

# 教育・研究年報

Annual Report

第 16 号

2021 年度

(令和 3 年 4 月～令和 4 年 3 月)



徳島文理大学 香川薬学部

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences

Tokushima Bunri University



# 教育・研究年報

**Annual Report**

**第 16 号**

**2021 年度**

(令和 3 年 4 月～令和 4 年 3 月)

**徳島文理大学 香川薬学部**

**Kagawa School of Pharmaceutical Sciences**

**Tokushima Bunri University**



## 香川薬学部年報第 16 号の発刊にあたって

徳島文理大学香川薬学部 学部長 野地 裕美

令和 3（2021）年度は、新型コロナウイルスの世界的パンデミックにより、香川薬学部においても研究、教育、社会貢献に大きな制約を受けました。教育に関しては、オンラインでの授業を併用しながら、可能な限り対面での授業を行いました。

香川薬学部は、化学と生物学を基盤とする確かな知識、生命科学を基礎とする薬学的思考力、薬学人としての豊かな人間性と倫理観および柔軟な社会性を備えた人材（薬剤師）の育成を理念に掲げ平成 16 年 4 月に開設されました。平成 18 年 4 月には薬剤師養成のための薬学教育が 6 年制へ移行したことに伴い、6 年制の薬学科と 4 年制の薬科学科の 2 学科を併設し、新たに出発しました。そして、薬学科（6 年制）では、社会的要請に応えるべく、高度化する医療に対応できる高い資質を持つ薬剤師、疾病の予防と治療に貢献できる薬剤師を養成するために充実した医療薬学教育を行ってきています。薬科学科（4 年制）では、薬学的素養を身につけ社会のあらゆる分野で活躍できる多様な人材、特にサイエンティストとして基礎科学に貢献するとともにライフサイエンス領域で活躍できる人材の養成教育を行ってききましたが、平成 23 年度からは地域のニーズに合わせ、6 年制薬学科の 1 学科体制に変更しました。香川薬学部は、開設の理念を継承し研究マインドをもち、社会的要請に応えられる職業人を養成し、国民の健康増進に貢献できる多様な人材育成教育を行っていています。一方、研究体制の充実を図るために、平成 18 年 4 月、6 年制への移行に伴い香川薬学部附属研究所（神経科学研究所）が設置されました。

平成 19 年度に、開設以来、教育・研究、社会貢献に邁進してきた香川薬学部の活動を振り返り、教育、研究、大学管理運営、および社会貢献の観点から香川薬学部の活動を纏めた教育・研究年報を刊行しました。創刊号以来、令和 4 年に第 16 号を発刊する運びとなりました。香川薬学部内外との交流と活動の幅を広げるためにも有用と存じます。

年報 15 号から、冊子体での発行を取りやめ本学部ホームページ（[kp.bunri-u.ac.jp](http://kp.bunri-u.ac.jp)）でいつでもご覧いただけるように e-Book 形式にしました。香川薬学部の活動をご理解いただくとともにお気づきになった点やご意見やご要望を頂けましたらありがたく存じます。

令和 2 年 4 月に、一般社団法人 薬学教育評価機構（JABPE）による 6 年制薬学教育に対する薬学教育評価基準に「適合」と認定されています。



今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。



# 目次

香川薬学部年報第16号の発刊にあたって

学部長 野地 裕美

I.	香川薬学部概況		
➤	沿革・組織	.....	1
➤	教育理念と現況	.....	3
➤	入学者選抜	.....	5
➤	授業科目 (学部・院)	.....	7
➤	主要諸元		
◇	主要機器リスト (中央機器室、講座別)		24
◇	施設面積、図書館、職員数、学生数		27
◇	外部資金獲得状況		29
II.	各講座・研究所の業績概況		
	1) 講座		
	解析化学講座	.....	31
	生薬・天然物化学講座	.....	39
	薬化学講座	.....	47
	分子生物学講座	.....	51
	生体防御学講座	.....	57
	衛生薬学講座	.....	61
	薬理学講座	.....	65
	病態生理学講座	.....	71
	薬物治療学講座	.....	79
	薬物動態学講座	.....	83
	製剤学講座	.....	91
	医療薬学講座	.....	95
	薬学教育講座	.....	101
	中央機器室	.....	105
	神経科学研究所	.....	109
	社会貢献	.....	117
	退職、転入、転出	.....	121
	Annual Report (英語版)	.....	123





# I. 香川薬学部概況



## 沿 革

1895 (明治 28 年) 村崎サイ、徳島市に私立裁縫専修学校を創立

1966 (昭和 41 年) 徳島女子大学開設、家政学部設置

1968 (昭和 43 年) 音楽学部設置

1972 (昭和 47 年) 徳島文理大学と改称、薬学部設置

1983 (昭和 58 年) 香川県大川郡志度町に香川キャンパスを開学  
文学部設置 (香川キャンパス)

1989 (平成元年) 工学部設置 (香川キャンパス)

1995 (平成 7 年) 学園創立百周年記念式典挙行

2000 (平成 12 年) 総合政策学部設置 (徳島キャンパス)

**2004 (平成 16 年) 香川薬学部 創薬学科開設 (以下、香川薬学部の沿革)**

10 講座体制でスタート、リサーチ アンド メディア ライブラリー (16 号館) 4 階  
に各教員室を置く、18 号館 2 階・6 階に共同研究室を設け、講義棟 (13 号館) 1 階  
に香川薬学部事務室を置く

薬品倉庫の完成

2005 (平成 17 年) 大学院 香川薬学研究科 [博士課程] 設置

香川薬学部研究棟 (20 号館)、実習棟 (21 号館) 完成

中央機器室を研究棟 2 階に設置

ラジオアイソトープ (RI) 実験施設、実験動物研究施設設置

薬用植物園完成

学園創立 110 周年記念式典挙行

2006 (平成 18 年) 香川薬学部 薬学科 (6 年制) 設置

香川薬学部 薬科学科 (4 年制) 設置

模擬薬局を講義棟 (13 号館) 5 階に設置

神経科学研究所設置

2007 (平成 19 年) 神経科学研究所を 4 部門に拡充

2010 (平成 22 年) 大学院 香川薬学科薬科学専攻を設置

2012 (平成 24 年) 香川薬学部 薬学科のみの募集に変更

大学院薬学研究科 (4 年制) 薬学専攻博士課程設置

2014 (平成 26 年) 香川薬学部開設 10 周年記念式典挙行

2015 (平成 27 年) 学園創立 120 周年記念式典挙行

2019 (令和元年) ラジオアイソトープ (RI) 実験施設廃止

2020 (令和 2 年) 学園創立 125 周年記念式典挙行

薬学教育評価機構 (JABPE) 6 年制薬学教育評価基準「適合」認定



## 組 織

(2021年4月1日現在)

徳島文理大学 香川薬学部

薬学科

(2006年設置：新課程)

徳島文理大学 大学院

薬学研究科 薬学専攻 (2012年設置)

### 設置

医療薬学講座	(2004年4月)
生薬・天然物化学講座	(2004年4月)
解析化学講座	(2004年4月)
薬化学講座	(2016年4月)
生体防御学講座	(2005年5月)
薬物治療学講座	(2004年4月)
製剤学講座	(2006年4月)
薬学教育講座	(2012年4月)
分子生物学講座	(2004年4月)
衛生薬学講座	(2005年9月)
薬理学講座	(2004年4月)
病態生理学講座	(2005年10月)
薬物動態学講座	(2006年9月)
神経科学研究所	(2006年4月)
中央機器室	(2004年4月)
薬用植物園	(2004年4月)
実験動物研究施設	(2005年4月)

事務室

# 徳島文理大学香川薬学部の教育・研究

## I. 教育方針・目標

### 1. 香川薬学部

人間教育を基盤として、研究に基づく教育と教育に刺激された研究を通じて、社会的要請に対応する専門職業人の養成と、基礎科学の振興に貢献する人材の育成に努めることが大学薬学部に課せられた第一の使命である。

近年の医療に目を転じると、病気の診断・治療、医薬品の創製（創薬）など医療技術の急速な進展により、医療は新しい時代に入ったことは明白である。そこで、2004年4月の香川薬学部創設に当たっては、豊かな人間性と医療人・薬学人としての倫理観、使命感を携えて社会の中広い分野で活躍できる人材の育成教育を基本教育理念とした。具体的には新しい医療に対応できる高い専門性を備えた薬剤師でありながら、創薬、食品、化粧品、環境関連業種などのライフサイエンス領域で活躍できる人材養成を目的として創薬学科を開設した。

2006年に、現代の高度な薬物治療を担う力量のある薬剤師を養成するために、学校教育法の一部改正がなされ、薬剤師養成のための薬学教育についてはその修業年限が6年となった。そこで、香川薬学部薬学科（入学定員90名）においては6年間の薬剤師養成教育を行い、医療の担い手にふさわしい質の高い薬剤師（医療人）を養成し、時代の要請に添えていく。

### 2. 薬学科

薬のサイエンティストであり医療人である薬剤師の養成のため、一般教養、基礎薬学、医療薬学、実務実習の充実を大きな柱とする。

#### ① 一般教養の充実

薬剤師は医療チームの一員として患者と接する機会が従前に比べ飛躍的に増大する。患者への対応はヒューマニズムを基本とする。本学には文学部および音楽学部が配置されており、これらの学部と連携した教育と並行して、薬学概論、人間関係論、医療コミュニケーション入門、医療倫理学等医療の担い手としての心構えを教育し、人間性・社会性に富み、教養豊かな人格を備えた、倫理観・使命感に溢れた薬剤師を育成する。

#### ② 基礎薬学

薬学が薬という物質と生体との相互作用を研究する学問である以上、薬という物質、及び生体について熟知していなければならない。基礎薬学（物理系、化学系、生物系）は次節の医療薬学を充実させるための文字どおりの基礎、あるいは支えになるので、焦点を絞って（重点的に）行う。

#### ③ 医療薬学

##### (ア) 高度な医療

分子生物学、分子遺伝学、細胞生物学の進歩は、生物製剤の増加、遺伝子治療、再生医療等の高度の医療をもたらした。薬剤師はすべて、これらの領域の進歩をフォローできる力量を備えている必要がある。従って、本学部ではこれらの分野の教育・研究を充実させる。

##### (イ) 薬物治療

薬で正しく治療するためには、薬の作用について正しい理解が必須である。現在薬理学の分野においても分子レベルの研究が大勢を占めており、個体レベルでの研究

者が払底しているのが現状である。そこで、特に個体動物を対象とする薬理学研究に従事する人材を育成する。さらに、個体レベルでの薬理作用の理解のもとに、実際の医療現場での薬物治療に関して医療チームの一員として、AMEDおよび適正な薬物使用、薬歴管理、薬害防止に関わる事項を、医療従事者とコミュニケーションができる実力が身につくような教育と研究（薬理学、分子薬理学、薬物動態学、薬物治療学、製剤学、臨床薬理学、医薬品安全性学など）を充実させる。

#### ④ 衛生薬学

薬剤師の本来の役割は、医師や他の医療スタッフと共に公衆衛生の向上と増進に寄与することである。感染症、栄養学、食品衛生、化学物質による毒性および、環境衛生に関する教育・研究を通して、人間集団全体の生命を病気から守り、その健康レベルの向上に貢献できる薬剤師を養成する。

#### ⑤ 実務実習

事前学習1ヶ月、薬局実習2.5ヶ月、病院実習2.5ヶ月、計6ヶ月の長期の実習を行うことにより、医療チームの一員としての薬剤師に必要な臨床知識（適正な薬物使用、薬歴管理、薬害防止に関わる事項、対話能力等）を会得させる。

#### ⑥ 薬事法規・規制

医薬品にはその性格上、様々な規制が存在する。医薬品の適正使用にはそれら規制の意味とそれに基づく行政について理解することが重要である。医薬品に関する規則や、公共政策に関する教育・研究を推進する。

## II. 教育課程の編成の考え方・特色

### 1. 教育課程編成の考え方

薬学科のカリキュラムは6年制教育に対応した「薬学教育モデル・コアカリキュラム」に厳密に準拠し、科目編成を行った。

- ① 充実した長期実務実習（事前学習、病院および薬局実習）教育を行う。
- ② 卒業後も学び続け、生命科学、医療技術の最新の進歩をフォローできる基礎学力の身に付いた薬剤師を養成する。
- ③ 医療現場で医療チームの一員として全ての医療スタッフと対話できる薬剤師を養成する。
- ④ 医療現場あるいは薬局で患者とスムーズな対話ができる薬剤師を養成する。
- ⑤ 文学部、音楽学部と連携して豊かな情操教育を行い、ヒューマニズムに溢れた薬剤師を養成する。

### 2. 教育課程の特色

- ① 一般教養、医療薬学、実務実習教育を充実させることにより、質の高い薬剤師を養成することを目的とする。
- ② 総合大学であることの利点は、文学部や音楽学部と連携することによって、一般総合科目教育を充実させることが可能となる点である。このことは薬剤師に必要な人間性・社会性を涵養するために大きな利点となる。
- ③ 実務実習は調整機構を介することにより、医療の担い手に相応しい薬剤師に必要な臨床知識習得を、適切かつ公平に医療機関、薬局と緊密に連携することで達成する。

### 3. 教育方法および履修指導方法

- ① 薬学は物質科学から生命科学に亘る広い基礎知識を必

要とするが、ほとんどの入学生が高等学校において、理科は2科目しか履修していない。また、数学の学力が不十分な学生も多い。そこで、1年次に数学、物理学、化学、生物学の講義を充実させる。また、1、2年次に対し、薬学初年次講座を開講し、学生の自己学習をサポートする。

- ② 2年次、3年次では、午前中は講義、午後は実習を中心に行うこととし、講義で得た知識を実験により体得させ、理解を深めるものとする。
- ③ 4年次は、医療系科目の授業と事前学習を行う。事前学習は、実務実習モデル・コアカリキュラムの内容を修得させ、さらにコミュニケーションスキルの上達に努め、病院・薬局実習に備える。
- ④ 5・6年次には、「大学と実習施設との連携体制整備計画」にしたがって病院・薬局実習を実施し、また、特別実習で専門的な研究に従事することにより、薬学の知識を深化させる。なお、実務実習については、病院薬局実務実習中国・四国地区調整機構を通して実施する。

## 入学者選抜

香川薬学部では、多様な受験生に対応できるよう、令和3年度入試（令和2年度実施）においても、さまざまな入試メニューを用意し、志願者の募集にあたっている。

### (1) アドミッション・ポリシー

「2013年度入学試験要項」に記載する香川薬学部のアドミッション・ポリシーを以下のように改訂した。

「今日の高度に専門化が進んだ医療に携わる薬剤師には、専門職としての薬および病気についての深い知識だけではなく、患者に寄り添う豊かな人間性が強く求められています。香川薬学部では、先進的なチーム医療において「薬のスペシャリスト（専門家）」として貢献でき、病気の苦しみを理解して医療にあたることのできる薬剤師を養成します。このために、本学の建学精神である自立協同を土台として、基礎および専門科目の十分な学力、優れた問題解決力、共感力に富んだコミュニケーション力を習得できるよう、医療 IT 技術を活用した少人数グループによる教育をおこないます。このような高い学識、技能と医療の心を身につけ、地域に密着して活躍する薬剤師を目指すため、意欲・探求心が旺盛で明朗な人材を求めます。」

### 求める学生像

香川薬学部は、以下のように薬と身体のしくみについて旺盛な好奇心を持ち、少人数グループ学習に必要な協調性と気配りを身につけた、明朗で健やかな学生を求めています。

- 1) 病院や薬局で薬剤師として活躍したい人
- 2) 地域の人々の健康をまもることで社会に貢献したいと考えている人
- 3) 難病の治療薬を開発してみたいという夢や意欲のある人
- 4) 身体のしくみを学び、薬の効き方を知ることに関心がある人
- 5) 化学や生物などの実験に関心があり、「なぜ、どうして」の質問ができる人
- 6) 周囲からの助言を受け入れ、共に学び、目標に向けて努力を続け、達成することに喜びを感じることでできる人

### (2)入試制度の変更点

- 1) 香川薬学部・薬学科の試験区分定員を以下のように変更した。  
(AO 10→5 名、推薦 25→20 名、一般入試Ⅰ期 A・B20→30 名、その他の区分は変更なしで定員 90 名、平成 28 年度から実施)
- 2) 香川薬学部・薬科学科の募集停止（平成 24 年度より）
- 3) 特待生入試要項の変更（平成 23 年度より）  
一般入試Ⅰ期 A 日程入試および大学入試センター試験利用入試Ⅰ期の成績優秀者各 3 名を特待生候補とする。
- 4) 地域貢献特待生入試要項の変更（平成 24 年度より）  
指定した地域（香川・高知・愛媛・岡山・兵庫・広島・島根・鳥取・山口・鹿児島県）からの志願者で、大学入試センター試験の成績優秀者（14→10 名へ変更）を地域貢献特待生として選考する。
- 5) AO 入試のエントリー期間をⅠ期からⅥ期に区切って勾切って募集することとなった（平成 26 年度より）  
また、平成 28 年度から学力把握方法として、出身学校長作成の調査書の全体の評定平均値が 3.6 以上あるいは、「理科」、「数学」のいずれかが 3.8 以上であること

とした。

### (3)各試験区分の状況

#### 1) 総合型選抜入試（募集人員は 10）

本年度実施する本入試は、従来の AO 入試を発展させたもので、体験型、作文型および資格利用型からなる。志願者へ事前に送付の薬学・生命科学関連の新聞記事から選択したテーマについてのプレゼンテーションと質疑応答や、教員の指導の下に化学実験とそのまとめに取り組むなかで、従来の入試とは異なり、時間をかけて薬学を志す意志を相互に確認し入学への合意形成を目指した。学力把握のためには、面談や実験における口頭試問結果や出願時に提出される調査書などを利用している。合格者に対しては、よりスムーズに大学教育に順応してもらうため、AO 入試導入時から、いわゆる「入学前教育」を実施している。今年度は各人に化学・生物・数学の高校教科書と問題集を送り、毎月レポートの提出を求めている。科目別に担当する教員を決め、提出物には指導上のコメントを付して返却している。

さらにスクーリングも 2 回実施する計画である。昨年度は多くの対象者の参加を得て、生命科学関連の記事についてのプレゼンテーションとグループディスカッションや入学後に備えた模擬授業、履修指導、在校生・卒業生との懇談などを行った。

#### 2) 指定校制推薦入試（専願で、募集人員は学校推薦型選抜として薬学科 20）

20 年度入試から、薬学科については志願者に求める高等学校全科目または理科の評定平均値を変更するとともに、薬科学科でも特別推薦入試を開始した。出願資格等の詳細は、該当する高等学校に通知している。

合格者には、**総合型選抜**入試合格者と同じ「入学前教育」を行っている。

#### 3) 公募制推薦入試Ⅰ期、Ⅱ期（募集人員は学校推薦型選抜として薬学科 20）

香川薬学部では 21 年度からⅡ期にも参入し徳島キャンパス薬学部と同じ時間帯に実施している。Ⅰ期のほうは、従来薬学部と二日続きの異なる日に選考していたが、一昨年度から同じ日の午前（薬学部）と午後（本学部）に分かれての実施に変更された。

Ⅱ期の選考科目は（20 年度入試で変更した）Ⅰ期と同じ 1 科目にしぼり、「化学Ⅰ、Ⅱ」「生物Ⅰ、Ⅱ」「英語Ⅰ、Ⅱ」の 3 科目のうちから 1 科目選択とした。これに加えて面接を行なった。出願条件のうち、高等学校全科目の評定平均値は、全学共通で 3.0 以上である。

（平成 19 年度までは、薬学部と同じで、英語・化学の 2 科目と面接を課していた。）

選択科目に生物を加えた理由は、化学と生物が、化学物質である薬品と、ヒトへの薬品の作用を扱う薬学の基礎となるいわば両輪であり、化学が得意な人だけでなく生物の得意な人にも門戸を広げるためである。

また、英語だけでも受験できるようにした理由は、一般には中学校から学び始める英語の修得状況は、他の科目に対する取り組み方や勉強習慣をみる指標になりうるとの判断にもとづき、薬剤師や薬学関係の業務に従事する場合に必要な読解力や表現力、患者や他の医療スタッフ、顧客とのコミュニケーション能力などを重視し、文系の力を備えた方にも門戸を広げたいからである。

（このような方については、入学後、化学・生物学・物理学などの理系科目は、授業と補講により、2 年次に

なるときには薬学教育に必要なレベルに到達できるような教育支援体制を整えている。

合格者で入学手続きした者も、前述の「入学前教育」の対象としている。

#### 4) 一般入試・I期 A 日程、B 日程（募集人員は一般選抜の一般として薬学科 35）

平成 20 年度入試から試験科目を 3 科目から 2 科目にしていたが、令和 3 年度入試から、A 日程の試験科目を 3 科目とした。

A 日程では「化学 I、II」、「英語 I、II」および「数学 I・A、数学 II・B」の合計 3 科目、

B 日程では「英語 I、II」または「数学 I・A、数学 II・B」から選択、「化学 I、II」または「生物 I、II」のどちらかを選択して合計 2 科目とした。

（平成 19 年度までは、薬学部と同じで、英語・数学・化学の 3 科目を課していた。）

薬学における基礎学力として求められる化学の重要性はいままでもないが、B 日程で、選択科目に生物を新規導入し、英語を必修扱いたしたのは、(3) に記したように、読解力、表現力、コミュニケーション能力を重視し、なおかつ薬学基礎の両輪である化学と生物（薬とヒトへの薬の作用）にも素養のある人を募集するため、A、B 両日程で異なる層の受験生の志願を期待した。

22 年度入試から特待生制度が始まり、I期 A 日程およびセンター試験利用入試I期の薬学科受験者が特待生選考試験へエントリーできることとなった。

#### 5) 一般入試・II期、III期（募集人員は一般選抜の一般として薬学科 35）

試験日が異なるほか、II期では「化学 I、II」が必修で、ほかに「英語 I、II」または「数学 I・A、数学 II・B」の合計 2 科目、III期では「英語 I、II」または「数学 I・A、数学 II・B」から選択、「化学 I、II」または「生物 I、II」のどちらかを選択して合計 2 科目とした。

#### 6) 大学入学共通テスト利用入試（募集人員は、一般選抜の大学入学共通テスト利用として薬学科が 25）

本年度より実施の大学入学共通テスト利用入試では、I期は数学・理科必須、国語または外国語の高得点 1 科目の計 3 科目とした。IIおよびIII期はこれまでの高得点上位 2 科目とし、国語または外国語の採用はどちらかとする旨記載した。

大学入試センター試験で解答を指定する教科・科目を、21 年度入試から国語（近代以降の文章）、「数学I・数学A」、「数学II・数学B」、「物理I」、「化学I」、「生物I」、「英語」（リスニングを含む）の 7 科目から高得点の 2 科目利用に変更した。各科目を 200 点満点とし、合計 400 点満点である。

指定科目に国語を加えたのは、(3)、(4) に述べたように読解力、表現力、コミュニケーション能力を重視し、

文系の力を備えた方にも門戸を広げたいからである。（従来は「数学I・数学A」、「数学II・数学B」および理科が「物理I」、「化学I」、「生物I」から 1 科目、「英語」（リスニングを除く）の 3 教科、4 科目で、各教科を 200 点満点とし、合計 600 点満点であった。）

20 年度III期が新設され、センター試験利用で 3 回出願機会があるほか、直近過年度 3 年間のセンター試験の成績も利用できるようになった。

21 年度入試から、指定した地域の受験生で、センター試験において指定した科目の合計点が基準を超える受験生は、地域貢献特待生入学試験にエントリーできることとなった。

#### 7) 社会人入試（募集人員は若干名）

大学を卒業後、社会人として働いているが、薬剤師になりたいと強く希望する人に門戸を開くため、本学部でも 20 年度入試で新設した。出願資格は、平成 23 年 3 月末日に満 22 歳以上になり、高等学校卒業またはそれに準じる者で、試験科目は小論文と面接である。

20 年度の社会人入試で入学の 7 名や 21 年度の 2 名、22 年度の 3 名は、年齢、経歴、出身大学の専攻などがさまざまだったが、いずれも意欲的に勉学に勤しんで好成績を挙げており、高校を卒業したばかりの新入生に好影響を与えている。25 年度の社会人入試の入学者は 4 名、26 年度は 1 名、27 年度は 0 名、28 年度は 1 名だった。

#### 8) 編入学試験

香川薬学部では、平成 20 年度に「第 3 年次編入学」を新設し、学科の専門に関する小論文と面接により選考した。

21 年度からは、編入学の対象年次を 3 年次以外に薬学科 2 年と薬学科 4 年にも拡大し、医療系や理工系の学部や専修学校で学んだ者や、薬学部の 4 年制学科からの編入を受け入れられるようにした。21 年度は 2 年へ 4 名、4 年へ 1 名が、22 年度は 2 年へ 5 名、3 年へ 2 名、4 年へ 5 名が編入学した。24 年度は 2 年へ 2 名、3 年へ 2 名、4 年へ 1 名が編入学した。25 年度には 2 年へ 6 名、3 年へ 3 名、4 年へ 3 名が編入学した。26 年度には、26 年度には 2 年へ 3 名、4 年へ 2 名編入学した。27 年度は 2 年へ 1 名、3 年に 1 名、4 年に 1 名が編入学した。28 年度は 2 年次後期に 1 名が編入学した。薬学部へ進路変更を希望する多様な学生を受け入れている。

#### 9) 帰国生入試と外国人留学生入試（募集人員は若干名）

これまで本学部へは帰国生入試と外国人留学生入試（試験科目はどちらも小論文と面接）の出願はなかったが、23 年度入試で初めて帰国生入試II期で薬科学科へ 1 名の出願があった。

以上のように、さまざまな入試日程を設けることにより、本学部へ有為で多彩な人材を迎え入れようとしている。



## 香川薬学部 令和3年度 授業科目一覧

### 薬学科 (1~2年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
文理学	2 必修	1年 前期	得丸博史、桐山賀充 窪田剛志、竹内 一	「建学の精神」を深く理解し、大学教育を円滑に受けることができるために必要な基礎的な学習技術を修得する。
薬学概論	1.5 必修	1年 前期	加藤善久、池田博昭、 飯原なおみ、中妻 章、 外部講師 他	薬学の歴史や薬学と社会の関わりを学び、薬学科と薬科学科における学習の意義を理解する。また、早期体験学習により、薬学専門職のイメージを得る。
薬学数学	1.5 必修	1年 前期	桐山賀充	
基礎薬学情報処理	1.5 選択	1年 前期	富永貴志、中島健太郎	薬学情報の収集や活用方法を学び、医療人として必要な基本的な情報リテラシーを習得する。
物質化学	1.5 必修	1年 前期	植木正二	化学平衡、酸塩基、酸化還元、有機化合物、無機化合物などの基礎的事項を理解する。
機能形態学	1.5 必修	1年 前期	松尾 平、小林隆信	人体の三次元的構造と、組織や器官の基本的な機能について学ぶ。
医療コミュニケーション学1	1.5 必修	1年 後期	原田耕太郎	患者・生活者、他の職種との対話を通じて相手の心理、立場、環境を理解し、信頼関係を構築するために役立つ能力を学ぶ。
物理化学1	1.5 必修	1年 後期	小原一朗	熱力学、化学平衡、相平衡の主要概念を理解し、これらの現象を論理的に説明できる能力を習得する。
物理化学2	1.5 必修	1年 後期	窪田剛志	熱力学、相平衡、分子間相互作用を理解し、これらの現象を数式を用いて説明できる能力を習得する。
基礎有機化学1	1.5 必修	1年 後期	藤島利江	有機化学の基本的な理論、構造の表記法とともに、オクテット則、分極、共鳴などを基礎に、有機反応について学ぶ。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
基礎有機化学 2	1.5 必修	1年 後期	岡田岳人	官能基の性質と反応を学び、医薬品の溶解性、品質確保のための試験、代謝、配合変化等の有機化学的基礎を身につける。
薬用資源学	1 選択	1年 後期	代田 修	生薬学、天然物化学の基礎として、植物の形態から分類体系を学び、「種」の認識を明確にする。
細胞生物学	1.5 必修	1年 後期	定本久世	多細胞生物における高次の生体现象として、細胞間の相互作用と制御、及びその分子機序を詳細に学ぶ。
生理学	1.5 必修	1年 後期	富永貴志	薬学教育過程に必要な人体の基本的な機能を理解する。
生化学 1	1.5 必修	1年 後期	竹内 一、桐山賀充	生体を構成するタンパク質と糖質についてその構造と機能を学び、エネルギーの観点から糖質の代謝を理解する。
早期体験学習	1.5 必修	1年 後期	池田博昭、二宮昌樹、 竹内 一、中妻 章、 松尾 平、中島健太郎、 森川雅行	薬剤師が働く現場を見聞し、薬剤師の仕事の概要を理解するとともに、将来、薬剤師として医療を担う心構えと態度を養う。 災害時において、薬剤師の果たす役割とはなにか、東日本大震災などの過去の事例から学ぶ。
特別実習 1	0.5 選択	1年 後期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。
基礎薬学演習 1	1 必修	1年 後期	得丸博史、富永貴志 代田修、藤島理江 竹内 一、富永昌英 定本久世、小原一朗、 窪田剛志	1年次の講義内容を定着させ、かつ理解を深める目的で演習を実施する。
エクスペリメントスキル	1.5 必修	1年 通年	得丸博史、白畑孝明 植木正二、窪田剛志 桐山賀充、竹内 一 定本久世、松尾 平 小林隆信、小林 卓 中島健太郎	大学教育を受けるために必要な基礎的な学習技術（アカデミック・スキル）を身につけ、円滑に大学教育を受けることができるようにする。 モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を行うことで、種々の実験器具・測定装置の用途や使

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
				用法を学ぶ。さらに、一連の実験を通して、数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章（レポート）作成ができるようになる。
実践社会福祉	1 選択	1～6年 通年	加藤善久、二宮昌樹	社会貢献活動、災害や介護などのボランティア、薬物乱用などの啓蒙活動への参加などを通じて見識を高め、国民の健康増進における薬剤師が果たす役割と使命感について学ぶ。
医療倫理学	1 必修	2年 後期	立山善康	生命の尊さを認識し、人の誕生から死までの間に起こりうる出来事を医療の立場から対応するための倫理的基盤を学ぶ。
医療コミュニケーション学	1 必修	2年 前期	原田耕太郎	コミュニケーションを他者への影響力行使の手段と捉え、その基本的構造と代表的な理論について学ぶ。
薬剤師への招待	1 選択	2～3年 通年	加藤善久、二宮昌樹	教員が指定した医療に関する様々な研修会・講演会について、興味がある研修会・講演会を選んで参加する。
地域医療学1	0.5 必修	2年 後期	池田博昭、森 久美子	地域医療における薬局の役割について学習する。
地域医療学2	0.5 必修	2年 後期	芳地 一	地域医療における保健・福祉分野で活動する薬剤師の役割について学習する。
物理化学2	1 必修	2年 後期	植木正二	溶液の束一的性質、および反応速度論について学ぶ。
分析化学1	1 必修	2年 前期	小原一朗	物理系薬学のうち、分析化学の基礎となる酸・塩基平衡をはじめとした各種平衡、定性・定量分析を学習する。
分析化学2	1 必修	2年 前期	山口健太郎	分光学とその物理化学的基礎的事項およびこれに基づく分析法、さらに各種分析機器について理解する。
分析化学3	1 必修	2年 後期	山口健太郎	質量分析、NMR解析およびX線解析に特化して手法を学び、これら3種類の大型機器による構造決定法を理解する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
生物物理学	1 選択	2年 後期	山本博文、張 功幸 原田研一、堂上美和 中島勝幸	溶液の化学、電解質、電池、モル伝導率、コロイド、界面などの現象について理解し、論理的に説明できる。
有機化学 1	1.5 必修	2年 前期	富永昌英	有機化学の基本的な理論、立体構造とその表記法、脂肪族および芳香族化合物の性質、官能基の反応性について学ぶ。
有機化学 2	1.5 必修	2年 後期	富永昌英	カルボニル化合物、カルボン酸誘導体に関わる代表的な反応や芳香族化合物の反応性を決める理論について学ぶ。
生薬学	1.5 必修	2年 前期	代田 修	医薬品として用いられる動物・植物・鉱物由来の生薬を理解するために、その基原、性状、成分、有効性と安全性、品質評価、歴史的背景などについて学ぶ。
天然物化学	1 必修	2年 後期	代田 修	医薬品のリード化合物として有用な天然有機化合物について、化学構造、起源、生合成、薬理作用などを学ぶ。
生化学 2	1.5 必修	2年 前期	喜納克仁	物理化学・有機化学と関連させながら、生体内エネルギーの獲得と消費、及び生体内の構成成分の合成と消費（分解）について学ぶ。
分子生物学	1 必修	2年 後期	小林隆信	生命の設計図である遺伝子の構造・複製・転写・翻訳を学び、生命現象を分子レベルで説明する手法を理解する。
微生物学	1.5 必修	2年 前期	小林隆信	主な微生物の生活環、分類、構造と機能、代謝や遺伝様式、ウイルスを中心とした感染症全般について理解する。
衛生薬学 1	1 必修	2年 後期	野地裕美	人間集団としての社会を対象として、疾病を予防し、健康レベルを向上させる方法や概念を理解する。
衛生薬学 2	1 必修	2年 後期	竹内 一	食品に含まれている栄養素の種類と代謝、生理機能など、栄養化学や食品化学についての基本的知識を理解・習得すると共に、食品衛生についての知識を習得する。
基礎薬理学	1 必修	2年 前期	得丸博史	医薬品の特性とその働きを理解するために、必要な知識（医薬品の作用点、作用機序）について学習する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
治療薬学 1	1 必修	2年 前期	得丸博史	医薬品の特性とその働きを理解するために、薬理学・薬物治療学について学ぶ。
治療薬学 2	1.5 必修	2年 後期	山田麻紀、得丸博史	呼吸器、腎泌尿器、消化器の構造と機能、これらの器官の代表疾患の病態生理、病理像およびその治療に用いられる薬物の作用、治療上の問題点について学ぶ。
医薬品情報学	1 必修	2年 後期	飯原なおみ、岡田岳人	薬物治療に必要な情報の種類及びそれら情報の使用、評価、伝達、創出の基本的知識及び技法について学ぶ。
救急医療学	0.5 必修	2年 後期	中妻 章、二宮昌樹	災害時において、薬剤師の果たす役割とはなにか、東日本大震災などの過去の事例から学ぶ。
特別実習 2	0.5 選択	2年 前期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。
特別実習 3	0.5 選択	2年 後期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。
基礎薬学演習 2	1 選択	2年 前期	山口健太郎、代田 修 得丸博史、富永昌英 喜納克仁、小原一朗	分析化学1、分析化学2、有機化学1、生薬学、生化学2、微生物学、基礎薬理学、治療薬学1の演習を実施する。
基礎薬学演習 3	1 必修	2年 後期	山口健太郎、代田 修 得丸博史、野地裕美 山田麻紀、飯原なおみ 富永昌英、竹内 一 植木正二、小林隆信	分析化学3、有機化学2、天然物化学、分子生物学、衛生薬学1、衛生薬学2、治療薬学2、医薬品情報学の演習を実施する。
物理・化学実習	1.5 必修	2年 前期	藤島利江、植木正二 窪田剛志、森川雅行 中島健太郎	薬学において基盤となる物理・化学について、実習を通じて学ぶ。
生薬学実習	1 必修	2年 前期	代田 修	生薬の形態観察、日本薬局方の各試験、成分の分離精製、漢方薬の調剤により、生薬・漢方薬の理解を深める。
分析化学実習	1.5 必修	2年 後期	山口健太郎、富永昌英 小原一朗	有機分析に必須とされる各分析機器の原理と取扱や各種スペクトルデータの解析について知識を深める。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
生化学・ 微生物学実習	1.5 必修	2年 後期	喜納克仁、小林隆信	前半ではグラム染色、生化学的試験、遺伝学的解析によって菌種を同定する方法について学ぶ。後半では遺伝子が複製増幅されるしくみとプラスミドの発現のしくみを実体験する。

### 薬学科 (3~4年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
地域医療学3	0.5 必修	3年 前期	池田博昭、二宮昌樹 中妻 章、多田羅勝義	医療従事者として、地域医療の制度、仕組みを正しく理解し、チーム医療の一員として積極的に関わる薬剤師としての知識、技能、態度を習得する。
放射線科学	1 必修	3年 前期	喜納克仁	放射線や放射線を放出する放射性同位体について、物理的・化学的基礎、医学・薬学への応用、生物への影響などを理解する。
多角的物理化学 演習	1 必修	3年 後期	山口健太郎、植木正二 小原一朗、窪田剛志	これまでに習った物理系薬学に関する各項目の知識を総合的に活かすようになるため、基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く。
有機化学3	1 必修	3年 前期	藤島利江	化学系薬学の基礎となる有機化学について学習する。
医薬化学	1 必修	3年 後期	藤島利江	医薬品の開発過程および医薬品(作用薬)の基本構造やそれらの作用機序の概略を有機化学的視点から概説し、生体と医薬品との相互作用の基本的知識を理解する。
有機化学演習	1 選択	3年 後期	藤島利江、代田 修 富永昌英、植木正二	化学・有機化学系科目の演習を実施する。
免疫学	1.5 必修	3年 前期	中妻 彩	免疫系の基本的事項を修得し、さらに、免疫系が関わる疾患や、免疫反応の臨床応用に関する基本的事項を修得する。
生体機能演習	1 必修	3年 後期	富永貴志、喜納克仁 竹内 一、定本久世	これまでに学習した生物系薬学に関する各項目の知識を総合的に活かすことができる

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
			小林隆信、桐山賀充 中妻 彩、松尾 平	ようになるために、基礎的な問題から発展的な問題まで多くの演習問題を解く。
衛生薬学 3	1.5 必修	3年 前期	大岡嘉治	衛生薬学のうち、水、空気環境汚染の評価方法、および地球規模の環境問題の現状について学ぶ。
衛生薬学 4	1 必修	3年 後期	野地裕美	有害生物や化学物質による食品汚染が、ヒトの健康に及ぼす影響を理解し、食品衛生に関する知識を習得する。
治療薬学 3	1 必修	3年 前期	山田麻紀、池田博昭	循環器および血液疾患、感覚器に関連する疾患治療薬について柔軟に応用可能な深い知識を身につける。
治療薬学 4	1 必修	3年 後期	大岡嘉治	3年生前期で学んだ免疫学の基礎に立脚し、その発展としての現代免疫学について学ぶ。
治療薬学 5	1 必修	3年 後期	伊藤康一	精神・神経系疾患に関する代表的疾病の代表的薬物治療法について理解する。
治療薬学 6	1 必修	3年 後期	松尾 平	代謝性疾患、内分泌系疾患、骨関節疾患、バイオ医薬品について理解する。
感染症治療学	1 必修	3年 前期	小林隆信	感染症や悪性腫瘍に対する薬物治療を扱い、薬物の作用機序・適用・副作用および薬剤耐性の問題を理解する。
東洋医学概論	1 必修	3年 前期	代田 修	東洋医学、特に現代の医療の現場で広く用いられている漢方医学・漢方処方について基礎的理解を得るために、歴史、診断・治療、方剤学、疾患と漢方処方、使用上の注意について理解する。
治療薬学演習 1	1.5 必修	3年 後期	山田麻紀、得丸博史 池田博昭、大岡嘉治 伊藤康一、松尾 平	治療薬学 1～6 で学んだ知識を復習し、応用力や問題解決のための力をつけるため、演習問題を自力で解くことを中心に実施する。
生物統計学	1 必修	3年 前期	飯原なおみ	医薬品開発、薬剤疫学、薬剤経済学などの領域において、プロトコル立案、データ解析、および評価に必要となる統計学の諸技能を習得することを目的とする。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬剤学 1	1.5 必修	3年 前期	加藤善久	吸収、分布、代謝、排泄の各過程および薬物動態学的相互作用に関する基本的事項を修得する。
薬剤学 2	1.5 必修	3年 後期	加藤善久、跡部一孝	薬物の生体内運命を理解し、個々の患者の投与設計ができるようになるために、薬物の体内動態およびその解析に関する基本的知識を修得し、それらを応用する基本的技能を身につける。
製剤学 1	1.5 必修	3年 前期	徳村忠一	活性のある“化合物”を、疾病の予防・治療に役立つ“医薬品”とするために必要な製剤学の基礎を学ぶ。
製剤学 2	1 必修	3年 後期	徳村忠一	製剤製造法、各種剤形の概要、ドラッグデリバリーシステムなどを学び、「製剤学 1」と併せて製剤学全体をカバーする。
調剤学	1 必修	3年 前期	二宮昌樹、池田博昭 中妻 章、岡田岳人	講義、演習、実習により、病院・薬局で行われている調剤業務の基礎知識、技能を習得する。
医薬品安全性学	1.5 必修	3年 後期	二宮昌樹	医薬品の安全性を評価し、適正使用ができることを目的に、有害作用の発現機序を理解する。
特別実習 4	1 選択	3年 前期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。
特別実習 5	1 選択	3年 後期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。
基礎薬学演習 4	1 選択	3年 前期	喜納克仁、藤島利江 代田 修、中妻 彩 大岡嘉治、山田麻紀 加藤善久、徳村忠一 飯原なおみ、小林隆信	2年次及び3年次の講義で学んだ知識を定着させ、より一層理解を深めることを目的として、演習を実施する。
衛生薬学・ 免疫学実習	1.5 必修	3年 前期	野地裕美、大岡嘉治 竹内 一、桐山賀充 中妻 彩	抗原抗体反応などの免疫反応を利用したアッセイ法の技術及び食品の安全性や環境衛生管理等に必要とされる基本的な知識、技能、態度を修得する。



講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬理学実習	1.5 必修	3年 前期	山田麻紀、伊藤康一 松尾 平、小森理絵	薬理学の講義で学んだ知識あるいは薬理学に対する興味を深めるために、主に実験動物を用いて様々な薬物の効果を測定することにより、生体と薬物の相互作用を理解し身につける。
病態生理学実習	1.5 必修	3年 後期	得丸博史、富永貴志 定本久世、小林 卓、 中島健太郎	中枢および末梢シナプスに対する薬物の作用や関連した疾患の病態および治療法を学び、また、主要な疾患の組織学的変化を病理組織標本の顕微鏡観察で理解する。
薬物動態学・ 製剤学実習	1.5 必修	3年 後期	加藤善久、徳村忠一 跡部一孝	薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得し、基本的な製剤化工程と製剤材料・試作した製剤の品質試験を体験・理解する。
薬学英语	1 必修	4年 前期	山口健太郎、加藤善久	科学、薬学、医療に関する英語文献を読み、医療現場に必要な英語を学ぶ。薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションを学ぶ。
実践地域医療学 1	0.5 必修	4年 前期	飯原なおみ、岡田岳人	患者の価値観や思いを理解するとともに、コミュニケーション・スキルを実践し、適切に情報を収集し提供する力を身につける。
薬事関係法規 1	1.5 必修	4年 前期	白畑孝明	薬剤師として業務を遂行する際に必要な法的知識のうち、特に基礎的なことを講義する。また、薬事に関連する制度等について解説する。
医薬品開発学	1 必修	4年 前期	徳村忠一	医薬品開発における、候補化合物の探索から原薬製造、原薬物性の評価、治験薬製造と臨床開発等の概略に加え、後発医薬品産業を理解するのに必要な知財関連業務について学ぶ。
毒性学	1 必修	4年 前期	野地裕美	化学物質の解毒反応や代謝活性化反応を理解すると共に、化学物質の毒性などに関する基本的知識を習得する。
症候学	1 必修	4年 前期	二宮昌樹、飯原なおみ 池田博昭、中妻 章 岡田岳人、芳地 一 多田羅勝義	各症候から疾患を推測し適切な指導を行うために必要な情報収集や対応、並びに、服薬指導時の注意点について学習する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
チーム医療学	1.5 必修	4年 前期	二宮昌樹、中妻 章 芳地 一、岡田岳人	様々な職種が連携して専門性を活かしたチーム医療を実践するために、医学、臨床工学、診療放射線の各学科の学生同士で症例検討会を行い、チーム構成員の役割、連携、責任体制について理解する。
腫瘍治療学	1.5 必修	4年 前期	二宮昌樹、井上正久、 加来裕人、喜多紗斗美	病態としての悪性腫瘍を理解し、悪性腫瘍に対する薬物の適応・作用機序・副作用・薬剤耐性機構を学習する。
治療薬学演習 2	2 必修	4年 前期	二宮昌樹、飯原なおみ 池田博昭、芳地 一 山田麻紀、得丸博史 伊藤康一、大岡嘉治 富永貴志、中妻 章 松尾 平、岡田岳人	病院・薬局実務実習において必要な薬物治療に関わる知識・態度をグループワーク形式で学習する。
治療薬学演習 3	2 必修	4年 後期	二宮昌樹、飯原なおみ 池田博昭、芳地 一 山田麻紀、得丸博史 伊藤康一、大岡嘉治 富永貴志、中妻 章 松尾 平、岡田岳人	病院・薬局実務実習において必要な薬物治療に関わる知識・態度をグループワーク形式で学習する。
医薬品評価学	1 必修	4年 前期	飯原なおみ	薬剤疫学、医薬経済学、臨床統計学について学び、医薬品情報を評価する力を身につける。
薬物動態学	1.5 必修	4年 前期	加藤善久、跡部一孝	薬物動態の理論的解析ならびに投与設計に関する基本的事項を修得する。
製剤学 3	1 選択	4年 前期	徳村忠一	品質管理手法である製剤試験法、製剤設計の考え方、製造工程の管理・制御の方法及び分析手法について学ぶ。
臨床薬剤学	1 必修	4年 前期	二宮昌樹	医薬品の管理や調剤などの薬剤師業務、および医薬品の臨床応用の具体例を学び、医薬品適正使用を実践するために必要な知識を修得する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
実務実習 事前学習	5 必修	4年 後期	二宮昌樹、池田博昭 飯原なおみ、芳地 一 中妻 章、岡田岳人 香川薬学部全教員	病院・薬局実務実習を円滑に行うために、 調剤や服薬指導など薬剤師業務に関する態 度・技能を調剤実習により修得する。
特別実習 6	3 選択	4年 通年	香川薬学部全教員	各配属講座における課題研究やセミナーに 参加して、講義や薬学実習で修得した知識 と技能を、自ら考えて手を動かすことによ って活用・応用する。科学の奥深さを各自 の研究テーマの中で実体験するとともに、 薬学とその関連分野に関する幅広い知識を 習得し、研究能力、コミュニケーション能 力、問題解決能力、プレゼンテーション能 力を身につける。
応用薬学演習	2 必修	4年 後期	香川薬学部全教員	4年次までの講義、薬学実習、実務実習事 前学習で修得した知識、技能、態度をベー スにした演習を実施し、実務実習において 必要とされる薬学専門知識の理解を深め る。
創薬生命 科学特論	1 選択	4年 後期 ～ 6年 後期	香川薬学部全教員	創薬や生命科学に関する論文を読み、論文 内容を発表する。

#### 薬学科 (5～6年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
医療社会薬学 コミュニケーション学	1 必修	5年 前期	池田博昭、中妻 章	薬剤師業務におけるコミュニケーション・ スキルを学習し、医療人としての知識、技 能、態度、コミュニケーション能力を習得 する。
品質管理学	1 選択	5年 後期	徳村忠一	医薬品の品質管理の意義と、薬剤師の役割 について学び、バリデーション、日本薬局 方について概説する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
疾患の分子生物学	1 選択	5年 前期	伊藤康一、小森理絵	生物製剤の種類、取扱い上の注意、問題点を学ぶと同時に、遺伝子組換え技術の基礎からゲノム情報を利用した創薬、最新の細胞治療や再生医療などについても学ぶ。
薬理遺伝学	1 選択	5年 前期	大岡嘉治	薬の反応性に関わる遺伝的因子の重要性を理解し、薬物治療の個別化に関する分子生物学、遺伝学の基本的知識を修得する。
医療科学	1 選択	5年 前期	竹内 一	健康および疾病管理において食事と身体活動が果たす役割を化学的に理解するとともに、最新の知見・技術の実践的活用について学習する。
実践治療薬学 1	1	5年	二宮昌樹、池田博昭 飯原なおみ、芳地 一 中妻 章、岡田岳人	病院・薬局実務実習に於いて学習した薬物治療に係わる narrative based medicine を実践する。
卒業実習 1	10 必修	5年 ～ 6年 前期	香川薬学部全教員	配属講座において、薬学に関する課題・問題点の調査・研究に取り組み、薬剤師をはじめとする薬学従事者に必要とされる基本的姿勢、知識や能力を身につけ、それを生涯にわたって高め続ける態度を修得する。
病院実習	10 必修	5年	二宮昌樹 他 香川薬学部全教員 指導薬剤師	病院薬剤師の業務と責任を理解し、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師業務に関する知識、技能、態度を習得する。
薬局実習	10 必修	5年	二宮昌樹 他 香川薬学部全教員 指導薬剤師	保険薬局の社会的役割と責任を理解し、保険調剤、医薬品の供給・管理、情報提供、健康相談、地域医療の関わりについて知識、技能、態度を習得する。
アドバンスト教育プログラム	2 選択 必修	5年前 期 ～ 6年前 期	香川薬学部全教員 外部講師	高度化する医療において、高い資質を持つ薬剤師、疾病の予防および治療に貢献できる薬剤師を目指し、医療薬学、臨床薬学および最新薬学を学ぶ。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
最新医療学	0.5 必修	5年後期 ～ 6年前期	飯原なおみ	変貌する社会の課題と薬剤師の在り方について考える力を身に付けるとともに、臨床研究の限界を理解して臨床研究結果を適切に解釈する力、臨床研究を立案する力を身に付けることを目標とする。
実践地域医療学 2	0.5 必修	5年後期 ～ 6年前期	二宮昌樹	臨床で活躍する認定薬剤師及び専門薬剤師の役割について学習する。地域医療における薬剤師の使命と倫理規範、薬局の役割について学習する。
人体解剖学	0.5 選択	6年前期	得丸博史	臨床病理示説見学による症例検討や、特別講義による疾患の原因、病態に関する最近の進歩の理解を通じて、臨床に強い薬剤師となるための総合的学力を涵養する。
臨床薬学アドバ ンスト実務実習	1 選択 必修	5年後期 ～ 6年前期	二宮昌樹、飯原なおみ 池田博昭、中妻 章	診療科症例検討カンファレンスに参加し、病院実務実習に総合的に取り組む能力を習得する。
地域医療アドバ ンスト実務実習	1 選択 必修	5年後期 ～ 6年前期	芳地 一、二宮昌樹 中妻 章	地域医療における薬剤師の関わり方の現状を、在宅実習を通し理解し、今後どのように地域医療に関わるべきかを自ら考える。
東洋医療薬学ア ドバンスト実務 実習	1 選択 必修	5年後期 ～ 6年前期	代田 修	漢方薬学・漢方処方についての実践的な理解を得るために、「証」の認識手法、処方箋に基づく医療用漢方製剤の調剤、一般漢方製剤の服薬指導、薬局製剤について学習する。
先進薬学実習	1 選択 必修	5年後期 ～ 6年前期	山口健太郎 他	これまでに学んだ講義内容、実習での経験を生かし、配属講座において研究活動に従事する。また学会へ参加し、研究成果を発表し、その報告書を作成する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬事関係法規 2	1 必修	6年 前期	白畑孝明	薬剤師としての業務を遂行する際に必要な法的知識、薬事に関連する制度を学び、倫理や義務について、スモールグループで討議する。
医薬品・医療ビジネス	1 必修	6年 前期	池田博昭、中妻 章 芳地 一	医薬品産業は単に創薬に留まらず、医療ビジネスも医療に加えて健康産業とも深い関連性を有しており、医薬品産業および医療ビジネスは裾野の広い産業であることを学ぶ。
物性分子化学	1 選択	6年 前期	山口健太郎、植木正二 小原一朗、窪田剛志	これまでに学習した物理系薬学に関する知識を他分野と関連付けて総合的に活かすことができるよう基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く。
創薬化学	1 選択	6年 前期	藤島利江、代田修 富永昌英、植木正二	これまでに学習した化学系薬学に関する知識を他分野と関連付けて総合的に活かすことができるよう基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く。
生体機能学	1 選択	6年 前期	定本久世、喜納克仁 中妻 彩、小林隆信 桐山賀充	これまでに学習した生物系薬学に関する知識を他分野と関連付けて総合的に活かすことができるよう基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く。
健康科学	1 選択	6年 前期	野地裕美、大岡嘉治 竹内 一	これまでに学習した衛生薬学に関する知識を他分野と関連付けて総合的に活かすことができるよう基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く。
分子薬理学	1 選択	6年 前期	伊藤康一、得丸博史 富永貴志、松尾 平 中妻 彩、小林隆信	これまでに学習した基礎薬理学、治療薬学1～6 など薬理学に関する知識を他分野と関連付けて総合的に活かすことができるよう基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬物相互作用	1 選択	6年 前期	加藤善久、徳村忠一 桐山賀充、窪田剛志 跡部一孝	これまでに習得した薬剤系関連科目に関する知識を他の薬学系科目と相互に関連付けて総合的に活かすことができるよう基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く
実践治療薬学2	1 必修	6年 前期	二宮昌樹、池田博昭 飯原なおみ、中妻 章 岡田岳人	病院・薬局実務実習に於いて学習した薬物治療に係わる narrative based medicine を実践する。
卒業実習2	2 選択	6年 後期	香川薬学部全教員	配属講座において、薬学に関する課題・問題点の調査・研究に取り組み、薬剤師をはじめとする薬学従事者に必要とされる基本的姿勢、知識や能力を身につけ、それを生涯にわたって高め続ける態度を修得する。
総合薬学演習	6 必修	6年 通年	香川薬学部全教員	薬学に関する総合的な演習を通して、薬剤師に向けて卒業時に要求される知識、態度を身につける。
総合薬学演習 S	6 必修	6年 前期	香川薬学部全教員	薬学に関する総合的な演習を通して、薬剤師に向けて卒業時に要求される知識、態度を身につける。

## 学生実習室

学生実習室は、香川薬学部実習棟の3階から5階にあります。これらの3つの階には同じ大きさの実習室が1つずつ存在します。それぞれの実習室で、1学年全体が同時に実習を受けられ、最大で3学年同時に実習可能です。各階の実験室毎の若干の違いはありますが、基本的には下記のような設備となっています。

- (1) 6人がけの実験台 × 36台 = 216人で、1階あたり 857 m<sup>2</sup> の面積があります。
- (2) 実習室両脇には液晶スクリーンが8台設置されており、そこに黒板の字や、映像を映すことが可能になっています。
- (3) 実験機材は、実習室横にある2つの準備室にしまわれており、14台の移動式架台が設置されており、実習毎の機材の収納・展開が容易に行われるよう設計されています。
- (4) ドラフトなどの排気装置も必要十分設置されており、安全面も確保されています。
- (5) 実習室の前室は、自習スペースとなっており、16人分の机と机といすが用意され、実習の待ち時間などにレポートを書くことも可能です。また、4階の前室には薬用植物の原料標本が陳列されており、見学も可能です。
- (6) 学生用の個人ロッカーも完備されています。2階のロッカー室には、1008人分のロッカーがあり、全学生が使用するだけの数は用意されています。

## 大学院 香川薬学研究科創薬科学専攻および薬科学専攻修士課程

本研究科では、生命科学の基礎研究を核としながら、医薬品開発に必要な知識・技能を身につけた視野の広い人材、人類の健康と福祉に貢献できる人材の育成をめざしている。そのために、主指導教員はもとより複数の教員の指導により大学院生一人一人を大切に育てており、さらに外国の研究者・技術者との対話ができ国際舞台で活躍できるための英語力の習得を重視する教育を実施している。

本学の博士課程（前期2年、後期3年）は学部創設の翌年、平成17年4月に開設され、これと同時に前期課程1名と後期課程2名が入学した。この中で後期課程入学者、1名は顕著な研究成果を挙げたことから平成18年3月に博士後期課程の終了を認め、記念すべき本学第1号の博士（薬学）の学位が授与された。平成18年4月には後期課程にさらに1名の入学者（千葉大学大学院自然科学研究科博士前期課程修了）を加えている。また、平成19年4月、後期課程への志願者（京都大学大学院理学研究科博士後期課程中退）が入学を許可された。平成19年1月には本学大学院香川薬学研究科に学位申請論文が提出され、厳正な審査の結果この申請者に平成19年3月、論文博士としては本学第1号の博士（薬学）の学位が授与された。また、平成20年度終了予定者2名の博士論文が提出され、3月に博士（薬学）の学位が授与された。一方、前期課程においても推薦および選抜試験を経て受入が開始され、平成23年2月現在、秋入学者1名を含む19名が在籍している。

平成22年3月には、19名の本研究科初となる博士前期課程終了者を輩出した。平成22年2月12日、これら19名が修士学位申請を完了し、各申請者につき3名の審査員による学位審査が開始された。3月5、6日には論文審査を締めくくる修士論文発表会が開催され、引き続き開催された判定会議において全員の学位授与が決定した。尚、本研究科では学位申請者の指導教官を審査員から排除する公平性の高い審査を実施している。

さらに、平成23年3月には11名の博士前期課程修了者を輩出している。

このように徳島文理大学香川薬学部大学院は国公立大学に勝るとも劣らない一流の教授陣、最新、設備および洗練れた教育システムを誇り、すぐれた創薬・医療品開発のプロフェッショナルを目指す人材養成に総力を上げて推進している。

本研究科は、薬学部6年制移行に伴い、新たな制度での4年制学科である薬科学科の学生を受入れるべく、平成22年度より香川薬学研究科 薬科学専攻に改組された。これにより、19の授業は薬科学専攻を担当する15講座による15科目に再編成され開講した。これらの新科目は、各講座の独自性を生かした特徴ある科目名を採用しており、従来の画一的な「講座名+特論」に代わり意欲的なものとなっている。

平成22年4月には、この新しい薬科学専攻修士課程に8名の入学者を数えた。

以下に平成22年度における修士課程(新課程)、博士課程前期(旧課程)および後期過程の授業科目等を示す。尚、平成18年には13科目であった授業は平成19年新たに6科目追加され19科目となった。

平成23年4月には、本学部薬科学科より薬科学専攻修士課程に3名が入学者した。一方、創薬科学専攻博士後期課程には本大学院創薬科学専攻博士前期課程より1名の入学者があり、さらに社会人1名が入学した。

平成24年3月には、8名の修士課程修了者を輩出している。

平成24年4月、大学院薬学研究科薬学専攻博士課程（4年制）が設置され香川薬学部から1名が入学した。この新博士課程は、主に6年制薬学部卒業者を対象とした4年制課程で、(1) 医療・薬物療法分野、(2) 健康・高齢者医療分野、(3) 医薬品開発・高度医療分野、(4) 医薬解析・医療安全、の4分野から構成されている。また、本課程は徳島および香川薬学部の2学部合同大学院であり、研究科委員会等も基本的には合同で運営される。これをもつ



て従来の創薬科学専攻博士課程の募集を終了し、さらに薬科学専攻修士課程は、理工学部大学院ナノ物質専攻に新たに生命科学系研究分野を加えることにより、その役割を終えた。

平成27年3月に6年制薬学部卒業生が1名入学し、香川キャンパスにおいて1学年から4学年までの各学年に1名ずつの在籍となった。平成28年3月には4名の新大学院初の課程終了者を輩出し、博士（薬学）の学位が授けられたが、この内1名は香川キャンパス所属である。平成29年3月には徳島キャンパスより課程博士および論文博士を各1名輩出した。平成30年4月1日現在、薬学専攻博士課程在籍者は3名（香川キャンパス）となっている。平成31年3月には徳島、香川各キャンパスから博士課程(甲)を修了した1名ずつに博士（薬学）の学位が授与された。さらに同年9月には徳島キャンパスより論文博士(乙)1名に博士（薬学）の学位が授与された。令和2年3月には論文博士2名が審査に合格し博士（薬学）の学位が授与された。同年、香川キャンパス秋入学者1名が9月に入学した。また、同年4月には徳島キャンパス博士課程修了者2名に学位が授与された。さらに、令和3年9月、博士課程秋入学者（平成29年入学）に博士（薬学）の学位が授与された。令和3年度には2名の博士課程入学者を数えている。

令和3年4月1日

令和3年度 徳島文理大学大学院 薬学研究科 教員組織表

薬学研究科長 永浜 政博

専攻	分野	大学院				専攻	分野	大学院								
		研究室名	教授	准教授	講師			研究室名	教授	准教授	講師					
薬学専攻	医療・薬物療法	医療薬学	四宮 一昭	石田 志朗 堀ノ内裕也	末永みどり	薬学専攻	医療解析・医療安全	分析化学	田中 好幸	中島 勝幸	宗野 真和	生化学	葛原 隆	畠山 大	庄司 正樹	
			遺伝情報学						高橋 宏暢				薬物治療学*	伊藤 康一	松尾 平	
		生体防御学*	大岡 嘉治	中妻 彰	分子生物学*			喜納 克仁	小林 隆信							
		製剤学*	徳村 忠一	白畑 孝明	微生物学*			大島 隆幸								
		中四がんプロ 臨床腫瘍薬剤師 コース	医療薬学*	二宮 昌樹	池田 博昭			芳地 一	中妻 彰							
	健康・高齢者医療	薬物動態学*	加藤 善久					健康・高齢者医療	生薬学		野路 征昭		衛生化学	角 大悟		藤代 瞳
		微生物学	永浜 政博		竹原 正也				公衆衛生学	鈴木 真也		衛生薬学*	野地 裕美	竹内 一	桐山賀充	
		天然物化学		堂上 美和	原田 研一				反応有機化学		加来 裕人		天然薬物学	浅川 義範	江角 朋之	
		山本 博文	兼目 裕充	病態分子薬理学	深田 俊幸				原 貴史							
		機能分子化学	今川 洋		葛西 祐介		薬化学		吉田 昌裕		松本 健司					
	生物有機化学	張 功幸			機能形態学	井上 正久			川上 隆茂							
	病態生理学*	得丸 博史		定本 久世	解析化学*	山口健太郎	富永 昌英		小原 一朗							
	神経科学*	富永 貴志			薬理学*	山田 麻紀										
	生命物理化学*			植木 正二	生薬・天然物化学*	代田 修										
	医薬化学*	藤島 利江														

\*印は香川キャンパス

## 主要諸元

### 主要機器リスト

<b>中央機器室</b>
--------------

香川薬学部研究棟2階にもうけられた生物系、化学系それぞれの分野に分けられた共通機器室には下表の様な主要機器が設置されており、常に研究のために使用することが可能になっています。

### 生物系

一般名	装置名
インフラレッドイメージング	Odyssey CLx
表面プラズモン共鳴装置	Biacore3000
二次元マイクロマトグラフスポットティングシステム	2D-HPLC/AccuSpot
蛍光イメージングスキャナー	Molecular Imager FX
ルミノイメージアナライザー	Amersha Imager 680
共焦点レーザースキャン顕微鏡	LSM 510
セルソーター	FACS Aria
フローサイトメーター	FACS Canto
DNA シーケンサー	Genetic Analyzer 3130
DNA シーケンサー	Genetic Analyzer 3131XL
リアルタイム PCR システム	Applied Biosystems 7500
リアルタイム PCR システム	QuantStudio7K
DNA マイクロアレイシステム	GeneChip System
バイオアナライザ電気泳動システム	Agilent Bioanalyzer
マルチプレートリーダー	SpectraMax M5T
マイクロインジェクター	Injection NI 2
マイクロマニピュレーター	TransferMan Nk2
遺伝子導入装置	Nucleofector II device
核酸自動分離装置	PI-50 $\alpha$
エルトリエーション遠心分離システム	Avanti HP-26XP/E
クリオスタット	CM3050
分離用超遠心機	CP100MX
分離用小型超遠心機	CS150GXL
遺伝子組換え実験室	封じ込めレベル P3

## 化学系

一般名	装置名
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE700
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	UNITY INOVA500
質量分析装置 (MS)	SOLARIX
質量分析装置 (MS)	JMS-600
単結晶 X線構造解析装置 (SCD)	SMART APEXII
単結晶 X線構造解析装置 (SCD)	D8 VENTURE ULTRA
フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)	FT-IR 6300
可視紫外分光光度計 (UV)	V-560
蛍光分光光度計	FP-6500
円二色性分散計 (CD)	J-820
旋光計	P-1030
元素分析	CHNS/O 2400
示差走査熱量測定装置 (DSC)	DSC822
電子常磁性共鳴装置 (EPR)	E500-8/2.7

## 講座別

### 1 生薬・天然物化学講座

超高性能液体クロマトグラフ質量分析計システム  
(UPLC/Q-ToF MS)

### 2 解析化学講座

ESI-CSI-TOF型質量分析計 (ACCU TOFF LT-100改  
JEOL社製)  
MALDI-TOF型質量分析計 (MALDI micromass社製)  
FT IRReact (IR 4000 Mettler Tored社製)  
CD (円偏光二色性) スペクトル装置 (日本分光 J-820)  
円偏光照射装置 (日本分光)  
超高压反応装置 (光高压機器 HR15-B3)  
高出力レーザー発生装置 (Spectra-Physics LAB-150)

超臨界流体システム (日本分光)

日本分析工業製リサイクル分取HPLC (LC-9204)

### 3 薬化学講座

質量分析装置 ESI-TOF MS (Bruker micrOTOF)

### 4 生体防御学講座

フローサイトメーター (BD FACSCalibur)

### 5 薬物治療学講座

核磁気共鳴画像装置 (MRI 1.5T MRmini SR)  
共焦点レーザー共通型顕微鏡 (FV10-ASW)  
インキュベーションイメージングシステム  
(OLYMPUS; LCV100-C-SP)

マウス脳波長時間ビデオ測定装置 (Pinnacle Technology Inc.)

