

6年制薬学教育ガイドラインの再検証

○金子利雄

医療技術の高度化、医薬分業の進展等に伴い、高い資質を持つ薬剤師養成のための薬学教育は、平成18年度より修業年限が4年から6年に延長されました。これに伴い、平成14年8月、「薬学教育準備ガイドライン」「薬学アドバンスト教育ガイドライン」の中で、「薬学英語入門」「実用薬学英語」のGIO, SBOを定め、これを実践するよう求めました。これに応え、平成19年3月に「日本薬学英語研究会（JAPE）」を組織して、ガイドラインに準拠した教材の研究開発を行い、改訂版を含め、5冊のテキストを作成し、講義の中でそれらを活用してきました。

一方、文科省は「6年制薬学」と「4年制薬学」の教育目標を定め、薬剤師と研究開発人材の養成の棲み分けを明確にしております。その目標は、本学の平成24年卒業生進路状況に顕著にその傾向が表れており、文科省の意向に沿う結果となりました。今日、薬学教育モデル・コアカリキュラム改訂のみが取りざたされている中で、先のガイドライン「薬学英語入門」「実用薬学英語」のGIO, SBOが真に6年制薬学教育の現実を反映するものであるか否か、6年制薬学生の進路先の職場で求められるものであるかどうか再検証する必要がある。

本研究では、本学学生の進路傾向と英語力（TOEIC IP TEST のスコア一等）の具体的なデータを基に、薬学英語に関するガイドラインを再検証し、ガイドラインの妥当性を問うものである。

レシチンオルガノゲル化剤の用途開拓を目的とした基礎的検討

○橋崎 要, 原田真徳

当研究室では、これまでに新規なレシチンオルガノゲル化剤の探索を行ってきた。レシチンオルガノゲル化剤は、従来のゲル化剤とは全く異なり、逆紐状ミセルからなる3次元網目構造を特徴とするゲル化剤であり、多くの優れた特徴を有する。特にレシチンオルガノゲル化剤は、低分子ゲル化剤や高分子ゲル化剤と比べ、生体や環境に対して高い安全性を有しているほか、調製に加熱を必要とせず、調製が非常に簡便な点が特徴として挙げられる。しかし、レシチンオルガノゲル化剤の用途開拓に関する研究は、ほとんど行われていないのが現状である。そこで本研究では、レシチンオルガノゲル化剤の美容分野ならびに環境分野への応用を目指した基礎的な検討を行った。

まず、化粧品で汎用されるシリコーンオイルのゲル化を検討したところ、50wt%程度のシリコーンオイルを安定にゲル化できた。また、肌に馴染みやすく垂れにくい特徴を持つため、高付加価値製品に応用できる可能性が示唆された。

次に、工業廃油の回収・処理システムの開発を検討した結果、レシチンオルガノゲル化剤でケロシンをゲル化することに成功した。さらに、抽出溶媒に水を利用することで、ゲル中からゲル化剤を回収できた。このゲル化剤を再びケロシンに加えたところゲル化が確認された。これらの結果より、工業廃油の処理にレシチンオルガノゲル化剤を利用できる可能性が示唆された。

ドイツ語文章構造における nicht の位置について

○山崎良介

ドイツ語と日本語の文章の語順はたいへん自由であるという点で、一致している。ドイツ語では否定詞 nicht が文中に置かれると、置かれた位置によって大きな意味の違いがでてくる。日本語では「～ではない」は常に文末に置かれる。

否定詞 nicht の位置は、どこでもよいというわけでもなく、また単にリズムによることでもない。Nicht を置くことのできない位置も数多くある。文否定と部分否定の nicht はある種の条件下で同一の位置に置くこともあるが、両者は通常、意味においても相違を示すため、両者を区別することは有意義である。

Ich kaufe das Buch nicht. 私はその本を買わない。

Ich spiele nicht Klavier. 私はピアノを弾かない。

Nicht alle Studenten waren verheiratet. 必ずしも全ての学生が結婚していたわけではない。

Alle Studenten waren *nicht* verheiratet. 全ての学生が結婚していなかった。(文否定、学生全体)

Alle Studenten waren nicht verheiratet. (部分否定、約 10%否定)

文否定は文叙述に関連するもので、定動詞を否定することにより、文全体が否定されるものである。部分否定は文ではなく文の一部に関連するものである。否定詞 nicht は、どこに置くかによって文の意味に様々な影響を与えるもので、その語順規則は複雑である。

向流クロマトグラフィー分離のための各種水性二相溶媒 及びコイル状カラムの検討

○四宮一総, 林克弥, 梅澤元紀 (日大薬)

【目的】向流クロマトグラフィー(CCC)は、装置の進歩により、水性二相溶媒(ATPS)のような界面張力の小さい溶媒系でも固定相が保持され、分離効率が改善されてきている。本研究では、異なる分子量のポリエチレングリコール(PEG)と各種無機塩から構成される ATPS のタンパク質分離への有用性と、新たに考案、作製した long-pressed locular tube のタンパク質分離における分離効率を検討した。

【実験】(i)分配係数(K)の測定：市販標準タンパク質試料約 1mg を ATPS の上下層 2mL ずつを入れた試験管に入れ攪拌分層後、各層 1mL ずつを分取し、水 2mL で希釈して UV280nm で吸光度を測定した。(ii)long-pressed locular tube の作製：PTFE tube (1.5mm ID)を 1.2cm 毎に 8mm 幅で平坦に press した。(iii)CCC 分離：装置：交軸型 CCC(理工学部工作技術センター製)；カラム：multilayer coil (ATPS の検討では通常の PTFE tube、分離効率の検討では long-pressed locular tube を使用して作製)；移動相：ATPS の上層又は下層；カラム回転速度：1000rpm；分画：2min/tube；検出：UV280nm。

【結果・考察】PEG/Na₂CO₃系では PEG の分子量(MW)が 8000 以上で $K \approx 1$ を示し、PEG/(NH₄)₂SO₄系では PEG の MW が 6000 以上で $K \leq 1$ を示した。また、long-pressed locular tube を用いたタンパク質分離では移動相流速の低下に伴い分離効率が向上し、CCC 分離に有効であることがわかった。

航海用海図による東日本大震災の港湾域への影響調査

○ 伊藤 等

2011年3月11日(金)14時46分発生の東北地方太平洋沖地震(東日本大震災)は、マグニチュード9.0と言う、わが国地震動観測史上最大の巨大地震であった。これは、地震動ばかりではなく、海底を震源としていたため日本各地に津波の襲来があり、特に東日本太平洋岸ではこの津波による被害が地震動による被害を大きく上回った。さらに、千葉県浦安市など“液状化現象”による被害、福島第一原子力発電所への津波襲来による原子力建屋などへの被害は周辺地域住民の避難・風評被害などその影響は多方面に発生した。

未曾有の大震災の総てについて被害調査などを実施することは不可能であるが、中心的資料として海上保安庁海洋情報部刊行の“航海用海図”(『水路通報』の更改情報)を利用(海洋情報部ではいち早く大震災発生直後から海上自衛隊との協力のもと、被災海域における水深調査などを実施し大震災後の海底地形、航路標識、堤防などの施設への被害状況を把握し、船舶が安全に被災港湾へ接岸できる様に、航海用海図の最新情報への更改作業を実施)し、大縮尺図が刊行されている範囲内ではあるが、津波被害が発生した港湾域を中心に、旧版(所有する図)・現行((一財)日本水路協会にて購入)航海用海図の表現の差異から津波被害の状況を、現地調査(調査順に塩竈市、宮古市=市街地港湾部・田老地区=、石巻市)の結果と共に把握しようとするものである。

グラム陰性菌の細胞間情報伝達物質の高感度測定に関する研究

○宮入伸一，市丸 嘉(大学院生)，鳥塚 睦(学部5年生)

【目的】細菌の毒素産生は、菌体密度を基礎とする quorum-sensing (QS)機構により制御されている。この機構では、菌体密度を菌が分泌する autoinducer (AI)分子の濃度として捉えており、それが閾値を超えると毒素産生系の転写が活性化される。したがって、毒素産生の turning point を把握する上で、AI 分子の菌叢内消長を知ることは重要である。グラム陰性菌で敗血症の原因菌の一つである緑膿菌には二系統の QS 機構(*Las*系、*Rhl*系)が存在し、前者は 3-oxo-C₁₂-HSL を、後者は C₄-HSL を AI 分子とする。そこで、今回緑膿菌の QS 機構を対象に AI 分子の高感度測定系の構築を行った。

【方法】3-oxo-C₁₂-HSL の測定系としては、既に 3 位 carbonyl 基を利用した蛍光誘導体化 HPLC 法を開発しているが、新たに内標準(*IS*)として 3-oxo-10-phenyldecanoyl-HSL を合成して高精度化を図った。一方、C₄-HSL の測定は、脂肪鎖末端に bridge を導入したハプテンに対する特異抗体を用いる ELISA 法を開発し、bridge heterology の適用により高感度化を図った。

【結果・考察】3-oxo-C₁₂-HSL の測定では、反応温度 60 °C の時、誘導体化時間 30~60 分においてピークの高さはほぼ一定であり、*IS*とのピーク高さ比は 40 pmol/injection から直線的に増加し、精度の高い検量線が得られるようになった。C₄-HSL の測定では、抗体産生に 4-carboxypropionyloxy-C₄-HSL を用い、固定化抗原に *N*-hemiglutaryl HSL を用いる時、6~600 pmol/well の範囲で良好な用量-作用曲線が得られた。以上、本研究において緑膿菌の両 AI 分子の高感度測定系を確立した。

