D6.1, ●: CYP2D6.2, ●: CYP2D6.10
(*Drug Metabol Pharmacokin* 30:321-4, 2015)

Personalized medication is one of the best solutions to maximize the therapeutic effect and minimize the adverse reaction. Personalize medication is not only based on the genetic differences of patients but also non-genetic factors such as drug interactions, disease state, foods/beverages intake, etc. Among these factors, my research topic are those responsible for the interindividual differences of pharmacokinetics as follows:

1) Factors of the interindividual difference in the extent of drug interactions via the inhibition of metabolic enzymes or transporters

The extent of these interactions are determined by the factors (such as the inhibitory potency and concentration of inhibitor, and the ratio of elimination route inhibited by the inhibitor). The interindividual differences of these factors are my research interest.

2) Factors of the interindividual difference in the oral bioavailability

Quantitative investigation of the influence of factors such as food intake, the quality and quantity of foods and beverages, physicochemical interactions with other drugs or ingredients of foods and beverages.

3) Extrapolation to humans and PKPD modeling

To create novel clinical evidences from the above results by using IVIVE (*in vitro*-to-*in vivo* extrapolation) and PBPK (physiologically based pharmacokinetics) approaches. Pharmacokinetics/pharmacodynamic (PKPD) modeling is my another research approach to create useful drug information from the clinical data in the literature.

主な論文

- Morita T, Akiyoshi T, Tsuchitani T, Kataoka H, Araki N, Yajima K, Katayama K, Imaoka A, Ohtani H. Inhibitory effects of cranberry juice and its components on intestinal OATP1A2 and OTAP2B1: Identification of avicularin as a novel inhibitor. *J Agric Food Chem.* 70: 3310-3320 (2022)
- Yamaguchi Y, Akiyoshi T, Kawamura G, Imaoka A, Miyazaki M, Guengerich FP, Nakamura K, Yamamoto K, Ohtani H. Comparison of the inhibitory effects of azole antifungals on cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metab Pharmacokin.* 38:100384 (2021)
- Ohtani H *et al.*, Estimation of absolute oral bioavailability without performing an intravenous clinical study. *Drug Metabol Pharmacokin.* 38:100392 (2021)



医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 准教授

河添 仁
カワゾエ ヒトシ

博士（薬学）

Associate Professor
Division of Pharmaceutical Care Sciences
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

KAWAZOE Hitoshi

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

臨床薬学的研究／がん化学療法／
がん治療関連毒性／医療薬学

Clinical pharmacy research／Cancer
chemotherapy／Cancer treatment-
related toxicity／Pharmaceutical care
sciences

研究概要

がん化学療法に伴う副作用の回避あるいは軽減を目的とした臨床薬学的研究に取り組み、得られた知見を世界へ向けて発信します。また、臨床思考と研究思考を持った「pharmacist-scientists」の育成に注力します。

現在、国民の2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで死亡する時代となりました。患者さんへ安全で有効ながん化学療法を提供する意義は大きくなっています。一般的に、がん化学療法の治療効果と副作用などのリスクとベネフィットのバランスが重要です。副作用を可能な限り軽減し、治療効果を高めることにより、がん化学療法を受ける患者さんの得られるベネフィットはより増大します。

そこで、未解決の臨床的課題に対して、卒研究生や大学院生には「研究を行う意義」と「Rationale」を自らの言葉で説明できるように指導し、次世代を担う後進育成に、互いに学び教え合い、共に成長する「半学半教」の精神のもと、以下のような研究に取り組んでいます。

1. ドライ研究

薬剤疫学と医療統計学の知識を活用して、臨床データを後方視的に調査し、得られた知見を実臨床へ還元します。慶應義塾大学病院やこれまで私が培ってきた薬剤師、医師らの「人と人の繋がりを」を活かし、多施設共同研究を行っています。

2. ウェット研究

リバーズ・トランスレーショナル・リサーチとして、行動薬理学や腸内細菌叢と腫瘍免疫の実験を行い、ドライ研究で得られた知見の機序解明を目指して本学基礎講座と共同研究を行っています。

We will transfer clinical questions into research questions in clinical practice and conduct clinical pharmacy research aimed at avoiding or reducing the side effects associated with cancer chemotherapy. Also, we will focus on fostering “pharmacist-scientists” who have both clinical and research mindsets.

In general, striking a balance between the risks and benefits of cancer chemotherapy for malignant tumors is important. Avoiding or reducing cancer chemotherapy-induced side effects can increase the benefits of chemotherapy. This increase maintains patients’ QOL and prevents the discontinuation or dose reduction of cancer chemotherapy.

1. Dry research

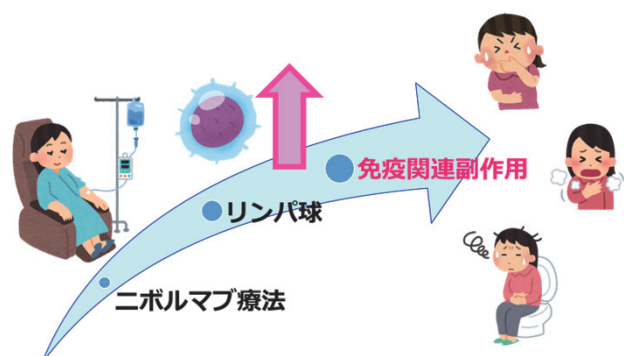
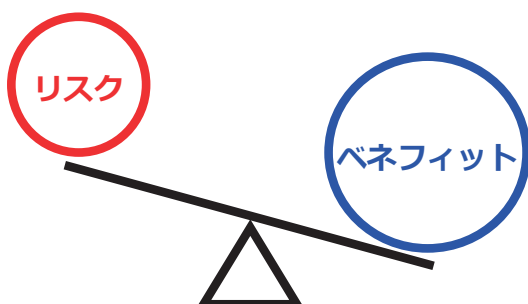
We have retrospectively investigated clinical data from hospitals and translated the findings into clinical practice. Recently, we have conducted several multicenter observational studies.

2. Wet research

We have performed reverse translational research to elucidate the mechanisms of the findings of our dry research.

主な論文

Tashiro R. et al. *Front Oncol* 2022; **12**: 898150.
Ishida M. et al. *Kidney Int* 2022; **102**: 666-668.
Yamazaki T. et al. *J Cancer* 2022; **13**: 3073-3083.
Kitazume Y. et al. *Sci Rep* 2022; **12**: 6561.
Ogiwara T. et al. *Front Oncol* 2021; **11**: 770268.
Egami S. et al. *Front Oncol* 2021; **11**: 618570.





医薬品情報学講座 助教

木崎 速人

キザキ ハヤト

修士（薬科学）

Assistant Professor

Division of Drug Informatics

KIZAKI Hayato

M.S. in Pharmaceutical Sciences

患者安全／地域医療／学際情報学

Patient Safety／

Community Health Care／

Interdisciplinary Information Studies

研究概要

患者が医薬品のベネフィットを得るためには、その医薬品情報に基づき適切に使用すること（＝医薬品適正使用）が必要不可欠です。しかし、創薬段階で得られる情報の限界から、医薬品が上市された時点の医薬品関連情報は不十分であり、実臨床では有効性・安全性・インシデント・患者ニーズなどに関するさまざまな諸課題が発生します。そのため、市販後の医薬品関連情報の収集とその解析による新たな情報の蓄積、ならびに、前述の諸課題の解決が極めて重要となります。

私は、薬学に軸足を置き、情報学関連分野とインタラクションをしながら、創薬段階では得られない市販後の諸課題に関する情報を効率的に収集・解析できる仕組みを構築することを目指しています。具体的には、以下の2点を大きなテーマとして研究に取り組んでいます。

地域における薬局の機能に関する研究

地域薬局は、病気の予防や健康サポートに貢献することが可能であり、服薬情報の一元的・継続的把握を行うだけでなく、市販後情報を収集する場としての役割が期待されます。薬局では、さまざまな取り組みに基づくさまざまな医薬品関連情報が生じ得るポテンシャルをもちつつも、こうした取り組みに関するエビデンスは乏しいのが現状です。私は、薬局において多様な職種が地域住民の健康の維持・向上に貢献して医薬品関連情報を収集できる仕組みを開発するとともに、そうした取り組みのエビデンス構築に取り組んでいます。

インシデントレポートの活用に関する研究

インシデントレポートは医療施設等で発生したインシデントを詳細に記録し解析するための重要なツールです。こうしたレポートは従来、多くの医療機関等に設置されている医療安全対策組織で分析が行われ、医療安全対策に活用されてきました。しかし、インシデントレポートの膨大さゆえ、こうしたレポートは一部しか活用されておらず、多くのレポートの情報が使用されずに埋もれてしまっています。私は、こうしたインシデントレポートから実臨床における課題を抽出し、医療安全対策に活かすためのシステムの構築に取り組んでいます。

I am trying to build a system which efficiently collects and analyzes information on post-marketing issues that cannot be obtained at the drug discovery stage interacting with informatics-related fields.

Functions of Community Pharmacies

Although community pharmacies have the potential to generate a variety of drug-related information based on various initiatives, there is currently a lack of evidence regarding these initiatives. I am trying to develop a system in which a variety of professions in pharmacies can contribute to the maintenance and improvement of health and collect drug-related information, as well as to build evidence for such efforts.

Use of Incident Reports

Incident reports are an important tool for recording and analyzing the details of incidents that occur in medical facilities. In the past, these reports were analyzed by medical safety departments established in many medical institutions and utilized for medical safety measures. However, due to the sheer volume of incident reports, only a few of these reports are being used. I am trying to develop a system to extract issues in actual clinical practice from these incident reports and utilize them in medical safety.

主な論文

1) [Kizaki H](#), Ota T, Mashima S, Nakamura Y, Kiyokawa S, Kominato H, Satoh H, Sawada Y, Hori S. Questionnaire survey investigation of the present status of dietetic consultation at community pharmacies from the perspectives of registered dietitians and pharmacists, *BMC Health Services Research*, 2022.

2) [Kizaki H](#), Yamamoto D, Satoh H, Masuko K, Maki H, Konishi Y, Hori S, Sawada Y. Analysis of contributory factors to incidents related to medication assistance for residents taking medicines in residential care homes for the elderly: a qualitative interview survey with care home staff. *BMC Geriatr*. 2022.



医療薬学・社会連携センター
社会薬学部門 専任講師

小林 典子
コバヤシ ノリコ

Senior Assistant Professor
Division of Social Pharmacy
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

KOBAYASHI Noriko

社会薬学／セルフメディケーション／
social pharmacy／self-medication／

研究概要

社会薬学では現代社会の抱える様々な問題を取り上げています。薬の問題に関する社会の動きをとらえ、歴史的背景と経過、現在の動向などを調査、研究をすることにより、薬局薬剤師の機能として必要なことは何かを伝えていくことを目的としています。一方で、セルフメディケーションの推進など、社会のニーズに応えるためには、薬学教育にも目を向けることが必要です。研究は文献調査、調査票調査、インタビュー調査、フィールドワークなど、様々な手法を用いながら進めています。現在、取り組んでいる研究は以下の通りです。

- ・リフィル処方箋導入に関する研究
 反復使用可能なリフィル処方箋導入に向けた薬局、薬剤師の意識について質問紙調査を実施し、課題の明確化を行っています。
- ・小児における医薬品誤飲に関する研究
 小児の医薬品誤飲につながる家庭の環境について聞き取り調査を行っています。特に、別居の祖父母が、時々来る孫に対してどのようにリスクを認識しているか検討しています。
- ・セルフメディケーションに関する薬学生の教育に関する研究
 セルフメディケーション推進に向けて社会的ニーズが高いにもかかわらず、OTC薬販売やセルフメディケーションに関しては実務実習での体験が難しいと言われています。
 実務実習を終えた5年生の調査では、実務実習前の4年生の実習に実践的な内容を取り入れて、充実化を求める意見が多くあります。本研究では、実務実習を終えた学生の意見を基に現場での体験をふまえた実践的な実習を構築することを目指しています。



実習内容についての話合い



4年生事前学習
(セルフメディケーション実習)

In social pharmacy, we take up various problems of modern society. It is important to look at a lot of information on drug problems, social trends and to communicate what is needed as a function of the pharmacy. In order to respond to the needs of society, such as promotion of self-medication, it is necessary to focus on pharmaceutical education. Research is carried out using various methods such as literature search, questionnaire survey, interview, field work and so on. Current research is as follows.