## 6 薬学教育講座

分子間相互作用解析装置 (アフィニックス)  
64ch細胞外電位記録システム (正立蛍光顕微鏡付)  
(アルファメッドサイエンス&オリンパス)  
循環動態測定システム (日本光電)  
核酸自動分析装置 (NA-2000)

## 7 分子生物学講座

DNAシンセサイザー (POLYGEN)  
マルチラベルプレートリーダー (BERTHOLD, Mithras LB940-LF)  
蛍光顕微鏡 (KEYENCE, BZ-8000)  
リアルタイムPCR (ABI, 7500 RealTime PCR system)  
γリアクター (四国計測工業株式会社, SMW-087)

## 8 衛生薬学講座

全自動細胞解析装置 (Cytomics FC500)

## 9 生命物理化学講座

学習行動実験評価システム (瞬目反射, 協調運動)  
筋電位測定装置 (AB-611J)  
電気刺激発生装置 (MASTER-8cp)  
聴性脳幹反応ABR測定装置  
ローターロッド (47600)  
トレッドミル (LE8708)  
行動・神経活動同時記録システム (空間学習)

ビデオ上方行動解析システム (F-TopScan-HSET)  
赤外線ハイスピード撮影録画システム  
生体電位2chテレメトリー  
16ch×2 マルチシングルユニットシステム

## 10 薬理学講座

共焦点レーザー顕微鏡 (Olympus FV-1000)  
脳スライス-パッチクランプ記録装置 (HEKA EPC-8, Axon MultiClamp700Bほか)

## 11 薬物動態学講座

高速液体クロマトグラフ質量分析計 (Applied Biosystems; 3200 Q Trap LC/MS/MS System)  
倒立型蛍光顕微鏡 (Carl Zeiss; Axio Observer.D1)

## 12 病態生理学講座

分光タイプ共焦点レーザー顕微鏡 (オリンパス FV1000)  
Laser capture microdissection (LCM) 顕微鏡 (Carl Zeiss, PALM MBIV Micro dissection System)

## 13 医療薬学講座

PerkinElmer製 FT-IRシステム (Spectrum One)

## 14 神経科学研究所

分光タイプ共焦点レーザー顕微鏡 (オリンパス FV1000)

## 施設面積

	実習棟	研究棟	模擬薬局
建面積	857	1,322	-
延床面積	4,285	10,103	893
	講義棟	図書館	薬品倉庫
建面積	2,889	2,133	52
延床面積	13,074	12,935	52

	薬用植物園
建面積	137
土地面積	2,080

講義棟の延床面積に、模擬薬局の延床面積が含まれている (単位：m<sup>2</sup>)

## 図書館 (リサーチ アンド メディア ライブラリー)

(2021年12月31日現在)

蔵書数 (うち香川薬学部分)	購読雑誌数
367,774 冊 (25,469 冊) (視聴覚資料：1,224 点)	和雑誌：139 洋雑誌：3 洋雑誌(電子ジャーナル)：1,724

## 職員数

(2022年3月1日現在)

教授	准教授	講師	助教・ 助手	実験助手	小計	事務職員	合計
16	4	8	7・0	0	35	1	36

客員教授	特任教授	特任准教授	特任講師	非常勤職等
2	0	0	0	10

## 学生数学生数

(2022年3月1日現在)

学部	香川薬学部							大学院	薬学研究科				
									薬学専攻				博士課程
年次	1年	2年	3年	4年	5年	6年	計	年次	1年	2年	3年	4年	計
定員	90	90	90	90	90	90	540	定員	6	6	6	6	24
現員	40	53	35	36	35	46	245	現員	5 (香2)	3 (香2)	3 (香1)	4 (香1)	15 (香6)

大学院・薬学研究科の現員は上段が総数（下段が香川薬の内数）

## 外部資金獲得状況

(2022年3月18日現在)

### ●文部科学省, 日本学術振興会

科学研究費助成事業

研究種目	件数	直接経費	間接経費
基盤研究(A)	2	¥1,400,000	¥420,000
基盤研究(B)	3	¥5,100,000	¥1,530,000
基盤研究(C)	9	¥7,350,000	¥2,205,000
若手研究	2	¥2,600,000	¥780,000
若手研究(B)	1	¥900,000	¥270,000
挑戦的研究(萌芽)	1	¥150,000	¥45,000
計	18	¥17,500,000	¥5,250,000

### ●その他

教育研究助成金

奨学寄付金

学外共同研究費

件数	直接経費	間接経費
1	¥258,000	¥0
2	¥750,000	¥50,000
1	¥1,000,000	¥300,000

	件数	直接経費	間接経費
計	22	¥19,508,000	¥5,600,000
総計		¥25,108,000	





## II. 各講座の教育・研究概況





## 解析化学講座

### Laboratory of Analytical Chemistry

#### 教員

**教授 山口健太郎** 着任年月日：2004年4月1日  
薬学博士  
前職：千葉大学 助教授

**准教授 富永昌英** 着任年月日：2005年4月1日  
博士（工学）  
前職：東京大学 助手

**研究補助員 生熊智都子** 着任年月日：2019年4月1日

#### 教育の概要

##### 担当科目：分析化学2（山口）

###### 到達目標

物質の性質は、構造要素である原子や分子の配置に関連づけて考えると理解し易い。これは、原子の配列と状態、およびお互いの結合形式に深く関係しているからである。また、原子配列は結合の特性に大きく影響されやすく、特に明確な方向性を持つ共有結合は分子の構造に関係している。原子の配列の観測、決定に基づく分子構造解析の手段として種々の物理分析の手法が生み出されてきたが、これらの基礎となる分光化学についての理解が重要である。本授業では機器分析法および生物化学的分析法の基本原理を習得することを目指し、さらに一般的な分光化学的手法と各種クロマトグラフィーによる分離分析法に関する理論を習得する。（知識・理解・技能）

###### 方策

2年前期に開講される分析化学1から連続した分析化学の授業であることを念頭に置いて学習する。課題レポートやミニテストを実施するので、復習を欠かさず学習すること。

###### 達成度

定期試験（60～80%）、課題レポート・小テストおよび授業態度（20～40%）により評価した。

##### 担当科目：分析化学3（山口）

###### 到達目標

物理分析手法は NMR、X 線解析および質量分析等の先端機器分析を中心に発展し、現在では複雑な生体分子の分析においても欠かすことが出来ない。本講義ではこれら大型機器分析による分子構造の精密解析の理

解を目的として、試料調整や具体的な測定手順、および解析結果の解釈についての詳細を修得する。さらに、薬学領域における大型機器を用いた医薬品関連低分子有機化合物および生体分子についての構造解析法と原理を修得する。（知識・理解・技能）

###### 方策

2年前期に開講される分析化学1および2から連続した分析化学の授業であることを念頭に置いて学習する。課題レポートやミニテストを実施するので、復習を欠かさず学習すること。

###### 達成度

定期試験（60～80%）、課題レポート・単元2回および授業態度（20～40%）により評価した。

##### 担当科目：薬学英语（山口・他）

###### 授業概要

科学、薬学、医療に関連する英語文献を読み、医療現場に必要な英語を学ぶ。さらに、外部講師として、**native speaker**、海外で医療に関する研鑽を積み、実際に医療現場で英語を用いて活躍している薬剤師、医師を招き、薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションを学ぶ。

###### 到達目標

薬学分野で必要とされる英語に関する基本的事項を習得する。知識（理解）、技能（表現）、態度（関心・意欲）

###### 受講心得

科学、薬学、医療に関連する英語の学術文献および薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションに関心を持つ。

###### 評価方法

英語の学術文献の内容発表（45%）、薬学英语コミュニケーションへの取り組み（35%）、レポート（20%）により評価する。

##### 担当科目：多角的物理化学演習（山口・他）

###### 授業概要

これまでにならった物理系薬学に関する各項目の知識を総合的に活かすことができるようになるために、基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く。

###### 到達目標

物理量の単位と次元について理解する。（知識・理解）  
仕事および熱の概念を説明できる。（知識・理解）  
熱力学第一法則について説明できる。（知識・理解）

溶液の束一的性質、蒸気圧降下について理解する。(知識・理解)

酸・塩基平衡を説明できる。(知識・理解)

紫外可視光度測定法の原理および応用例を説明できる。(知識・理解)

質量分析法の原理および応用例を説明できる。(知識・理解)

放射線の歴史、原子の構造について理解する。(知識・理解)

受講心得

これまでの物理学 A、B、物理化学 1、2、分析化学 1、2、3 の復習をし、演習に臨むとともに演習の復習をしっかり行うこと。

評価方法

筆記試験 (90%)、演習の取り組み・態度など (10%) を総合して評価する。

### 担当科目：有機化学 1 (富永)

到達目標：生体は有機化合物によって成り立っており、それらの変化によって生命が維持されていることを理解するための基礎として、有機化学の基本的な理論、有機化合物の構造とその表記法、アルケン・アルキン化合物、ハロアルカン、アルコール・エーテル類の性質と反応について学ぶ。有機化学が薬学における他の多くの科目に関連していることを認識し、その理解に必要な有機化学の基礎を習得する。

目的達成状況：CBT 対策の導入において、多くの学生の理解度が高くなっているように見受けられる。ここ数年の中で比較的成績は良好であり、内容の習熟度も高かった。

方策：講義、演習、質問時間を組み合わせ、学生の理解度を把握するようにした。今年度から、各レベルに対応した有機化学 1 の習得方法と時間配分の説明を行った。宿題と演習は、CBT・国家試験レベルの選択・記述問題を中心に行った。

教えるために使った時間：1 講義準備に 3 時間、演習作成に 3 時間、質問時間は講義後の午後に集中する傾向にあり、平均して一人 10～15 分程度である。

### 担当科目：有機化学 2 (富永)

到達目標：生体は有機化合物によって成り立っており、それらの変化によって生命が維持されていることを理解するための基礎として、芳香族化合物、アミン誘導体、カルボニル化合物の構造とその反応性について学ぶ。有機化学が薬学における他の多くの科目に関連していることを認識し、その理解に必要な有機化学の基礎を習得する。

目的達成状況：CBT 対策の導入において、多くの学生の理解度が高くなっているように見受けられる。ここ数年の

中で成績は比較的良好であり、内容の習熟度も高かった。

方策：講義、演習、質問時間を組み合わせ、学生の理解度を把握するようにした。今年度から、各レベルに対応した有機化学 1 の習得方法と時間配分の説明を行った。宿題と演習は、CBT・国家試験レベルの選択・記述問題を中心に行った。

教えるために使った時間：1 講義準備に 3 時間、演習作成に 3 時間、質問時間は講義後の午後に集中する傾向にあり、平均して一人 10～15 分程度である。

### 担当科目：分析化学実習 (山口、富永)

到達目標：本実習では有機分析に必須とされる各分析機器の原理と取扱や各種スペクトルデータの解析について知識を深め、分子計算化学を通じて分子構造を理論的に解釈することを学ぶ。また各種ウェブによる情報検索および各種コンピューターソフトウェアを利用したレポート作成・プレゼンテーションについての技能を修得する。

目的達成状況：レポートやスペクトル演習・発表を通して、実習の各項目の理解度・習熟度は例年に比較して高かった。

方策：体感的学習に重点を置いて少人数にグループ化し、研究レベルで用いる最新の分析機器の利用を積極的に行った。化合物の合成からスペクトル測定および構造解析まで、また PC を用いた計算化学やプレゼンテーション作成について、一人一人が実際に体験できるよう、設備の準備および実習プログラムの構成を行った。

教えるために使った時間：1 実習準備に約 5 時間、質問時間は実習終了後に集中する傾向にあり、平均して一人 15～30 分くらいの時間を使っている。

### 管理・運営に係ること

山口：香川薬学部薬学科長

山口：予算委員会委員長

山口：大学院委員会委員長

山口：機器・設備管理委員会委員長

山口：中央機器室管理委員会委員長

富永：国家試験対策委員、入試委員、大学院委員

### 研究の概要

研究方針

先端機器の開発：装置開発は先端研究を行う上で非常に重要な要素である。我々は、特に見たいものを見る新規機器の開発こそ研究の独創性を担保するものと考ええる。科学機器は科学知識の生産者であり、これ無しで科学の進歩はあり得ない。世界をリードするた



めには世界に通用する機器を創造する必要があることを念頭に置いて、これを実現できる人材の養成と併せて、新しい道具作りを指向した研究を推進したい。

先端機器の利用戦略：「創造的先端研究」と「基盤研究」の両者を重視した総合的分析化学を確立することが香川薬学部における解析化学講座としての大きな使命であると考え。当講座では既にコールドスプレー質量分析装置(CSI-MS)を開発し、現在反応追跡装置(RTS)そして次世代の機器として超小型質量分析装置の開発を計画中である。これらの利用戦略として、異なる構造解析機器を有機的に連結融合した次世代の機器分析システムの構築や、さらに具体的には巨大分子のイオン化や分子コンピューティング、そして迅速診断、およびその他の新分野への展開を推進している。

#### 研究概要

解析化学は分子(種)の構造、物性、反応性および機能を深く探求することにより創薬研究に寄与することを目的としている。特に溶液中の反応中間体や生体分子の動的構造と反応性-機能の関連に注目し、マクロな物性や機能の発現機構をミクロに解明する新しい分析法の創出や量子力学と統計力学に基づく溶液化学解析手法の開発を行なう。そして、これらの成果の創薬有機合成への応用を目指す。

質量分析装置の開発：質量分析とは、文字通り「分子の質量」を測定する分析法である。具体的には様々な方法で化合物をイオン化し、電場によって加速する。これらを種々の方法によってふるい分け、イオンの質量に関する情報を得る。これによって注目する分子の分子量はもちろん、例えばタンパク質などの巨大な生体分子では、アミノ酸配列までが明らかにできる。このように質量分析は非常に強力な分析法である反面、化合物をイオン化するための条件が過酷なために比較的不安定な化合物の分析には不向きとされていた。我々の研究室ではこれらの問題点を克服するための装置開発を行っており、既にコールドスプレーイオン化法という非常に穏和な条件での測定に成功している。これによって、例えば水素結合などの非常に弱い相互作用によって結びついている分子集合体などを、イオン化によって破壊することなく観測することができる。

生体高分子の分析：我々の体は多様な生体高分子によって構築されている。これらの分子の溶液中での挙動を調べることは、生体内で起こっている様々な化学反応を知る上で極めて重要であり、分子生物学分野だけでなく、薬学分野においても不可欠な研究領域となっている。我々の研究室ではコールドスプレーイオン化質量分析を始めとする種々の分析法を用い、タンパク質、核酸、脂質など重要な生体内分子の振舞いを明らかにしてきた。その

結果例えばDNAが4重らせん構造を取りうることなどを明らかにした。また、水はたくさんの分子がお互いに水素結合を介してネットワークを形成していると考えられているが、この事柄を直接観測するのは意外と困難である。我々は上記の分析機器を用いることで、多数の水分子が会合している様子を捉えることに成功した。

有機反応の追跡：有機反応の反応機構を理解することは生体内現象の根本的な理解につながる。当研究室では有機反応において、原料、生成物ならびに反応中間体など反応系中に存在するすべての化学種を同時に観測し、それらの濃度の経時変化を質量分析によって追跡するシステムの開発を行っている。これによって反応中の各成分の振舞いが明らかとなり、例えば反応が効率よく行うためにはどのような工夫が必要か、などに対する予測が可能となる。

生体高分子などの複雑で巨大な分子の質量分析は一般に困難であり、ESIやMALDIを用いても測定できないことが多い。我々は最近、これらの分子を安定した多価イオンに導き、精密で迅速な質量分析を行う多価イオンプローブを開発した。これにより、生体高分子はもとより、フラレンなどのイオン化しにくい安定な化合物も多価イオンに導くことができる。現在、プローブイオン化法として新しいイオン化ジャンルを開発中である。

分子レベルで物理的運動を行う各種分子機械(マイクロマシン)の創製が注目されている。当講座においても分子コマの創製に成功し、種々の新規機能を備えた新素材として有望視している。この分子コマは回転子の軸が揃った単結晶を与えることがわかり、光との相互作用が興味深い。現在この分子コマ結晶の回転運動と物性との関係を考察中であり、種々の関連分子の創製を展開している。

唯一の高精度分子立方体構造解析法として知られる単結晶X線構造解析において、近年新手法が発見された。これは、結晶化しない液体や油状試料の構造を解析するもので、多孔性錯体の空隙に試料分子を強制配列することによりX線解析を行う。薬学研究領域に於いて、液体および油状医薬品の三次元精密分子構造解析は特に重要であり、生体との相互作用を分子レベルで解析する手がかりとなる。結晶スポンジ法と命名された同手法の開発研究を当講座において開始した。

ブロック分子のデザインと分子間に働く弱い相互作用を利用したナノ構造の構築：複数の官能基をもつ分子を単位構造とし、これを共有結合で連結することにより特徴的な二・三次元構造をもつブロック分子を合成する。また、このブロック分子に水素結合や金属配位結合、疎水性相互作用など分子間に働く弱い相互作用を作用させ、チャンネル構造やらせん構造、ベシクルやファイバーなどの特徴的な立体構造や分子集合体を自発的に構築させる。アダマンタンを有する環状化合物の動的自己集合と結晶化：特徴的な特性を有するアダマンタンからなる環状化合

物を構築し、中空球状集合体や二次元ネットワーク集合体への自己組織化および結晶化を通じた動的挙動と相転移について調べる。

---

外部誌上発表 (2017年4月~2022年3月)

---

## [原著論文]

**2021**

- Hyodo, T.; Tominaga, M.; and Yamaguchi, K. (2021) Guest-dependent single-crystal-to-single-crystal transformations in porous adamantane-bearing macrocycles  
CrystEngComm, 2021, 23, 1539-1543.
- Matsumura, M.; Teramoto, T.; Kawakubo, M.; Kawahata, M.; Murata, Y.; Yamaguchi, K.; Uchiyama, M.; and \*Yasuike, S. (2021) Synthesis, structural characterization, and optical properties of benzo[*f*]naphtha[2,3-*b*]phosphoindoles  
Beilstein J. Org. Chem. 2021, 17, 671-677.
- Tsuchiya, T.; Inagaki, Y.; Yamaguchi, K. and \*Setaka, W. (2021) Structure and Dynamics of Crystalline Molecular Gyrotops with a Difluorophenylene Rotor  
J. Org. Chem. 2021, 86, 2423-2430.
- Song, S.; Hyodo, T.; Ikeda, H.; Kim, A.L.; Vu, Y.T.; Chan, S.E.; Otani, Y. Inagaki, S.; Yamaguchi, K.; and \*Ohwada, T. (2021) Contribution of Solvents to Geometrical Preference in the Z/E Equilibrium of N-Phenylthioacetamide  
J. Org. Chem., 2021, in press.
- Murata, Y.; Izawa, M.; Koyanagi, A.; Hayashi, Y.; Hyodo, T.; Matsumura, M.; Yamaguchi, K.; \*Yasuike, S. (2021) Construction of dibenzo[*d,f*][1,3]oxazepine skeleton from 20-amino-2-hydroxybiphenyl and isothiocyanates via iodine-mediated cyclodesulfurization  
Tetrahedron Lett., 2021, 73, 153142.
- Kawakami, S.; Ishinaka, M.; Asaumi, S.; Sugimoto, S.; Inagaki, M. Nishimura, M.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Shinzato, T.; Hyodo, T. Yamaguchi, K. (2021) Ardisiatetrone A and B: tetrone acid derivatives and triterpenes from the leaves of *Ardisia quinquegona* and their biological activity  
*Journal of Natural Medicines* 2021, 75, 643-654.
- \*Tominaga, M.; Fujimaru, K.; Hyodo, T.; and \*Yamaguchi, K. (2021) Selective alkane co-inclusion by methylene- and adamantane-bridged macrocycle with biphenyl units  
CrystEngComm, 2021, 23, 5157-5163.
- \*Tominaga, M.; Matsui, K.; Hyodo, T.; \*Yamaguchi, K. (2022) Associated dimeric structures of molecular tweezers bearing naphthalimide and adamantane units in the solid state  
*Journal of Molecular Structure*, 2022, 1252, 132167.
- Tominaga, M.; Katagiri, K.; Yamaguchi, K.; Kikkawa, S.; Hikawa, H.; and \*Azumaya, I. (2020) Synthesis and chiroptical properties of cylindrical macrocycles comprising two calix[3]aramide moieties  
Org. Biomol. Chem., 2020, 18, 230-236
- Tanaka, N.; Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; and \*Setaka, W. (2020) Gear Alignments Due to Hydrogen-Bonded Networks in a Crystal Structure of Resorcyliptycene Hydrate and Its Transformation to a Nongearing Anhydrate Crystal by Heating  
Cryst. Growth Des., 2020, 20, 1097-1102
- \*Danjo, H.; Masuda, Y.; Kidena, Y.; Kawahata, M.; Ohara, K.; and Yamaguchi, K. (2020) Preparation of cage-shaped hexakis(spiroborate)s  
Org. Biomol. Chem., 2020, 00 1-7
- \*Tominaga, M.; Hyodo, T.; Maekawa, Y.; Kawahata, M.; and \*Yamaguchi, K. (2020) One-Step Synthesis of Cyclophanes as Crystalline Sponge and Their [2]<sub>n</sub>Ar Reactions through S<sub>n</sub>Ar Reactions  
Chem. Eur. J., 2020, 26, 5157-5161
- Tominaga, M.; \*Mizuno, K. Yamamoto, H.; Hyodo, T.; and Yamaguchi, K. (2020) Co-Inclusion of cyclic ethers and chloroform by a macrocycle with enzophenone-3,3', 4,4'-tetracarboxylic diimide units  
Cryst. Eng. Comm. 2020, 22, 2964-2969.
- Matsumura, M.; Takahashi, T.; Yamauchi, H.; Sakuma, S.; Hayashi, Y.; Hyodo, T.; Obata, T.; Yamaguchi, K.; \*Fujiwara, Y.; and \*Yasuike, S. (2020) Synthesis and anticancer activity of bis(2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl) selenides and diselenides: the copper-catalyzed tandem C-H selenation of 2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridine with selenium  
Beilstein J. Org. Chem. 2020, 16, 1075-1083.
- Mattsson, J.; Zava, O.; Renfrew, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Dyson, P.; and \*Therrien, B. (2010) Drug delivery of lipophilic pyrenyl derivatives by encapsulation in a water soluble metalla-cage  
Dalton Trans., 2010, 39, 8248-8255.
- \*Ohara, K.; Hayashi, Y.; and \*Yamaguchi, K. (2020) Laser Desorption Ionization-Mass Spectrometry of Linear Diphenylenes Encapsulated in Crystalline Spong  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2020, 93, 963-968.
- Kawahata, M.; Tominaga, M.; Komatsu, A.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K. (2020) Structural elucidation of liquid cyclooctatetraene and cyclooctadienes in inclusion crystals  
*Journal of Molecular Structure*, 2020, 1221, 128775
- Murata, Y.; Kakusawa, N.; Arakawa, Y.; Hayashi, Y.; Morinaga, S.; Ueda, M.; Hyodo, T.; Matsumura, M.; Yamaguchi, K.; Kurita, J.; Yasuike, S. (2020) Pd-catalyzed oxidative Heck-type arylation of vinyl ketones, alkenes, and

**2020**

- Saito, Y.; Satake, M.; Mori, R.; Okayasu, M.; Masu, H.;



- acrylates with *Sb*-aryl tetrahydrodibenz [*c,f*][1,5] azastibocines  
Journal of Organometallic Chemistry, 2020, 928, 121545.
11. \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Komatsu, R.; Hyodo, T.; and \*Yamaguchi, K. (2020) Inclusion crystals of V-shaped host molecules having trialkoxybenzene moieties with a carborane or benzoquinone derivative  
CrystEngComm, 2020, 22, 7648–7653.
  12. Ohara, K.; and \*Yamaguchi, K. (2020) Combined Analysis Based on a Crystalline Sponge Method  
Analytical Sciences, 2021, 37, 167-175
  13. Matsumura, M.; Matsuhashi, Y.; Kawakubo, M.; Hyodo, T.; Murata, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; and Yasuike, S. (2021) Synthesis, Structural Characterization, and Optical Properties of Benzene-Fused Tetracyclic and Pentacyclic Stiboles  
Molecules, 2021, 26, 222.
  14. Giang, P.M.; Tu, L.A.; Trang, V.M.; Binh, N.Q.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K.; Kawakami, S.; and Otsuka, H. (2019) Absolute Configuration of a New henethylecyclohexanetriol and a New Natural Bibenzyl From *Amomum celsum*  
Natural Product Communications, 2019, 1-6.
  15. \*Setaka, W.; Yamaguchi, K.; and Kira, M. (2021) Solid-State 2H NMR Study for Deuterated Phenylene Dynamics in a Crystalline Gyroscope-Like Molecule  
Chemistry, 2021, 3, 39-44.
  16. \*Tominaga, M.; Hyodo, T.; Hikami, Y.; and \*Yamaguchi, K. (2021) Solvent-dependent alignments and alogen-related interactions in inclusion crystals of adamantane-based macrocycle with pyridazine moieties  
CrystEngComm, 2021, 23, 436-442.
- 2019**
1. \*Tominaga, M.; Kunitomi, N.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; Katagiri, K.; and \*Yamaguchi, K. (2019) Hollow and Solid Spheres Assembled from Functionalized Macrocycles Containing Adamantane  
J. Org. Chem., 2019, 84, 5109-5117.
  2. Ishizuka, T.; Kogawa, T.; Makino, M.; Shiota, Y.; Ohara, K.; Kotani, H.; Nozawa, S.; Adachi, S.; Yamaguchi, K.; Yoshizawa, K.; and \*Kojima, T. (2019) Formation of a Ruthenium(V)—Imido Complex and the Reactivity in Substrate Oxidation in Water through the Nitrogen Non-Rebound Mechanism  
Inorg. Chem., 2019, 58, 12815-12824.
  3. \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Fujimaru, K.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K. (2019) Inclusion abilities towards hexyne isomers by co-crystallization with extended V-shaped host molecule  
Tetrahedron, 2019, 75, 130576.
  4. Wang, S.; Otani, Y.; Zhai, L.; Su, A.; Nara, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Sada, A.; Ohki, R.; and \*Ohwada, T. (2019) Overall Shape Constraint of Alternating  $\alpha/\beta$ -Hybrid Peptides Containing Bicyclic  $\beta$ -Proline  
Org. Lett., 2019, 21, 7813-7817.
  5. Matsumura, M.; Kitamura, Y.; Yamauchi, A.; Kanazawa, Y.; Murata, Y.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K.; and \*Yasuike, S. (2019) Synthesis of benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]benzoselenoazoles: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-mediated cyclization of 1-(2-bromoaryl)benzimidazoles with selenium  
Beilstein J. Org. Chem. 2019, 15, 2029–2035.
  6. Matsumura, M.; Kawahata, M.; \*Muranaka, A.; Hiraiwa, M.; Yamaguchi, K.; \*Uchiyama, M.; and \*Yasuike, S. (2019) Efficient Synthesis, Structural Characterization, and Optical Properties of 6*H*-Dibenzo[*b,h*]carbazole and Its Derivatives  
Eur. J. Org. Chem. 2019, 3788-3793.
  7. Kikkawa, S.; Masu, H.; Katagiri, K.; Okayasu, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Tominaga, M.; Sei, Y.; Hikawa, H.; \*Azumaya, I. (2019) Characteristic Hydrogen Bonding Observed in the Crystals of Aromatic Sulfonamides: 1D Chain Assembly of Molecules and Chiral Discrimination on Crystallization  
Cryst. Growth&Des., 2019, 19, 2936-2946.
  8. Hayashi, Y.; \*Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; Yamaguchi, K. (2019). Crystalline sponge-laser desorption ionization (CS-LDI) of unsaturated cyclic organic compounds encapsulated in different electronic environments in pores  
Analytica Chimica Acta, 2019, 1064, 80-86.
  9. Yamada, M.; Matsumura, M.; Sakaki, E.; Yen, S.-Y.; Hyodo, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Murata, Y.; \*Yasuike, S. (2019). Copper-Catalyzed Three-Component Reaction of Ethynylstibanes, Organic Azides, and Selenium: A Simple and Efficient Synthesis of Novel Selenides and Diselenides Having 1,2,3-Triazole Rings  
Tetrahedron, 2019, 75, 1406-1414.
  10. \*Tominaga, M.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*Yamaguchi, K. (2019). Self-Assembly Behavior Shifting to Crystal Formation of Chiral Macrocyclic Tetraamines  
Cryst. Growth Des., 2019, 19, 1118-1124.
  11. Otani, Y.; Liu, X.; Ohno, H.; Wang, S.; Zhai, L.; Su, A.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2019). Amide nitrogen pyramidalization changes lactam amide spinning  
Nat. Commun., 2019, 10, 461.
  12. Hyodo, T.; Kawahata, M.; Hikami, Y.; Komatsu, A.; Tominaga, M.; \*Yamaguchi, K. (2019). Cycloalkanes and

- cycloalkenes in dispersive force oriented inclusion crystals by a functionalized acyclic host molecule  
CrystEngComm, 2019, *in press*
13. Nakagawa, T.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2019). Construction and structural analysis of mono- and heterobimetallic bis(titanate) molecular cages  
Tetrahedron, 2019, 75, 315-323.
  14. \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Kawanishi, Y.; \*Yamaguchi, K. (2019). Co-crystal screening of disubstituted adamantane molecules with *N*-heterocyclic moieties for hydrogen-bonded arrays  
J. Mol. Struct., 2019, 1177, 511-518.
  15. \*Fujishima, T.; Tsutomu, S.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2019). Synthesis and characterization of 20-hydroxyvitamin D3 with the A-ring modification  
J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 2019, 187, 27-33.
- 2018**
1. Kawakami, S.; Nishida, S.; Nobe, A.; Inagaki, M.; Nishimura, M.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Aramoto, M.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K. (2018). Eight *ent*-Kaurane Diterpenoid Glycosides Named Diosmariosides A–H from the Leaves of *Diospyros maritima* and Their Cytotoxic Activity  
Chem. Pharm. Bull., 2018, 66, 1057-1064.
  2. Tsurunaga, M.; Inagaki, Y.; Momma, H.; Kwon, E.; Yamaguchi, K.; Yoza, K.; \*Setaka, W. (2018). Dielectric Relaxation of Powdered Molecular Gyrotops Having a Thiophene Dioxide-diyl as a Dipolar Rotor  
Org. Lett., 2018, 20(21), 6934-6937.
  3. \*Kawahata, M.; Matsui, K.; Hyodo, T.; Tominaga, M.; \*Yamaguchi, K. (2018). Inclusion and selectivity of amides by *p*-terphenyl derivative bearing adamantanecarboxylic acid  
Tetrahedron, 2018, 74, 7089-7094.
  4. \*Tominaga, M.; Iekushi, A.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2018). Crystallization Processes through Self-assembled Materials Dependent on the Substituents of Tetrapodal Adamantanes  
Chem. Lett., 2018, 47, 1279-1281.
  5. \*Kawahata, M.; Hyodo, T.; Tominaga, M.; \*Yamaguchi, K. (2018). Separation of *p*-xylene from aromatic compounds through specific inclusion by acyclic host molecule  
CrystEngComm, 2018, 20, 5667-5671.
  6. \*Tominaga, M.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*Yamaguchi, K. (2018). Spherical Aggregates and Crystal Structure of Naphthalenediimide-Based Macrocyclic and Complexation with Perylene  
Cryst. Growth Des., 2018, 18, 37-41.
  7. \*Wakamatsu, H.; Sasaki, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Yoshimura, Y. (2018). Synthesis of Various Heterocycles Having a Dienamide Moiety by Ring-Closing Metathesis of Ene-ynamides  
Synthesis, 2018, 50, 3467-3486.
  8. Takashima, H.; Inagaki, Y.; Momma, H.; Kwon, E.; Yamaguchi, K.; \*Setaka, W. (2018). Ferrocene-diyl Bridged Macrocages: Steric Effects of the Cage on the Redox Properties of Ferrocene Moiety  
Organometallics, 2018, 37, 1501-1506.
  9. Hayashi, Y.; Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; \*Yamaguchi, K. (2018). Combined analysis of 1,3-benzodioxoles by crystalline sponge X-ray crystallography and laser desorption ionization mass spectrometry.  
Analyst, 2018, 143, 1475-1481.
  10. Yamada, M.; Matsumura, M.; Takino, F.; Murata, Y.; Kurata, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kakusawa, N.; \*Yasuike, S. (2018). Synthesis of Fully Functionalized 5-Selanyl-1,2,3-triazoles: Copper-Catalysed Three-Component Reaction of Ethynylstibanes, Organic Azides, and Diaryl Diselenides.  
Eur. J. Org. Chem., 2018, 2, 170-177.
  11. Hirao, T.; Kim, D-S.; Chi, X.; Lynch, V-M., Ohara, K.; \*Park, J-S.; \*Yamaguchi, K.; \*Sessler, J-L. (2018). Control over multiple molecular states with directional changes driven by molecular recognition. Nat. Commun., 2018, 9, 823.
  12. Ning, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Otani, Y.; \*Ohwada, T. (2018). Synthesis, Structure and N-N Bonding Character of 1,1-Disubstituted Indazolium Hexafluorophosphate.  
Chem. Commun., 2018, 54, 1881-1884.
  13. \*Tominaga, M.; Ando, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2018). Crystal Formation of a Coordination Cage through Spherical Particles Derived from a Tripodal Ligand Containing Adamantane Moiety and Silver(I) Salt.  
Chem. Lett., 2018, 47, 315-317.
- 2017**
1. Suzuki, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Suzuki, T.; Tomono, K.; Fukami, T. (2017). Comparison of the relative stability of pharmaceutical cocrystals consisting of paracetamol and dicarboxylic acids.  
Drug Dev. Ind. Pharm., 2017, 44, 582-589.
  2. \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Maekawa, Y.; \*Yamaguchi, K. (2017). Preparation and crystal structures of charge-transfer complexes of acyclic host molecules bearing pyrogallol derivatives with paraquat.  
CrystEngComm, 2017, 19, 7229-7235.
  3. \*Katagiri, K.; Matsuo, N.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K. (2017). Aqua coordination to attenuate the luminescence





properties of europium(III)-phosphine oxide porous coordination polymers.

New J. Chem., 2017, 41, 8305-8311.

4. \*Danjo, H.; Hamaguchi, M.; Asai, K.; Nakatani, M.; Kawanishi, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2017). Proton-Induced Assembly-Disassembly Modulation of Spiroborate Twin-Bowl Polymers Bearing Pyridyl Groups. *Macromolecules*, 2017, 50, 8028-8032.
5. Terazawa, S.; Uemura, Y.; Koyama, Y.; Kawakami, S.; Sugimoto, S.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Shinzato, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2017). Microtropins Q-W, *ent*-Labdane Glucosides: Microtropiosides G-I, Ursane-Type Triterpene Diglucoside and Flavonol Glycoside from the Leaves of *Microtropis japonica*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2017, 65, 930-939.
6. \*Tominaga, M.; Takahashi, E.; Ukai, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2017). Solvent-Dependent Self-Assembly and Crystal Structures of a Salen-Based Macrocyclic. *Org. Lett.*, 2017, 19(7), 1508-1511.
7. Ning, Y.; Fukuda, T.; Ikeda, H.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Ohwada, T. (2017). Revisiting secondary interactions in neighboring group participation, exemplified by reactivity changes of iminylium intermediates. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 1381-1392.

#### 口頭発表・学会発表 (2021年4月~2022年3月)

##### 【招待講演・依頼講演】

1. 山口健太郎 (2021) 共結晶化を活用する分子構造解析, 第23回JAIANミーティング, 5月26日, オンライン
2. 山口健太郎 (2021) 共結晶化有機分子の構造分離分析, 日本分析学会第70年会, 9月22日, オンライン

##### 【一般講演】

1. 王 樺泓、尾谷 優子、兵頭 直、山口 健太郎、大和田 智彦、二環性β-アミノ酸の水素結合性側鎖によるアミドのシフトランス異性化制御 (2021) 第65回日本薬学会関東支部大会 9月11日 オンライン
2. 近藤沙菜、富永昌英、兵頭直、川幡正俊、山口健太郎、ジイミド骨格を有する環状化合物によるハロアルカンの包接結晶の作製と構造解析 (2022) 日本薬学会 第142年会, 2022年3月25~28日, 愛知 (オンライン)
3. 新川翔陽、富永昌英、兵頭直、山口健太郎、環状化合物の結晶化スクリーニングによる多孔質結晶の探索 (2022) 日本薬学会 第142年会, 2022年3月25~28日, 愛知 (オンライン)
4. 兵頭直、富永昌英、山口健太郎、環状化合物の多孔質結晶によるアミノ基を有する医薬品の吸着と包接挙動解析 (2022) 日本薬学会 第142年会, 2022年3月25~28日, 愛知 (オンライン)

#### 特許

特許 (日本)

回折データ解析方法, コンピュータプログラムおよび憶媒体

発明者 藤田 誠, 猪熊泰英, 山口健太郎

公開第 2016-538444 号 (日本)

PCT/JP2015/071682

US15/500629 (米国)

EP15826644.5 (欧州)

特許 (日本)

光応答性を有する遷移金属錯体

発明者 山口健太郎 小林 稔

特許権者 独立行政法人科学技術振興機構

特許第 4878170 号 (2011年12月9日)

特許出願 (日本)

π電子系が結晶中で一軸回転する分子コマによる有機結晶材料及複屈折の制御方法

発明者 瀬高 渉, 山口健太郎

特許権者 独立行政法人科学技術振興機構

特開 2010-95354 (2010年4月16日)

特許出願 (日本)

結晶中でπ電子系が回転する分子コマおよびその製造方法

発明者 瀬高 渉, 山口健太郎

特許権者 独立行政法人科学技術振興機構

特開 2010-58374 (2010年3月15日)

特許出願 (日本)

皮膚感作性検定方法

発明者 岡本昌彦, 山口健太郎, 清 悦久

特許権者 住友化学 (株)

特開 2009-186253 (2009年)

特許出願 (日本)

質量分析用多価プローブ

発明者 山口健太郎 檀上博史 伊藤文博

出願人 山口健太郎 檀上博史 伊藤文博

特許願 出願 2008-335877 (2008年12月2日)

特許出願 (日本)

イオン脱着を利用した光応答分子システム

発明者 山口健太郎 小林稔

特許権者 科学技術振興機構

特許願 出願 2006-41931 (2006年2月20日)

特許出願 (日本)

ジホスフィン化合物の製造方法, この製造方法により製造されるジホスフィン化合物及び中間生成物

発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹 今

本恒雄

出願人 独立行政法人科学技術振興機構

特許願 出願 2006-30519 (2006年2月18日)

特許出願 (日本)

ビス（ホスフィン）ボロニウム塩，ビス（ホスフィン）ボロニウム塩の製造方法，この製造方法により製造されるビス（ホスフィン）ボロニウム塩

発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹  
今本恒雄

出願人 独立行政法人科学技術振興機構

特許願 出願 2006-30520（2006年2月18日）

特許

コールドスプレー質量分析装置

発明者 山口健太郎，小林達次

特許権者 科学技術振興事業団 日本電子株式会社

特許第 3786417 号（2006年3月31日）

U.S. Pat. 6,977,369

（同上）Yamaguchi, K., Kobayashi, T.

JST, JEOL（Dec 20, 2005）

特許（日本）

質量分析用試料スプレー装置

発明者 山口健太郎 三木伸一 佐保良二

特許権者 ブルカー・ダルトニクス株式会社  
日本サーマルエンジニアリング

特許第 311642 号（2005年10月26日）

特許（日本）

分析用超伝導マグネット用液体ヘリウム再

凝縮装置および液体ヘリウム再凝縮方法

発明者 山口健太郎 佐保良二 森山正人

特許権者 山口健太郎 池田宣征

特許第 238892 号（2005年8月19日）

特許（日本、中国、台湾、EU、オーストラリア他）

コールドスプレー質量分析装置

発明者 山口健太郎 小林達次

特許権者 科学技術振興機構 日本電子株式会社

特許第 3616780 号（2004年11月）

特許

三次元分子構造解析法

発明者 山口健太郎、首藤紘一

特許権者 山口健太郎、首藤紘一

特許第 3335680 号（2002年8月2日）

特許

包摂超分子錯体のホスト化合物および包摂超分子錯体

発明者 西郷和彦、相田卓三、金原数、尊健愚、田代  
健太郎、坂本茂、山口健太郎

特許権者 東京大学長

特許第 3256743 号（2001年12月7日）

特許

エレクトロスプレー質量分析手法及びその装置

発明者 山口健太郎

特許権者 科学技術振興事業団

特許第 3137953 号（2000年12月8日）

U.S.Pat. 6,642,515 (May 27, 2004)

特許

質量分析用標準物質および質量分析用標準物質キット

発明者 山口健太郎

特許権者 山口健太郎 日本電子株式会社

公開第 2000-310617 号（2000年11月7日）



## 生薬・天然物化学講座

### Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

#### 教員

**教授 代田 修** 着任年月日：2004年4月1日  
 現職着任年月日：2013年4月1日  
 最終学歴：1994年3月東京薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻博士後期課程修了。博士（薬学） 薬剤師  
 前職：国立医薬品食品衛生研究所生薬部主任研究官

**助教 岡田 岳人** 着任年月日：2021年4月1日  
 最終学歴：千葉大学大学院 医学薬学府  
 博士前期・後期三年博士課程 修了  
 博士（薬学） 薬剤師

#### 教育の概要

##### 担当科目：薬用資源学（代田）

- 【1】創薬と薬用資源の歴史的役割
- 【2】薬用資源の有用成分、有毒成分
- 【3-4】植物の形態
- 【5】植物に由来する薬用資源；光合成
- 【6-7】植物の分類と科の特徴
- 【8】薬用植物の分布、保存、栽培と育種
- 【9-10】植物バイオテクノロジー
- 【11】植物の遺伝子鑑別
- 【12】動物・鉱物に由来する薬用資源
- 【13】微生物に由来する薬用資源
- 【14】海洋生物に由来する薬用資源
- 【15】農薬、化粧品、食品添加物、サプリメント

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

天然資源から医薬品を開発する時、また、天然資源そのものを医薬品として用いる時に不可欠なことは、資源となる素材の本質を正しく把握することである。本講義では植物の形態を基礎知識として分類体系を学び、「種」の認識を明確にする。また、これらの資源の保存・保護の意味を学び、薬用資源の問題点と将来性を考える。本講義は、生薬学、天然物化学の基礎となる。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。しかし、まだまだ改善の余地があり、特に内容が古いままの部分は早急に改善が必要と考えている。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

製本した講義資料を作成し、使用している。講義の終わりには、その時間に講義した内容について、意見、感想、思ったことなどを書かせることで出欠を取っている。講義内容が10年ほど変わっておらず、最新の内容に移行すべきであるが、人手不足などによる他の業務に翻弄されて、その余裕が全く無い。

##### 4) 教えるために使った時間

週1コマ。半期15コマ（1.0単位）。準備に1コマ当たり約0.2日程度掛けた。

##### 5) その他

製本した講義資料を作成し、教科書代わりに使用している。講義終了時の出欠取りで、その日の講義内容についての振り返りや感想、確認事項を記載してもらった。本講義では、高校において生物を履修してこなかった学生を含め、薬学を学ぶ上で必要な初期の知識を持たせることも兼ねている。

##### 担当科目：生薬学（代田）

- 【1】総論Ⅰ：生薬の歴史；生薬の形態と使用部位
- 【2】総論Ⅱ：生薬の成分；生薬の特徴
- 【3】藻類、菌類、裸子植物を基原とする生薬
- 【4-8】離弁花植物を基原とする生薬
- 【9-11】合弁花植物を基原とする生薬
- 【12】単子葉植物を基原とする生薬
- 【13】動物・鉱物を由来とする生薬
- 【14】生産と流通、品質評価
- 【15】漢方薬の処方構成する生薬、その他の利用

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

古くから我々人類は、植物、動物、鉱物等の天然資源から病気に対する「薬」を見つけ、その知識は現代まで伝承されてきた。本講義では、日本薬局方収載生薬及びその他の医療の現場で用いられている生薬の基原、含有成分、薬効及びそれらを基にした品質評価法を解説し、薬剤師、研究者として必要な基礎知識の習得を目指す。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。しかし、まだ改善の余地があると思われる。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

CBTでは写真が掲示され生薬名を答える形式の出題があることから、パワーポイントによる写真表示を活用している。また、学生が低学年からCBTや国家試験を念頭に置けるよう、CBT形式の演習問題や国家試験の過去問の解説も取り入れて

いる。

4) 教えるために使った時間

週 1 コマ。半期 15 コマ (1.5 単位)。準備に 1 コマ当たり約 0.2 日程度掛けた。

5) その他

製本した講義補助資料を作成し、使用している。講義の初めに前回の確認問題を答えさせることで出欠を取っている。研究室の人手不足などによる他の業務に翻弄され、講義のバージョンアップや準備に十分な時間を取ることが出来なかった。

**担当科目：天然物化学（代田）**

【1】天然物と医薬品開発

【2】天然物研究法

【3】天然物と二次代謝産物

【4】糖質

【5-6】脂肪酸とポリケチド

【7-8】芳香族化合物

【9-11】テルペノイドとステロイド

【12-14】アルカロイドおよびその他の含窒素化合物

【15】その他の特異な天然有機化合物

1) 教育達成目標とその妥当性

生薬成分のように、植物や動物、微生物などが生産して、天然に存在する有機化合物のことを天然有機化合物(略して、天然物)といい、天然有機化合物について研究する学問を天然物化学という。天然物化学は薬用資源学、生薬学を始めとして、有機化学、機器分析学、衛生化学、生化学、薬理学など幅広い学問分野に密接に関連している。本講義では、医薬品のリード化合物などとして有用な天然有機化合物を中心に、その構造、起源、生合成、利用などについて講じている。

2) 目的達成状況

概ね達成できたと思われる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

講義においてはパワーポイントを使用している。また、演習問題を与え、理解しておかなければならない重要な点を確認させるように工夫している。

4) 教えるために使った時間

週 1 コマ。半期 15 コマ (1.5 単位)。準備に 1 コマ当たり約 0.2 日程度掛けた。

5) その他

製本した講義補助資料を作成し、使用している。出席の確認には、演習問題を解かせて提出させることにより行っている。また、8 回目の講義以降に中間試験を実践している。

**担当科目：東洋医学概論（代田）**

【1】東洋医学

【2】中国医学

【3】漢方医学

【4】漢方の治療体系、「証」について

【5】病態と治療 (1)「気・血・水」について

【6】病態と治療 (2)「陰陽、虚实」について

【7】病態と治療 (3)「寒熱、表裏」について

【8】漢方の診察法、薬物学

【9-11】疾患別漢方処方

【12-13】漢方処方の成り立ちと配合生薬の特性

【14】漢方薬の副作用、使用上の注意

【15】漢方・生薬製剤の製造管理及び品質管理規則

1) 教育達成目標とその妥当性

東洋医学、特に現代の医療の現場で広く用いられている漢方医学・漢方処方について基礎的理解を得るために、歴史、診断・治療、方剤学、疾患と漢方処方、薬効評価、使用上の注意等を解説している。漢方方剤の適用に関しては「証」を正しく認識することが必須とされており、本講義では薬剤師として必要な漢方医学知識を修得することを目標としている。

2) 目的達成状況

一通りこなすことができたと考えているが、まだ改善の余地があると思われる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

講義内容の改修・改善が必要であり、時間が許す限り取り組んでいくつもりであるが、人員不足のため他業務に時間を取られて思うように取り組めない。

4) 教えるために使った時間

週 1 コマ。半期 15 コマ (1.5 単位)。準備に 1 コマ当たり 0.5 日程度掛かった。

5) その他

製本した講義補助資料を作成し、使用している。講義の初めに前回の確認問題を答えさせることで出欠を取っている。一昨年度より教科書を変更したが、まだ講義内容に若干のズレが生じている。

**担当科目：生薬学実習（代田）**

【1】器具配付点検、直前講義、注意

【2-4】生薬の外部形態、内部形態

【5-6】代表的な薬用植物の観察

【7-9】繁用漢方薬の体験

【10-15】生薬の確認試験

【16-20】生薬から指標成分の分離精製

【21-23】生薬の純度試験

【24-26】生薬の成分定量

【27-29】定量解析、精油定量

【30】器具点検回収

1) 教育達成目標とその妥当性



漢方薬（漢方処方）を構成する生薬の外部形態、内部形態、並びに薬用植物の形態を観察することで生薬・薬用植物鑑定の基礎を養う。また、実際の漢方処方湯剤・軟膏剤の調製を体験する。そして、日本薬局方収載生薬の確認試験、純度試験、定量試験について実際に行って知識を習得する。さらに、生薬からの成分の分離・精製を通じてクロマトグラフ法の原理・手法を学ぶ。まとめとして、漢方方剤未知検体についてその構成生薬の鑑別を行う。

## 2) 目的達成状況

目標は達成できた。SBOに掲載されている内容および本実習の特徴となっている内容をこなすため、必要コマ数よりも時間をかなり掛けて行っている。

## 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

自作の実習書に実習項目、生薬の詳細な資料を組み込み、局方における生薬の確認試験等の理解を促し、同時に生薬学の復習を行った。動画カメラを用いて操作方法を示すなど丁寧な指導を心掛けた。項目毎のレポートの提出に対しては評価基準を明示し、丁寧な指導を行った。また、最後に筆記試験を課して記憶の定着を図った。

## 4) 教えるために使った時間

4週間、週3日、1日3コマ。半期30コマ（1単位）。準備に1日当たり3,4時間程掛かった。

## 5) その他

昨年度より担当教員が一人（代田）のみになった為、準備、指導や安全面に不都合が生じている。始めて学生に顕微鏡を壊されてしまった。

### 担当科目：薬学概論（代田、分担担当1コマ）

#### 【1】薬学と医薬品：天然物医薬品

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

薬学に入ったばかりの1年生前期に開講されている科目であり、薬学とはどのような分野であるかを学ぶ。担当している1コマでは、天然資源由来の医薬品に関連した内容を講義しており、今後の薬用資源学、生薬学、生薬学実習、天然物化学、東洋医学概論、そして東洋医療アドバンストコースに向けて、どの様な内容を学んでいくのかを認識してもらうこと目的としている。

##### 2) 目的達成状況

目標は達成できたと考えている。内容が幅広く且つ多いので、逆に1年生には良い刺激となっていると思っている。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

入学してきたばかりの1年生には、それまでの習熟度の違いもあり、話の内容を十分に理解できない学生もいる様なので、もう少し内容を精査し、簡素化していくことを考えたい。