女子大学生における運動中の主観的症状と心拍変動が 運動後の Self-Efficacy に及ぼす影響

○松尾絵梨子¹、松原茂¹、小池勝也¹、山中健太郎²、志賀清悟²
(¹日大薬、²昭和女子大)

【目的】運動の継続には Self-Efficacy の高さが重要とされている。しかし、運動強度を生理的指標に基づき適当なレベルに設定しても、主観的症状や SE にはばらつきが生じ、それが運動の継続を困難なものにする一つの要因となっている。本研究では運動前、運動中、運動後の心拍数と心拍変動および質問紙による主観的症状の記録から、運動の継続的な実施を促す(あるいは妨げる)生理的および心理的要因を調べた。

【方法】健康な女子大学生 11 名が自転車エルゴメータを用いて二種類の強度(light:約 105 拍/分、moderate:約 120 拍/分)で 30 分間の運動を行い、その間に心電図の記録と主観的指標(RPE、Feeling Scale(FS))および運動継続動機指標(Self-Efficacy 尺度(SE))の記入を行った。心電図記録から R-R 間隔を求め心拍数(HR)とその変動(HRV)のパワースペクトルから自律神経活動を評価した。

【結果】SE は運動直後および 30 分後に評価したところ、予想通り light より moderate で低値であったが、その間に変化がみられた。また、運動直後の SE には運動中の HRV が関係したが、運動 30 分後の SE には二つの主観的指標との有意な相関が示され、RPE が低く FS が高くなる被験者ほど SE を低く評価した。

【考察】以上の結果より、運動終了後 30 分間で、身体のきつさと不快感が消失した者ほど SE を低く見

積もることが示唆された。

Biguanide を基本構造とした脳神経保護薬の合成

○三宅 宗晴、 益子 崇、草間 貞

脳虚血時にみられるアシドーシスやグルタミン酸毒性による症状の悪化には、acid-sensing ion channel (ASIC1a) や *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) などのカルシウム透過性イオンチャンネルが深く関与している。ASIC1a の活性化は細胞膜の脱分極を誘発することで NMDAR を活性化させ、NMDAR は Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) の活性化を介して間接的に ASIC1a の活性を亢進する。NMDAR および ASIC1a の相互の活性化が神経細胞死を誘発することから、本研究では、biguanide 骨格を基軸とした ASIC1a および NMDAR 活性の両方を阻害する化合物の合成をおこない、脳神経細胞を保護しうる化合物の創製を目的とする。

タブレット端末を利用したシステム開発と I C T 教育に関する研究

○小林 宏司

本研究室で開発した 2 次元バーコードを利用した PC 用 WEB ベースの調剤管理システムに改良を加え、PC より低価格なタブレット端末への対応を試みた。また、Windows8 に標準搭載されている仮想化システム Hyper-V を使い仮想マシン上に Windows Server を構築し、タブレット端末を利用した I C T 教育に必要な教育用医薬品データベースの作成を開始した。

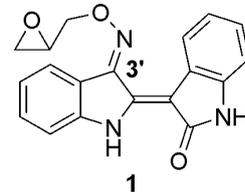
既存の調剤管理システムに Windows 8 マシン、Windows RT マシンおよび画面サイズの異なる数機種の Android マシンの数機種でアクセスしたところ、画面の表示状態に関しては問題がないが、マウス操作を想定した画面であるため指先で行うタップ操作では画面に表示される制御ボタン等が小さ過ぎることが判明した。そこで、制御ボタン等のサイズを大きくし、配置についても工夫を加え、画面スクロールが最小になるように変更を加えた。また、2次元バーコードの読み取りに関しては、各 OS に対応した無償ソフト（アプリ）を利用して内蔵カメラから可能であることが確認された。ただし、これまで使用してきたバーコード読み取り専用のリーダーと比較すると読み取り速度およびサイズの小さいバーコードの読み取りにおいて劣ることが判明した。I C T 教育については、教材となる教育用医薬品データベースの作成を開始した。このデータベースには、実際に医療機関で使用される 500 余りの医薬品について、製品名、一般名、適応症、剤形、用法容量、効能、副作用&注意事項のデータを収納される予定である。現在、卒業研究の一環として、専用入力プログラムを使ってデータを入力中である。

ガン細胞に対する選択性と強力な細胞傷害性を併せもつ

インディルビンの設計と合成

○齋藤弘明, 田畑恵市, 金子未奈 (学部生), 初野聡子 (学部生)

【目的】我々はこれまでに約 60 種類のインディルビン誘導体を合成した。これら合成品の神経芽腫に対する細胞傷害性の検討したところ、インディルビン骨格上 3'位にエポキシド構造をもつインディルビン (1) に最も強い活性を見出した。本化合物は臨床的に利用されているシスプラチンよりも活性が強く、さらに正常細胞よりも腫瘍細胞に対してより強い作用を示すことが判明した (国際特許 W02013011841)。本研究では、生物活性発現に重要な単位構造を明らかにすることを目的として、indirubin 3'-(*o*-oxiran-2-ylmethyl)oxime (1) を母化合物として 11 種類の新規なインディルビン類を合成し生物活性を評価した。



【結果および考察】本研究では、3'位のエポキシド部分の炭素鎖を伸長した化合物 (2 種)、エポキシド構造をモノアルコール、ジオールまたは二重結合に置換した化合物 (3 種) を合成した。また 3'位オキシムの酸素原子に *para* 置換ベンジル基を組み込んだ化合物 (6 種) も併せて合成した。合成した化合物の構造と神経芽腫細胞に対する細胞傷害性の比較検討から、強い細胞傷害性の発現にエポキシド構造の存在が重要であること、およびオキシム酸素原子とエポキシド構造との距離は一炭素原子分が適当であることがわかった。インディルビン類が細胞周期に及ぼす影響についても併せて発表する予定である。

患者保管を想定した口腔内崩壊錠の安定性に関する検討

○日高 慎二, 太田 美鈴, 草野 李穂, 荒川 基記

【目的】医薬品を開封後の品質に関する情報は、一包化調剤の実施や患者の自宅における交付薬剤の保管状況を考慮した場合、適正な管理をする上で大変重要である。我々は、生活環境下における無包装状態のアセトアミノフェン(AA)含有一般用医薬品(OTC薬)について、一部のOTC薬で主薬の溶出性が低下することを見出した。今回、溶出性の低下を認めた製剤に共通する添加物に着目し、主剤の異なる医療用医薬品を対象として物理薬剤学的に安定性に関する検討を行った。

【方法】試料は、医療用医薬品メロキシカム錠3製剤を用いた。複合実験計画法を参考にして製剤の保存条件を設定し、各製剤の硬度および質量の変化を測定した。また、AA製剤で溶出性の低下を認めた80°C68%RHの条件において24時間保存した後、各製剤について溶出試験を行った。

【結果及び考察】標準製剤の溶出率は保存後の溶出率が保存前の93%であったのに対し、エリスリトール(ET)およびクロスポビドン(CP)を含有する製剤では保存後の溶出率が保存前の65%であった。また、比較対象としたジェネリック製剤の溶出率は、標準製剤とほぼ同様であった。これらの結果はAA含有OTC薬の測定結果と同じ傾向を示しており、高温度高湿度条件においてETおよびCPが相互に作用し、主薬の溶出性に影響を与えることが示唆された。

無機殺菌剤の連続曝露によるバイオフィルム殺菌効果の検討

○立川真理子，加藤孝一，山中健三

【はじめに】微生物はバイオフィルム(BF)の形成により環境変化や殺菌剤への抵抗性を増すことが知られており、衛生管理等においてBFの効果的な殺菌・除去が求められている。演者らはこれまでに環境常在菌より調製したBFを用いてオゾン(O_3)と過酸化水素の連続曝露での活性酸素種生成による相乗的な除去・殺菌効果を明らかにした。今回、 O_3 (0.5-2.3 mg/L)と次亜塩素酸(HClO, 1.5-3.1mg/L)もしくはアンモニアクロラミン(NH_2Cl , 10 mg/L)との連続曝露による殺菌効果について検討を行ったので報告する。

【実験方法】HClOはNaOCl(和光純薬)を滅菌ミリQ水で希釈して調製した。 NH_2Cl はHClOと NH_4Cl 水溶液を等モル混合して調製した。 O_3 水は脱塩素水道水を簡易型オゾン水製造器に連結して調製した。 O_3 とHClO濃度はそれぞれインディゴ法とDPD法で測定した。曝露実験は*P. fluorescens*のBFを形成したガラス小片($1\sim 3 \times 10^7$ cells/片)を O_3 水およびHClO水に30秒ずつ連続的に曝露した後($O_3 \rightarrow HClO$, $HClO \rightarrow O_3$)、ガラス小片上に残存する生菌数を求めた。またHClOの代わりに NH_2Cl を用いて検討を行った。

【結果および考察】HClOと O_3 の連続曝露において、 $HClO \rightarrow O_3$ ではそれぞれ単独の殺菌作用の相加した効果を示したが、 $O_3 \rightarrow HClO$ ではむしろ作用が減弱した。 NH_2Cl と O_3 の連続曝露においては、 $O_3 \rightarrow NH_2Cl$ と $NH_2Cl \rightarrow O_3$ のいずれの曝露も相乗的な殺菌効果を示し、後者でより効果が高かった。これらの連続曝露で示された著しい殺菌効果の上昇は、BF殺菌における2段階連続曝露の有用性を示唆するものと考えられる。今後、細胞外多糖類等のバイオフィルム機能の関与について検討を行う。