- ・ Research on the introduction of refill prescription
 Conduct questionnaire survey on pharmacies and pharmacists towards the introduction of repeatable refill prescriptions and clarify tasks.
- ・ Research on the pharmaceutical accidental ingestion in children
 Interview about the environment of the family that leads to misdirection of drugs in children. Especially, grandparents who are living separately are investigating how they perceive the accidental ingestion risk of grandchildren who come occasionally.
- ・ Research on pharmaceutical education on self-medication
 Despite the high social needs for promoting self-medication, it is difficult to experience self-medication in practical training. Based on the opinions of students who completed practical training, we aim to build hands-on pre-training based on the experience at the worksite.

主な論文

鈴木 小夜, 青野 いづみ, 今井 奈津美, 桑原 亜記, 剣田 侑希, 松元 美奈子, 吉田 彩, 渡邊 明日香, 高木 彰紀, 小林 典子, 佐伯 晴子, 大谷 壽一, 中村 智徳, 木津 純子, 学生のニーズに基づき学生主体で構築した新たなアドバンスト服薬指導事前実習の実施とその評価, YAKUGAKU ZASSHI 2017;137(11):1391-1408.

剣田 侑希, 門田 佳子, 鈴木 小夜, 青森 達, 小林 典子, 高木 彰紀, 手塚 淑人, 大谷 壽一, 中村 智徳, OTC薬実習の問題点とその改善のための提案, 医療薬学, 40(2), 117-123, (2014)



医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 助教

地引 綾
ジビキ アヤ

Assistant Professor
Division of Pharmaceutical Care Sciences
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

JIBIKI Aya

性差医療／更年期障害／膠原病／グルココルチコイド／医薬品の苦味マスキング

Gender-induced Medicine／Climacteric disorder／Connective tissue disease／Glucocorticoids／Bitter-taste-masking of drug

研究概要

- 女性に多い疾患に対する薬物治療の最適化
病気の発症やメカニズムには、男女で大きな差があるものがあります。私たちは、女性に多い疾患について、薬物治療の最適化を目指した研究を行っています。
①更年期障害は、女性のQOLを著しく低下させる病態です。のぼせ・ほてりをはじめとする血管運動神経症状に加えて、精神神経症状やその他の不定愁訴を多く訴える場合があり、東洋医学的治療として漢方製剤による治療が広く行われています。女性3大漢方処方といわれる加味逍遙散、桂枝茯苓丸および当帰芍薬散やその他の漢方製剤を組み合わせることにより多くの女性の更年期症状が緩和されていますが、一方で様々な漢方製剤を使用しても効果が見られず、治療に難渋する患者も存在します。そこで、漢方製剤による治療不応例について、その要因を分析し、更年期障害に対する漢方製剤を中心とした薬物治療の最適化、個別化につなげていきたいと思っています。
②関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病は、グルココルチコイドが使用されています。長期にかつ高用量で使用される場合も多く、心血管イベント発症を予防するために高血糖、脂質異常症、骨粗鬆症などのグルココルチコイド誘発性副作用の予防や発症予測、早期発見が非常に重要となります。これまで副作用の発現実態調査を行い、どのような副作用がいつ発現するのかについて検討してきましたが、現在はグルココルチコイド誘発性糖尿病に注目して発症予測因子の探索や薬物療法の最適化を目指し研究を行っています。
- 医薬品の苦味マスキング
有効かつ安全な薬物治療の実現のために患者の服薬アドヒアランスを向上させることは、薬剤師の重要な責務の一つです。服薬アドヒアランス不良の原因として、医薬品の味が良くないことがあげられます。特に小児では医薬品の苦味が服薬拒否や服薬困難の主要因となるため、飲食物に混合するなど内服方法の工夫が必要となっています。私たちは、臨床現場で問題となっているクリンダマイシンの苦味について、電子味覚システムおよびヒト官能試験を用いて苦味マスキング候補飲食物を見出しました。今後も服薬アドヒアランス向上を目指し、苦味を有する様々な医薬品に対する苦味マスキング方法の提案を行っていきます。

- Optimization of the medical treatment for the disease that develop most commonly in women
① Climacteric disorder refers to the various symptoms that appear in women during climacterium and impairs their QOL significantly. The main symptoms extensively include vasomotor symptoms, such as hot flashes, psychoneurotic symptoms, such as depression. In Japan, Kampo-medicine, especially 'Women's three major kampo-medicine' (Kamishouyousan, Keishibukuryogan, Toukishakuyakusan) are widely used for treatment of climacteric disorder, but some patient was unresponsive to these therapy. We are investigating the factor about unresponsiveness to Kampo-medicine for optimization and individualization of the therapy.
② Glucocorticoids are commonly used for the treatment of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus. Long-term use or high dose of glucocorticoids could be risk factor of cardiovascular disease, prevention, prediction and early detection of glucocorticoid-induced side effect are important for reducing the risk. We have investigated glucocorticoid-induced side effects in patients treated with glucocorticoids for autoimmune diseases. We are also investigating glucocorticoid-induced diabetes for optimization of the therapy.
- Masking the bitter taste of medicines
Many active pharmaceutical ingredients taste bitter and thus are the most common causes of poor drug adherence especially to children. To mask bitterness and to facilitate administration, medicines are generally mixed with food. We studied candidate foods to conceal the bitterness of clindamycin using taste sensor and human gustatory sensation test, we identified, potential candidates for masking the bitterness of clindamycin. We will continue to suggest the bitterness masking method for various pharmaceutical products having bitterness for improving drug adherence.

主な論文

1. 電子味覚システムとヒト官能試験によるクリンダマイシンの苦味抑制飲食物の探索
高木彰紀, 久保理絵, 地引 綾, 青森 達, 鈴木小夜, 中村智徳 医療薬学 43(9) 492-501, 2017
2. 膠原病患者におけるグルココルチコイド製剤による副作用発現に関する実態調査
中島 綾, 土岐浩介, 本間真人, 寒河江照美, 齋藤玲子, 伊藤 聡, 住田孝之, 幸田幸直
YAKUGAKUZASSHI 129(4) 445-450, 2009



医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 教授

鈴木 小夜

スズキ サヨ

博士（医学）

Professor
Division of Pharmaceutical Care Sciences
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

SUZUKI Sayo

Ph.D. in Medical Science

個別化医療／がん化学療法／
薬物療法／薬学教育

Personalized medicine／
Pharmacotherapy ／
Medical & Pharmaceutical education

研究概要

Clinical question 解決のためには基礎研究と臨床研究の両方が不可欠です。より良い薬物治療の実現を目指し「個別化医療（薬物治療の適正化およびエビデンスの創出）」、そして将来の薬物治療の発展を担う優れた人材育成を目指した「医学/薬学教育研究」を研究テーマの柱としています。

「個別化医療」をテーマとする研究の1つとして、移植片対宿主病（Graft versus host disease：GVHD）の新規治療法開発に取り組んでいます。骨髄移植後の難治性合併症であるGVHDはその約半数が一次治療ステロイドに抵抗性であり有効な二次治療は確立されていません。我々は、既に臨床使用されている薬剤でGVHD発症にかかわるマクロファージ抑制作用を有する薬剤を見出し、現在はGVHDマウスモデルによる *in vivo* での有効性の検証、各種マクロファージ細胞を用いた作用メカニズムについて研究中です。

遺伝子の転写発現調節を司る生理活性物質として注目されている胆汁酸の生理的血中濃度範囲内での変動が化学療法感受性に与える影響とそのメカニズムについての血液がんや乳がん細胞や動物モデルを用いた研究、化学療法後の副作用に対する薬剤選択と有効性に関する疫学的調査研究を国立がん研究センター東病院との共同研究で行っている他、最近幅広く人々の健康や適切な薬剤使用や薬物治療効果向上を目指したMobile Healthにも取り組んでいます。このように、研究目的に応じたさまざまな適切な手法を用いてClinical/Research questionを解決し、よりよい薬物療法の実現に向けた研究に取り組んでいます。

将来の医療を担う優れた人材育成も重要な研究テーマであり、医学/薬学教育研究にも精力的に取り組んでいます。特に世界的課題となっている医療系学生の「プロフェッショナリズム」に関する研究を柱とする医療人教育の他、「既存の薬学教育の評価」や「新しい教育プログラムの開発」に関わる研究では薬学教育学会、日本薬学会などで受賞しています。

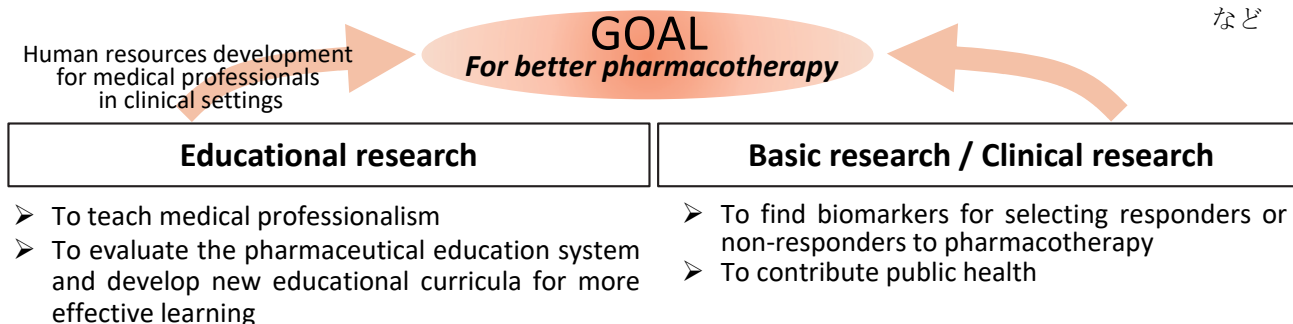
Our goal is to develop further better pharmacological therapy. One of our 2 major subjects is personalized medicine. We focus on macrophage-inhibitory effect of one Japanese traditional kampo medicine as a therapeutic candidate for graft-vs-host disease (GVHD) in order to overcome of the steroid-refractory GVHD, which limited the survival of hematopoietic stem cell transplantation. We are now investigating an efficacy and action mechanisms of this medicine by using *in vivo* chronic GVHD mouse model and *in vitro* cultured cells, respectively. We are also investigating the effect of bile acid on sensitivity of cancer cells to anticancer drugs and its mechanisms, supported by JSPS Grants-in-Aid for Scientific Research. The pharmacokinetics of molecular target drugs in special populations by using PK/PK-PD/PPK analysis, optimization of supportive therapy during cancer chemotherapy, and “Mobile Health” for contributing public health are also another topic of our research. To develop human resources who will play important roles in the clinical settings in the future, the other main subject is a research of pharmaceutical/medical education, especially the assessing of medical professionalism.