##### 4) 教えるために使った時間

半期1コマ。準備に1日間程度掛けた。

##### 5) その他

担当を初めて数年経つが、人手不足などによる他の業務に翻弄され、講義のバージョンアップや準備が思うように出来ていない。

### 担当科目：基礎薬学演習1（代田、分担担当3コマ）

#### 【1】薬用資源学1

#### 【2】薬用資源学2

#### 【3】薬用資源学3

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

1年生後期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、担当しているのは薬用資源学についてである。講義の内容が理解できているかを演習形式で行っている。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。演習は単純5択で50問を答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならないことを自覚して貰えれば良いと考えている。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

昨年度に用いた演習問題を再利用したところ、一部の学生が先輩より譲り受けた問題を持っていて、成績は本来のものとは違った。バージョンアップを検討したい。

##### 4) 教えるために使った時間

半期3コマ。準備に1コマ当たり約0.5日間程度掛けた。

### 担当科目：基礎薬学演習2（代田、分担担当2コマ）

#### 【1】生薬学1

#### 【2】生薬学2

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

2年生前期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、担当しているのは生薬学についてである。講義の内容が理解できているかを演習形式で行っている。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。演習は単純5択で50問を答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならないことを自覚して貰えれば良いと考えている。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

今後、演習問題のバージョンアップを検討したい。

##### 4) 教えるために使った時間

半期2コマ。準備に1コマ当たり約0.5日間程度掛けた。

**担当科目：基礎薬学演習 3（代田、分担担当 2 コマ）**

**【1】（天然物化学中間試験）**

**【2】天然物化学 1**

1) 教育達成目標とその妥当性

2 年生後期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、担当しているのは天然物化学についてである。講義の内容が理解できているかを演習形式で行っている。

2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。演習は単純 5 択で 50 問を答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならないことを自覚して貰えれば良いと考えている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

中間試験の時間に 1 コマを充てた為、演習は 1 回のみとなった。今後、演習問題のバージョンアップを検討したい。

4) 教えるために使った時間

半期 2 コマ。準備に 1 コマ当たり約 0.5 日程度掛けた。

**担当科目：基礎薬学演習 4（代田、分担担当 1 コマ）**

**【1】東洋医学概論 1**

1) 教育達成目標とその妥当性

3 年生前期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、担当しているのは東洋医学概論についてである。講義の内容が理解できているかを演習形式で行っている。

2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。新カリキュラムにおいて新たに開講された基礎薬学演習科目の一つであり、基礎薬学演習 4 は今回が初めてとなった。演習は単純 5 択で 50 問を答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならないことを自覚して貰えれば良いと考えている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

今年度が初めてであったが、今後、演習問題のバージョンアップを検討したい。

4) 教えるために使った時間

半期 1 コマ。準備に 1 コマ当たり約 0.5 日程度掛けた。

**担当科目：有機化学演習（代田、分担担当 3 コマ）**

**【1】生薬学**

**【2】天然物化学**

**【3】東洋医学概論**

1) 教育達成目標とその妥当性

3 年生前期に開講されている薬学専門科目の演習科目であ

り、1 年生から 3 年生において開講している生薬学、天然物化学、東洋医学概論について担当した。講義の内容が理解できているかを演習形式で行っている。

2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。新カリキュラムにおいて新たに開講された薬学演習科目の一つであり、有機化学演習は今回が初めてとなった。演習は単純 5 択で 50 問を答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならないことを自覚して貰えれば良いと考えている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

今後、演習問題のバージョンアップを検討したい。

4) 教えるために使った時間

半期 3 コマ。準備に 1 コマ当たり約 0.5 日程度掛けた。

**担当科目：応用薬学演習（代田：主担当）**

**【1-63】PC 演習**

1) 教育達成目標とその妥当性

4 年生後期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、実質的には CBT 対策となっており、1 年～4 年前期までの教科について理解できているかを演習形式で行っている。

2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。演習は PC にて単純 5 択で答えさせている。この演習を通して、学生が勉強をしなければならないことを自覚して貰えれば良いと考えている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

今後、演習問題のバージョンアップを検討したい。

4) 教えるために使った時間

半期 63 コマ。準備に 1 コマ当たり約 0.1 日程度掛けた。

5) その他

主担当を初めて数年経つが、人手不足などによる他の業務に翻弄され、準備が思うように出来ていない。今年度は 11 月初旬に PC ルームの問題データベースサーバーが故障して使用できなくなった為、CBT までの約 1 ヶ月は学生に Web 問題集のサイトへアクセスさせて演習を行った。

**担当科目：特別実習 6（代田）**

**【1-120】配属講座における卒論研究の前段階としての実習**

1) 教育達成目標とその妥当性

4 年生後期に開講される選択科目である。卒論テーマの割り振りりと、その最初となる実験操作を行った。研究室における実験器具・装置の使い方や、実験ノートのつけ方などを修得させた。

2) 目的達成状況



ほぼ達成できたと思われる。研究室の教員不足により手や目が届かない面があったが、研究室の先輩学生に補助してもらい、一通り自分で実験操作ができるようになってきた。

### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

研究室の研究室の教員が補充されていればもっとしっかりとした研究指導が行えたと思われる。

### 4) 教えるために使った時間

30日間、朝9時から夕方17時頃まで。

## 担当科目：卒業実習1（代田）

【1-320】配属講座における卒業研究

### 1) 教育達成目標とその妥当性

5年生前期から開講される必須科目である。卒業論文のテーマとなる実験操作を行い、データをまとめ、卒業論文をまとめ、研究発表を行う。

### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。研究室の教員不足により手や目が届かない面があったが、何とか卒論をまとめ上げさせた。

### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

研究室の研究室の教員が補充されていればもっとしっかりとした研究指導が行えたと思われる。

### 4) 教えるために使った時間

160日間、朝9時から夕方17時頃まで。

## 担当科目：東洋医療薬学アドバンスト実務実習（代田、外部

講師：眞鍋励次郎先生）

【1-4】病態と治療

【5-16】漢方薬局実習（1）

【17-28】漢方薬局実習（2）

【29-30】まとめ

### 1) 教育達成目標とその妥当性

漢方医学・漢方処方についての実践的な理解を得るために、「証」の認識手法、処方箋に基づく医療用漢方製剤の調剤、一般漢方製剤の服薬指導、薬局製剤について学習する。薬局における漢方調剤を通じて医師の処方する漢方方剤及び様々な剤型に触れ、漢方薬の服薬指導を修得する。一般漢方処方について患者さんがどのような病態にどのような処方を選択しているかを調査し、専門知識に基づいた確かなアドバイスが可能になること、また、「証」の診断法を体得することを目指した。

### 2) 目的達成状況

今年度もコロナ禍の影響で実際の漢方薬局実習は行えなかった。代わりに漢方薬局の眞鍋先生に one line での講義を3回して頂いた。

### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

今年度も実際の実習が行えなかった。One line での講義も実際の漢方薬局での業務内容に関係する内容に変更したい。

### 4) 教えるために使った時間

半期20コマ（1.0単位）。

### 5) その他

本実習は実際の漢方薬局にて漢方調剤体験を含めた内容が特徴となっているが、コロナ禍の影響により学生各自での取り組みとなり、レポートによりその成果を判定した。

## 担当科目：基礎有機化学2（1年後期 1.5単位）（岡田）

薬学領域において必要な有機化学の基礎知識を習得する。主に、二重・三重結合をもつ化合物に特徴的な化学反応と、不斉炭素をもつ化合物の立体化学について学習する。

### 管理・運営に係ること

代田：CBT委員会委員長

薬用植物園管理運営委員会委員長

教務委員会委員

入試委員会委員

予算委員会委員

OSCE委員会アドバイザー

安全保障輸出管理委員会委員

岡田：OSCE委員会委員

CBT委員会委員

生涯学習委員会委員

### 社会貢献

代田 修

1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 日本薬局方原案審議委員会 医薬品名称調査会 委員

2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 専門委員

3) 公益財団法人 薬剤師研修センター 漢方薬・生薬研修会 薬用植物園実習 講師

4) 一般社団法人 日本生薬学会 代議員

5) 一般社団法人 日本生薬学会 関西支部 委員

6) 一般社団法人 薬学教育協議会 生薬学・天然物化学教科担当教員会議 委員

7) 大学薬用植物園園長・担当者会議 委員

### 研究の概要

「*Ephedra* 属植物の成分解析」（代田）

麻黄は漢方処方において重要な生薬の一つであるが、その

供給は100%輸入に依存している。現在、主たる輸入先である中国からの輸出が規制され、麻黄の確保は大変重要な課題である。一方、世界の他地方を見てみると、ペルーを産地とする *Ephedra americana* は現地で民間薬として用いられているが、漢方生薬麻黄の主薬効成分であるエフェドリンは含まれていないとされ、またその成分研究もあまり行われていない。そこで本研究では *E. americana* の成分について検討を進めている。現在までに新規化合物を含む複数のプロアントシアニン類を単離し、その構造を明らかにした。

#### 「有用食品からの生理活性成分の探索」(代田)

ミルクフルーツ (*Chrysophyllum cainito*) はアカテツ科の常緑樹である。果実を横に輪切りにすると星形の模様が浮き出ることから、英名ではスターアップルと呼ばれている。また、果実はゼリー状で白色の乳液を含んでいることから、東南アジア諸国ではミルクフルーツと呼ばれている。植物種子は、抗酸化作用や抗腫瘍作用の報告がされていることから、ミルクフルーツ種子および葉の生理活性成分について検討を開始し、新規化合物を含む複数の化合物を単離し、その構造を明らかにした。

#### 「未利用天然資源の活用を目指した含有成分の網羅的探索」

(代田)

普段食品などとして用いている植物は、葉や実などの部位を利用している。それ以外の部位は破棄されるが、この未利用天然資源の活用を目指して、含有成分の網羅的探索を行っている。アボカド (*Persea americana*) の果実には不飽和脂肪酸や各種ミネラルに富み、食用だけでなく化粧品等の原材料としても用いられている。アボカドの破棄される果皮の含有成分の探索を行い、新規化合物を含む複数の脂肪酸アルコールを単離し、その構造を明らかにした。

#### 「ズイナのポリフェノール成分の探索」(代田)

ズイナ (髄菜、瑞菜: *Itea japonica* Oliver) は、ズイナ科 (Iteaceae; 旧分類 ユキノシタ科 Saxifragaceae) ズイナ属の落葉低木であり、本州近畿南部以西、四国、九州の山地や沢沿いに自生する。ズイナは希少糖である D-プシコース (D-Psicose) を含有する唯一の植物であることで知られ、その高い機能性から栄養補助食品となる可能性が高く、近年注目されている。本研究では、ズイナの D-プシコース以外の成分について、特にそのポリフェノール成分を明らかにすることを目的として成分探索を行い、抗酸化成分として知られているピテキシン (Vitexin) やオリエンチン (Orientin) など含む多数のポリフェノールを単離し、その構造を明らかにした。

#### 「漢方処方システムに関する研究」(岡田)

漢方薬に関する化学的・生物学的実験から得られた結果、および漢方治療エビデンスの双方を基にデータベースを構築し、情報・計算科学の手法を駆使した漢方処方システム基礎理論の解析を行っている。

---

外部誌上発表 (2017年4月~2022年3月)

---

#### [原著論文]

##### 2022

1. Nugroho, A. E., Nakajima, S., Wong, C. P., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., Tougan, T., Horii, T., Hadi, A. H. A. and Morita, H. (2022) Walsogynes H-O from *Walsura chrysogyne*. *J. Nat. Med.*, 76(1), 94-101.
2. Okada T., Namiki T, Tohge T, Kanaya S (2022) Cheminformatics modeling of the correlation between Bupleurum Root-formula medicines and Excess and Deficiency pattern in the diagnostic criteria of *Sho* in Kampo (traditional Japanese medicine) by non-targeted direct infusion mass spectrometry with machine learning. *J Nat Med*, 76(1), 306-313.

##### 2021

1. Warashina, T., and Shirota, O. (2021). Tetracyclic Triterpenoids, Steroids and Lignanes from the Aerial Parts of *Oxypetalum caeruleum*. *Chem. Pharm. Bull.* 69, 226-231.
2. Sivanandhan, S., Pathalam, G., Michael Gabriel, P., Balakrishna, K., Boovaragamurthy, A., Ignacimuthu, S., Antony, S., Shirota, O., Alwahibi Mona, S., El-Shikh Mohamed, S., et al. (2021). Effect of monoterpene ester from *Blumea axillaris* (Lam.) DC and its acetyl derivative against plant pathogenic fungi and their in silico molecular docking. *Nat. Prod. Res.*, 35(24), 5744-5751.
3. Nugroho Alfarius, E., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Morita, H., Shirota, O., Matsuno, M., and Mizukami, H. (2021). Triterpenoids from *Walsura trichostemon*. *J. Nat. Med.*, 75(2), 415-422.
4. Mori-Yasumoto, K.; Hashimoto, Y.; Agatsuma, Y.; Fuchino, H.; Yasumoto, K.; Shirota, O.; Satake, M.; Sekita, S. (2021). Leishmanicidal phenolic compounds derived from *Dalbergia cultrata*. *Nat. Prod. Res.*, 35(23), 4907-4915.

##### 2020

1. Rádís-Baptista, G.; Dodou, H. V.; Prieto-da-Silva, Á. R. B.; Zaharenko, A. J.; Kazuma, K.; Nihei, K.; Inagaki, H.; Mori-Yasumoto, K.; Konno, K. (2020). Comprehensive analysis of peptides and low molecular weight components of the giant ant *Dinoponera quadriceps* venom. *Biological Chemistry*, 401(8), 945-954.

##### 2019

1. Esakkimuthu, S.; Nagulkumar, S.; Darvin, S. S.; Buvaneshvaragurunathan, K.; Sathya, T. N.; Navaneethakrishnan, K. R.; Kumaravel, T. S.; Murugan, S. S.; Shirota, O.; Balakrishna, K.; Pandikumar, P.; Ignacimuthu, S. (2019). Antihyperlipidemic effect of iridoid glycoside deacetylasperulosidic acid isolated from the seeds of *Spermacoce hispida* L. - A traditional antiobesity herb. *Journal of Ethnopharmacology* 245, 112170.

##### 2018

1. Nugroho, A. E., Inoue, D., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Kaneda,





T., Shirota, O., A. Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2018). ,Reinereins A and B, new onocerane triterpenoids from *Reinwardtioidendron cinereum*. *Journal of Natural Medicines* 72(4), 588-592.

2. Yasumoto, K., Sakata, T., Yasumoto, J., Yasumoto-Hirose, M., Sato, S., Mori-Yasumoto, K., Jimbo, M., Kusumi, T., Watabe, S. (2018). Atmospheric CO<sub>2</sub> captured by biogenic polyamines is transferred as a possible substrate to Rubisco for the carboxylation reaction. *Scientific Reports*, 8:17724, 1-10.

## 2017

1. Tokumura, T., Yoshida, N., Mori-Yasumoto, K., Shirota, O., Kurita, T. (2017). Degradation rates and products of fluticasone propionate in alkaline solutions. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 7(5), 297-302.
2. Kazuma, K., Ando, K., Nihei, K., Wang, X., Rangel, M., Franzolin, M. R., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., Kadowaki, M., Satake, M., Konno, K. (2017). Peptidomic analysis of the venom of the solitary bee *Xylocopa appendiculata circumvolans*, *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 23:40.
3. Paudel, M.K., Shirota, O., Sakamoto, S., Morimoto, S., and Tanaka, H. (2017). An immunochromatographic assay for rapid detection of salvinorin A. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* 38, 438-448.
4. Nugroho, A.E., Okuda, M., Yamamoto, Y., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2017). Apowalsogynes A and B, Two Highly Oxidized 3,4-Seco-Apotirucallane Triterpenoids from *Walsura chrysogyne*. *Natural Product Communications* 12, 1189-1192.

## [著書・訳書]

1. 岡田 岳人, 野路 征昭 (2021) 薬用植物・生薬のメタボローム解析 —マオウ代謝物の包括的質量分析とデータの多変量解析を例として—.(第3編, 第1章) 薬用植物・生薬

の最前線 ～国内栽培技術から品質評価, 製品開発まで～ (普及版). 監修: 川原 信夫. シーエムシー出版 (東京). pp 122—131 (初版, 2014年)

---

## 口頭発表・学会発表 (2021年4月～2022年3月)

---

1. 岡田 岳人, 並木 隆雄, 峠 隆之, 金谷 重彦. MS 分析と教師あり学習による柴胡剤の化学フィンガープリントと「証」の相関解析. 日本生薬学会 第 67 回年会. (東京, オンライン) 2021年9月19, 20日

---

## 教科書

---

1. 代田 修 (2022) 分担執筆「パートナー生薬学 改訂第4版」(編集 木内文之, 小松かつ子, 三巻祥浩) 南江堂.
2. 代田 修 (2021) 分担執筆「パートナー天然物化学 改訂第4版」(編集 森田博史, 阿部郁朗) 南江堂.
3. 代田 修 (2013) 分担執筆「最新天然物化学改訂第2版」(編集 奥田拓男) 廣川書店.

---

## 特許

---

1. 武藤 徳男, 黒柳 正典, 代田 修 (2014). 「抗アレルギー性物質」 特許開 第 2014-009184
2. 野地裕美, 田元浩一, 代田 修, 関田節子, 齋 政彦, 伊藤建比古 (2011). 「ローヤルゼリー抽出物及びヒト骨芽細胞増殖抑制剤」 特許開 第 2011-032
3. 斉藤 和季, 岡田 岳人, 平井 優美. 特許第 4254949 号「アルカロイドアシル転移酵素をコードする遺伝子」 (国研) 科学技術振興機構, (大) 千葉大学. 2009年





## 薬化学講座

### Laboratory of Medicinal Chemistry

#### 教員

教授 藤島 利江 着任年月日：2004年4月1日  
博士（薬学）

助教 森川 雅行 着任年月日：2016年4月1日  
博士（薬学）

#### 教育の概要

##### 担当科目：医薬化学（藤島）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の開発過程および医薬品(作用薬)の作用機序の概略を有機化学的視点から概説し、生体と医薬品との相互作用の基本的知識を修得する。さらに、国家試験に必要と考えられる基本骨格の名称と代表的な薬理作用を論述する。
- 2) 目的達成状況：試験結果から判断したい。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：板書に努めた。さらに、重要点を繰り返すように努める。
- 4) 教えるために使った時間：1講義約10時間（プリント、web test 作成時間も含む）
- 5) その他：次年度に控えたCBTに備え、形式に慣れてもらうため、web test を毎回 upload して自由に学習できるようにした。アクセスは1回のweb test あたり10名ほどであった。問題・解説も印刷して配布した。当初の意図に反し、web test よりも配付プリントで取り組む学生が圧倒的に多かった。

##### 担当科目：基礎有機化学1（藤島）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：生体分子の機能と医薬品の作用を化学構造と関連づけて理解するため、生体成分の基本構造とその化学的性質に関する基本的知識を修得する。また、医薬品の作用を化学構造と関連づけて理解するため、医薬品に含まれる代表的な化学構造単位とその性質に関する基本的知識を修得する。
- 2) 目的達成状況：講義・web test 成績から判断すると学生は非常に刺激を受けており、科目としての目標は達成したと考えられる。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：板書に努め、重要点を繰り返し、繰り返し説明する。
- 4) 教えるために使った時間：約10時間（プリント作成時間も含む）
- 5) その他：教科書の内容では、理解が困難と考えられるところがあるので、プリントを用意し、学生の理解を助ける。

##### 担当科目：有機化学3（藤島）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：生体を構成する分子、生理活性を持つ分子など、生体関連物質としての有機化合物のはたらきを、立体構造、及び官能基の特性から理解する。有機化学1～2で学んだ事項の復習、及びCBTや薬剤師国家試験に向けた演習。
- 2) 目的達成状況：試験結果、小テストやアンケートより判定すると、概ね達成したと考えられる。有機化学に関して、学生の学力や取り組み姿勢にばらつきがあるため、講義内容を最適なレベルに設定することは難しいと感じている。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年次使用のブラウン基本有機化学を使用し、CBTや薬剤師国家試験を用いた実践的形式に加え、有機化学反応における電子対の動きを矢印で示すことができるかどうか試験する小テストを適宜行った。昨年度に初めて取り入れた中間試験は、学生の習熟度と負担を考慮し、今年度は行わなかった。一方、CBT形式の小テストを増やし、基礎の確認ができるようにした。
- 4) 教えるために使った時間：1講義約5時間（プリント作成時間も含む）

##### 担当科目：有機化学演習（藤島）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：有機化学1～3、反応有機化学で学んだ有機化学の知識を基盤とし、基本的な分子設計から実際の有機合成手法までを学ぶ。有機合成を考える際に有効な「逆合成」という考え方を引き続いて学び、目的化合物の合成に応用できる能力を身につける。
- 2) 目的達成状況：講義の取り組みやレポートより判定すると、概ね達成したと考えられる。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：ブラウン基本有機化学を用いた有機化学の復習からはじめ、現在の研究テーマへの応用を概説した。
- 4) 教えるために使った時間：1講義約8時間（プリント作成時間も含む）

##### 担当科目：創薬化学（藤島）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：有機化学・医薬化学の総復習として、薬をうみだすための知識を総合的に学ぶ。
- 2) 目的達成状況：講義・ミニテスト成績から判断すると学生は非常に刺激を受けており、科目としての目標は達成したと考えられる。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：板書に努め、重要点を繰り返し、繰り返し説明する。また、学生からのフィードバックを毎時間受けて質問に答えた。
- 4) 教えるために使った時間：約10時間（プリント作成時間も含む）
- 5) その他：教科書の内容では、理解が困難と考えられると

ころがあるので、プリントを用意し、学生の理解を助ける。

#### 担当科目：基礎薬学演習1および演習2（藤島）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：有機化学を中心として基礎的薬学能力を身につける。
- 2) 目的達成状況：講義の取り組みやレポートより判定すると、概ね達成したと考えられる。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：担当部分ではブラウン基本有機化学を用いた有機化学の復習からはじめた。
- 4) 教えるために使った時間：1講義約8時間（プリント作成時間も含む）

#### 担当科目：物理・化学実習（藤島，森川）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬学において基盤となる「化学」について、実験を通じて学ぶ。有機化学実験の基本となる操作法を身につけた後、医薬品を化学構造から理解するために、官能基の検出法、化学合成法について実習を行う。
- 2) 目的達成状況：実験レポート作成状況、及び実習試験結果より判定すると、2年次の初回実習としての目的は、概ね達成したと考えられる。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：モデルコアカリキュラムを基盤として、これまでの授業で得た有機化学の知識を生かし、まずは、実験の基本操作、実験ノート・レポートの書き方を学んでもらう。その上で、基礎的な有機反応を用いて、目的物の合成、単離精製までの技能を発展させる、幅の広い実験実習である。また、有機化学の基礎でもあり、薬剤師国家試験にても頻出の官能基検出法を実習する。
- 4) 教えるために使った時間：1実習約10時間（プリント作成時間も含む）

#### 担当科目：特別実習，卒業実習，総合薬学実習（藤島，森川）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：講座配属し、講義や薬学実習で修得した知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用できるようにする。有機化学・医薬品化学を各自の研究テーマの中で実体験すると共に、薬剤師として必要とされる知識や技能を、調査研究の過程で修得する。卒業試験、薬剤師国家試験を突破できる学力を身につける。
- 2) 目的達成状況：基礎的な有機化学実験を通じて、有機化合物の合成法・精製法を身につけた。薬剤師国家試験対策では、演習試験や卒業試験の結果をみると、当初の目標は概ね達成されたと考えている。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：夏休み、冬休み、春休み、講義や実習のない期間を重点的に活用して、指導を行った。各自の興味にしががったテーマを選び、個人またはグループで有機化学実験を行った。また、卒業試験、薬剤師国家試験に向けた有機化学の勉強会を開催し、個別指導を行った。今後も、学生の学力レベルや特性に合わせた指導を行うとともに、学生自ら調べた結果を発表し議論する「スモー

ルグループディスカッション」を積極的に取り入れたいと考えている。

- 4) 教えるために使った時間：1実習1日あたり8-10時間

#### 研究の概要

##### 1. 有機化学を基盤とした生体分子へのアプローチ：新規核内受容体リガンドの創製（藤島，森川）

核内受容体を介する生理作用を、低分子リガンドと受容体タンパク高分子の反応という観点から捉えるとき、反応の interface を提供するのは核内受容体である。これまでのリガンドデザインは、受容体親和性上昇を目指したアプローチが大半であった。しかしながら、標的遺伝子上流に存在する DNA 結合領域にも配列に多様性があり、DNA 結合領域と転写開始点までの塩基数も標的遺伝子ごとに異なることが明らかとなってきている。特定の標的 DNA 配列に結合能力の高い受容体配座を生み出すリガンドは、その下流にある標的遺伝子の転写活性化を特異的に促進すると考えられる。そこで、内在性リガンドと異なる構造修飾・官能基導入を基盤に、受容体の安定構造に変化をもたらす低分子リガンドの創製、及び DNA 配列特異的な活性化能を有するリガンドの評価手法確立を目指し、研究を進めている。

#### 外部誌上発表（2017年4月~2022年3月）

##### [原著論文]

##### 2019

1. Fujishima, T.; Komatsu, T.; Takao, Y.; Yonamine, W.; Suenaga, T.; Isono, H.; Morikawa, M.; Takaguchi, K. Design and concise synthesis of novel vitamin D analogues bearing a functionalized aromatic ring on the side chain, *Tetrahedron*, **2019**, 75, 1098-1106.
2. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. Synthesis and characterization of 20-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> with the A-ring modification, *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2019**, 27, 27-33

##### 2018

3. Suenaga, T.; Fujishima, T. The C4-functionalized 9,10-secosteroid-5,7,10(19)-cholestatriene derivatives: Concise synthesis and characterization of novel vitamin D analogues with a four-membered heterocyclic ether, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 1461-1467

##### [邦文総説・解説等]

4. Katsuhito Kino, Taishu Kawada, Masayo Hirao-Suzuki, Masayuki Morikawa, Hiroshi Miyazawa. Products of Oxidative Guanine Damage Form Base Pairs with Guanine, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21, 7645.
5. 藤島利江「新しい生物学的等価体としてのオキシタン」*化学と生物*, **2018**, 56, 589-590.
6. Kino K., Hirao-Suzuki M., Morikawa M., Sakaga A., Miyazawa H. Generation, repair and replication of guanine oxidation products, *Genes Environ.*, **2017**, 39, 21-27.




---

**口頭発表・学会発表 (2021年4月~2022年3月)**


---

1. 藤島 利江、佐竹 寿弥、末長 努、森川 雅行、六車 佳菜子  
「側鎖に特徴的な22位エキソメチレンを有するビタミンD誘導体の合成研究」, 日本薬学会第142年会, 名古屋 (2022年3月)
2. 藤島 利江「ビタミンD誘導体の合成研究: 極性官能基, および共役トリエン構造へのアプローチ」, 日本ビタミン学会第73回大会 シンポジウム《ビタミンを中心としたケミカルバイオロジー研究》, 東京 (2021年11月)

---

**特許**


---

1. 藤島利江, 原山尚「2 $\alpha$ 位に置換基を有するビタミンD誘導体」, 特願 2009-178092.
2. Yamana K., Harada Y., Azuma Y., Saito H., Takenouchi K., Takayama, H., Kittaka, A., Saito N., Fujishima, T. (2006) Vitamin D<sub>3</sub> lactone derivatives for treatment of osteoporosis. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2006045109.
3. Takenouchi K., Anzai M., Saito, Okada K., Ishizuka S., Miura D., Takayama, H., Kittaka, A., Saito, H. N., Fujishima, T. (2004) Preparation of vitamin D<sub>3</sub> lactone derivatives for the treatment of Paget's bone diseases and hypercalcemia PCT Int. Appl. WO 2004067525.
4. Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., Saito, N. (2004) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl. WO 2004067504.
5. Takayama, H., Fujishima, T., Kittaka, A. (2003) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl. WO 2003055854.
6. Takayama, H.; Kittaka, A., Suhara, Y., Fujishima, T. Preparation of vitamin D derivatives having substituent in 2-position. (2002) PCT Int. Appl. WO 2002066424.
7. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 1-methyl-20-epivitamin D derivative. PCT Int. Appl., WO 2002014268.
8. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 3-methyl-20-epi-vitamin D derivatives and their vitamin D receptor binding effects. PCT Int. Appl., WO 2002012182.
9. Takayama, H., Fujishima, T. (2001) Preparation of 5,6-trans-2-alkylvitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2001090061.
10. Takayama, H., Kittaka, A., Suhara, Y., Fujishima, T. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 $\alpha$ -position. PCT Int. Appl., WO 2001062723.
11. Takayama, H., Fujishima, T., Suhara, Y., Nihei K., Konno K. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 $\alpha$ -position. PCT Int. Appl., WO 2001016099.
12. Takayama, H., Fujishima, T., Liu Z., Konno K. (2000) Preparation of 2-alkylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000066548.
13. Takayama, H., Fujishima, T. (2000) Preparation of 3-methylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000064870.
14. Takayama, H., Konno K., Fujishima, T. (1998) Preparation of vitamin D<sub>3</sub> derivatives and their pharmaceutical uses. PCT Int. Appl., WO 9850353.

---

**管理・運営に係ること**


---

藤島 :

国試対策委員会, 教務委員会, 評価・FD委員会

森川 :

薬友会担当委員, 早期体験学習委員, 初年次教育委員会 (化学担当), CBT委員, 国試対策委員

---

**社会貢献**


---

藤島 :

日本薬学会 代議員, 日本薬学会中国四国支部委員, 有機化学系教科検討委員会委員, 国家試験問題検討委員会 (物理・化学・生物) 委員, 薬学共用試験センター派遣 OSCE モニター員. ひらめきときめきサイエンス運営. 主要学会誌でのレビュー.





## 分子生物学講座

### Laboratory of Molecular Biology

#### 教員

**准教授 喜納 克仁** 着任年月日：2004年4月1日

2012年に講師から准教授に昇格。

最終学歴：2002年3月東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学）

1998年3月京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻修了。修士（工学）

前職：理化学研究所基礎科学特別研究員（花岡細胞生理学研究室）

元職：日本学術振興会特別研究員（DC1）

**講師 小林 隆信** 着任年月日：2005年4月1日

最終学歴：2015年3月東京理科大学にて論文により学位取得。博士（薬学）

前職：東京理科大学大学院薬学研究科博士後期課程（中退）

#### 教育の概要

##### 担当科目：生化学2（喜納）

生化学2では、生化学の中のエネルギーの基礎、エネルギーの獲得、代謝について理解させる。将来的に医薬品の効果・副作用の発生機構の理解および創薬に向けた医薬品設計のための基礎知識として身につけるとともに、科学的に思考する力を養うことを目的とする。実際の講義では、有機化学の反応機構を復習・習熟させるため、共通する反応については極力矢印つきで反応を解説している点を強調した。その際、指導教員の専門分野の話もおもひまぜた。

この科目については、範囲が膨大であるので、今マスターすべきこと（基本的に論述式）をピックアップしたプリントを配付し、そこから試験範囲とした。また物理系が弱い学生が多いので、酵素反応速度論については、実際の実験での手法も含め、時間をかけて丁寧に行った。

##### 担当科目：分子生物学（小林）

分子生物学では、生命の設計図である遺伝子を理解するために、核酸の構造、機能および代謝に関する基本的知識を修得し、染色体の構造や遺伝子の複製と維持される仕組みや、設計図を基に生合成されるタンパク質の構造と働きに関する知識を身につけることを目的に。宮澤が授業した。さらに、薬学領域で応用されているバイオテクノロジーを理解するために、遺伝子操作に関する基本的知識の部分を小林が授業した。

学生の日頃の学習時間を確保させる目的で、講義終了時にその日学んだ内容を整理するのに役立つ課題を出し、レポー

ト提出、あるいは、次の講義時間の開始時にミニテストを実施した。また、採点後のミニテスト返却により、学生に自分のできなかったところを確認させた。

##### 担当科目：感染症治療学（小林）

感染症治療学では、病原微生物による感染症の病態や予防法を学習し、感染症の治療に用いられる薬物（抗菌薬、抗真菌薬、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬など）の作用機序・副作用・薬剤耐性機構を学習する。感染症は人類にとって悩まされてきている疾患であり、著効を示す治療薬によって、劇的な効果を発揮する一方で、病原微生物側でもそれに対抗して耐性菌が出現している。感染症治療薬を使用するにあたり、病原体の同定から適正な薬物を使用することが肝要であり、また、感染症の予防も重要である。平成29年度からこれまでの「化学療法学」の範囲で悪性腫瘍に対する治療薬の部分を除き、各感染症の病態と薬物治療の部分を含む講義とした。

薬物の作用機序を通して、ヒトと微生物との代謝経路の相違および薬物開発戦略についても言及した。代表的な薬物の構造を理解させる目的で構造を識別する問題を含んだ小テストを例年行ってきたが、新型コロナウイルス禍のため、宿題として課した。また、作用機序による分類と適用による分類の2通りから薬物を紹介することで、理解を深めた。試験は、薬物名を正確に覚えさせること、理解度を正確に判定することのため、選択式ではなく記述式を多く取り入れ、採点は部分点を考慮した。今年度は、1回目から9回目までの講義wo WEBで行った。

##### 担当科目：放射線科学（喜納）

放射線に関する全般について講義した。また、担当者の専門分野の話も行った。講義では特に、薬剤師国家試験で出題された項目や模擬試験で枝問として出題された項目について、教科書にマークさせ、何回も読み上げるなど工夫した。通常の講義では扱わないであろう、福島原発事故に関連した内容についても講義時間を割いた。

##### 担当科目：放射線衛生学（喜納）

診療放射線学科の科目である。放射線生物学を踏まえ、一般人に対するプロの心構えについて、放射線とのつきあいをどう伝えるのかについて、講義した。原子力発電のこれまでと今後についても、解説した。

##### 担当科目：文理学（喜納担当分2コマ）

文理学15コマのうち、1コマを使って、図書館の使い方を実践形式で説明した。開催時期も通常設定の時間とは別に設定し、4月のなるべく早い時期に開催するようにした。なるべく入学したての時期に行うことで、図書館をスムーズに抵

抗なく使って頂くこと、高校とは違うこれぞ大学の図書館と  
 いうのを知ってもらうことを狙いとしている。さらに、1コ  
 マを使って、国家試験合格につながる学び方について教授し、  
 卒業研究を通じて考える力、論理的思考力を養うことを伝え  
 た。

**担当科目：生化学・微生物学実習（喜納・小林）**

生物科学は生命現象を分子の挙動として理解しようとする  
 学問であり、近年めざましく発展し、老化や疾病を含めたあ  
 らゆる生命現象を理解する上で基礎となる重要不可欠な学問  
 となっている。この実習では、生命の設計図である遺伝子が  
 複製増幅されるしくみとプラスミド作成のしくみを実験し  
 てもらふ。題材として、アルコール分解酵素の遺伝子を髪の毛  
 から抽出・増幅させ、アルコールの耐性と関連させる。

- ・通常の講義と違いを出すため、極力情報を与えないように  
 し、自ら情報を集めて、考察させることに重点を置いた。学  
 生からの質問の内容が、よく考察できていない・情報を収集  
 していないことにもとづくものとわかった場合には、こちら  
 から逆に関連する質問を返して考察させるよう努めた。

- ・レポートは2回提出とし、計画立てて行わせることをねら  
 いた。

- ・レポートの採点は考察のみを重視し、答えが正しくはなく  
 ても論理的に書いており人と異なったことを記述していれば  
 ボーナス点を加点した。

**担当科目：特別実習・卒業実習（喜納・小林）**

各人必ず異なる研究テーマを与え、普段の授業や国家試験  
 対策では培えない思考力・応用力および協調性を身につける  
 ことを目的としている。これは単なる薬剤師ではなく“使える  
 薬剤師”をめざしている。また、教科書だけではなかなか身につ  
 けることができなかつた知識を実際に体験させることにより、  
 知識を吸収しやすいよう配慮した。夏休み、冬休み、春  
 休みの期間を重点的に活用して、指導を行った。5年次生は  
 病院実習、薬局実習の合間に指導した。

**担当科目：機能形態学（小林）**

応用生物学 A では、人体の三次元的構造と、組織や器官の  
 基本的な機能について学ぶ。具体的には、神経系、骨格系・  
 筋系、循環器系、血液・造血器系、呼吸器系、消化器系、泌  
 尿器系、内分泌系、感覚器系について、基本的な構造の名称  
 を挙げることができ、機能を構造と関連づけて説明できるこ  
 とを目標とする。2年次から始まる治療薬学の導入となる科  
 目でもあり、臓器と病気との関りについてもできるだけ触れ  
 ながら講義を行った。本講義は薬学治療学講座の松尾先生と  
 本講座の小林が分担しており、小林は呼吸器系、消化器系、  
 泌尿器系、内分泌系、感覚器系を担当した。

喜納：  
 図書委員長、非密封R I 管理委員会委員長、入試副委員長、  
 大学院委員、教務委員、共通テスト委員  
 放射線取扱主任者、環境計量士、公害防止管理者、危険物取  
 扱者の国家試験に対する学生からの問い合わせへの対応  
 合同教授会への参加  
 図書委員長として、各出版社新刊の選定と購入申請、学生に  
 にとって有益な図書の発掘  
 入試副委員長と共通テスト委員として、入試全般に関するマ  
 ネージメント、口頭試問の作成、判定案の提示、面接日の設  
 定、面接者、監督者、オープンキャンパス等での入試相談  
 入試問題作成

小林：  
 広報委員  
 ホームページの更新、SNS (Facebook、twitter) の更新、大学  
 案内の作成、オープンキャンパスの実施、配布資料の作成、  
 薬学部進学セミナーでの学部紹介、いつでもオープンキャン  
 パス対応、  
 OSCE 委員会 ステーション1 責任者  
 入試問題作題

**その他、新聞報道等**

喜納・小林：  
 生化学実習に伴う、生化学実習書を作成、印刷

**研究の概要**

**1. 神経細胞への分化誘導機構の解明（小林）**

マウス胚性腫瘍細胞 P19 は、異なる条件での培養により異  
 なる組織特異的細胞への分化が誘導されるという多分化能を  
 もった細胞株である。分化の条件として、凝集状態での培  
 養と一定濃度のレチノイン酸添加によって、神経細胞集団が  
 生じることが知られる。

我々はこの系を用いて、未分化細胞から組織特異的細胞へ  
 の分化にかかわる分子機構を明らかにしようとしている。近  
 年の研究により、分化には増殖因子や分化誘導因子による刺  
 激、3 次元的な細胞間相互作用などが特に重要な役割を果  
 していることが明らかになってきている。しかし、分化は様々  
 な要因が総合的にかかわり合っている複雑な過程であるため、  
 どんなシグナル分子がいつどのように関与して細胞分化が誘  
 導されるかを全体的に捉えることはできていない。未分化細  
 胞が組織特異的細胞へと分化する機構を明らかにすることは、  
 基礎研究として興味深いばかりではなく、最近の医療現場で  
 注目されている再生医療技術をより進歩させるためにも重要  
 である。

我々はまず、レチノイン酸添加によって P19 細胞が神経細  
 胞へと分化する条件について検討した。レチノイン酸処理時

**管理・運営に係ること**





間と分化誘導率を調べ、最も効率よく神経細胞へと分化させる条件を確立した。次に、DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、レチノイン酸添加によって転写量変動する遺伝子群を明らかにした。これらの遺伝子のうち、神経分化との関連やレチノイン酸による発現変動機構が明らかにされていない遺伝子に注目し、詳しい解析を行っている。例えば、特徴的なドメインをもつタンパク質をコードする遺伝子の一つが、上記条件を満たすことが明らかになった。このタンパク質と同ファミリーに属するタンパク質のいくつかについては、細胞周期や DNA 修復等を始めとする様々な生物現象に関与していることが既に報告されている。しかし、我々が注目したタンパク質については、まだそのような報告がなされていない。そのため、①レチノイン酸添加と発現量変動の関連性、②他因子との相互作用、③該当遺伝子の発現変動が P19 細胞の神経分化誘導に果たす役割等について、現在解析を進めている。また、解析ターゲットとして選別した他の複数の遺伝子についても同時に解析を行っており、これらの結果を統合することによって、未分化細胞からの神経分化誘導にかかわる分子機構の詳細な解明に結び付けたいと考えている。

該当遺伝子の一つとして、カゼイン  $\kappa$  (Csn3) 遺伝子に注目した。P19 細胞にレチノイン酸を投与し神経細胞分化誘導をさせた時、分化の初期段階でカゼイン  $\kappa$  (Csn3) 遺伝子の発現が上昇することを見いだした。レチノイン酸受容体である RAR $\alpha$  が Csn3 遺伝子上流の RARE に結合することで発現上昇することを明らかにした。カゼイン  $\kappa$  は、乳中に存在するタンパク質であるが、タンパク質の凝集を防ぐ機能もあり、神経分化へ運命が決定される時にこの機能の関与が示唆される。もう一つ、P19 細胞の神経分化誘導過程で一過的に上昇する転写因子 Tal2 に注目して研究を進めている。

#### 【外部研究資金】

・平成29年度 特色ある教育・研究 共同研究事業 (小林)

## 2. DNA 損傷の発生・生体内への影響、修復機構の解明 (喜納)

DNA は生命現象を営むための遺伝情報を蓄えており、自身の情報を複製によって子孫に残すことができる。この情報に誤りが生じる (突然変異) と、老化、ガン化、様々な遺伝病の引き金になる。DNA の情報の変化のひとつとして、DNA の酸化損傷による変異があげられる。ガンマ線による被爆、太陽光による光励起された皮膚内色素、さらには体内の代謝過程で生成する活性酸素種など様々な要因で DNA は酸化される。

### a) グアニン酸化損傷

これまで、DNA を酸化する多くの系で、グアニンからチミンやシトシンへの突然変異が観察されてきた。このうち、グアニンの酸化生成物である 8-オキソグアニン(8-oxoG)の場合、DNA 複製においてアデニンを取り込み、塩基対を形成するこ

とが判明している。この性質がグアニンからチミンへの突然変異をひき起こすと提唱されている。しかしこれまでのところ、グアニンからシトシンへの突然変異をひき起こす酸化生成物は知られていなかった。

我々は、紫外線により励起させたりボフラビンを用いて、DNA 中において 8-oxoG とともにイミダゾロン(Iz)が生成することを明らかにした。また、DNA 複製において Iz の分解生成物であるオキサゾロン(Oz)の相手にグアニンが取り込まれることを示した。よって、Oz は 8-oxoG とともに生体内で生成し、グアニンからシトシンへの突然変異をひき起こしている可能性を初めて提唱できた。現在は、グアニジノヒダントイン(Gh)やスピノヒダントイン(Sp)もグアニンからシトシンへの突然変異を引き起こすことが報告されており、これらがグアニンと塩基対形成の可能性があることを *ab initio* 計算で示した。

また、8-oxoG の酸化剤として新たにヨウ素を見出し、各種酸化損傷の調整に役立つことを見出した。また、この研究過程で、Gh や酸化型 Gh(Ghox)、オキサリックアシッド(Oxa) は酸性条件で生成することを確認し、Gh は系中でさらに Ghox に酸化されていること、Ghox は熱分解により Oxa に誘導されていることを確認した。一方、Sp や Iz は塩基性条件で生成することを確認した。また、これまで存在が予測されていた中間体ジイミン(Dim)を世界で初めて検出・同定した。

上記の研究とは別に、ヒト NEIL1 および NTH1 は Oz に対し、修復活性を持つことを明らかにした。

最近では、4本鎖 DNA 中における1電子酸化反応を解析し、3'側に特異的に酸化がおきることを明らかにし、HOMO に起因することを発見した。また、生成物は1本鎖とは異なること、1本鎖と2本鎖での反応解析との比較から1位の脱プロトンのしやすさで生成物が正誤されていることを明らかにした。

加えて2020年には、グアニン酸化損傷の研究が新型コロナに対する治療薬開発につながるのではないかと提案もしている。

### b) フラビン誘導体の化学

ビタミン B<sub>2</sub> はフラビン骨格を持っており、酸化還元酵素の中心的役割をになっている。我々はカチオンラジカル発生剤として、フラビン誘導体の簡便な合成法を開発し、それを DNA 末端に共有結合で固定した。末端にフラビンを固定した2本鎖 DNA に光を照射した時、8-oxoG から Iz が生成することを明らかにした。以前のキノンの実験とあわせると、8-oxoG→Iz という反応が DNA 内ホール移動で起こりうることを間違いないものとした。

さらに、この研究で作成したいいくつかのフラビン誘導体を用いて、それ自身の光分解性を解析し、ルミクロムに分解することを再確認した。

あわせて、カルボキシメチルフラビン、ルミフラビン、ルミクロムの経済的で簡便な合成方法を確立した。

## c) 放射線ホルミシスの理論構築

低線量の放射線被ばくレベルによるがんの発生確率が線量に比例するかどうかはまだ決定されていないのが現状である。そこで、低線量で発生する放射線ホルミシスについて、2つの変曲点を持つ山のような形状をとる関数を使用した数学モデルを検討した結果、以下の見解が得られた：(i) 癌を発症する確率が自然のバックグラウンド線量を超える放射線レベルで減少する場合、放射線ホルミシス効果は最大 12.4mSv までに発生する。(ii) 750 mSv 以上で比例関係がある場合、放射線ホルミシス効果は最大 225mSv までに発生する。したがって、16.8 または 307 mSv 以下の放射線量について分子レベルおよび細胞レベルで研究を行うことにより、低放射線量に起因する発がんを調査することができる展望を提案した。

## 【外部研究資金】

- ・平成29～令和3年度：科研費基盤C（喜納）
- ・第33回バネス研究費 L-RAD 賞（喜納）
- ・平成23～26年度：科研費基盤C（喜納）
- ・平成23年度～24年度；百十四銀行学術文化振興財団 産業・学術部門助成金（喜納）
- ・平成23年度；放射線影響協会 研究奨励助成金（喜納）
- ・平成23年度～24年度；中富健康科学振興財団 研究助成金（喜納）
- ・平成23年度；北野生涯教育振興会 生涯教育研究助成金（喜納）
- ・平成23年度：特色ある教育・研究助成金（教育）（喜納）
- ・平成22年度：特色ある教育・研究助成金（教育）（喜納）
- ・平成20～22年度：私立大学戦略的研究拠点形成支援事業助成金（分担者）
- ・平成20～21年度：通産省地域イノベーション創出研究開発事業助成金獲得（分担者）
- ・平成20年度：国際科学技術財団 研究助成金（喜納）
- ・平成21年度：科研費若手B繰越申請（喜納）
- ・平成19～20年度：科研費若手B（喜納）
- ・平成17～18年度：科研費若手B（喜納）
- ・平成17年度：特色ある教育・研究助成金（共同研究）（喜納）
- ・平成16年度：特色ある教育・研究助成金（共同研究）（喜納）

## 3. DNA との結合を標的とした新規 NF-κB 低分子阻害剤の同定（小林・喜納）

NF-κB は、様々なシグナル応答の調節に中心的な役割を果たす転写因子の一つである。NF-κB による転写調節のみだれは、様々な病気と関わりがあると考えられており、NF-κB の特異的阻害剤は、シグナルの収束段階を制御できることから、それらの病気の有望な治療薬となることが期待される。これまで、我々は DNA と NF-κB の結合を阻害する低分子化合物の同定を目的として、*in silico* での docking study により低分子化

合物候補を選定し、それらの化合物による DNA と NF-κB との結合阻害能の解析をおこなってきた。コンピュータを用いた structure-based virtual screening (SBVS)法を利用して、我々が所有する virtual chemical library から、DNA と NF-κB との結合を阻害する低分子化合物候補を選定した。次に、選んだ化合物の阻害能を、MF20 molecular interaction analytical system (Olympus)による Fluorescence Correlation Spectroscopy (FCS)を用いて評価した。さらに、類似化合物と比較検討したところ、有意な差が認められた。このうち効果が認められたものに関して、Electrophoresis Mobility Shift Assay (EMSA)法により、阻害能の検討を行った。現在、これらの化合物に関して、細胞における阻害能等の検討を重ねている。今後は、これらの低分子化合物のメカニズム解析、最適化合物への分子設計を行うことにより、創薬リード化合物となる新規 NF-κB 阻害剤の開発を進める予定である。

最近では、2—b とも関連するが、新たな阻害剤の探索を行っているところである。

## 【外部研究資金】

- ・平成22年度：東京生化学研究会 研究奨励金（小林）
- 【共同研究先】東京理科大学

## 外部誌上発表 (2017年4月～2022年3月)

## 2022

1. Kawada T, Kino K\*, Tokorodani K, Anabuki R, Morikawa M, Kobayashi T, Ohara K, Ohshima T, Miyazawa H., "Analysis of nucleotide insertion opposite urea and translesion synthesis across urea by DNA polymerases" *Genes Environment* 2022, 44, 7

## 2021

1. Kino K\*, Ohshima T, Takeuchi H, Kobayashi T, Kawada T, Morikawa M, Miyazawa H., "Considering Existing Factors That May Cause Radiation Hormesis at <100 mSv and Obey the Linear No-Threshold Theory at ≥100 mSv." *Challenges*, 2021, 12, 33
2. Morikawa M., Kino K\*, Kawada T., Miyazawa H. "Localizations of the highest occupied molecular orbital and guanine oxidation by UV-light and other oxidizers." *Photomed. Photobiol.* 2021, 42, 1-6.

## 2020

1. Hirao-Suzuki M, Koga T, Sakai G, Kobayashi T, Ishii Y, Miyazawa H, Takiguchi, M, Sugihara N, Toda A, Ohara M, Takeda S., "Cadmium down-regulates apolipoprotein E (ApoE) expression during malignant transformation of rat liver cells: direct evidence for DNA hypermethylation in the promoter region of ApoE." *Biochem Biophys Res Commun.*, 2020, 531(2), 215-222
2. Kino K. "The prospective mathematical idea satisfying both radiation hormesis under low radiation doses and linear non-threshold theory under high radiation doses" *Genes Environment* 2020, 42, 4
3. Kino K\*, Kawada T, Hirao-Suzuki M, Morikawa M, Miyazawa H. "Products of oxidative guanine damage form base pairs with guanine." *Int J Mol Sci.* 2020, 21(20), 7645.
4. Kino K\*, Ohshima T, Kawada T, Kobayashi T, Miyazawa H "A strategy for finding new medicines against the novel



coronavirus disease (COVID-19) derived from base pairing with DNA damages." *Glob J Infect Dis Clin Res* 2020, 6(1), 060-061.