携帯電話サイトを介した管理栄養士による減塩指導の有効性に関する研究

○荒川 基記、鹿倉 友紀、中井 健亮、改田 剛俊、池田 祐子、小嶋 雅子、安野 伸浩、
内田 昌嗣、田中 政彦、杉村 和明、宮田 晋次、山崎 力、日高 慎二

【目的】高血圧症患者が減塩を遵守するために必要なモチベーションの維持を目的とする、携帯電話を活用した減塩管理システムを新たに開発し、有効性の評価を行うべく臨床試験を企画した。

【方法】正常高値血圧またはI度高血圧で、食塩摂取量が10 g/day以上の成人男性30名を対象とした。被験者が携帯電話にて食事の写真および食塩摂取量を登録し、管理栄養士が被験者とメッセージ交換による減塩指導を行う12週間のプログラムを作製し、オープン試験にて降圧効果の評価を行った。

【成績及び結論】実施医療機関および日本大学薬学部の倫理審査委員会にて承認後、UMIN-CTRに登録し、2011年3月31日から2012年4月30日の期間行った。減塩プログラムを完遂した25例を解析対象とし、減塩12週間後の結果を平均値で示した。食塩摂取量は11.2 gから9.1 gへと有意な減少が見られた ($P < 0.001$)。家庭血圧は起床時血圧が136.4/85.9 mmHgから122.2/78.2 mmHgへ、就寝時血圧が134.4/82.6 mmHgから120.5/75.7 mmHgへと有意な減少が見られた ($P < 0.001$)。被験者および管理栄養士から送信したメッセージ回数は、時間経過と共に増加した。管理栄養士が血圧、塩分値、食事の変化を指摘しているメッセージが、0~2週(1.72回)と10~12週(2.21回)との間で有意な増加が認められた ($P = 0.032$)。以上の結果より、管理栄養士による経時的な指導が減塩に有効であることが示唆された。

アセチルフェルラ酸・5-アミノサリチル酸接合体は消化管内での加水分解によりマウス大腸炎抑制効果を示す

○加藤 孝一、三浦 基文、立川 眞理子、鳥山 正晴、本橋 重康、山中 健三

潰瘍性大腸炎に対し治療効果の高い 5-アミノサリチル酸(5-ASA)誘導体の開発を目的として合成した化合物のうち、5-ASA に抗酸化作用を有するアセチルフェルラ酸をアミド結合させた誘導体は、経口投与によりデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)で惹起したマウス潰瘍性大腸炎を抑制することを明らかにしている。そこで、この誘導体の炎症抑制効果の作用機序を検討するため、この誘導体の腹腔内投与による炎症抑制効果を経口投与の場合と比較した。実験方法としては、1.5% DSS を 10 日間飲水摂取させ作製した大腸炎モデルマウスに対しアセチルフェルラ酸 - 5-ASA 接合体、アセチルフェルラ酸、salazosulfapyridine (SASP)をそれぞれ 0.25 - 1.25 mmol/kg 体重をカルボキシメチルセルロースに懸濁し、1 日 1 回 10 日間経口あるいは腹腔内投与した。投与期間中、経時的に下痢と下血を観察し、さらに、投与終了時にマウス大腸組織切片を作製して炎症局所の面積、浸潤する好中球数により炎症抑制効果を比較評価した。その結果、アセチルフェルラ酸 - 5-ASA 誘導体は、経口投与によってマウスの大腸炎症を投与量依存的に抑制したが、腹腔内投与では抑制しなかった。これらのことから、アセチルフェルラ酸 - 5-ASA 誘導体の大腸炎抑制作用は、消化管内での加水分解による 5-ASA とアセチルフェルラ酸の遊離が寄与する可能性が示唆された。加えて、本実験において、この 5-ASA 誘導体の投与は、SASP で抑制されない DSS 惹起による軽微な大腸炎症を抑制した。

通院患者における薬の適正使用に関する研究

○亀井美和子, 大澄朋香, 渡邊文之

【目的】外来薬剤の投与日数は長期化の一途をたどり、飲み残し・飲み忘れ、薬剤の中止・変更等による残薬のさらなる増加が懸念される。残薬の理由は患者ごとに異なるが、それを把握をせずに問題解決は図れない。本研究では、薬剤が患者の手元に残る理由の種類を把握するために、文献調査を実施した。

【方法】医中誌 Web、BUSAKU、PubMed から、“不要医薬品 OR 残薬” “unused medicine OR unused drugs AND community pharmacy” を用いて原著論文を検索した。残薬の理由が記述されている文献を抽出し、残薬理由を分類した。

【結果】キーワードで抽出した文献は、医中誌及び BUSAKU が 121 報、PubMed が 30 報であり、残薬の理由が記述されていた文献は、24 報と 6 報であった。残薬の原因は、患者の服薬アドヒアランス低下、医療者とのコミュニケーション不足、過剰投薬の 3 つに大きく分類できた。さらに、服薬アドヒアランスに影響する要因は、治療疾患などの身体的特徴、外出時の持参忘れなどの生活環境、自己調節などの服用に対する意識、服用方法などの薬剤の特徴、に分けられた。国外の報告のうち、いわゆる箱出し調剤については有効期限切れが容易に把握できることがうかがえた。

【考察】まずは、残薬が発生しにくい処方設計となるよう薬剤師が患者の状況を確認し、薬剤、数量、日数等の調整を調剤前に積極的に医師に情報提供することが必要と考えられた。

マウスにおけるタバコ主流煙誘発気道過敏性に対する phosphoinositide-3-kinase の関与

木澤 靖夫, ○木村 元気

【目的】 Phosphoinositide-3-kinase (PI3K) γ および δ シグナルは、炎症細胞の機能調節に関与することが知られている。我々はこれまでに、タバコ主流煙誘発気道炎症に対しPI3K γ と δ 阻害薬が優れた併用効果を示すことを報告している (American Thoracic Society 2011)。一方、気道過敏性 (AHR) は気管支喘息の慢性症候の1つで、COPD 患者においても誘発しており、呼吸器感染症に伴う症候増悪の要因となっている。本研究では、タバコ煙誘発 AHR における PI3K の関与を明らかにすることを目的とし、タバコ煙曝露マウスに生じる AHR に対する PI3K 阻害薬の効果を検討した。

【方法】 雄性 A/J マウスにタバコ主流煙を曝露させた後、PI3K γ 選択的阻害薬 AS604850 (AS)、PI3K δ 選択的阻害薬 IC87114 (IC)および fluticasone propionate (FP)を経鼻投与した。AHR は、histamine 吸入前後の特異的気道抵抗の増分率 $\Delta[sRaw/TV]$ を指標として測定した。比較のため、雄性 Hartley 系モルモットの気管平滑筋における carbachol 誘発収縮反応に対する PI3K 阻害薬の効果を測定した。

【結果・考察】 タバコ煙曝露により誘発された FP で抑制されない AHR は、AS あるいは IC 単独適用によって有意に抑制され、AS と IC を併用することで増強された。さらに IC と FP を併用すると、タバコ煙誘発 AHR は有意に抑制された。CCh の濃度反応曲線は、AS 処理により右方シフトし最大反応が有意に抑制されたが、IC 処理による効果は限定的であった。以上の結果より、PI3K δ あるいはPI3K γ/δ とステロイドの併用は、慢性炎症性呼吸器疾患で生じる AHR に対し優れた治療効果を発揮することが期待される。

医療機関と薬局の連携による禁煙治療管理

日本大薬〇 渡邊文之， 亀井美和子， 岡部佳郎 東京薬大薬 倉田香織， 土橋朗

フローラ薬局 篠原久仁子 昭和大薬 原和夫

【目的】昭和40年以降成人の喫煙率は減少しているが、わが国の喫煙率は現時点でも他の医療先進国と比較して高いことが指摘されている。本研究は、米国で取り組まれている医師と薬剤師が共同して薬物治療に取り組む共同薬物治療管理 (CDTM) の利点を取り入れて作成した禁煙治療プロトコルを実施し、禁煙治療の質向上が測れるかを検討するために笠間地区の薬剤師会、医師会の承諾のもと、介入研究を行なうこととした。

【方法】禁煙治療を行なうために①薬剤師による禁煙治療プログラム及びマニュアルの作成、②禁煙指導を行なうための薬剤師研修の実施、③禁煙治療情報を共有するための禁煙手帳の作成を行なった。

【結果】禁煙治療プログラムでは共同薬物治療管理の利点を取り入れて副作用が出た場合、薬剤師の判断による禁煙治療薬の減量、及び症状軽減に適したOTC薬の販売を行なうこととした。さらに禁煙治療の効果を向上するために薬剤師による計6回の指導、特に禁煙開始2週間に3回の指導を行なうプログラムを作成した。薬剤師研修は計3回行い、約70%が指導に活かせると回答した。禁煙手帳の作成では医師、薬剤師のアドバイスのもと患者の日々の症状変化の確認が可能なものとした。

【考察】本禁煙治療プログラムを実施することにより、禁煙治療でもっとも重要と言われる開始2週間を薬剤師が主体的に禁煙サポートすることで禁煙成功率の向上が期待される。また、患者から得られた情報を禁煙手帳などを介して医師にフィードバックすることにより患者を中心とした医師、薬剤師による共同薬物管理が可能になることが推察される。

