

第 34 回

日本大学薬学部学術講演会

開催日：2023年10月28日(土)

主催：日本大学薬学部薬学研究所

日本大学薬学部

日本大学大学院薬学研究科

〒274-8555 千葉県船橋市習志野台7丁目7番1号

電話 047-465-2111

令和5年度 第34回日本大学薬学部学術講演会

日時：令和5年10月28日(土)9時30分～

開会挨拶 学部次長 林 宏行

8号館2階 821B講義室

区分	分野	開始時刻 1人12分 入替1分	講演番号	講演者氏名	題 目	座 長	
大 学 院	医療薬学	9:35	01	薬学研究科 博士3年 望月隆一郎	デカン酸/アルギニン系ヒドロゲルの皮膚透過促進作用メカニズム	専任講師 徳田 栄一	
	医療薬学	9:48	02	薬学研究科 博士4年 谷川 寛明	NSAIDs含有イオン液体を利用したNose-to-brain製剤の開発		
	医療薬学	10:01	03	薬学研究科 博士1年 松田 和樹	抗体医薬品の血中濃度データに着目した標的介在性薬剤消失モデルパラメータの識別可能性	教授 鈴木 豊史	
	医療薬学	10:14	04	薬学研究科 博士2年 鈴木 雄基	日本人腎移植患者におけるミコフェノール酸の母集団薬物動態モデルの構築		
	医療薬学	10:27	05	薬学研究科 博士3年 斎藤 厚太	認知症患者における糸球体ろ過速度の経時的推移に対するナトリウム・グルコース共輸送体2阻害剤投与の影響		
	休憩時間 10:39～10:49 (10分間)						
	医療薬学	10:49	06	理工研究科 博士前期1年 古田土 祐樹	TabNetを用いた疾患特徴表現の抽出と活用に関する検討	准教授 青山 隆彦	
	医療薬学	11:02	07	理工研究科 博士前期2年 森田 直人	新生児モニター心電図の欠損値補完に関する検討		
	医療薬学	11:15	08	理工研究科 博士後期1年 宮野 咲紀	潜在変数空間が解釈可能な合成患者データ生成AIの検討		
	生物学系	11:28	09	薬学研究科 博士1年 永山 恋梅	運動ニューロン様株化細胞 NSC-34の神経突起伸長にProstaglandin類が及ぼす影響	教授 小林 俊亮	
生物学系	11:41	10	薬学研究科 博士1年 立河 龍利	小笠原諸島におけるアスペルギルス症起因菌の多様性と分布			

区分	分野	開始時刻 1人12分 入替1分	講演番号	講演者氏名	題 目	座 長	
大 学 院	生物学系	11:54	11	薬学研究科 博士4年 萩生田 遼	<i>Aspergillus</i> 属 <i>Restricti</i> 節の生理 学的特性	教授 小林 俊亮	
学 部	生物学系	12:07	12	5年 赤木 怜華	非天然型フラバノンによるベージュ 脂肪細胞の誘導作用	教授 三浦 基文	
	生物学系	12:20	13	6年 大久保 朱	日本産ハチミツから分離された <i>Talaromyces</i> 属の未記載種		
昼休憩 12:32~13:17 (45分間)							
研 究 助 成 金 推 進	化学系	13:17	14	教授 橋崎 要	非水系極性物質を用いた水溶性高分子 含有レシチン逆紐状ミセル製剤の調製	教授 辻 泰弘	
研 究 助 成 金 奨 励	生物学系	13:30	15	専任講師 野伏 康仁	ベルベリン誘導体によるPPAR α / γ デュ アルアゴニスト作用と糖尿病治療への 応用		
共 同 助 成 金 研 究	生物学系	13:43	16	教授 片山 和浩	リファンピシンによる腎臓トランスポ ーターの発現変動		
海 外 報 告 臨 床 研 修	その他	13:56	17	助教 小沼 直子	英国における薬剤師の役割と薬学教育 ~海外臨床研修に関する報告~	教授 西 圭史	
一 般	医療薬学	14:09	18	助教 花岡 峻輔	スタチン系薬の使用が脳卒中患者 における回復期リハビリテーショ ンのADL評価にもたらす影響		
	医療薬学	14:22	19	助教 長友 太希	フェニトイン含有コアモルファスのス クリーニングと鼻粘液に対する溶解性 の評価		
一 般	生物学系	14:35	20	専任講師 徳田 栄一	ホフマイスター塩の塩析/塩溶効果 を利用したALS血液診断法の開発		教授 張替 直輝
	化学系	14:48	21	教授 三浦 基文	フッ化セシウム触媒を用いた oxa- Michael反応発見までの道程		
	化学系	15:01	22	教授 四宮 一総	向流クロマトグラフィーの装置的考察		

講演要旨

デカン酸/アルギニン系ヒドロゲルの皮膚透過促進メカニズム

望月 隆一郎, 柴崎 宏介, 橋崎 要, 藤井 まき子, 田口 博之
日本大薬

【背景および目的】難治性の皮膚疾患治療薬として中分子～高分子量の核酸医薬が注目を浴びている。しかし、一般的に分子量が大きい薬物は皮膚のバリア機能（角層やタイトジャンクション（TJ））を通過することが難しく、皮膚からの投与は困難であるため、侵襲を伴う注射剤として適用する必要がある。そこで、非侵襲的に投与が可能であり、患者の QOL 向上につながる皮膚適用製剤の開発が期待されている。我々は、デカン酸（C10）とアルギニン（Arg）からなる超分子ヒドロゲルが水溶性中分子薬物の皮膚透過を促進させることを明らかにしてきた。しかし、この超分子ヒドロゲルによる皮膚透過促進作用のメカニズムについては不明である。本報告では、正常皮膚またはテープストリッピング処理による損傷皮膚を用いて、C10/Arg 系ヒドロゲルからの蛍光標識デキストラン（FD4 Mw ; 4,000）の皮膚透過性について検討した。

【方法】C10/Arg 系ヒドロゲルは、Arg を水に溶解し、C10 を加えて均一に混合した後、FD4 を加えて調製した。なお、ヒドロゲルの pH は 7 に調整した。皮膚透過試験は、Franz 型拡散セルに Yucatan micropig の皮膚（正常皮膚または損傷皮膚）を装着し、ヒドロゲルを 24 時間適用した。損傷皮膚は、粘着テープを角層側に貼り、20 回または 50 回剥離した（20TS ; 角層が剥がれているが TJ が正常な状態の皮膚、50TS ; TJ が破壊された状態の皮膚）。

【結果および考察】正常皮膚では、C10/Arg 系ヒドロゲルからの FD4 の皮膚透過速度（Flux）は FD4 水溶液と比べて有意に増加した。20TS での FD4 水溶液の Flux は、正常皮膚の C10/Arg 系ヒドロゲルの Flux と同等であった。このことから、FD4 の皮膚透過は角層の通過が律速であり、正常皮膚において C10/Arg 系ヒドロゲルは角層に作用することで FD4 の皮膚透過を促進すると考えられる。また、20TS の C10/Arg 系ヒドロゲルの Flux は正常皮膚での C10/Arg 系ヒドロゲルよりも増大し、50TS の FD4 水溶液と C10/Arg 系ヒドロゲルの Flux と同程度であった。これは、20TS に C10/Arg 系ヒドロゲルを適用すると、C10 による TJ の開口作用が働き、50TS と同程度の FD4 の皮膚透過性を示すためと考えられる。以上より、C10/Arg 系ヒドロゲルは、皮膚角層と表皮の TJ に作用することで FD4 の皮膚透過を促進することが示唆された。