2020年度 日本薬学会中国四国支部 学生発表奨励賞 (森, 西山: 学部生)

### 2018

1. Hirao-Suzuki, M., Takeda, S., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, H., Waalkes, MP., Takiguchi, M., "Cadmium down-regulates apolipoprotein E (ApoE) expression during malignant transformation of rat liver cells: direct evidence for DNA hypermethylation in the promoter region of ApoE." *J. Toxicol. Sci.*, 2018, 43(9), 537-543

### 2018

2017年度 日本薬学会中国四国支部 学生発表奨励賞 (坂賀: 学部生)

### 2017

1. Suzuki, M., Takeda, S., Teraoka-Nishitani, N., Yamagata, A., Tanaka, T., Sasaki, M., Yasuda, N., Oda, M., Okano, T., Yamahira, K., Nakamura, Y., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, H., Waalkes, MP., Takiguchi, M., "Cadmium-induced malignant transformation of rat liver cells: Potential key role and regulatory mechanism of altered apolipoprotein E expression in enhanced invasiveness." *Toxicology*, 2017, 382, 16-23
2. Kobayashi, T., "Expression and Regulation of *Tal2* during Neuronal Differentiation in P19 Cells" *Yakugaku Zasshi*, 2017, 137(1), 61-71
3. Kino, K.\*, Hirao-Suzuki M., Morikawa M., Sakaga A., Miyazawa H. "Generation, repair and replication of guanine oxidation products." *Genes Environ.*, 2017, 39, 21

### [著書・訳書]

### [邦文総説・解説等]

1. 大吉崇文、喜納克仁「DNA 損傷修復タンパク質 TLS/FUS によるエピジェネティクス制御」放射線生物研究, 2017, 52(3), 227-238

---

### 口頭発表・学会発表 (2021年4月~2022年3月)

---

1. 磯崎伊織, 小林隆信, 大島隆幸, 平岡理那, 喜納克仁, 宮澤宏「転写因子 TAL2 と相互作用する宿主因子の網羅的探索」第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, WEB 開催 (松山), 2021年10月
2. 川田大周, 所谷匡祐, 穴吹隆人, 小林隆信, 宮澤宏, 喜納克仁「DNA 損傷 Urea に対する損傷乗り越え DNA ポリメラーゼを用いた塩基取り込み及び損傷乗り越え反応解析」日本環境変異原ゲノム学会第50回記念大会, WEB 開催 (横須賀), 2021年11月
3. 平岡理那, 小林隆信, 大島隆幸, 磯崎伊織, 喜納克仁, 宮澤宏「転写因子 TAL2 と TCF12 の相互作用」日本薬学会第142年会 WEB 開催 (名古屋), 2022年3月

---

### 特許

---

該当事項なし

### その他、新聞報道等 (2017年4月~2022年3月)

### 2022

2021年度 日本薬学会中国四国支部 学生発表奨励賞 (磯崎: 学部生)

### 2021





## 生体防御学講座

### Laboratory of Immunology

#### 教員

**教授 大岡 嘉治** 着任年月日：2005年9月1日  
 最終学歴：1993年3月東京工業大学大学院博士課程修了。  
 理学博士  
 前職：大阪大学医学部助手

**助教 中妻(横田) 彩** 着任年月日：2006年8月1日  
 最終学歴：2004年3月北里大学大学院博士課程修了。博士(医学)  
 前職：独立行政法人産業技術総合研究所・年齢軸生命工学研究センター 第1号契約職員

#### 教育の概要

##### 担当科目：衛生薬学3(大岡 嘉治)

衛生薬学分野の中から、特に環境衛生学について重点的に講義を行った。近年、地球の温暖化、環境ホルモン、土壌・水質・大気汚染等の地球環境問題が社会的関心を集めている。これらの地球環境問題を理解する上で必要なヒトの生活活動と地球生態系の関わりを解説するとともに、ヒトの生活活動の維持が環境に及ぼす影響とそれを正しく評価する方法について習得することを目的として講義を行った。

##### 担当科目：治療薬学4/治療薬学演習1,2(大岡 嘉治)

3年生前期の必修教科である免疫学の基礎に立脚して、薬学科3年生に、その発展としての現代免疫学について解説するとともに、環境要因や内的要因によって免疫系が攪乱された時に生じるアレルギー、自己免疫、AIDSなどの免疫関連疾患およびその治療法と治療薬について解説した。さらに、免疫反応の臨床応用に関する実際と将来への展望について概説した。治療薬学演習1では、治療薬学4(アレルギー・自己免疫疾患)に関する演習を実施し、知識の理解を深めた。治療薬学演習2では、免疫チェックポイント医薬品について講義と症例研究発表を実施し、知識の理解を深めた。

##### 担当科目：薬理遺伝学(大岡 嘉治)

本講義では、古典的なメンデル遺伝学から最新の分子生物学を基本に、薬に対する反応性に関わる遺伝的因子の重要性を解説し、遺伝的要因が薬の効果や副作用の予知にどのように利用されているか理解するよう努めた。

##### 担当科目：健康科学/総合薬学演習(大岡 嘉治)

これまでに学習した衛生薬学3に関する多くの演習問題に取り組んだ。演習問題の解説に時間をかけて行い、知識の理

解に努めた。

##### 担当科目：免疫学/基礎薬学演習4/生体機能演習(中妻 彩)

免疫系は、外部から侵入してきた細菌やウイルスからの攻撃や、異常を生じた自己細胞による組織破壊から体を守る仕組みである。この仕組みが、どのような構成要員によって、どのような役割が担われ、どのように目的を達成しているのか、基本的事項について解説した。その上で、この仕組みが破綻した時に生じるアレルギー、自己免疫疾患および免疫不全症候群や、免疫監視システムを巧妙に回避することによって発症する感染症やがんなどの疾患について概説した。さらに、ワクチンや抗体医薬などの生物学的製剤、がん免疫療法および移植医療など、免疫反応を応用した最先端の医薬品や治療技術について概説した。免疫学では、教科書の内容に加え、最新の知見を説明する図や表をまとめた資料を作製して配付し、理解の向上を図った。毎回の講義の後に、その講義の要点を問う復習課題と次回講義の予習課題を課し、学生の時間外学習の習慣付けと知識の定着を促した。基礎薬学演習4および生体機能演習では、免疫学に関する演習を実施し、知識の理解を深めた。

##### 担当科目：臨床免疫学(保健福祉学部臨床工学科3年)(中妻 彩)

免疫系は、外部から侵入してきた微生物、ウイルス、毒素などからの攻撃や、異常を生じた自己細胞による組織破壊から体を守る仕組みである。この仕組みが、どのような構成要員によって、どのような役割が担われ、どのように目的を達成しているのか、基本的事項について解説した。その上で、この仕組みが破綻した時に生じるアレルギー、自己免疫疾患および免疫不全症候群や、免疫監視システムを巧妙に回避することによって発症する感染症やがんなどの疾患について概説した。教科書の内容に加え、最新の知見を説明する図や表をまとめた資料を作製して配付し、理解の向上を図った。毎回の講義の後に、その講義の要点を問う復習課題と次回講義の予習課題を課し、学生の時間外学習の習慣付けと知識の定着を促した。

##### 担当科目：生体機能学/分子薬理学/総合薬学演習(中妻 彩)

これまでに学習した免疫学および治療薬学4に関する知識を他分野と関連付けて総合的に活かすことができるように、基礎的な問題から発展的な問題まで多くの演習問題に取り組んだ。演習問題の解説を簡潔にわかりやすくまとめた資料を作製して配付し、理解の徹底を図った。

##### 担当科目：衛生薬学・免疫学実習(分担：大岡 嘉治、中妻 彩)

この実習の免疫実習部分を当講座で担当し、抗原の定義と種類、抗体、補体、抗原抗体反応の特徴、試験管内抗原抗体反応の種類について解説し、これらを利用したアッセイ法の技術を習得させた。

### 講座配属学生の指導 (分担：大岡 嘉治、中妻 彩)

薬学科 4 年生、5 年生および 6 年生の特別実習または卒業研究を指導し、さらにそれぞれに応じた学習指導を行った。

### 管理・運営に係ること

大岡嘉治：評価・FD 委員会委員長

全学 FD 研究部会委員

香川薬学部動物実験委員会委員

OSCE 委員会委員 誘導待機担当 (香川校)

実務実習訪問指導 (大阪府)

第 6 回オープンキャンパス研究室体験

国家試験問題検討委員会 (衛生薬学部会)

中妻 彩：香川薬学部動物実験委員会委員

中央機器管理委員会委員 生物系機器管理者

広報委員会委員

評価・FD 委員会委員

CBT 委員会委員 生物分野責任者

OSCE リカバリー担当 (香川校)

実務実習訪問指導 (大阪府)

第 2 回オープンキャンパス研究室体験

入試問題出題・採点委員 (生物)

全学人権教育推進委員会委員

### 研究の概要

#### 2021 年の研究活動の概要：

##### 研究テーマと目標：

免疫細胞の移動と免疫反応の制御のメカニズム。特に、ビタミン A、D や種々のホルモンなどの核内受容体リガンドによる免疫系機能調節の役割について、腸管などの粘膜系を中心に研究し、アレルギーや自己免疫病などの免疫学的疾患やその他の炎症性疾患および腫瘍に対する治療および創薬への新たな基盤造りを目指している。

##### 背景と成果の概要：

免疫系がその役割を果たすためには、必要な機能を持つ免疫細胞が体的確な場所に移動する必要がある。免疫系の司令塔である T 細胞は血液やリンパ液の流れに乗って全身を巡回しているが、抗原と出会い活性化されるまでは二次リンパ系器官以外の組織には移入できない。しかし、一旦、二次リンパ系器官で抗原と出会って活性化/メモリー T 細胞となると通

常の組織にも移入できるようになる。但し、抗原との出会いの場所である二次リンパ系器官が所属する組織に特異的に移入 (ホーミング) する傾向がある。例えば、腸関連の二次リンパ系器官 (パイエル板や腸間膜リンパ節) で抗原刺激を受けた T 細胞は、小腸に特異的にホーミングする傾向がある。T 細胞の組織特異的なホーミング制御の分子機序は全く不明だったが、2004 年に私達は、ビタミン A 由来のレチノイン酸が、T 細胞に小腸ホーミング特異性をインプリントする生理的因子であることを発見し、さらに、パイエル板や腸間膜リンパ節の樹状細胞の中には、レチノイン酸合成の鍵を握る酵素 RALDH (retinaldehyde dehydrogenase) を発現してビタミン A (レチノール) からレチノイン酸を生成する能力を持つものが存在することを発見した (Immunity 21:527-538, 2004)。これらの樹状細胞は、T 細胞に抗原提示する際にレチノイン酸を与えることで、小腸ホーミング特異性をインプリントする。B 細胞の小腸へのホーミングについても同様なメカニズムが関与しており、レチノイン酸が T 細胞非依存性 IgA 抗体産生を促進することも、2006 年に von Andrian 教授 (Harvard 大) らとの共同研究で明らかにした (Science 314:1157-1160, 2006)。

2009 年には、個々の樹状細胞において、RALDH の相対活性を計測する方法を確立し、レチノイン酸産生能力を持つ樹状細胞サブpopulationを同定した。レチノイン酸産生能力は、樹状細胞の成熟と RALDH のアイソフォーム RALDH2 の発現にほぼ依存していた。それに基づき、腸において樹状細胞に RALDH2 発現を誘導する生理的因子を探索し、GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) が、主要な役割を果たすことを発見した。レチノイン酸自体も必須補助因子として関与していた。また、IL-4 と IL-13 は、GM-CSF と同様な効果を示し、GM-CSF と相乗的に作用したが、受容体欠損マウスの解析から、これらは必須因子ではないことが判明した。Toll 様受容体からの刺激も、樹状細胞の成熟と同時に RALDH2 発現を促進した (Int Immunol 21:361-377, 2009)。

レチノイン酸は、以前より T 細胞のヘルパー T 細胞 1 型 (Th1) および 2 型 (Th2) への機能分化にも影響を与えることが、私達の研究を含めて明らかとなっていた (Int Immunol 15:1017-1025, 2003)。2007 年になって、私達の発見したレチノイン酸産生樹状細胞が、リンパ球の移動ばかりでなく、誘導型 Foxp3<sup>+</sup>制御性 T 細胞 (iTreg) の分化を促進し、炎症促進性 Th17 細胞の分化を抑制することが、複数のグループによりほぼ同時期に報告された。これは、レチノイン酸が、経口免疫寛容の成立と、それによる全身性の抗原特異的免疫反応の抑制に関与する可能性、および炎症反応の制御に関与する可能性を示唆した。私達は最近、ビタミン A 欠乏下では、T 細胞ばかりか、腸間膜リンパ節の樹状細胞の性質が著しく変化し、経口抗原特異的で IL-13 と TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) を高産生する新規炎症性 Th 細胞を誘導することを見出した。



ビタミンA欠乏下では一般に抗体産生反応が低下することが広く知られていたが、私達は、食物抗原に対しては、著しく強いIgG1抗体産生およびIgE抗体産生がIL-13依存性に誘導されうることも見出した。この反応には上記IL-13高産生性の新規炎症性Th細胞が関与すると考えられる(Mucosal Immunol 7:786-801, 2014 [2013 Nov 13. Epub ahead of print])。現在、この新規Th細胞の性質と分化誘導機序およびアレルギー炎症性疾患における役割について解析を進めている。

このように、ビタミンAレベルによる免疫反応の制御と免疫学的疾患との関係を解析しており、さらに、免疫細胞の腸組織ホーミング受容体発現におけるレチノイン酸作用の分子機序(J Immunol 186:733-744, 2011)、T細胞におけるレチノイン酸分解系の免疫制御における役割(PLoS ONE 6:e16089, 2011)、そして、レチノイン酸受容体(RAR)とヘテロダイマーを形成するRXRのリガンドや環境化学物質によるレチノイン酸シグナルの増幅と攪乱(J Immunol 185:5289-5299, 2010; J Immunol 191:3725-3733, 2013)についても研究を進めている。さらに、樹状細胞におけるRALDH2発現の分子機構を解析し、レチノイン酸の結合したRAR/RXRヘテロダイマーが、RALDH2遺伝子の直近上流に存在する通常の半分のレチノイン酸応答配列(RARE) half-siteに結合することが重要であり、この配列が多く種の共通に存在することを明らかにした(PLoS ONE 9:296512, 2014)。

ビタミンA欠乏下では、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)によって誘導される大腸炎と、さらに azoxymethane との併用で誘導される大腸癌の形成が、著しく促進されることをマウスモデルで証明した。つまり、ビタミンAがこれらの誘導と形成に対する抑制効果を持つことが示唆された(BioMed Res Int Article ID 4874809, 2016)。このビタミンAの効果にも、レチノイン酸が関わっていることが推定される。上述のように、我々は、レチノイン酸産生樹状細胞の分化誘導に、GM-CSFとレチノイン酸自体が重要な役割を果たすことを示したが、さらに成熟誘導刺激としてToll様受容体からの刺激を加えると、レチノイン酸産生能は上昇するものの、同時に炎症性サイトカインを産生することを見出した。しかし、定常状態のマウスの腸間膜リンパ節に存在するレチノイン酸産生樹状細胞は、炎症性サイトカインを産生しない。そこで、我々は、腸に存在する新たな成熟誘導刺激を探索した。その結果、固相化E-cadherinなどによるインテグリンβ1からの刺激によって、炎症性サイトカインを産生せず、高いレチノイン酸産生能を持つ樹状細胞を分化誘導することに成功した。レチノイン酸産生樹状細胞の分化成熟に、腸粘膜上皮に発現するE-cadherinなどが寄与していることが示唆された。In vitroで分化誘導されたこれらの樹状細胞は、効率良く腸帰巢性iTregを誘導すること、さらにDSS誘導大腸炎を有意に緩和することを明らかにした(Sci Rep 6: 37914, 2016)。

#### 外部資金導入実績

- 1) 科学研究費補助金：基盤研究C「低濃度レチノイン酸環境下で機能する新規炎症性ヘルパーT細胞の分化誘導機構の解明」(2020年度-2022年度)代表：大岡 嘉治

#### 内部・外部との共同研究

- 1) 中井 雄治教授(弘前大学食料科学研究所) DNAマイクロアレイ解析

---

#### 外部誌上発表 (2017年4月~2022年3月)

---

#### [原著論文]

##### 2020

1. Iwashita S, Suzuki T, Kiriyama Y, Dohmae N, Ohoka Y, Song SY, Nakashima K. Overcoming off-targets: assessing Western blot signals for Bcnt/Cfdp1, a tentative component of the chromatin remodeling complex. *Biosci Rep.* 26; 40 (6): BSR20194012 (2020).

#### [邦文総説・解説等]

##### 2017

1. 中妻 彩. 「レチノイン酸による炎症誘導性樹状細胞と新規IL-13高産生炎症性T細胞の制御」 *Yakugaku Zasshi.* 137(12):1491-1496(2017).

---

#### 口頭発表・学会発表 (2021年4月~2022年3月)

---

#### [学会発表]

1. 松本大生、中妻彩、大岡嘉治. 「新規炎症性ヘルパーT細胞Th9の分化に関与するレチノイン酸シグナルの解析とリガンド依存性コリプレッサーの探索」第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会、Web開催、11月8日~21日、2021(オンデマンド配信)。

---

#### 特許

---

#### その他、新聞報道等

#### [受賞]

1. 中妻 彩 「日本食品免疫学会第9回学術大会ポスター賞」
2. 中妻 彩 「平成28年度日本薬学会中国四国支部奨励賞」
3. 中妻 彩 「日本食品免疫学会第12回学術大会ポスター賞」







## 衛生薬学講座

### Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences

#### 教員

**教授 野地 裕美** 着任年月日：2006年4月1日（助教授）

最終学歴：北海道医療大学薬学部卒業。

博士（薬学）、薬剤師、臨床検査技師

前職：北海道医療大学 助手

**准教授 竹内 一** 着任年月日：2013年4月1日（生体防御学講座から異動）

最終学歴：東京大学大学院博士課程修了。博士（医学）

前職：チューリッヒ大学 Postdoctrand

**講師 桐山 賀充** 着任年月日：2005年4月1日

着任年月日：2005年4月1日（助手）

最終学歴：北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了。

博士（薬学）、薬剤師

前職：McGill University Health Center 博士研究員

#### 教育の概要 (2021年)

**担当科目 (対象学年、講義時期：担当者)：衛生薬学1 (2年、後期：野地)・衛生薬学4 (3年、後期：野地)・毒性学 (4年、前期：野地)**

薬剤師の本来の役割は、医師や他の医療スタッフと共に公衆衛生の向上と増進に寄与することである。衛生薬学は、人間集団全体の生命を病気から守り、その健康レベルの向上を目指している学問領域である。したがって、医薬品や生体成分の反応性、医薬品の作用・動態・疾患との関わりや患者に適した薬物の選択・用法・用量など、疾患の治療に関わる他の領域の薬学教育とは異なって、衛生薬学では病気にならないようにするにはどうしたらよいかについて学ぶ予防薬学とも呼ばれるユニークな薬学領域である。将来、薬学生が薬学出身者として、あるいは薬剤師として社会に巣立った際には、医薬品の専門家として社会に貢献することは当然であるが、それと同時に食、生活習慣、生活環境と健康との関わりを理解した「疾病を予防する健康の専門家」としても貢献しなければならない。

「衛生薬学1」では、社会を対象として病気を予防し、健康を増進する概念や方法、意義について学習すると共に、健康を脅かす感染症や生活習慣病からの予防について理解することを目的としている。したがって、生化学、微生物学、で学習した内容や、日常的に新聞等で報道される保健衛生や公衆衛生に関連した記事とも密接に関連しているので、これらの内容も包含しながら講義をするように努めた。

「衛生薬学4」では、微生物、自然毒、カビ毒などの有害生物による食中毒や食品添加物、農薬、工業製品さらに環境汚

染物質などの化学物質による食品汚染がヒトの健康に及ぼす影響を理解する。さらに、食品の安全を守るための法制度と化学物質の安全性評価とその規制について理解し、食品の安全性と食品衛生に関する知識を習得することを目的としている。

本講義内容は、微生物学、衛生化学の講義内容と密接に関連しており、それらと関連させながら講義を進めて行くと共に、中毒症状やその解毒方法については、薬理学とも関連づけて講義を行った。教科書を中心に講義を行ったが、ipadを用い、プリントを利用して解説した。

化学物質は体内に吸収された後、組織に分布し、代謝変化を受けて、体外に排泄される。生体内での代謝による化学物質の変化は、医薬品や化学物質の薬理作用や有害作用の発現と密接に関連しており、極めて重要である。

「毒性学」の講義では、これらの点を踏まえて薬毒物の1) 体内動態、2) 代謝に関与する酵素と反応機構、3) 代謝による薬効・毒性の変化、4) 薬物代謝に影響を及ぼす因子、5) 薬物相互作用、さらに6) 化学物質の毒性について、薬剤学、薬理学、生理化学、生化学、有機化学で学習した内容を関連づけながらipadを用い、プリントを利用して解説した。また、講義のはじめにミニテストを実施して学生の理解度を確かめながら講義を進めた。

#### 担当科目：衛生薬学2 (担当者:竹内)

健康維持に必要な栄養を科学的に理解し、食品中の栄養素の種類と代謝、生理機能を説明できる。食品化学に関する基本的な知識を理解し、食品の品質や機能について説明できる。栄養素の過不足による主な疾病を列挙し説明できる。

教育内容面での取り組み：授業内容を要約したプリントと練習問題を作成し、内容を理解できるようにした。

#### 担当科目：アカデミックスキル (担当者:桐山、竹内)

細胞生物学や機能形態学に関しての補講を行い、学生の理解度の向上に役立てるようにした。

読解力向上のための演習を行い、授業全般に対する理解力の向上に役立てるようにした。

#### 担当科目 (対象学年、講義時期：担当者)：生化学1 (1年後期：竹内、桐山)、薬学数学 (1年前期：桐山)、文理学 (1年前期：桐山)、実験スキル (1年前期および後期：桐山)

「文理学」では、初年次教育として、生化学1および数学について画像や動画などを用いて理解が深まるようにパワーポイントを利用し、1年生の学力向上に努めた。「実験スキル」では、数学や生化学1の内容に加え、薬学に

おける実験の基礎となる実験機器の取り扱い、溶液の作製、データ解析、およびレポート作成法について学習する。実際の生理食塩水の調整を行うことで、モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解できるように、また、種々の実験器具や測定装置の使用法が学べるように工夫した。さらに、データの取り扱い、図表の作成、レポート作成ができるようにした。

**担当科目：衛生・免疫実習(担当者:野地、竹内、桐山)**

「衛生・免疫実習」では、(1) 油脂の変質試験、食品添加物試験の個別試験を実施して、食品の安全性と衛生管理などに関する基本的知識と技能を修得する。(2) 水道水の水質検査、水質汚濁の主な指標の測定、主な大気汚染物質の濃度の測定、室内環境を評価するための代表的な指標の測定を実施して、環境汚染物質に関する基本的知識と技能を修得し、環境の改善に向かって努力する態度を身につけ、人の健康にとってより良い環境の維持と向上に貢献できるようになることを目的としている。

各実習項目では、食の安全や環境汚染に関心を持つように、身近な試料を用いて実験を行った。

学生は、興味を持って実習に取り組み、目的は概ね達成されたものと思われる。

**担当科目(対象学年、実施時期：担当者)：特別実習(4年、5年通年：野地、竹内、桐山)**

「特別実習」では、講座に配属した4年生を対象に、本講座の研究課題に関する実習を行った。本実習では、まず、課題の遂行に必要とされる実験手技を正確に実施できるように繰り返し学習させた。これらの実験手技には、ピペッティング操作、種々の緩衝液の作製、細胞培養用培地の調製、細胞培養、細胞の計数、正立および倒立顕微鏡、蛍光顕微鏡下での細胞の観察、培養細胞からのDNAやmRNAの分離精製、核酸の寒天ゲル電気泳動による分離と精製、細胞の可溶化、細胞内タンパク質のSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動による分離、Western blotによる細胞内タンパク質の検出、polymerase chain reactionによる発現遺伝子の増幅、real-time polymerase chain reactionによるmRNAの検出、化学発光法および蛍光法によるタンパク質の検出、などが含まれる。これらの実験手法の一部分は、すでに3年生までの学生実習で経験しているが、未習得の手法と併せて、個々の学生がより正確に操作することができるように指導した。この実習を通じて、単に実験手法を修得させるだけでなく、講座における日常生活や研究の遂行に必要とされる心構え、実験結果の解釈のしかたと次のステップに進展させるための考え方、目標に到達できた際の達成感など、座学や通常の学生実習では十分に学習したり感じることができない部分についても指導することができ、学生の向上心を醸成する上で役立った。

**担当科目(対象学年、実施時期：担当者)：卒業研究(5年、**

**6年、通年：野地、竹内、桐山)**

「卒業研究」では、学生1人1人が本講座における研究課題に個別に取り組んだ。研究を実施するにあたり、担当教員の指導のもと、各人の研究テーマに関する情報を収集して実験を行った。得られた実験結果を整理して取り纏め、研究室で口頭発表させた。6年生は、得られた結果を卒業論文としてまとめ、5月に実施した卒業研究発表会でポスターにて発表した。この卒業研究を通して、学生が課題に関する情報を収集する力、情報をまとめる力、発表する力を向上させるだけでなく、担当教員と実験方法や実験結果に関するディスカッションを通して、薬剤師として必要なコミュニケーション能力や問題解決能力を育成する上で役立ったと考えられた。

**担当科目：健康科学(野地、竹内)・薬学科・選択**

4年生までの専門科目で修得した衛生薬学の知識を基礎として5年次の実務実習で経験して修得した知識をさらに発展させ、これからの薬剤師に必要とされる疾病の予防と健康の維持に役立つ予防薬学の観点から、講義を行った。さらに、これまでに学習した衛生薬学に関する知識を他の科目と関連づけて総合的に活かすことができるようになるために、基礎的な問題から発展的な問題まで多くの演習問題を解答させた。

**管理・運営に係ること**

- 野地裕美：香川薬学部長  
 教務委員会オブザーバー  
 国試対策委員会オブザーバー  
 薬学教育評価自己点検評価実施委員会委員  
 予算委員会委員  
 全学教務委員会委員  
 全学入試委員会委員  
 全学研究倫理教育委員会委員  
 国際交流委員会委員  
 香川 IR 委員会委員  
 全学 SD 委員会委員  
 安全保障輸出管理委員会  
 大学間連携推進委員  
 実務実習訪問指導(沖縄県リモート指導)
- 竹内 一：国試対策委員  
 動物実験委員  
 早期体験学習委員  
 入試委員  
 初年次教育委員  
 入学前教育委員  
 ネットワーク委員  
 実務実習訪問(香川県)
- 桐山賀充：初年次教育委員  
 入試委員



施設管理委員会（遺伝子組換え実験安全管理）  
 CBT 対策委員  
 CBT 実施委員  
 CBT システム管理責任者（代理）  
 OSCE 委員  
 薬学教育協議会（生化学分野）  
 第4回オープンキャンパス フィジカルアセスメント  
 実務実習訪問指導（香川県）

## 研究の概要

### [研究の達成目標、その意義・背景]

研究テーマ：細胞外 pH の酸性化が関節リウマチの炎症応答を調節するしくみ（野地）

慢性炎症性自己免疫疾患である関節リウマチ(RA)では、関節滑膜で著しい血管新生が認められ、滑膜細胞が異常増殖してパンナスを形成し、関節軟骨が破壊される。滑膜細胞が異常増殖して激しい炎症が生じるRAでは関節滑液のpHが低下することも知られており、この関節腔内の局所的酸性化が炎症を増幅してRAの病態の増悪に寄与している可能性が考えられる。この点を明らかにする目的で、細胞外pHの酸性化がRA滑膜細胞の炎症応答に及ぼす影響を解析している。

研究テーマ：レチノイド X 受容体(RXR)刺激による T 細胞分化への影響の解析（竹内）

レチノイン酸(RA)刺激は、リンパ球の分化に影響を与えることが知られている。RA 刺激を受けた T 細胞は、免疫抑制性の制御性 T 細胞への分化が促進される一方、炎症性サイトカインを分泌する Th17 細胞への分化は抑制される。RA 受容体は、RXR とヘテロ二量体を形成するが、RA 刺激の役割が上記のように明らかになりつつあるのに対して、RXR 刺激が与える影響については未だ不明である。そこで我々は RXR 刺激が T 細胞分化に与える影響について解析を行った。

その結果、RXR 刺激は RA 刺激と協調して制御性 T 細胞分化を促進することが明らかになった。また、RXR 刺激は RA 刺激のみならず、他の核内受容体刺激とも協調して Th17 分化を抑制することが判明した。これらの作用は *in vivo* での T 細胞分化誘導系でも機能したことから、RXR 刺激を用いた新たな免疫制御法の開発の基盤的知見となった。

[内部・外部との共同研究]

1. 大岡嘉治教授、中妻彩講師（徳島文理大学香川薬学部生体防御学講座）免疫学的解析
2. 影近弘之教授（東京医科歯科大学生体材料工学研究所）：RAR, RXR アゴニスト、アンタゴニストの提供

研究テーマ：脳内胆汁酸の生理機能に関する研究（桐山、野地）

中枢神経系において、現在 20 種類の胆汁酸が検出されている。脳内の胆汁酸は、脳内で合成されるだけでなく、トランスポーターや単純拡散を介して血液脳関門 (BBB) を通過することが報告されている。脳内で検出される主な胆汁酸は CDCA や CA であるが、脳内での胆汁酸の働きの詳細は未だ不明である。また、胆汁酸の受容体である farnesoid X receptor (FXR) と Takeda G-protein receptor 5 (TGR5) も脳内で検出されている。しかし、これらの胆汁酸の受容体の脳内での役割も不明である。また、胆汁酸はアルツハイマー病に対してはアミロイド β ペプチドの蓄積の抑制、パーキンソン病ではミトコンドリアの傷害の抑制、ハンチントン病ではアポトーシスの抑制やミトコンドリアの傷害の抑制、ALS でもアポトーシスを抑制することが報告されており、胆汁酸がこれらの神経変性疾患の抑制に働く可能性が示唆されている。脳内での胆汁酸の生理機能を明らかにすることは、これらの疾患の病態の解明に役立つものと考えており、分子レベルの解析をさらに進めている。

## 外部誌上発表（2017年4月~2022年3月）

### 2022

1. Kiriyama Y. and Nochi H. Physiological Role of Bile Acids Modified by the Gut Microbiome. *Microorganisms* 10 (1):68, (2022)

### 2021

1. Kino, K., Ohshima, T., Takeuchi, H., Kobayashi, T., Kawada, T., Morikawa, M. and Miyazawa, H. Considering Existing Factors That May Cause Radiation Hormesis at <100 mSv and Obey the Linear No-Threshold Theory at ≥100 mSv. *Challenges* 12, 33, (2021)

### 2020

1. Kiriyama Y. and Nochi H. Induction of PD-L1 by Nitric Oxide via JNK Activation in A172 Glioblastoma Cells. *Biol Pharm Bull.* 43 (6):1020-1022, (2020)
2. Iwashita S, Suzuki T, Kiriyama Y., Dohmae N, Ohoka Y, Song SY, Nakashima K. Overcoming off-targets: assessing Western blot signals for Bent/Cfdp1, a tentative component of the chromatin remodeling complex. *Biosci Rep.* 40 (6): BSR20194012, (2020)

### 2019

1. Kiriyama Y. and Nochi H. The Biosynthesis, Signaling, and Neurological Functions of Bile Acids. *Biomolecules* 9:6, (2019)

### 2018

1. Kiriyama Y. and Nochi H. Intra- and Intercellular Quality Control Mechanisms of Mitochondria. *Cells* 7:1, (2018)
2. Kiriyama Y. and Nochi H. Role and Cytotoxicity of Amylin and Protection of Pancreatic Islet β-Cells from Amylin Cytotoxicity. *Cells* 7:95, (2018)

[邦文総説・解説等]

---

口頭発表・学会発表 (2021年4月~2022年3月)

---

1. 桐山賀充、大休伶奈、堀井結以花、野地裕美  
「すだち由来メトキシフラボンであるスダチチンによるグリ  
オブラストーマにおける PD-L1 の発現に対する効果」  
日本薬学会第 142 年会、オンライン開催、2022 年 3 月 28 日
2. 上田琴巴、野地裕美、竹内一  
「加熱変敗食用油の細胞増殖阻害作用に対する抗酸化物質の  
効果の検定」  
第 60 回日本薬学会中四国支部学術大会、オンライン開催、  
2021 年 11 月 8 日

---

特許

---

1. 野地裕美、田元浩一ほか (2013) 「ロイヤルゼリー  
抽出物及びヒト骨芽細胞増殖抑制剤」  
特許第 5552277 号



## 薬理学講座

### Laboratory of Neuropharmacology

#### 教員

**教授 山田麻紀** 着任年月日：2016年4月1日  
最終学歴：1996年3月東京大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学），薬剤師。  
前職：東京大学アイソトープ総合センター 研究員

**助教 窪田剛志** 着任年月日：2005年4月1日  
最終学歴：2005年3月九州大学大学院薬学府博士課程修了。博士（薬学）  
前職：九州大学大学院生（薬学府 博士課程）

#### 教育の概要

**担当科目：治療薬学2（山田）、治療薬学3（山田）、治療薬学演習（山田）、総合薬学演習（山田）、特別実習（山田）、卒業研究（山田）、薬理学実習（山田）**

本講座では「治療薬学2」（2年次後期）、「治療薬学3」（3年次前期）の2科目の講義を山田が担当した（治療薬学2, 3は他講座の先生も分担）。また、オムニバス復習講義+演習「治療薬学演習1」（3年次後期）、において山田は講義演習の他、とりまとめ（試験採点なども含む）を担当した。「治療薬学演習2」~4年次も、部分担当した。

この他、総合薬学演習のうち、生物、薬理、病態生理・薬物治療学の分野を山田が分担した。新カリキュラム対応の分子薬理学も部分担当した。

治療薬学2・3では、薬の効く仕組みを理解することを目的として、生理学、病態生理学、薬物治療を包括して、薬物の作用機序を学修することを目標とした。演習では広い範囲の薬物について、薬理学的性質・適応・副作用・禁忌などを復習することにより、知識の整理を目標とし、講義・演習形式の授業を担当した。

実習は、薬理学実習を分担した。新カリキュラムの導入に伴い、特にアクティブ・ラーニングを重視したプログラムとして一昨年度より新しい実習プランを立ち上げており、今年もそのような内容にできた。

講義では、オンライン授業は授業の映像配信が許可されなかったため、講義で話す内容をほぼ全て文字おこしして配信した（2022年からはYouTubeに映像をアップしており、好評）。ビデオなどの視覚的にわかりやすい教材も、今まで通りに用いている。さらに、講義教材の内容を講義時の参照用、自宅復習用にわけ、これらの講義スライドや自宅復習用のファイルをGoogle Classroomを用いてウェブ上に公開し、学生がプリントを採さなくてもいつでもアクセスして復習できるようにした。なお、薬理学の教科書で既存のものは一長一短で新しい内容も掲載されていないため、その点もカバーでき、か

つ、分かりやすい講義ノートを自作してきた。

2010年度から5年次半年にわたる長期実務実習が開始され、講座スタッフ（山田）は今年度訪問指導教員としては関与しなかったものの、随時実習中の5年生の指導に当たった。例えば、主要な薬物の一覧表（エクセルで山田が作成したもの）を渡し、実習中に参照したり記録したりするプラットフォームにした。ヤクチエ等の有用性の高い薬剤師向けアプリについても指導した。

本年度5・6年次の卒業研究での教育・研究は、2年前までの助教・久保山の力がなくなったため、山田が中心となっただんとか研究体制を立て直し、生化学研究に軸足を移している。学生さんと昼間（9-17）は常に一緒に実験をするようにしており、実験内容や関連の事柄について試問して理解を深めながら実験している。

#### 担当科目：物理化学1（窪田）

1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の物理的性質を理解するためには、物理化学的な思考・取り扱いは非常に重要である。本講義では、前期の物理学で学んだ基礎的な数学的・物理学的概念を発展・適用し、熱力学、化学平衡、相平衡の理解に導くことを目的とした。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：基本の原理や概念を理解してもらうことを大事にした。毎回、動画や映像を使用して、視覚的・直感的な理解を促した。また、パワーポイントを主に使用して講義を行ったが、毎回まとめの資料を印刷し配布した。講義の最重点項目を理解しているかどうか、毎回、宿題あるいはレポートとしてチェックし、答えは採点の上、次回の講義開始前に学生に返却した（特に国家試験の問題に早くからなじませるために、国家試験過去問題を利用した）。これにより、学生が講義のポイントを聞き逃さないよう意識が高まると同時に、教師側としては各学生がどの程度講義のポイントを理解しているかを把握できるメリットがある。COVID19の蔓延によりオンライン講義を余儀なくされた回があったが、講義資料の事前配布や演習問題解説の充実などにより、試験では概ね理解できていることを確認できた。

4) 教えるために使った時間：教えるために使った時間：週1回、半期15時間に加え、補講を数回行った。さらに相当程度、マンツーマンでの指導を行った。さらに、資料作成には、講義毎に数日の労力をかけた。

#### 担当科目：事前学習（窪田）

1) 教育達成目標とその妥当性：病院・薬局の実務実習を円滑に行うために、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を習得する必要がある。そこで、講義、演習、SGD、ロールプレイ及び調剤実習を行った。

2) 目的達成状況：目標は達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：SGD やロールプレイへの積極的な参加を促すように努めた。

4) 教えるために使った時間：オムニバス形式で各教員が3時間担当した。

#### 担当科目：病院実習ならびに薬局実習（窪田）

1) 教育達成目標とその妥当性：病院薬剤師の業務と責任を理解し、チーム医療に参画できるようになるために、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師業務に関する基本的知識、技能、態度を修得することを目標とする。また、薬局の社会的役割と責任を理解し、地域医療に参画できるようになるために、保険調剤、医薬品などの供給・管理、情報提供、健康相談、医療機関や地域との関わりについての基本的な知識、技能、態度を修得することを目標とする。

2) 目的達成状況：薬学科（6年制）出身者として必要とされる知識や技能を、実務を通して、すべて修得させた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：5年生一名に対し、実務実習がスムーズに進むように、指導薬剤師との間で教育内容の進捗状況を調整した。

4) 教えるために使った時間：薬局に都合3回訪問した。

#### 担当科目：物理・化学実習（窪田）

1) 教育達成目標とその妥当性：生薬学において基盤となる物理・化学について、有機化学実験・物理化学実験を通じて学ぶ。有機化学実験では、基本となる操作法・精製法を身につけた後、医薬品を化学構造から理解するために、官能基の検出法、化学合成法について実習する。物理化学実験では、物質の物理的性質を学ぶために、物理平衡と反応速度について実習する。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：実験機器の取り扱いについて、できるだけきめ細やかに個人指導を行った。また、ただ手を動かすだけではなく、なぜこのような実験を行う必要があるのか、その目的意識の自覚化を促進するようにした。

4) 教えるために使った時間：一日2時間分を2週間ほぼ毎日に集中して開講した。実習の都合上、終了時間が延長になることも多くあった。

#### 担当科目：総合薬学演習（窪田）

1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師国家試験の対策講義として開講され、前期は「基礎薬学」を、後期は「基礎薬学」から「医療薬学」までを通して学ぶことが目標である。とくに前期は、午前中が講義で午後は演習という形式を用いて、学習効果を上げることを狙っている。

2) 目的達成状況：国家試験に必要な内容は一通り教えることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：授業回数が多すぎて、授業や演習試験の復習の時間が十分に取れず、学生は自分の頭の中を整理できていないように思われる。国家試験の問題の中には、過去に出題された問題とよく似たものが出題されることがあり、復習は重要である。今後の改善が望まれる。

4) 教えるために使った時間：90分の講義を5回担当した。講義資料の作成には10時間ほどの時間を費やした。

#### 担当科目：卒業実習（窪田）

1) 教育達成目標とその妥当性：これまでの講義や実習で修得してきた知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用・応用できるようになるために、教員やスタッフ全員が関わって指導する、いわば「卒業研究」である。夏休み、冬休み、春休みの期間を重点的に活用して、指導を行った。

2) 目的達成状況：科学の奥深さを各自の研究テーマの中で実体験するとともに、薬学部出身者として必要とされる知識や技能を、研究の過程で修得した。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：使用する実験動物の供給が実験の律速になり、実験が滞る時期があった。長期飼育マウスを用いるため仕方ない側面もあるが、改善の余地はあると思われる。

4) 教えるために使った時間：昼夜問わず、休みの日も関係なく本実習は進められた。

#### 担当科目：エクスペリメントスキル（窪田）

1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を行う。生理食塩水の調製を通じて、種々の実験器具、測定装置の用途や使用法を学ぶ。一連の実験を通じて、数値データの取扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章を作成できるようにする。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：精度の異なる実験器具の使い方を通して、誤差の概念を体感できるように工夫している。また、試薬を量る際に、基本的なモル濃度計算などを反復行うことで、様々な濃度単位を扱えるようにしている。

4) 教えるために使った時間：3～5限の実習を5回行った

#### 管理・運営に係ること

山田麻紀

OSCE 副委員長、

就職委員、

インターンシップ推進委員、

全学倫理審査委員、

全学倫理教育委員

窪田剛志



OSCE 委員会委員  
初年次教育委員会委員  
入学前教育委員会委員  
オープンキャンパス体験実習担当

## 研究の概要

### 山田

論文については、2020年度に東京大学、早稲田大学、香川大学医学部との共同研究に加えて、薬理学講座の学生さんの協力も結集した形での二報の論文が掲載できた。

2021年は関連の内容で国際学会発表を行い、さらに研究を発展中である。

本年中の成果としては、嗅覚刺激に応じた AiCE-Tg でのスパインのマーキング実験を山田が自ら行い共同研究での論文が受理された。(in press JEM 誌 IF14.3)。

主概要を以下に説明する。

#### 【研究目的】

記憶を担うと考えられる、脳の可塑的現象を理解すること。その理解を通じて、神経精神疾患などでの記憶障害の克服に貢献すること。

#### 【背景】

脳内に存在する多数の神経細胞は、情報を伝達することで、感覚処理・認識・記憶・判断などの多様な脳の高次機能を発揮しています。その情報伝達の場となっているのが、神経細胞同士の接合部位であるシナプスです。中枢神経系の興奮性シナプスの受け手側は1マイクロン(マイクロメートル、千分の1ミリ)程度の膨らみである、樹状突起スパインという構造を形成しています。

シナプス伝達には長期可塑性という現象が知られています。シナプスの伝達強度がある一定の強い(弱い)刺激によって、それ以後は前より効率よく(低く)伝達するようになる LTP(LTD)という現象です。これが、記憶などの脳の機能の基盤となると考えられています。

この、シナプス長期可塑性については、脳の組織を取り出した実験で主に研究されており、実際の脳内で、いつ、どこに、どのように起こるのか詳しいことは分かっていません。生体内でのシナプスの、刺激に伴う変化を理解することは、記憶現象の本質を理解することにつながります。また、記憶能の破綻をとまなう神経精神疾患の理解につながり、記憶障害の克服に役立つ可能性があります。

#### 【方法】

薬理学講座では、記憶を保持する神経細胞・スパインを長期的に、簡便に観察する手法の開発を行っています。これまでに山田のグループでは、Arc という遺伝子を発現する神経細胞の一部に記憶保持細胞に期待される性質がみられること(参考文献1)また、LTP(記憶の基盤とされるシナプスの長期的伝達増強)を起こした部位のスパイン(シナプス後部=受け手側、の膨らみ)で CapZ というタンパク質が発現増加す

ること(参考文献2)を見出してきました。これらの知見に基づいて、緑色蛍光タンパク質 EGFP を応用した遺伝子組み換えマウス(Arc::EGFP-CapZ TG)を作製し、活動した細胞/LTP を起こしたスパインを可視化することを目指してきました。

作製した TG マウス(Arc-induced CapZ linked EGFP Transgenic mouse、略称 AiCE-TG マウス)の脳内には、学習後に緑色蛍光強度が高い少数の神経細胞/スパインがあるため、それが記憶をになう細胞/スパインである可能性を考えています。なお、AiCE-TG では、作成時に工夫し 100 コピーという通常では得にくいほど多くの外来遺伝子が保持された状態で明瞭な蛍光が得られ、かつ、数年以上安定に保持されています。CapZ は F-actin Capping Protein の一種の構造たんぱく質で脳にも多量に存在し、外来遺伝子由来の CapZ 融合タンパク質の量は内在性の 10%以下にとどめられています。

2020年度は、記憶に関連する刺激の入力を AiCE-TG の脳内の片側に強く入力させ左右を比べるという手法を開発し、刺激後 15-20 分という短時間のうちに脳内で変化し保持される EGFP-CapZ のスパイン局在の変化をとらえることに成功しました。脳内での EGFP-CapZ の増加はスパインのうちの数%以内というごくわずかな範囲にとどまっている可能性が高く、今まで、世界の誰も求めて捉えられなかった記憶の第一歩を検出できた可能性が高いと考えています(参照: Scientific Report 2020)。

【参考文献】東大講師時代の山田グループからの論文

1. タスク依存に Arc 陽性細胞のごく一部のスパインで、LTP が発生したと考えられる膨大化が観察されたことを報告した論文 (*Cereb Cortex* 19: 2572-2578, 2009)
2. CapZ という分子が LTP を起こしたスパインで増加することを見出した論文 (*Genes Cells* 15: 737-747, 2010)

#### 【外部機関との共同研究】

- (共同研究にて論文発表)名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経科学研究所・神経発達・再生医学分野 教授澤本和延/特任助教・久保山和哉
- (共同研究進行中)産業技術総合研究所・臨海副都心センター・創薬分子プロファイリング研究センター・センター長・夏目徹先生
- (共同研究を予定した情報交換)Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research(スイス・バーゼル)・北沢太郎博士(The Danish Research Institute of Translational Neuroscience デンマークにて 2022.8~独立予定)

外部資金 基盤研究 C 21K06541 2021-2023 (山田麻紀・藤島利江:徳島文理大・香川薬学部・薬化学教授)

### 窪田

#### ジャワシヨウガ活性成分 t-banglene のタウオパチーモデルマウスの記憶障害に対する効果(窪田)

ジャワシヨウガ(Zingiber-purpureum)バングレはインドネシ

ア等に分布する食用作物であり、古くから食用スパイスや風邪、胃痛、頭痛、リウマチ、肥満などに対して有効な生薬として用いられている。その活性成分であるバングレン (banglene) は近年、*in vivo* では老化促進マウスにおける記憶改善作用が、また、*in vitro* では Wnt/ $\beta$ -catenin 系を介した神経細胞への分化促進が報告されており、記憶に対してポジティブな効果が期待されている。一方、Wnt/ $\beta$ -catenin 系の活性化はタウタンパク質の過剰リン酸化を抑制することが報告されている。本研究では、タウオパチーによって引き起こされる記憶障害に対して banglene の幾何異性体である *trans*-banglene(*t*-banglene)がどのような作用を有するのかを、タウオパチーモデルマウスである rTg4510 マウスを用いて検討した。

5 ヶ月齢の rTg4510 マウスとその対照マウスである tTA マウスに対して、CMC-Na に懸濁した *t*-banglene (50 mg/kg) または溶媒を経口ゾンデを用いて 3 週間投与した。3 週間の投与終了後にモリス水迷路(MWM)試験と新規物体認識(NOR)試験を行った。行動実験終了後、マウスの脳を摘出し、脳内におけるリン酸化タウタンパク質(pThr<sup>205</sup>)の発現とミクログリアの活性化について、蛍光免疫組織学的手法を用いて解析した。

MWM 試験では、4 日間のトレーニングにより、rTg4510 マウスへの *t*-banglene 投与による有意な変動は認められなかった。一方、NOR 試験では、サンプル提示から 2 時間後の試行において rTg4510 マウスの *t*-banglene 投与群は溶媒投与群と比較して新規物体探索時間は有意に増加した( $p=0.0105$ )。また、24 時間後の試行では *t*-banglene 投与群は溶媒投与群と比較して新規物体探索時間が増加傾向にあった( $p=0.0837$ )。一方、rTg4510 マウスの脳内ではリン酸化タウタンパク質の強い発現が認められた。*t*-banglene 投与によりリン酸化タウタンパク質発現部位の周辺でミクログリアの活性化が認められた。ミクログリアの活性化は脳内炎症のマーカーとして知られているが、神経保護作用や、異物の貪食などの働きも知られている。今後、今回活性化が認められたミクログリアが炎症性のも(M1 タイプ)のなのか神経保護性のも(M2 タイプ)ののかを同定する必要がある。

これらの結果から、日常的な *t*-banglene の投与はタウオパチーモデルマウスで短い期間の記憶の保持を顕著に増強することが明らかとなった。この作用には脳内におけるミクログリアの活性化が影響している可能性が示唆された。

---

外部誌上発表 (2017 年 4 月~2022 年 3 月)

---

[Preprint]

2019

**Kuboyama K**, Inoue T, Hashimotodani Y, **Itoh T**, **Suzuki T**, **Tetsuzawa A**, **Kinoshita R**, **Ohtsuka Y**, **Takara R**, **Miyazawa T**, **Gusain P**, Kano M, **Yamada MK**. (2019) Fluorescent Marker of a Plasticity-Related Change in Dendritic Spines. Sneak Peek (Preprint) doi: 10.2139/ssrn.3419080

[Original papers]

2021

Chihiro Kurematsu, Masato Sawada, Masaki Ohmura, Motoki Tanaka, Kazuya Kuboyama, Takashi Ogino, Mami Matsumoto, Hisashi Oishi, Hiroyuki Inada, Yuri Ishido, Yukina Sakakibara, Huy Nguyen, Quynh Thai, Shinichi Kohsaka, Nobuhiko Ohno, **Maki Yamada**, Masato Asai, Masahiro Sokabe, Junichi Nabekura, Kenichi Asano, Matsato Tanaka, and Kazunobu Sawamoto, Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine. *Journal of Experimental Medicine* In Press

Masahisa Matsumura, Kana Sato, **Takashi Kubota**, Yasushi Kishimoto, Data in Brief (2021) Spatial and latent memory data in PS2Tg2576 Alzheimer's disease mouse model after memantine treatment. Doi:10.1016/j.dib.2021.107131

**Takashi Kubota**, Yutaka Kirino, *Brain Res.* (2021) Age-dependent impairment of memory and neurofibrillary tangle formation and clearance in a mouse model of tauopathy. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147496.

2020

**Kuboyama K**, Inoue T, Hashimotodani Y, **Itoh T**, **Suzuki T**, **Tetsuzawa A**, **Ohtsuka Y**, **Kinoshita R**, **Takara R**, **Miyazawa T**, **Gusain P**, Kano M, **Yamada MK** (2020) Traceable stimulus-dependent rapid molecular changes in dendritic spines in the brain *Scientific Reports*, **10** 15266 DOI :10.1038/s41598-020-72248-4 <https://www.nature.com/articles/s41598-020-72248-4>

**Kuboyama, K., Shirakawa, Y., Kawada, K., Fujii, N., Ojima, D., Kishimoto, Y., Yamamoto, T., and Yamada, M. K. (2020)** Visually cued fear conditioning test for memory impairment related to cortical function *Neuropsychopharmacology Reports* 40(4):371-375 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/npr2.12146>

**Hossain MD, Jamal M, Tanoue Y, Ojima D, Takahashi H, Kubota T, Ansary TM, Ito A, Tanaka N, Kinoshita H, Kishimoto Y, Yamamoto T. (2020)** MDGA1-deficiency attenuates prepulse inhibition with alterations of dopamine and serotonin metabolism: An *ex vivo* HPLC-ECD analysis. *Neurosci. Lett.* 16, 134677.

2019

Tanga N, **Kuboyama K**, Kishimoto A, Kiyonari H, Shiraiishi A, Suzuki R, Watanabe T, Fujikawa A, Noda M. (2019) The PTN-PTPRZ signal activates the AFAP1L2-dependent PI3K-AKT pathway for oligodendrocyte differentiation: Targeted inactivation of PTPRZ activity in mice. *Glia* 67. 967-984

2018

Suzuki R, Fujikawa A, Komatsu Y, **Kuboyama K**, Tanga N, Noda M. (2018) Enhanced extinction of aversive memories in mice lacking SPARC-related protein containing immunoglobulin domains 1 (SPIG1/FSTL4). *Neurobiol learning mem* 152: 61-70.

2017

**Kuboyama K**, Tanga N, Suzuki R, Fujikawa A, Noda M. (2017) Protamine neutralizes chondroitin sulfate proteoglycan-mediated inhibition of oligodendrocyte differentiation. *PLoS one* 12: e0189164.

Fujikawa A, Chow JPH, Matsumoto M, Suzuki R, **Kuboyama K**, Yamamoto N, Noda M. (2017) Identification





of novel splicing variants of protein tyrosine phosphatase receptor type Z. *J biochem* 162: 381-390.

Fujikawa A, Sugawara H, Tanaka T, Matsumoto M, **Kuboyama K**, Suzuki R, Tanga N, Ogata A, Masumura M, Noda M. (2017) Targeting PTPRZ inhibits stem cell-like properties and tumorigenicity in glioblastoma cells. *Sci rep* 7: 5609.

**Kohnomi S**, Ebihara K, Kobayashi M. (2017) Suppressive regulation of lateral inhibition between medium spiny neurons via dopamine D<sub>1</sub> receptors in the rat nucleus accumbens shell. *Neurosci Lett* 636: 58-63.

Nakahata Y, Eto K., Murakoshi H, Watanabe M, **Kuriu T**, Hirata H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, Nabekura J. (2017) Activation-dependent rapid postsynaptic clustering of glycine receptors in mature spinal cord neurons. *eNeuro* 4: e0194-16.2017.

[Press Release] 2020.10.13 for the paper in Scientific Report.

[著書・訳書] なし

[総説・解説等]

Kishimoto Y, Matsumura M, Sato K, **Kubota T** (2021) Spatial and latent memory data in PS2Tg2576 Alzheimer's disease mouse model after memantine treatment. Mendeley Data. DOI: 10.17632/xxrsf4nr7v.2.

---

口頭発表・学会発表 (2021年4月～2022年3月)

---

窪田剛志、松崎真也、原田研一、中島健太郎、佃京華、中澤鈴菜、萩かれん、久保美和、福山愛保、山田麻紀、岸本泰司、「ジャワシヨウガ抽出物 *trans-banglene* のタウオパチーモデルマウスの記憶障害に対する効果」第95回日本薬理学会年会 2022年3月8日、福岡市





## 病態生理学講座

### Laboratory of Pathological Physiology

#### 教員

**教授 得丸博史** 着任年月日：2004年 4月 1日  
 最終学歴：九州大学大学院薬学研究科博士課程修了。博士(薬学)，薬剤師。  
 前職：東京大学助手，米国デューク大学メディカルセンター-Research Assistant Professor，徳島文理大学香川薬学部准教授(薬理学)

**講師 定本久世** 着任年月日：2014年 4月 1日  
 最終学歴：北海道大学大学院生物科学専攻博士課程修了。博士(理学)。  
 前職：徳島文理大学助教

**助教 小林 卓** 着任年月日：2005年 6月 1日  
 最終学歴：北海道大学大学院生物科学専攻博士課程単位取得退学。博士(理学・医学)  
 前職：札幌医科大学助手

#### 教育の概要

##### 担当科目：基礎薬理学 (得丸博史)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師として医薬品の適正な使用を指導できるようになるために、薬物・生理活性物質に関する基本的知識、生体との相互作用に関する基本的事項を修得し(知識)、その知識をわかりやすく説明できるようになる。具体的には、自律神経系・体性神経系の構造・機能を理解し、そこに作用する薬物の種類、特性、作用点、作用機序についてわかりやすく説明できるようになる。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：基礎薬理学は薬理学の基本を学ぶ重要な科目であるため、機能形態学の知識を織り交ぜながら丁寧にわかりやすくを心掛けた。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間：15回×90分

##### 担当科目：治療薬学1 (得丸博史)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師として医薬品の適正な使用を指導できるようになるために、薬物・生理活性物質に関する基本的知識、生体との相互作用に関する基本的事項を修得し(知識)、その知識をわかりやすく説明できるようになる(技能)。具体的には、中枢神経系および消化器系(一部)の形態・機能を理解した上で、中枢神経系作用薬(全身麻酔薬、睡眠薬、鎮痛薬)、精神神経疾患(不安・うつ病・統合失調症・てんかん・パーキンソン病・アルツハイマー病など)

とその治療薬について説明できるようになる。

- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：基礎薬理学で学んだ内容を復習しながら、薬理学の基本・基礎を重点的に再教育した。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間：15回×90分

##### 担当科目：治療薬学2 (得丸博史、山田麻紀)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：①知識(理解) 消化器、呼吸器、腎泌尿器、の正常の構造、生理的機能を、またこれらの器官の代表疾患について、どのような変化が様々な症状や病理像につながるかを理解する。②態度(関心・意欲) 薬物治療の対象となる疾病の病態生理に関心を持つ。③技能(表現) 患者の病態を、適宜、図やグラフを用いて分かりやすく説明できる。④思考・判断 与えられた患者のデータに基づいて、その背景にある病態を読み取り、適切な処方を組み立て、根拠に基づいた薬物治療を実践できる。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間：5回×90分

##### 担当科目：文理学 (得丸博史)

- 1) 教育目標とその妥当性：本学の建学精神および歴史についての講話、「大学で学ぶことの意義」についての講話、将来の進路とキャリアガイダンス、地域学についての講演、および大学での学修活動を円滑に行うために必要な基礎的な知識・技術などについての講義や演習を行い、学生が地域の一員として、地域と関わりながら充実した大学生活を送ることができるように支援する。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：大学生に必要なスタディスキルズ(ノートテイキング等)について、新入生にもわかりやすく説明した。
- 4) 教えるために使った時間：2回×90分

##### 担当科目：治療薬学演習1 (得丸博史、薬理系教員他)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：基礎薬理学および治療薬学1の内容理解をさらに徹底するために、演習及びその解説を行った。さらに、薬剤師国家試験を見据え、演習問題を解かせて、薬理学分野の試験問題に慣れると同時に、問題考え方(取り組み方)を取得することも目的とする。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：内容が幅広いため、

まず、当方で絞り込んだ問題を解答させ、学生の理解度のチェックに努めた。その上で、問題の解説を行いつつ、理解が十分でない範囲、深く掘り下げた授業が必要であると思われる範囲をピックアップし、より丁寧に、詳細に解説した。授業には、板書、プリント等を目的に応じて使い分けた。

4) 教えるために使った時間：3回×90分

#### **担当科目：人体解剖学（得丸博史）**

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学の学びの基礎となる人体の構造に関する理解を深め、臨床に強い薬剤師となるための総合的学力を涵養する。

2) 目標達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：解剖学に必要な基礎知識の復習と、解剖学見学のための事前学習、見学時の送迎と付き添いを行った。

4) 教えるために使った時間：6回 x 90分

#### **担当科目：国試対策講義および対策（得丸博史、定本久世、小林卓）**

1) 教育達成目標とその妥当性：国家試験合格に必要な勉強法を身につけ、合格に必要な知識を身につける。薬剤師国家試験に必要な薬理学・病態生理学・薬物治療薬および機能形態学の知識を習得し、国家試験に合格できるようになる。

2) 目標達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講座の学生には学修成果を振り返ることが出来るようポートフォリオを作成し、記録するよう指導した。また、勉強法についても資料を使い指導した。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。また、多くの演習問題を作成し、知識の定着を図った。

4) 教えるために使った時間：90分 x10回

#### **担当科目：病態生理学実習（得丸博史、定本久世、小林卓）**

1) 教育達成目標とその妥当性：モルモット回腸を使用した薬理学実験を通して、薬理学の講義で得られた知識を確実に身につける。本実習は臨床の場における患者への適正な薬物使用の基盤となる。

2) 目標達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：薬理学で得た知識と実習内容とのつながりを丁寧に説明して理解を得た。薬液の濃度計算、濃度-反応曲線の描き方、pD2値・pA2値の求め方について実際に手を動かして学習できた。生の回腸標本を扱う時間をたっぷりとることで、生理学的実験の難しさと面白さを伝えられるように試みた。学生にレポートを作成させることで最終的な評価を行い、上記のような理解度や満足度について確認した。もちろんレポートの書き方についても指導を行った。

4) 教えるために使った時間：8回（病態生理学講座担当分）×270分

#### **担当科目：特別実習（得丸博史、定本久世、小林卓）**

1) 教育達成目標とその妥当性：学生には卒業実習が課せられる。卒業実習は、未知の分野を開拓し、新規の知識を見出そうとするものであり、講義や薬学実習で習得した知識と技能では、講座配属後に各自の研究テーマを遂行するには十分でない。特別実習では、講座配属後の卒業実習にスムーズに移行できるように薬理学講座卒業実習に必要な知識及び基礎技術を習得することを目的とする。特に、教員が一方的に知識や技術を与えるのではなく、『学生が主体的に考え、主体的に動く』ように、内容を工夫する。本実習終了後には、卒業実習に直ちに取り組むことができる。

2) 目標達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：『学生が自分で考え、行動する』ことに重きを置いた特別実習用テキストを作成した。テキストは4つの課題から成り、これらの課題について学生は、1) 知識を取得し、2) 実験方法を考え、3) 実験を行い、4) 結果から考察し、5) レポートを作成し提出する、という5つの作業を行う。4つの課題については、卒業実習において必要な知識・技術をより多く学べるように選定した。また、予め結果が分かっている課題ではなく、教員側も実験を行わない限り結果が分からない課題を作成した。課題の実行に関しては、教育的配慮から、指示する部分、指導する部分、自分で調べる部分に分けて、学生個々に対応する。提出されたレポートについては、教員が一度見た後に学生と議論し、文章の書き方や理論の展開法などを詳細に学生に指導する。4つの課題をこなすにつれ、学生の実験手技やレポートはより洗練されたものとなる。

4) 教えるために使った時間：30回×5時間

#### **担当科目：卒業実習（得丸博史、定本久世、小林卓）**

1) 教育達成目標とその妥当性：病態生理学講座の各人の研究テーマに従って、専門的な実験研究あるいは調査研究を行い、薬の薬理作用の多面性を確かめ、薬物治療における適正な医薬品使用の判断に寄与する。物事について多方面から考え、結論を出す能力及び仕事に対する責任感を身につけることができ、これらは医療チームの一員として、また、信頼される薬剤師として重要な素養となる。

2) 目標達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：各人の知識・技術のレベルアップのために、英文文献の紹介を定期的に行った。実験の準備を含めた、実験計画を各個人に作成させ、そのスケジュールどおりに進捗しているかについて進捗状況報告会を定期的に関き、助言・指導を行った。学会や論文における発表を視野にいれ、研究を継続している。各人の進捗状況が完全に把握できていない部分があり、今後、各人との連絡を密にする必要があると感じている。

4) 教えるために使った時間：90回×5時間



### 担当科目：応用生物学B（定本久世、小林卓）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬学の基礎となる基本的な生物学の知識を習得する。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講義ではパワーポイントや動画を用いた解説により様々な生物学的メカニズムの流れを説明し、毎回講義後に確認テストを行った。また、宿題を課すことにより、積極的に教科書を読んで理解することを促した。さらに、中間試験を実施し、その結果から学生ごとの対応を検討した上で、本試験および、補講、再試験をくり返し実施し知識の定着を図った。
- 4) 教えるために使った時間：15回×90分

### 担当科目：細胞生物学（定本久世）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬学生物の基礎となる細胞内分子の名称、機能などの知識を修得する。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講義では教科書とパワーポイントによる自作資料を用い、毎回講義後に確認テストを行い、課題を課した。また、中間試験を実施して、知識の定着を図った。
- 4) 教えるために使った時間：15回（定本担当分）×90分

### 担当科目：生体機能学（定本久世、中妻彩、喜納克仁、小林隆信、桐山賀充）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：生物系薬学に関する各項目の知識を総合的に活かすことができるようになるために、基礎的な問題から発展的な問題まで多くの演習問題を解く。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講義では演習問題とパワーポイントによる自作資料を用いた。講義後に確認テストを行い、知識の定着を図った。
- 4) 教えるために使った時間：5回（定本担当分および試験実施）×90分

### 担当科目：基礎薬学演習1（定本久世）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：1年生後期生物学の講義（細胞生物学）の内容を中心に演習を行う。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：細胞生物学の講義資料、教科書、ニュースで扱われた生物学に関わる題材を元にした演習問題（選択問題、記述問題を含む）を課し、毎回講義内に全ての課題に対する解説を行った。
- 4) 教えるために使った時間：2回（定本担当分）×90分

### 担当科目：生体機能演習（定本久世）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：3年生科目として1年生生物学の講義（応用生物学B、細胞生物学）の内容を中心に演習を行う。

- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生講義時の資料を元にした演習問題（選択問題、記述問題を含む）を課し、講義内に全ての演習問題に対する解説を行った。
- 4) 教えるために使った時間：2回（定本担当分）×90分

### 担当科目：エクスペリメントスキル前期（定本久世、小林卓）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：1年生前期生物学の講義（細胞生物学）の内容を中心に演習を行う。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：細胞生物学の講義資料、教科書を元にした演習問題（選択問題、記述問題を含む）を課し、毎回講義内に全ての課題に対する解説を行った。
- 4) 教えるために使った時間：3回×90分

### 担当科目：エクスペリメントスキル後期（白畑孝明、小林卓、窪田剛志、桐山賀充）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を行うことで、種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ぶ。さらに、一連の実験を通して、数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章（レポート）作成ができるようになる。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：種々の実験器具・測定装置の使用法を指導し、生理食塩水の調製ができるようになった。数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章（レポート）作成の指導を行い、これらを習得できた。
- 4) 教えるために使った時間：5回×270分