脂肪細胞特異的 BMAL1 KO マウスの解析

和田平、石井孝幸、大友麻衣子、○榛葉繁紀

我々は、概日リズム形成のマスターレギュレーターである BMAL1 を全身で欠損することによりマウスにおいて脂質異常症を発症することを明らかにした。さらにそのメカニズムとして BMAL1 欠損による脂肪組織の機能異常を示した。以上をふまえ、本研究ではアディポネクチンプロモーター制御下で Cre リコンビナーゼを発現するマウスを用いて、脂肪細胞特異的 BMAL1 欠損マウス(A-BMAL1 KO マウス)を作製し、その解析を行った。

A-BMAL1 KO マウスは、コントロールマウスに比較して体重量の増加を示した。その原因として以下の事が観察された。

- 1) **皮下脂肪組織の増大**：A-BMAL1 KO マウスにおいて皮下脂肪量の増加が観察された。その一方で精巣上体脂肪組織重量に違いは認められなかった。
- 2) **摂食パターンの変化**：A-BMAL1 KO マウスにおける 1 日摂食量は、コントロールマウスにおけるそれとほぼ同程度であったが、明期（休息期）における摂食量の増大が観察された。
- 3) **炭素代謝の変化**：クエン酸からアセチル CoA への変換酵素(ATP-Citrate lyase)の発現量が A-BMAL1 KO マウスにおいて増大しており、炭水化物が積極的に脂肪酸へと代謝されている事が示唆された。また A-BMAL1 KO マウスにおける血中コレステロール量がコントロールマウスよりも有意に高値を示したことからアセチル CoA 産生の促進が支持された。
- 4) **脂質分解の低下**：A-BMAL1 KO マウスは絶食時においても血中遊離脂肪酸の増加を示さず、脂質分解の低下が予想され、事実、脂肪組織におけるリパーゼの発現量のタンパク質レベルにおける低下が認められた。

薬用キノコ類から癌予防薬シード化合物の探索研究

牧 陽子, 増淵瑞恵, 野伏康仁, ○安川 憲

【目的】我々は、癌の予防を目指して薬用・食用植物からのシード化合物の探索を目指して研究を進めている。今回、薬用キノコ類（霊芝、鹿角霊芝、茯苓）に注目してその有効成分の探索を行い、若干の知見を得たので報告する。

【方法】霊芝、鹿角霊芝、茯苓をメタノールで抽出し、そのエキスを系統抽出し各種クロマトグラフィーにより酸性ラノスタン系トリテルペンを単離・同定した。化合物の分離には発癌プロモーター12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)が誘発する炎症に対する抑制効果を指標として行った。本方法は、マウス皮膚二段階発癌実験での抑制効果と良く一致しており、短期で有効成分を探索するのに適した方法である。

【結果・考察】霊芝からは12種、鹿角霊芝から1種、茯苓から5種の既知化合物を単離同定した。これらの化合物の抑制効果は、非ステロイド系抗炎症薬インドメタシンより強く、効果の強い化合物の中には、ステロイド系抗炎症薬ヒドロコルチゾンと同程度の抑制効果を示した。これらのキノコ類には、更に多くの類縁化合物の存在が予想されている。今後更に類縁化合物の探索を進め、構造活性相関を行って行きたい。

時計遺伝子 BMAL1 による肝インスリンシグナル伝達経路の調節機構

○和田 平、戸田 知里、榛葉 繁紀

[目的]肝臓の多くの生理機能には日内変動の存在が示唆されている。また、その機能調節はホルモンおよびサイトカイン類により密接に制御されている。生理機能の概日リズムは複数の時計遺伝子によって制御されており、なかでも Brain Muscle Arnt-like Protein(BMAL1)は、概日リズム形成における必須な転写因子である。そこで本研究では肝臓インスリンシグナル伝達経路における BMAL1 の役割を明らかにする目的で、肝臓特異的 BMAL1 欠損(BMAL1 LKO)マウスを作製し、その機能解析を行った。

[結果・考察]BMAL1 LKO マウスにおいて血中インスリン量の増加および随時血糖値の低下が認められた。そこで BMAL1 欠損に伴う肝インスリンシグナル伝達経路の変化を解析した。コントロールマウスではインスリンシグナル伝達経路の上流に位置するインスリンレセプター、IRS1,2 およびその下流に位置する Akt のリン酸化は ZT12 に最大となる日内変動を示した。その一方、BMAL1 LKO マウスにおけるこれらのリン酸化の程度は、コントロールマウスに比較して一日を通じて高いものであった。次いで BMAL1 LKO マウスに絶食／再給餌処理を行ったところ、再給餌によるインスリン分泌量は両群間に差は認められなかったものの、BMAL1 LKO マウスにおける Akt 活性の増加が認められた。また、インスリンを投与した BMAL1 LKO マウスにおいても Akt 活性が亢進していた。興味深いことに、再給餌時およびインスリン投与時における Akt 活性の増加は、その上流に位置する IRS2 の発現量およびリン酸化の増加を伴っていた。したがって、肝 BMAL1 は血中インスリン量および IRS2 の発現量調節を介して肝臓におけるインスリンシグナル伝達経路の制御を司ることが示唆される。

ブラジル産プロポリス(AF-08)のメタボリックシンドローム予防効果

~基源植物の特定~

○野伏 康仁, 及川 直毅, 安川 憲

【目的】プロポリスは、植物の新芽や樹皮などから作られた樹脂状の固形天然物であり、産地や地域により構成成分及び効能が異なることが知られている。ブラジル産プロポリスに関する研究が盛んに行われているが、その多くは *Baccharis dracunculifolia* を基源とした「グリーンプロポリス」である。予備的検討において AF-08 は「グリーンプロポリス」とは明らかに構成成分が異なっていた。そこで今回、AF-08 のメタボリックシンドローム予防効果を検討し、さらに構成成分及び基源植物を特定する。

【方法】AF-08 はアルコール抽出した後、*n*-Hexane-MeOH-H₂O(19:19:2)で分配抽出した。得られた画分エキスについて、3T3-L1 前駆脂肪細胞を用いた脂肪蓄積試験を行った。*Schinus terebinthifolia* の樹液は、アルコール抽出し、そのままエキスとして用いた。エキスは、各種クロマトグラフィーを用いて成分を分離・精製した。

【結果及び考察】脂肪蓄積試験を行ったところ、*n*-Hexane 画分に有意な脂肪蓄積抑制が認められた。*n*-Hexane 画分について成分探索を行い、5種の化合物 (Betulonic acid, Moronic acid, 3-Oxo oleanolic acid, Masticadienonic acid, Anwuweizonic acid)を単離・同定した。その中で、Moronic acid に強い脂肪蓄積抑制が認められた。AF-08 には、*in vitro* における脂肪蓄積抑制効果が認められたことから、メタボリックシンドローム予防に有効であると示唆された。また、AF-08 と *Schinus terebinthifolia* の樹液とは、非常に良く似た3次元 HPLC パターンであった。そこで、樹液について成分探索を行い、5種の化合物を単離・同定し AF-08 の化合物と一致したことから、AF-08 の基源植物と推定した。

骨格筋細胞における YB-1 遺伝子の転写調節機構の解析

○小林俊亮（生化学研究室）

YB-1 タンパク質は、動物の一生の間で組織毎に異なる時期に現れ、それらの発達、機能維持に必要なタンパク質の mRNA の翻訳を調節する。我々は、YB-1 が脳では神経特異的転写因子 Math2 の支配を受けて転写され、脳の発達時期に多く存在し、神経刺激によって GluR2 mRNA や CaM1 mRNA などの翻訳を調節することを明らかにした。一方、骨格筋では AChR α mRNA の翻訳を神経刺激に応じて調節しており、生後 4 日間は多く存在するが、その後急激に減少した。生後数日で YB-1 の発現量が大きく変化する組織は他になく、その転写機構を知ることは骨格筋の発達過程を分子レベルで理解する上で大切である。生後の発現パターンや神経伝達に対する応答を調べたところ、YB-1 の発現は翻訳調節のターゲットである AChR α mRNA の発現と相関しているように見えた。そこで、C2C12 細胞と YB-1 のプロモーター領域を用いて増殖期に YB-1 の転写に必要な配列について調べ、さらに骨格筋繊維への分化過程における転写調節配列についても解析した。その結果、増殖期と分化過程で YB-1 の存在量には大きな変化はなく、どちらの細胞状態でも翻訳調節因子としての機能を持つことが示唆されたが、YB-1 の転写は未分化状態と分化過程では異なる転写調節因子の支配を受けることによって一定に保たれていることがわかった。

脳科学研究に基づいた薬学生に対する患者心理教育の実践

○濃沼 政美

【目的】患者心理の理解を目的に、脳科学研究論文（以下、BSP）の試験デザインを参考とした演習講義を実施した。講義で行った学生の意識データを解析し、医療者が患者接遇の際に必要な認識について検討した。

【方法】薬学4年生232名に対し講義を行った。a)「自己との関連性の高低」及び「身分の上下」を組み合わせた3種のキャラクターを想定させ、それぞれに対する妬みを評価させた。b)想定した各キャラクターが不幸に襲われたとするシチュエーションを設け、自らの喜びを評価させた。c)更に、対人関係や心理状態について回答させた。脳活動に関する講義後、学生の意識データを解析した。