NSAIDs 含有イオン液体を利用した Nose-to-brain 製剤の開発

谷川 寛明, 鈴木 直人, 鈴木 豊史
日本大薬

【目的】

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の鼻から脳送達を実現するため, NSAIDs を含有するイオン液体 (IL) を新たに設計し, 物理化学的特性の評価により経鼻投与後の脳移行性と脳での抗炎症効果を明らかにすることを目的とした。

【方法】

NSAIDs (5 種類) と生体適合性の高いプロリンエチルエステル (ProOEt) を各モル比で秤量し 40°C で 2 時間混合することで得られた混合物について, IL の形成可否を DSC, IR および ¹H-NMR により評価した。得られた IL を 34°C の疑似鼻粘液に添加し, 規定時間振とう後の溶解性を評価した。また, IL 化エトドラク (ETD) のマウス経鼻投与後の脳内と鼻腔表面に移行した ETD 量を測定した。さらに, 脳内炎症モデルマウスの脳内プロスタグランジン E₂ (PGE₂) 量を測定することで, IL 化 ETD による脳内抗炎症効果について評価した。

【結果および考察】

ケトプロフェン, インドメタシンおよび ETD の場合には ProOEt と混和が認められ, 粘稠な液体が得られた。メロキシカムおよびピロキシカムでは結晶が析出し相分離が認められた。得られた液体の DSC 曲線において融点ピークは認められず, IR および ¹H-NMR 測定を実施したところ, イオン化に起因する相互作用が生じたことから, IL の形成が示唆された。また, ETD においては DSC 曲線において単一のガラス転移点が認められたため, ETD と ProOEt が分子レベルで均一に混和したことが示唆された。IL 化による ETD の疑似鼻粘液への溶解性は, ETD 単味と比較して顕著に増加し, 試験開始後 2 時間まで過飽和状態が維持した。さらに, IL 溶液のマウス経鼻投与後における鼻腔内滞留性および脳移行性は, それぞれ ETD 溶液より約 2 倍および約 6 倍高い値を示した。また, 脳内 PGE₂ 量は, 無処置あるいは ETD 溶液投与群と比較して, 約 40% まで有意に低下した。以上より, IL 化した ETD の経鼻投与は, 鼻粘膜表面の鼻粘液中に ETD の過飽和層を形成し, ETD の鼻腔表面における滞留性を向上させることが示唆された。これに伴い, マウスの脳内炎症部位で抗炎症作用を発揮するために必要な量の ETD を送達できることが示唆された。

抗体医薬品の血中濃度データに着目した標的介在性薬剤消失モデル パラメータの識別可能性

松田和樹、長谷川千尋、青山隆彦、辻泰弘

日本大薬

【目的】

抗体医薬品の血中濃度推移は、低濃度域では標的介在性薬剤消失 (Target Mediated Drug Disposition : 以下、TMDD) による非線形の消失を示すことが知られている。従って、抗体医薬品の薬物動態パラメータを詳細に評価するには血中薬物濃度のみならず標的抗原の濃度を測定することが必要である。一方で、バリデートされた両測定系の作成等には時間や資金を要することが課題となっている。本研究では報告されているデノスマブの TMDD モデルを用い、その血中薬物濃度データのみで TMDD に関連するパラメータを推定できる場合があるという仮説を立て、TMDD モデルのパラメータの識別可能性について評価することを目的とした。

【方法】

ベースシナリオ (用量 : 0.6–180 mg の 6 用量、被験者数 : 1 用量あたり 6 例、採血時点 : 投与後 28 週までの 24 時点) から試験デザインを変化させることで複数のシナリオを設定し、各パラメータの識別可能性を Stochastic Simulation and Estimation (SSE) により評価した。シミュレーション回数は 200 回とし、識別可能性の評価にはバイアスおよび推定精度を用いた。

【結果・考察】

ベースシナリオにおけるパラメータのバイアスはいずれも 5%未満であり、推定精度は 17.1–53.4%であった。消失半減期の約 3 倍を経過した投与後 8 週までの採血時点 (12 時点) まで減らした場合、バイアスはいずれのパラメータも 7.5%未満、推定精度は 19.3–59.8%と同程度であった。採血時点数を 12 時点のまま 3 用量まで減らした場合、複数の TMDD パラメータでバイアスおよび推定精度はいずれも 100%以上となり、パラメータの識別可能性は低いことが示唆された。デノスマブでは、試験デザインを工夫することにより、血中薬物濃度のみで TMDD パラメータは識別可能であることが示された。今後は標的抗原のプロファイル (代謝回転速度等) が異なる抗体医薬品まで研究を拡張する予定である。

日本人腎移植患者におけるミコフェノール酸の 母集団薬物動態モデルの構築

鈴木雄基, 青山隆彦, 辻泰弘
日本大薬

【目的】

ミコフェノール酸 (MPA) のプロドラッグ体ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、広く使用されている免疫抑制剤である。MMF は経口投与後に体内に吸収され、活性体 MPA に加水分解され全身循環に移行する。一部の MPA は肝臓にて薬理活性がないグルクロン酸抱合体 (MPAG) に代謝される。MPAG は胆汁中に排泄され、腸管内で加水分解を受け再び MPA となり吸収される。MMF の個別化投与設計の有用な指標として MPA の投与後から 12 時間の血中濃度-曲線下面積 (AUC0-12) が報告されているが、MPA の吸収遅延および腸肝循環など薬物動態の大きな個体間変動が知られている。本研究では MPA の薬物動態を予測する母集団薬物動態 (popPK) モデルを構築することを目的とした。

【方法】

2011 年 4 月から 2019 年 9 月の間に長崎大学病院にて MMF を投与された腎移植患者 42 例を対象とした。得られた血中 MPA 濃度 312 点を利用し非線形混合効果モデルプログラム (NONMEM 7.5.1) にて popPK モデルを構築した。吸収過程にはゼロ次吸収、一次吸収および吸収コンパートメントを含め網羅的に数理モデルを検討した。消失過程には一次消失に加えて腸肝循環を含むモデルを検討した。本研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会 (14052645-6) および日本大学薬学部臨床研究に関する倫理審査委員会 (19-018) の承認を得て実施した。

【結果および考察】

MPA の薬物動態は吸収過程にラグタイムを含むゼロ次および一次吸収を組み込んだ 2-コンパートメントモデルが選択された。消失過程には中心コンパートメントからの一次消失が選択され、腸肝循環は有意なモデルとして選択されなかった。構造モデルはアロメトリースケーリングを基本とし、共変量としてクリアランスに腎機能およびアルブミン値、バイオアベイラビリティに移植後経過日数が選択された。以上の結果より、移植後経過日数、腎機能及びアルブミン値に応じて用量調節することで、目標とする AUC0-12 を達成する可能性が高いことが示唆された。