### 担当科目：課題実習（小林卓）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：香川大学医学部3年次の学生を受け入れて研究現場を一ヶ月間体験させることを目的とする（2021年1月27日～3月3日）。本講座では実験動物を用いた生理学的・薬理学的実験から、モル濃度の計算や生理的食塩水などの溶液の基本的性質を理解し、生きた標本から生理学的な応答を記録しながら種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ぶ。さらに、一連の実験を通して、数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章（レポート）作成ができるようになる。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：種々の実験器具・測定装置の使用法、細胞培養法などを指導し、生理食塩水中の生きた標本から生体シグナルを記録できるようになった（ニューロンの培養とCa<sup>2+</sup>イメージング）。数値データの取り扱いと解析、客観的な図表の作成、論理的な文章（レポート）作成の指導を行い、これらを習得できた。ここ5年間は毎年医学部学生を受け入れているので、より効率的に目標が達成できるように、さらには本学の学生の指導にもプラスになるように

改善を重ねている。

4) 教えるために使った時間：1ヶ月間（28日間×360分）

### 管理・運営に係ること

得丸：初年次教育委員会委員長，広報委員会委員，学生委員会委員，薬剤師国家試験対策委員会委員，香川薬学部 OSCE 評価員，国家試験問題検討委員会（薬理科目担当教員，病態・薬物治療科目担当教員）

定本：薬剤師国家試験対策委員会委員，OSCE 委員会委員，学生委員会（委員，ハラスメント相談委員），国家試験問題対策検討委員

小林：薬剤師国家試験対策委員会委員（卒業試験および模擬試験の実施など）

### その他、新聞報道等

小林：日本生理学会「生理学認定エデュケーター」

### 研究の概要

1) 神経伝達物質放出を制御するコンプレキシンの機能（得丸、定本）

研究背景

神経終末からの神経伝達物質放出はニューロンにとって重要な情報出力の手段であり、その分子機構の解明は神経科学分野における重要課題の一つである。ニューロンの興奮が神経終末に到達すると、開口した電位感受性  $Ca^{2+}$  チャンネルを通じて  $Ca^{2+}$  が神経終末内に流入する。流入した  $Ca^{2+}$  はシナプス小胞とシナプス前膜の迅速な融合を誘導し、小胞内の神経伝達物質を細胞外に開口放出（エキソサイトosis）させる。このように、シナプス小胞の開口放出は、①  $Ca^{2+}$  による厳密な制御と②驚異的な速さ（～1 ミリ秒）を特徴とする（Tokumaru, Kasai et al., *Physiol. Rev.* 2012）。シナプス小胞膜上の VAMP2（シナプトブレヴィン）、シナプス前膜のシンタキシン（Syx）、及び SNAP25 は互いに結合して 4 本の  $\alpha$  ヘリックスからなるコイルドコイルを形成する。その形成は各蛋白質の N 末端から C 末端（膜貫通領域）側に向けてファスナーが閉まるように起こり、その結果、小胞膜とシナプス前膜は融合可能な距離まで接近する。この SNAP 受容体蛋白質（SNARE 蛋白質）複合体は膜融合の分子装置であると考えられている。コンプレキシン/シナフィン（以下 Cpx）は、形成途中の SNARE 蛋白質複合体に結合して  $Ca^{2+}$  が流入するまで融合を阻止するクランプとして働く。流入した  $Ca^{2+}$  はシナプトタグミン 1（Syt1）の C2 ドメインによって受容され、Cpx によるクランプを競合的に取り除いて開口放出を誘導する。しかし最近、Cpx をクランプとする考えは以下の知見から疑問視されている。①クラ

ンプとされる Cpx の遺伝子をノックアウトしても、伝達物質放出の亢進はみられず、逆に強く抑制される（Reim et al., *Cell* 2001）。②海馬ニューロンに Cpx を過剰発現させても伝達物質放出の阻害はみられない（Xue et al., *Nat Str Mol Biol* 2007）。③Cpx は SNARE 依存性の人工脂質膜（リポソーム）の融合を促進するという報告がある（Malsam et al., *PNAS* 2009）。④Cpx が SNARE 蛋白質複合体から解離するには 3 秒もかかり、 $Ca^{2+}$  流入後～1 ミリ秒という短い時間では Syt1 と Cpx の置き換わりは起こり得ない（Pabst et al., *J Biol Chem* 2002）。⑤抗 Syt1 抗体あるいは抗 Cpx 抗体を用いたラット脳の免疫沈降では Syt1/Cpx/SNARE 蛋白質複合体が共沈する（Tokumaru et al., *Brain Cell Biol.* 2008）。我々は、 $Ca^{2+}$  非存在下では結合親和性の弱い Syt1 と SNARE 蛋白質複合体の結合を、Cpx が促進すること、さらに Cpx がシナプス伝達を速める役割があることを突き止めた。Cpx は膜融合を抑制するクランプではなく、膜融合装置の一部である可能性が高い。

研究の目的

シナプス前終末に  $Ca^{2+}$  が流入してからシナプス後膜の応答までの時間は極めて短い（0.06～0.2 ミリ秒）ので、高速な伝達物質放出を可能にするには Syt1 と SNARE 蛋白質複合体の結合は  $Ca^{2+}$  流入の前である可能性が高い。我々はこれまで得られた以下の結果①～⑤から、仮説「Cpx は、SNARE 蛋白質複合体と Syt1 をつなぐアダプター分子として働く」を提唱する。本研究の目的はこの仮説を検証することである。

本研究の意義

本研究は開口放出の新しいモデルを提唱している。Cpx は Syt1 と SNARE 蛋白質複合体を結びつける重要な分子であり、融合の最終段階まではたらく可能性が高い。我々は、Syt1/Cpx/SNARE 蛋白質複合体の形成が  $Ca^{2+}$  に依存していないことを発見した。このことは、Syt1/Cpx/SNARE 蛋白質複合体が  $Ca^{2+}$  流入前に形成される可能性を示している。

Cpx クランプ説は、*in vitro* 実験に基づいて提唱されたものである。この際に使われたリコンビナント Syt1 は N 末端膜貫通領域を欠失したものである。申請者は N 末端部を欠失した Syt1 が Cpx と結合しないことも確認している。SNARE 蛋白質を再構成した人工脂質膜（リポソーム）の融合に対する Syt1 の効果は、膜貫通領域の有無で全く異なることが示唆されている（Bhalla et al. *Nat Struct Mol Biol.* 2006, Mahal et al. *J Cell Biol.* 2002）。本研究では、全長 Syt1 を実験に用いるので、これまでとは全く異なる結果が得られる可能性がある。

成果の概要と自己評価

本研究室による、これまでの研究成果を以下に示す。

①Cpx と SNARE 蛋白質複合体の結合は開口放出に必須である。ヤリイカ巨大神経終末に注入した結合部位ペプチド（SBD ペプチド；アミノ酸 46-74）はシナプス伝達を完全に阻害した（Tokumaru, et al., *Cell* 2001）。



②Cpx と SNARE 蛋白複合体の結合は開口放出直前 (0.18 ミリ秒以内) である。ケージド SBD ペプチド(光感受性ケージドアミノ酸を組み込んだ SBD ペプチド)を開発し、照射によって瞬時に活性化されたペプチドによってシナプス伝達が阻害される時間から Cpx と SNARE 蛋白複合体の結合時期を見積もった。

③Cpx は開口放出を速める。ケージド SBD ペプチドの活性化によって Cpx 結合を瞬時に阻害すると、シナプス電流の立ち上がりが遅くなった。

④Sytl が Cpx の C 末端部と直接結合する (Tokumaru et al., 2008)。

⑤Sytl/Cpx/SNARE 蛋白複合体が存在する (Tokumaru et al., 2008)。Sytl と Cpx の結合は SNARE 蛋白複合体によって促進される。

⑥Sytl の Cpx 結合部位は、N 末端膜貫通領域である。

#### 今後の課題

今後、SNAREs/Sytl を再構成した人工脂質リポソームの融合実験により、Cpx の機能の詳細を明らかにしていく必要がある。

### 2) 海馬抑制性シナプス形成にともなう VAMP2 および VAMP4 の細胞内分布と機能解析 (定本久世)

#### 研究背景・目的

神経活動に対応したシナプス前部からの神経伝達物質の放出には、SNARE と呼ばれるタンパク質群が関与する。SNARE タンパク質の一つである vesicle associated membrane protein 2 (VAMP2, synaptobrevin-2) はシナプス小胞の膜上に存在し、シナプス後膜への小胞融合に関与している。最近になって、VAMP ファミリータンパク質である VAMP4 が抑制性ニューロンに存在し、VAMP2 と異なる機構で GABA 放出に関与していることが報告された (Raingo et al., 2012)。

#### 成果の概要と自己評価

本研究では、海馬抑制性ニューロンのシナプス形成時における VAMP2 および VAMP4 の細胞内動態を解析した。抑制性シナプス前部の形態は vesicular GABA transporter (VGAT)-Venus トランスジェニック・マウスの海馬神経細胞培養系を用いることで可視化した。これに異なる蛍光タンパク質で標識した各分子を発現させ、それぞれの細胞内局在をコンフォーカル顕微鏡により観察した。その結果、抑制性シナプス形成過程の初期には VAMP2 がシナプス前部 (varicosity) に集積し、VAMP2 の前シナプス内での分布はシナプス後部の足場タンパク質 (gephyrin) の近傍にあった。これに対し、VAMP4 はシナプス形成過程の後期にシナプス前部に局在し、前シナプス内分布も VAMP2 と異なっていた。

さらに、抑制性シナプス伝達における VAMP2 と VAMP4 の機能を、電気生理学的手法を用いて解析した。各分子を培

養海馬神経細胞に過剰発現させ、単一錐体細胞における抑制性シナプス後電流を記録した。その結果、抑制性入力繊維を繰り返し電気刺激すると抑制性シナプス後電流の振幅が小さくなり、培養日数が進むにつれて繰り返し刺激後の振幅が保たれる傾向が見られた。また、シナプス形成後期にあたる時期に VAMP4 を過剰発現させて同様の実験を行った場合、VAMP2 過剰発現系に比べて有意にこの振幅は大きかった。

#### 今後の課題

今後は発生段階に伴う VAMP4 の遺伝子発現解析を進める。VAMP4 が関わる GABA 放出機構と、シナプス形成にともなう生理機能の変化との関連について解析を進める。

外部資金導入実績：日本学術振興会・科学研究費補助金。

### 3) 海馬シナプス形成にともなう GKAP/SAPAP1 の細胞内分布と機能解析 (定本久世)

#### 研究背景・目的

学習・記憶形成に関わる神経メカニズムにおいては、多くのシナプス機能分子が働く。シナプス後部の足場タンパク GKAP/SAPAP1 は NMDA 受容体サブユニット構成に関与する。同分子は複数アイソフォームを有し、これらの機能が異なることが予想されているが、シナプス調節における正確な機能は明らかでない。申請者らは発現量解析、細胞内分子局在観察、電気生理学実験など多方向からのアプローチにより、GKAP/SAPAP1 アイソフォームの機能解析を行う。

#### 成果の概要と自己評価

GKAP/SAPAP1 CDS 中心部のエクソンは特徴的な複数プロリンをコードしており、プロリン配列の結合タンパクを介して、GKAP/SAPAP1 が間接的に細胞骨格アクチンに関与する可能性が示されている (酵母ツーハイブリッド法、Kawabe et al., 1999)。緑色蛍光タンパク質 (EGFP) で標識したエクソン構造が異なる GKAP/SAPAP1 各アイソフォームをウイルスベクターにより培養神経細胞に発現させ、標識タンパクの細胞内動態を観察した。その結果、GKAP/SAPAP1 アイソフォームのうち4種 (GKAPa, SAPAP1a, SAPAP1b, SAPAP1c) については発現ウイルスベクターを作製し、それぞれの細胞内分子局在を定量的に解析することに成功し、プロリンをコードするエクソンが細胞内分子局在に影響することが示された。

### 4) ナメクジ嗅覚中枢における同期的振動ネットワークのシナプス調節機構 (小林卓)

#### 研究背景・目的

中枢神経系におけるニューロンの層構造と電気的な同期振動活動はヒトを代表とする脊椎動物だけのものではない。優れた嗅覚学習能力と高い再生能力をもつナメクジ脳を用いて、

認知機能における同期的振動ネットワークの仕組みと役割について目下調べている。『においの情報処理過程にどのような巧みな仕組みがあるのか?』『多様な動物種の中樞神経系でみられる同期振動(脳波)とは何か?』等の疑問について考えながら、最終的には、ニューロンが同期振動する仕組みと意義について明らかにしたい。

#### 成果の概要と自己評価

ナメクジの嗅覚中枢である前脳葉はにおいに関する学習と記憶に必須だが、その内部の同期振動ネットワークはブラックボックスのままである。前脳葉の10万個のニューロンたちが具体的にどのように同期振動して嗅覚情報処理を行うのかを調べている。まず、前脳葉の同期振動ネットワークに対するGABAおよび神経ペプチドの薬理作用について調べ、GABAや神経ペプチドFMRFアミドが振動活動の周波数を調節し得ることを示した。特に、FMRFアミドが前脳葉ニューロン間のシナプス接続を抑制することで振動数を低下させること(Eur J Neurosci 誌)、GABAが前脳葉ニューロンの興奮性を高める調節因子として働くことを報告した(J Neurophysiol 誌)。次に、アセチルコリンが前脳葉の振動ネットワークに対して興奮性に働き、振動活動とニューロン間の同期的活動にも寄与していることをJ Comp Neurol 誌などに報告した。この研究を進める過程で、前脳葉の分散培養系において振動ネットワークが自発的に再形成されることを見つけたので、目下のところ、*in vitro* 同期的振動ネットワークが一から作られる様子を調べている。上記の系を用いて網羅的な薬理的解析を行い、神経伝達物質であるインドールアミン、カテコールアミン類が間接的に前脳葉の振動ネットワークを変調すること、コリナージックニューロンが前脳葉ネットワーク内で同期振動を駆動・保持する候補の大本命であることを報告した(J Comp Neurol 誌ほか)。さらに、嗅覚受容機構における一酸化窒素(NO)の修飾的役割について明らかにした論文では単一ニューロンレベルでの解析結果を発表した(PLoS One 誌)。最近では、2019年に、シナプス伝達の病態生理学的な研究として、齧歯類の海馬抑制性シナプス修飾機構についての共著論文をNeurosci Res 誌に発表した。また、昨年度のJ Comp Neurol 誌に引き続き、本年度は、神経ペプチドがコリナージックシナプスを修飾することを示した論文をPeptide 誌に発表した。この様な多様な神経ペプチドの組織学と薬理学・生理学について、さまざまな知見をひとつずつ丁寧に積み重ねて行くことが大切と考えています。

#### 今後の課題

においの嗅ぎ分けや学習・記憶を司るナメクジ前脳葉の同期振動ネットワークにおいて、さまざまなシナプス伝達様式が再形成される様子を生理・薬理・組織学的手法を(できれば行動学的手法も)用いてひとつひとつ明らかにして行く。最終的には、種に共通した脳波のしくみとはたらきについて言及したい。

外部資金導入実績:

令和2-4年度 JSPS 科学研究費助成事業・基盤研究(C) 20K06750 (研究代表者)

共同研究:

国内他大学との共同研究(札幌医科大、福岡女子大、国立精神神経センターなど)。

---

#### 外部誌上発表 (2017年4月~2022年3月)

---

#### [原著論文]

##### 2021

1. Sadamoto H, Takahashi H, Kobayashi S, Kondoh H, Tokumaru H (2021) Identification and classification of innexin gene transcripts in the central nervous system of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Plos one* 16, e0244902.
2. Yamanaka A, Kobayashi S, Matsuo Y, Matsuo R (2021) FxR1amide regulates the oscillatory activity in the olfactory center of the terrestrial slug *Limax*. *Peptides* 141, 170541

##### 2020

3. Matsuo R, Kobayashi S, Furuta A, Osugi T, Takahashi T, Satake H, Matsuo Y. (2020) Distribution and physiological effect of enterin neuropeptides in the olfactory centers of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Physiol A* 206, 401-418.

##### 2019

4. Ishiguro M, Kobayashi S, Matsuyama K, Nagamine T. (2019) Effects of propofol on IPSCs in CA1 and dentate gyrus cells of rat hippocampus: Propofol effects on hippocampal cells' IPSCs. *Neurosci Res*, 143, 13-19.
5. Kobayashi S. (2019) Cholinergic induction of network oscillations in the slug olfactory neuron *in vitro*. *J Physiol Sci* 69, S155.

##### 2017

6. Kobayashi S. (2017) Synchronous oscillatory network and cholinergic system in the slug olfactory center. *European Biophysics Journal with Biophysics Letters* 46, S202.

#### [著書・訳書]

1. 得丸博史(単著)「シナプス伝達を加速させる分子は何か。神経伝達物質放出におけるコンプレキシンの役割」2017年4月, 香川県薬剤師会誌 かがやく No165, p.62-64.

---

#### 口頭発表・学会発表 (2021年4月~2022年3月)

---

1. 三木真歩, 定本久世, 得丸博史. 生物系三学会香川大会 2021, 2021年6月19~20日(Online) .
2. 定本久世, 得丸博史. 日本動物学会第92回大会オンライン米子大会, 2021年9月2~4日
3. 小林卓, 日本動物学会第92回大会オンライン米子大会, 2021年9月2~4日
4. 小林卓, 生物系三学会香川大会 2021, 2021年6月19~20





- 日 (Online) .
5. 小林卓, 日本動物学会第 92 回大会オンライン米子大会,  
2021 年 9 月 2~4 日

### 社会貢献

定本 久世 :

- ・日本比較生理生化学会・評議員、吉田奨励賞審査委員
- ・日本動物学会・男女共同参画委員

小林 卓 :

- ・日本生理学会・評議員
- ・日生理学会・生理学認定エデュケーター
- ・「日本生物学オリンピック 1 次予選」(2012~2021 年までの  
毎年 7 月開催、徳島文理大学・香川キャンパス)

### その他、新聞報道等

定本久世 :

- ・独立行政法人日本学術振興会平成 29 年度特別研究員等審査  
会専門委員表彰, 平成 30 年 7 月 31 日





## 薬物治療学講座

### Laboratory of Pharmacotherapy and Experimental Neurology

#### 教員

**教授 伊藤 康一** 着任年月日：2004年04月01日  
 最終学歴：1983年03月 昭和薬科大学大学院薬学研究科修了。医学博士、薬剤師（(財)日本薬剤師研修センター認定薬剤師）  
 前職：(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・薬理研究部門、研究員  
<http://kp.bunri-u.ac.jp/kph02/>

**講師 松尾 平** 着任年月日：2008年04月01日（当講座着任：2016年04月01日）  
 最終学歴：2008年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了。博士（薬学）、薬剤師

**助教 小森 理絵** 着任年月日：2005年04月01日（当講座着任：2014年07月01日）  
 最終学歴：2003年3月 奈良女子大学大学院人間文化研究科博士後期課程修了。博士（理学）  
 前職：(財)ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員(国立循環器病センター研究所・病因部)

#### 教育の概要

**担当科目：薬物治療学1（伊藤）** 薬学科（旧カリ）・必修・15コマ 後期3年生

薬物治療学1では、それまでに修得した機能形態学・薬理学・病態生理学・臨床生化学のすべての知識を統合し、薬物治療のガイドラインに沿った各疾病の治療指針の立て方を学習する。講義では、具体的な症例を数多く取り上げ、病態・診断基準・適応すべき薬物あるいはその副作用のポイントを分かりやすく解説した。また、薬物治療では、「患者様一人ひとりに対してどのような薬物が適切か」という意識が重要である。そこで、1つの病態に対しても患者背景が異なる複数の症例を取り上げ、個々の患者背景を意識しながら薬物治療が考案できるような内容を講義に盛り込んだ。

**担当科目：治療薬学5（伊藤）** 薬学科・必修・15コマ 後期3年生

治療薬学5では、機能形態学・薬理学・病態生理学・臨床生化学/薬物治療学を一体化して、薬物治療のガイドラインに沿った精神/神経疾患の治療指針の立て方を学習する。講義では、具体的な症例を数多く取り上げ、病態・診断基準・適応すべき薬物あるいはその副作用のポイントを分かりやすく解説した。また、「患者様一人ひとりに対してどのような薬物が

適切か」という意識が重要である。そこで、1つの病態に対しても患者背景が異なる複数の症例を取り上げ、個々の患者背景を意識しながら薬理学をベースに薬物治療を理解できるような内容を講義に盛り込んだ。

**担当科目：疾患の分子生物学（伊藤、小森）** 薬学科・選択・10コマ 前期5年生

近年、遺伝情報の解読によって、生体の様々な現象（発生、分化、老化、がん、その他の疾患等）が分子レベルで解析されてきている。この講義では、解明されている疾患の発症メカニズムを学ぶ。また、メカニズム解明のために必要な技術の原理と応用、疾患の新規治療薬の創生のためのゲノム創薬について学ぶ。さらに、遺伝子治療、細胞治療や再生医療について、その技術の発展性と問題点を学ぶ。

**担当科目：機能形態学（松尾）** 薬学科・必修・1年前期

機能形態学では、人体の三次元的構造と、組織や器官の基本的な機能について学ぶ。具体的には、神経系、骨格系と筋系、循環器系、呼吸器系、消化器系、感覚器系について、基本的な構造の名称を挙げる事ができ、機能を構造と関連づけて説明できることを目標とする。2年次から始まる治療薬学の導入となる科目でもあり、臓器と病気との関りについてもできるだけ触れながら講義を行った。適宜練習問題を解かせ理解度を確認し、フィードバックを行った。

**担当科目：治療薬学6（松尾）** 薬学科・必修3年後期

治療薬学の一部であり、代謝性疾患、内分泌系疾患、骨関節疾患、バイオ医薬品についてその病態や治療法、治療薬について学ぶ。病気となる原因についてしっかりと説明し、どのような治療薬が有効かわかるように工夫した。また薬の作用機序についても分類分けをして詳しく説明した。各分野別に練習問題も作成し知識の定着を図った。

**担当科目：治療薬学演習1（伊藤、松尾、薬理系教員）**

治療薬学5（伊藤）、治療薬学6（松尾）の復習のために、演習を中心に各3回行った。

**担当科目：治療薬学演習2,3（伊藤、松尾、医療薬学教員）**

精神疾患（伊藤）、脳卒中（伊藤）、糖尿病（松尾）のPBLを各3コマ行った。

**担当科目：薬理学実習（伊藤・松尾・小森・山田・窪田）** 薬学科・必修・40コマ 前期3年生

薬理学実習は、2、3学年での基礎薬理学、治療薬学の講義において得られた知識を、薬理学実験を通してさらに理解を

深めることを目的とする。動物実験を行うことで、優れた医薬品を開発する上での実験動物を用いた前臨床試験の重要性についても理解する。また、動物実験を行う場合には、動物実験の指針を遵守することを徹底し、動物愛護の精神に基づき有効かつ適切に行われるよう教育指導した。

**担当科目：早期体験学習（池田・大岡・竹内・松尾・中島・森川）** 薬学科・必修 1年生後期

薬剤師が働く現場を実際に見聞し、将来薬剤師として医療を担う心構えと態度を養うことを目的とする。薬剤師が働く病院および薬局へ訪問させ、その後、薬剤師の仕事の重要性と今後の薬剤師に期待される役割についてグループごとに討議し、発表をさせた。

**担当科目：特別実習1（伊藤）** 薬学科・選択 1年生

特別実習1では、地域医療現場の最先端である介護施設で、学生が高齢者や他職種の方々と直接的なやりとりを介して、地域医療と薬剤師の役割について考える一つの材料にしてみらうことを目的とする。

**担当科目：特別実習6（伊藤）** 薬学科・選択 4年生

特別実習6では、薬物乱用防止教室の新しい考え方実施法について検討した。

**担当科目：創薬生命科学特論（伊藤）** 薬学科・選択 5、6年生

「抗てんかん薬と非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬（NOAC）との意外な関係性について」の論文を読み、討議し臨床現場での薬物相互作用の重要性についての意義を勉強した。

**担当科目：卒業実習（伊藤・松尾）** 薬学科・必修 5、6年生

5、6年生の卒業実習を行った。

調査研究「SGLT2阻害薬の使い分けについて」、実験研究「重積発作後のてんかん発症関連因子の探索-CAGE-seq法を用いた網羅的遺伝子発現解析-」「重積発作後てんかん原性期におけるミクログリアの解析」「重積発作後てんかん原性期における脳内浸潤白血球の解析」を行った。

**保健福祉学科・臨床工学科、3年生**

**担当科目：臨床薬理学（伊藤）** 必修・15コマ

薬がなぜ効くのかと言う基礎的知識の習得と、臨床工学技士として、是非知っていただきたい腎臓、循環器系に作用する薬と全身麻酔薬など神経系に作用する薬を臨床的側面から講義した。

入学前教育委員会（委員長）

一般社団法人 薬学教育協議会 病態・薬物治療関連教科担当教員会議

社団法人 日本私立薬科大学協会 国家試験問題検討委員会 病態・薬物治療部会

**松尾 平：** OSCE 委員会 委員（総務、モニター担当）

教務委員会 委員

CBT 対策小委員会 委員

早期体験学習委員会 委員

入学前教育委員会 委員

入試委員会 委員

**小森 理絵：** OSCE 委員会委員

入学前教育委員会委員

## 研究の概要

### 1. 重積発作後てんかん発症と脳浮腫、血液脳関門機能不全との関係

てんかんの治療は、バルプロ酸をはじめとする優れた治療薬により一定の効果をもたらしてきた。しかし、最近既存の抗てんかん薬（AED）による薬物治療の限界が広く認識されている。特に、てんかん患者の30%以上が何らかのAED治療抵抗性となり、最高度のQOL達成に困難が生じている。この問題を解決するために、既存AEDの作用機序とは異なる新たなAEDの開発が課題となっている。新規AEDの標的部位を探索することを目的とし、特に全般発作発症を防ぐ標的として血液脳関門（BBB）との関連に着目した。本研究では続発性てんかん発症過程を検討するため、症候性局所関連てんかんモデルであるピロカルピン重積けいれんモデルマウスを用いた。一方、生きている動物でのBBB機能の検討には、従来の手法である低分子色素（エバンスブルーなど）や高分子量（IgGなど）の脳実質内拡散を観察するのでは不可能である。けいれん獲得過程での検討を行うため、同一個体でごとけいれん発作を観察しBBBの時空間的観察は困難であるため小動物用MRI（MRmini、1.5T写真）を用い非侵襲条件下で同一個体の形態学およびBBB不透過ガドリニウム（Gd）造影剤投与下で造影MRI撮像を行いBBB変化の時空間的観察を行い、けいれん発作発症時およびけいれん発作獲得過程でのBBB変化を定性・定量的に解析した。さらに脳内炎症因子に関しての検討を行っている。

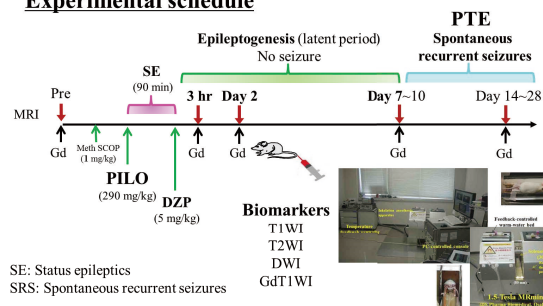
## 管理・運営に係ること

**伊藤 康一：** 徳島文理大学紀要委員会（委員）

香川薬学部年報委員会（委員長）

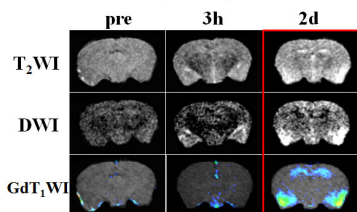


**Experimental schedule**



SE: Status epileptics  
SRS: Spontaneous recurrent seizures

**post-SE**



脳浮腫とBBB破綻状態のMRI所見  
(SE: 重積けいれん、GdT1WI: BBB破綻評価法)

**2. 重積発作後てんかん発症予防薬の探索**

1での研究成果を基礎に、脳浮腫、BBB損傷、脳内炎症を指標(網羅的プロテオーム解析)に重積発作後てんかん発症予防薬の探索を行っている。

**3. PM2.5の脳循環および脳梗塞後に及ぼす影響の解析**

大気汚染におけるPM2.5の健康被害は広く知られている。最近ヒトにおいて脳卒中など脳疾患発症や予後(転帰)などに影響があることが報告されている。しかし、そのメカニズムは不明である。脳卒中と脳内炎症の関係を指標に、北京、福岡、横浜で採取されたPM2.5を老齢マウスに鼻腔内投与し、末梢血及び脳内の免疫細胞の動態についてFACS解析法を用いて検討している。(環境研究総合推進費)

**4. 熱性けいれんに対するDHAの効果**

母親から母乳経由で摂取されるDHAが乳幼児で発症する熱性けいれんに対しての予防効果を熱性けいれんマウスモデルを用いて検討した。DHAは熱性けいれん発症の予防効果が認められた。

**外部誌上発表 (2017年4月~2022年3月)**

[原著論文]

**2022**

1. Nami Ishihara, Tomoaki Okuda, Hiroyuki Hagino, Ami Oguro, Yuto Tani, Hiroshi Okochi, Chiharu Tokoro, Yoshiaki Fujii-Kuriyama, **Kouichi Itoh**, Christoph F.A. Vogel, Yasuhiro Ishihara (2022) Involvement of polycyclic aromatic hydrocarbons and endotoxin in macrophage 1 expression of interleukin-33 induced by exposure to particulate matter. *J. Toxicol. Sci.*, accepted

**2021**

2. Kenta Sakai, Fuyuko Takata, Gaku Yamanaka b, Miho

Yasunaga a, Kana Hashiguchi, Kazuki Tominaga, **Kouichi Itoh**, Yasufumi Kataoka, Atsushi Yamauchi, Shinya Dohgu. (2021) Reactive pericytes in early phase are involved in glial activation and late-onset hypersusceptibility to pilocarpine-induced seizures in traumatic brain injury model mice. *J. Pharmacol. Sci.* 145:155-165

3. Kouji Niidome, Ruri Taniguchi, Takeshi Yamazaki, Mayumi Tsuji, **Kouichi Itoh** and Yasuhiro Ishihara (2021) FosL1 Is a Novel Target of Levetiracetam for Suppressing the Microglial Inflammatory Reaction. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 10962. <https://doi.org/10.3390/ijms222010962>

4. Shinji Kawano, **Kouichi Itoh**, Yasuhiro Ishihara (2021) Maternal intake of docosahexaenoic acid decreased febrile seizure sensitivity by increasing estrogen synthesis in offspring. *Epilepsy & Behavior*, 121: 108038

**2020**

5. Masahiro Ishii, Ayako Senju, Ami Oguro, Masayuki Shimono, Shunsuke Araki, Koichi Kusuhara, **Kouichi Itoh**, Mayumi Tsuji, Yasuhiro Ishihara. (2020) Measurement of the Estradiol Concentration in Cerebrospinal Fluid from Infants and Its Correlation with Serum Estradiol and Exosomal MicroRNA-126-5p. *Biol. Pharm. Bull.* 43:1966-1968

**2019**

6. **Kouichi Itoh**, Ruri Taniguchi, **Taira Matsuo**, Ami Oguro, Christoph F.A. Vogel, Takeshi Yamazaki, Yasuhiro Ishihara. (2019) Suppressive effects of levetiracetam on neuroinflammation and phagocytic microglia: A comparative study of levetiracetam, valproate and carbamazepine. *Neuroscience. Letters.*, 708:134363 <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134363>

7. Yasuhiro Ishihara, **Kouichi Itoh**, Ami Oguro, Yoichi Chiba, Masaki Ueno, Mayumi Tsuji, Christoph F.A. Vogel, Takeshi Yamazaki. (2019) Neuroprotective activation of astrocytes by methylmercury exposure in the inferior colliculus. *Scientific Reports* 9:13899 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50377-9>

**2018**

8. M. Tanaka, Y. Ishihara, S. Mizuno, A. Ishida, C. F. Vogel, M. Tsuji, T. Yamazaki, **K. Itoh**. (2018) Progression of vasogenic edema induced by activated microglia under permanent middle cerebral artery occlusion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496:582-587.

9. Kotani, M., Sato, Y., Ueno, A., Ito, T., **Itoh, K.**, Imadae, M.

(2018) Two non-cytotoxic type 2 ribosome-inactivating proteins (Sambucus Sieboldiana lectin and Sambucus Nigra lectin) lead neurosphere cells to caspase-independent apoptosis. *Biomedical Research* 29:1570-1577

## 2017

9. Yasuhiro Ishihara, **Kouichi Itoh**, Miki Tanaka, Mayumi Tsuji, Toshihiro Kawamoto, Suguru Kawato, Christoph F. A. Vogel, Takeshi Yamazaki. (2017) Potentiation of 17 $\beta$ -estradiol synthesis in the brain and elongation of seizure latency through dietary supplementation with docosahexaenoic acid. *Scientific Reports* 7: 6268 | DOI:10.1038/s41598-017-06630-0.

---

## 口頭発表・学会発表 (2021年4月～2022年3月)

---

1. 冨好 真沙也、松尾 平、小森 理絵、中居 永一、上羽 哲也、伊藤 康一、悪性神経腫移植後マウスの GABAA 受容体抑制誘発けいれん発作感受性の検討。第 16 回 日本てんかん学会中国四国地方会、令和 4 年 2 月 19 日島根 (web 開催)
2. 川野 真慈、石原 康宏、伊藤 康一、熱性けいれん後てんかんマウスの作製とドコサヘキサエン酸によるてんかん発症の予防。第 16 回 日本てんかん学会中国四国地方会、令和 4 年 2 月 19 日島根 (web 開催)
3. 伊藤 康一、松尾 平、小森 理絵、石原 康宏、光誘発血栓性脳卒中後てんかん加齢マウスモデルの有用性。第 16 回 日本てんかん学会中国四国地方会、令和 4 年 2 月 19 日島根 (web 開催)
4. 伊藤 康一、松尾 平、小森 理絵、石原 康宏、光誘発血栓性脳卒中後てんかん加齢マウスモデルとしての光誘発血栓性血栓法の有用性。日本薬学会第 142 年会、令和 4 年 3 月 27 日 名古屋 (web 開催)
5. 松尾 平、越智 詩織、中谷みなみ、小森 理絵、伊藤 康一、石原康宏、光誘発血栓性てんかん原性初期の脳内炎症における脳内浸潤好中球の役割。日本薬学会第 142 年会、令和 4 年 3 月 27 日 名古屋 (web 開催)
6. 小森 理絵、松尾 平、石原 康宏、伊藤 康一、てんかん原性初期のマウス海馬における Fos11 遺伝子発現。第 95 回日本薬理学会年会、令和 4 年 3 月 9 日 福岡 (ハイブリッド開催)

---

## 教科書

---

1. 伊藤 康一 (2009, 2012) 「薬の効くプロセス」 小野寺憲治 修 ネオメディカル 第 10 章 分担執筆
2. 伊藤 康一 (2013～22) 「薬物治療学」改訂 3～11 版 南山堂 (てんかん、片頭痛、その他の神経疾患) 分担執筆
3. 伊藤 康一 (2015, 2020) 「疾病薬理学」ネオメディカル 第 11 章 分担執筆

---

## 特許

---

- 伊藤 康一、
1. 特願 (2003) 「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」 第 116895 号
  2. PCT 国際出願 (2004) 「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」 PCT/JP2004?005818



## 薬物動態学講座

### Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

#### 教員

**教授 加藤善久** 着任年月日：2006年9月1日  
 最終学歴：1983年3月静岡薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了。博士（薬学）、薬剤師  
 （財）日本薬剤師研修センター認定薬剤師  
 静岡県立大学薬学部客員教授  
 元職：静岡県立大学薬学部医療薬学大講座薬物動態学分野、同大学院薬学研究科機構薬剤学講座・講師

**助教 跡部一孝** 着任年月日：2007年4月1日  
 最終学歴：2007年3月徳島大学大学院薬科学教育部博士後期課程修了。博士（薬学）、薬剤師

#### 教育の概要

##### 担当科目：薬剤学1（加藤善久）

###### 1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、作用部位に達した薬物の量と作用により薬効が決まることを理解し、薬物の生体内における動きと作用に関する基本的知識を修得できるような授業を行なう。また、学習者が薬物の生体内運命を理解し、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得できるようにする。

薬物は生体に投与された後、吸収されて、血管系を血流に乗って運搬され、毛細血管の細孔または内皮細胞を透過して様々な臓器や組織の細胞間隙に移行する。そして、細胞内に取り込まれて、その一部が作用発現部位に到達し、薬効を発揮する。その後、ほとんどの薬物は肝臓の肝実質細胞や腎臓の糸球体、尿細管に移行して、代謝、排泄され、体内から消失する。このような薬物の生体内動態の過程（吸収、分布、代謝、排泄）は、薬物の薬効や副作用の発現および持続性を理解する上で重要である。

###### 2) 教育内容面での取り組み

学習者の学習に対するモチベーションを刺激するために、授業時間ごとに到達目標を設定し、学習者主体の授業を心掛けている。授業には、図やグラフを多用することにより、講義の説明が理解しやすいように工夫している。また、薬物動態学、製剤学、衛生薬学、薬理学などと関連づけて理解できるように関連事項についての内容を取り入れている。さらに、関連したSBOsごとにキーワードを設けて解説し、演習問題を行い、学習したことが確実に身につけているかの確認を行っている。また、演習に対しては、学習者へのフィードバックを行い、やる気を刺激している。学習者の授業時間外学習を増やすために、講義のたびごとにホームワークを出し、復習を促すとともに、講義内容のキーワードを5つ書き出さ

せて提出させている。講義復習資料の配布、復習確認問題の提示、ホームワークの提出、試験の解答例の提示に Google Classroom を活用している。

##### 担当科目：薬剤学2（加藤善久、跡部一孝）

###### 1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、薬物の生体内運命を理解し、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得できるような授業を行なう。

薬物の生体内動態の過程（吸収、分布、代謝、排泄）は、薬物の薬効や副作用の発現を理解する上で重要となる。また、体内動態は他剤併用により大きく変動することがあり、薬物の薬理効果の発現に影響を与える。従って、その相互作用の要因を把握することが重要である。

###### 2) 教育内容面での取り組み

薬剤学1と同様の取り組みを実施している。

##### 担当科目：薬物動態学（加藤善久、跡部一孝）

###### 1) 教育達成目標とその妥当性

薬物の薬効や副作用を体内の薬物動態から定量的に理解するために、薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得できるような授業を行なう。個々の患者に応じた投与計画を立案するために、薬物治療の個別化に関する基本的知識と技能を修得できるようにする。

薬物の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）は、薬物の物理化学的性質と、薬物と生体との相互作用によって決まる。また、薬物の薬効は、薬物の薬理活性の強さと薬物の体内動態に依存している。従って、薬物の薬効を最も効果的に発揮させるためには、その体内動態を把握する必要がある。そこで、生体に投与された薬物の生体内動態について、薬物速度論的立場から、投与後の薬物の血漿中濃度、消失半減期、代謝速度、排泄速度および体内蓄積量などを理解することが重要である。また、ファーマコキネティクス (Pharmacokinetics)、生理学的速度論、コンパートメントモデル、臨床薬物動態について修得する必要がある。

###### 2) 教育内容面での取り組み

薬剤学1および2と同様の取り組みを実施している。また、薬物動態の理論的解析法を紹介するとともに、データを提示し、学習者がそれらを解析することにより、薬物動態学の実用性を体験している。さらに、薬物動態学・製剤学実習と連動して、解析プログラムでの解析を実施している。講義復習資料の配布、復習確認問題の提示、ホームワークの提出、試験の解答例の提示に Google Classroom を活用している。

##### 担当科目：薬物動態学・製剤学実習（加藤善久、跡部一孝）

###### 1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、薬効や副作用を薬物の体内動態から定量的に理解し、薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得できるような実習を行なう。

医薬品の生体内動態に関する実験手技（血中薬物濃度の測定）を習熟し、医薬品の薬物治療の場で必要とされる薬物動態学的な知識と技能（薬物速度論解析、体内動態の解析と投与設計）を修得し、薬剤師の任務および職能について、理解を深めることが重要である。

## 2) 教育内容面での取り組み

医薬品の生体内動態の理論的解析（薬物速度論解析、体内動態の解析と投与設計、血中薬物濃度の測定）に関する基本的知識、技能、態度を修得するために、小人数グループ（5～6人1組）できめ細やかな実習を行っている。また、個々にプレゼンテーションや説明の機会を設け、プレゼンテーション技能を高め、理解力を深める実習を実施している。復習確認問題の提示、試験の解答例の提示に Google Classroom を活用している。

3) 薬物動態学実習書（2021年度）第16版（加藤善久、跡部一孝 編集）

## 担当科目：薬学英语（加藤善久）

### 1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、科学、薬学、医療に関連する英語文献を読み、医療現場で必要な英語を学ぶことを目的とする。さらに、外部講師として、Philip Hawke 准教授（静岡県立大学薬学部）や海外で医療に関する研鑽を積み、実際に医療現場で英語を用いて活躍している薬剤師、医師を招き、薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションを学ぶことを目的とする。薬学分野で必要とされる英語に関する基本的事項を修得する。

### 2) 教育内容面での取り組み

薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションをアクティブラーニングにより実践的に学習する。学習者は、医師、薬剤師および患者役となり、友達同士で英語による簡単なコミュニケーションを実践する。適宜 Zoom を活用している。

## 担当科目：基礎薬学演習4（加藤善久）

### 1) 教育達成目標とその妥当性

2年次及び3年次の講義で学んだ知識を定着させ、より一層理解を深めることを目的として、演習を実施する。吸収、分布、代謝、排泄の各過程および薬物動態学的相互作用に関する事項を修得する。

### 2) 教育内容面での取り組み

講義で使用した教科書やノートを参照しながら、演習を行い、理解を深め、科目間の知識を組み合わせた知識の統合を図る。

## 担当科目：薬物相互作用（加藤善久、跡部一孝）

### 1) 教育達成目標とその妥当性

医療および医薬品に関与する高度の薬剤学的知識を修得し、さらに、適正な薬物治療を推進するために、体内動態の各過程で生じる相互作用およびその対処法を習熟することを目的として、基礎から応用までの生物薬剤学および物理薬剤学を、最近の知見を修得する。

### 2) 教育内容面での取り組み

これまでに修得した薬剤系関連科目に関する知識を他の薬学系科目と相互に関連付けて総合的に活かすことができるよう基礎的な問題から発展的な問題まで多くの問題を演習する。

## 担当科目：応用薬学演習（薬剤学、薬物動態学）（加藤善久、跡部一孝）、実務実習事前学習（加藤善久、跡部一孝）、薬局実習および病院実習（加藤善久、跡部一孝）、総合薬学演習および総合薬学演習S（薬剤学、薬物動態学）（加藤善久、跡部一孝）、創薬生命科学特論（加藤善久）、特別実習1～6および卒業実習1および2（加藤善久、跡部一孝）

### 1) 教育達成目標とその妥当性

応用薬学演習（薬剤学、薬物動態学）では、薬学教育モデル・コアカリキュラムの薬剤学、薬物動態学分野を項目ごとに整理し、講義と演習を通して、薬剤学、薬物動態学分野の問題を修得できるようにする。

実務実習事前学習では、薬局・病院の実務実習において、調剤および服薬指導などの薬剤師職務を遂行する上で、必要な基本的な知識、技能、態度を修得できるようにする。

薬局実習では、薬局薬剤師の社会的役割と責任を理解し、地域医療に貢献できるようになるために、保険調剤、医薬品などの情報提供、健康相談、医療機関や地域との関わりについて、基本的知識、技能、態度を修得できるようにする。

病院実習では、病院薬剤師の役割と責任を理解し、病院薬剤師業務を遂行できるようになるために、調剤、製剤、病棟業務およびチーム医療に関する基本的知識、技能、態度を修得できるようにする。

総合薬学演習および総合薬学演習Sでは、5年次までの薬剤学1、薬剤学2、薬物動態学、薬物動態学実習および実務実習で修得した薬剤師として必要とされる事項の総合的な薬学演習を実施し、総合的な知識、技能、態度を身につける。また、第3者にCBTおよび薬剤師国家試験程度の問題の解答を論理的に説明できるよう自ら調べ、討論することにより、問題の深い理解力と応用力を身につけ、CBTおよび国家試験に対する問題解決能力を養うことができるようにする。

創薬生命科学特論、特別実習1～6、卒業実習1および2では、論文紹介、課題に対するグループ討論および実験研究を通して、科学的思考能力や論理的思考能力を醸成できるようにする。

以上の講義、演習および実習を通して、研究マインドを持ち、最適な医療の実現に貢献できる薬のスペシャリスト、医薬品研究開発のプロフェッショナルを育成したいと考えてい





る。また、医薬品、化粧品などの化学物質の性質、創製からその適正使用にいたる薬学とその周辺の幅広い分野において、生命に関わる物質および生体の生理と病態、さらに物質と生体の相互作用に関する知識と技術を習得し、医薬品研究開発分野のみならず、生命科学分野にも貢献できる薬剤師、薬学研究者、薬学系技術者を養成したいと考えている。

## 2) 教育内容面での取り組み

応用薬学演習（薬剤学、薬物動態学）および総合薬学演習および総合薬学演習Sでは、薬剤学、薬物動態学分野において、それぞれの項目に対する重要ポイントを丁寧に解説している。さらに、CBT対策問題と過去の国家試験問題を分野別に整理して小テストを行なうとともに、その解説を毎時間行い、理解度の確認を行なっている。また、講座配属の学生に対して、CBTおよび薬剤師国家試験対策として、演習形式により問題解決の取り組みを配属直後から実施している。

創薬生命科学特論、特別実習1~6および卒業実習1および2では、独創的研究心や科学的思考能力を醸成させるために、各学生に研究テーマを与え、実験研究あるいは調査研究に取り組ませている。また、実験データを論理的に解釈できるように、教員とのディスカッションを毎日のように実施している。また、効果的なプレゼンテーションの仕方が身につくように、講義内でのプレゼンテーションや学会発表の機会を定期的に設けている。さらに、学術論文を作成する能力を体得できるように、論文を読む訓練、実験データに基づいた結果と考察を書く訓練を実施している。

薬学は薬に関する総合的学問であるがゆえに、有機化学、分析化学、衛生薬学、環境化学、薬理学、薬剤学、薬物動態学、製剤学、病態・薬物治療学、医療薬学などの薬学諸学の知識が統合一体化されてこそ現場で役立つことから、これまでに欠けていた基礎から実践薬学へのリンクや各専門を統合した教育が今後、重要になると考えられ、それらを包括した統合型教育、学習者主体の教育、知識教育に加え技能・態度教育、基礎教育プラス実践教育、コミュニケーションと生命倫理の教育に取り組んでいる。

## 担当科目：薬学概論、医療倫理学、薬剤師への招待、実践社会福祉（加藤善久）

### 1) 教育達成目標とその妥当性

薬学概論では、薬の専門家として必要な基本姿勢を身につけるために、医療、社会における薬学の役割、薬剤師の使命を知り、どのように薬学が発展してきたか、また先端医療を支える医薬品開発の現状を理解する。医療倫理学では、薬剤師の立場から提起される医療に関わる倫理的問題点を理解し、薬剤師として地域社会との関わりや生涯にわたる学習の重要性を学ぶ。薬害の実例を知り、薬剤師として医薬品の利点とリスクを認識する。薬剤師への招待では、高度化する医療に対応し、医療人としての倫理観や使命感を備えた「質の高い薬剤師」を目指すことを自己研鑽に励みながら学ぶ。実践社

会福祉では、社会貢献活動、災害や介護などのボランティア、薬物乱用などの啓蒙活動への参加などを通じて見識を広め、国民の健康増進における薬剤師が果たす役割と使命感について学ぶ。

### 2) 教育内容面での取り組み

薬学概論では、薬に関して専門的な知識をもった医療の担い手としての薬剤師が果たすべき役割と責任を自覚するために、香川薬学部の教員および医療関係・製薬企業等に従事している薬剤師（外部講師）によるオムニバス形式の講義を実施する。医療倫理学では、医療従事者の立場から提供される倫理の具体的諸問題を通して、考察を深める。また、薬害被害者の体験を直接聞くことにより、医療従事者としての使命について認識を深める。薬剤師への招待では、医療に関する様々な研修会・講演会について、興味がある研修会・講演会を選んで参加する。実践社会福祉では、体験実習、ボランティア活動に参加し、豊かな人間性と高い倫理観や使命感を身につける。適宜 Google Classroom を活用している。

## 担当科目：臨床薬物動態学（薬学研究科薬学専攻（4年制博士課程））（加藤善久）

### 1) 教育達成目標とその妥当性

適正な薬物治療を実施するためには、薬物の血中濃度を適切にコントロールする必要がある。そのためには、薬物の体内動態特性を正確に把握し、それに基づいた投与設計を行なわなければならない。本講義では、適正な薬物治療を実施するために、pharmacokinetics と pharmacodynamics をインテグレートした薬物動態の解析法を理解し、その解析結果を用いた投与設計法を修得する。また、本講義では、薬物の治療効果や副作用の発現を薬物動態と関連づけて理解するために、医薬品の体内動態の速度論的解析法、及び医薬品の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムを修得する。

### 2) 教育内容面での取り組み

医療の現場で、有効で安全な薬物療法を実現するために、高度な知識を駆使できる人材、及び副作用情報を解析し、薬物療法の安全性を高める人材の養成を目指している。

---

## 外部誌上発表（2017年4月~2022年3月）

---

### 【解説・報告書等】

1. 加藤善久 (2020). 味の処方せん 我が家の「しぞーかおでん」香川県薬剤師会会誌 かがやく, 178:46-47.
2. 加藤善久、宮澤宏 (2020). 榊原紀和講師追悼誌, 徳島文理大学香川薬学部榊原紀和講師追悼事業事務局, pp1-160.
3. 加藤善久、宮澤宏 (2020). クローズアップキャンパス「薬学教育評価機構による薬学教育プログラムの専門分野別評価で「適合」と認定されました」アカンサス徳島文理大学通信、第90号：P7.
4. 加藤善久、宮澤宏 (2020). クローズアップキャンパス『榊原紀和講師追悼誌』を出版し、榊原紀和講師お子様奨学賛同金を差し上げました」アカンサス徳島文理大学通

- 信、第90号:P7.
5. 加藤善久 (2019). クローズアップキャンパス「香川薬学部5年池田雅斗さん日本薬学会中国四国支部学生発表奨励賞受賞」アカンサス徳島文理大学通信、第87号:P9.
  6. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子 (2017). カナダ編 第1回「薬剤師1人で1日200枚超の処方箋を応需」日経ドラッグインフォメーション Online, 7月3日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201707/551844.html>
  7. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子(2017). カナダ編 第2回「医療機関受診の前に「まず薬局へ」少ない家庭医、予約は1~2週間後」日経ドラッグインフォメーション Online, 7月18日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201707/552018.html>
  8. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子 (2017). カナダ編 第3回「お薬手帳要らずの患者情報システム」日経ドラッグインフォメーション Online, 8月7日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201708/552248.html>
  9. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子 (2017). カナダ編 第4回「大学教育にプリセプターとして関わる薬局薬剤師」日経ドラッグインフォメーション Online, 8月21日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201708/552402.html>
  10. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子 (2017). カナダ編 第5回「大学の中にある「薬剤師クリニック」」日経ドラッグインフォメーション Online, 9月4日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201709/552569.html&pr=1>
  11. 桐野豊、福山愛保、宮澤宏、加藤善久、櫻井栄一、吉田昌裕、飯原なおみ、得丸博史、末松みどり、藤代瞳 (2017). MIL 特別号四国版「薬学の出発点に立つ君たちへ 高校生のための薬学・薬剤師ガイド」、エニクリエイティブ、10月1日発行、P1-15.

**管理・運営に係ること**

**加藤善久：**

- 全学教務委員会委員
- 全学 IR 委員会委員
- 大学自己点検-評価実施委員会委員
- 全学地域連携センター運営協議会委員
- 教務委員会委員長
- 評価・FD 委員会委員
- 薬学教育評価自己点検評価実施委員会委員
- 大学院委員会委員
- チューター (薬学科1年生2名担当、2年生2名担当、3年生1名担当、4年生3名担当、5年生2名担当、6年生2名担当)
- オープンキャンパス香川薬学部、体験実習2 (サイエンスミニキャンプ)「クスリの動きを見てみよう！」(2021

- 年6月13日、香川)
- 令和3年度 大学院薬学研究科博士論文内審査会、審査員 (2021年7月16日、香川)
- 令和3年度薬学共用試験 CBT 体験受験ゾーン1、主任監督者 (2021年8月4日、香川)
- 令和3年度 保護者個人面談2名 (2021年8月28日、香川)
- 令和3年度大学院薬学研究科博士論文本審査会、審査員 (2021年9月3日、香川)
- 令和3年度 文部科学省薬学部教育の質の確保に向けたヒアリング調査、回答者 (2021年11月17日、徳島)
- 薬学共用試験 CBT 第16期間題作成 薬剤：分野代表者 (2021年11月13日~12月18日)
- 令和3年度 香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験、ST1 (薬剤の調剤) 評価者 (2021年12月19日、香川)
- 令和4年度大学入学共通テスト、香川キャンパス試験場試験予備監督者 (2022年1月15日、香川)
- 2022年度 徳島文理大学大学院薬学研究科 (4年制) 薬学専攻博士課程 (4月入学) II期入学試験、審査員 (2022年3月12日)

**跡部一孝：**

- 教務委員会委員
- 国家試験対策委員会委員分野責任者
- CBT 対策実施小委員会委員
- 広報委員会委員
- オープンキャンパス 受付その他担当 (2021年4月29日、6月13日、7月18日、8月7日、22日、9月26日)
- 香川薬学部 薬学共用試験 CBT 体験受験 ゾーン2 管理者 (2021年8月4日)、CBT 再試験 ゾーン3 管理者 (2022年2月21日)
- 香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験 (2021年12月19日) ステーション2 (無菌調剤) リカバリー
- 学科説明会・施設見学会 施設案内担当 (2022年2月12日)

**その他、新聞報道等**

該当なし

**研究の概要**

**主な研究テーマ**

1. 薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの解明に関する研究
2. 薬物の甲状腺ホルモン攪乱作用機構の解明に向けた統合的研究：ヒトへの応用
3. LC/MS/MS によるヒト組織中の残留性微量化学物質の高感



## 度定量法に関する研究

### 4. Tie2 活性化・血流改善成分を活用した末梢循環改善に関する研究

### 5. 抗癌剤封入リポソームによる癌の治療に関する研究

#### A. はじめに

薬物動態学講座は、創薬と医薬品の適正使用を目指して、薬の吸収、分布、代謝、排泄（体内動態）と薬効および副作用の発現に至る現象を科学的根拠に基づいて明らかにする研究に取り組んでいる。医薬品や化学物質の体内動態の解析、動態-薬効・副作用の解析手法を構築し、体内動態への影響の要因を解明し、個別化医療の推進、副作用の発現防止に貢献したいと考えている。さらに、それらの研究を通して医療と健康における薬物の体内動態の重要性を理解し、薬物療法や副作用の予防に貢献できる薬剤師を養成することを責務と考えている。

#### B. Polychlorinated biphenyl (PCB)の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用発現に関する新規メカニズムの実体解明（加藤善久）

##### B-1. 研究の背景と達成目標

新たに提唱した PCB による血中サイロキシン(T<sub>4</sub>)濃度低下作用メカニズムの本質となる T<sub>4</sub> の肝臓への蓄積メカニズムの実体を解析するために本研究を行った。

##### B-2. 研究成果の概要

TCDD 高感受性 C57BL/6 系マウスおよび TCDD 低感受性 DBA/2 系マウスに 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (CB77) (50 mg/kg)、2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (CB118) (50 mg/kg)、2,2',4,4',5,5'-hexaCB (CB153) (100 mg/kg)を投与し、投与後それぞれ7日、5日、3日に肝臓を摘出した。血清中総 T<sub>4</sub> 濃度はいずれの PCB 投与の場合にも低下した。LAT1 および Oatp2 の mRNA の発現量は両マウスにいずれの PCB を投与した場合にも変化しなかった。一方、MCT8 の mRNA の発現量は C57BL/6 系マウスに CB118 を投与したとき増加し、DBA/2 系マウスに CB153 を投与したとき増加傾向が見られた。また、Mrp2 の mRNA の発現量は DBA/2 系マウスに CB153 を投与したとき増加傾向が見られたが、その他の場合には変化しなかった。また、同様に Mrp3 の mRNA の発現量は DBA/2 系マウスに CB153 の投与により増加したが、その他の場合には変化は観察されなかった。以上、両マウスにいずれの PCB 投与の場合にも、血中 T<sub>4</sub> の肝臓への移行の増加に Oatp2 および LAT1 が関与の可能性がないことが考えられる。

##### B-3. 外部資金導入実績

1. 加藤善久（代表個人）：PCB などの化学物質の甲状腺ホルモン濃度低下作用発現メカニズムの全容解明。平成 30～令和 3 年度 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金（基盤研究(C)））

#### C. ESI-LC/MS/MS によるエビの組織中有機フッ素化合物濃度の定量に関する研究（加藤善久）

##### C-1. 研究の背景と達成目標

すでに、我々はエビの可食部の perfluoro-1-octanesulfonic acid (PFOS) 濃度はクジラとイルカの肝臓中の PFOS 濃度より高いことを報告した。そこで、今回 electrospray ionization-liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry (ESI-LC/MS/MS)を用いて、エビ可食部のポリフルオロアルキルリン酸ジエステル(diPAP, x:2/y:2, (F(CF<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-P(O)(O)<sup>-</sup>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>y</sub>F)、8:2/8:2 diPAP および 6:2/6:2 diPAP 濃度を測定した。

##### C-2. 研究成果の概要

試料として、台湾、ベトナム、中国を含む日本近海の 16 地域で採取されたエビ 13 種（桜えび、小えび、干しえび、干しアミえび、ムキえび、三陸えび、花えび、えび、素干しえび、白えび、甘えび、芝えび、干し甘えび）を用いた。測定したエビ可食部の 8:2/8:2 diPAP の濃度は 0.05 g/g 以下であり、6:2/6:2 diPAP はほとんど検出されなかった。以上、エビ可食部中の 8:2/8:2 diPAP および 6:2/6:2 diPAP 濃度は、PFOS 濃度より極めて微量かほとんど検出されないことが示された。

#### D. 効率の良いレスベラトロール封入リポソームの調製法に関する研究（跡部一孝）

##### D-1. 研究の背景と達成目標

レスベラトロール(Resveratrol : RES)は、癌細胞に対する増殖抑制作用及び、アポトーシス促進作用を示すことが報告されている。しかし RES は難水溶性物質であり、経口投与時のバイオアベイラビリティが著しく低いいため、経口投与で十分な効果を期待することができない。そこで RES を効率的にリポソーム内に封入する方法の開発を行った。

##### D-2. 研究成果の概要

RES 水溶液を用いて Bangham 法でリポソームを調製した場合、RES はほとんどリポソーム内に封入されていなかった。そこで RES をリポソーム内に留まらせるため、RES をあらかじめメチル-β-シクロデキストリンに包接させ、リポソーム調製を行った。この場合、封入率は 3.3～5%程度と一般的な封入率であったが、RES 濃度 26 μg/mL と高い濃度のリポソームを調製することができ、シクロデキストリンにあらかじめ包接されることで、リポソーム内に留まらせることが可能であることが示された。

#### E. Tie2 活性化・血流改善成分を活用した末梢循環改善を目的とした機能性食品の開発に関する研究（跡部一孝、加藤善久）

##### E-1. 研究の背景と達成目標

Tie-2 は毛細血管内皮細胞やリンパ管内皮細胞に存在する受容体で、壁細胞から分泌されるアンジオポエチン-1(Ang-1)により活性化される。Tie-2 受容体を活性化することで、毛細血管内皮細胞と壁細胞の接着が促進されることが報告されてい

る。本研究では、認知症やフレイルなどを予防し高齢者の健康寿命の延伸・QOLの向上に資する機能性食品・素材の開発のための基礎研究を実施している。

#### E-2. 研究成果の概要

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いて positive control となる Ang-1 による Tie-2 活性化作用の検討を行った。HUVEC を用いた *in vitro* における Tie-2 活性化を確認できる方法として、細胞溶解物中のリン酸化ヒト Tie-2 を測定するサンドイッチ ELISA 法を用い、HUVEC の最適化細胞数と Ang-1 による Tie-2 活性化能力の検討を行った。Ang-1 (0.5 mg/mL) で 15 分間刺激した場合の Tie-2 活性化率を検討した結果、細胞数  $5.0 \times 10^4$ 、 $1.0 \times 10^5$  cells において活性化率はいずれも 120% 程度であった。以上より、今後の検討では細胞数を  $1.0 \times 10^5$  cells で行うこととした。

#### E-3. 外部資金導入実績

1. 跡部一孝 (研究代表者) : 高齢者の末梢血管の血液循環の改善を促す機能性食品素材の探索と検証に関する研究。令和3年度「特色ある教育・研究」助成金

---

### 外部誌上发表 (2017年~2022年3月)

---

#### [原著論文]

#### 2022

1. Yamada, S., Niiya, R., Ito, Y., Kato, Y., Onoue S. (2022) Comparative characterization of  $\beta$ -adrenoceptors in the bladder, heart, and lungs of rats: Alterations in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharm. Sci.*, 148, 51-55.