【結果・考察】a)、b)の解析から、最も妬み、かつ不幸に襲われたことで喜びを得るキャラクターは自己との関連性の高く上級の者であった。これより、心の痛みの強い者ほど、他人の不幸が起きると痛みが緩和され、「蜜の味」と感じやすいとしたBSPの結果が薬学生においても検証できた。また、c)の項目について解析した所、自らが心に傷を負っていると回答した学生ほど、自己との関連性の低く平均的である者に対しても、妬み、かつ不幸に対する喜びを得ることが分かった($p < 0.05$)。更に心に傷を背負っていると回答した学生ほど、自分を取り巻く環境に満足しておらず、対面コミュニティーの件数が少ないことがわかった($p < 0.05$)。患者を「心に傷を負っているとした者」と捉えさせることで、患者接遇の際に学生がいかなる行動を取るべきか、本演習により考察させる事が出来たと考える。

YB-1 の核移行シグナルと相互作用するタンパク質の解析

○大橋祥世

YB-1 は DNA 及び RNA に結合し、転写や翻訳調節を行う多機能タンパク質である。正常細胞では、YB-1 は細胞質に存在しているが、がん細胞では抗がん剤処理や UV 照射などによりストレスを受けると、YB-1 の核内蓄積が起これ、そのことががんの増悪と関連することが知られている。しかし、YB-1 の核移行メカニズムについてはまだ解明されていない。これまでに我々は、YB-1 分子の C 末側ドメインにある 20 アミノ酸配列が核移行シグナル (YB-NLS) として働くことを見出した。そこで、YB-NLS に相互作用するタンパク質を調べるために、GFP タンパク質と融合させた GFP-YB-NLS を細胞に発現させ、抗 GFP 抗体により免疫沈降を行い、銀染色法を用いて検出したところ、複数個のタンパク質のバンドが得られた。いくつかのバンドを LC/MS-MS により解析した結果、興味深いことに核に移行するタンパク質であった。これらのタンパク質に対する特異抗体を用いた免疫沈降法により、YB-NLS 領域との相互作用が確かめられた。このことから、がんの悪性化を引き起こす YB-1 の核移行には複数のタンパク質が関与することが考えられる。

脳神経外科手術後の悪心・嘔吐予防方法の検討

○林宏行, 山崎香奈, 安島秀友, 齋藤秋雄, 中村歩希, 田口 芳雄

【背景・目的】全身麻酔が必要な脳神経外科手術患者において高率に発症する術後の悪心・嘔吐 (postoperative nausea and vomiting :PONV)は患者のQOLを低下させる大きな問題である。現在まで未破裂脳動脈瘤に対する開頭クリッピング術においてPONV予防として術中メトクロプラミド(MET)投与を行ってきた。しかしMET単独投与では術後嘔吐が多い現状にある。そこでデキサメタゾン(DEX)術中投与を追加投与の有用性を検証した。

【方法】対象はクリッピング術適応の予定入院患者。症例は術中MET単独投与群で2009年12月から2010年11月、術中MET+DEX群で2010年12月から2011年12月。両群間の悪心及び術後早期嘔吐(術後～6時間)と遅発性嘔吐(6～24時間)の有無、制吐剤追加の有無を比較した。統計解析の有意水準は5%とした。

【結果】MET群20例、MET+DEX群24例。術後の嘔吐発症率はMET単独55%、MET+DEX群25%と有意に減少($p=0.04$)。早期嘔吐はMET群35%、MET+DEX群25%($p=0.47$)、遅発性嘔吐はMET群30%、MET+DEX群4%($p=0.04$)。術後悪心の発症率は両群間で有意差は認めなかった。術後のMET追加投与例はMET群50%と比べMET+DEX群21%で有意に減少した($p=0.04$)。

【考察・結論】クリッピング術後のPONV予防に対するMET+DEXの有効性が示唆された。DEX追加は患者QOL向上の一助になり得たと考えられる。

口内炎治療のためのインドメタシン水溶液の簡易調製法の検討

○伴野和夫 日本大学薬学部薬剤学研究室

癌化学療法による副作用の1つである口腔内粘膜障害の口内炎は、約 30～40%の頻度で出現するといわれている。口内炎発生時の最大の問題である疼痛は、粘膜組織の炎症による痛みであり摂食障害、睡眠障害及び会話が困難になることなど患者の *quality of life* を著しく低下させることから、その予防・治療は非常に重要である。今回は口内炎治療に使用する、インドメタシンナトリウム水溶液の簡便な調製法を検討した。IDM は水に極めて溶解し難く、反応性が悪い。そこで IDM をエタノールに溶解したのち、炭酸水素ナトリウム(SBC)溶液をアルカリ剤として添加して IDM・Na を調製し、口内炎治療製剤を製造することとした。IDM のエタノールへの溶解度を検討したところ、室温では IDM25mg は 0.5mL エタノールに完全には溶解せず、5%SBC 水溶液を 5mL(化学量論比 1:1)添加しても、5.6mg/10mL の溶液しか得られなかった。しかし、エタノールを 55℃以上に加温すると IDM が完全に溶解することが明らかとなったので、この IDM アルコール溶液に 5%SBC 水溶液を 100～200 μ mL 添加し、5%SD 溶液の添加量と IDM の濃度の関係を求めた。その結果、5%炭酸水素ナトリウム 200 μ L の添加で pH は約 7.2 となり、IDM の水溶解度も 24mg/10mL となることが明らかとなった。これにより、水酸化ナトリウムのような強アルカリを使用せず、薬局に常備されている薬剤で簡便に IDM・Na 水溶液を調製できることが明らかとなった。

CKD 患者におけるストロングスタチンが及ぼす血清尿酸値の影響

○小瀬 英司¹、安 泰成²、吉川 明彦²、林 宏行¹

(日本大学 薬学部 薬物治療学研究室¹、横須賀共済病院 薬剤科²)

【目的】慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の進行因子として高尿酸血症や脂質異常症が注目されている。脂質異常症を合併した高尿酸血症の薬物治療には、ストロングスタチンであるアトルバスタチンが尿酸排泄作用を有し、高中性脂肪を合併した痛風・高尿酸血症の治療には適している。

しかし、これまで CKD 患者を対象とした脂質異常症合併高尿酸血症におけるストロングスタチンの尿酸に及ぼす先行研究は日本にはない。そこで、本研究は同じストロングスタチンであるアトルバスタチンとロスバスタチンを対照に尿酸低下作用の比較検討を行った。

【方法】横須賀共済病院の腎臓内科を受診している CKD ステージ 3a、3b の外来患者を対象として、電子カルテの記載内容を参考にレトロスペクティブに調査を行った。

【結果】アトルバスタチン投与で血清尿酸値は有意な変化が認められたのに対し、ロスバスタチンでは認められなかった。また、両者の尿酸低下率を比較すると、ロスバスタチン投与では血清尿酸値はむしろ上昇した。

【考察】本研究のように、軽度から中等度の腎障害を有する脂質異常症合併高尿酸血症患者には、ロスバスタチンよりもアトルバスタチンの方が尿酸低下作用を期待できる薬剤であることが示唆された。

新薬の剤形開発に有用なコクリスタルのナノレベル探索法に関する研究

○深水啓朗, 小牧大悟, 鈴木 晃

【目的】医薬品の Cocrystal (共結晶) は原薬の物性を改善できる結晶形態として注目されている。開発新薬における共結晶の探索スクリーニングでは特に原薬の使用量が限られているため、効率のよいスクリーニング方法が求められている。そこで本研究では、マイクロシリンジを用いて微量容量の試料溶液をガラスプレート上に滴下し、析出した微細な結晶を評価するナノスポット法の開発を試みた。

【実験方法】微量の試料を拡散させずに狭い面積で観測するため、シリコン系の疎水化試薬を用いてガラスプレートを疎水化した。アセトアミノフェン (APAP) および3種類の添加剤について、エタノール溶液を疎水化プレートに滴下した。また、カルバマゼピン (CBZ) の系ではカルボン酸とのエタノール混液を試料とした。析出した結晶を偏光顕微鏡下で観察した後、顕微ラマン測定により評価した。

【結果および考察】トリクロロオクタデシルシランを用いて疎水化したガラスプレートでは、各試料のエタノール溶液を 50 nL 滴下したときのスポット径が 1 mm 程度であったが、乾燥後は約 100 μm の球状結晶となった。顕微ラマン測定を行った結果、APAP とマレイン酸で標準スペクトルと同様のピークが認められたことから、試料量として約 50 ng でのスペクトル測定が可能であった。CBZ の系は結晶性が良好であり、約 25 ng の試料量でスペクトルを確認することができた。これらのスペクトルと標準スペクトルを比較したところ、CBZ とコハク酸の系でピークシフトが僅かに認められたことから、本法を共結晶の探索スクリーニング法として応用できることが示唆された。

昆虫卵殻成分の調査研究

○小林秀昭（日大薬）

多くの昆虫には特別な微生物（共生菌）が共生し、宿主昆虫の生存などに深く関わっている。共生菌が正確に次世代の宿主へ伝播されることは種の維持に必須であり、その伝播機構の解明は昆虫の生存戦略を理解する上で重要な知見をもたらすと考えられる。チャバネアオカメムシ（カメムシ目）については、卵殻表面上に塗布された共生菌を孵化時に摂取し体内に取り込むという垂直伝播の様式をとるとされている。今回、共生菌の垂直伝播に利用される卵殻についてその研究の現状を知るために文献調査と予備的研究を実施した。昆虫卵殻の研究は、発生過程における遺伝子発現調節のモデルとしての研究が主として行われており、今回注目するような共生菌の垂直伝播との関連性についての研究は調べた限り見つからなかった。卵殻は昆虫種によりその形態や構成成分について大きく異なっていた。例えばショウジョウバエ（ハエ目）では、卵殻は5層で構成され、主要なタンパク質が6種あることが知られていた。アメリカカイコガ（チョウ目）では、卵殻は多層のラメラ構造をしており、186種類のタンパク質が同定されていた。サシガメ（カメムシ目）では、主要なタンパク質が2種類あることが知られていた。我々はチャバネアオカメムシ卵殻について解析し、他の昆虫種と異なり、主要なタンパク質が1種類あることを明らかにした。今後はこのタンパク質の同定を行い、共生菌の垂直伝播との関わりを調べる予定である。チャバネアオカメムシ共生菌は腸内環境における腸内細菌研究の単純化された良いモデルと考えられ、健康における腸内細菌の役割についてその分子基盤の解明に繋げていきたいと考えている。