主な論文

1. Design, Synthesis, and Monoamine Oxidase B Selective Inhibitory Activity of N-Arylated Heliamine Analogues. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2022;13 (10): 1582–1590.
2. 実務実習生の薬学専門科目に対する自己効力感には実務実習での成功体験に影響を与える. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2020; 140: 799-808.
3. Renal dysfunction and anemia associated with long-term imatinib treatment in patients with chronic myelogenous leukemia. *Int J Hematol*. 2019, 109(3), 292-298.
4. Population pharmacokinetics of intravenous busulfan in Japanese pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin Pharmacol*. 2018, 58 (3), 327-331.

知的財産

- ・特許第5461201号「抗がん剤の感受性の判定方法」
- ・特許第5548693号「抗がん剤の感受性判定方法」
- ・特許第5548694号「抗がん剤の感受性の判定方法」など





薬効解析学講座 准教授

田口 和明

タグチ カズアキ

博士 (薬学)

Associate Professor

Division of Pharmacodynamics

TAGUCHI Kazuaki

Ph.D. in Pharmacy

DDS/ヘモグロビン/
一酸化炭素/難治性疾患Drug delivery system/Hemoglobin/
Carbon monoxide/Intractable disorder

研究概要

一酸化炭素 (CO) は、高濃度かつ長時間暴露されることでCO中毒を引き起こす有毒ガスとして広く知られています。一方で、低濃度のCOは、抗炎症・抗酸化・抗アポトーシス作用などの多くの生理活性を示すことが近年の多くの基礎研究の結果から明らかとなっています。そのため、COは新規医療ガスとしての高いポテンシャルを秘めていますが、ガス分子であるCOを生体内に直接投与することは難しく、また、ガス分子の状態を生体内のCO濃度や体内動態をコントロールすることは容易でなく、COを用いた創薬は実現していません。

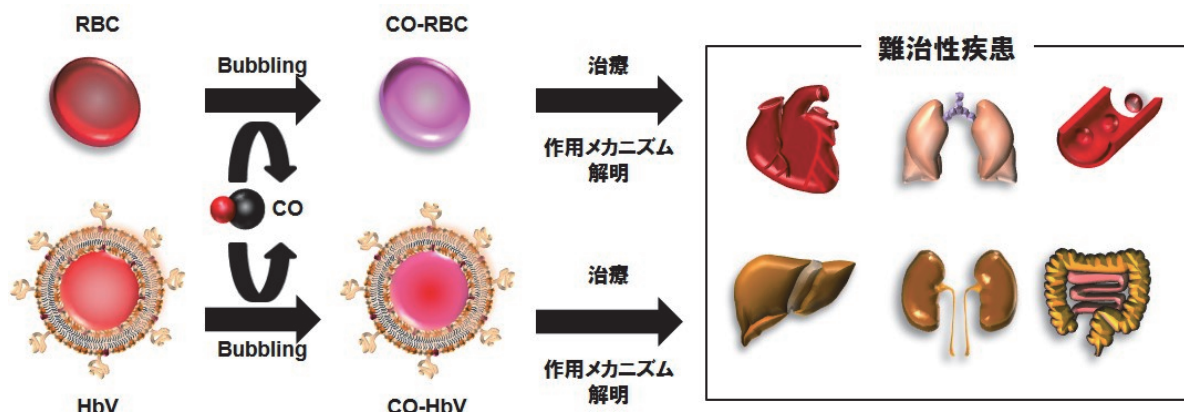
COは生体内でヘムの代謝過程において恒常的に産生されており、その大部分は血中タンパク質であるヘモグロビンに結合することで体内を移動しています。つまり、ヘモグロビンは内因性のCOキャリア及びCOリザーバーであると言えます。そこで私は、このヘモグロビンとCOの関係に着目して、ヘモグロビン製剤である「赤血球 (RBC)」と赤血球代替物製剤として開発が進められている「ヘモグロビン小胞体 (HbV)」を用いてCOデリバリーシステムの構築を行っています。これまでに、CO結合型赤血球 (CO-RBC) とCO結合型HbV (CO-HbV) がCO放出制御担体として必要不可欠なCO放出性と安全性を有することを明らかにするとともに、難治性疾患モデル動物 (特発性肺線維症・潰瘍性大腸炎・急性膵炎と多臓器不全合併症・出血性ショック・虚血再灌流傷害) を用いた検討によりCOの創薬シーズとしての可能性とその作用メカニズムを実証しています。

現在、CO-RBCとCO-HbVを用いCOの難治性炎症疾患治療薬としての更なる可能性を追求しており、CO製剤の臨床開発を目指して研究を展開しています。

Carbon monoxide (CO) is known to cause CO toxicity at high concentration, but at low concentration CO demonstrates a variety of physiological activities such as anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-apoptosis. Thus, low concentration CO has attracted interest as a topic of research for its possible clinically viable applications as a novel therapeutic agent. However, controlling plasma CO concentration and disposition in the body remain a great challenge. I have attempted to develop a novel CO delivery system using two kinds of hemoglobin preparations, red blood cell (RBC) and hemoglobin-vesicles (HbV). The stability and safety profiles of CO-bound RBC (CO-RBC) and CO-bound HbV (CO-HbV) as CO carriers have been established in animal studies. Furthermore, the therapeutic potential of these CO carriers against intractable disorders have also been demonstrated in experimental animal models. At present, my research focuses on establishing the clinical use of CO-RBC and CO-HbV.

主な論文

- Taguchi K et al., Biomimetic carbon monoxide delivery based on hemoglobin vesicles ameliorates acute pancreatitis in mice via the regulation of macrophage and neutrophil activity. *Drug Deliv.* 25(1): 1266-74 (2018).
- Taguchi K et al., The Use of Hemoglobin Vesicles for Delivering Medicinal Gas for the Treatment of Intractable Disorders. *J Pharm Sci.* 106(9): 2392-400 (2017).





医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 教授

中村 智徳
ナカムラ トモノリ

博士（薬学）

Professor
Division of Pharmaceutical Care Sciences
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

NAKAMURA Tomonori

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

個別化医療／漢方薬・生薬／
分子糖尿病学／薬学教育

Personalized medicine／Kampo
medicine・Natural medicine／
Molecular diabetology／Pharmaceutical
education

研究概要

当部門は、実臨床における様々な問題解決に向けて、（１）個別化薬物治療、（２）東西医薬（和漢薬と現代医薬品）の併用および（３）医療薬学教育の洗練化を三本柱とした研究課題を設定し、大学院生ならびに卒研生と共に研究に取り組んでいます。以下にそれらの概要を示します。

（１）薬剤抵抗性の発現機構解明と薬動力学解析に基づく個別化薬物治療法の構築

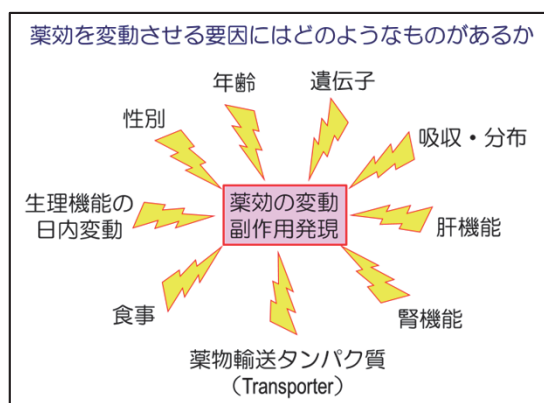
抗がん剤や抗生物質等の薬物動態に変動を与える生体内因子や、各薬剤の効果予測候補因子について、分子薬理学的手法を用いた解明に取り組んでいます。当部門では、慶應義塾大学病院薬剤部および診療科との共同研究を立ち上げ、抗悪性腫瘍分子標的薬を素材とした臨床研究等を展開中です。さらに、学外のような医療施設薬剤部との連携を構築し、臨床的課題の解決に向けた共同研究にも取り組んでいます。

（２）和漢薬等天然薬物の適正使用の推進と薬効薬理メカニズムの解析

漢方薬の「証」の規定因子を科学的に解析し、東洋医学理論との整合性について検証しています。その一環として、慶應義塾大学病院漢方医学センターと西洋医薬品と和漢薬との併用による適正使用の確立を目的に共同研究を進めています。

（３）医療薬学に関連した薬学教育の洗練化

卒論研究の一環として、学生自らが企画・実施をしている4年次における「アドバンスト服薬指導実習」において、事前学習前、実務実習前・後にアンケート調査を継続的に行い、その有用性を評価・検証しています。この解析は、更なる実習の改善と、薬学臨床教育の洗練化を目指しています。



To solve various problems in practical clinical aspects, following three-pronged research topic, we are working on research together with students.

1) Elucidation of drug resistance mechanism and construction of personalized medical treatment by PK/PD analysis

To elucidate the *in vivo* factors affecting the PK/PD of anticancer drugs, antibiotics, etc, we have started collaborative research with department of pharmacy and some clinical departments at Keio University Hospital, and we are developing clinical research using anti-malignant molecular-targeted drugs. In addition, we are collaborating with some outside medical facilities towards solving various clinical problems.

2) Promotion of proper use of natural medicines such as Japanese traditional medicine, KAMPO medicines, and analysis of clinical pharmacological mechanism

To verify the consistency with oriental medical theory in detail, we analyze the factors that prescribe the "SHO" of Kampo medicines. As part of it, we are conducting research aimed at establishing proper use by combining Western medicines with Kampo medicines in collaboration with Center for Kampo Medicine, Keio University School of Medicine.

3) Refining of pharmaceutical education related to pharmaceutical care

To evaluate and verify its usefulness in "advanced exercise of medication instruction to patients" in the 4th grade preliminary learning which the 5th and 6th grade student themselves are planning and implementing as a part of the research thesis for graduation, before practical training, we are conducting questionnaire surveys.

主な論文

学生のニーズに基づき学生主体で構築した新たなアドバンスト服薬指導事前実習の実施とその評価。
薬学雑誌 2017; **137**: 1391-1408
Significant decreases in blood propofol concentrations during adrenalectomy for pheochromocytoma. *Br J Clin Pharmacol* 2017; **83** (10): 2205-2213
Elevated direct bilirubin: Possible predictors for pseudoaldosteronism: Case-control study. *Traditional & Kampo Med* 2016; **3** (2): 174-176



薬剤学講座 准教授

西村 友宏

ニシムラ トモヒロ

博士（薬学）

Associate Professor

Division of Pharmaceutics

NISHIMURA Tomohiro

Ph.D. in Pharmacy

胎盤透過性／胎児成長／
妊婦薬物治療／有害事象データ解析Placental Transfer／Fetal Growth／
Drugs in Pregnancy／
Adverse Event Database Analysis

研究概要

妊婦における薬物治療は胎児の先天異常回避に最も注意を払わなければいけません。しかし、妊婦においても治療を必要とする場合は多く、危険性を検証し安全性の高い治療を施す方法を開発することは極めて大切です。私たちは、胎児成長に重要な働きをする胎盤因子の解明や、薬剤の胎児移行性、副作用の少ない妊婦治療薬の推定などを行っています。

胎児の成長は、母体因子、胎児因子、胎盤因子によって規定されています。母体因子は主に母体の血液中に含まれる成分など胎児にとっての環境因子です。胎児因子は主に遺伝的要因です。胎盤因子は、胎盤の機能である物質交換や内分泌器官としての機能です。正常な胎児の成長にはいずれの因子も重要ですが、原因が不明であることが多い胎児成長不全に対する将来の薬物治療の可能性から特に胎盤因子に注目しています。私たちは細胞膜タンパクの機能維持に関わるezrinというタンパクが胎児成長に関与することを明らかにし、成長不全胎児が抗酸化物質ヒポタウリンの欠乏症状を示すことをマウスも用いて明らかにしました。胎児成長に関わる胎盤の機能性分子の解明を続けています。

胎盤の基本的な栄養物および薬物の透過機構を解明することは健全な胎児の成長の基盤情報になり、また薬物治療上の戦略を開発するうえでもっとも基礎的な取り組みです。私たちは、核酸および類縁医薬品、アミノ酸、浸透圧調節物質の胎盤透過とその制御機構の解明を行なっています。

妊婦においてももっとも頻度の高い病気の一つに妊娠高血圧症が知られています。妊娠後期に頻発し、重篤な高血圧が母子の生命の危険にもかかわる病態ですが、一般的な高血圧である本態性高血圧の治療薬剤の大部分は妊婦において禁忌であるという実態があり、治療の選択肢が極めて限定的で本病態の発症予測や治療方法が模索されています。我々は有害事象データベースの独自解析から安全性の比較的高い高血圧をスクリーニングし、将来の治療薬として利用できる可能性を検証しています。

Many pregnant women require pharmaceutical care. It is important to avoid adverse fetal events caused by drugs. Placenta has a pivotal role in transfer of nutrients, gases and drugs from maternal circulation to fetus. We aim to clarify the molecular mechanisms of placental function in material transfer.