認知症患者における糸球体ろ過速度の経時的推移に対するナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害剤投与の影響

斎藤厚太、青山隆彦、辻泰弘
日本大薬

【目的】

腎機能の低下は、認知症と関連することが知られている。抗糖尿病薬であるナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害剤 (SGLT2i) は血糖降下作用のみならず、腎機能の低下を遅延させる作用も併せ持つ。腎機能を評価する指標として推定糸球体ろ過速度 (eGFR) があり、腎機能が低下すると eGFR も低下する。本研究は、認知症のリアルワールドデータを用いて、経時的な eGFR 推移に対する SGLT2i 投与の影響を評価した。

【方法】

認知症の患者データおよび医療情報は MDV 株式会社の医療情報データベースを利用した。はじめに、アルツハイマー型認知症 (ICD-10 : G309) かつ臨床検査値を保有している患者を一次抽出した。次に、抗糖尿病薬が処方かつ eGFR および HbA1c の検査値を保有している患者を二次抽出し、SGLT2i 投与群とその他抗糖尿病薬投与群 (SGLT2i 非投与群) に分類した。さらに、投与前の eGFR の推定傾きおよび切片、年齢、性別、HbA1c、糖尿病・循環器系薬併用の有無とその種類などを条件に 1:1 の傾向スコアマッチングを行い、各群 361 名ずつを解析対象とした。評価指標は SGLT2i もしくはその他抗糖尿病薬投与開始前からの eGFR 変化量とし、投与開始後 720 日以内の eGFR を抽出、eGFR 変化量へデータ加工した。SGLT2i 投与群は 2,685 点、SGLT2i 非投与群は 3,748 点の eGFR 変化量に対して、その経時的推移を線形混合効果モデルで評価した。モデルの固定効果を SGLT2i の有無、時間 (日数) および SGLT2i の有無と時間の交互作用、変量効果を各患者とし、解析を行った。

【結果および考察】

SGLT2i 非投与群のモデルの回帰式における eGFR 変化量の経時的な傾きが、 $-2.14 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$ (95%信頼区間 : -2.72 - -1.56) であるのに対し、SGLT2i 投与群の傾きは、 $0.055 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$ (95%信頼区間 : -1.45 - -1.56) であり、その傾きが 0 と有意な差がない結果となった。このことは、認知症患者に対する SGLT2i の投与は、経時的な eGFR の低下を抑制する可能性があることを示唆している。

TabNet を用いた疾患特徴表現の抽出と活用に関する検討

古田土祐樹¹, 関弘翔¹, 宮野咲紀¹, 辻泰弘², 細野裕行¹

¹日本大理工, ²日本大薬

【目的】

TabNet は、表形式データに特化した深層ニューラルネットワークであり、個々のデータに対応した特徴表現を抽出する手法である。これを応用して疾患固有の特性を捉えた特徴表現を獲得できれば、疾患同士の比較が可能となり、将来のデータ分析や応用に貢献できると考える。本研究では 6 種類の異なる疾患から成る患者データを TabNet の学習に用い、疾患特性を捉えた特徴表現の獲得が可能かを検証した。

【方法】

MDV (株) より購入した慢性腎臓病, 認知症, 2 型糖尿病, 肺がん, リウマチ, 移植の 6 種類の疾患の患者データを対象とした。各疾患に対して 2000 件の患者データを無作為に抽出し, TabNet の学習データとして用いた。患者属性は性別, 年齢, 身長, 体重, ALT, AST, SCR の 7 つを採用した。学習後, TabNet に学習データを入力し, 128 次元の個々の患者の特徴表現を抽出した。疾患特徴表現の作成には, 各疾患の患者ごとの特徴表現の中から無作為に n 人の特徴表現を選定し, その平均を算出した。ここで, n の値は 10, 20, 50, 100 と設定し, 疾患固有の特性を適切に反映するために必要な症例数を検証した。

【結果および考察】

1 疾患あたり 20 個の疾患特徴表現を作成し, これらを 2 次元空間に射影して視覚的に評価した。100 症例の場合は, 個々の疾患が特定の群を形成していることが観察された。しかし, 症例数を減少させると, 異なる疾患間での分離が困難になる傾向が見られた。また, k 最近傍法を用いた疾患特徴表現のクラス分類では, 100 症例の場合, 98.3% の分類精度が得られた。一方で症例数の減少に伴い, 分類精度の低下が確認された。特に 10 症例の場合は分類精度が 68.8% となった。以上の結果より, 100 症例程度から疾患特徴表現を作成することで, 疾患固有の特性を捉えた特徴表現の獲得が可能であることを示した。

新生児モニター心電図の欠損値補完に関する検討

森田直人¹, 関弘翔¹, 宮野咲紀¹, 辻泰弘², 佐藤洋明³, 細野裕行¹

¹日本大理工, ²日本大薬, ³自治医科大学附属さいたま医療センター周産期科新生児部門

【目的】

日常診療における医療データの欠損は治療方針決定および症例解析の大きな障壁となる。特に医療データサイエンスにおける解析精度の低下や、解釈結果にバイアスをもたらすことが危惧される。したがって、欠損値に対しては除去ないし代替値による補完処理を施す必要がある。欠損値は、時系列医療データにおいて多く発生し、その一つに心電図がある。心電図は、患者の年齢に依存し、身体の成熟度を反映した特性をもつ。比較的安定して得られる12誘導心電図に比べて、出生直後の新生児心電図やモニター心電図は、心拍数が早く変動が激しい波形を呈する。本研究では、変動の激しい波形に対して一般的な補完手法とAIによる補完手法を比較検証した。

【方法】

一般的な補完手法として線形補間法やスプライン補間法を採用し、補完精度を比較した。AIによる補完手法として深層学習と状態空間モデルを組み合わせたSSSD^{S4}を採用した。SSSD^{S4}を自治医科大学附属さいたま医療センターNICUで取得した新生児モニター心電図で学習した。データは訓練用、検証用、評価用に分割し、訓練用の欠損位置はランダムで学習した。また、欠損は連続的とし、欠損時間は0.03秒間に設定した。学習後は、欠損位置を固定した評価用に対する補完精度で有効性を評価し、評価指標には平均二乗平方根誤差(RMSE)を用いた。

【結果および考察】

評価用に対するRMSEを比較すると、SSSD^{S4}は0.1428、線形補間法は0.1475、スプライン補間法は0.1522となった。また、欠損率を2倍にした0.06秒間の欠損に対するRMSEを比較すると、SSSD^{S4}は0.1878、線形補間法は0.2578、スプライン補間法は0.3231となった。SSSD^{S4}はいずれのパターンにおいてもRMSEを最小に抑え、他手法よりも優れた補完性能を示した。特に、欠損率を2倍にした補完では際立ってRMSEを低く抑えることが確認できた。これは状態空間モデルが変動の激しい新生児モニター心電図の特徴を捕捉したためだと考える。以上の結果より、AIによる補完手法であるSSSD^{S4}は新生児モニター心電図に対して、一般的な補完手法よりも有効に機能することが明らかとなった。