マウス脳灌流法を用いたマジンドールの血液脳関門輸送

○鈴木 豊史, 安部 圭紀, 深水 啓朗, 伴野 和夫

【目的】マジンドールは食欲抑制薬として現在わが国で唯一臨床適用されている。その薬理学的特性は中枢興奮作用を持つアンフェタミンと類似していることから、薬物依存性に注意する必要がある。マジンドールの中枢における作用発現はその脳内移行速度と量に関連する。血液脳関門における薬物間相互作用は中枢性副作用や毒性を引き起こすことから、本研究ではマジンドールの血液脳関門透過性を明らかにすることを試みた。

【方法】ケタミン-キシラジン麻酔下、マジンドールの脳内取り込み輸送はマウス脳灌流法を用いて評価した。 $[^3\text{H}]$ マジンドール ($1 \mu\text{Ci/mL}$, 4 nM) と $[^{14}\text{C}]$ スクロース ($0.1 \mu\text{Ci/mL}$) を含む Krebs-Henseleit Buffer の灌流液 (pH7.4) を 1.0 mL/min の流速で灌流し一定時間後に断頭した。

【結果】 $[^3\text{H}]$ マジンドールの脳内への取り込み量 (mL/g brain) は、灌流時間の延長にともない 15 秒から 60 秒までの間で 4.5 倍に増加し、少なくとも 60 秒までは一方向性の取り込み推移が認められた ($R^2=0.9976$)。その傾きから算出された脳内取り込みクリアランスは $0.096 \text{ mL/min/g brain}$ であった。 $[^3\text{H}]$ マジンドールの脳内取り込み量は、灌流液中の非標識体薬物濃度 ($100 \mu\text{M}$) の増加によっても変化が認められなかった。一方、 $[^3\text{H}]$ マジンドールの脳内取り込み量は、P-糖タンパク質阻害剤であるシクロスポリン存在下で有意に増大した。このことから、マジンドールの血液脳関門輸送は単純拡散機構と P-糖タンパク質の関与が示唆された。

白桃花由来の Aromadendrin のアディポカインに及ぼす効果

○北中 進, 中村智徳、為ヶ谷政弘、矢作忠弘

目的

我々は、前駆脂肪細胞 3T3-L1 を用いて生薬抽出物の生物活性を行ってきた。白桃花抽出物は 3T3-L1 の分化を促進すると共に adiponectin 分泌促進活性が認められた。その作用物質の一つとしてし、(-)-aromadendrin を単離した。今回、1 の adiponectin 分泌に対する作用を再確認すると共に、resistin 発現量に対して検討した。

方法

コンフルエントになった 3T3-L1 細胞を、insulin, DEX, IBMX で分化誘導を行うと共に、試験サンプルを加えた。培養上清について adiponectin 及び resistin 量について ELISA キットにより測定した。

結果・考察

3T3-L1 に対し、(-)-aromadendrin (3, 10, 30, 100 mM) を作用させたところ、adiponectin の発現量を、コントロールに比べ用量依存的に有意に上昇させた。Aromadendrin 100 mM においては、細胞障害が観察され、adiponectin 発現量の増加は見られなかった。一方、resistin 発現量への影響を測定したところ、コントロールに比べ有意な変動は観察されなかった。

今回の結果は、(-)-aromadendrin が 2 型糖尿病の薬物候補になりえる可能性が示唆された。

3 2 OTC 医薬品の新しい外箱情報と説明資材による適正使用情報への貢献

○泉澤 恵

【要旨】OTC 医薬品を適正に使用するためには、リスク情報およびベネフィット情報の正しい情報の理解が必要不可欠である。2009 年 6 月の薬事法改正により OTC 医薬品はリスクとベネフィットの視点から 3 分類されたが、服薬指導時、購入者へリスク情報を説明しないことが少なくない。そこで、OTC 医薬品販売時に、リスク情報が記載された新しい外箱を作成するとともに、リスクコミュニケーションによる服薬説明が実施できる資材を作成し、副作用情報などのリスク情報に対する捉え方を調査した。

リスク情報が記載された新しい外箱は、先行研究と諸外国の箱を参考に 4 種類作成し、使用上の注意の情報のうち、副作用情報を含め重要度が高い情報の順に印字した箱を試作した。その結果、被験者は、「副作用情報」や「使用上の注意」の情報の注目度は低く、知りたい情報ではなかった。副作用に対する意識では、副作用を気にする人は 77.3%と多いものの、副作用の意識は「指示通り服用していれば副作用は起きない」の割合が多かった。副作用内容を補助する説明資材を用いて説明すると、「内容を理解できた」と 9 割以上は感じるものの、副作用を自己判断ができるか否かでは、できる人と思った人は一人もおらず、できるかもしれないし、できないかもしれない割合の合計が 9 割以上であった。また副作用情報を説明したことによって、自分にも起きるかもしれないと感じる割合が増加し、重篤な副作用内容では、説明後にリスク情報に対する怖さが増し、また、重篤な副作用の理解度は個人差が見られた。以上の結果から、説明資材の内容と服薬説明の仕方を工夫し、購入者がより理解しやすい情報環境を提供し、リスクコミュニケーションが向上するよう、情報の質的向上が検討課題と思われた。

カテコールアミン-O-メチル転移酵素 (COMT) 賦活化物質

○ 飯島洋¹、布施拓也²、増田喬行²、川島洋²、宮川雅樹²、高宮知子¹

(¹日大薬、²日大薬学生)

[目的と方法]

血液中のノルアドレナリン (NE) の濃度の維持調節は健康にとって非常に重要である。NE の主要な代謝酵素である COMT の代謝活性を高める化合物には、腎機能低下の進行の抑制や心不全リスクの低減などが期待でき、新しい腎保護薬としての可能性がある。スクリーニングによって見いだした賦活化物質は COMT が自らの反応生成物である SAH により受けている生成物阻害を解除することを明らかにした。賦活化物質の作用機構を推定するために、(1) COMT の SAH と SAM の結合定数 (K_{SAH} , K_{SAM}) ならび、(2) SAH により競合阻害を受ける基質である SAM のミカエリス定数 (K_m^{SAM}) と最大反応速度 (V_{max}) に与える賦活化物質の影響を評価した。

[結果と考察]

Scatchard plot から求めた K_{SAH} の値は $1.4 \mu M^{-1}$ であった。賦活化物質の存在下では $0.6 \mu M^{-1}$ とみかけの結合定数が低下した。酵素反応速度論からは、賦活化物質は第一基質である SAM の K_m , V_{max} を上昇させたが、第二基質の NE に対する K_m には影響を与えなかった (V_{max} は上昇)。賦活化物質は COMT-SAH 複合体の解離速度 k_{+5} を上昇させていると考えている。

運動ニューロン様株化細胞 NSC-34 における Prostaglandin E2 受容体の同定

○伊藤 芳久、小菅 康弘、宮岸 寛子、草間 國子、石毛 久美子

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)や脊髄損傷患者の脳脊髄液およびそれらの実験的モデルマウスの脊髄において、炎症の主要なメディエーターの1つである Prostaglandin E2 (PGE2)が上昇することが報告されている。PGE2 受容体である E-prostanoid receptor (EP)には、EP1, EP2, EP3, EP4 の4つのサブタイプ が同定されているが、脊髄運動ニューロン死にどのサブタイプが関わるかについては不明な点が多い。本研究では、運動ニューロン死誘発機構解明の一環として、脊髄運動ニューロンおよび運動ニューロン様株化細胞である NSC-34 に発現する EP の同定を行うとともに、これらの EP が PGE2 誘発神経細胞死に及ぼす影響についても検討を行った。

マウス腰髄の運動ニューロンでは、EP2 および EP3 が高発現していた。NSC-34 においても、運動ニューロンと同様に、EP2 および EP3 の発現が認められ、PGE2 の曝露により濃度依存的な細胞死が誘発された。この PGE2 誘発細胞死は、EP2 選択的拮抗薬である AH6809 の併用により顕著に抑制されたが、EP3 選択的拮抗薬である L-798106 の併用では抑制されなかった。また、EP2 作用薬 (butaprost) は濃度依存的な細胞死を誘発したが、EP1/3 作用薬 (sulprostone) は生存率に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、脊髄に高発現する EP2 および EP3 のうち、EP2 が NSC-34 において細胞死誘発に関与することから、脊髄変性に伴う運動ニューロン死に EP2 が重要な役割を演じている可能性が示唆された。