Fetal growth is regulated by maternal factors, fetal factors and placental factors. Maternal factors are biochemical contents in maternal plasma. Fetal factors primarily indicate genetic factors. Placental factors are roles of material transfers between mother and fetus, and biosynthesis and secretion of hormones. Every factor is essential in normal fetal growth and we focus on placental factor in terms of drug target and transfer. Ezrin is an adaptor protein for membrane proteins and it is significantly expressed in the placenta. We found that ezrin maintains fetal growth using gene knockout mice. The ezrin knockout mice showed deficiency of hypotaurine, a precursor of taurine and a physiological antioxidant in fetus. We continue to clarify the function of ezrin on fetal growth.

It is crucial to unveil molecular mechanism of material transfer in placenta in order to understand basic structure maintaining fetal growth and to establish novel pharmaceutical therapy. We have shown the transport mechanism of nutrients, nutrient analogous drugs, amino acids, and organic osmolytes across the placenta in molecular level.

Pregnancy-induced hypertension is one of the diseases frequently observed in pregnant women. Most of antihypertensive are contraindicated in pregnant women. We have re-evaluated antihypertensive drugs using clinical adverse event database and screened the relatively safe drugs in pregnant women. We aim to develop antihypertensive from approved drugs that is compatible for pregnant women.

主な論文

- 1) [Nishimura T](#), et al., Protective effect of hypotaurine against oxidative stress-induced cytotoxicity in rat placental trophoblasts. *Placenta*, 36(6): 693-698 (2015)
- 2) [Nishimura T](#), et al., Fetal growth retardation and lack of hypotaurine in ezrin knockout mice. *PLoS One*, 9(8): e105423 (2014)
- 3) [Nishimura T](#), et al., System A amino acid transporter SNAT2 shows subtype-specific affinity for betaine and hyperosmotic inducibility in placental trophoblasts. *Biochim Biophys Acta*. 1838(5): 1306-12 (2014)



薬剤学講座 助教

野口 幸希

ノグチ サキ

博士（薬学）

Assistant Professor

Division of Pharmaceutics

NOGUCHI Saki

Ph.D. in Pharmacy

トランスポーター／胎盤／関門輸送／
薬物動態Transporter／Placenta／Barrier
transport／Pharmacokinetics

研究概要

物質および方向選択的な胎盤関門における透過の特徴を理解することで、薬物の胎児移行機構および薬物による胎児毒性発生機構を動態学的側面から明らかにする研究を行っています。胎児内環境を制御する胎盤関門は、種差の大きな器官です。ヒト胎児への薬物曝露量を適切に予測するための基盤情報を与えることで、妊婦および胎児への医薬品の適応拡大や創薬に研究成果を繋げ、安全かつ積極的に妊婦や胎児を治療できる選択肢を広げることが目標です。

これまで、有機アニオン系薬物トランスポーターであるorganic anion transporter (OAT) 4に着目し、OAT4が薬物のヒト特異的な体内動態の制御に果たす役割について研究を行ってきました。OAT4は、ヒトにおいて、胎盤関門の胎児側膜と腎近位尿細管上皮細胞の管腔側膜に発現します。一方、げっ歯類でヒトOAT4相同遺伝子は見出されないことから、OAT4を介した輸送は薬物動態の種差の一因になり得ます。OAT4を介した基質および方向選択的な輸送の検討や胎盤関門組織を用いた検討から、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるolmesartanや抗ヒスタミン薬であるlevocetirizineについて、OAT4の発現が、ヒトにおける胎児毒性の発生や腎排泄過程に有意に影響する可能性を見出しました。

また、胎盤が関門としての機能を成熟させる過程は、独自の遺伝子発現調節機構によって制御されます。個人差や、妊娠進行、病態時における薬物の胎児移行性の変化を予測する上では、胎盤の関門機能を担う遺伝子や関門の成熟を司る遺伝子の発現調節についての理解が重要です。例えば、OAT4の胎盤関門における発現については、腎臓とは異なる機構で制御されることや、胎盤での妊娠期特有のエストロゲン合成に関わる遺伝子群と同調して増えることなどを明らかにしつつあります。

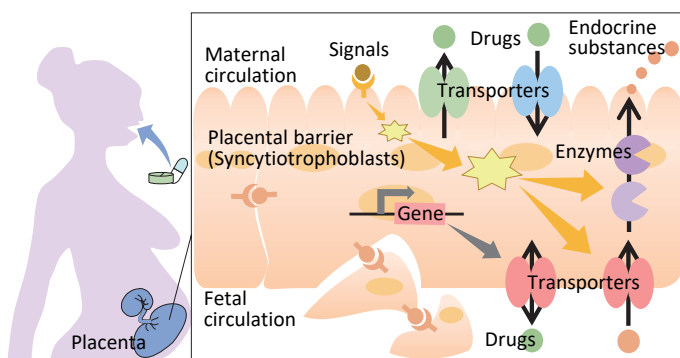
We are working on the mechanism regulating the fetal entry and toxicity of drugs from the perspective of pharmacokinetics. Our approach is to understand the substance-selective and direction-selective permeation properties of placental barriers. Placental barriers which separate materno-fetal circulation and regulate fetal environment exhibit significant species differences. The goal of our research is to provide platforms to evaluate more precisely the human fetal concentration, efficacy, and toxicity of drugs that further contribute to the expansion and development of pharmacotherapy for pregnant women and fetuses that can be used in safe and aggressive manners.

We have been researching about the role of organic anion transporter (OAT) 4, a drug transporter, in the regulation of human characteristic pharmacokinetics. Human OAT4 is localized at the fetal-facing basal plasma membrane of placental barriers (syncytiotrophoblasts) and luminal membrane of renal proximal tubule epithelial cells. On the other hand, the human ortholog of OAT4 has not been detected in rodents used in animal teratology studies. We have found the possibility that OAT4 significantly affects the fetal toxicity and renal excretion of olmesartan (an angiotensin II receptor antagonist) and levocetirizine (a second generation antihistamine) through the bidirectional transport studies using OAT4 expressing cells and human placental chorionic membrane vesicles.

In order to predict the inter/intra-individual changes of fetal permeability of drugs in pregnancy progression, complications, and so on, it is important to improve our understanding about the regulatory mechanisms of the placental gene expressions involved in the barrier function and governing barrier maturation. The maturation processes of the placenta's barrier functions are controlled by unique placental gene expression regulations. Regarding OAT4, we are revealing that the placental transcription of OAT4 is regulated by a different mechanism from that of the renal one, and its placental expression is coincident with genes involved in the pregnancy characteristic estrogen synthesis in the trophoblasts.

主な論文

Noguchi S, Nishimura T, Mukaida S, Benet LZ, Nakashima E, Tomi M: Cellular uptake of levocetirizine by Organic Anion Transporter 4, *J Pharm Sci.* **106**(9):2895-2898 (2017).
Noguchi S, Nishimura T, Fujibayashi A, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E: OAT4-mediated transport of olmesartan at basal plasma membrane of human placental barrier, *J Pharm Sci.* **104**(9): 3128-3135 (2015).





医薬品情報学講座 教授

堀 里子

ホリ サトコ

博士（薬学）

Professor

Division of Drug Informatics

HORI Satoko

Ph.D. in Pharmacy

育薬／地域医療／
医療安全／学際情報学

post-marketing development of drugs／
community health care／
patient safety／
interdisciplinary information studies

研究概要

医薬品情報学講座では、情報学を基盤とした学際的なアプローチにより、医療や地域社会における諸課題の解決に取り組んでいます。特に、薬学的視座での疾患予防・治療の個別最適化、育薬と医療安全の推進を中心に据えています。リアルワールド（医療現場、地域や生活の場）における情報（=医療・健康情報）の収集、解析・評価、検証（ラボワークも含む）、それらを通じた新規のエビデンス・システムの創出までを目指しています。

医療・健康情報の収集・共有と活用に関する研究

疾患予防・治療の個別最適化と医療安全を推進するうえでは、医療や地域社会における課題やニーズを迅速に捉えることが不可欠です。当講座では、地域薬局を核として医療・健康情報を効率的に収集・共有し、活用するためのヘルスケアモデルの確立と実装を目指しています。これらのモデルを通じて集積された情報を活用して、薬物治療の個別適正化のためのエビデンス創製（副作用予測モデル等）、医療安全のためのエビデンス創製（投薬ミスの事前予測法の確立等）を進めています。このほか、非医療データを医療に活用するための研究（例：SNSからの治療上の悩みや副作用症状抽出技術の開発）にも注力しています。

医療・健康情報の解析・評価、実装に関する研究

臨床現場における諸課題を解決するための研究として、医薬品の有効性・安全性・経済性に関する新規評価手法の確立や新規エビデンスの創製、機械学習を用いた医薬品取り違い防止システムの開発、薬物治療における意思決定支援のための研究に取り組んでいます。

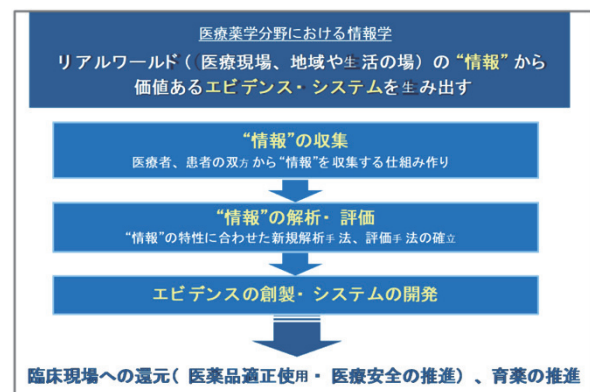
これらの研究の実施にあたっては、情報やデータを扱う多様な関連分野とのインタラクションや他分野との融合が求められます。このため、当講座では関連分野の研究手法を取り入れた研究や異分野研究者との共同研究に積極的に取り組んでいます。また、医療・介護の現場で働く医療者（薬剤師をはじめとする多職種）や関与者（患者、地域コミュニティも含む）との協働で進める研究が多いのも講座の特徴です。医療や地域社会への研究成果の還元を常に念頭におき、自由で柔軟な発想を大切にしながら、薬学的視座でヘルスケアの未来を創る研究に邁進したいと考えています。

The aim of our research is to promote the proper use of drugs, the post-marketing development of drugs (IKUYAKU in Japanese, which may be translated as “fostering drugs”) and patient safety. For that purpose, we develop an efficient system to collect information on clinical issues (including efficacy and safety of drugs, incidents/accidents involving drugs, and needs for pharmaceuticals) from medical care staff and patients in community health care settings. Our work will include research on personalization of pharmacotherapy, development of systems to avoid medication errors, and so on.