#### 2021

1. Oku, H., Kitagawa, F., Kato, Y., Miyashita, T., Hara, M., Minetoki, T., Yamada S. (2021) Anti-allergic effects of the subcritical water extract powder of Citrus unshiu in mouse and guinea pig models. *J. Med. Food*, 24, 533-540.
2. Yamada, S., Kato, Y. (2021) Effects of saw palmetto extract on the vanilloid receptor TRPV1. *Lower Urinary Tract Symptoms*, Oct 21. 1-5.
3. 太田千穂、加藤善久、藤井由希子、原口浩一、木村 治、古賀信幸. (2021) 2,2',4,4',6,6'-六塩素化ビフェニル (PCB155) のラット、モルモットおよびヒト肝ミクロゾーム、およびヒトチトクロム P450 による代謝. *福岡医学雑誌*、112、127-135.

#### 2020

1. Fujii, Y., Harada, K.H., Nakamura, T., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., Kimura, O., Endo, T., Koizumi, A., Haraguchi, K. (2020) Perfluorinated carboxylic acids in edible clams: A possible exposure source of perfluorooctanoic acid for Japanese population. *Environ. Pollut.*, 263, 114369.
2. Kimura, O., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., Endo, T. (2020) Effects of perfluoroalkyl carboxylic acids on the uptake of sulfobromophthalein via organic anion transporting polypeptides in human intestinal Caco-2 cells. *Biochem. Biophys. Rep.*, 24, 100807.

#### 2019

1. Kato, Y., Tamaki, S., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Fujii, Y., Ohta, C., Atobe, K., Kimura, O., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., Degawa, M. (2019) Kanechlor 500-mediated changes in serum and hepatic thyroxine levels primarily occur in a transthyretin-unrelated manner. *J. Appl. Toxicol.*, 39, 1701-1709.
2. Fujii, Y., Tuda, H., Kato, Y., Kimura, O., Endo, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Haraguchi K. (2019). Levels and profiles of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in Pacific cod from 14 sites in the North Pacific Ocean. *Environ. Pollut.*, 247, 312-318.
3. Yamada, S., Kuraoka, S., Ito, Y., Kato, Y., Onoue, S. (2019) Muscarinic receptor binding of fesoterodine, 5-hydroxymethyl tolterodine, and tolterodine in rat tissues after the oral, intravenous, or intravesical administration. *J. Pharmacol. Sci.*, 140 73-78.
4. 太田千穂、山本健太、加藤善久、藤井由希子、原口浩一、木村 治、遠藤哲也、古賀信幸. (2019) 2,2',3,4',5,6,6'-七塩素化ビフェニル (CB188) のラットおよびモルモット肝ミクロゾームによる代謝. *福岡医学雑誌*、110、83-90.

#### 2018

1. Fujii, Y., Kato, Y., Kozai, M., Matsuishi, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Kimura, O., Endo, T., Haraguchi, K. (2018) Different profiles of naturally produced and anthropogenic organohalogenes in the livers of cetaceans from the Sea of Japan and the North Pacific Ocean. *Mar. Pollut. Bull.*, 137, 230-242.
2. Kishimoto, Y., Tsukamoto, I., Nishigawa, A., Nishimoto, A., Kirino, Y., Kato, Y., Konishi, R., Maruyama, T., Sakakibara, N. (2018). Data on COA-Cl administration to the APP/PS2 double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Improved hippocampus-dependent learning and unchanged spontaneous physical activity. *Data in Brief*, 20, 1877-1833.
3. Fujii, Y., Kato, Y., Masuda, N., Harada, K.H., Koizumi, A., Haraguchi, K. (2018) Contamination trends and factors affecting the transfer of hexabromocyclododecane diastereomers, tetrabromobisphenol A, and 2,4,6-tribromophenol to breast milk in Japan. *Environ. Pollut.*, 237, 936-943.
4. Fujii, Y., Kato, Y., Sakamoto, K., Matsuishi, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Kimura, O., Endo, T., and Haraguchi, K. (2018). Tissue-specific bioaccumulation of long-chain perfluorinated carboxylic acids and halogenated methylbipyrroles in Dall's porpoises (*Phocoenoides dalli*) and harbor porpoises (*Phocoena phocoena*) stranded in northern Japan. *Sci. Total Environ.*, 616-617, 554-563.

#### 2017

1. Kato, Y., Fujii, A., Haraguchi, K., Fujii, Y., Atobe, K., Endo, T., Kimura, O., Koga, N., Ohta, C., Yamada, S., and Degawa, M. (2017). Possible mechanism for the polychlorinated biphenyl induced liver-selective accumulation of thyroxine in rats. *J. Toxicol. Sci.*, 42, 663-669.
2. Endo, T., Kimura, O., Terasaki M., Fujii, Y., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., and Kato, Y. (2017). Growth-related changes in non-essential and essential metals in the liver of star-spotted smooth-hounds (dogfish) *Mustelus manazo* from the northern region of Japan. *Mar. Environ. Res.* 131, 156-161.
3. Kimura, O., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2017). Uptake of perfluorooctanoic acid by Caco-2 cells: Involvement of organic anion transporting polypeptides. *Toxicol. Lett.*, 277, 18-23.
4. Sakakibara, N., Igarashi, J., Takata, M., Konishi, R., Kato, Y., and Tsukamoto, I. (2017). Synthesis and evaluation of novel cyclopropane nucleoside as potential tube formation agents.



- Chem. Pharm. Bull., 65, 504-510.
5. Kawami, M., Deguchi, J., Yumoto, R., Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Konishi, R., Takamo, M. (2017). Effect of COA-Cl on transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in RLE/Abca3 cells. Drug Metab. Pharmacokinet., 32, 224-227.
  6. Baba, M., Toyama, M., Sakakibara, N., Okamoto, M., Arima, N., Saijo, M. (2017). Establishment of an antiviral assay system and identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) inhibitors. Antivir. Chem. Chemother., 25, 83-89.
  7. 太田千穂、藤井由希子、原口浩一、加藤善久、木村治、遠藤哲也、古賀信幸。(2017). 2,2',3,4,4',5,6'-七塩素化ビフェニル (CB182) のラット、モルモットおよびヒト肝ミクロゾームによる代謝. 福岡医学雑誌、108、51-57.

#### [邦文総説・解説等]

1. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子(2019)、第2章 カナダ「患者中心のケア」「問題解決型教育」へ、「世界薬学探訪記」四国の全薬学部による海外薬学視察団 最新報告: 日本の薬学、薬剤師はどう変わるべきか? 電子書籍、Kindle版、桐野 豊(編), pp1-470.
2. 太田千穂、山本健太、徳富美沙紀、加藤善久、古賀信幸(2019). 「3,7,3',4'-Tetramethoxyflavone のラット、モルモットおよびヒト肝ミクロゾームによる代謝」中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要, 51: 89-96.
3. 加藤善久 (2018). 「研究最前線 Polychlorinated biphenyls による血中甲状腺ホルモン濃度低下作用機構の解明: 動物種差」Endocrine Disrupter News Letter, 21: 4.

#### 口頭発表・学会発表 (2021年4月~2022年3月)

1. 跡部一孝、長尾知佳、加藤善久 (2021). 「リポソーム化レスベラトロールの調製と安定性の検討」日本薬剤学会第36年会講演要旨集、P-018、5月13~15日、オンデマンド配信(徳島).
2. 宮武雅将、明田旬平、藤井由希子、跡部一孝、原口浩一、加藤善久 (2021). 「エビ可食部中の有機フッ素化合物濃度」第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会講演要旨集、P-016、11月8~21日、オンデマンド配信(愛媛).
3. 太田千穂、藤井由希子、原口浩一、加藤善久、木村治、古賀信幸(2022). 「2,2',4,4',5,6'-六塩素化ビフェニル(PCB154)のラット肝ミクロゾームによる代謝」日本薬学会第142年会講演要旨集、26PO8-am2-20、3月26日、オンライン開催(名古屋).

#### 特許

1. Baba, M., Toyama, M., Sakakibara, N. Anti-hepatitis B virus drug containing pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6-one derivative. PCT Int. Appl. (2017), WO 2017010330 A1 20170119.

#### その他、新聞報道等

1. 「日本化学会中国四国支部 令和3年度支部長賞」受賞(2021)(学部6年宮武雅将)

2. 「第60回日本薬学会中国四国支部学生発表奨励賞」受賞(2021)(学部6年宮武雅将)
3. 「第57回日本薬学会中国四国支部学生発表奨励賞」受賞(2018)(学部5年池田雅斗)

#### 社会貢献(教員)

##### 加藤善久

- 1) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会「薬剤」部会委員(2011.4~)
- 2) 薬学教育協議会 薬剤学教科担当教員会議委員(2010.4~)
- 3) 日本私立薬科大学協会 教務部長会委員(2020.4~)
- 4) 日本トキシコロジー学会評議員(2008.7~)
- 5) かがわ健康関連製品開発地域イノベーション推進協議会委員(2016.4~2021.2)
- 6) J. Toxicol. Sci.誌 Editorial Board(2014.1~)
- 7) 日本薬剤学会第36年会(徳島) 組織委員(2020.2~2021.5)
- 8) (一社)香川県薬剤師会 第9回薬剤師のかかりつけ機能強化のための研修シラバスを活用した研修会講師「医薬品や化学物質による血中甲状腺ホルモン濃度低下作用機構の薬物動態学的解明」(2021.9.25.)

##### 跡部一孝

- 1) 香川県薬剤師会「薬剤師のかかりつけ機能強化のための研修シラバスを活用した研修会: DDSの基礎と臨床で用いられているDDS製剤について」(2021年8月31日)
- 2) 新型コロナワクチン・職域予防接種: 薬液充填・確認
- 3) 大学入試共通テスト監督

#### その他、新聞報道等

該当なし





## 製剤学講座

### Laboratory of Pharmaceutics

#### 教員

**教授 徳村忠一** 着任年月日：2013年4月1日  
 最終学歴：1981年3月香川大学大学院農学研究科修士課程修了。薬学博士  
 1979年3月大阪薬科大学卒業 薬剤師  
 前職：国際医療福祉大学 薬学部准教授  
 1981年4月より29年間製薬企業勤務

**准教授 白畑孝明** 着任年月日：2020年4月1日  
 最終学歴：東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了博士(薬学), 薬剤師

#### 教育の概要

##### 担当科目：製剤学1 (徳村)

3年前期 薬学科必修、1.5単位  
 医薬品は、製剤としてヒトに適用される。製剤の設計や製造、製剤の機能について、薬剤師は正しく理解している必要がある。そのため、CBTおよび薬剤師国家試験の出題範囲となっている。製剤学1と2で、モデルコアカリキュラム「製剤化のサイエンス」を行う。このため製剤学1では、製剤化のサイエンス前半部分をおこなった。将来、国家試験の本領域での正解率80%以上を目標として、確実に覚えなければならない用語や基礎的な理論を学習させた。毎回各自で教科書を読んでくることとし、その範囲で重要な部分を講義で解説した。翌週の授業の最初に確認テストを行い各自の理解度を高めるように行った。また、レポート作成を4回行い新しい用語や理論を使用して考えさせるようにさせた。

##### 担当科目：製剤学2 (徳村)

3年後期 薬学科必修、1単位  
 製剤化のサイエンスの後半部分について製剤学1と同様に、基礎事項の解説を中心に行った。さらに製剤学2では、後半4回の講義時間を使い製剤化のサイエンス全般にわたり取得した基礎知識を使ってより高度な理論の理解と問題演習に注力して講義を行った。

##### 担当科目：製剤学3 (徳村)

4年前期 薬学科選択、1単位  
 製剤学1と製剤学2で製剤学全般についての講義を終わった。製剤学3では、日本における医薬品の規格書である日本薬局方に焦点を当て、特に通則および製剤総則については、音読することで内容の確認を行った。

##### 担当科目：品質管理学 (徳村)

5年後期集中 薬学科選択、1単位

品質管理は日本の製造業の発展に大きく寄与してきた歴史がある。現在は広義の品質管理で使用される「顧客満足」という言葉に代表されるように、全産業で重要な考え方となっている。この広義の品質管理の考え方を講義するとともにグループ討議で理解を深めた。医薬品に関しては、法律で行わなければならないことや公的規格である日本薬局方がある。品質管理という観点からこれらの法律や規格について、講義や医薬品工場の品質管理・品質保証の実際について伏見製薬所の担当者の講演を聞き理解を深めた。

##### 担当科目：医薬品開発学 (徳村)

4年前期 薬学科必修、1単位

医薬品開発の流れ、すなわち候補化合物の探索から原薬製造、原薬物性の評価、治験薬製造と臨床開発等の概略に加え、医薬品開発・販売における製薬企業の規模や研究開発費、給与等についての解説を行った。新製品の開発例について伏見製薬所の担当者の講演を聞き理解を深めた。

##### 担当科目：薬物動態学・製剤学実習 (徳村 他教員3名で担当)

3年後期 薬学科必修、1.5単位

主として薬学教育モデルコアカリキュラムのうち製剤化のサイエンスに対応して、代表的製剤の調製、物性の測定、及び製剤試験法を行った。特に、細粒剤の押し出し造粒法を取り上げ、マニュアル操作により造粒法の原理を習得することに努めた。物性測定では、タップデンサーを用いてかさ密度や安息角の測定を通じて造粒操作の意義を習得できるように努めた。製剤試験法では、溶出試験器を用いて、細粒剤からの有効成分の溶出とその定量法を習得できるように努めた。

##### 担当科目：薬事関係法規1 (白畑孝明)

- 1)教育達成目標とその妥当性：薬学を取り巻く法律、制度に関する基本的知識を修得する。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3)教育内容面での取り組みと改善方策：講義ではさまざまな薬事関係法規の内容を解説したが、それらの違いが分かるように努めた。

##### 担当科目：薬事関係法規2 (白畑孝明)

- 1)教育達成目標とその妥当性：薬事関係法規1を踏まえて、薬学を取り巻く法律、制度に関する知識を応用する能力を身につける。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3)教育内容面での取り組みと改善方策：薬剤師が遭遇する法的な問題に対して、適切な判断ができることを意識して、講

義を行った。

**担当科目：エクスペリメントスキル（白畑孝明、小林 卓、窪田剛志、桐山賀充）**

1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を行うことで、種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ぶ。さらに、一連の実験を通して、数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、結果の報告ができるようになる。

2) 目的達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：種々の実験器具・測定装置の使用法を指導し、生理食塩水の調製ができるようになった。数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、結果の報告の指導を行い、これらを習得できた。

**管理・運営に係ること**

徳村：

- ・全学就職支援委員会委員
- ・就職委員会委員長

その他学部生チュータ、オープンキャンパスなど。

白畑：

- ・国家試験対策委員会委員
- ・CBT 委員会委員

その他学部生チュータ、オープンキャンパスなど。

**その他、新聞報道等**

該当事項なし。

**研究の概要**

研究活動は、研究の理念を作成しこれをもとに研究テーマを選択している。以下に研究テーマの概要と成果について記載する。

(1) フルチカゾンプロピオン酸エステル含有リポソームの調製と評価

腎炎に対する治療法の一つとして、ステロイド剤が経口投与されることが多いが、副作用の問題は回避できていない。気管支喘息においても同様の副作用の問題があったが、第二世代ステロイド剤の吸入により大幅に改善されている。本テーマは、第二世代ステロイド剤であるフルチカゾンプロピオン酸エステルに着目し、腎炎に対する治療剤としてステロイドリポソーム製剤を開発することが目的である。

これまでに一般的なリポソームの調製法において脂質膜あるいは水相にフルチカゾンプロピオン酸エステルを封入できるかどうかについて検討し、封入がかなり困難であることが

判明した。

昨年度より、LibMec 法を採用してフルチカゾンプロピオン酸エステルをリポソームに封入できるかどうかの検討を実施し、本年度は、LibMec 法で PEG 化リン脂質を使用することでフルチカゾンプロピオン酸エステルを封入できることを明らかとした。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：薬物動態学講座

(2) 調剤で使用される機械に対する洗浄バリデーション方法の確立と実施データの提供

調剤に使用される機械、例えば分包機では、1 回使用すれば一部の粉体は機械に残ると考えられる。このため各薬局では、分包機の清掃方法を決めて実行しているはずである。製薬企業の製造ラインでは、使用する機器、器具についての洗浄バリデーションを行いその洗浄方法が妥当であることを検証し文書化している。そこで、本テーマの目的は、調剤で使用する機器について、洗浄バリデーションの考え方を導入し、実際にバリデーションの実施例を示すことによって、調剤に使用される機械の洗浄が適切に行われていることを示すことにある。

これまでにテオフィリン製剤、ニコチンアミド製剤、アセトアミノフェン製剤、ザジテン製剤、およびプラシチン製剤の残留性と、残留性に与える製剤物性について検討した。また、装置附属のクリーナーの効果と乳糖洗浄の効果及びそれらの複合効果についてについても検討した。また、乳糖洗浄後に装置に残留する乳糖量を明らかとしてきた。本年度は残留カルシウムイオンのイオンクロマトグラフィーでの定量を試みた。

テーマ担当者：徳村、非常勤研究補助員、卒論生

共同研究先等：医療薬学講座

(3) シルденаフィルクエン酸塩の NICU 用製剤の開発

シルденаフィルクエン酸塩は、ホスホジエステラーゼタイプ 5 の阻害剤である。本化合物を含有する製剤としてレバチオ錠があるものの小児用製剤は販売されていない。シルденаフィルクエン酸塩は新生児肺高血圧症に使用されることがあり、その場合には錠剤の粉碎調剤が行われる。錠剤の粉碎調剤については、古くから重量ロスの報告がなされるとともに、最近では主薬含量の低下についての報告がある。しかし、錠剤から粉碎調剤を行ったシルденаフィルクエン酸塩分包品の主薬含量については、これまでに報告されていない。そこで、分包品中のシルденаフィルクエン酸塩含量を測定する方法の確立し測定結果を学会で報告した。論文は昨年度徳島文理大学研究紀要に掲載された。

上記研究との関連で、現在の粉碎調剤の問題点が明らかとなったので、粉碎調剤の問題点を解決するためモデル製剤を使って粉碎工程の解決法を提案した。学会発表後論文が出版





された。次にシルデナフィルクエン酸塩の錠剤を開発した方法で粉碎し所定の含量であることを示した。本結果は論文投稿し掲載された。さらに、シルデナフィルクエン酸塩の錠剤から懸濁液を調製する方法を検討し、論文投稿を行い掲載された。

コートリル錠についてもシルデナフィルクエン酸塩の錠剤と同様のことが報告されているので、検討を追加しを行った。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：なし

#### (4) 主薬 A を含む錠剤の処方設計と試作

主薬 A を含む錠剤を検査に使用したとのことで錠剤の処方検討と試作の依頼が三豊総合病院からあった。主薬含量を試作品から検討し、主薬含量30%を決定した。この主薬含量で、病院で簡単に入手できる添加剤を用いて処方検討と試作を行い、処方と製造方法の提案を行った。昨年度から、異なる製造業者の製品についても同様に錠剤が調製可能か検討するとともに、崩壊時間を自由に制御できる錠剤の検討を行い学会発表を行った。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：なし

#### (5) 数理モデルによる神経細胞の非線形現象の解析

神経細胞は、その細胞膜に発現するさまざまな種類のイオンチャンネルの相互作用により、外部刺激に応答して活動電位を発生させることができる（電気的興奮性）。電気生理学実験で得られたデータにより、電気的興奮性を再現する数理モデル（非線形常微分方程式など）が記述される。この方程式を詳細に解析することで神経細胞のダイナミクスを理解することができる。

テーマ担当者：白畑

共同研究先等：なし

### 外部誌上発表 (2017年4月~2022年3月)

#### [原著論文]

##### 2022

1. Tabuchi, H. Nojima, R., Kurita, T., Tokumura, T. (2022). Development of a validated HPLC method for candesartan cilexetil to evaluate the process of grinding tablets on dispensing in Japan. *Sch. Acad. J. Pharm.*, 11, 37-40.
2. Shirahata, T. (2022). The relationship between mixed-mode oscillation and the kinetics of potassium conductances in a mathematical model of vibrissa motoneurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 16, 13-19.

##### 2021

1. Tokumura, T., Watarai, Y., Morita, Y. (2021). Adsorption of amlodipine besylate to corn starch and microcrystalline cellulose suspended in aqueous solution. *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.* 81, 200-204.
2. 川上裕士, 徳村忠一, (2021). 新生児特定集中治療室での使用を目的としたシルデナフィル錠を用いた経口液剤の調製方法. *薬剤学*. 81, 311-318.
3. Shirahata, T. (2021). Modulating the dynamics of a mathematical model of an electrosensory neuron by the membrane capacitance. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 15, 1-7.
4. Shirahata, T. (2021). Calcium conductances can modulate burst duration in a mathematical model of snail RPa1 neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 15, 123-129.
5. Shirahata, T. (2021). The effect of the leak conductance parameter on the dynamics of a mathematical model of pre-Botzinger complex pacemaker neurons: period-doubling bifurcation and chaotic activity. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 15, 257-266.

##### 2020

1. 池田博昭, 高本彩音, 池田純子, 河野清尊, 中妻 章, 徳村忠一, 森久美子, 飯原なおみ, 芳地 一, 二宮昌樹, (2020). 点眼剤の滴下成功率と滴下部位のビデオ解析. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140, 1455-1462.
2. 北田里華, 川上充希, 山本秀紀, 山本 宏, 栗田卓朗, 徳村忠一, (2020). 新生児特定集中治療室での使用を目的としたシルデナフィル錠に対する粉碎調剤の最適化. *薬剤学*. 80, 307-314.
3. Shirahata, T. (2020) A numerical study of the relationship between the ghostbursting model and the leak current. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 14(2), 65-72.
4. Shirahata, T. (2020) Membrane capacitance can modulate the regularity of bursting in a mathematical model of snail neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 14(3), 127-132.
5. Shirahata, T. (2020) The transition from a periodic spiking state to a periodic bursting state via a chaotic bursting state: a numerical study of a dynamical system in neurobiophysics. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 14(4), 151-160.

##### 2019

1. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2019). A Validated HPLC Pranlukast Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 8(1), 11-14.
2. 山本秀紀, 川上充希, 北田里華, 横井里沙, 豊福泰代, 栗田卓朗, 仙波靖士, 山本 宏, 徳村忠一, (2019). シルデナフィル錠から調製した新生児特定集中治療室用分包品のシルデナフィル含有量に及ぼす粉碎調剤方法の影響. 徳島文理大学研究紀要. 98, 1-8.
3. Shirahata, T. (2019) A numerical study of the bistability of a mathematical model of leech oscillator interneurons: the

transient current pulse condition for inducing the switch from a periodic spiking state to a chaotic spiking state. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 13(7), 319-326.

4. Shirahata, T. (2019) Characterization of the kinetic properties of tetraethylammonium (TEA)-sensitive potassium conductance in a mathematical model of snail neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 13(4), 189-194.
5. Shirahata, T. (2019) Evaluation of the difference between a transient voltage-dependent calcium conductance and a stationary calcium-inhibited calcium conductance in a mathematical model of snail RPa1 neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 13(1), 11-22

## 2018

1. Tokumura T., Nishio K., Kurita T., (2018). Validated HPLC Theophylline Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(9), 414-416.
2. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). Validated HPLC Acetaminophen Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(10), 438-441.
3. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). A Validated HPLC Ketotifen Fumarate Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(11), 460-463.
4. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). A Validated HPLC Nicotinamide Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(12), 470-473.
5. Shirahata, T. (2018). The relationship between burst regularity and spike-generating sodium conductance in a mathematical model of snail RPa1 neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 12, 151-156.
6. Shirahata, T. (2018). Numerical study of the bistability of a mathematical model of neocortical pyramidal neurons. *Applied Mathematical Sciences* 12, 105-114.

## 2017

1. Tokumura T., Yoshida N., Mori-Yasumoto K., Shiota O., Kurita T., (2017). Degradation Rates and products of fluticasone propionate in alkaline solutions. *J Pharmaceutical Analysis* 7, 297-302.
2. 川上充希, 北田里華, 栗田拓朗, 徳村忠一, (2017). 小児用錠剤粉砕調剤時の乳鉢・乳棒への吸着を防止する方法. *YAKUGAKU ZASSHI* 137(8), 1017-1025.
3. Shirahata, T. (2017). Dependence of the ghostbursting model's dynamical states on the current injected into the dendritic compartment and the ratio of somatic to total surface areas. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 11, 561-565.

## [著書・訳書]

1. 徳村忠一(2017) 共著 改訂 8 版、「製剤化のサイエンス」(寺田勝英・高山幸三 編集) ネオメディカル, pp.132-152
2. 同上(2019) 改訂 9 版, pp.134-154
3. 同上(2020) 改訂 10 版 pp. 134-154.

## [邦文総説・解説等]

該当事項なし。

## 口頭発表・学会発表 (2021年4月~2022年3月)

1. 豊嶋健吾, 徳村 忠一 (2022). 崩壊時間を自由に調整できる硫酸バリウム錠の開発. 日本薬学会第 142 年会 3 月名古屋.
2. 田淵 光, 徳村 忠一 (2022). カンデサルタン製剤粉砕調剤時の乳鉢・乳棒への付着防止方法. 日本薬学会第 142 年会 3 月 名古屋.

## 特許

特許出願 (日本)

8 種の植物を含む食品組成物.

発明者 徳村忠一, 梶川万維, 眞部康寛

出願人 結願株式会社

特許願 特願 2020-116545 (2020 年 7 月 6 日)

分包機清掃剤.

発明者 徳村忠一, 宮本裕子

出願人 三菱ケミカルフーズ株式会社

株式会社スモールビレッジ

特許願 特願 2020-178002 (2020 年 10 月 23 日)

## その他、新聞報道等

該当事項なし。



## 医療薬学講座

### Laboratory of Pharmaceutical Health Care and Sciences

#### 教員

**教授 二宮昌樹** 着任年月日：2008年10月1日  
最終学歴：1981年3月徳島大学大学院薬学研究科修士課程修了  
博士（医学） 薬剤師  
前職：香川大学医学部附属病院薬剤部副部長

**教授 飯原なおみ** 着任年月日：2005年4月1日  
最終学歴：1983年3月東京理科大学薬学部薬学科卒業  
博士（薬学） 薬剤師  
前職：香川大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任

**教授 池田博昭** 着任年月日：2016年4月1日  
最終学歴：2004年3月 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 博士（薬学） 実務実習指導薬剤師  
前職：北陸大学薬学部教授

**教授 芳地 一** 着任年月日：2020年4月1日  
最終学歴：徳島大学医学研究科 博士（医学） 薬剤師  
前職：香川大学医学部教授・附属病院 薬剤部長

**講師 中妻 章** 着任年月日：2005年4月1日  
最終学歴：2001年3月岡山大学大学院自然科学研究科博士課程後期修了 博士（薬学） 薬剤師  
前職：株式会社山田養蜂場研究開発部

#### 教育の概要

##### 担当科目：救急医療学（2年後期、0.5単位、中妻、二宮）

医療に係わる者として、緊急時における心肺蘇生方法の修得、大規模災害時におけるトリアージ、薬剤師の役割について、講義・SGDを行い、救急医療の基礎の習得をめざした。心肺蘇生法は、日本赤十字社の救急法をベースにした、胸骨圧迫、体外除細動器（AED）の使用法の実習、薬剤師の視点で避難所を運営するゲームを行った。例年、臨床工学科と共同で実施しているトリアージ実習は、新型コロナウイルスの感染拡大防止対策のため中止とし、患者の訴え、症状を元にトリアージ判定を行うレポートで対応した。

##### 担当科目：医薬品安全性学（3年後期、1.5単位、二宮）

疾病の薬物治療では治療薬の有効性と副作用のバランスを保ち適切な医薬品が使用されている。医薬品安全性学（1.5単位）では、医薬品による有害事象（副作用）が生じる機序を理解し、医薬品の適正使用における薬剤師の役割を考察する

能力を得ることを目的としている。代表的な医薬品の副作用と初期症状及び対処方法、相互作用等の安全性確保などについて要点を整理した資料を用いて学習効果の向上を図り、患者の訴えや症状から副作用が重篤化しないように初期段階で対応できる知識など臨床で求められる基礎的な知識を習得できた。また、フィジカルアセスメント演習により副作用の初期症状に関する基礎知識を習得できた。講義は、後期週1回15コマ行った。

##### 担当科目：臨床薬剤学（4年前期、1.5単位、二宮）

臨床薬剤学（1.5単位）では、高度化する医療体制におけるチーム医療、地域保健によるセルフメディケーションの重要性を理解し、社会に貢献できる薬剤師の役割、使命を考察することができる能力の習得を目的としている。医薬品の管理や調剤などの薬剤師業務、医薬品の臨床応用の具体例を学び、模擬症例を通して診療ガイドラインや添付文書から病態と処方内容を理解し、処方解析を行い、医薬品適正使用を実践するために必要な知識を習得できた。講義は、前期週1回15コマ行った。

##### 薬学概論（1年前期、1.5単位、池田、飯原、中妻）

今年度より「薬剤師の心構え」は薬学概論の一部として実施することとなった。地域の医療を支える一員としての薬剤師の役割のほか、セルフメディケーション、バイタルサインについての基本について解説した。

##### 担当科目：調剤学（3年前期、1単位、二宮、池田、中妻）

調剤学では、処方せんの読み方、調剤業務に必要な基礎知識、技能の習得を目指した。計数、計量調剤で必要となる計算問題の作成と実施し、新型コロナウイルス感染症対策にともない、一部遠隔授業で実施した。また、技能については、調剤実技の動画の活用と、調剤時の注意点について解説を行った。

##### 担当科目：地域医療学2（3年前期、0.5単位、芳地）

地域医療学における保健・福祉分野で活躍する薬剤師の役割について学習することを目指した。地域保健・福祉における薬剤師の使命と責任感を学び、福祉・介護に関わる社会福祉保障制度や多職種連携および災害時の薬剤師連携体制等について解説し理解を深めた。

##### 担当科目：地域医療学3（3年前期、0.5単位、池田、中妻）

地域医療学では、地域医療という考え方のもと薬剤師による、在宅医療、地域保健、福祉、プライマリケア、セルフメディケーションの働きかけを行い、地域住民の健康回復、維持、

向上の役割を学ぶ。また、在宅医療で遭遇する人工呼吸機器について医師から患者の状態、ケアについて解説し理解を深めた。

**担当科目：早期臨床体験学習（1年後期、1.5単位、池田、二宮、中妻）**

90分×2コマを担当し、病院内で医療業務を行っている職種の紹介と病院薬剤師の業務と他職種との連携について概説した。今年度もコロナ感染防止のため、従来行っていた医療機関、製薬工場への見学は中止とした。代わりに代表する医療機関（香川県下薬局5施設、病院5施設、製薬会社1施設）の薬剤師の先生方に大学へ来ていただき、学生とSGD形式で薬剤師の仕事を説明していただいた。

また、今年度より、2年次の「救急医療学」の内容が含まれることとなり、一次救命処置、災害時の医療、トリアージ、避難所運営などについて、講義、SGDで行った。

**担当科目：医薬品情報学（2年前期、1.0単位、飯原、岡田）**

医薬品情報学では、医薬品情報を使う・伝える力を身につけさせるために、医薬品情報や患者情報の基本的事項について説明し、また、医薬品情報や論文などの検索に取り組みさせた。医薬品に関する様々な情報に関心をもたせるために、新聞記事の利用にも取り組んでいる。

**担当科目：医薬品・医療ビジネス（5年前期、1単位、池田、中妻、芳地）**

医薬品・医療ビジネスでは医薬品産業が単に創薬に留まらず、医療に加えて健康産業とも深い関連性を有していることを理解し、医薬品および医療をビジネスとしてとらえられる視点をもてることを目的としている。日本における医療の根幹となる社会保障制度を説明し、薬価制度、創薬の現状と問題、医薬品産業・医薬品関連産業の現状と問題点等についても概説して、ビジネスとしての医療・医薬品について学ばせた。臨床教員より調剤薬局・病院薬剤部の薬剤師にも現状等を講義いただいた。

**担当科目：医療社会薬学コミュニケーション学（4年後期、1単位、池田、中妻）**

医療社会薬学コミュニケーション学では、単に患者とのコミュニケーションに留まらない薬剤師業務におけるコミュニケーション能力の必要性を学び、コミュニケーション能力の向上を目的とした。今年度より4年次の科目に変更となり、1期の実務実習開始前（2月中旬）に開講することとなった。コロナ感染防止により、保健福祉学部 多田羅教授（医師）の講義については、Google Meetによる遠隔配信で行った。他の医療者とのコミュニケーションを潤滑に行いチーム医療に貢献できる能力や患者の副作用徴候や、検査値からすみやかに理解する能力等を養うことができた。

**担当科目：チーム医療学（4年通年、1.5単位、二宮、中妻、岡田）**

近年の高度化する医療では、さまざまな医療従事者と協力し、患者へより良い医療を提供する「チーム医療」が必要とされている。チーム医療学では、多職種連携教育 IPE（Interprofessional education）として、徳島文理大学の臨床工学科4年生の学生と、職種の技能・知識についてグループ学習を行った。しかし、例年行っていた、本学保健福祉学部診療放射線学科3年生、香川大学医学部生とのSGDは、2021年度はCOVID-19拡大防止のため、中止となった。

**担当科目：症候学（4年前期 1単位、二宮、飯原、池田、中妻、岡田）**

症候学では、患者の示す様々な訴えや身体所見から、病態を把握・疾患を想定し、的確な受診勧奨あるいはセルフメディケーションを支援について学ぶことを目的とした。発熱、頭痛、動悸、腹痛など、臨床現場で遭遇する患者の訴えから、予測される疾患をリストアップし、それぞれの違いについてTBL形式で行った。また、臨床医による症候の原因、疾患について解説を行った。さらに、医薬品使用において患者に指導しておくべき事項や副作用についても学ばせた。

**担当科目：治療薬学演習2,3（4年前期・後期、それぞれ2単位 二宮、飯原、池田、芳地、中妻）**

治療薬学演習2,3では、薬学臨床における代表的な疾患、がん、高血圧症、糖尿病、心疾患、脳血管障害、精神神経疾患、免疫・アレルギー疾患、感染症（8疾患）の薬物治療に加え、消化器疾患、泌尿器、眼・皮膚・骨疾患、漢方薬を用いた治療について、症例を元にPBL形式で行った。事前に症例に関する治療薬、病態について復習を促し、開始前に治療薬学担当の教員による復習授業を行うなど、SGDへスムーズに参加できるように行った。治療薬学演習2については、COVID-19による緊急事態宣言により、Google Classroomによって実施。SGDはグループごとにクラスを作成し、討論はチャット、コメント機能を活用して行った。3年次までに学んだ、治療薬学を臨床に近い形で再度学ぶ機会となり、治療薬の選択の理由、患者フォローアップの意義について理解を深めた。

**担当科目：実践地域医療学1（4年前期、0.5単位 飯原、岡田）**

地域医療において信頼される薬剤師となるためには、患者や住民ならびに他の医療関係者の目線に立った態度や行動をとることが重要である。模擬患者の協力のもと、患者の価値観や思いを理解させるとともに、コミュニケーションスキルや適切に情報を収集し提供する力を身につけさせた。

**担当科目：医薬品評価学（4年前期、1単位 飯原）**

医薬品情報を適切に評価し、創造する力を養うために、臨床研究デザインや臨床研究企画時の注意事項、医薬品評価指



標や医薬経済指標などについて理解させた。また、医薬品のリスクベネフィットバランスについて考える力を身につけさせた。

**担当科目：実務実習事前学習（4年後期、5単位 二宮、飯原、池田、芳地、中妻）**

5年からの病院・薬局実務実習に向けて、調剤業務および患者接遇関係において香川大学 SP 研究会の応援を得て行った。課題内容は、基本的な計数・計量調剤、初回インタビュー、投薬説明など実際の医療現場で必要とされる技能習得を目指す内容を行った。CBT 終了後から OSCE までの約2週間は、香川薬学部全教員による習熟度の評価を行い、技能修得が不十分な部分を指摘することで、技能の向上を図った。また、学生が自主的に練習できるように1, 2校時も実習室を開放し、医療薬学講座スタッフおよび現役薬剤師による指導を行った。

**担当科目：病院・薬局実務実習（5年通年、計20単位 二宮、飯原、池田、芳地、中妻）**

病院実務実習（10単位）、薬局実務実習（10単位）では、実際に医療現場で活躍する薬剤師とともに、薬剤師が関わる業務を体験し、医療の担い手として求められる薬剤師について学ぶことを目標とし、調剤をはじめとする技能や、チーム医療、投薬で重要となるコミュニケーション等一連の知識（問題解決）・態度の習得をめざした。2021年度は34名が、香川県下をはじめ中国・四国地区の病院20施設、薬局32施設で実習を行った。医療薬学講座では、指導薬剤師と大学の連携体制、香川薬学部教員と実務家教員の連携体制、健康問題を抱える学生への支援、実習に係わるトラブル対応への支援等に中心的な役割を果たした。2021年度は、前年度の1月に実習オリエンテーションを行い2月下旬より実習を開始した。期間中 COVID-19 による緊急事態宣言は発出されなかったが、ふるさと実習での事前待機・健康観察期間等の対策を行い実施した。感染拡大地域では、中止、施設・時期の変更が一部発生したが、いずれも問題なく終了した。また、教員による訪問指導は、実習の進捗確認等は、感染拡大時期については、GoogleMeet または Zoom を利用して指導薬剤師、実習生の状況を確認した。たま、全施設で FujiFilm Syatem の Web によるポートフォリオを採用したことで、日々の実習内容について教員、指導薬剤師との間で、実習状況の共有が行えた。

**担当科目：実践治療薬学1（5年後期、1単位 二宮、池田、飯原、芳地、中妻）**

実践治療薬学1では、病院・薬局実務実習で学習した代表的な疾患（がん、高血圧症、糖尿病、心疾患、脳血管障害、精神神経疾患、免疫・アレルギー疾患、感染症）およびその他の薬物治療に関する知識、患者への服薬指導に必要な知識・態度について確認し、グループワーク形式で学習した。実務実習期間中に体験した症例についてまとめ、グループ内で発

表、解説を行った。症例をお互いに発表することで、個々の実習では体験できなかった症例を学べることが出来た。

**担当科目：最新医療学（5年後期、0.5単位 飯原）**

最新医療学では、変貌する社会の課題と薬剤師のあり方について考える力を身につけるとともに、臨床研究の限界を理解して臨床研究結果を適切に解釈する力、臨床研究を立案する力を身につける事を目標とした。

**担当科目：アドバンスト教育臨床薬学コース実務実習（5年後期、1.5単位 二宮、飯原）**

アドバンスト教育臨床薬学コース実務実習では、薬学科5年生が香川大学医学部総合内科（榊形 尚教授）の症例カンファレンスに参加した。カンファレンス参加に先立ち、事前に、循環器系用薬や抗菌薬をテーマにした SGD を行い、さらにカンファレンス参加後の SGD で症例に関する知識を深めた。薬学生は医学生と同席してカンファレンスに参加することで、チーム医療を理解することができ、医学専門用語や最新の薬物療法に関する知識を深めることができた。

**担当科目：特別実習1, 3（1.2年後期、0.5単位 池田）**

特別実習1および3では、早期から大学での研究について考える機会として行われるが、医療薬学講座の特別実習では、臨床の現場に近い研究を体験する機会とし、臨床研究におけるデータ収集・解析・取り扱いについて実習を行った。

**担当科目：実践臨床薬学（大学院、2単位、二宮、中妻、芳地）**

大学院科目実践臨床薬学（2単位）では、安全で適正な薬物療法を実践するために、医療チームの中で薬剤師によるファーマシューティカル・ケアを実践するために必要な知識を習得することを目標とした。近年、開発の目覚ましい分子標的薬を中心に消化器腫瘍、乳腺腫瘍、血液腫瘍などに対する抗悪性腫瘍化学療法について概説した。また、がん性疼痛の病態生理、症状、薬物療法を概説した。

**担当科目：薬剤疫学（大学院、2単位、飯原、池田）**

薬剤疫学では、医薬品の有効性、安全性、経済性について薬剤疫学手法を用いて実際に評価できるようになるために、解析手法の特徴ならびに注意点を実践例から具体的に学べるようにした。

**担当科目：医療統計学（大学院、2単位、飯原）**

医療統計学では、臨床研究を自らデザインし解析できるようになるために、各種統計手法の特徴や利用上の注意点について、模擬データを用いるなどして実践的に学べるようにした。

**担当科目：先進医療薬学特論 A/B（大学院、2単位、二宮）**

ナノ物質工学専攻博士前期課程の先進医療薬学特論 A 及び

B (各2単位) では、がん薬物治療を実践するために必要な知識を習得することを目標とした。近年、開発の目覚ましい分子標的薬を中心に消化器腫瘍、乳腺腫瘍、血液腫瘍などに対する抗悪性腫瘍化学療法及びがん性疼痛に対する鎮痛薬の適正使用について概説した。また、抗がん剤調整時の薬剤曝露による環境汚染について概説した。

### 管理・運営に係ること

**二宮昌樹**：実務実習委員会（委員長）、事前学習委員会（委員長）、教務委員会委員、将来計画委員会委員、OSCE 委員会、香川県実習調整委員会委員、病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構委員長、病院・薬局実務実習近畿地区調整機構オブザーバー

第1～6回オープンキャンパス 体験実習担当

**飯原なおみ**：生涯学習委員会（委員長）、学生委員会（委員長）、OSCE 委員会、早期体験学習委員会、セクシャルハラスメント防止委員会、動物実験委員会、医薬品情報学教科担当教員会議担当者、レギュラトリーサイエンス分野教科担当教員会議担当者

第3,5回オープンキャンパス 体験実習担当

**池田博昭**：早期体験学習委員会（委員長）、ワークショップ委員会（委員長）、病院薬局実務実習委員会、事前実習委員会  
第2～6回オープンキャンパス 体験実習担当

**芳地一**：OSCE 委員会（委員長）入試広報委員会（委員長）、薬友会

**中妻章**：病院薬局実務実習委員会、事前実習委員会、OSCE 委員会（ステーション担当責任者）、広報委員会、国試対策委員会、香川県実務実習調整委員会委員、病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構事務局

### その他、新聞報道等

#### [著書・訳書]

1. **二宮昌樹** (2017) 「第7章医療施設のスタッフと学習のポイント」(田口忠緒編、「早期臨床体験テキスト」) ネオメディカル, p57-67
2. **池田博昭, 二宮昌樹**, (2016) 【こんなときに使える製剤学】点眼剤 1本は何回滴下できるのか?, 薬事, 58, pp3317-3320
3. **池田博昭, 高本彩音, 岩崎順也**, (2019) 「点眼法 98%間違いない」, 読売新聞朝刊 28面, 2019.11.7
4. **池田博昭, 高本彩音, 岩崎順也**, (2019) 「目薬さし方習った?」, 産経新聞夕刊 4面・プレミアムプラス 1, 2019.12.5.
5. **池田博昭, 高本彩音**, (2020) 「あふれた目薬はパチパチでなく縦、横に拭き取るべき」 産経新聞 WEB プレミアム 2020.12.19,
6. **池田博昭, 高本彩音**, (2020) 「目薬正しく使っていますか」 産経新聞夕刊 2021.1.14 および産経新聞 (中四国版) 2021.1.23

### 研究の概要

#### 1. リアルワールドデータを用いた、医薬品評価・医薬品適正使用のための解析 (飯原)

リアルワールドの医療情報 (レセプト情報など) を解析して、医薬品の有効性安全性評価、医薬品適正使用、既存薬の新たな薬効探索 (ドラッグ・リポジショニング) に取り組んでいる。

レセプト情報・特定健診等データベース (NDB Japan) を用いた解析では、① 25歳以上の国民で医薬品を使用した外来患者の7割は運転禁止・注意医薬品を使用、② 運転禁止・注意医薬品は、高齢者で1日用量の上限を超えてしばしば使用、③ 運転禁止薬を20成分/月も使用している高齢者がいる、④ 比較的健康な高齢者のうち、84万人/年が骨折を発症、35万人/年が脆弱性骨折を発症し、脆弱性骨折発症者の2割が入院 (大体骨頸部骨折に限ると8割が入院)、⑤ 中枢神経系用薬の成分数増加 (ポリファーマシー) は、高齢者の脆弱性骨折発症リスクを直線的に増加し、この傾向は年齢増加に伴い顕著であることなどを明らかにした。③～⑤は JSPS 科研費 JP15K08121 の助成を受けて実施した。

#### 2. 薬物の体内動態、薬効・毒性に関する研究 (中妻)

医療現場における実際の薬物療法では、治療効果が明確に認められる一方で、期待される治療効果は得られず副作用のみを被る場合が見受けられる。これらの背景には、薬物の組織や受容体などの感受性のほか、薬物自体の生体内での動きが大きく影響していることが知られている。この場合、組織や作用部位への薬物の移行が不十分であることから、効果を発揮するための至適濃度や暴露時間を確保できないことが一要因となっている。医療薬学講座では、実際の臨床使用における治療効果への影響や副作用の発現に大きく関与する薬物や食品成分の体内動態とその機構を解明することを目標として研究を進めている。

薬物の体内動態は、その薬物を医薬品として適正に使用する際に必要な情報であるが、薬物による効果や副作用を予測するには、薬物の体内での動きを知ることが必須となる。しかしながら、薬物動態研究における留意点は、薬物がそれぞれに特性を持っているため、それらの薬物について一律に説明することができないところにある。そこで、これらの薬物を細胞内へ取り込んだり排出したりする働きを持つ、薬物輸送蛋白の性質を明らかにすることで、どの薬物がどのような動態を示すのか予測できると考えている。そのための方法論として、分子生物学的手法および実験動物を用い、これらの知見を統合して臨床使用が問題となる医薬品や食品成分の体内動態とその発現メカニズムを解明し、有効性や安全性に対して個人差の大きい薬物の使用方法を確立して医薬品の適正使用に貢献したいと考えている。

#### 3. チーム医療に貢献するファーマシューティカル・ケアの実践 (二宮)

抗がん剤治療による好中球減少症や免疫不全患者では、深



部真菌感染症に罹患しやすい。トリアゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属に対して強力な抗菌活性を示すが、肝臓や消化管におけるCYP3A4代謝を阻害することから相互作用に注意しなければならない。粉末化されたカプセル剤では、難溶性であるため薬物動態に個体差が大きい。一方、溶解補助剤を添加し可溶化された内服液が新規承認されたが、その薬物動態についてはまだ不明な点が多い。血液がん病棟での服薬指導業務のなかで、骨髄移植を受けた患者で免疫抑制剤としてシクロスポリンとイトラコナゾール内服液を併用している患者について薬物動態から相互作用を検討した。その結果、カプセル剤を併用した場合と比較して、シクロスポリンの血中濃度が5から10倍上昇し、副作用防止のため減が必要となった。この症例では、薬物血中濃度測定を通じて薬物療法の適正化に薬剤師の機能を発揮できた。

#### 4. 点眼薬物療法の薬剤経済性の検討 (池田)

錠剤やカプセル剤は1錠もしくは1カプセル単位で、点眼剤は5 mLもしくは2.5 mLの1本単位で患者さんに交付する。そのため、錠剤やカプセル剤は処方日数を正確に定めているが、点眼剤は処方日数を正確に定めることはできない。つまり、点眼剤の経済性は分かりにくい状況にあることから、後発医薬品を含めた点眼薬物療法の薬剤経済性の確認を行っている。

#### 5. 医薬品のトレーサビリティに関する研究 (芳地)

医療事故や過誤の原因の多くは医薬品に関することとされている。医療事故や過誤の原因究明のために医薬品のトレーサビリティを研究対象としている。医薬品には種々剤形があり、その医薬品への記載事項として、最低限の項目が決められている。しかし、医療事故や過誤を防止する観点から記載されているとは考え難い。そこで、安全・安心な薬物療法の支援を目的として医薬品のトレーサビリティを研究している。

---

### 外部誌上発表 (2017年4月~2022年3月)

---

#### [原著論文]

#### 2021

1. Tatsumichi T, Tanaka H, Okazaki T, Takahashi K, Suzuki K, Kawakita K, Houchi H, Kuroda Y, Kosaka S.(2021) Uterine sarcoma with posterior reversible encephalopathy syndrome associated with pazopanib. *J Clin Pharm Ther* 46(1) : 223-226.
2. Yamashita S, Tanaka H, Tatsumichi T, Yamaguchi K, Tai T, Suzuki K, Motoki T, Houchi H, Kosaka S.(2021) Relationship between Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Adverse Events in Non-Small Cell Lung Cancer Patients treated with Afatinib *J Med Invest*. 68(1.2):125-128
3. Tsuboi K, Tai T, Yamashita R, Ali H, Watanabe T, Uyama T, Okamoto Y, Kitakaze K, Takenouchi Y, Go S, Rahman IAS, Houchi H, Tanaka T, Okamoto Y, Tokumura A, Matsuda J, Ueda N.(2021) Involvement of acid ceramidase in the degradation of bioactive N-acyl ethanolamines *Biochim*

*Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 1866(9):15897

4. Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, Kirino Y, Iihara N.(2021) Fracture risk increased by concurrent use of central nervous system agents in older people: Nationwide case-crossover study. *Res Social Adm Pharm*. 17(6):1181-1197.
5. Urugami Y, Takikawa K, Kareki H, Kimura K, Yamamoto K, Iihara N.(2021) Effect of number of medications and use of potentially inappropriate medications on frailty among early-stage older outpatients. *J Pharm Health Care Sci*. 7(1):15.

#### 2020

1. Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, Kirino Y, Iihara N (2020) Central Nervous System Agent Classes and Fragility Fracture Risk among Elderly Japanese Individuals in a Nationwide Case-Crossover Design Study. *Biol Pharm Bull*. 43(2) : 340-347
2. 浦上勇也, 山地康文, 篠永浩, 河田由紀子, 久家哲也, 山本和幸, 飯原なおみ(2020) 医療機関と連携した保険薬局における吸入実技指導が喘息患者の臨床効果に与える影響 *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 29(1): 117-124
3. 浦上勇也, 山地康文, 久家哲也, 河田由紀子, 原田亜記, 山本和幸, 飯原なおみ(2020) 3成分配合吸入剤への変更が喘息病態合併慢性閉塞性肺疾患患者の臨床症状に与える影響 *日本薬剤師会雑誌* 72(7) : 747-751
4. 馬場香菜子, 小原依里, 飯原なおみ(2020) ベンゾジアゼピン受容体作動薬初回使用の実態—継続使用との対比 *医薬品情報学* 22(1): 35-43
5. Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, Kirino Y, Iihara N (2020) Fracture risk increased by concurrent use of central nervous system agents in older people: Nationwide case-crossover study. *Res Social Adm Pharm* . S1551-7411(20) : 30581-7
6. 池田博昭, 高本彩音, 池田純子, 河野清尊, 中妻章, 徳村忠一, 森久美子, 飯原なおみ, 芳地一, 二宮昌樹(2020) 点眼の滴下成功率と滴下部位のビデオ解析. *YAKUGAKU ZASSHI* 140(12) : 1455-1462
7. Tanaka H, Atagi K, Tatsumichi T, Yamaguchi K, Takahashi K, Kaji M, Kosaka S, Houchi H.(2020) Relationship between epidermal growth factor receptor mutations and skin rash in non-small cell lung cancer patients. *J Chemother*. 32(2) : 83-87.
8. 浦上勇也, 高島秀人, 篠永浩, 矢野禎浩, 飯原なおみ(2020) ケア・カフェ®が医療介護福祉職間の地域連携に与える影響 *社会薬学* 39(2) : 58-62
9. 田井達也, 山口佳津騎, 渡邊正博, 井上達也, 元木貴大, 田中裕章, 岡嶋由美子, 根ヶ山清, 横田恭子, 加地雅人, 小坂信二, 芳地一 (2020) 抗菌薬適正使用支援活動によるデ・エスカレーションの向上が血液培養陽性患者アウトカムに及ぼす影響 *医療薬学* 46 (6) : 314-322
10. Tanaka H, Atagi K, Tatsumichi T, Yamaguchi K, Takahashi K, Kaji M, Kosaka S, Houchi H (2020) Relationship between epidermal growth factor receptor mutations and skin rash in non-small cell lung cancer patients. *J Chemotherapy* 32(2):83-87

#### 2019

1. Iihara N, Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, and Kirino Y (2019) Fragility fractures in older people in Japan based on the national health insurance claims database. *Biol Pharm Bull* 42(5):778-785
2. Iihara N, Ohara E, Baba K, Nagao S, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, and Kirino Y (2019) Decreased risk of fragility fractures associated with statin use in the older Japanese population: a nationwide case-crossover study. *BPB Reports*; 2(3):35-38

3. Yamakado S, Cho H, Inada M, Morikawa M, Jiang YH, Saito K, Nakaiishi K, Watabe S, Takagi H, Kaneda M, Nakatsuma A, Ninomiya M, Imachi H, Arai T, Yoshimoto T, Murao K, Chang JH, Chen SM, Shih YC, Zeng MJ, Ke LY, Chen CH, Yoshimura T, Miura T, Ito E.(2019) Urinary adiponectin as a new diagnostic index for chronic kidney disease due to diabetic nephropathy. *BMJ open diabetes research & care* 7(1) e000661
4. 小坂信二、芳地一、西山成 (2019) SGLT2 阻害薬投与に伴う代謝変化 腎臓内科・泌尿器科 9(1):13-16

## 2018

1. Yoshida K, Uchida H, Suzuki T, Watanabe M, Yoshino N, Houchi H, Mimura M, Fukuoka N (2018) Prediction model of serum lithium concentration. *Pharmacopsychiatry* 51(3):82-88
2. Yamamoto T, Ugai H, Nakayama-Imaohji H, Tada A, Elahi M, Houchi H, Kuwahara T (2018) Characterization of a recombinant bacteroides fragilis sialase expressed in Escherichia coli. *Anaerobe* 50:69-75
3. Yanagawa H, Nokihara H, Yokoi H, Houchi H, Nagai M, Yamashita R, Suganuma N, Hyodo M (2018) Present status and perspectives on future roles of Japanese clinical research coordinators. *J Clin Med Res* 10(12):877-882
4. Tanaka H, Takahashi K, Yamaguchi K, Kontani K, Motoki T, Asakura M, Kosaka S, Yokomise H, Houchi H (2018) Hypertension and proteinuria as predictive factors of effects of bevacizumab on advanced breast cancer in Japan. *Biol Pharm Bull.* 41(4):644-648

## 2017

1. Iihara, N., Ohara, E., Nishio, T., Muguruma, H., Matsuoka, E., Houchi, H., and Kirino, Y. (2017) Patient Preference for Aggressive Medication Therapies with Potentially Stronger Adverse Drug Reactions Revealed Using a Scenario-based Survey *YAKUGAKU ZASSHI* 137(9), 1161-1167
2. 浦上勇也, 木村功二, 河田由紀子, 枯木始, 須崎晶子, 河崎光彦, 山本和幸, 飯原なおみ. (2017). 節薬バッグを活用した残薬管理の服薬アドヒアランスに与える影響. *医療薬学* 43(6), 344-350.