遺伝的ならびに化学的類似度を指標としたデンドロビウム属潜在薬用資源の探索

○高宮知子¹, 北村早希¹, 鈴木俊一郎¹, 松尾義文¹, 村瀬健斗¹, 古川めぐみ¹, 牧野三津子¹, 松崎桂一¹, 北中進¹, 遊川知久², 飯島洋¹

¹ 日本大学薬学部, ² 国立科学博物館筑波実験植物園

デンドロビウム属は、アジア・太平洋地域に約 1500 種が分布するラン科植物である。一部の種は、生薬「石斛（せっこく）」として、古来より強壮、健胃等を目的として使用されてきた。薬用種として主要な辞典に記載されている種は約 20 種である。しかしながら、多くの種は、薬用資源として科学的に評価されていないのが現状である。例えばオセアニアに分布する種の中には、皮膚疾患治療に用いられてきたものもあるが、成分分析は行われていない。本研究では、デンドロビウム属の特定遺伝子の DNA 塩基配列および二次代謝産物を明らかにすることで潜在薬用資源の探索を行い、生理活性物質の同定を目指す。

38 種について、核リボゾーム DNA-ITS 領域と色素体 DNA-*matK* 遺伝子の塩基配列を用いた分子系統解析を行い、遺伝子系統樹を作成して遺伝的類縁度を把握した。ついで乾燥させた茎から 80%メタノールで成分を抽出し、HPLC プロファイルを得た。各成分ピークは、リテンションタイム及び紫外吸収スペクトルにより特徴化し、さらに内部標準物質のピークとの比率で相対的に定量した。その成分データに対して多変量解析（クラスター分析）を行い、デンドログラムを作成して化学的類似度を求めた。さらに、多変量解析（OPLS-DA）により、特徴的な成分の探索を試みた。

遺伝子系統樹と化学デンドログラムを比較した結果、薬用種 *D. nobile*, *D. catenatum*, *D. hercoglossum* は遺伝的類似度がきわめて高く、薬用資源として認識されていない *D. friedericksianum* もこれらの3種と近縁であった。さらに、化学デンドログラムをみると、*D. friedericksianum* は薬用種 *D. hercoglossum* と類似性が高く、潜在薬用資源としての可能性が示唆された。また、*Dendrocoryne* 節と *Latouria* 節の種から特有の成分が検出され、単離・構造決定を行った。その化合物は、ラン科の別属である *Eulophia nuda* (皮膚疾患に効果のある薬用植物) にも多く含まれるフェナントレン誘導体であった。

リズム障害モデルマウスにおけるメラトニン受容体について

○石毛 久美子

当研究室では、これまでに、認知障害とサーカディアンリズム（リズム）障害が密接に関連することを明らかにしたが、その詳細については不明な点が多い。メラトニン（MT）は、リズム調節の一因子であるが、アルツハイマー病（AD）モデルマウスにおいては認知障害を改善することも報告されており、リズムのみならず認知機能の障害にも関与する可能性が高い。そこで、MT とリズム障害および認知障害との関連を明らかにするため、本研究では、AD モデルマウス（APP-Tg）およびリズム障害マウス（Brain and Muscle Arnt-like Protein-1（Bmal1）全身欠損マウス：Bmal1-KO）においてMT 受容体の1つであるMT₁受容体（MT₁-R）の脳各部位における挙動をWestern blot 法により調べ、各コントロールマウス（WT）と比較した。正常マウスにおいて、脳内MT₁-R の発現量は、脳内MT 含量が最も高くなる深夜（23時～3時）ではなく昼間（12時～14時）のほうが高いことが明らかとなったため、本研究ではサンプルを昼間に調製した。APP-Tg におけるMT₁-R の発現量は、小脳を除く各部位において、WT より減少傾向を示した。AD において、MT 分泌の減少が報告されているが、これに加え、MT₁-R の減少が障害に関与することが示唆された。一方、Bmal1-KO におけるMT₁-R の発現量は、全ての脳部位でWT より低下していた。また、Bmal1 の発現がWT の1/2 と考えられるhetero のMT₁-R の発現量は、WT とBmal1-KO の中間であったことから、Bmal1 がMT₁-R の発現を調節する因子の1つであることが明らかとなった。また、Bmal1-KO で明らかとなった認知障害にMT₁-R の減少が関与する可能性が示唆された。

RNase のヒト腫瘍細胞に対する生育阻害作用について

○小林弘子、元吉尚美、板垣正、井口法男

(目的) ヒラタケの産生する RNase Po1 は、グアニン特異的な RNase T1 ファミリーに分類されるリボヌクレアーゼである。RNase Po1 はヒト白血病細胞 HL-60 に対し生育阻害作用を示すことはすでに報告した。これに対し RNase Po1 とのホモロジーが 40%の RNase T1、ホモロジーが 60%のヤマブシ由来の RNase He1 は生育阻害作用を示さない。その理由の 1 つとして等電点が低く細胞内への取り込まれにくいことが考えられる。そこで、細胞透過性ペプチドを用いて各 RNase を直接細胞 HL-60 細胞内に導入し、その生育阻害作用を検討した。また、RNase He1 の部分改変体についても同様の実験を行った。

(方法・結果) 0~1.0 μ M の各 RNase と細胞透過性ペプチド各々 20 μ L を混和し 37°C で 30 分間反応後、 1.5×10^6 cell/ml の HL-60 細胞 110 μ L を加え 5%CO₂ 下、37°C で 1~18 時間反応後 MTT 法にて生細胞数を測定した。その結果、RNase Po1 は細胞内導入後 18 時間で生細胞数が大きく減少した。導入後 1, 2 時間では細胞数の減少が認められなかったことから、RNase Po1 は細胞を直接障害するのではなく、増殖過程で何らかの作用を及ぼしていると推測される。また、RNase He1、RNase T1 では、細胞内導入による生細胞の大きな減少は認められなかったが、至適 pH が 4.5 から 7.5 となった RNase He1 の部分改変体では RNase Po1 と同様の結果となった。RNase He1 が生育阻害作用を示さないのは細胞内での RNase 活性が低いためと思われる、また、RNase T1 の至適 pH は 7.5 であるにもかかわらず生育阻害作用を示さなかったのは、取り込み量だけでなく細胞内での安定性等が関係するものと推測される。

神経芽腫細胞に対する *ent*-kaurene 誘導体の細胞傷害活性

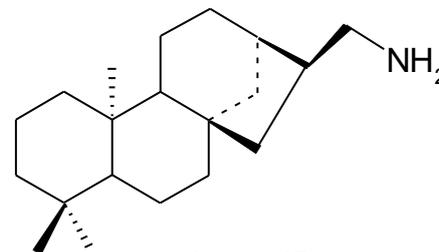
○田畑恵市, 島田佳奈, 内山武人, 鈴木孝

【目的】神経芽腫は小児固形腫瘍のうち最も発生率が高く、約半数が診断時に進行症例で発見される。進行症例の生存率は未だ改善されておらず、有効かつ安全な新規治療薬の開発が望まれている。我々は、スギ (*Cryptomeria japonica*) から単離した *ent*-kaurene を基に化学構造の一部を修飾した 13 種類の化合物について、神経芽腫細胞に対する抗腫瘍活性を評価した。

【方法】神経芽腫培養細胞株 (IMR-32、NB-39、SK-N-SH、LA-N-1) および正常細胞 (NHDF-neo、HUVEC) を 96 穴プレートに播種し、24 時間後に各化合物を添加した。その 48 時間後に MTT 試液を添加し、3 時間反応させ、吸光度により細胞生存率を算出した。

【結果】13 種類の *ent*-kaurene 誘導体のうち、神経芽腫細胞に対する細胞傷害活性試験において 100 μM 以下の IC_{50} 値を示した化合物は 9 種類存在した。特に 17 位にアミノ基を有する kauran-17-amine は最も顕著な細胞傷害活性を示し、その IC_{50} 値は 0.41~4.64 μM であった。

【考察】アミノ基を持つ *ent*-kaurene 誘導体が強い活性を示すことを明らかにした。更なる検討は必要であるが、新規神経芽腫治療薬の開発へとつながる可能性を示した。



kauran-17-amine

ハナビラタケ由来リボヌクレアーゼの探索

○元吉尚美, 板垣 正, 小林弘子, 井口法男

リボヌクレアーゼ (RNase) には大きく分けて3つのタイプが存在するが、真菌ではこの中の T1 タイプおよび T2 タイプ酵素の存在が明らかになっている。もう1つのタイプである A タイプ酵素は哺乳類をはじめとする高等脊椎動物が有するものであるが、カエル由来のこのタイプのリボヌクレアーゼ cSBL は腫瘍細胞の生育阻害作用を示すことが知られている。真菌由来の T1 タイプ酵素の中にも細胞毒性を示すものがいくつか知られており、本研究室でも担子菌であるヒラタケ由来の RNase Po1 がヒト腫瘍細胞に対して生育阻害を示すことを明らかにしている。

担子菌から新規酵素を得るためにハナビラタケ由来 RNase の探索を行ったところ、pH7.0 で RNase 活性のある約 10kDa の T1 タイプ酵素および pH4.5 で活性のある 20~25kDa の T2 タイプ酵素数種の存在が確認された。そこで、本研究ではハナビラタケの子実体抽出液から T1 タイプ酵素および T2 タイプ酵素の精製を行った。各種クロマトグラフィーを組み合わせることで精製を行った結果、両酵素とも収量が少なく電気泳動的に単一の標品を得るまで精製することは出来なかった。電気泳動により不純タンパクと分離し、ブロッティング後に目的のタンパクのバンドを切り出して両酵素の N 末端アミノ酸配列の解析を行った。