Key features of our approach will be the interdisciplinary information studies and collaborative studies with researchers in other fields.

主な論文

- 1) Nishioka S, Watanabe T, Asano M et al. *PLoS One* 17(5): e0267901, 2022.
- 2) Watanabe T, Yada S, Aramaki E et al. *JMIR Cancer* 8(2): e37840, 2022.
- 3) Iino H, Hashiguchi M, Hori S. *PLoS One* 17(4): e0266934, 2022.
- 4) Ikegami K, Hashiguchi M, Kizaki H et al. *J Clin Pharmacol*. 62(9): 1151-9, 2022.
- 5) Ito G, Kawakami K, Aoyama T et al. *PLoS One* 16(7) e0254726, 2021.





薬物治療学講座 准教授

松崎 潤太郎

マツザキ ジュンタロウ

博士 (医学)

Associate Professor

Division of Pharmacotherapeutics

MATSUZAKI Juntao

M.D., Ph.D. in Medical Science

がん診断／細胞外小胞／
マイクロRNA／橋渡し研究Cancer detection／
Extracellular vesicle／microRNA／
Translational research

研究概要

内視鏡検査やCTガイド下生検などの技術の進歩により、昨今では多くの固形がんの術前病理診断が可能となりつつあります。しかし検体採取困難例や、画像では良悪性の判断に難渋する例なども多く、診断補助ツールの開発は重要な臨床課題です。また一般集団を対象とするがん検診として現在本邦において実施されているものは、胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、子宮頸がんの5種に限られます。さまざまながん種に対する低侵襲な早期診断ツールの開発は、治癒切除の機会を増加させ、悪性腫瘍の生命予後の飛躍的向上につながるものと期待されます。

近年、体液中の微量な核酸分析技術が飛躍的に向上しており、これを用いると、従来の腫瘍マーカーと比べて遥かに膨大な情報が体液中から得られることがわかり、いわゆる「リキッドバイオプシー」技術として医療現場への応用開発が進んでいます。私たちは、特にmicroRNAなどの血液中のRNAに注目し、これを用いた新たな診断技術の開発や、既存の薬剤の有効性を予測するコンパニオン診断の開発を、複数の大学や企業と共同で進めています。

さらに細胞外RNAは、全身の様々な細胞が能動的に分泌し、細胞間コミュニケーションツールとしての生理活性を有することがわかりつつあります。私たちは、新規ゲノム編集技術などを用いてこの細胞外RNAを介した全身ネットワークの全貌を解明することを目標としています。新たな細胞外RNAの機能を明らかにすることを通じて、がん転移抑制や臓器の線維化改善による発がん予防といった、革新的な治療法の開発に向けた研究も行っています。

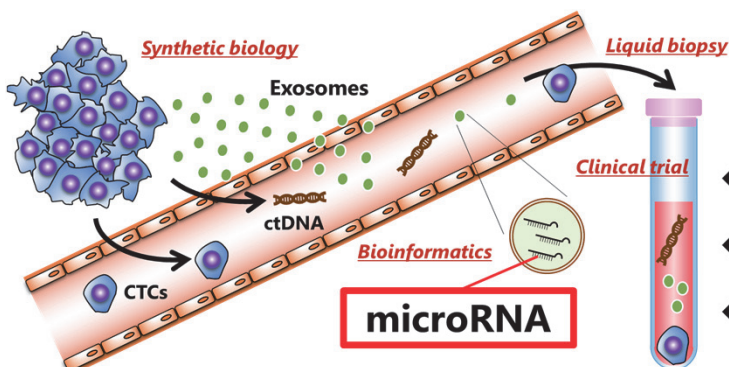
Extracellular RNAs, including microRNAs, are actively secreted by various cells in our body and have bioactivity as a tool for intercellular communication. Recently, the technology for analyzing cell-free nucleic acids in body fluids has been dramatically improved. Our goal is to elucidate the whole picture of the extracellular RNA-mediated systemic network by using cutting-edge gene engineering technologies. By clarifying the functions of extracellular RNAs, we try to 1) develop new diagnostic tools for early-stage cancer detection, and 2) develop innovative therapeutic applications to prevent cancer development and progression.

[主な論文] (*co-first author)

1. Matsuzaki J*, Tsugawa H* et al. Neutrophil-activating protein polymorphism of *Helicobacter pylori* determines the host risk of dyspepsia. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 8:295-297 (2019)
2. Asano N*, Matsuzaki J* et al. A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes. *Nat Commun* 10:1299 (2019).
3. Urabe F*, Matsuzaki J* et al. Large-scale circulating miRNA profiling for the liquid biopsy of prostate cancer *Clin Cancer Res* 25, 3016-3025 (2019).

[主な知的財産]

- 1) 国内特許公開：特開2020-080773「ニボルマブ薬効予測のためのキット及び方法」
- 2) 国際特許公開：WO2020032228A1「前立腺がんの検出のためのキット、デバイス及び方法」



- ◆ 血中RNAプロファイルの機械学習によるがん診断モデル構築
- ◆ 細胞外RNAによる細胞間コミュニケーションシステム解明
- ◆ 細胞外RNAの生理活性を応用した核酸創薬



薬効解析学講座 教授

松元 一明

マツモト カズアキ

博士 (薬学)

Professor

Division of Pharmacodynamics

MATSUMOTO Kazuaki

Ph.D. in Pharmacy

薬物動態学 / 薬力学 / 抗感染症薬

Pharmacokinetics / Pharmacodynamics
/ anti-infective agent

研究概要

薬効解析学講座では、医薬品の効果および副作用、いわゆる薬効を解析することにより、新たな薬物療法の確立を目指して研究を行っています。医薬品の効果を最大限発揮し、副作用を出来る限り回避するために、薬効に影響を与える要因を解析し、患者個々に最適な薬剤選択ならびに投与法を明らかにしています。また、医薬品の新作用を見出したり、新たな剤形を開発したりすることにより新たな治療法を確立しています。さらに、医療現場における様々な問題点（薬物間相互作用など）を抽出し、臨床研究や基礎研究を展開することにより、医療現場で役立つエビデンスを構築しています。

本講座では、研究を通して、医療現場に真に貢献し得る臨床薬剤師、ならびに、医療現場のニーズに合った医薬品開発ができる研究者の育成を目指しています。

以下の図には、抗感染症薬の薬物動態学 (PK) / 薬力学 (PD) 理論を示します。抗感染症薬は薬物濃度と抗菌効果、副作用発現との間に一定の関係が示されたことから、PKとPDの総合へと発展しました。PK/PDアプローチから、最大限の効果、副作用防止、耐性菌の発現阻止を考慮し、患者個別に最適化した抗感染症薬の投与を行うことが重要です。

The Division of Pharmacodynamics conducts research, aiming to establish new pharmacotherapy options by evaluating drug efficacy or the therapeutic and adverse effects of drugs.

To maximize their effectiveness while avoiding related adverse events as much as possible, the division analyses influencing factors, and clarifies optimal drug options and administration methods for each patient. It also establishes new treatment methods by identifying new drug activities and developing new dosage forms. Furthermore, with a view to obtaining evidence that is useful for medical services, it identifies issues to be addressed (such as drug-drug interactions), and expands clinical and basic research.

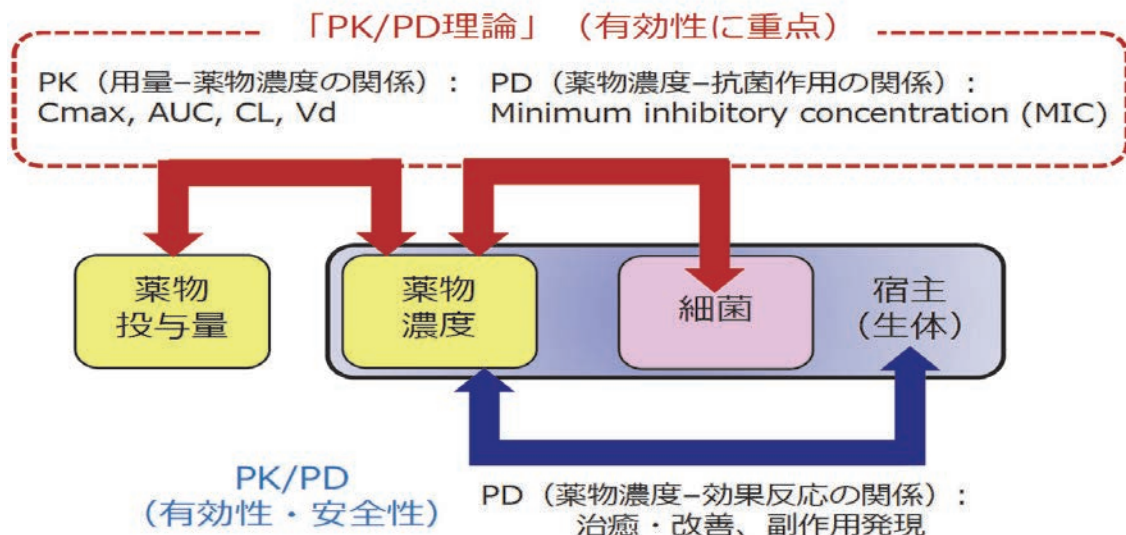
The division aims to nurture clinical pharmacists to truly contribute to medical services and researchers with the ability to develop drugs needed in such services through research activities.

主な論文

Matsumoto K et al; Int J Antimicrob Agents 2014; 44: 242-247.

Matsumoto K et al. Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 91-94, 2009.

抗感染症薬の薬物動態学 (PK) / 薬力学 (PD) 理論





医療薬学・社会連携センター
社会薬学部門 教授

山浦 克典
ヤマウラ カツノリ

博士（薬学）

Professor
Division of Social Pharmacy
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

YAMAURA Katsunori

Ph.D. in Pharmacy

社会薬学／保険薬局／口腔ケア／
セルフメディケーション／
ポリファーマシー

social pharmacy／
community pharmacy／
oral care／self-medication／
polypharmacy

研究概要

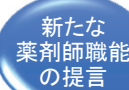
我が国では世界に類を見ない速さで高齢社会化が進んでおり、平均寿命および高齢化率共に世界一の超高齢国家となっています。これに伴い国民医療費は増加の一途をたどり、我が国の社会保障制度自体の存続を脅かす最大の要因となっています。そこで、特に生活習慣病は治療から予防へ軸足をシフトさせることが急務であり、薬局薬剤師のセルフケア分野での貢献が期待されています。

我々社会薬学部門は、教育・研究活動のほか、薬学部附属薬局の保険薬剤師業務も行います。この環境を最大に活かし、薬局臨床現場における課題から研究課題を抽出し、社会における薬剤師業務貢献度の数値化、セルフケアにおける新たな薬剤師職能の提言、薬局薬剤師業務を支援するツールの開発をテーマに以下の研究を行っています。

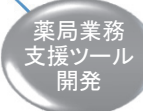
1. 服薬期間中の患者フォローアップは薬局薬剤師の重要な責務です。地域診療所との連携により、効果的なフォローアップの在り方を検討しています。また、ポリファーマシーの解消を目的に、ポリファーマシーの成因に関する研究を行っています（慶應義塾大学病院総合診療科との共同研究）。また、外用ステロイド恐怖症患者のアドヒアランス向上を目指し、指導実態の調査をしています。
2. 歯周病の予防・早期発見が、糖尿病や脳梗塞ほか全身疾患の発症リスクを低下させることが知られています。すなわち薬局が口腔ケアに取り組むことが医療費削減につながります。そこで、新たな薬剤師職能として口腔セルフケアの実践、歯科医との連携に関する研究を実施しています。また、健康サポート薬局への機能付加として、高血糖や高LDL血症、歯周病の早期発見における検体測定室や口腔内環境チェックの有用性について研究しています。
3. 薬局薬剤師業務を効果的に支援するシステム、AIによる薬歴作成支援システムの開発研究に取り組んでいます（埼玉大学大学院理工学研究科、東日本メディコム株式会社と共同研究）。



- 患者フォローアップの有用性
- ポリファーマシー成因の解析
- ステロイド外用薬の適正使用



- 口腔ケアと歯薬連携
- 口臭・口腔内環境測定
- 検体測定室の推進



- 薬剤師業務支援システム
- AI搭載薬歴システム

In the Division of Social Pharmacy, we are conducting the following research.