潜在変数空間が解釈可能な合成患者データ生成 AI の検討

宮野咲紀¹, 関弘翔¹, 青山隆彦², 辻泰弘², 細野裕行¹

¹日本大理工, ²日本大薬

【目的】

診療行為に基づく大規模な医療情報（リアルワールドデータ, RWD）が医薬品の開発・承認申請などに利活用されているが、医療情報データの取得には様々な手続きが必要であり、希少疾患患者情報の取得は困難を極める。そこで、RWD の特徴を AI で学習し、本物に限りなく近い合成データが生成可能になれば、医療情報データの臨床試験および臨床研究の一助になると仮説を立てた。ここで、生成 AI は乱数（潜在変数）から合成患者データを生成するが、潜在変数空間が不透明であり解釈が困難である。本研究では、潜在変数空間が解釈できる機構を取り入れた生成 AI を用いて高品質な合成患者データの生成が可能か検証を行った。

【方法】

生成 AI には Generative Adversarial Networks (GAN) を採用した。GAN の学習には MDV (株) より購入した 6 疾患のデータを用いた。GAN の生成器は、患者属性として性別、年齢、体重、身長、臨床検査値として ALT, AST および SCR を生成するように構築した。潜在変数空間の解釈性向上のために各患属性の関係性などを考慮してデータを潜在変数に変換する TabNet Encoder を導入した。TabNet Encoder は、木構造を応用しており、重視した特徴を可視化する仕組みを持つ。TabNet Encoder が推定する潜在変数空間と乱数分布が一致するように学習し、乱数から学習データに近い合成データが生成可能か検証を行った。妥当性の評価として、各属性の分布、相関、統計量、主成分分析 (PCA) を用いた。

【結果および考察】

乱数を潜在変数として生成した合成患者データを評価した結果、合成患者データの SCR の平均値 (mg/dL) は 1.29、学習データは 1.44 となり、学習データと似た分布や統計量を持っていることが確認できた。また、PCA でも学習データと類似する分布であることが確認できた。TabNet Encoder が潜在変数推定を行う際にどの患者属性を重視したか可視化できること確認した。生成 AI に TabNet Encoder を導入することで、解釈性が向上した潜在変数空間から高品質な合成患者データは生成可能と判明した。

運動ニューロン様株化細胞 NSC-34 の神経突起伸長に Prostaglandin 類が及ぼす影響

永山 恋梅¹, 岡部 悠衣², 日根 梨緒², 北山 雄大², 安井 景子¹, 宮岸 寛子¹,
齋藤 稔², 小菅 康弘¹

¹日本大薬, ²日本大文理

【目的】

マウス運動神経様株化細胞である NSC-34 細胞は、レチノイン酸刺激により運動ニューロンの特性を有する細胞へ分化する。当研究室では、Prostaglandin E2 (PGE2) や Prostaglandin D2 (PGD2) が NSC-34 細胞の運動ニューロンへの分化や成熟を促進することを報告している。運動ニューロンの神経突起伸長は、活性化や分化の指標となるだけでなく、ニューロンの再生や変性の指標としても重要である。本研究では、Prostaglandin 類が NSC-34 細胞の細胞増殖と神経突起伸長に及ぼす影響を検討した。

【方法】

Prostaglandin 類の受容体の発現は Western blot 法により、細胞増殖の変化は MTT 法により、神経突起伸長や細胞形態の変化はオールインワン顕微鏡 (BZ-X800, キーエンス社) により検証した。

【結果および考察】

NSC-34 細胞では、PGE2 受容体である EP2 および EP3 受容体、PGD2 受容体である DP1 および DP2 受容体、PGI2 受容体である IP 受容体が発現していた。PGE2 曝露や Gs タンパク質共役型の EP2 受容体刺激は、細胞増殖を抑制し、神経突起を伸長させた。一方、EP2 受容体と同じ Gs タンパク質共役型受容体である IP 受容体や DP1 受容体刺激は、細胞増殖や神経突起の伸長に影響を及ぼさなかった。一般的に、分裂が終了したニューロンは、先端突起の伸長と細胞体の牽引という 2 つの段階を繰り返すことで目的地に移動し、標的細胞と回路を形成する。そこで、タイムラプス撮影により経時的な形態変化を観察した。PGE2 を曝露した NSC-34 細胞は、神経突起の伸縮を繰り返すと同時に細胞体の牽引が生じ、細胞形態を激しく変化させた。一方、PGI2 曝露では NSC-34 細胞の神経突起や細胞形態に変化はなかった。以上より、PGE2 刺激による NSC-34 細胞の運動ニューロンへの変換は、生体内でのニューロンの成熟過程と同様のプロセスを介して分化・成熟していくことが示唆された。

小笠原諸島におけるアスペルギルス症起因菌の多様性と分布

立河龍利, 萩生田遼, 廣瀬大

日本大薬

【目的】

Aspergillus 属 *Fumigati* 節, *Flavi* 節, *Nigri* 節, *Terrei* 節は侵襲性真菌感染症であるアスペルギルス症の主な起因菌種を含むことから臨床において関心の高い分類群である。これらの菌種の主たる生活場所は野外環境中の土壌であるが各菌種の分布の実態は殆ど分かっていない。これまでに演者らは伊豆・小笠原諸島における *Fumigati* 節の分布調査を行い、島毎の土壌環境の違いにより優占種が変わることを明らかにした。本研究では、小笠原諸島（聳島、母島、父島）における *Flavi* 節, *Nigri* 節, *Terrei* 節の多様性及び分布を定量的に評価し、最終的に *Fumigati* 節でみられたパターンと比較することを目的とした。

【方法】

聳島、父島、母島の裸地（3 地点）、草地（2 地点）、低木林（1 地点）、森林（12 地点）の合計 18 地点において、5m 以上の間隔で 8 から 15 箇所土壌を採取した。採取した合計 225 土壌試料から滅菌コーンを用いたベイト法により分離培養を行った。分離された菌株について形態学的特徴及びカルモジュリン遺伝子の部分塩基配列に基づく分子系統解析により種同定を行った。

【結果および考察】

3 島から合計 179 菌株が分離され、それらは *Flavi* 節 7 菌種 (*A.alliaceus*, *A.flavus*, *A.luteovirescens*, *A.nomiae*, *A.pseudonomiae*, *A.pseudotamarii*, *A.tamarii*) , *Nigri* 節 5 菌種 (*A.aculeatinus*, *A.brunneoviolaceus*, *A.neoniger*, *A.tubingensis*, *A.welwitschiae*) , *Terrei* 節 3 菌種 (*A.alabamensis*, *A.floccosus*, *A.terreus*) に同定された。これらの菌種のうち 7 菌種は臨床での分離報告があった。父島と母島では 3 節全ての分布が確認されたが、聳島では *Nigri* 節のみが確認された。*Flavi* 節の 2 菌種 (*A.nomiae*, *A.pseudonomiae*) の出現頻度は、いずれの環境においても 30%以上、*Flavi* 節の 1 菌種 (*A.tamarii*) 及び *Nigri* 節の 3 菌種 (*A.neoniger*, *A.tubingensis*, *A.welwitschiae*) は低木林と森林においてそれぞれ 30%以上と 50%以上、*Terrei* 節の 2 菌種 (*A.alabamensis*, *A.floccosus*) は裸地と草地において 40%以上であった。このことから多くの菌種において *Fumigati* 節と同様に土壌環境の違いが分布に影響を及ぼしていることが示唆された。