NONMEM による周期関数モデルの構築と検証

○松本 宜明

薬物効果の経時推移を正確に記述することは、適正な薬物治療の計画及び判断に重要である。効果の経時推移を記述するためには、血中薬物濃度の経時推移を記述する薬物動態モデルと、薬物効果の指標であるバイオマーカーと薬物濃度の関係を記述する薬力学モデルが必要となる。さらに、いくつかのバイオマーカーは相互に関連し、さらに食事や睡眠、病状の進行などにより周期的に変動することを考慮する必要がある。薬物の効果を正確に評価するためには、薬物非投与時のバイオマーカーの変動のモデルを構築する必要がある。そこで、これらのバイオマーカーの周期的な変動をモデルに組み込む方法として、周期関数が用いられ、周期関数を組み込んだモデルの検討を行った。非線形混合効果プログラム NONMEM を用い、三角関数を含む様々な周期関数を組み込んだバイオマーカーの経時推移を記述するモデルを構築し、モデルを用いバイオマーカーの経時推移をシミュレーションし検証した。モデルデータサンプルとして、メタボリックシンドロームの検査指標であるレプチンの血中濃度の日内経時推移を用いた。レプチンは1日の中で高値を示す時間と低値を示す概日リズムが確認された。振幅リズムは、肥満群と非肥満群は同様であった。レプチンの概日リズム濃度推移に影響を与える因子として、BMI が認められた。レプチンの周期関数モデルにより、レプチンは測定時間により低値を示す可能性があることから、測定時間等の妥当性を今後検討する必要があると考えられる。

日本アルプスにおけるヒト病原性真菌 *Aspergillus* 属の分布パターン

○小川吉夫, 廣瀬大, 村山琮明 (日本大学薬学部分子細胞生物学研究室)

地球温暖化は様々な大型動植物の生物季節や分布に影響を及ぼしている。研究例は少ないが真菌類に関しても植物病原菌などで同様の影響が報告され始めている。一方で、ヒト病原性真菌に関する研究例は殆どないのが現状である。その理由として、ヒト病原性真菌を研究対象とする医真菌学の分野では感染機序や診断法(検査法)、化学療法など応用研究を中心に多くの研究成果が蓄積されてきたことが挙げられる。ヒト病原真菌の多くは土壌や植物遺体など野外の自然環境を主たる生息場所に行っている日和見感染菌であるにも関わらず、野外環境における分布パターンや生活様式に関しては体系的な研究は殆ど行われてこなかった。本研究では、このような状況を打破するために、地球温暖化が本邦におけるヒト病原性真菌の分布に及ぼす影響を明らかにすることを最終的な目的とし、その第一段階として、日本アルプスの乗鞍岳と西駒ヶ岳をフィールドとした *Aspergillus* 属の分布調査を行った。

著者らが考案した無菌コーンを用いた分離培養法による分布調査の結果、4節16種の *Aspergillus* 属の分布を確認することが出来た。中でも *A. fumigatus* が最も多く出現し、両山合わせて596株が分離された。そのうち95株に対して、 β チューブリン遺伝子の部分塩基配列を決定した結果、各山及び各標高で分離された *A. fumigatus* 株間で本遺伝子の部分塩基配列には一塩基の変異もみられず、単一のハプロタイプが広く分布していることが分かった。今後、より多型性の高いマイクロサテライト領域を対象とした集団遺伝学的解析を進め、両山における本種の分布形成プロセスを推定する予定である。

Transit absorption model におけるパラメータ推定性の評価

○青山隆彦, 影山明, 松本宜明

薬物経口投与後の吸収過程を記述する代表的な薬物動態モデルには、一次吸収モデル、ラグタイムのある一次吸収モデル、ゼロ次および一次並行吸収モデルがある。近年、吸収過程を記述するモデルとして、複数のコンパートメントが直列に連結され、それぞれのコンパートメント間の薬物の移動は一次速度過程に従う transit absorption model が報告された。Transit absorption model は、薬物投与後における錠剤の溶解・分散速度や消化管内の移動速度など、生理学的・物理化学的特徴が反映されるモデルとして有用と考えられるが、transit absorption model におけるパラメータ推定性に関する報告は少ない。本研究では、モンテカルロ・シミュレーションにより多数例の仮想患者をコンピュータ上に作成し、仮想患者における薬物投与後の血中濃度データを作成した。作成した血中濃度データより薬物動態パラメータを推定し、血中濃度データ作成時の薬物動態パラメータと、推定した薬物動態パラメータを比較することにより、transit absorption model におけるパラメータ推定性を検討した。仮想被験者 120 人、1 人 15 点（うち吸収相 8 点）の採血を行う臨床試験計画では、直列に連結されたコンパートメント間の薬物移動速度定数と吸収速度定数を同時に推定することは困難であり、薬物動態パラメータの個人間変動を過大評価する傾向が認められた。Transit absorption model を用い薬物動態モデルを構築する場合、薬物動態パラメータの個人間変動の評価を適正に行う必要があると考えられる。

多価カルボン酸を用いた新規レシチンオルガノゲルのレオロジー挙動

○齋藤好廣， 今井美湖

レシチンと少量の極性物質（水、グリセリン、胆汁酸、ポリグリセリン等）をオイルに加えると、逆紐状ミセルが形成される。この逆紐状ミセルが絡み合っ、液全体に三次元網目構造が形成されるとオイルはゲル化する。レシチンオルガノゲルと呼ばれるこのオイルゲルは、生体適合性、調製の簡便性、高い物理的安定性などを併せ持つことから、化粧品、医薬品、食品分野への応用が期待されている。我々は、レシチンオルガノゲルの形成を引き起こす新規な極性物質として多価カルボン酸を発見した。そこで本発表では、レシチン／多価カルボン酸／オイルの3成分系の相状態やレオロジー特性について報告する。

まず、多数のカルボン酸を対象としたスクリーニングを行った。その結果、グリコール酸のようなモノカルボン酸では十分な粘度の上昇が得られないが、クエン酸やプロパントリカルボン酸などでは高粘弾性を有するゲルを形成した。従って、レシチンオルガノゲルの形成を引き起こすカルボン酸には、分子構造中に適切な数のカルボキシル基が必要であることが明らかとなった。さらに定常流粘度測定から、ゲルのゼロシアード粘度はカルボン酸濃度の増加に伴い急激に増大し、特にクエン酸を使用した場合では、最大で*n*-デカンの粘度の7千万倍にも達した。また、動的粘弾性測定の結果から、カルボン酸の濃度に依存して逆紐状ミセルは成長することが分かった。これらの結果より、ある種の多価カルボン酸は、レシチンオルガノゲルの形成を引き起こす有用な極性物質であることが示唆された。

マスプロ教育における薬物間相互作用実習の可能性の検討

○小山由美

薬物の吸収・分布・代謝・排泄には個体差が存在し、個体差の理解は薬物治療の効果を高め、副作用を軽減することにつながる。副作用被害は毎年約 25000 件、死亡は約 2000 人報告されており、薬物の効果と副作用の個体差を理解することは重要で、学問的に理解することが必要である。個体差は薬物代謝酵素の誘導や阻害、遺伝子多型や人種差、性差が関係し、国公立の薬学部ではそれらを考慮した実習が実施されている。それらを導入するには教育効果の検証を前提とする一方で、人的・資源的・時間的制約から簡便且つ効率的な手法で実施されることが求められる。

国公立系薬学部では CYP や ALDH2 遺伝子など薬物代謝酵素遺伝子の多型検出、フェノタイプ（表現型）の実験として代謝酵素の分子種の活性測定などが実習に取り入れられている。CYP 遺伝子の多型の検出は、頭髮や頬粘膜の細胞から抽出した核酸を PCR を用いて検出されている。しかしながら、CYP 遺伝子の種類やプライマー設定の違いによる多型（SNP）の検出感度の違い、検出器の感度、試薬・試料の扱いや操作上の注意点が多いなどの複雑性があることから、多人数教育でおこなう上での問題は多い。

本研究は薬物代謝酵素の遺伝子多型の検出を通じ、学生が薬物の効果や安全性に対し理解を深めることを目的として、多人数の学生が効果的に学ぶ方法と導入の可能性について倫理的な側面を考慮し検討する。

天然シクロデキストリンエマルションを用いた経皮吸収型製剤の設計

○田口博之, 池村真衣香, 石川詠理

【目的】我々は、これまでに生体に対して安全性の高いシクロデキストリン (CD) およびその誘導体が種々の油に対して高い乳化能を有することを見出し、新規なサーファクタントフリーエマルションである CD エマルションの調製に成功した。一方、近年、患者の高齢化や薬物治療の複雑化による服薬コンプライアンスの低下が問題になっている。これらの問題の解決策の一つとして、経皮吸収製剤を用いた薬物治療が注目され、患者およびその介護者の QOL の向上が期待されている。そこで、本研究では、天然 CD エマルション製剤からの薬物の皮膚透過性について調べ、最適な経皮吸収型製剤の設計について検討を行った。

【実験】CD エマルション製剤は、乳化剤として α -、 β -または γ -CD を用いて、所定量のミリスチン酸イソプロピル、水、カプトプリル (CP) をホモジナイザーで攪拌して調製した。CD エマルション製剤からの CP の皮膚透過性は、ヘアレスマウス皮膚を装着したフランツ型拡散セルを用いて調べた。

【結果と考察】CD エマルション製剤の静置安定性は、CD 濃度の増加とともに高くなった。また、レオロジー特性について検討を行ったところ、いずれの CD エマルション製剤もビンガム流動を示し、その降伏値の大きさは製剤中の分散相により形成される高次構造の強さを反映することがわかった。次に、CP の皮膚透過性について調べたところ、 α -および β -CD エマルション製剤は、 γ -CD の場合と比べて、Flux が大きく CP の皮膚透過性が高いことがわかった。