1. It is very important responsibility for community pharmacists to follow-up patients for dosing period. We are considering effective follow-up in collaboration with regional clinics. We are also conducting research on the etiology of polypharmacy with the aim of eliminating polypharmacy (collaborative research with the Department of General Medicine, Keio University Hospital). In addition, we are investigating the actual situation of guidance with the aim of improving adherence to patients with topical steroid phobia.

2. It is known that prevention and early detection of periodontal disease reduce the risk of developing diabetes, cerebral infarction, and other systemic diseases. In other words, pharmacies working on oral care will reduce medical costs. Therefore, as a new pharmacist function, we are conducting research on the practice of oral self-care and collaboration with dentists. We are also studying the usefulness of checking a blood test and oral environment test in the early detection of hyperglycemia, dyslipidemia, and periodontal disease as additional functions of health support pharmacies.

3. We are working on the development and research of a system that effectively supports the work of pharmacists and managing a patient drug history using AI (collaborative research with Saitama Univ. and Higashi Nihon Medicom Co., Ltd.).

主な論文

Iwata H, Shibano K, Okazaki M, Fujimaki K, Kobayashi N, Fujimoto K, Hayashi N, Goto T, Yamaura K. Patient satisfaction with oral health check-ups at a community pharmacy and their effect on oral self-care habits and dental consultation behavior. *Drug Discov Ther*, 14: 319-324, 2021

Oishi N, Iwata H, Kobayashi N, Fujimoto K, Yamaura K. A Survey on Awareness of the "Finger-Tip Unit" and Medication Guidance for the Use of Topical Steroids Among Community Pharmacists. *Drug Discov Ther*, 13: 128-132, 2019



医療薬学・社会連携センター
医療薬学部門 助教

横山 雄太

ヨコヤマ ユウタ

博士 (医学)

Assistant Professor
Division of Pharmaceutical Care Sciences
Center for Social Pharmacy and Pharmaceutical Care Sciences

YOKOYAMA Yuta

Ph.D. in Medicine

薬物動態／薬力学／薬理遺伝学／
母集団薬物動態／抗菌薬／抗がん薬

pharmacokinetic / pharmacodynamic
/ pharmacogenomic / population
pharmacokinetic / antimicrobial drug /
anticancer drug

研究概要

抗菌薬は pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) に基づいて投与されることが推奨されています。近年、 β -ラクタマーゼ阻害薬の sulbactam は *in vitro* で *Acinetobacter baumannii* に抗菌効果があることが示されており、症例報告において、*A. baumannii* 感染症に対して sulbactam が有効であることが報告されています。しかしながら、*A. baumannii* に対する sulbactam の PK/PD 関係は検討されていないため、最適な投与方法が明らかになっていません。そこで、マウス大腿部感染モデルを用いて *A. baumannii* に対する sulbactam の PK/PD 解析を行い、有効な投与方法の指標となる PK/PD パラメータについて算出しました。さらに、ヒトに対して sulbactam の血中濃度を測定し、母集団薬物動態解析を行うことにより、*A. baumannii* 感染症に対して PK/PD に基づく有効な投与方法の検討を行いました。その結果、sulbactam は *A. baumannii* に対して、時間依存的に効果を示し、 $fT > MIC$ が 60% の場合に最大殺菌作用を示すことを明らかにしました (Fig. 1)。ヒトにおける母集団薬物動態パラメータおよび MIC を考慮して、患者の腎機能毎での PK/PD ブレイクポイント MIC に達する投与方法を提案することが出来ました。

一方、がんの化学療法における抗がん薬の有効濃度域と副作用濃度域が近接しているために、血中濃度モニタリングが有効であると考えられています。また、血中濃度と臨床効果および副作用に相関がある報告や抗がん薬の有効性には薬理遺伝学 (PGx) が関与することも明らかにされています。しかしながら、各種抗がん薬において有効濃度域および副作用濃度域が明らかにされておられません。今後、基礎および臨床研究において抗がん薬での PK/PD/PGx に基づく有効性および安全性が確保された個別至適化による最適投与方法を明らかにしていきます。

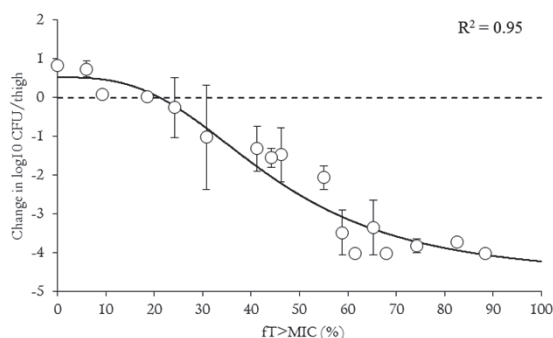


Fig. 1. Relationships for *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 between the \log_{10} CFU/thigh at 24 h and the pharmacokinetic/pharmacodynamic indices; time that the free drug concentration remained above the minimum inhibitory concentration ($fT > MIC$)

The efficacy of antimicrobial drug is determined by the interrelationship between the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD). Sulbactam, a potent inhibitor of β -lactamases, was previously shown to be active against *A. baumannii* strains *in vitro*. Therefore, *in vivo* PK/PD analyses of sulbactam were performed using murine thigh infection models of *A. baumannii* to evaluate the PK/PD of sulbactam.

The PK/PD index that best correlated with the *in vivo* effects was the $fT > MIC$. We demonstrated that sulbactam was sufficiently bactericidal when a $fT > MIC$ of $\geq 60\%$ against *A. baumannii* thigh infection was achieved (Fig. 1). Next, we performed a PK/PD target attainment analysis of sulbactam against *A. baumannii* in patients with impaired renal function. For sulbactam regimens, a Monte Carlo simulation estimated the probabilities of attaining the bactericidal target ($60\% fT > MIC$). The results of the PK/PD target attainment analysis are useful when deciding the sulbactam regimen based on the CLCr of the patient.

On the other hand, anticancer drug concentration range of efficacy and adverse effect are close, drug concentration was correlation between efficacy and adverse effect on therapeutic drug monitoring. The efficacy of cancer drug was associated with pharmacogenomics (PGx). However, various anticancer drug concentration range of efficacy and adverse effect has not been known.

Therefore, our propose is to optimize appropriate various anticancer drug dosing regimen based on PK/PD/PGx in *in vitro* and *in vivo*.

主な論文

1. Yokoyama Y., Matsumoto K., Ikawa K., Watanabe E., Morikawa N., Takeda Y. Population pharmacokinetic-pharmacodynamics target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21, 284-289, 2015.
2. Yokoyama Y., Matsumoto K., Ikawa K., Watanabe E., Shigemi A., Umezaki Y., Nakamura K., Ueno K., Morikawa N., Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* in *in vitro* and murine thigh and lung infection models. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43, 547-552, 2014.



薬学教育研究センター 准教授

石川 さと子

イシカワ サトコ

博士（薬学）

Associate Professor
Education Research Center for
Pharmaceutical Sciences

ISHIKAWA Satoko

Ph.D. in Pharmacy

薬学教育／専門職連携教育／
情報科学／ヒューマニティ教育

Pharmacy Education／Interprofessional
Education／Information Literacy／
Humanities Education

研究概要

6年制薬学教育が始まって10年以上が経過し、2015年度より改訂版の薬学教育モデル・コアカリキュラム（改訂コアカリ）による教育が始まりました。改訂コアカリは学習成果基盤型教育（アウトカム基盤型教育、OBE）に基づき、最初のセクション「A基本事項」はすべての領域の基盤として、他の科目と関連させながら学びを深めていくようになっていっています。OBEの考え方では、記載された目標に卒業時に達していることが求められますので、そのための評価、評価を実現させる学びの場の設定などについて、薬学部教員は実践と改善を繰り返しています。これまでに薬学教育のさまざまな工夫や実践結果が学会等で報告されていますが、学習成果を十分に検証するなど客観的なデータが少なく、社会に対して明確な根拠を示すことが求められています。このような背景から、2016年に薬学教育を学術的な眼で観察する教育研究を推進する目的で日本薬学教育学会が設立されました。

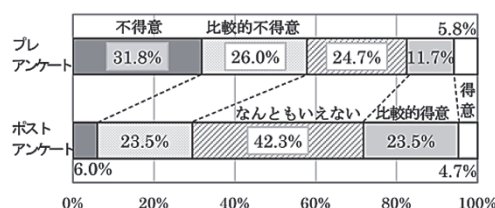
A基本事項の中には、倫理・コミュニケーションに関する目標、多職種連携に関する目標があります。薬学部の学生は将来どのような分野に進む場合でも、これらの目標に向かって学ばなければなりません。どの目標も単に知識をつけるのではなく、人として広い視野を持ち、相手の立場にたって深く考えて行動しなければならないものばかりです。我々は、これらの教育を効果的に実践するための方法や評価、教育改善などについて研究を行っています。これまで、高度情報化社会における情報の取扱いやコミュニケーション／プレゼンテーションスキルを統合して学ぶ授業の効果について検討したり、薬学生が多職種連携協働に積極的に参画するときに、他職種の専門用語を理解するための用語集を作成したりしてきました。たとえば、2014年度の1年生にグループワークを取り入れ、相手に伝わることを意識した内容でプレゼンテーションを行う授業を行いました。全体プレゼンテーションでは他のグループを評価するとともに、自分の姿を映像で振り返る機会を作り、授業前後で意識がどのように変化したかアンケートを行ったところ、プレゼンテーションが不得意であるという学生が明らかに減少したことを確認しました（右図）。現在、生命倫理、情報倫理に関しても、これまでの授業内容の学習効果を検証するとともに、今後の授業改善に活かすための考察を重ね、根拠を蓄積しています。

It is important for pharmacy students to develop their communication skills and attitudes to foster the trust of their patients and other medical professionals. For this purpose, humanities education is clearly described as the basis of pharmaceutical education, but it is difficult to evaluate the outcome of learning humanities subjects and communication. The model core curriculum for pharmacy education revised in 2013, and it is structured by outcome-based education, and the students are required to reach the goal at the time of graduation. However, there are few objective data to verify the learning outcome, and it is required to present a clear basis to society. So the faculty members in pharmacy school are improving the education program, such as evaluation, strategies to evaluate the students' skills.