Aspergillus 属 *Restricti* 節の生理学的特性

萩生田遼, 廣瀬大

日本大薬

【目的】

Aspergillus 属 *Restricti* 節は水分活性の低い環境で生存できる好乾性真菌の代表的分類群である. 現在のところ本分類群には 4 シリーズ 23 菌種が記載されているが, 各菌種の生理学的特性は殆ど明らかにされていない. 演者らは国内のハウスダストに分布する本分類群の多様性調査を進め, これまでに 16 菌種の分離培養に成功した. これらの菌種の野外環境中の分布場所を探索するためには, 各菌種の生理学的特性の理解が必要であると考え, 本研究ではこれら 16 菌種を対象に, (1)耐塩性, (2)至適 pH, (3)炭酸カルシウム可溶化能を明らかにすることを目的とした.

【方法】

北海道から沖縄に渡る一般住宅のハウスダストから分離された 16 菌種 986 菌株について, カルモジュリン遺伝子の塩基配列に基づく分子系統解析を菌種毎に行なった. その結果を基に, 同一種であっても遺伝的に異なる 109 菌株を供試菌株として選抜した. これらの菌株について, (1)0, 5, 10, 15, 20, 25% NaCl を添加した MEA 培地上での菌糸成長量, (2)pH3, 5, 7, 9, 11 に調整した DG18 培地上での菌糸成長量, (3)炭酸カルシウム添加培地上での clear zone の有無を評価した. 各実験は 1 菌株につき 3 平板行なった.

【結果および考察】

実験の結果, 以下に示す通りシリーズ毎に生理学的特性が異なることが明らかになった. (1)いずれの菌種においても 5–20%NaCl で著しく成長した. *A. caesiellus* と *A. restrictus* については, NaCl を添加していない培地においても顕著な成長がみられたため成長に必要な水分活性値が高いと考えられる. (2) いずれの菌種においても至適 pH は pH7 であり, pH11 においても成長がみられた. 特に, *Penicillioides* シリーズ (5 菌種) は他のシリーズと比較して pH11 で顕著な成長がみられた. (3) *Restricti* シリーズ (7 菌種), *Vitricolarum* シリーズ (2 菌種) 及び *Penicillioides* シリーズ (6 菌種) で炭酸カルシウムの可溶化が確認された. これらの結果で示された生理学的特性は本節の環境中における分布特性を反映している可能性がある. 海洋や鍾乳洞はハウスダスト中に分布する本節の起源の一つとして挙げられるかもしれない.

非天然型フラバノンによるベージュ脂肪細胞の誘導作用

赤木怜華, 石渡隆太, 和田 平, 三浦基文, 重松花梨,
鳥山正晴, 岸川幸生, 榛葉繁紀, 野伏康仁
日本大薬

【目的】

近年、白色脂肪細胞由来でありながら褐色脂肪細胞様のエネルギー消費機構を備えるベージュ脂肪細胞が肥満対策の新たな治療標的として注目されている。ベージュ化には2つメカニズムがあり、1つは前駆脂肪細胞から分化する経路、もう1つは白色脂肪細胞から形質転換される経路がある。肥満の解消に向け、ベージュ脂肪細胞へ分化および形質転換を特異的に誘導する成分探索が活発に行われている。フラボノイドの1種であるフラバノンは、みかんやグレープフルーツなどの柑橘類、野菜、漢方薬の中に含まれている植物の2次代謝産物である。フラバノンによる脂肪細胞分化に対する影響についての報告があるが、ベージュ脂肪細胞分化に関する報告はほとんどない。そこで本研究では非天然型フラバノン (2NC) によるベージュ脂肪細胞化を介した抗肥満作用を検証した。

【方法】

3T3-L1 前駆脂肪細胞を用いて、分化誘導と共に 2NC を処理し、ベージュ脂肪細胞への分化促進作用を検討した。また、分化誘導 10 日目の白色脂肪細胞に 2NC を処理し、形質転換促進作用を検討した。遺伝子発現量は RT-qPCR 法により測定した。4 週齢の C57BL/6J 雄マウスを用いた。2NC を 20% 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPCD) 溶液で懸濁し、10mg/kg/mice で 1 日おきに 6 週間経口投与し、体重は毎週測定した。

【結果および考察】

In vitro 実験より、2NC はベージュ化マーカーである UCP1 の発現量及びミトコンドリア量の増加から、前駆脂肪細胞および白色脂肪細胞からベージュ脂肪細胞への分化促進ならびに形質転換促進作用が認められた。一方、2NC を投与したマウスでは、体重増加の抑制傾向が見られた。また、皮下脂肪組織 (sWAT) 重量の減少が認められ、多房性の脂肪細胞が多く観察された。さらに、sWAT において、UCP1 タンパク質発現量およびミトコンドリア量の増加が認められた。これらのことから、*In vivo* 実験からもベージュ化が促進していることが示された。

日本産ハチミツから分離された *Talaromyces* 属の未記載種

大久保朱, 板垣正, 広瀬大
日本大薬

【目的】

砂漠, 深海, 永久凍土など極限環境に適応した微生物は, 未記載種が多く新規生理活性物質の探索源として近年注目されている. 本研究で着目したハチミツも水分活性が極端に低い (0.5–0.7) 極限環境の一つと考えられる. 近年の南米とヨーロッパのハチミツ中の糸状菌の多様性調査では, *Talaromyces* 属を含む 7 属 18 菌種もの新種が発見されている. 演者らは日本国内のハチミツ中の多様性調査を進める中で *Talaromyces* 属 *Trachyspermi* 節に属する未記載種と思われる菌株を複数分離した. これらの菌株について分類学的検討を行うことを本研究の目的とした.

【方法】

供試菌株は, 滅菌水で希釈したハチミツを dichloran 18% glycerol agar (DG18) に塗抹, 30 日間培養後に分離培養して得られた. rRNA ITS 領域, β -チューブリン遺伝子, カルモジュリン遺伝子, *RPB2* 遺伝子の部分塩基配列を決定後, 最尤法により分子系統樹を作成した. Visagie et al. (2014) に従い, 供試菌株の巨視的及び微視的形態観察を行った. さらに, 異なる温度条件下 (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35°C) 及び浸透圧勾配下 (スクロース濃度 0, 20, 40, 60, 80%) で培養しコロニー直径を記録した.