## [著書・訳書]

1. 二宮昌樹「第Ⅱ部 第3章 オーストラリア編」、飯原なおみ「第Ⅰ部 世界の薬学と日本」「第Ⅱ部 第6章 ドイツ編」「第Ⅱ部 第7章 フィンランド編」「第Ⅱ部 第8章 デンマーク編」、桐野豊編 (2019) *世界薬学探訪記~日本の薬学、薬剤師はどう変わるべきか?~*, 徳島文理大学電子出版研究会 (徳島).
2. 二宮昌樹, 飯原なおみ, 中妻章 (2018) 「第1章処方箋監査」「第2章薬袋作成」「第3章疑義照会」「第8章調剤監査」「第18章医療従事者への情報提供-処方提案」(高田充隆編、「薬剤師の技能理論まると実践へ第2版」) 京都廣川書店 p1-11, 13-20, 21-30, 79-90, 199-212
3. 池田博昭ほか. (2017). ケーススタディで学ぶがん患者ロジカル・トータルサポート 患者との会話から症状を読み取り処方提案しよう!, じほう社 (東京), pp. 185-214.
4. 二宮昌樹 (2019) 「10章地域における薬剤師」八野芳巳編「コンパス調剤学改定第3版」南江堂 p267-279

## [邦文総説・解説等]

1. 池田博昭 (2018) 「1滴」のチカラを化学する! 点眼剤 レシピプラス Vol.17 No.4
2. 桐野豊, 福山愛保, 宗野真和, 飯原なおみ, 際田弘志, 阿部真治, 松岡一郎 (2018) *世界薬局・薬学部探訪記「デン*

マーク編」*日経ドラッグインフォメーション Online* 2018年2月5日、2月19日、3月5日

3. 桐野豊, 福山愛保, 飯原なおみ, 際田弘志, 松岡一郎 (2018) *世界薬局・薬学部探訪記「フィンランド編」日経ドラッグインフォメーション Online* 2017年12月25日、2018年1月9日、1月22日
4. 桐野豊, 宗野真和, 飯原なおみ, 阿部真治, 松岡一郎 (2017) *世界薬局・薬学部探訪記「ドイツ編」日経ドラッグインフォメーション Online* 2017年11月6日、11月20日、12月4日
5. 土屋浩一郎, 丸山徳見, 末永みどり, 中妻章, 山口 巧(2017) *世界薬局・薬学部探訪記「米国編」日経ドラッグインフォメーション Online* 2017年9月19日、10月2日、10月16日
6. 飯原なおみ (2017) 「温故知新第22回 財団助成研究・・・その後」ヘルスリサーチニュース. Vol.69, 3.
7. 飯原なおみ (2017) 「高齢者におけるポリファーマシーと転倒に関連した骨折」*香川県薬剤師会会誌*. 168, 57-59.

---

## 口頭発表・学会発表 (2022年4月~2023年3月)

---

1. 池田博昭, 谷本知美, 池田純子, 中妻章, 芳地一, 森久美子, 飯原なおみ, 二宮昌樹, 河野清尊 リモート指導用点眼方法の1分間説明動画の作成と視聴後の点眼方法改善 *日本薬学会 第142年会* (名古屋・オンライン開催) 2022年3月25-28日
2. 帽田紋加, 富田淳子, 佐々木明日香, 飯原なおみ *NDBオープンデータを用いた、糖尿病用薬使用の地域差* *日本薬学会 第142年会* (名古屋・オンライン開催) 2022年3月25-28日
3. 佐々木明日香, 富田淳子, 帽田紋加, 飯原なおみ *医薬品使用適正化に向けた介入のための、医薬品使用課題の解析* *日本薬学会 第142年会* (名古屋・オンライン開催) 2022年3月25-28日
4. 富田淳子, 吉田知司, 小松亜衣, 佐藤嗣道, 千田彰一, 飯原なおみ *日本におけるスタチン新規使用者のスタチン使用状況* *日本薬学会 第142年会* (名古屋・オンライン開催) 2022年3月25-28日
5. 池田博昭, 谷本知美, 池田純子, 中妻章, 芳地一, 森久美子, 飯原なおみ, 二宮昌樹, 河野清尊 1分間の「点眼方法」説明ビデオの開発とその視聴による点眼方法改善 *第60回日本薬学会中国四国支部学術大会* (松山・オンライン開催) 2021年10月23日-10月24日
6. 猪股紗羅, 田中裕章, 山口佳津騎, 池田博昭, 中妻章, 飯原なおみ, 二宮昌樹, 小坂信二, 芳地一 *医薬品のトレーサビリティに関する研究 ~アンブル製剤における検討~* *第60回日本薬学会中国四国支部学術大会* (松山・オンライン開催) 2021年10月23日-10月24日





## 薬学教育講座

### Laboratory of Pharmacological Education

#### 教員

**講師 植木正二** 着任年月日：2006年10月1日  
 最終学歴：2002年3月京都大学大学院人間・環境学  
 研究科博士課程修了。博士（人間・環境学）  
 前職：大阪大学大学院理学研究科博士研究員

#### 教育の概要

##### 担当科目：化学A（一般総合科目）（植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：新入生が化学系薬学の専門講義にスムーズに移行できるようにするために、高校から大学初年度レベルの化学の知識を履修することを目標とした。1年生の前期に開講した。

2) 目的達成状況：目標は達成できた。目標を達成するために、下に記すように莫大な時間を費やし、大変な努力をした。

しかし、高校までの教育レベルの低さ（ゆとり教育等）には大きな問題があり、逆に言えばわれわれ大学の教員は、そのような国の失策を甘んじて受け入れ、学部1年生の段階でその負の遺産を徹底的に改善するためのシステムを確立しなければならないと考えている。すなわち、以前から入学前（高校3年生）の時点においても、われわれ大学教員は入学予定者に対して指導（入学前教育）を行う必要があると感じており、実際に香川薬学部では入学前教育が積極的に実施されている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生第1クォーターで化学Aを、1年生第2クォーターでBを開講して、それらを有機的につなげた。数学の基礎知識が不足している学生が多く見られたので、その改善にも莫大な努力をした。つまり多くの時間を費やして補講した。高校で化学を履修してきた学生に対しても、その満足度を上げてもらうために補講した。また、中間試験の実施などで気を引き締めてもらった。

4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業×2科目を行った。

##### 担当科目：物質化学（植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：新入生が化学系薬学の専門講義にスムーズに移行できるようにするために、高校から大学初年度レベルの化学の知識を履修することを目標とした。1年生の前期に開講した。

2) 目的達成状況：目標は達成できた。目標を達成するために、下に記すように莫大な時間を費やし、大変な努力をした。

しかし、高校までの教育レベルの低さ（ゆとり教育等）には大きな問題があり、逆に言えばわれわれ大学の教員は、そのような国の失策を甘んじて受け入れ、学部1年生の段階でその負の遺産を徹底的に改善するためのシステムを確立しな

ければならないと考えている。すなわち、以前から入学前（高校3年生）の時点においても、われわれ大学教員は入学予定者に対して指導（入学前教育）を行う必要があると感じており、実際に香川薬学部では入学前教育が積極的に実施されている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生第1クォーターで化学Aを、1年生第2クォーターでBを開講して、それらを有機的につなげた。数学の基礎知識が不足している学生が多く見られたので、その改善にも莫大な努力をした。つまり多くの時間を費やして補講した。高校で化学を履修してきた学生に対しても、その満足度を上げてもらうために補講した。また、中間試験の実施などで気を引き締めてもらった。

4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業×2科目を行った。

##### 担当科目：エクスペリメントスキル（植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：化学Aおよび物質化学での学習成果の定着のため、演習を中心とした講義を行った。

2) 目的達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：知識定着に効果的な課題を考え、取り組ませた。

4) 教えるために使った時間：90分×6回

##### 担当科目：物理化学2（植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：物理化学1で学習した「平衡」の復習、溶液の束一的性質および反応速度論の習得。現象の経時変化を考える上で特に重要な概念である。

2) 目的達成状況：概ね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：毎講義でホームワークを課し、翌講義で詳細な解説を行った。講義では、出来るだけ平易で具体的な説明を心がけた。

4) 教えるために使った時間：講義の準備、課題作成と採点等に数日/講義を使った。

##### 担当科目：基礎薬学演習3（植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：化学Aおよび物質化学での学習成果の定着のため、演習を中心とした講義を行った。

2) 目的達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：知識定着に効果的な課題を考え、取り組ませた。

4) 教えるために使った時間：90分×2回

##### 担当科目：多角的物理化学演習（植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：物理化学2および放射線科学での学習成果の定着のため、演習を中心とした講義を行った。

2) 目的達成状況：ほぼ達成

- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 知識定着に効果的な課題を考え、取り組ませた。  
4) 教えるために使った時間: 90分×3回

**担当科目: 有機化学演習 (植木正二)**

- 1) 教育達成目標とその妥当性: 化学Aおよび物質化学での学習成果の定着のため、演習を中心とした講義を行った。  
2) 目的達成状況: ほぼ達成  
3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 知識定着に効果的な課題を考え、取り組ませた。  
4) 教えるために使った時間: 90分×3回

**担当科目: 物性分子化学 (植木正二)**

- 1) 教育達成目標とその妥当性: 物理系薬学講義での学習成果の定着のため、演習を中心とした講義を行った。  
2) 目的達成状況: ほぼ達成  
3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 知識定着に効果的な課題を考え、取り組ませた。  
4) 教えるために使った時間: 90分×3回

**担当科目: 創薬化学 (植木正二)**

- 1) 教育達成目標とその妥当性: 有機化学の基礎知識に関する学習成果の定着のため、演習を中心とした講義を行った。  
2) 目的達成状況: ほぼ達成  
3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 知識定着に効果的な課題を考え、取り組ませた。  
4) 教えるために使った時間: 90分×2回

**担当科目: 物理・化学実習 (植木正二)**

- 1) 教育達成目標とその妥当性: 生薬学において基盤となる物理・化学について、有機化学実験・物理化学実験を通じて学ぶ。有機化学実験では、基本となる操作法・精製法を身につけた後、医薬品を化学構造から理解するために、官能基の検出法、化学合成法について実習する。物理化学実験では、物質の物理的性質を学ぶために、物理平衡と反応速度について実習する。  
2) 目的達成状況: おおむね達成できた。  
3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 実験機器の取り扱いについて、できるだけきめ細やかに個人指導を行った。また、ただ手を動かすだけではなく、なぜこのような実験を行う必要があるのか、その目的意識の自覚化を促進するようにした。  
4) 教えるために使った時間: 一日2時間分を2週間ほぼ毎日に集中して開講した。実習の都合上、終了時間が延長になることも多くあった。

**担当科目: 卒業実習 (植木正二)**

- 1) 教育達成目標とその妥当性: 各個別の研究テーマに沿って、その問題点の発見から研究計画の立案、遂行、解決法を学ぶとともに、共同研究を通して高いコミュニケーション能力を

- 習得することを目標とした。  
2) 目標達成状況: ほぼ達成  
3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 細胞分子生物学的な手法を習得するとともに、学会に積極的に参加させることによって、最新の情報を得ることに努めた。さらに学生同士が教え合い、データを共有することで共同研究の重要性と責任を持たせることに注力した。  
4) 教えるために使った時間: 120回×8時間

**管理・運営に係ること**

**植木正二**  
入学前教育委員会委員、就職委員会委員、入試委員会委員、初年次教育委員

**その他、新聞報道等**

**研究の概要**

部位特異的スピンラベル (SDSL) 電子スピン共鳴 (ESR) によるタンパク質分子の動的構造研究 (植木)

目的: SDSL-ESR法を用いて、機能発現の際のタンパク質の構造変化や相互作用をとらえる。また、新規 ESR 装置の開発および測定法の開発。

成果: モータータンパク質キネシンにおける基質結合の際の構造変化を測定した。

今後の予定: 新規スピンラベル法の開発、心筋収縮制御タンパク質トロポニンへの応用。

外部資金導入実績: 物質・デバイス領域共同研究拠点。

共同研究: 国内他大学との共同研究。

「表面プラズモン共鳴法によるタンパク質環相互作用の研究」 (植木)

タンパク質分子の機能発現、およびタンパク質間での情報伝達のメカニズムを解明する上で、タンパク質間の相互作用を詳細に調べることが重要である。タンパク質間における相互作用を速度論的にリアルタイムで測定できるものとして表面プラズモン共鳴法 (SPR) がある。この SPR を使って、心筋収縮制御に関わるトロポニン分子内の相互作用を測定し、新規薬剤のターゲットになりうる相互作用部位の同定を目指している。

**外部誌上発表 (2017年4月~2022年3月)**

**[原著論文]**

**2021**

1. Hagihara, R., Umeno, T., Ueki, S., Yoshihara, D., Fuchi, Y., Usui, K., Sakuma, M., Yamada, K. and Karasawa, S. (2021) Push-Pull Bisnaphthyridylamine Supramolecular Nanoparticles: Polarity-Induced Aggregation and Crystallization-Induced Emission Enhancement and Fluorescence Resonance Energy



Transfer. *Chem. Eur. J.* 27, 3039-3046.

### **2019**

5. Zhao, C., Somiya, T., Takai, S., Ueki, S. and Arata, T. (2019) Structural dynamics of the N-extension of cardiac troponin I complexed with troponin C by site-directed spin labeling electron paramagnetic resonance. *Sci. Rep.* 9, 1-13.

### **2018**

6. Morishita, K., Ueki, S., Fuchi, Y., Murayama, S., Kaneko, T., Narita, N., Kobayashi, S., Hirai, G., Aoki, I. and Karasawa, S. (2018) Self-assembled biradical ureabenzene nanoparticles for magnetic resonance imaging. *ACS Appl. Nano Mater.* 1, 6967-6975.
7. Abe, J., Ueki, S., Yamauchi, S., Arata, T. and Ohba, Y. (2018) Double quantum coherence EPR reveals the structure-function relationships of the cardiac troponin C - troponin I complex regulated by Ca<sup>2+</sup> ions and a phosphomimetic. *Appl. Magn. Reson.* 49, 893-910.

### **[著書・訳書]**

---

口頭発表・学会発表 (2021年4月～2022年3月)

---





## 中央機器室

## Center for Instrumental Analysis

## 教員

教授 山口健太郎 兼任（解析化学講座）

講師 中妻 彩 兼任（生体防御学講座）

講師 小原一朗 着任年月日：2010年4月1日  
博士（工学）

## 教育の概要

担当科目：物理化学Ⅰ（小原）

到達目標：新入生が物理系薬学の専門講義として初めて受ける科目として、物質の状態変化のうち、主に気体の圧力、体積や温度に対する変化を学ぶ。それらを発展させて、気体の持つエネルギーとは何かということから、エネルギー変化がさまざまな化学現象を理解するうえで密接に関係していることを理解することが目標である。1年生第三クォーターにて開講した。

方策：物理学を学ぶ学生の多くが式の暗記とその適用が重要であるという思い込みがあること、また、母国語が日本語でない学生や文章を読み解く力が弱い学生が散見されたので、その改善のために教科書や参考書の文章をもとにした講義に努めた。また、講義内では、実体験に基づく現象を挙げるような問を多く設けることで「物理」が日常現象と非常に密接であることを感じ取ってもらった。これは物理的な視点で物事を見る習慣づけることに役立つと期待された。これらには、学生間での意見交換を実施してもらった。これにより、自分の考えを相手に伝える際に、どの点が重要となるか、どうすれば相手に伝わるかといった点を講義中に確認できるものと期待する。また、物理的性質を学生らが調べる課題を経て、それらを集約したデータから見いだせる科学的な気づきも課題として出した。このように徹底して『経験→データ→解釈』を繰り返すことで、『物理=式の暗記と適用』という先入観を払しょくできるものと考えた。また、重要な式や法則などは、演習を通じて、その使い方を身に付けてもらった。答え合わせも課題の中に入れて込むことで、自分で学び抜く力を養うことができると期待される。知識の定着は中間試験やレポート課題の実施することで確認され、大学で必要とされる知力および体力の向上や気づきの芽生えを促した。

達成度：おおむね達成された。本年度は学生間で意見を交換する際に、『意見が出ない』学生が現れた。自分で意見を言うことが難しい学生の出現に対して若干の困惑があり、今後の対応を検討する必要があると思われる。

そのためには経験を通じて培われる好奇心も大切だと思われる。これに関しては、本人の資質に基づく要素も重要であるため、アクティブラーニング達成のための準備的な講義の必要性を感じた。講義のアンケートでは『考え抜く力』が身についたと感じた学生が多く、式を憶えて当てはめる科目という考えが刷新されたといえる。同時に、法則や式の適用に関して、もう少し演習をしたいという要望があった。課題等で実施する必要があると思われた。試験などにおいて、式に数値を当てはめて計算を行う必要がある場合は、文の読解力、適切な法則や式の選択、正確な計算力、といった三つを同時に達成するためには全てを完璧にこなすことが難しい学生も見られた。これらについては基礎力をつける演習が必要と思われるので、他の数学系科目との連携が必要と考える。

担当科目：分析化学Ⅰ（小原）

到達目標：今日の医薬品分析は様々であり、その技術体系も多岐にわたっている。これらの分析技術のうち、分析化学の基礎、基本的な定量分析の他、分光機器分析について学び、基本的な薬品分析法についてその概要を理解する。

方策：分析は実際に実験をしないとイメージしにくい分野であるが、講義では装置写真やスペクトル例を例示する工夫をした。毎回の小テストおよび講義時間内の問題演習により、知識の定着を促した。中間テストを実施し、理解度を確認させた。大教室であったので、パワーポイントとプリント配布での解説が中心になった。

達成度：小テスト得点率はおおむね良く、復習と知識定着ができていたと考えられる。中間テスト結果は、学生学力分布が広すぎるため、対策が必要。

担当科目：分析化学実習（小原）

到達目標：本実習では有機分析に必須とされる各分析機器の原理と取扱や各種スペクトルデータの解析について知識を深め、分子計算化学を通じて分子構造を理論的に解釈することを学ぶ。また各種ウェブによる情報検索および各種コンピューターソフトウェアを利用したレポート作成・プレゼンテーションについての技能を修得する。

目的達成状況：レポートやスペクトル演習・発表を通して、実習の各項目の理解度・習熟度は例年に比較して高かった。

方策：体感的学習に重点を置いて少人数にグループ化し、研究レベルで用いる最新の分析機器の利用を積極的に行った。化合物の合成からスペクトル測定および構造解析まで、またPCを用いた計算化学やプレゼンテーション作成について、一人一人が実際に体験できるよう、設備の準備および実習プログラムの構成を行



った。

教えるために使った時間：1実習準備に約5時間、質問時間は実習終了後に集中する傾向にあり、平均して一人15~30分くらいの時間を使っている。

小原：質量分析、NMR解析等の装置利用説明、実験指導  
薬学実習教育指導（機器分析）

### 管理・運営に係ること

小原：国家試験対策委員、C B T実施委員

### 研究の概要

溶液中での分子間相互作用について、主に質量分析装置を用いた構造解明を研究課題としている。近年試料の高分子量化に伴い、中央機器室にイオンサイクロトロン型質量分析装置(FT-ICR)が導入された。この装置は従来の装置に比べ10倍~100倍の分解能を持ち、微細な変化を捉えることが出来る。これによれば、分子量の小さい薬剤が相互作用により結合したタンパク質などの生体高分子の質量数を高精度で測定することが出来る。対象となる試料は、特に2008年度においては有機錯体、超分子化合物、および生体高分子などであり、これらを中心に質量分析装置による解析を行い、さらに高分解能核磁気共鳴装置によるタンパク質構造解析を行った。2009年度には、タンパクタンパク相互作用およびタンパク質の立体構造の解析において、安定して高精度の成果を得ることが可能となった。さらに、タンパク質精製において独自の手順を確立した。

2010年に着任した小原は、「生体分子および人工モデルによる機能の発現と追跡」と題して、機能分析を用いた研究に着手している。2014年からは結晶スポンジを用いたレーザー脱離イオン化法に関する研究に従事し、Crystalline Sponge-Laser Desorption Ionizationによる新しい質量分析法(CS-LDI MS)の開発に着手している。

### 外部誌上発表 (2017年4月~2022年3月)

#### 2021

1. Ohara, K.; and \*Yamaguchi, K. (2021) Combined Analysis Based on a Crystalline Sponge Method  
Anal. Sci., 2021, 37, 167-175.

#### 2020

1. \*Danjo, H.; Masuda, Y.; Kidena, Y.; Kawahata, M., Ohara, K.; and Yamaguchi, K. (2020) Preparation of cage-shaped hexakis(spiroborate)s  
Org. Biomol. Chem., 2020, 00 1-7

2. \*Ohara, K.; Hayashi, Y.; and \*Yamaguchi, K. (2020) Laser Desorption Ionization-Mass Spectrometry of Linear Diphenylenes Encapsulated in Crystalline Sponge  
Bull. Chem. Soc. Jpn. 2020, 93, 963-968.
3. Ohara, K.; and \*Yamaguchi, K. (2020) Combined Analysis Based on a Crystalline Sponge Method  
Analytical Sciences, 2021, 37, 167-175

#### 2019

1. Hayashi, Y.; \*Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; Yamaguchi, K. (2019) Crystalline sponge-laser desorption ionization (CS-LDI) of unsaturated cyclic organic compounds encapsulated in different electronic environments in pores  
Analytica Chimica Acta, 2019, 1064, 80-86.
2. Ishizuka, T.; Kogawa, T.; Makino, M.; Shiota, Y.; Ohara, K.; Kotani, H.; Nozawa, S.; Adachi, S.; Yamaguchi, K.; Yoshizawa, K.; and \*Kojima, T. (2019) Formation of a Ruthenium(V)—Imido Complex and the Reactivity in Substrate Oxidation in Water through the Nitrogen Non-Rebound Mechanism  
Inorg. Chem., 2019, 58, 12815-12824.
3. \*Tominaga, M.; Kunitomi, N.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; Katagiri, K.; and \*Yamaguchi, K. (2019) Hollow and Solid Spheres Assembled from Functionalized Macrocycles Containing Adamantane  
J. Org. Chem., 2019, 84, 5109-5117.

#### 2018

1. Hayashi, Y.; Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; \*Yamaguchi, K. (2018). Combined analysis of 1,3-benzodioxoles by crystalline sponge X-ray crystallography and laser desorption ionization mass spectrometry.  
Analyst, 2018, 143, 1475-1481.
2. Hirao, T.; Kim, D-S.; Chi, X.; Lynch, V-M., Ohara, K.; \*Park, J-S.; \*Yamaguchi, K.; \*Sessler, J-L. (2018). Control over multiple molecular states with directional changes driven by molecular recognition. Nat. Commun., 2018, 9, 823.
3. \*Tominaga, M.; Ando, H.; Ohara, K.; Itoh, T.; Yamaguchi, K. (2018). Crystal Formation of a Coordination Cage through Spherical Particles Derived from a Tripodal Ligand Containing Adamantane Moiety and Silver(I) Salt.  
Chem. Lett., 2018, 47, 315-317.

#### 2017

1. \*Tominaga, M.; Takahashi, E.; Ukai, H.; Ohara, K.; Itoh, T.; Yamaguchi, K. (2017). Solvent-Dependent Self-Assembly and Crystal Structures of a Salen-Based Macrocyclic.  
Org. Lett., 2017, 19(7), 1508-1511.

### 口頭発表・学会発表 (2020年4月~2022年3月)



【招待講演・依頼講演】

1. 小原一朗 (2020) レーザー脱離イオン化質量分析における結晶スポンジマトリクス機能, 2020年日本化学会中国四国支部大会, 11月28~29日, 島根

【一般講演】

1. 青山萌, 小原一朗, 山口健太郎 (2020) Piperonyl methylketoneを用いた CS-LDI-MSにおけるmatrix - 試料間の弱い相互作用の量子計算による解析”, 第68回質量分析総合討論会, グランキューブ大阪, 5月11~13日, 大阪
2. 矢野彩音, 小原一朗, 山口健太郎 (2020) Piperonyl acetoneを用いた CS-LDI-MSにおけるmatrix - 試料間の弱い相互作用の量子計算による解析”, 第68回質量分析総合討論会, グランキューブ大阪, 5月11~13日, 大阪







**神経科学研究所**  
*Institute of Neuroscience*  
*Laboratory for Neural Circuit Systems*

**教員**

**教授 富永貴志** 着任年月日：2005年 10月 1日  
最終学歴：1994年 3月筑波大学大学院博士課程修了。  
博士（理学）  
前職：理化学研究所脳科学総合研究センター研究員  
(Staff Scientist)  
委嘱講師(国立大学法人徳島大学歯学部) 2014年4月7日～  
招聘型客員研究員(国立研究開発法人産業技術総合研究所)

**助教 中島健太郎** 着任年月日：2006年 11月 1日  
最終学歴：2005年3月横浜国立大学大学院修士課程修了。  
2020年3月 徳島文理大学にて論文により学位取得。  
博士（薬学）  
前職：ニッピコラーゲン工業株式会社  
化粧品製造開発部

**博士研究員 富永洋子（博士（薬学））**  
**実験補助員 竹歳麻紀子**  
**実験補助員 谷口愛**

**教育の概要**

**担当科目：生理学（富永）、国試対策講義（富永）、病態生理学実習(分担)（富永）、長期実務実習（富永）、基礎薬学演習1（分担）（富永）、生体機能演習（分担）（富永）治療薬学演習2（分担）（富永）、治療薬学演習3（分担）（富永）、分子薬理学（分担）（富永）**

本講座では「生理学」「基礎薬学演習1」「生体機能演習」講義を担当する。この他、国試対策講義（基礎薬学Ⅱおよび医療薬学ⅠとⅡ）の一部を分担している。  
生理学では、薬学で必要になる生理学を学習することを目とした。大半の学生は、意図した目標を達成した。  
どの講義でも基本的に以下のヒアリングカードと家庭学習用の仕組みを開発して利用して学習効率の向上につとめている。講義用 Web ページを開設し、各回の講義で回収した授業内容のまとめプリントを PDF で全員分まとめて返却している。  
また、Google form を利用した小テストを実施している。小テストの結果はリアルタイムに Web に反映されるので学生の少なくとも1部は繰り返しテストを行い復習している。

**担当科目：基礎薬学情報処理（富永、中島）**

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学情報の収集や活用的手段として、情報端末、インターネット等を活用するための基礎知識を取得する。手段として電子メール、ワープロ、表計算、プレゼンテーションソフトの活用方法について学び、医療人として必要な基本的な情報リテラシーを習得する。  
2) 目的達成状況：概ね達成できた。  
3) 教育内容面での取り組みと改善方策：SGD やロールプレイへの積極的な参加を促すように努めた。

4) 教えるために使った時間：各教員がそれぞれ7コマ（90分/コマ）ずつ担当した。

**担当科目：事前学習（富永、中島）**

1) 教育達成目標とその妥当性：病院・薬局の実務実習を円滑に行うために、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を習得する必要がある。そこで、講義、演習、SGD、ロールプレイ及び調剤実習を行った。  
2) 目的達成状況：目標は達成できた。  
3) 教育内容面での取り組みと改善方策：SGD やロールプレイへの積極的な参加を促すように努めた。  
4) 教えるために使った時間：オムニバス形式で各教員が3時間担当した。

**担当科目：病院実習ならびに薬局実習（富永、中島）**

1) 教育達成目標とその妥当性：病院薬剤師の業務と責任を理解し、チーム医療に参画できるようになるために、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師業務に関する基本的知識、技能、態度を修得することを目標とする。また、薬局の社会的役割と責任を理解し、地域医療に参画できるようになるために、保険調剤、医薬品などの供給・管理、情報提供、健康相談、医療機関や地域との関わりについての基本的な知識、技能、態度を修得することを目標とする。  
2) 目的達成状況：薬学科（6年制）出身者として必要とされる知識や技能を、実務を通して、すべて修得させた。  
3) 教育内容面での取り組みと改善方策：各教員に振り分けられた5年生、ならびに講座配属されている5年生に対して、実務実習がスムーズに進むように、指導薬剤師との間で教育内容の進捗状況を調整した。  
4) 教えるために使った時間：病院または薬局に都合3回訪問した。また月に1回、講座の5年生には集まってもらい情報交換した。

**担当科目：物理・化学実習（中島）**

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学において基盤となる物理・化学について、有機化学実験・物理化学実験を通じて学ぶ。有機化学実験では、基本となる操作法・精製法を身につけた後、医薬品を化学構造から理解するために、官能基の検出法、化学合成法について実習する。物理化学実験では、物質の物理的性質を学ぶために、物理平衡と反応速度について実習する。  
2) 目的達成状況：おおむね達成できた。  
3) 教育内容面での取り組みと改善方策：実験機器の取り扱いについて、できるだけきめ細やかに個人指導を行った。また、ただ手を動かすだけではなく、なぜこのような実験を行う必要があるのか、その目的意識の自覚化を促進するようにした。  
4) 教えるために使った時間：一日2時間分を2週間ほぼ毎日に集中して開講した。実習の都合上、終了時間が延長になることも多くあった。

**担当科目：特別実習（富永、中島）**

- 1) 教育達成目標とその妥当性：これまでの講義や実習で修得してきた知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用・応用できるようになるために、教員やスタッフ全員が関わって指導する、いわば「卒業研究」である。夏休み、冬休み、春休みの期間を重点的に活用して、指導を行った。
- 2) 目的達成状況：科学の奥深さを各自の研究テーマの中で実体験するとともに、薬学部出身者として必要とされる知識や技能を、研究の過程で修得した。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講座配属された3年生以上の学生を、教員とスタッフに振り分けて、一緒に実験を行った。薬学部3・4年生は講義・実習・試験が多すぎるため、なかなか思うように時間が取れなかった。
- 4) 教えるために使った時間：1日8時間程度を目安にほぼ毎日実施した。

#### 担当科目：総合薬学演習（富永、中島）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師国家試験の対策講義として開講され、前期は「基礎薬学」を、後期は「基礎薬学」から「医療薬学」までを通して学ぶことが目標である。とくに前期は、午前中が講義で午後は演習という形式を用いて、学習効果を上げることを狙っている。
- 2) 目的達成状況：国家試験に必要な内容は一通り教えることができた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：授業回数が多すぎて、授業や演習試験の復習の時間が十分に取れず、学生は自分の頭の中を整理できていないように思われる。国家試験の問題の中には、過去に出題された問題とよく似たものが出題されることがあり、復習は重要である。今後の改善が望まれる。
- 4) 教えるために使った時間：オムニバス形式。

#### 担当科目：早期体験学習（中島）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：病院、保険薬局、製薬企業への訪問・見学により、医療現場や医薬品の製造・開発における薬剤師の仕事の重要性と今後期待される役割について体験学習させる。スモールグループディスカッション（SGD）と発表会を通して、医療現場で薬剤師が果たす役割とその意義について考えさせ、自身の薬剤師としての将来像を持たせることにより学生の学習意欲を向上させる。
- 2) 目的達成状況：今年度はコロナ感染症により、病院、保険薬局、製薬企業への訪問・見学ができなかったため、各施設から講師を招聘し、学生とのスモールグループによる新たな実習形式の早期体験学習を試みた。学生のレポートからも、所期の目的は概ね達成できたと考えられる。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：医療機関における守秘義務の意義と重要性を学ばせるとともに、挨拶や言葉使いなど、医療人の前提である社会人としてのマナーの涵養にも努めた。さらに、訪問実習前後のSGD（4回）や発表会（2回）などにより、薬剤師が果たす役割とその意義について考えさせることができた。また、学生同士による相互評価を導入し、SGDや発表会への学生の積極的な参加を促すことができた。今年度は、調剤薬局併設のドラッグストアとライブ中継し、擬似的な薬局訪問を行った。これらの取り組みにより、学生の満足度、および講師陣からの評価は概ね高かった。
- 4) 教えるために使った時間：17コマ（90分/コマ）の講義・SGD・体験実習に加え、その準備や協力施設へも郵送する報告書の作成に、合計100時間程度費やした。

#### 研究の概要

研究室の目下の研究分野は以下の2つにまたがっている。特筆すべきなのは、2016年度7月から、新学術領域（「個性」創発脳）の計画研究班として研究に参加したことである。

#### [研究分野]（富永）

I. 記憶・学習に関わる脳神経回路機構の光計測による研究  
脳を構成する神経細胞の神経回路がどのように、「記憶」「学習」といった高次機能を実現しているかを研究している。その手法として、一個一個の神経細胞の膜電位を測る電気生理学という手法と、膜電位感受性色素という特別な分子プローブを使って、神経回路の活動を目に見える光の情報として捉える光計測法を使っている。また、この手法の開発にも携わり、この計測を行うための特殊な顕微鏡の開発を行った。

#### II. 細胞の膜興奮と行動制御の関連の生理学的解析

細胞の膜電位の情報統合の役割に着目して、もっとも単純なモデル生物として単細胞動物のゾウリムシを使い、その興奮性膜の性質と行動制御の関係を研究している。最近、繊維構成タンパク質をRNA干渉技術を使ってノックダウンすることで起こる行動異常を電気生理学的手法で調べている。

#### 研究分野 I

2020年はCovid19感染症のため、多くの学会、集会在オンラインになり実施できなかった。論文はいくつかの領域で順調に出版できた。

2019年7月 沖縄先端科学技術大学院大学（OIST）のkuhn教授とともに第42回日本神経科学大会第69回日本神経化学大会においてシンポジウムをオーガナイズし、講演を行った。

（シンポジウム 2S06 膜電位イメージング：新展開 Voltage Imaging: What's New?, Bernd Kuhn, 富永貴志オーガナイズ）  
第42回日本神経科学大会 第62回日本神経化学大会 2019年7月26日（金）朱鷺メッセ（新潟市）

2019年8月 新学術領域研究「個性」創発脳 第4回領域会議を香川県琴平町・琴参閣にて主催し、講演を行った。出席者は100名を超えた。

2019年9月 沖縄先端科学技術大学院大学（OIST）のkuhn教授とともに第57回日本生物物理学会の年会においてシンポジウムのオーガナイザーを務め、講演を行った。（シンポジウム 1SCP 生物物理で見る脳神経回路（オーガナイザー：富永貴志, Bernd Kuhn）第57回日本生物物理学会年会、宮崎県シーガイアコンベンションセンター 2019年9月24日-26日 9月24日）

2019年7月 招待講演者としてシンポジウム 26 第46回日本毒性学会学術年会 2019 2019年7月28日（金曜）アスティとくしま 「幹細胞分化から見る子どもの毒性学：シグナル毒性としての中枢神経影響の評価の現状」にて講演を行った。

2019年11月 招待講演者として、新学術領域「個性」創発脳 第4回若手の会・技術支援講習会 2019年11月14日～15日 会場：自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター 中会議室にて講演をおこなった。

その他、この分野の第一人者として多くの会合に招待され共同研究を行なっている。

新学術領域の研究者、特に東北大学大学院の種村健太郎教授、国立産業技術総合研究所の高島一郎上席研究員、明治大学梶原利一准教授とは継続的に共同研究を進め、2019年には2報の論文が出版された。2020年も継続して出版予定である。カナダトロント大、マウントサイナイ病院の岡本教授との共同研究は、2020年3月現在投稿中である。

ウズホール海洋生物学研究所（MBL）の谷研究員との共同研究も進行し、2020年には論文が Biophysical Journal に出版

#### 研究の概要



予定である。

2019年8月にはロンドンのUCLのThomas Knöpfel教授の研究室を訪問し、共同研究を行なった。

その他、徳島大学吉村教授との共同研究は、近々投稿予定の状態である。

## 研究分野 II

主に山口大学掘学准教授、奈良教育大学石田正樹教授との共同研究を推進している。また、北大電子研究所の中垣教授とも共同研究を進め、北大でも講演を行なった。2020年には出版された(表紙に採用)。

### 外部資金導入実績:

競争的研究資金については、以下の科研費が継続課題として、またその他の競争的外部資金が採択されたあるいは継続である(富永)

2021年度 令和3(2021)年度 基盤研究(B) 心拍が刻む感受性の窓:感性情報処理の神経基盤 (代表 高島一郎) 採択

\*2021年度 令和3(2021)年度 基盤研究(B) 化学物質暴露がもたらす脳回路E/I不均衡の膜電位光計測による検出と解析 代表 採択

2021年度 令和3(2021)年度 基盤研究(C) 周産期の抗てんかん薬による児脳発達リスク軽減に対するDHA摂取補充療法の基礎研究 (代表 伊藤康一) 採択

2021年度 毒性発現メカニズムを考慮した、生殖発生への影響を評価する手法の高度化に向けた研究(21KD0101) 生殖-発生-発達期の化学物質暴露に誘発される神経-生殖内分泌機能不全のメカニズム解明に基づく生涯リスク... (代表 種村健太郎)

2021年度 2020年度 / ムーンショット型研究開発事業 新たな目標検討のためのビジョン公募 こころを読む電子の眼-ハイパーインテリジェントイメージセンサ (代表 下ノ村 和弘) 不採択

2020年度 / 令和2(2020)年度 基盤研究(B) 発達期化学物質曝露による脳内ケモカインネットワークの攪乱と神経回路網の形成不全 (代表:石原康宏) 分担 採択

2019年度 平成31年度 基盤研究(A) 「発生発達期の化学物質曝露による神経行動毒性リスク早期予測システム構築に資する研究」 分担 採択

2019年度 平成31年度 基盤研究(C) 「経験依存的な聴覚嗜好性行動を司る神経回路の同定と動態解析」 分担 採択

2019年度 平成31年度 挑戦的研究(萌芽) 「拍動循環と脳機能・脳疾患の関連性:全脳摘出標本によるアプローチ」 分担 採択

平成28年度 継続 新学術領域(研究領域提案型) 「個性」創発の神経基盤解明にむけた網羅的な神経回路イメージング解析技術の開発」計画研究代表 研究領域「多様な個性」を創発する脳システムの統合的理解 (代表:大隅典子) 採択 107,640千円(直接経費:82,800千円、間接経費:24,840千円) 2016-06-30-2021-03-31

平成28年度 継続 新学術領域(研究領域提案型) 「個性」創発脳システムの統合的理解を拓く国際的データシェアプラットフォームの構築」分担(大隅典子代表) 研究領域「多様な個性」を創発する脳システムの統合的理解 (代表:大隅典子) 採択 65,650千円(直接経費:50,500千円、間接経費:15,150千円) 2016-06-30-2021-03-31

平成28年度 継続 新学術領域(研究領域提案型) 「研究領域」多様な個性」を創発する脳システムの統合的理解

分担 (代表:大隅典子) 採択 123,760千円(直接経費:95,200千円、間接経費:28,560千円) 2016-06-30-2021-03-31

## [研究分野] (中島)

### 課題1. LDM 高発現トランスジェニックマウスを用いた実験的脱髄後の髄鞘再生に対する脂質代謝関連酵素の機能的役割の解明 (中島)

コレステロールは、神経系におけるミエリン鞘の重要な構成要素である。コレステロールを運搬している末梢血中のリポタンパク質は血液脳関門を通過できないことから、脳で必要なコレステロールはほぼ全て脳内で新規に合成されていると考えられており、末梢とは異なるコレステロール合成制御機構が示唆されているが、その詳細は明らかになっていない。本研究では、多発性硬化症に代表される脱髄性疾患の発症機序の解明と創薬ターゲットを見出すことを最終目的として、cuprizone投与による実験的脱髄・髄鞘再生モデルマウスを用いてコレステロール合成関連分子の発現変動を解析した。

Lanosterol 14 alpha-demethylase (LDM, CYP51) は、真核生物においてコレステロールの生合成に関与する唯一のチトクロームP450酵素である。肝臓で豊富に発現し、脳では中程度に発現している。これまでに我々は、LDMは中枢神経系ではオリゴデンドロサイト、末梢神経系ではシュワン細胞に優位に発現し、Cuprizoneによる脱髄後の再ミエリン化の過程でその発現が増加することを明らかにしている。そこで、LDMの機能的役割を詳細に調べるため、myelin proteolipid protein (PLP) プロモーターによりオリゴデンドロサイト特異的にLDMを強発現するトランスジェニックマウス(LDM-Tgマウス)を作製した。Cuprizoneを用いた実験的脱髄・髄鞘再生過程の生化学的・免疫組織学的解析の結果、LDM-Tgマウスは、野生型マウスに比べ、脳梁部位の脱髄が少なく、脱髄後の再髄鞘化がより促進されることが確認された。このモデルマウスにおいて、コレステロール生合成の制御分子であるsterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2)の発現を免疫組織化学および免疫プロットングにより解析した結果結果、SREBP2はオリゴデンドロサイトではなくアストロサイトに強く発現しており、オリゴデンドロサイトは脱髄によって引き起こされるミクログリア活性化により脱髄の程度と相関して脳梁で増殖していた。この結果は、アストロサイトがオリゴデンドロサイトに再髄鞘形成のためのコレステロールを供給している可能性を示唆している。脳内コレステロール代謝の制御機構については未だ不明な点が多く、多発性硬化症などの発症機序が未解明の脱髄性疾患の発症・髄鞘再生過程での変化を明らかにすることは、創薬の点からも非常に重要な課題である。特に、脱髄の軽減効果を持つLDM発現増大がそうした制御機構に与える影響については、さらなる検討が必要である。

### 課題2. 精神疾患への脳内炎症の関与 (中島)

銅キレート剤であるCuprizone(CPZ)の長期投与(4~8週間)は、多発性硬化症などの脱髄疾患モデルマウスの構築によく用いられている。一方、最近、短期(1週間)投与では脱髄を伴わない炎症性変化が起こり、統合失調症の症状に類似した認知機能の低下、NMDA受容体拮抗薬であるフェンシクリジンに対する感受性の増強、自発的活動の亢進などの異常が誘発されることが報告されている。これらの報告は、CPZを短期間投与したマウスが、精神疾患と脳内炎症の関連を研究するための新しいモデルになる可能性を示唆している。プレパルス抑制(prepulse inhibition; PPI)は、感覚運動ゲーティングの指標として知られており、統合失調症患者では低下して

いることが知られている。PPI は、強い感覚刺激によって引き起こされる驚愕反応が、直前の弱い刺激によって抑制される神経生理学的現象である。これまで、CPZ 短期投与モデルが PPI の減少を示すかどうかは明らかではなかった。そこで、CPZ 短期投与マウスの行動特性を、自発行動解析、社会行動解析に加え、PPI 解析により評価した。0.3%の CPZ を含む粉末飼料と通常の粉末飼料 (対照群) を 1 週間与えたマウスの PPI 解析の結果、CPZ 群で PPI が有意に減少していることが明らかとなった ( $p < 0.05$ )。また、通常飼育条件下でのマウスの自発行動を解析したところ、CPZ 群で総移動距離が有意に減少すること明らかとなった ( $p < 0.05$ )。社会行動テストでは、CPZ 群は円形フィールドにおける刺激マウスとの接触行動の潜時を増加させる傾向が見られた。行動実験後、これらのマウスを髄鞘染色試薬である FluoroMyelin Green または抗 PLP 抗体および抗 Iba1 抗体を用いて、ミエリンおよびミクログリアの組織学的解析を行った。その結果、脱髄を伴わない脳内炎症が引き起こされることが確認された。本研究により、マウスに CPZ を短期間投与すると、脳内炎症に伴い感覚運動性ゲーティング、自発的活動、社会的行動が障害されることが明らかになった。これらの行動プロファイルは、統合失調症のモデル動物として有用であることを示唆している。さらに、これらの障害は、CPZ 投与により異常に活性化したミクログリアが原因である可能性があり、脳内炎症が統合失調症の病態に関与している可能性が示唆された。

### 課題 3. 藻類摂取による脳内炎症予防効果の検討 (中島)

近年、認知症などの神経変性疾患や統合失調症のような精神疾患において、症状と関連した脳内炎症が明らかになっている。一方、これまでに、緑藻類に含まれる豊富な栄養素による様々な疾患の予防効果や、培養神経細胞における抗炎症・神経保護作用が報告されていることから、藻類摂取による脳内炎症抑制により、これら疾患の予防が可能ではないかと考えた。

そこで、本研究では、脳内炎症や統合失調症様症状を呈することが報告されている Cuprizone (cuprizone; CPZ) 短期投与による脳内炎症モデルマウスと、アルツハイマー病で見られる神経原線維変化を病理的特徴とする Tauopathy モデルマウス (rTg4510 マウス) を用いて、徳島文理大学で取り組んでいる『緑藻類成長因子サルーンを用いた革新的海藻種苗生産技術』により陸上養殖されたアオサノリの経口摂取による、病変形成、脳内炎症予防・抑制効果について検討した。

1%アオサノリ含有固形飼料 (1%MSN) を 7 週間摂取させた後、CPZ 短期投与により脳内炎症を誘発させたマウスの組織病理学的解析では、アオサノリ摂取による脳内炎症の予防効果が明らかとなり、その行動解析では、脳内炎症に伴う精神行動障害の軽減が示唆された。一方、rTg4510 マウスでは、先行実験で既に脳内炎症の見られた 2 ヶ月齢から、Tau 病変の見られ始めた 5 ヶ月齢まで 1%MSN を摂取させたところ、Tau 病変の形成と脳内炎症の有意な抑制効果は見られなかった。また、1%または 3%MSN を 8 週間摂取させた野生型マウスの腸内細菌叢の解析では、摂取用量依存的な細菌叢の構成比の変化が認められたことから、アオサノリの特定の栄養素や成分だけでなく、腸内細菌叢を通じた脳腸相関など複合的な要因により、脳内炎症への抵抗性が亢進した可能性が高い。

これらの結果から、アオサノリ摂取による脳内炎症の抑制効果は限定的ではあるものの、その日常的な摂取により過剰な脳内免疫応答を抑制し、脳内炎症やそれに付随する精神行動障害が軽減されたと考えられる。今後さらなる検討が必要ではあるが、徳島文理大学発の陸上養殖アオサノリを摂取す

ることによる、食を通した認知症や精神疾患の予防効果が期待される。

### 課題 4. 天然変性タンパク質 Bcnt/Cfdp1 のマウス骨格筋細胞株 C2C12 における細胞内局在性 (中島、客員教授; 岩下)

Bcnt/Cfdp1 は天然変性タンパク質であり、クロマチンリモデリング機能に関与すると考えられている。酵母のホモログである Swc5 は、Swir1 クロマチンリモデリング複合体 (CRC) の一時的な構成要素であり、C 末端ドメイン (BCNT-C) を介して ATP 依存的にヒストンの置換を行うことが知られている。HEK293T 細胞で強制発現させたマウス Bcnt/Cfdp1 は核で検出され、ヒト BCNT/CFDP1 は放射線損傷 DNA 修復において  $\gamma$  H2A.X と共局在することが確認されている。しかしながら、生体におけるその機能の詳細や細胞内分子局在についてはこれまで明らかになっていない。そこで、Srcap (哺乳類の Swr1) が筋分化に関与することが示されている C2C12 筋芽細胞を用いて、Bcnt/CFdp1 の分子挙動をウェスタンブロットと LC-MS/MS 分析により検討したところ、C2C12 筋芽細胞では Bcnt/CFdp1 が筋分化に関与していることが明らかとなった。EGFP および mCherry 蛍光タンパク質と融合させた Bcnt/Cfdp1 は主に核で観察されたが、低張液中でジグトニンを使用すると、これらのシグナルは消失した。C2C12 細胞抽出液の抗 CFDP1 抗体によるウェスタンブロットのシグナルは主に単一バンドであり、HEK293 T-Rex 細胞で観察された二重バンドとは対照的であった。さらに、C 末端領域のアミノ酸配列 DWESF の S246 のリン酸化は、C2C12 細胞で一時的に発現させた Flag-tag 融合 mBcnt では検出されなかった。細胞内分画では、高分子の混在とトリプシン処理の副作用を考慮して、ジグトニンを含む Ficoll/Sucrose 緩衝液中で細胞を直接処理して細胞質画分を分画した。その結果、Bcnt/Cfdp1 は成長期の筋管と分化期の筋管の両方で、細胞質画分から核画分まで、多様に局在していることが確認された。生化学的解析と細胞化学的解析における Bcnt/Cfdp1 の細胞内局在の相違の理由は不明であるが、これらの結果は、Bcnt/Cfdp1 が CRC の構成要素として期待される役割以外にも多様な役割を担っていることが示唆される。

### 外部資金導入状況

(中島)

日本学術振興会 科学研究費補助金・若手

2019~2022 年度 (代表)

科学技術振興機構 A-STEP トライアウト

2021 年度 (分担)

外部誌上発表 (2017 年 4 月~2022 年 3 月)

### [原著論文]

\*Corresponding author

#### 2022

1. Matsubara A, Miyashita T, Nakashima K, Mori N, Song SY and Hoshikawa H. (2022) Low-salt diet increases mRNA expression of aldosterone-regulated transporters in the intermediate portion of the endolymphatic sac. *Pflugers Arch. - Euro. J. Physiol.* Published online ahead (Feb. 03, 2022)

#### 2021

1. \*Ishida M, Hori M, Ooba Y, Kinoshita M, Matsutani T, Naito M, Hagimoto T, Miyazaki K, Ueda S, Miura K, Tominaga T. A Functional Aqp1 Gene Product



Localizes on The Contractile Vacuole Complex in *Paramecium multimicronucleatum*. *J Eukaryot Microbiol.* 2021;e12843. PMID: 33501744

2. Iwashita S, Suzuki T, Kiriyama Y, Dohmae N, Ohoka Y, Song S-Y and Nakashima K. (2020) Overcoming off-targets: assessing Western blot signals for Bcnt/Cfdp1, a tentative component of the chromatin remodeling complex. *Biosci. Rep.* 40: BSR20194012.

## 2020

1. Hayase, Y., Amano, S., Hashizume, K., Tominaga, T., Miyamoto, H., Kanno, Y., et al. (2020). Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathologica Commun* 8, 206. doi:10.1186/s40478-020-01082-6.

2. Kajiwara, R\*., Tominaga, T. (2020). Perirhinal cortex area 35 controls the functional link between the perirhinal and entorhinal - hippocampal circuitry *BioEssays* <https://dx.doi.org/10.1002/bies.202000084> (Featured cover)

3. Kawano, M., Tominaga, T., Ishida, M., Hori, M\* (2020). Roles of Adenylate Cyclases in Ciliary Responses of *Paramecium* to Mechanical Stimulation *Journal of Eukaryotic Microbiology* 67(5), 532-540. <https://dx.doi.org/10.1111/jeu.12800> (Featured cover)

4. Luyben, T., Rai, J., Li, H., Georgiou, J., Avila, A., Zhen, M., Collingridge, G., Tominaga, T., Okamoto, K.\* (2020). Optogenetic Manipulation of Postsynaptic cAMP Using a Novel Transgenic Mouse Line Enables Synaptic Plasticity and Enhances Depolarization Following Tetanic Stimulation in the Hippocampal Dentate Gyrus *Frontiers in Neural Circuits* 14(), 24. <https://dx.doi.org/10.3389/fncir.2020.00024>

5. Koike-Tani, M., Tominaga, T., Oldenbourg, R., Tani, T.(2020). Birefringence changes of dendrites in mouse hippocampal slices revealed with polarizing microscopy. *Biophysical Journal* 118, 2366–2384, May 19, 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.03.016>

6. Tominaga, T., Kuhn, B. (2020). Cutting-edge brain research from a biophysical perspective: symposium synopsis of Session 1SCP at BSJ2019 in Miyazaki, Kyushu, Japan *Biophysical Reviews* 12(2), 261-262. <https://dx.doi.org/10.1007/s12551-020-00637-0>

7. Nakashima K., Iwashita S, Suzuki T, Kato C, Kohno T, Kamei Y, Sasaki M, Urayama O, Ohno-Iwashita Y, Dohmae N and Song SY. (2019). A spatial similarity of stereochemical environments formed by amino acid residues defines a common epitope of two non-homologous proteins. *Sci. Rep.* 9, 14818

## 2019

1. Saito, H., Hara, K., Tominaga, T., Nakashima, K., \*Tanemura, K.(2019). Early - life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory with the effects on neuronal and glial population in adult male mice *Journal of Applied Toxicology* <https://dx.doi.org/10.1002/jat.3882> (Featured cover)

2. Tominaga, Y., Taketoshi, M., Maeda, N., \*Tominaga, T. Wide-field Single-photon Optical Recording in Brain Slices Using Voltage-sensitive Dye. *J. Vis. Exp.* (148), e59692, doi:10.3791/59692 (2019).

3. \*Kajiwara R, Tominaga Y, Tominaga T (2019) Network plasticity involved in the spread of neural activity within the rhinal cortices as revealed by voltage-sensitive dye imaging in mouse brain slices *Front. Cell. Neurosci.* doi: 10.3389/fncel.2019.00020 2019年1月

## 2018

1. Tominaga, Y.,, Taketosh M., Tominaga, T.\*, (2018) Overall assay of neuronal signal propagation pattern with long-term potentiation (LTP) in hippocampal slices from the CA1 area with fast voltage-sensitive dye imaging *Front. Cell Neurosci.*, 12:389 doi: 10.3389/fncel.2018.00389

## [英文総説]

1. Allen, R.D., Tominaga, T. and Naitoh, Y. (2008) The Contractile Vacuole Complex and Cell Volume Control in Protozoa In: *Osmotic and Ionic Regulation: Cells and Animals.* pp. 69-105 CRC Press, David H. Evans ed.

## [著書・訳書]

1. 富永貴志 「"収縮胞--リズムカルに動く細胞のポンプ"」, 動物の「動き」の秘密にせまる:運動系の比較生物学 (吉村健二郎編) 動物の多様な生き方 pp 38-60 共立出版社 (2009)

## [邦文総説・解説等]

1. 富永貴志, 梶原 利一&富永 洋子. 膜電位イメージングで見えるようになったもの. *生物物理* 61, 404-408 (2021).

2. 富永貴志 富永洋子(2011)「実践!膜電位感受性色素による神経回路解」*生物物理* Tominaga T and Tominaga Y. Practice for the optical recording method of neuronal circuit analysis. *Seibutsu Butsuri* 51(2), 092-095.

3. 石田正樹、富永貴志(2006). 「ゾウリムシの収縮胞複合体」*日本原生動物学会誌*, 39: 157-172

---

## 口頭発表・学会発表 (2021年4月～2022年3月)

---

## [学会発表]

1. Quantitative detection of the effect on neuronal responses in tri-synapses with the acute application of bisphenol-A-related substances on hippocampal slices with voltage-sensitive dye (VSD) Y. TOMINAGA, M. TAKETOSHI, K. TANEMURA, \*T. TOMINAGA, Society for Neuroscience, *Neuroscience* 2021, Online, 2021, 2021/11/09

2. In vitro assay for seizure liability using voltage-sensitive dye imaging (VSDI) in the mouse hippocampus Y. UTSUMI, M. TAKETOSHI, N. OHARA, M. MIWA, Y. TOMINAGA, T. TOMINAGA, Society for Neuroscience, *Neuroscience* 2021, Online, 2021, 2021/11/09

3. Membrane voltage imaging: Bird's-eye survey of the brain activity in one-time events when individuality emerges T Tominaga The 80th Fujihara Seminar

- Aug.30-31 2021 Online Invited Lecture
4. A novel in vitro assay for seizure prediction using voltage-sensitive dye imaging (VSDI) in the mouse hippocampus Yuichi Utsumi, Makiko Taketoshi, Nana Ohara, Michiko Miwa, Yoko Tominaga and Takashi Tominaga The 80th Fujihara Seminar Aug.30-31 2021 Online
  5. Transgenerational epigenetic effects of testicular histone hyperacetylation in mice Kazuya Sakai, Takashi Tominaga, Kenshiro Hara, and Kentaro Tanemura, The 80th Fujihara Seminar Aug.30-31 2021 Online
  6. 富永貴志、富永洋子、梶原利一 マウススライス標本で電位感受性色素を用いてイメージングされた嗅周囲皮質(PC)と嗅内野(EC)との皮質神経振動 Cortical oscillations in entorhinal and perirhinal cortices imaged with voltage-sensitive dye in slice preparations of mice 第 59 回日本生物物理学会年会 群馬(オンライン)2021年11月26日
  7. 富永 貴志、グサイン プージャ、竹歳 麻紀子、富永洋子 マウス前頭前野の同側,反対側への神経活動伝播の膜電位感受性色素による機能的解剖 The 44th annual meeting of the Japan neuroscience society/第44回日本神経科学大会 CJK 第1回国際大会 一般口演 2021年7月29日
  8. 内海 雄一、竹歳 麻紀子、小原 菜夏、三輪 倫子、富永 洋子、富永 貴志 膜電位感受性色素(VSD)イメージングによる in vitro 痙攣リスク予測 he 44th annual meeting of the Japan neuroscience society/第44回日本神経科学大会 CJK 第1回国際大会 ポスター 2021年7月31日 神戸国際展示場 神戸(ハイブリッド)神戸国際会議場 20210728-31
  9. 山本 融、尾嶋 大喜、多田 篤史、田之上 優、黒川 直弘、窪田 剛志、高橋 弘雄、岸本 泰司、富永 貴志 抑制性シナプス抑制因子 MDGA1 のヘミ欠損は海馬 LTP の低下と学習・記憶異常を引き起こすが、サイクロセリンの急性投与により回復する The44th annual meeting of the Japan neuroscience society/第44回日本神経科学大会 CJK 第1回国際大会 ポスター 2021年7月29日 神戸国際展示場 神戸(ハイブリッド)神戸国際会議場 20210728-31
  10. 富永 貴志、竹歳 麻紀子、種村 健太郎、富永 洋子 電位感受性色素(VSD)による全神経回路活動計測の開発:海馬スライス標本へのビスフェノール A 関連物質の急性投与 第 48 回日本毒性学会学術年会 神戸、ハイブリッド(口演)20210709
  11. 内海 雄一、竹歳 麻紀子、小原 菜夏、三輪 倫子、富永 洋子、富永 貴志 電位感受性色素(VSD)イメージングによる invitro 痙攣リスク評価法の開発 第48回日本毒性学会学術年会 神戸、ハイブリッド(ポスター)202107
  12. 小原菜夏,内海雄一,竹歳麻紀子,三輪倫子,佃京華 富永洋子,中島健太郎, 富永貴志 膜電位感受性色素(VSD)イメージングによる in vitro 痙攣リスクアッセイ法による周産期バルプロ酸投与動物でのリスク評価の試み日本生物物理学会 中国四国支部大会(第12回) オンライン 20210522
  13. Tsukuda K, Kubota T, Chiba A, Tominaga T, Kishimoto Y & Nakashima K. A mouse model of neuroinflammation induced by short-term exposure to Cuprizone show behavioral symptoms similar to schizophrenia. The 12th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan -Chugoku/shikoku branch- (May 22, 2021)
  14. Tsukuda K, Kubota T, Chiba A, Kishimoto Y & Nakashima K. A mouse model of acute neuroinflammation induced by short-term exposure to Cuprizone show phychobehavioral disorders similar to schizophrenia. The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Jul. 28-31, 2021)
  15. Tsukuda K, Kubota T, Chiba A, Tominaga T, Kishimoto Y & Nakashima K. Acute neuroinflammation induced by short-term treatment with Cuprizone leads to behavioral disorders similar to schizophrenia. The 80th Fujihara seminar (Aug. 30-31, 2021)
  16. Iwashita S, Suzuki T, Yasuda T, Kiriya Y, Ohoka Y & Nakashima K. Diverse subcellular localization of Bcnt/Cfdp1, a disordered Hub protein, in both growing and differentiated myotube of C2C12 cells. The 94th Annual Meeting of the Japan Biochemical Society (Nov. 3-5, 2021)
  17. Nakashima K, Tsukuda K, Kohara R, Fukui H, Saito M, Takahashi C, Kawada R & Song SY. Highly expression of Lanosterol 14 alpha-demethylase (LDM, CYP51) in oligodendrocyte enhances remyelination following demyelination induced by cuprizone. The 44th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (Dec. 1-3, 2021)
  18. Kubota T, Matsuzaki S, Harada K, Nakashima K, Tsukuda K, Nakazawa S, Hagi K, Kubo M, Fukuyama Y, Yamada Y, Kishimoto Y. The effect of trans-banglene, the active component of Indonesian ginger (bangle), on memory impairment in tauopathy mouse model. The 95th Annual Meeting of the Japan Pharmacological Society (Mar. 7-9, 2022)

特許

1. Tominaga T, Ichikawa M (2002) Experimental apparatus for sliced specimen of biological tissue and specimen holder US 6,448,063 B2 US patent
2. 富永貴志, 山田整 (1999) 生体試料観察装置. 特許 3405252 号、特許公開 2000-235147 特許平 11-037739 号. 日本.
3. 富永貴志, 市川道教 (1999) 生体組織スライス標本用実験装置および標本保持具. 特許 3405301 号、特許平 11-359966 号. 日本.