We have implemented the integrated course for 1st year pharmacy students comprising “Communication and Information Sciences” and “Presentation Skills” entailing students making appropriate presentations based on small group discussion results. Questionnaires revealed that the number of students who felt their presentations were weak clearly decreased after the class. This result could possibly be further explored in other courses, such as bioethics or interprofessional education. We continuously investigate about learning effect in the field of humanities and communication to promote the research for pharmacy education.

主な論文

1. 石川さと子. ヒューマニティ教育の現状と課題. YAKUGAKU ZASSHI, 137(4):399-405 (2017). (総説)
2. 石川さと子. 薬剤師・薬学教育からみた専門職連携コンピテンシー. 保健医療福祉連携, 9(2):128-129 (2016). (総説)
3. 石川さと子, 横田恵理子, 飯島史朗. 薬学生の実践的な情報利活用・プレゼンテーション能力の醸成. ICT活用教育方法研究, 18(1):7-12 (2015).



プレゼンテーションに対する意識の授業前後の比較（文献3）



医薬品開発規制科学講座 教授

漆原 尚巳

ウルシハラ ヒサシ

博士（社会健康医学）

Professor
Division of Drug Development and
Regulatory Science

URUSHIHARA Hisashi

Dr.PH

薬剤疫学／レギュラトリーサイエンス／
医療技術評価

Pharmacoepidemiology／Regulatory
Science／Health Technology
Assessment

研究概要

当研究室では、主に医薬品の安全性、有効性評価を疫学的手法に則り分析評価する薬剤疫学と、研究成果を利用し意思決定を行うための薬事関連制度に関する研究を行っています。

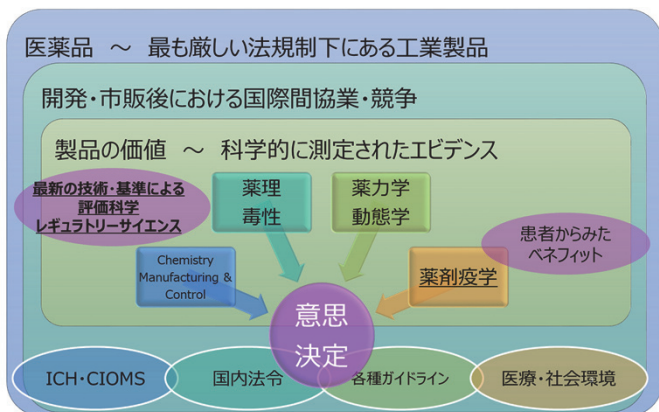
薬剤疫学研究においては、リアルワールド医療情報によるComparative Effectiveness (Safety) Study、安全性対策・薬事施策変更の影響を評価するDrug Utilization Study、患者アウトカム・医療資源消費への影響を評価する疫学研究などについて、近年利用可能となってきた大規模医療情報データベースに加えて、電子カルテ調査、直接データ収集を行う社会調査法など、様々な情報源、研究デザインを駆使して、社会に還元できる価値のあるリサーチクエスチョンに対し最適解を見出すべく、医療に関する様々なテーマについて研究プロジェクトを進めています。特に、製造販売後調査における比較観察研究やデータベース研究が制度化されることから、そこから得られるリアルワールドのエビデンスへの関心、公衆・保健衛生上の重要性はさらに増しています。近年のAIを含めたITC技術と統計手法の目覚ましい進展により、観察データに基づいたより科学的に確からしい（妥当な）、因果推定の根拠となりうるエビデンスの供給が可能となった現在、このような研究手法の確立と普及を目的に、医療ビッグデータの研究活用を実践しています。

レギュラトリーサイエンスは、種々の定義がありますが、科学技術の成果を価値あるものとして社会に還元するために必要な技術体系として捉え、医薬の世界では、ICHの理念にある通り国際協調の下で、安全で効果的な薬をいち早く患者に届けるための評価体系と捉えられます。当研究室では、承認・市販後安全性監視制度の国際間比較を行い、効率的で有益な制度設計の提言を行っています。

Our research activities focus on mainly pharmacoepidemiological research and regulatory science for developing medicines and monitoring its rational use using various methodologies. Especially, in the community of public health, Professor Urushihara is a one of the forerunners in Japan who initiated application of epidemiological methods to large-scale real-world healthcare database to generate valid evidences with greater generalizability than the one produced by interventional studies. We use several data sources including electronic health records, claims data, primary data collection of medical records and field survey, and employ a variety of study designs and methodologies suitable for addressing socially-relevant research questions in the field of medicine development and public health. With advancement of information technology including AI/statistical methodologies and availability of high volume of healthcare data, causal estimation in observational studies has become possible and its potential has been actively investigated in the filed of epidemiology. We are enhancing the application of such epidemiological skills to large-scale database by practicing observational studies and proposing its use for regulatory decision making. Such technical innovation should also involves advancement of regulatory science, on which our research activities focus as well, to facilitate efficient and economical use of deliverables of human research and resource in healthcare community.

主な論文

1. Urushihara H, et al. Bridge the gap: The need for harmonized regulatory and ethical standards for postmarketing observational studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 26(11):1299-306. (2017)
2. Tanemura N, et al. The need for consumer science and regulatory science research on functional foods with health claims What should we do to harmonize science and technology with society?. *Trends in Food Science & Technology*. 67, 280-283. (2017)
3. Narita Y, et al. Cost-effectiveness analysis of EGFR mutation testing and gefitinib as first-line therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 90(1):71-77. (2015)
4. Urushihara H, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. *PLoS One* 7(12):e53224. (2012)





薬学教育研究センター 教授

鈴木 岳之

スズキ タケシ

薬学博士

Professor
Education Research Center for
Pharmaceutical Sciences

SUZUKI Takeshi

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences

医薬品開発／医薬品市場／
製薬産業／規制

Drug development／Drug market／
Pharmaceutical industry／Regulation

研究概要

産業界の構造的不況に加え、超高齢化社会を迎えた日本において、医薬品産業は今後世界でリーダーシップを取りうる数少ない巨大産業であることは明らかです。医薬品は、超高付加価値の製品であり、その製造過程において最も重要なのは品質管理であり、国内産業として非常に日本向きの産業ですが、残念ながら現状では内資系製薬企業はメガファーマと五分に渡り合える状況にはありません。これは日本にとって非常に残念な事態ですが、日本の創薬系製薬企業の開発技術力は世界のトップクラスであることは間違いなく、今後、数少ない成長産業として国家として育ててゆく必要がある産業であることは間違いありません。

しかしながら一方で、国家財政を圧迫する、ふくれあがる医療費の削減対象として、大きな議論もなく医薬品価格の切り下げが薬価改定のたびに行なわれています。これは、その売り上げの半分以上を国内市場に依存する内資系製薬企業にとっては、大きなリスクを伴うグローバル展開できる医薬品の開発における必須基礎体力ともいえる収益性の削減となっていると考えられます。

私はこれまでの薬学では研究されてこなかった医薬品開発のビジネスモデルを、その医療面での必要性といった薬学的側面に加え、製薬会社の収益性を考える経済・経営的側面、さらには、社会保障制度から考える社会的側面まで、多面的に検討を行なうという新たな研究分野を開拓してきました。

特に、医薬品の最大市場であるアメリカと日本の医薬品市場の特性の相違を明確にし、日本発のグローバル医薬品を継続的に創出するための戦略をアカデミアから提言します。

主な業績

- 1) Fukumoto D, Suzuki T. Impact of generic entry to off-patent branded medicines in Japanese pharmaceutical market. *J Gen Med* DOI:10.1177/1741134317698194 (2017)
- 2) Shibata S, Wayama Y, Tsuyuki A, Matsushita M, Chiba K, Matsuki E, Okamoto S, Suzuki T. An Empirical Study of the Prescription Pattern of Drugs for Hematological Malignancies in Japan from 2010–2014. *Biol Pharm Bull.* 40 (2017) 894-904.
- 3) Shibata S, Kawaguchi H, Uemura R, Suzuki T. Emerging Growth of Orphan Drugs for Neurological Diseases in Japan: Potential Benefits for Both Patients and Pharmaceutical Companies. *J Regul Sci.* 4 (2016) 4(3) 7-13.
- 4) Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Evaluating the Effectiveness of Repricing for Market Expansion in the Japanese Drug Pricing System. *Ther Innov Regul Sci.* 50 (2016) 751-758.
- 5) Shibata S, Uemura R, Chiba K, Suzuki T. A Comprehensive Analysis of Factors That Contribute to Conditional Approval and All-Case Surveillance Designations That Subsequently Lead to Shortening of Review Times in Japan. *J Regul Sci.* 4 (2016) 1-9.
- 6) Shibata S, Uemura R, Suzuki T. Comparative Analysis Between the Top-selling Japanese Pharmaceutical Market and Those of the United States, the United Kingdom, France and Germany. *Ther Innov Regul Sci.* 50 2016 221-227.

Pharmaceutical business is one of the best fitting business category fitting for Japan. It is very interesting study about the strategy for developing new drugs by Japanese domestic pharmaceutical industries. Japan is the second largest pharmaceutical market in the world. It provides many opportunities for pharmaceutical companies to develop their businesses, however, the drug development and market affairs are regulated strictly by the government. It should be very important that the empirical analyses of Japanese pharmaceutical industries affairs to clarify what opportunities may exist for pharmaceutical companies in the future. I have been studied about the Japanese pharmaceutical market including related regulations, discussed our analyses of economic and regulatory science, and provided future perspectives on drug development and the pharmaceutical market in Japan. My research group first clarified the Japanese pharmaceutical market profile using the publically available market database. And my group also studied the Japanese pharmaceutical pricing system. These studies are very unique, we provided future perspectives on the pharmaceutical markets in Japan, as well as the direction of the research and development of new drugs.



医薬品開発規制科学講座 准教授

原 梓

ハラ アズサ

博士 (医療薬学)

Associate Professor
Division of Drug Development and
Regulatory Science

HARA Azusa

Ph.D. in Clinical Pharmacy

疫学／薬剤疫学／高血圧／がん

Epidemiology／Pharmacoepidemiology
／Hypertension／Cancer

研究概要

現代の日本は、高齢化や循環器疾患やがんの増大など様々な課題に直面しています。将来をより豊かで健やかな社会にするためには、国民一人一人の疾病予防の実践が必要と考えられます。循環器疾患やがんなどの疾病をどのように予防していくことができるかを明らかにするためには、疫学研究が有用です。

疫学とは「特定の間集団に起こっている健康に関する事象を、確率・統計を主義に用いて客観的に示す科学研究」であり、住民や患者の集団を長期間観察することで、科学的に疾病の原因や、関連する因子を明らかにすることができます。私は、循環器疾患やがんなどの疾病を対象とした疫学研究を行っています。また、薬の使用とその有効性や安全性との関連を評価する薬剤疫学研究にも取り組んでいます。

例えば、岩手県花巻市大迫町の地域住民の方を対象とした「大迫研究」は、1986年に開始された長期前向きコホート研究で、家庭血圧を用いた世界初の住民ベースの疫学研究という特色を持っており、医療環境下の血圧と比較して、非医療環境下血圧(家庭血圧・自由行動下血圧)が将来の脳心血管疾患をより予測することを明らかにしてきました。私は特に高血圧性臓器障害に対して、非医療環境下血圧や様々な生活習慣がどのように影響を及ぼすか検討を行っています。

その他、日本各地の地域住民を対象とした、我が国を代表する住民コホート「多目的コホート研究(JPHC研究)」や「次世代多目的コホート研究(JPHC-NEXT研究)」、ヨーロッパにおけるコホート研究「FLEMINGHO研究(ベルギー)」、「Rotterdam研究(オランダ)」に参画し、がんや循環器疾患等の予防法の確立に向けたエビデンス構築を行っています。

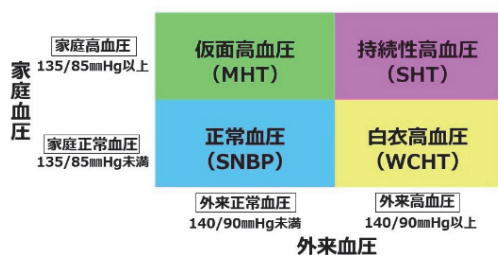
Epidemiology is the study of the distribution and determinants of health-related states or events (including disease), and the application of this study to the control of diseases and other health problems (WHO; <http://www.who.int/topics/epidemiology>). I focus on Cardiovascular and Cancer Epidemiology and Pharmacoepidemiology.