【結果および考察】

分子系統解析の結果, 供試菌株は独立したクレードを形成し, *Talaromyces affinitatimellis*, *T. basipetosporus*, *T. speluncarum* と近縁であることが明らかになった. 形態観察の結果, creatine agar での成長が可能である点, yeast extract sucrose agar と DG18 で成長が良好な点, 多くは 2 輪生もしくは単輪生であり, 稀に divaricate もしくは 3 輪生である点, 孢子の大きさと表面構造の点で近縁種とは異なることが分かった. 供試菌株は 10–35°C で生育し, 至適温度は 25–30°C であった. またスクロース濃度 0–80% の培地で菌糸成長し, いずれのスクロース濃度においても近縁種よりもコロニーの直径大きかった. 供試菌株は, スクロースを添加した培地において菌糸成長及び孢子形成が促進されたことから, ハチミツ内で生存していることが示唆された. これらの結果に基づき演者らが分離した供試菌株について新種 *Talaromyces mel-japonicus* (NBRC 116048^T) を提案する.

非水系極性物質を用いた 水溶性高分子含有レシチン逆紐状ミセル製剤の調製

橋崎 要
日本大薬

【目的】

レシチン逆紐状ミセル (LRW) とは、レシチン、極性物質、オイルの 3 成分から構成される分子集合体であり、オイルに高い粘弾性を付与する。当研究室ではこれまでに、水溶性高分子を LRW に可溶化する技術 (FD 法) の開発に成功している。しかしながら、FD 法は作業工程の問題で液体の極性物質 (水など) しか用いることができない。そこで本研究では、固体の極性物質を使用するための改良 FD 法 (iFD 法) を確立することを目的とした。

【方法】

固体極性物質に D-リボース、水溶性高分子にデキストラン (分子量 6,000) およびオボアルブミン (分子量 45,000)、オイルにミリスチン酸イソプロピルを使用した。水溶性高分子含有 LRW 製剤は、あらかじめ調製しておいた LRW に後から水溶性高分子を添加する方法 (CONV 法)、またはレシチン、D-リボース、水溶性高分子からなる凍結乾燥物に、オイルを添加する方法 (iFD 法) の 2 通りで調製した。

【結果および考察】

透過率測定より、iFD 法で調製した製剤では、水溶性高分子が LRW に可溶化され、可溶化限界量を超えても製剤中で安定に分散することがわかった。一方、CONV 法で調製した製剤の透過率は、iFD 法で調製したものよりも低値を示した。

SAXS 測定より、iFD 法で調製した製剤では、水溶性高分子の可溶化限界量まで LRW の紐状構造は変化せず、可溶化限界量を超えると水溶性高分子がサブミクロンサイズのコロイド粒子となって製剤中に分散していることが示唆された。

本研究では、FD 法を固体の極性物質に拡張するために iFD 法の確立に取り組んだ。その結果、極性物質を添加する作業工程を見直すことで、固体極性物質を用いた水溶性高分子含有 LRW 製剤を調製することに成功した。また、レシチンや固体極性物質の濃度を最適化することで、水溶性高分子を LRW 中に可溶化できることも明らかにした。

ベルベリン誘導体による PPAR α/γ デュアルアゴニスト作用と 糖尿病治療への応用

野伏 康仁
日本大薬

【目的】

2 型糖尿病治療薬として PPAR α/γ デュアルアゴニストの創製研究が精力的に行われているが、PPAR γ の過剰な転写活性化が原因でその開発が困難になっている。ベルベリンは、PPAR γ 活性の抑制作用に加え PPAR α アゴニスト作用を示すといった興味深い特徴を有している。これまでに、わずかな構造の変化でアゴニスト活性、アンタゴニスト活性が入れ替わることが報告されている。そこで本研究では、所持するベルベリン誘導体を用いて、パーシャルな PPAR γ アゴニスト作用を備えた PPAR α/γ デュアルアゴニスト作用について検証を行う。さらに、ベージュ脂肪細胞化が促進されると基礎代謝が高まり、抗肥満作用や 2 型糖尿病予防が期待できることから、ベージュ化誘導の可能性についても検証した。

【方法】

3T3-L1 前駆脂肪細胞を用いて、分化誘導と共にベルベリン誘導体を処理し、脂肪細胞に対する影響を Oil red O 法により染色した。また、遺伝子発現量は RT-qPCR 法により測定した。脂肪細胞分化促進作用が PPAR γ 活性化を介しているか否かを、PPRE レポーター遺伝子を用いて検討した。一方、分化誘導 10 日目の白色脂肪細胞に 8 日間ベルベリン誘導体を処理し、ベージュ化マーカーである UCP1 遺伝子発現量を測定した。

【結果および考察】

ベルベリンは、PPAR γ 活性の抑制作用を介して脂肪蓄積抑制効果が知られている。9 種の誘導体 (**1, 2, 11, 12, 25, 26, 27, 28, 42**) において、ベルベリンと比較して強い脂肪蓄積抑制効果が見られ、そのなかで 3 種の誘導体 (**1, 12, 27**) に容量依存的な効果が認められた。一方、5 種の誘導体 (**6, 19, 22, 30, 31**) は、形態学的及び脂肪細胞分化マーカーである PPAR γ の発現量の増加から脂肪細胞分化促進作用が示された。また、3 種の誘導体 (**6, 19, 31**) には、ピオグリタゾンと比較してパーシャルなアゴニスト活性が示された。これらのことから 3 種の誘導体 (**6, 19, 31**) は、PPAR α/γ デュアルアゴニスト活性に基づく新たな糖尿病治療薬としての可能性が示唆された。最後にベージュ脂肪細胞化について検証した結果、3 種の誘導体 (**22, 30, 31**) は、UCP1 の発現量の増加から認められたことから、ベージュ脂肪細胞への形質転換促進作用を示す有能な化合物であることが示唆された。

リファンピシンによる腎臓トランスポーターの発現変動

片山和浩, 井上万莉, 辻泰弘
日本大薬

【目的】

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症は、種々の抗菌薬に耐性を示す代表的な院内感染症である。バイオフィルム形成は、MRSA の抗菌薬耐性機序の一つである。このような MRSA に対してリファンピシンとリネゾリドの併用が推奨されるが、リファンピシンの併用により血中リネゾリド濃度は低下する。本研究では、血中リネゾリド濃度低下のメカニズムを解明することを目的に、リファンピシンによる腎臓トランスポーターの発現変動を検討した。

【方法】

ヒト胎児腎細胞 HEK293 に、リファンピシンを 3-30 μM で 72 時間処理した。細胞から RNA を抽出し、RT-qPCR 法でトランスポーター mRNA 発現を解析した。データの解析には、*GAPDH* mRNA 量で標準化した $\Delta\Delta\text{Ct}$ 法を用いた。また、タンパク質発現は western blot 法で検討した。