As a collaborating researcher of large population studies in Japan (Ohasama study, JPHC study, and JPHC-NEXT study), in Belgium (The FLEMINGHO study), and in The Netherlands (The Rotterdam study), I contribute to the construction of evidence-based public health approaches to prevent cancer and cardiovascular events.

主な論文

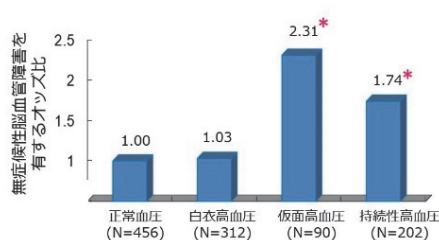
1. Wei FF, Hara A, et al. The risk of nephrolithiasis is causally related to inactive matrix Gla protein, a marker of vitamin K status: a Mendelian randomization study in a Flemish population. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:514-522.
2. Staessen JA, Hara A, et al. Blood Pressure Measurement Anno 2016. *Am J Hypertens*. 2017;30:453-463.
3. Hara A, et al. Incidence of nephrolithiasis in relation to environmental exposure to lead and cadmium in a population study. *Environ Res*. 2016;145:1-8.

血圧の分類



高血圧治療ガイドライン2019

血圧群と無症候性脳血管障害との関連



☆ 調整項目: 年齢、性別、BMI、喫煙歴、飲酒歴、降圧薬服用、脳心血管疾患既往歴、心房細動既往歴、高脂血症既往歴、糖尿病既往歴

☆ 検定: * (p<0.05) vs. 正常血圧群

Hara A, et al. *J Hypertens*. 2009



薬学教育研究センター 准教授

横田 恵理子

ヨコタ エリコ

博士 (医学)

Associate Professor
Education Research Center for
Pharmaceutical Sciences

AIZU-YOKOTA Eriko

Ph.D. in Medicine

化学物質過敏症／マスト細胞／
薬学教育／倫理教育
multiple chemical sensitivity /
mast cells /
pharmacy education / ethics education

研究概要

研究テーマ1：私たちは、非常に多くの化学物質に囲まれた中で生活をしています。化学物質は、中毒やアレルギーだけでなく、「化学物質過敏症」のような健康被害を引き起こすこともあります。私はこれまで、乳幼児も含め日常的に暴露される可能性の高い化学物質として、昆虫忌避剤ディートやピレスロイド系防虫・殺虫剤に着目してきました。これらは基本的に安全性が高く、汎用されているのですが、「無臭」のため暴露に気付きにくいという特徴があります。「吸引」によって、鼻腔から気道、肺胞での粘膜を介した吸収、嗅覚受容体を介した刺激の受容とシグナル伝達、嗅神経への取り込みと軸索輸送による脳への取り込みなど、様々な経路で生体に影響する可能性が考えられます。一方、マスト細胞はアレルギーにおけるエフェクター細胞ですが、最近アレルギー疾患以外の他の炎症性疾患でもマスト細胞の活性化が認められることから、「マスト細胞活性化症候群」という新しい疾患概念が提唱されています。そこで、私はディートやピレスロイドによると考えられる健康被害へのマスト細胞活性化の関与を考え、これら化学物質のマスト細胞活性化に対する影響について検討しています。

研究テーマ2：薬の専門家である薬剤師の資質向上を目指し、薬学教育6年制が実施されています。以前の薬学教育とは大きく異なり、コミュニケーション能力や倫理観の醸成が重要視されているため、私は倫理教育の構築とその評価方法、さらに教材作成についても研究対象としています。学生が興味をもって主体的に授業に参加するようになるには、どのような授業デザインが有効か、また彼らはどのような事象を「生命倫理学的問題」と捉えているのか、などについて授業でのワークシートやアンケート結果から検討しています。

1. We're living in a state surrounded by so many chemicals which can cause health hazards like poisoning, allergies or "multiple chemical sensitivity".
I have focused on insect repellent DEET and insecticide parathion as chemicals that are likely to be exposed on a daily. These chemicals are highly safe for human and widely used. But because of "odorless" of their characteristic that exposure is hard to notice. By "inhalation", it is possible to influence the living body using a variety of pathway such as absorption through a mucosa in an airway and an alveolus, signaling transmission via the olfactory receptor stimulation, and uptake into the brain by axonal transport through the olfactory nerve. On the other hand, mast cells are as one of the effector cells in allergic diseases. Since the activation of mast cells is observed in inflammatory diseases other than allergic diseases, a new disease concept called "mast cell activation syndrome" has been proposed, recently. Therefore, I consider the involvement of mast cell activation to health hazard due to DEET or parathion, and examining the influence to mast cell activation of these chemicals.

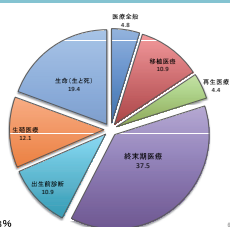
2. The "6-year education program in pharmacy education system" is being implemented with the aim of improving the qualities of a pharmacist as specialist in medicines. Because, it is greatly different from the previous pharmacy education, it is important to cultivate the outlook on communicative competence and a sense of ethics. Therefore, my second subject of research is construction of ethics education, including its evaluation method and teaching materials creation.

結果1: 事象の分類(大項目)

提出者: 148名*
事象数: 248例*
平均: 1.7例/名

分類	例数	%
医療全般*	12	4.8
移植医療	27	10.9
再生医療	11	4.4
終末期医療	93	37.5
出生前診断	27	10.9
生殖医療	30	12.1
生命(生と死)	48	19.4
計	248	100

* 出生前診断+生殖医療: 57例, 23%



結果2: 事象の分類(小項目)

移植医療

分類	例数	%
医師の判断	1	3.7
臓器提供	4	14.8
臓器売買	1	3.7
ドナーのリスク	3	11.1
脳死	16	59.3
医療資源の配分	1	3.7
人工臓器の開発	1	3.7
計	27	100

*大阪府の病院、脳死判定された6歳未満の女児が臓器提供(4名)
*埼玉県移植法の施行、本人の意思が不明でも家族の承諾があれば臓器提供ができる
*脳死は人の死か

終末期医療

分類	例数	%
尊厳死、安楽死	83	89.2
延命治療	3	3.2
告知、ホスピス	7	7.5
死への向き合い方	7	7.5
計	93	100

*東海大学安楽死事件(5名)
*2014年アメリカ、オレゴン州メイアークさんの事例(18名)
*2015年ナリ、安楽死を認めて欲しいと映画で大統領に訴えたマウレイアさん(5名)
*小説「高麗舟」(4名)
*映画「海を飛ぶ夢」(4名)
*不明でも家族の承諾があれば臓器提供ができる
*マンガ「ブラック・ジャック」(6名)

結果3: 事象の分類(小項目)

生殖医療

分類	例数	%
AID	1	3.3
ゲノム編集 デザインベビー	11	36.7
男女産み分け	2	6.7
クローン	4	13.3
代理出産	6	20
精子バンク	1	3.3
卵子の保存	2	6.7
出産の自由	3	10
計	30	100

*クローン羊
*アニメ「ルパンVS複製人間」
*朝日新聞2015.4.24朝刊35ページ「ヒト受精卵凍結電子操作」
*小説「キリン」
*映画「私の中のあなた」
*学生が挙げる生命倫理学的問題を包含する事象の解析(日本薬学会第136年会)

薬学部の研究者が発明者となっている出願済み特許一覧

(出願人：学校法人慶應義塾)

名称	発明者	出願番号・公開番号・特許番号
核酸送達用キャリア、核酸送達用キット、及び核酸送達方法	金澤 秀子	特許 6796864 WO2016/199895
分離用担体、分離用担体の製造方法、カラム、及び、液体クロマトグラフィー用装置又は固相抽出装置	金澤 秀子	特許第 6733900 号
胆道癌オルガノイド又は膵臓癌オルガノイドの培養用培地	齋藤 義正	特許第 7074323 号
癌治療用医薬組成物	齋藤 義正, 齋藤 英胤	WO2020/071355
抗がん剤の感受性の判定方法	鈴木 小夜	特許第 5461201 号 WO2009/096196
抗がん剤の感受性の判定方法	鈴木 小夜	特許第 5548694 号 WO2011/052749
がん免疫療法	服部 豊, 松下 麻衣子	特許第 5984113 号
ペプチド、樹状細胞、細胞傷害性T細胞、白血病ワクチン、及び白血病受動免疫療法剤	服部 豊, 松下 麻衣子	特許第 6204130 号
細胞精製用材料およびその利用	金澤 秀子, 長瀬 健一	特開 2021-083409
生体成分分離用高分子ファイバー、生体成分分離用カラム、計測装置及び生体成分分離装置	金澤 秀子, 長瀬 健一	特開 2020-157190
パーキンソン病治療薬	増野 匡彦, 大江 知之 高橋 恭子	WO2020/158870
抗腫瘍剤	松下 麻衣子, 服部 豊	特願 2021-085406
近赤外線消光団	花岡 健二郎	特許第 6462587 号
熱誘導型薬物送達システム	花岡 健二郎, 山田 創太	特願 2022-147929

(出願人：他機関)

名称	発明者	出願番号・公開番号・特許番号
オメガ3系脂肪酸由来の新規抗炎症性代謝物	有田 誠	特許第 5909183 号 WO2012/023254
アレルギー性疾患の予防または治療のための医薬組成物	有田 誠	特許第 6153193 号
2次元液体クロマトグラフ分析装置および分析法	金澤 秀子	特許 6773446
細胞の抗癌剤感受性の判定法	杉本 芳一	特許第 3923366 号
細胞の薬剤感受性の判定法	杉本 芳一	特許第 4478755 号
細胞の薬剤感受性の判定法	杉本 芳一	特許第 4456887 号
BCRP/ABCG2阻害剤	杉本 芳一	特許第 5009151 号
タンキラーゼ阻害剤感受性を検査する方法、及びその効果を増強する医薬組成物	杉本 芳一	WO2020/009175
腸管M細胞マーカーとしてのGP2の使用	長谷 耕二	特許第 5045992 号
微生物叢由来生物活性分子の組み合わせを含む疾患治療用組成物	長谷 耕二	特表 2016-530239 WO2015/006355
フラレン誘導体細線とその製造方法	増野 匡彦	特許第 4246590 号



(お問合わせ先)

慶應義塾大学 薬学部
 芝共立キャンパス学術研究支援課

住所 〒105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30
 電話 03-5400-2481 FAX 03-3434-5343
 E-mail skc-shien@adst.keio.ac.jp



Keio University Faculty of Pharmacy

<https://www.pha.keio.ac.jp>