【結果および考察】

ヒト腎臓に発現しているとされる 17 種類のトランスポーター mRNA の発現を、リファンピシン処理/未処理 HEK293 細胞で検討した。リファンピシン未処理細胞に比して処理細胞では 7 種類のトランスポーター発現が有意に増加し、4 種類が有意に減少した。このうち *SLC22A12/URAT1* はリファンピシン処理により大きな発現減少を認めたが、その他のトランスポーターの発現変動はわずかであった。わずかな mRNA 発現上昇を認めた P-糖タンパク質と BCRP のタンパク質発現を検討したが、リファンピシン処理による変動は認めなかった。以上より、多くのトランスポーターは発現変動がわずかであること、尿酸トランスポーター *SLC22A12/URAT1* はリネゾリドの輸送に関与しないことから、リファンピシンによるトランスポーターの発現変動がリネゾリド輸送に影響を与えることはない、もしくは限定的であると結論づけた。今後は、腎臓トランスポーターのリネゾリド輸送能に対するリファンピシンの影響を検討する必要がある。

英国における薬剤師の役割と薬学教育 ～海外臨床研修に関する報告～

小沼直子, Eric M. Skier, 斎藤弘明
日本大薬

【目的】

我々は英国のポーツマス大学にて、2週間にわたる海外臨床研修に参加した。そこで、2週間の研修内容、我が国と英国における薬剤師の役割や薬学教育の相違点、研修終了後に行った参加学生へのアンケート結果について報告する。

【結果および考察】

令和5年8月12～26日の約2週間にわたり、英国のポーツマス大学にて海外臨床研修が行われた。参加者は学生15名、教員3名の合計18名であった。研修は、講義及び実習形式に加え、病院及び地域薬局の見学を行った。

英国はかかりつけ医 (General Practitioner: GP) が定着しており医療制度が充実している一方で、GPの負担が大きいため、健康サポートにおける薬剤師の貢献度が高いとのことであった。事実、地域薬局の役割が多岐にわたり、禁煙、減量などのサポートに加え、インフルエンザのワクチン接種なども担っている。また、薬剤師の役割について、我が国と大きく異なる点として、処方権の有無と患者に触れた医療行為が許されている点が挙げられる。英国では、英国王立薬剤師会に認定されたプログラムを修了することで処方権が与えられていたが、2026年から薬学過程を修了した全ての者に処方権が与えられることになった。また、患者に触れた医療行為として、ワクチン接種や水銀血圧計を用いた血圧測定とその評価などの行為が認められている。薬学教育について、英国では、大学で4年間の薬学過程を修了した後、1年間の実習 (プレ・レジストレーション・トレーニング) を受ける必要があるなど我が国との違いがみられた。

研修終了後、プログラムに関するアンケート調査を参加学生に実施した。その結果、「友人にこのプログラムを勧めたいか」という問いに対し、5点満点中平均4.67点と高値を示したことから、本プログラムが有意義なものであったことが示唆される。

スタチン系薬の使用が脳卒中患者における回復期リハビリテーションのADL評価にもたらす影響

花岡峻輔¹, 平井利幸², 関 利一², 林 宏行¹

¹日本大薬, ²株式会社 日立製作所 ひたちなか総合病院

【目的】

脳卒中の二次予防として LDL-コレステロールを低値とすることが推奨されている。このためスタチン系薬剤（以下、スタチン）が汎用される。その一方、スタチンの重篤な副作用に横紋筋融解症があり、筋自体に負の作用を及ぼすことも考えられる。したがってその使用は筋の増強を目指すリハビリテーション（以下、リハ）の成否に少なからず影響を及ぼすことが考えられる。しかし既報では通常使用のスタチンは筋症状に有意な影響を及ぼさない、との報告もみられる。そこで本研究はリハ病棟入院中のスタチン使用がリハの ADL 評価に用いられる FIM（Functional Independence Measure）に与える影響を検討することを目的とした。

【方法】

2010年7月から2019年6月にひたちなか総合病院回復期リハ病棟を退院した脳卒中患者を調査対象とした。1:1 傾向スコアマッチング（propensity score matching: PSM）で共変量を調整し、退棟時 FIM と入棟時 FIM の差である FIM 利得をアウトカムにスタチン投与群：Statins (+)と非投与群：Statins (-)の2群間を後方視的に比較検討した。

【結果および考察】

PSM 後、対象患者は 238 人の患者で構成された。PSM により、Statins (-)119 例（年齢 70 [57-77] 歳 男/女 61 人/58 人）、Statins (+)119 例（年齢 70 [61-78] 歳 男/女 61 人/58 人）が解析対象となった。両群における FIM 利得の比較では、運動項目合計（15 [5-25] vs 18 [11-28]）、FIM 合計（18 [6-29] vs 21 [13-31]）において、Statins (+)の利得が有意に高かった。本研究結果から、スタチン投与はリハの運動機能に正の影響を与えることが示唆された。これは、スタチン投与は筋症状に影響を及ぼすことはなく、血管内皮機能改善や心筋保護作用、抗炎症、骨形成促進、免疫抑制といったいわゆるプレイオトロピック効果によることも考えられる。リハ患者における薬学的視点による包括的な薬物モニタリングは重要であり、今後も薬剤師がリハ患者のスタチン使用是非について検討することは重要であり、今後もその妥当性について検討していきたい。

フェニトイン含有コアモルファスのスクリーニングと 鼻粘液に対する溶解性の評価

長友太希, 入野玄暉, 長澤花音, 鈴木直人, 鈴木豊史
日本大薬

【目的】

経鼻投与は、薬物を鼻から脳へ直接送達可能な投与経路として注目されている。鼻から脳への薬物送達には、粘膜表面の微量な鼻粘液に薬物が速やかに溶解し、鼻粘膜からの吸収が必要となる。本研究では、難水溶性であるフェニトイン(PHT)を経鼻投与により鼻から脳へ送達するため、PHTの溶解性改善を目的とする。そこで、非晶質化により溶解性を改善するコアモルファス(CA)を調製し、CAが鼻粘液に対するPHTの溶解性に及ぼす影響について検討した。

【方法】

PHTと4種類のコフォーマー(CF)からなる物理的混合物(PM)を粉砕し、得られた粉砕混合物(GM)を粉末X線回折測定(PXRD)にて測定するカクテル粉砕法にて、合計で36種類のCFとPHTの結晶性をスクリーニングした。続いて、PXRDにてハローパターンを示したPHTとCFの組み合わせについて、示差走査熱量測定(DSC)および赤外分光法(IR)により評価することで、CA形成の有無を判断した。最後に、CAの形成が示唆されたGMを疑似鼻粘液に添加し、PHTの経時的な溶解量をHPLCにより定量した。

【結果・考察】

スクリーニングの結果、PHTとアルギニン(ARG)のGMのPXRDパターンにおいて、ハローパターンが認められたことから、PHTおよびCFの非晶質化が示唆された。また、CAを形成するPHTとARGのモル比を検討したところ、モル比1:1において、DSC曲線から単一かつ最も高い温度のガラス転移点が認められた。さらに、IRスペクトルにおいて新たな分子間相互作用の形成に由来するスペクトル変化が観察されたため、PHT:ARG=1:1GMではCAの形成が示唆された。得られたCAの鼻粘液に対するPHT溶解量は試験開始直後に最も高く、120分後までPMより高い溶解量が維持された。以上より、PHTとARGとの間にCAの形成が示唆され、鼻粘液に対する溶解性の改善が認められたことから、CAの形成によりPHTの鼻粘膜吸収性を改善することが期待される。

ホフマイスター塩の塩析/塩溶効果を利用した ALS 血液診断法の開発

徳田栄一、川名麻衣
日本大薬

【目的】本研究は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の早期発見を可能とする血液診断法の開発に挑戦する。演者の先行研究で示唆された病初期の ALS 血液に出現する極微量な野生型 SOD1（WT SOD1）の構造異常型を試験管内で「シーディング」により増幅させ、増幅の有無から、病初期での診断を行う。本研究では、タンパク質への塩析/塩溶効果を持つ 16 種類のホフマイスター塩に着目し、極微量な異常型 WT SOD1 でもシーディングを促進させるホフマイスター塩の特定を目的とした。

【方法】シーディングとは異常型タンパク質が構造的な鋳型（シード）となり、正常型タンパク質の構造異常を次々と誘発する現象で、異常型の増幅を可能とする。本研究では、異常型 WT SOD1 を混合した血清を「ALS モデル血液」と定義し、シードとして使用した。一方、異常型 WT SOD1 を含まない血清を「非 ALS モデル血液（対照血液）」として扱った。シーディングの基質として金属イオンを除去した WT SOD1 を使用した。異常型 WT SOD1 の増幅の有無は、チオフラビン T の蛍光シグナルをモニターし評価した。

【結果および考察】16 種類のホフマイスター塩のうち、塩 X は ALS モデル血液でのみシーディングを誘発した。塩 X の濃度依存性を検討すると、1 mol/L においてシーディング感度が最大であった。この条件で、ALS モデル血液に含まれるシード量を段階希釈したところ、 10^{-18} mol/L 濃度のシードであってもシーディングが観察された。本アッセイが SOD1 変異を伴う家族性 ALS の血液診断にも応用できる可能性を探索するため、段階希釈した変異型 SOD1 シード（A4V、G37R、H46R など 7 種）を用いてシーディングアッセイを行った。その結果、いずれの変異型 SOD1 シードも 10^{-18} から 10^{-22} mol/L の濃度範囲で、シーディングを誘発した。

上記に加えて、本講演では、なぜ塩 X が ALS モデル血液でシーディングを誘発するか、本アッセイの基本原理を分子レベルで提示する予定である。

フッ化セシウム触媒を用いた oxa-Michael 反応発見までの道程

三浦 基文, 重松 花梨, 野伏 康仁, 和田 平, 岸川 幸生, 榛葉 繁紀, 鳥山 正晴
日本大薬

【目的】

新しい反応に関するアイデアは、どのような着想から生まれるのか。私の場合は、その多くは失敗や挫折から生まれてくる。今回発表するフッ化セシウム触媒を用いた oxa-Michael 反応の発見もまた同様である。本研究のスタート時から、紆余曲折を経て、本反応を見出した経緯、そして論文投稿、特許出願までの道程をここで報告し、若手研究者のための一助となることを目的とした。

【研究背景】

薬学部における有機化学の役割の一つとして、新しい活性を持つ化合物を合成する、あるいは既存の生物活性を有する医薬品をさらに効果の高い医薬品にするための構造変換を行う、といった命題が課せられている。活性の測定は合成研究者だけでは難しく、通常は活性を専門としている研究室と共同研究を行う。生活習慣病である糖尿病や脂質異常症の患者数増加は大きな社会問題となっており、これらの治療薬あるいは予防薬の発展は急務となっている。研究当初、糖尿病治療薬の 1 つに SGLT2 阻害薬や DPP-IV 阻害薬などの新しいカテゴリーの糖尿病治療薬が承認され、流通されてきたが SGLT2 阻害薬の副作用が問題となっていた。そこで副作用の低減を目指した SGLT2 阻害薬の合成を試みることにした。

【結果および考察】

SGLT2 阻害作用が見出されたリード化合物はフロリジンというカルコンの配糖体である。我々はこのフロリジンの構造に着目し、類似化合物を種々合成し、様々な糖を用いたグリコシル化を試み活性の測定を依頼したが、残念ながら当初想定していたよりも活性の評価が難しく、SGLT2 阻害物質の合成研究は頓挫することになった。しかしながら様々なカルコンを作るノウハウ、そしてカルコンは植物の酵素によりフラボノイドの一種であるフラバノンに変換されることから、化学合成的にカルコンからフラバノンへ導く方法(oxa-Michael)はないかの研究を行うことにした。Frustrated Lewis Pair を含め種々の条件検討を行い、シリルエーテルの脱保護に用いるフッ化物イオンが oxa-Michael 反応を加速させることを見出した。反応条件を最適化した結果フッ化セシウム触媒が最も適しており、また、そこから得られた化合物から脂肪細胞に対する活性が認められた。

向流クロマトグラフィーの装置的考察

四宮一総

日本大薬

【目的】

向流クロマトグラフィー **countercurrent chromatography (CCC)** は、互いに混ざり合わない二液相間での物質の分配を基礎とした分配クロマトグラフィーである。そのため、試料物質の固体充填剤への吸着あるいは変性などの問題点が予め解決されている点が特徴である。しかし、固定相液体をカラム内に保持し、二液相の攪拌により分配を促進し、分相後移動相液体を移動させるという物質分離の過程を連続的に達成するには装置上の工夫が必要である。演者は 1989 年～2024 年（予定）まで 35 年間にわたり CCC 研究を行った。そこで、演者がこれまで開発・研究した装置について性能評価の観点から行った考察について発表する。

【方法】

(i)装置：動的平衡系(HDES)：交軸型高速 CCC、小型交軸型 CCC、非同期型コイル・プラネット遠心機、汎用型高速 CCC、振盪式 CCC、衛星運動型 CCC、高速 CCC、静的平衡系(HSES)：回転式多段 CCC、液滴 CCC、遠心液-液分配クロマトグラフ(CPC)、小型遠心液-液分離装置

(ii)性能評価の方法：分離効率（分離度、固定相保持率、理論段数）

【結果および考察】

HDES：小型交軸型 CCC は分取用では **multilayer coil**、分析用では **eccentric coil** により高い分離効率が得られ、分離時間も大幅に短縮された。有機溶媒-水系、水性二相溶媒共に使用でき、汎用性が高く、酵素分離への応用も可能であった。また、衛星運動型 CCC は太陽軸(角速度 ω_1)、惑星軸(ω_2)、衛星軸(ω_3)の三軸の回転速度の組合せ($\omega_1, \omega_2, \omega_3$)を最適化する($\omega_1 = \omega_2 + \omega_3$)ことで、高速回転を必要とせず、**eccentric coil** を用いることにより高い分離効率が得られた。

HSES：CPC はセル状カラムからコイル状カラムに変更すると、水性二相溶媒も使用可能になり、分離時間、分離効率共に他の HSES より大幅に改善された。

【謝辞】

本研究はすべて本学において行ったものである。ご協力頂いた教職員、薬品分析学研究室の卒業研究生をはじめ関係の皆様から心から感謝を申し上げる。