社会貢献

- 1)論文査読:Journal of Neuroscience Methods, Frontiers of Cellular Neuroscience 等
- 2) Reviewing Editor Frontiers in Cellular Neural Circuit (2014-IF4.3)
- 3) 国立大学法人徳島大学歯学部 委嘱 講師 生理学
- 4) 日本生物物理学会 分野別専門委員

管理・運営に係ること

富永貴志

- 教務委員会委員
- 評価FD委員会委員
- CBT委員会委員
- ネットワーク委員会長
- 実験動物委員会委員長
- 全学研究推進委員会,



薬学共用試験員 CBT 委員

**中島健太郎**

早期体験学習委員会

広報委員会

実験動物委員会

オープンキャンパス体験実習担当

その他、新聞報道等
-----------

富永：Nature Publishing グループの Frontiers in Cellular Neuroscience (Impact Factor 4.2)の Reviewing Editor として Editorial Board に参加している。2014年9月10日より







## 社会貢献

### 社会貢献

#### 「三大学連携事業」

(平成 20-22 文部科学省・戦略的三大学連携支援事業「高度な医療人養成のための地域連携型香川県総合医療教育研究コンソーシアム」の継続)

コロナ禍にあり、令和3年度は交流事業の多くが中止となった。

#### (1) 委員会

1. 香川キャンパス内三大学連携推進委員会、飯原なおみ、定本久世、香川薬学部、2021年5月6日
2. 三大学連携推進委員会、飯原なおみ、香川県立保健医療大学、2021年5月18日

#### (2) 連携大学相互の教育指導

香川薬学部において、香川大学医学科3年生4名を香川大学授業科目「課題実習」に関連して研究指導

受入れ講座：薬理学講座(1名)、神経科学研究所(2名)、衛生薬学講座(1名) 徳島文理大学香川キャンパス、2022年1月26日～3月2日

#### 「Eラーニング『副作用診断教育プログラム』」

(平成 20-22 文部科学省・社会人の学び直しニーズ対応教育推進プログラム委託事業の継続)

<https://kp.manabinaoshi.jp/index.html>

副作用推論力を培うための生涯学習用プログラムを開講(副作用診断講義 A～J 講座、ベーシックレクチャI～III)

飯原なおみ、岡田岳人

#### 広報活動

徳島文理こども大学「お菓子な処方せん」2021年7月31日

中妻章、跡部一孝、小林隆信、中妻彩

おもしろワクワク化学の世界 21 香川化学展オンライン 2021年8月7、8日

小原一朗、中妻章

さぬき市立さぬき北小学校 外部研修 2021年5月7日

さぬき市立長尾小学校 外部研修 2021年11月9日

さぬき市立津田小学校 外部研修 2022年1月10日

中妻章

香川県立三本松高校高等学校 模擬授業 2021年7月8日

香川県立善通寺第一高等学校 模擬授業 2021年7月13日

尽誠学園高等学校 模擬授業 2021年7月14日

香川県立高瀬高等学校 模擬授業 2021年9月16日

倉敷高校 模擬授業 2021年11月11日

香川県立高松西高等学校 模擬授業 2021年11月15日

芳地一、得丸博史

香川県立三本松高等学校 外部研修 2021年8月2日

芳地一、富永貴志

島根県薬剤師会高校生セミナー 2020年12月12日 オンライン開催、小林隆信

### 社会貢献(教員)

#### 野地 裕美(学部長)

- 1) 日本薬学会環境・衛生部会委員(2006年～現在)
- 2) 衛生薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員(2006年～現在)
- 3) 日本私立薬科大学協会薬剤師国家試験問題検討委員会衛生薬学部会委員(2006年～現在)
- 4) 香川県環境保健研究センター・研究テーマ外部評価委員会委員(2014年4月～現在)
- 5) 日本薬学会代議委員(2017年2月～現在)
- 6) 香川県ふぐ調理師免許作問委員(2018年4月～現在)
- 7) 高松市喫煙防止出前講座 講師(2019年4月～現在)
- 8) 香川県食の安全推進懇談会委員(2019年10月～現在)
- 9) さぬき市病院事業運営審議会委員(2021年4月～現在)
- 10) 徳島文理大学・香川大学・県立保健医療大学三大学連携推進委員(2021年4月～現在)
- 11) 日本私立薬科大学協会、議決権を有する者(2021年4月～現在)
- 12) 全国薬科大学長・薬学部長会議委員(2021年4月～現在)
- 13) 薬学教育協議会社員(2021年4月～現在)
- 15) 薬学教育評価機構社員(2021年4月～現在)
- 16) 薬学共用試験センターメンバー(2021年4月～現在)

#### 山口 健太郎(学科長)

- 1) 薬学教育協議会 分析化学系教科検討委員会
- 2) 日本化学会有機微量分析研究会懇談会 顧問
- 3) 日本医用マスペクトル学会 評議員

以下「五十音順」

#### 飯原 なおみ

- 1) 香川県薬事審議会 委員(2013年2月～現在)
- 2) 香川県ジェネリック医薬品安心使用協議会 委員(2020年9月～現在)
- 3) かがわ医療福祉総合特別区域協議会委員(2018年4月～2022年3月)
- 4) 日本医療薬学会 専門薬剤師認定試験小委員会 委員(2020年7月～2022年3月)
- 5) 日本薬剤疫学会 評議員(2015年11月～現在)
- 6) レセプト情報等の利活用に向けた特別委員会 委員(2016年2月～現在)
- 7) 薬剤疫学とデータベースタスクフォース 委員(2018年3月～現在)

8) かがわ長寿大学講師 (2011 年度～現在)

#### 伊藤 康一

- 1) 香川県内の小学校、中学校、高等学校で薬物乱用防止教室実施 (地域連携型出張講義)
- 2) 厚生労働省薬物乱用防止啓発訪問事業 講師: 香川県、愛媛県、高知県の小学校、中学校、高等学校で薬物乱用防止教室実施 (2017 年～現在)
- 3) 薬学教育協議会 病態・薬物治療学教科担当教員会 委員 (2021 年 web 開催) (2006 年～現在)
- 4) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会「病態・薬物治療」部会委員 (2021 年 web 開催) (2006 年～現在)
- 5) 令和 3 年度 教員免許状更新講習講座 講師 (2018 年～2021 年)
- 6) 高松市喫煙防止出前講座 講師 (2017 年 4 月～現在)
- 7) 香川県中讃保健所薬物乱用防止対策推進員研修会 講師 2021 年 11 月 15 日 (県立丸亀競技場 会議室)

#### 池田 博昭

- 1) 日本臨床試験学会理事, 日本医療薬学会代議員, 学会誌「医療薬学」「日本老年薬学会雑誌」査読
- 2) 実務実習指導薬剤師, 日本医療薬学会指導薬剤師、JPALS—レベル 6, 日本薬剤師研修センター研修認定薬剤師
- 3) 藤井学園寒川高校 (出張講義)
- 4) 大学入試共通テスト監督

#### 加藤 善久

- 1) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会「薬剤」部会委員 (2011 年 4 月～現在)
- 2) 薬学教育協議会 薬剤学教科担当教員会議委員 (2010 年 4 月～現在)
- 3) 日本私立薬科大学協会 教務部長会委員 (2020 年 4 月～現在)
- 4) 日本トキシコロジー学会評議員 (2008 年 7 月～現在)
- 5) かがわ健康関連製品開発地域イノベーション推進協議会委員 (2016 年 4 月～2021 年 2 月)
- 6) J. Toxicol. Sci. 誌 Editorial Board (2014.1 月～現在)
- 7) 日本薬剤学会第 36 年会 (徳島) 組織委員 (2020.2～2021.5)
- 8) (一社) 香川県薬剤師会 第 9 回薬剤師のかかりつけ機能強化のための研修シラバスを活用した研修会講師「医薬品や化学物質による血中甲状腺ホルモン濃度低下作用機構の薬物動態学的解明」(2021.9.25.)

#### 喜納 克仁

- 1) 論文審査 6 件
- 2) Editorial Board Member of "Science Postprint"
- 3) 新世代の生物有機化学研究会 web 作成委員
- 4) 光医学・光生物学会 評議員

5) JEMS 第一編集委員、G&E Editorial board members

#### 桐山 賀充

- 1) 論文査読 1 件

#### 窪田 剛志

- 1) 国際ジャーナル査読 (Letters in Drug Design & Discovery 等)

#### 小林 卓

- 1) 日本生理学会・評議員
- 2) 日生理学会・生理学認定エデュケーター
- 3) 「日本生物学オリンピック・香川県予選」(2021 年 7 月 18 日、徳島文理大学・香川キャンパス)

#### 定本 久世

- 1) 日本比較生理生化学会・評議員、将来計画委員

#### 白畑 孝明

- 1) 日本私立薬科大学協会の薬剤師国家試験問題検討委員会の法規・制度・倫理部会委員
- 2) 一般社団法人薬学教育協議会の薬学と社会教科担当教員会議委員

#### 代田 修

- 1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 日本薬局方原案審議委員会 医薬品名称調査会 委員
- 2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品名称専門協議委員
- 3) 公益財団法人 薬剤師研修センター 漢方薬・生薬研修会 薬用植物園実習 講師
- 4) 一般社団法人 日本生薬学会 代議員
- 5) 一般社団法人 日本生薬学会 関西支部 委員
- 6) 一般社団法人 薬学教育協議会 生薬学・天然物化学教科担当教員会議 委員
- 7) 大学薬用植物園園長・担当研究会 委員

#### 竹内 一

- 1) 健やか香川 21 ヘルスワーキンググループ委員

#### 得丸博史

- 1) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会「薬理学」部会委員
- 2) 薬学教育協議会 病態・薬物治療学教科担当教員会 委員
- 3) 大学入試共通テスト監督

#### 徳村 忠一

- 1) 薬学教育協議会 日本薬局方教科担当教員会
- 2) 薬学教育協議会 薬剤学教科担当教員会
- 3) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会



「薬剤」部会委員

- 4) 大学入試共通テスト監督
- 5) 論文査読 2件

#### 中島健太郎

- 1) 大学入試共通テスト監督

#### 中妻 彩

- 1) 香川県薬剤師会研究倫理審査委員会 委員 (2020年4月～現在)

#### 二宮 昌樹

- 1) 香川県病院薬剤師会オブザーバー (2010年4月～現在)
- 2) 香川県薬剤師会理事 (2012年4月～現在)
- 3) 香川県保健医療大学非常勤講師「薬理学」講義 (2012年9月～現在)
- 4) KKR 高松病院治験審査委員会委員 (2013年4月～現在)

#### 藤島 利江

- 1) 有機化学系強化検討委員会委員
- 2) 国家試験問題検討委員会 (物理・化学・生物) 委員
- 3) 薬学共用試験センター派遣 OSCE モニター員

#### 芳地 一

- 1) 香川県病院薬剤師会理事・会長・オブザーバー (2005年6月～現在)
- 2) 香川県薬剤師会理事・常務理事・副会長 (2005年6月～現在)
- 3) 香川県保健医療大学非常勤講師 (2013年4月～現在)
- 4) 香川大学医学部非常勤講師 (2020年4月～現在)
- 5) 香川県災害時における医薬品供給体制検討会議長 (2020年11月～現在)

#### 森川 雅行

- 1) Content-Based Instruction 講師、高松第一高校
- 2) 論文査読 1件

#### 山田 麻紀

- 1) 厚生労働省・薬剤師国家試験委員 (作問担当)
- 2) 日本神経化学会 評議員
- 3) 香川県薬剤師会 研修講演「康(やす)らかに生きるための伴走者へ～薬理や治療への最近の話題から～」  
2021年7月10日
- 4) 薬学教育協議会 薬理学教科担当教員会 委員
- 5) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会  
「薬理学」部会委員

#### 跡部 一孝

- 1) 香川県薬剤師会「薬剤師のかかりつけ機能強化のための

研修シラバスを活用した研修会:DDSの基礎と臨床で用いられているDDS製剤について(2021年8月31日)

- 2) 新型コロナワクチン・職域予防接種:薬液充填・確認
- 3) 大学入試共通テスト監督

#### その他、新聞報道等

#### 伊藤 康一

- さぬきケーブルTV ニュース (薬物乱用防止教室実施、さぬき市立さぬき北小学校、2021年9月20日)
- 高松ケーブルTV ニュース (薬物乱用防止教室実施、坂出市立府中小学校、2021年10月10日)





## 令和3年度 退職、転入、転出

### 退職（定年）

教授 徳村 忠一

教授 二宮 昌樹

### 転出

准教授 喜納 克仁（本学 理工学部）

助教 森川 雅行（本学 薬学部）



**ANNUAL REPORT**

**2021**

**VOLUME 16**

**KAGAWA SCHOOL OF  
PHARMACEUTICAL  
SCIENCES**

**TOKUSHIMA BUNRI UNIVERSITY**

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences  
Tokushima Bunri University

March 31, 2022

Shido 1314-1, Sanuki  
Kagawa 769-2193, JAPAN

Telephone: +81-87-899-7100

Facsimile: +81-87-894-0181

URL: <http://kp.bunri-u.ac.jp/index.html>



## **Preface to the tenth issue of *The Annual Report***

The Faculty of Pharmaceutical Sciences at the Kagawa Campus was founded in April, 2004. Our purpose is to educate students to become professional pharmacists and basic scientists with sufficient knowledge of chemistry, biology, and pharmaceutical thought to practice with humanity and a high sense of ethics and social responsibility. In April, 2005, the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was established with masters and doctoral programs. The undergraduate course of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was reorganized in April, 2006, into two departments, the Department of Pharmacy (with a six-year training program) and Pharmaceutical Sciences (with a four-year training program). The mission of the Department of Pharmacy (the six-year program) is to train highly qualified pharmacists who are knowledgeable about advanced medical treatment, and who also can contribute to the prevention and treatment of diseases. Society's view of pharmacy education has changed, not only in medical fields but also in other fields, to the fostering of a healthy and safe society. In order to fulfill this mandate, the Department of Pharmaceutical Sciences (the four-year program) educates students to become key members of society who can play an active part in all social fields with their broad background in pharmacy, and who can become outstanding life scientists by making signal contributions to basic science. But Kagawa School of Pharmaceutical Sciences has turned into only the program of the Department of Pharmacy in April, 2012, in order to match the needs of the region. Our faculty, which has cutting-edge equipment, succeeds the principles at the foundation and has trained professionals with a research mind who can respond the social demands, and a variety of human resources who can contribute to the promotion of health of the people.

Guided by these principles, we laid the foundation for the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences and dedicated ourselves to this effort. We established Institute of Neuroscience in the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, and the Institute of Neuroscience was reorganized and has now been expanded into four divisions in April, 2007. We published the first issue of *The Annual Report of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences*, highlighting our educational, research, management, and philanthropic achievements, by looking back upon the past three years of our activities, in 2006. We are now publishing the eleventh issue of the *Annual Report* by looking back upon the past five years of our activities. I would like all of the staff to utilize these issues to perform a self-assessment and to look forward to the future development of their activities. In addition, I expect that this issue will assist our staff in expanding both intramural and extramural interdisciplinary exchanges.

The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is always making progress on the road toward realizing our goals. I would be very grateful if all the people who read this annual report would kindly give me their opinions and/or comments with a view toward continuing to improve the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences.

Hiromi Nochi, Ph.D., Dean  
Kagawa School of Pharmaceutical Sciences  
Tokushima Bunri University



## Contents

### Preface to the eleventh issue of *The Annual Report*

<b>Short History of <i>The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences</i></b>	• • • • • 125
---	---------------

### Reports

Laboratory for Analytical Chemistry	• • • • • 127
Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry	• • • • • 133
Laboratory of Medicinal Chemistry	• • • • • 135
Laboratory for Molecular Biology	• • • • • 137
Regulation of Immune functions through nuclear receptors	• • • • • 141
Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences	• • • • • 143
Laboratory of Neuropharmacology	• • • • • 145
Laboratory of Pathological Physiology	• • • • • 147
Laboratory for Pharmacotherapy and Experimental Neurology	• • • • • 149
Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	• • • • • 153
Laboratory of Pharmaceutics	• • • • • 155
Laboratory of Pharmaceutical Health Care and Sciences	• • • • • 159
Laboratory of Pharmaceutical Education	• • • • • 161
Center for Instrumental Analysis	• • • • • 163
Laboratory for Neural Circuit Systems , Institute of Neuroscience	• • • • • 165



## ***A Short History of The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences***

- 1895 Sai Murasaki founds a private vocational school in the city of Tokushima.
- 1966 Tokushima Women's University is founded.  
Faculty of Home Economics admits its first students.
- 1968 Faculty of Music admits its first students.
- 1972 Tokushima Women's University is renamed Tokushima Bunri University.  
Faculty of Pharmaceutical Sciences admits its first students.
- 1983 The Kagawa Campus of Tokushima Bunri University opens.  
Faculty of Literature admits its first students on the Kagawa campus.
- 1989 Faculty of Engineering admits its first students on the Kagawa campus.
- 1995 The 100<sup>th</sup> anniversary of the founding of the Murasaki Gakuen.
- 2000 Faculty of Policy Studies admits its first students.
- 2004 **Faculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus admits its first students on the Kagawa campus**; the Department of Pharmaceutical Technology opens 10 laboratories.  
The rooms for teaching staff open on the fourth floor of the Research and Media Library.  
The office of the Faculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus opens on the first floor of the Lecture Building.
- 2005 The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is established on the Kagawa campus.  
Masters and doctoral programs begin at the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences.  
Pharmaceutical Sciences Research and Laboratory Buildings are completed.  
The Center for Instrumental Analysis opens in the Pharmaceutical Sciences Research Building.  
The Center for Radioisotope and Laboratory Animals opens in the Pharmaceutical Sciences Laboratory Building.  
The Medicinal Plant Garden is established.  
The 110<sup>th</sup> anniversary of the founding of the Murasaki Gakuen.
- 2006 The six-year undergraduate program in the Department of Pharmacy, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences accepts its first students.  
The four-year undergraduate program in the Department of Pharmaceutical Sciences, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences accepts its first students.  
A mock pharmacy opens in the Lecture Building for student training.  
The construction of eighteen laboratories and one research institute for the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is completed.  
SENKA Endowed Chair for "Practical Drug Discovery and Development" was established.
- 2007 The research institute (Institute of Neuroscience) was reorganized and expanded into four divisions.
- 2012 The four-year Graduate School of Pharmaceutical Sciences (Department of Pharmaceutical Sciences Doctoral program) was installed.

- 2014 **The 10<sup>th</sup> anniversary of the founding of Kagawa School of Pharmaceutical Sciences**
- 2015 The **120<sup>th</sup>** anniversary of the founding of the Murasaki Gakuen.
- 2020 The **125<sup>th</sup>** anniversary of the founding of the Murasaki Gakuen.



## Laboratory for Analytical Chemistry

### Staff

**Professor:** Kentaro Yamaguchi, Ph. D (Apr. 2004)

Educational History:

Graduated from University of

Electrocommunications in Mar. 1975

Ph. D (Tokyo University)

Latest Work Record:

Associate Professor in Chiba University

**Associate Professor:** Masahide Tominaga, Ph.D.

Educational History:

D. Eng. University of Tokyo, 2000

### Research

Laboratory of Analytical chemistry has designated that it contributes to pharmaceutical technology with analyzing molecular structures, physical properties, chemical reactivity, and functions. The connection between dynamic behavior of biomolecules and its reactivity-function relationship as well as the detection of unstable reaction intermediate in solution are our major subjects. We have been engaged in the study to produce new analysis method, which reveals the generating mechanism of the outstanding functionalities and the physical properties of the materials in solution based on microanalysis in the atomic resolution. We also develop the analytical and chemical technique in solution that is based on quantum mechanics and statistical mechanics. These results might be applied to pharmaceutical organic synthesis.

#### Development in the field of mass spectrometry:

In the laboratory, we have succeeded in the development of the 'Cold-Spray Ionization (CSI)' method. CSI is designed for mass spectrometric detection of labile organic species. It may be an appropriate method to analyze in solution the structures of biomolecular complexes, labile organic species including Grignard reagents, asymmetric catalysis, and supermolecules. The method, a variant of Electrospray ionization (ESI)-MS, operates at low temperature, allow simple and precise characterization of labile non-covalent complexes that are difficult or impossible to observe by conventional MS techniques, including fast atom bombardment (FAB), and matrix assisted laser desorption ionization (MALDI), as well as ESI.

#### Biopolymer analysis:

The behavior of important in vivo molecule such as protein, nucleic acid, and lipid, will be made clear by using our newly developed method CSI mass spectrometry. The structure of multistranded DNA of duplex, triplex and quadruplex DNA have been examined by electrospray ionization (ESI) MS. However, non-covalent complexes of multiply stranded DNA are difficult to observe by conventional methods, because of their low melting temperature ( $T_m$ ). The characterization of triple- and quadruple-stranded oligodeoxynucleotides was carried out by means of CSI-

MS. In consequence, it is proved that DNA has been made clear to take hyper-stranded structures combining various multiply stranded helical components.

#### Analysis of organic reaction mechanism:

A new CSI mass spectrometric procedure RTS (reaction tracking system), which can trace the time-dependent simultaneous change of the raw materials, products and inter mediates in an organic reaction under CSI condition has been developed. It would be expected that behavior of each component becomes clear and that the appropriate design become possible to make the reaction more efficiently.

#### Observation of the giant molecules by means of mass spectrometry:

Mass Spectrometry (MS) has been developed and adopted to wide variety of analytical chemistry in recent years.

Although MS was basically developed for high molecular weight substances in the field of biochemistry, the measurement of huge molecules over 10k Da is still very difficult. This is caused by the ionizing problems, stability of the compounds and the existence of various impurities.

We develop some new techniques to overcome these problems by using newly equipped FT-ICR mass spectrometer.

#### Construction of Adamantane-Based Macrocycles and Cages:

Synthetic macrocyclic compounds are considerably important receptor molecules, and they provide an opportunity to interact with various guest molecules by the binding sites of multiple functional groups and well-defined cavities within their frameworks. Adamantane derivatives are unique and specific compounds, because they are mechanically rigid and conformationally well-defined. However, the design and synthesis of adamantane-based host molecules and their applications in host-guest systems remain largely unexplored. We reported the construction and structural analysis of various types of nano-sized adamantane-based macrocycles and cages bearing rectangle, square, and spherical shapes. Their macrocycles encapsulate electron-poor guest molecule, 1,3,5-trinitrobenzene via charge-transfer interactions. Further, adamantane-based macrocycles showed the generation of unique molecular networks in the solid state. The adamantane-based macrocycles formed tubular structures with channels, which were assembled into three-dimensional networks through multiple intermolecular interactions.

#### Self-assembled Nano-scale Structures Using Macrocyclic Framework as Molecular Block:

Recently, several functionalized macrocycles were utilized as

building blocks for self-assembled nanostructures including vesicles, tubes, fibers, and others. We synthesized a series of oxacyclophanes, azacyclophanes, and salen-based macrocycles bearing adamantane parts. By utilizing the specific properties of spherical shape, bulky skeleton, and lipophilicity of the adamantane derivatives, these adamantane-derived macrocycles were induced into hollow spherical aggregates with a multilayer membrane in organic and aqueous solutions. The hollow spheres were induced into fibrous and/or network aggregates, which were eventually transformed into single crystals. These results afforded the evidences for a morphological change and phase transition occurring from the solution into a solid.

---

**Publications (2017.4~2022.3)**

---

**[Original papers]**

**2021**

- Hyodo, T.; Tominaga, M.; and Yamaguchi, K. (2021) Guest-dependent single-crystal-to-single-crystal transformations in porous adamantane-bearing macrocycles  
CrystEngComm, 2021, 23, 1539-1543.
- Matsumura, M.; Teramoto, T.; Kawakubo, M.; Kawahata, M.; Murata, Y.; Yamaguchi, K.; Uchiyama, M.; and Yasuike, S. (2021) Synthesis, structural characterization, and optical properties of benzo[*f*]naphtha[2,3-*b*]phosphoindoles  
Beilstein J. Org. Chem. 2021, 17, 671-677.
- Tsuchiya, T.; Inagaki, Y.; Yamaguchi, K. and Setaka, W. (2021) Structure and Dynamics of Crystalline Molecular Gyrotops with a Difluorophenylene Rotor  
J. Org. Chem. 2021, 86, 2423–2430.
- Song, S.; Hyodo, T.; Ikeda, H.; Kim, A.L.; Vu, Y.T.; Chan, S.E.; Otani, Y. Inagaki, S.; Yamaguchi, K.; and Ohwada, T. (2021) Contribution of Solvents to Geometrical Preference in the Z/E Equilibrium of N-Phenylthioacetamide  
J. Org. Chem., 2021, in press.
- Murata, Y.; Izawa, M.; Koyanagi, A.; Hayashi, Y.; Hyodo, T.; Matsumura, M.; Yamaguchi, K.; Yasuike, S. (2021) Construction of dibenzo[*d,f*][1,3]oxazepine skeleton from 20-amino-2-hydroxybiphenyl and isothiocyanates via iodine-mediated cyclodesulfurization  
Tetrahedron Lett., 2021, 73, 153142.
- Kawakami, S.; Ishinaka, M.; Asaumi, S.; Sugimoto, S.; Inagaki, M. Nishimura, M.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Shinzato, T.; Hyodo, T. Yamaguchi, K. (2021) Ardisiatetrons A and B: tetronic acid derivatives and triterpenes from the leaves of *Ardisia quinquegona* and their biological activity  
*Journal of Natural Medicines* 2021, 75, 643–654.
- Tominaga, M.; Fujimaru, K.; Hyodo, T.; and Yamaguchi, K. (2021) Selective alkane co-inclusion by methylene- and

adamantane-bridged macrocycle with biphenyl units  
CrystEngComm, 2021, 23, 5157-5163.

- Tominaga, M.; Matsui, K.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K. (2022) Associated dimeric structures of molecular tweezers bearing naphthalimide and adamantane units in the solid state  
Journal of Molecular Structure, 2022, 1252, 132167.

**2020**

- Saito, Y.; Satake, M.; Mori, R.; Okayasu, M.; Masu, H.; Tominaga, M.; Katagiri, K.; Yamaguchi, K.; Kikkawa, S.; Hikawa, H.; and Azumaya, I. (2020) Synthesis and chiroptical properties of cylindrical macrocycles comprising two calix[3]aramide moieties  
Org. Biomol. Chem., 2020, 18, 230-236
- Tanaka, N.; Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; and Setaka, W. (2020) Gear Alignments Due to Hydrogen-Bonded Networks in a Crystal Structure of Resorcyliptycene Hydrate and Its Transformation to a Nongearing Anhydrate Crystal by Heating  
Cryst.Growth Des., 2020, 20, 1097-1102
- Danjo, H.; Masuda, Y.; Kidena, Y.; Kawahata, M.; Ohara, K.; and Yamaguchi, K. (2020) Preparation of cage-shaped hexakis(spiroborarate)s  
Org. Biomol. Chem., 2020, 00 1-7
- Tominaga, M.; Hyodo, T.; Maekawa, Y.; Kawahata, M.; and Yamaguchi, K. (2020) One-Step Synthesis of Cyclophanes as Crystalline Sponge and Their [2]Catenanes through  $S_NAr$  Reactions  
Chem. Eur. J., 2020, 26, 5157-5161
- Tominaga, M.; Mizuno, K.; Yamamoto, H.; Hyodo, T.; and Yamaguchi, K. (2020) Co-Inclusion of cyclic ethers and chloroform by a macrocycle with enzophenone-3,3', 4,4'-tetracarboxylic diimide units  
Cryst. Eng. Comm. 2020, 22, 2964-2969
- Matsumura, M.; Takahashi, T.; Yamauchi, H.; Sakuma, S.; Hayashi, Y.; Hyodo, T.; Obata, T.; Yamaguchi, K.; Fujiwara, Y.; and Yasuike, S. (2020) Synthesis and anticancer activity of bis(2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl) selenides and diselenides: the copper-catalyzed tandem C–H selenation of 2-arylimidazo[1,2-*a*]pyridine with selenium  
Beilstein J. Org. Chem. 2020, 16, 1075–1083.
- Mattsson, J.; Zava, O.; Renfrew, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Dyson, P.; and Therrien, B. (2010) Drug delivery of lipophilic pyrenyl derivatives by encapsulation in a water soluble metalla-cage  
Dalton Trans., 2010, 39, 8248–8255.
- Ohara, K.; Hayashi, Y.; and Yamaguchi, K. (2020) Laser Desorption Ionization-Mass Spectrometry of Linear Diphenylenes Encapsulated in Crystalline Sponge





- Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2020, 93, 963-968.
9. Kawahata, M.; Tominaga, M.; Komatsu, A.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K. (2020) Structural elucidation of liquid cyclooctatetraene and cyclooctadienes in inclusion crystals  
*Journal of Molecular Structure*, 2020, 1221, 128775
  10. Murata, Y.; Kakusawa, N.; Arakawa, Y.; Hayashi, Y.; Morinaga, S.; Ueda, M.; Hyodo, T.; Matsumura, M.; Yamaguchi, K.; Kurita, J.; Yasuike, S. (2020) Pd-catalyzed oxidative Heck-type arylation of vinyl ketones, alkenes, and acrylates with *Sb*-aryl tetrahydrodibenz [*c,f*][1,5] azastibocines  
*Journal of Organometallic Chemistry*, 2020, 928, 121545.
  11. \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Komatsu, R.; Hyodo, T.; and \*Yamaguchi, K. (2020) Inclusion crystals of V-shaped host molecules having trialkoxybenzene moieties with a carborane or benzoquinone derivative  
*CrystEngComm*, 2020, 22, 7648–7653.
  12. Ohara, K.; and \*Yamaguchi, K. (2020) Combined Analysis Based on a Crystalline Sponge Method  
*Analytical Sciences*, 2021, 37, 167-175
  13. Matsumura, M.; Matsuhashi, Y.; Kawakubo, M.; Hyodo, T.; Murata, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; and Yasuike, S. (2021) Synthesis, Structural Characterization, and Optical Properties of Benzene-Fused Tetracyclic and Pentacyclic Stiboles  
*Molecules*, 2021, 26, 222.
  14. Giang, P.M.; Tu, L.A.; Trang, V.M.; Binh, N.Q.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K.; Kawakami, S.; and Otsuka, H. (2019) Absolute Configuration of a New hexethylcyclohexanetriol and a New Natural Bibenzyl From *Amomum celsum*  
*Natural Product Communications*, 2019, 1-6.
  15. \*Setaka, W.; Yamaguchi, K.; and Kira, M. (2021) Solid-State 2H NMR Study for Deuterated Phenylene Dynamics in a Crystalline Gyroscope-Like Molecule  
*Chemistry*, 2021, 3, 39-44.
  16. \*Tominaga, M.; Hyodo, T.; Hikami, Y.; and \*Yamaguchi, K. (2021) Solvent-dependent alignments and alogen-related interactions in inclusion crystals of adamantane-based macrocycle with pyridazine moieties  
*CrystEngComm*, 2021, 23, 436-442.
- 2019**
1. \*Tominaga, M.; Kunitomi, N.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; Katagiri, K.; and \*Yamaguchi, K. (2019) Hollow and Solid Spheres Assembled from Functionalized Macrocycles Containing Adamantane  
*J. Org. Chem.*, 2019, 84, 5109-5117.
  2. Ishizuka, T.; Kogawa, T.; Makino, M.; Shiota, Y.; Ohara, K.; Kotani, H.; Nozawa, S.; Adachi, S.; Yamaguchi, K.; Yoshizawa, K.; and \*Kojima, T. (2019) Formation of a Ruthenium(V)—Imido Complex and the Reactivity in Substrate Oxidation in Water through the Nitrogen Non-Rebound Mechanism  
*Inorg. Chem.*, 2019, 58, 12815-12824.
  3. \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Fujimaru, K.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K. (2019) Inclusion abilities towards hexyne isomers by co-crystallization with extended V-shaped host molecule  
*Tetrahedron*, 2019, 75, 130576.
  4. Wang, S.; Otani, Y.; Zhai, L.; Su, A.; Nara, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Sada, A.; Ohki, R.; and \*Ohwada, T. (2019) Overall Shape Constraint of Alternating  $\alpha/\beta$ -Hybrid Peptides Containing Bicyclic  $\beta$ -Proline  
*Org. Lett.*, 2019, 21, 7813-7817.
  5. Matsumura, M.; Kitamura, Y.; Yamauchi, A.; Kanazawa, Y.; Murata, Y.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K.; and \*Yasuike, S. (2019) Synthesis of benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]benzoselenoazoles: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-mediated cyclization of 1-(2-bromoaryl)benzimidazoles with selenium  
*Beilstein J. Org. Chem.* 2019, 15, 2029–2035.
  6. Matsumura, M.; Kawahata, M.; \*Muranaka, A.; Hiraiwa, M.; Yamaguchi, K.; \*Uchiyama, M.; and \*Yasuike, S. (2019) Efficient Synthesis, Structural Characterization, and Optical Properties of 6*H*-Dibenzo[*b,h*]carbazole and Its Derivatives  
*Eur. J. Org. Chem.* 2019, 3788-3793.
  7. Kikkawa, S.; Masu, H.; Katagiri, K.; Okayasu, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Tominaga, M.; Sei, Y.; Hikawa, H.; \*Azumaya, I. (2019) Characteristic Hydrogen Bonding Observed in the Crystals of Aromatic Sulfonamides: 1D Chain Assembly of Molecules and Chiral Discrimination on Crystallization  
*Cryst. Growth&Des.*, 2019, 19, 2936-2946.
  8. Hayashi, Y.; \*Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; Yamaguchi, K. (2019). Crystalline sponge-laser desorption ionization (CS-LDI) of unsaturated cyclic organic compounds encapsulated in different electronic environments in pores  
*Analytica Chimica Acta*, 2019, 1064, 80-86.
  9. Yamada, M.; Matsumura, M.; Sakaki, E.; Yen, S-Y.; Hyodo, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Murata, Y.; \*Yasuike, S. (2019). Copper-Catalyzed Three-Component Reaction of Ethynylstibanes, Organic Azides, and Selenium: A Simple and Efficient Synthesis of Novel Selenides and Diselenides Having 1,2,3-Triazole Rings  
*Tetrahedron*, 2019, 75, 1406-1414.

10. \*Tominaga, M.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*Yamaguchi, K. (2019). Self-Assembly Behavior Shifting to Crystal Formation of Chiral Macrocyclic Tetraamines Cryst. Growth Des., 2019, 19, 1118-1124.
  11. Otani, Y.; Liu, X.; Ohno, H.; Wang, S.; Zhai, L.; Su, A.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2019). Amide nitrogen pyramidalization changes lactam amide spinning Nat. Commun., 2019, 10, 461.
  12. Hyodo, T.; Kawahata, M.; Hikami, Y.; Komatsu, A.; Tominaga, M.; \*Yamaguchi, K. (2019). Cycloalkanes and cycloalkenes in dispersive force oriented inclusion crystals by a functionalized acyclic host molecule CrystEngComm, 2019, *in press*
  13. Nakagawa, T.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2019). Construction and structural analysis of mono- and heterobimetallic bis(titanate) molecular cages Tetrahedron, 2019, 75, 315-323.
  14. \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Kawanishi, Y.; \*Yamaguchi, K. (2019). Co-crystal screening of disubstituted adamantane molecules with *N*-heterocyclic moieties for hydrogen-bonded arrays J. Mol. Struct., 2019, 1177, 511-518.
  15. \*Fujishima, T.; Tsutomu, S.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2019). Synthesis and characterization of 20-hydroxyvitamin D3 with the A-ring modification J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 2019, 187, 27-33.
- 2018**
1. Kawakami, S.; Nishida, S.; Nobe, A.; Inagaki, M.; Nishimura, M.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Aramoto, M.; Hyodo, T.; Yamaguchi, K. (2018). Eight *ent*-Kaurane Diterpenoid Glycosides Named Diosmariosides A–H from the Leaves of *Diospyros maritima* and Their Cytotoxic Activity Chem. Pharm. Bull., 2018, 66, 1057-1064.
  2. Tsurunaga, M.; Inagaki, Y.; Momma, H.; Kwon, E.; Yamaguchi, K.; Yoza, K.; \*Setaka, W. (2018). Dielectric Relaxation of Powdered Molecular Gyrotops Having a Thiophene Dioxide-diyl as a Dipolar Rotor Org. Lett., 2018, 20(21), 6934-6937.
  3. \*Kawahata, M.; Matsui, K.; Hyodo, T.; Tominaga, M.; \*Yamaguchi, K. (2018). Inclusion and selectivity of amides by *p*-terphenyl derivative bearing adamantanecarboxylic acid Tetrahedron, 2018, 74, 7089-7094.
  4. \*Tominaga, M.; Iekushi, A.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2018). Crystallization Processes through Self-assembled Materials Dependent on the Substituents of Tetrapodal Adamantanes Chem. Lett., 2018, 47, 1279-1281.
  5. \*Kawahata, M.; Hyodo, T.; Tominaga, M.; \*Yamaguchi, K. (2018). Separation of *p*-xylene from aromatic compounds through specific inclusion by acyclic host molecule CrystEngComm, 2018, 20, 5667-5671.
  6. \*Tominaga, M.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*Yamaguchi, K. (2018). Spherical Aggregates and Crystal Structure of Naphthalenediimide-Based Macrocyclic and Complexation with Perylene Cryst. Growth Des., 2018, 18, 37-41.
  7. \*Wakamatsu, H.; Sasaki, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Yoshimura, Y. (2018). Synthesis of Various Heterocycles Having a Dienamide Moiety by Ring-Closing Metathesis of Ene-ynamides Synthesis, 2018, 50, 3467-3486.
  8. Takashima, H.; Inagaki, Y.; Momma, H.; Kwon, E.; Yamaguchi, K.; \*Setaka, W. (2018). Ferrocene-diyl Bridged Macrocages: Steric Effects of the Cage on the Redox Properties of Ferrocene Moiety Organometallics, 2018, 37, 1501-1506.
  9. Hayashi, Y.; Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; \*Yamaguchi, K. (2018). Combined analysis of 1,3-benzodioxoles by crystalline sponge X-ray crystallography and laser desorption/ionization mass spectrometry. Analyst, 2018, 143, 1475-1481.
  10. Yamada, M.; Matsumura, M.; Takino, F.; Murata, Y.; Kurata, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kakusawa, N.; \*Yasuike, S. (2018). Synthesis of Fully Functionalized 5-Selanyl-1,2,3-triazoles: Copper-Catalysed Three-Component Reaction of Ethynylstibanes, Organic Azides, and Diaryl Diselenides. Eur. J. Org. Chem., 2018, 2, 170-177.
  11. Hirao, T.; Kim, D-S.; Chi, X.; Lynch, V-M., Ohara, K.; \*Park, J-S.; \*Yamaguchi, K.; \*Sessler, J-L. (2018). Control over multiple molecular states with directional changes driven by molecular recognition. Nat. Commun., 2018, 9, 823.
  12. Ning, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Otani, Y.; \*Ohwada, T. (2018). Synthesis, Structure and N-N Bonding Character of 1,1-Disubstituted Indazolium Hexafluorophosphate. Chem. Commun., 2018, 54, 1881-1884.
  13. \*Tominaga, M.; Ando, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2018). Crystal Formation of a Coordination Cage through Spherical Particles Derived from a Tripodal Ligand Containing Adamantane Moiety and Silver(I) Salt. Chem. Lett., 2018, 47, 315-317.
- 2017**
1. Suzuki, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Suzuki, T.; Tomono, K.; Fukami, T. (2017). Comparison of the relative stability



of pharmaceutical cocrystals consisting of paracetamol and dicarboxylic acids.

Drug Dev. Ind. Pharm., 2017, 44, 582-589.

2. \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Maekawa, Y.; \*Yamaguchi, K. (2017). Preparation and crystal structures of charge-transfer complexes of acyclic host molecules bearing pyrogallol derivatives with paraquat. CrystEngComm, 2017, 19, 7229-7235.
3. \*Katagiri, K.; Matsuo, N.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K. (2017). Aqua coordination to attenuate the luminescence properties of europium(III)-phosphine oxide porous coordination polymers. New J. Chem., 2017, 41, 8305-8311.
4. \*Danjo, H.; Hamaguchi, M.; Asai, K.; Nakatani, M.; Kawanishi, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2017). Proton-Induced Assembly-Disassembly Modulation of Spiroborate Twin-Bowl Polymers Bearing Pyridyl Groups. Macromolecules, 2017, 50, 8028-8032.
5. Terazawa, S.; Uemura, Y.; Koyama, Y.; Kawakami, S.; Sugimoto, S.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Shinzato, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2017). Microtropins Q-W, *ent*-Labdane Glucosides: Microtropiosides G-I, Ursane-Type Triterpene Diglucoside and Flavonol Glycoside from the Leaves of *Microtropis japonica*. Chem. Pharm. Bull., 2017, 65, 930-939.
6. \*Tominaga, M.; Takahashi, E.; Ukai, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2017). Solvent-Dependent Self-Assembly and Crystal Structures of a Salen-Based Macrocyclic. Org. Lett., 2017, 19(7), 1508-1511.
7. Ning, Y.; Fukuda, T.; Ikeda, H.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Ohwada, T. (2017). Revisiting secondary interactions in neighboring group participation, exemplified by reactivity changes of iminylium intermediates. Org. Biomol. Chem., 2017, 15, 1381-1392.





## Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

### Staff

#### Osamu Shirota, Ph.D

Professor since 2013

Associate Professor since 2004

Former career: Senior Research Scientist, National Institute of Health Sciences

Ph.D., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo College of Pharmacy, 1994

#### Taketo Okada, Ph.D.

Assistant Professor since 2021

Ph.D. Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Chiba University; Pharmacist

### Research

We conduct chemical and biological research on the components of medicinal plants and crude drugs in order to advance the development of therapeutic pharmaceuticals. The lab focuses on determining the structure of potential compounds, the relationship between that structure and their biological activity, and the role of genes in the biosynthesis of compounds and their function in human physiology. In addition, new avenues in systems biology and metabolomics are being explored and there is ongoing research on the prevention of illegal drug circulation and use, and on the evaluation of drug quality.

#### **Research on the biological active chemical constituents of health foods**

We found that royal jelly acted at the early stages of the G<sub>1</sub> phase and the S phase of a cell cycle and controlled multiplication of human osteosarcoma cell line, MG-63 cell. Separation of the active water extract by a dialysis membrane and a solid phase extraction suggested that active substances were high polar low molecular compounds. Furthermore, the existence of nitrogen-containing compounds having acidic groups was suggested by LC/MS (ESI) analyses. Further isolation procedure identified that the main active component was AMP N<sub>1</sub>-oxide. Continuous examination revealed also the existence of adenosine N<sub>1</sub>-oxide, ADP N<sub>1</sub>-oxide, ATP N<sub>1</sub>-oxide, and NAD N<sub>1</sub>-oxide as active ingredients. AMP N<sub>1</sub>-oxide and adenosine N<sub>1</sub>-oxide inhibited multiplication of MG-63 cell strongly, and their control of the G<sub>1</sub> to S phase comparing with AMP as 1/100 low concentration was found. From these facts, AMP N<sub>1</sub>-oxide, adenosine N<sub>1</sub>-oxide, and other N<sub>1</sub>-oxide are

considered to be the main ingredients that contribute at MG-63 cell-growth control of royal jelly.

#### **Research on the chemical components of illegal drugs of plant origin**

Khat is a fresh leaf of evergreen shrub *Catha edulis* (Celastraceae) that grows naturally or is grown in Ethiopia, East and Southern Africa, and Yemen, etc., and a lot of people in Africa and Arabia nations use this leaf traditionally as a stimulant biting, and, as a result, it is assumed to obtain the feeling of well-being at the same time as hungry and tiredness's softening. The stimulating component of Khat was believed to be *d*-norpseudoephedrine until cathinone was identified as a main active constituent at the end of 1970's. This cathinone is regulated as narcotics and psychotropic drug, and there is an action similar to (+)-amphetamine that is the synthetic central nervous system stimulation medicine and the strength is assumed to be this level. I synthesized cathinone and ephedrine as an authentic sample to use for the analysis of the drug.

2. *Salvia divinorum* which belongs to Labiatae family is used in traditional spiritual and curative practices by the indigenous Mazatec people of southern Mexico. Salvinorin A (Sal A), which is the neoclerodane ditrepene and is an extremely potent and highly selective kappa opioid receptor agonist, is the main active constituent isolated from the leaves of *S. divinorum*. The sale of *S. divinorum* has become prohibited due to its psychoactive effect in Japan in recent years. The main objectives of this research are to develop immunoassays using anti-Sal A monoclonal antibody (MAb). The icELISA, which has a measuring range from 0.156 µg/ml to 1.25 µg/ml for Sal A, was developed to distinguish *S. divinorum* among various Labiatae plants. In addition, we are preparing the immunochromatographic strip to realize much more rapid analysis. These immunoassays using anti-Sal A must be a convenient authentication method for *S. divinorum* samples.

#### **Chem- and Bio-Informatics of Traditional Medication Systems, and Their Related Medicinal Resources (Okada T)**

We perform the informatics and computational science based on evidences related to medical and pharmaceutical issues. This research has mainly been demonstrated by chemical and biological experiments, database construction, and multivariate statistical analysis. In recent studies, we focus on the theoretical analysis of a traditional and an empirical medication system in *Kampo* (traditional Japanese medicine), and the transcriptome and metabolome analyses of medicinal resources related to *Kampo*.

## Publications (2017.4-2022.3)

**[Original papers]****2022**

1. Nugroho, A. E., Nakajima, S., Wong, C. P., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., Tougan, T., Horii, T., Hadi, A. H. A. and Morita, H. (2022) New Walsogynes H-O from *Walsura chrysogyne*. *J. Nat. Med.*, 76(1), 94-101.
2. Okada T., Namiki T, Tohge T, Kanaya S (2022) Cheminformatics modeling of the correlation between Bupleurum Root-formula medicines and Excess and Deficiency pattern in the diagnostic criteria of *Sho* in Kampo (traditional Japanese medicine) by non-targeted direct infusion mass spectrometry with machine learning. *J Nat Med*, 76(1), 306-313.

**2021**

1. Warashina, T., and Shirota, O. (2021). Tetracyclic Triterpenoids, Steroids and Lignanes from the Aerial Parts of *Oxypetalum caeruleum*. *Chem. Pharm. Bull.* 69, 226-231.
2. Sivanandhan, S., Pathalam, G., Michael Gabriel, P., Balakrishna, K., Boovaragamurthy, A., Ignacimuthu, S., Antony, S., Shirota, O., Alwahibi Mona, S., El-Shikh Mohamed, S., et al. (2021). Effect of monoterpene ester from *Blumea axillaris* (Lam.) DC and its acetyl derivative against plant pathogenic fungi and their in silico molecular docking. *Nat. Prod. Res.*, 35(24), 5744-5751.
3. Nugroho Alfarius, E., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Morita, H., Shirota, O., Matsuno, M., and Mizukami, H. (2021). Triterpenoids from *Walsura trichostemon*. *J. Nat. Med.*, 75(2), 415-422.
4. Mori-Yasumoto, K.; Hashimoto, Y.; Agatsuma, Y.; Fuchino, H.; Yasumoto, K.; Shirota, O.; Satake, M.; Sekita, S. (2021). Leishmanicidal phenolic compounds derived from *Dalbergia cultrata*. *Nat. Prod. Res.*, 35(23), 4907-4915.

**2020**

1. Rádís-Baptista, G.; Dodou, H. V.; Prieto-da-Silva, Á. R. B.; Zaharenko, A. J.; Kazuma, K.; Nihei, K.; Inagaki, H.; Mori-Yasumoto, K.; Konno, K. (2020). Comprehensive analysis of peptides and low molecular weight components of the giant ant *Dinoponera quadriceps* venom. *Biological Chemistry*, 401(8), 945-954.

**2019**

1. Esakkimuthu, S.; Nagulkumar, S.; Darvin, S. S.; Buvanesvaragurunathan, K.; Sathya, T. N.; Navaneethakrishnan, K. R.; Kumaravel, T. S.; Murugan, S. S.; Shirota, O.; Balakrishna, K.; Pandikumar, P.; Ignacimuthu, S. (2019). Antihyperlipidemic effect of iridoid glycoside deacetylasperulosidic acid isolated from the seeds

of *Spermacoce hispida* L. - A traditional antiobesity herb. *Journal of Ethnopharmacology* 245, 112170.

**2018**

1. Nugroho, A. E., Inoue, D., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., A. Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2018). Reinereins A and B, new onocerane triterpenoids from *Reinwardtiidendron cinereum*. *Journal of Natural Medicines* 72(4), 588-592.
2. Yasumoto, K., Sakata, T., Yasumoto, J., Yasumoto-Hirose, M., Sato, S., Mori-Yasumoto, K., Jimbo, M., Kusumi, T., Watabe, S. (2018). Atmospheric CO<sub>2</sub> captured by biogenic polyamines is transferred as a possible substrate to Rubisco for the carboxylation reaction. *Scientific Reports*, 8:17724, 1-10.

**2017**

1. Tokumura, T., Yoshida, N., Mori-Yasumoto, K., Shirota, O., Kurita, T. (2017). Degradation rates and products of fluticasone propionate in alkaline solutions. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 7(5), 297-302.
2. Kazuma, K., Ando, K., Nihei, K., Wang, X., Rangel, M., Franzolin, M. R., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., Kadowaki, M., Satake, M., Konno, K. (2017). Peptidomic analysis of the venom of the solitary bee *Xylocopa appendiculata circumvolans*. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 23:40.
3. Paudel, M.K., Shirota, O., Sakamoto, S., Morimoto, S., and Tanaka, H. (2017). An immunochromatographic assay for rapid detection of salvinatorin A. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* 38, 438-448.
4. Nugroho, A.E., Okuda, M., Yamamoto, Y., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2017). Apowalsogynes A and B, Two Highly Oxidized 3,4-Seco-Apotirucallane Triterpenoids from *Walsura chrysogyne*. *Natural Product Communications* 12, 1189-1192.

**[Books]****2021**

1. Okada T., Noji M (2021) Metabolome analysis of medicinal plants and crude drugs—an example of the comprehensive analysis of metabolites contained in *Ephedra* plants by mass spectrometry with the multivariate data analysis—. (Part 3, Chapter 1) Recent progress of medicinal plants and crude drugs—cultivation and quality evaluation of medicinal plants and development of Kampo products— (Popular edition). Kawahara N (sv). CMC Publishing (Tokyo). pp 122—131 (1st edition, 2014)



## Laboratory of Medicinal Chemistry

### Staff

#### Toshie Fujishima, Ph.D.

Professor since 2016

Associate Professor since 2004

#### Masayuki Morikawa, Ph.D.

Assistant Professor since 2016

5. Fujishima, T. Synthesis of novel vitamin D<sub>3</sub> analogues having a spiro-oxetane structure, *Kagaku to Seibutsu*, **2018**, *56*, 589-590.
6. Kino K., Hirao-Suzuki M., Morikawa M., Sakaga A., Miyazawa H. Generation, repair and replication of guanine oxidation products, *Genes Environ.*, **2017**, *39*, 21-27.

### Research

#### Design and synthesis of the novel vitamin D receptor ligands

We have been interested in functions of the nuclear receptors modulated by small molecules, which can be critical to certain disease states. In particular, novel analogues targeted to vitamin D receptor (VDR) were designed and synthesized to understand how the subtype-free, singular VDR can deliver the diverse biological activities vitamin D, as well as to allow the development of potential therapeutic agents with selective activity profiles for the treatment of cancer or osteoporosis. Syntheses of the analogues were carried out by a convergent method using a palladium catalyst. Separate preparation of the requisite A-ring enyne precursors has developed from the 3-buten-1-ol derivatives. Modification in the A-ring, as well as in the side chain of vitamin D, resulted in exceptionally potent compounds with unique activity profiles.

### Publications (2017.4~2022.3)

#### 2019

1. Fujishima, T.; Komatsu, T.; Takao, Y.; Yonamine, W.; Suenaga, T.; Isono, H.; Morikawa, M.; Takaguchi, K. Design and concise synthesis of novel vitamin D analogues bearing a functionalized aromatic ring on the side chain, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 1098-1106.
2. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. Synthesis and characterization of 20-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> with the A-ring modification, *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2019**, *27*, 27-33.

#### 2018

3. Suenaga, T.; Fujishima, T. The C4-functionalized 9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene derivatives: Concise synthesis and characterization of novel vitamin D analogues with a four-membered heterocyclic ether, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 1461-1467.

#### [Review]

4. Katsuhito Kino, Taishu Kawada, Masayo Hirao-Suzuki, Masayuki Morikawa, Hiroshi Miyazawa. Products of Oxidative Guanine Damage Form Base Pairs with Guanine, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7645.







## Laboratory for Molecular Biology

### Staff

#### **Katsuhito Kino, Ph. D.**

Associate Professor since 2012

Instructive Professor (Lecturer) since 2004

M.S in Engineering, Graduate School of Engineering, Kyoto University, 1998

Ph.D. in Medical Science, Tokyo Medical and Dental University, 2002

Previous position: Cellular Physiology Laboratory, RIKEN, Special postdoctoral researcher at RIKEN

#### **Takanobu Kobayashi, Ph. D.**

Lecturer since 2018

Assistant Professor since 2005

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, 2015

Previous position: Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, graduate student

### Research

#### ***I. Gene expression analysis of mouse embryonic carcinoma P19 cells induced to form neural cells. (Takanobu Kobayashi and Hiroshi Miyazawa)***

Mouse embryonic carcinoma P19 cells are pluripotent cells that can be induced to differentiate into multiple cell types by cellular aggregation in the presence of differentiating agents. When aggregated in the presence of all-*trans* retinoic acid (ATRA), P19 cells differentiate into neural cells (including neurons and glia cells), whereas the same cells aggregated in the presence of DMSO differentiate into cardiomyocytes. These cells can simulate the molecular and morphological events occurring during early embryonic development, and have been used extensively as a model to study the molecular mechanisms controlling the process of differentiation into cardiomyocytes or neural cells.

To identify the genes associated with induction of neural differentiation, we carried out a transcriptome analysis of P19 cells induced to form neural cells by ATRA. We employed the DNA microarray method, which can produce an accurate and detailed profile of gene expression. Numerous genes were activated in P19 cells in response to ATRA treatment. We compared the expression profiles from control (undifferentiated) and ATRA-treated P19 cells, which provided an abundance of information about the gene products involved in neural differentiation. We confirmed the

sequential expression patterns of some genes over the course of differentiation. We are investigating the relationship between ATRA treatment and expression patterns of these genes, interactions with other factors, and functions in neural differentiation. These findings will provide useful clues to a more comprehensive understanding of the complex processes involved in the induction of neural differentiation. We are undertaking additional investigations to better understand the role played by these genes during the induction of neural differentiation.

Recently, we identified a candidate gene associated with induction of neural differentiation. We found that the expression of *Csn3* was induced by all-*trans* retinoic acid (ATRA) during neural differentiation in P19 cells from our study using DNA microarray. We describe the induction mechanism of *Csn3* transcription activation in this process. In conclusion, the *Csn3* expression is upregulated via ATRA-bound RAR $\alpha$  and binding of this receptor to the RARE in the *Csn3* promoter region. This will certainly serve as a first step forward unraveling the mysteries of induction of *Csn3* in the process of neural differentiation.

#### ***II. DNA Oxidation, Point Mutation and DNA repair. (Katsuhito Kino)***

The genome is constantly assaulted by oxidation reactions that are likely to be associated with oxygen metabolism, and oxidative lesions are generated by many of these oxidants. Such genotoxin-induced alterations in the genomic message have been implicated in aging and in several pathophysiological processes, particularly those associated with cancer.

##### *1. Guanine Oxidation*

Photosensitized oxidation of guanine provides various oxidation products, including 8-oxoguanine (8-oxoG) and imidazolone. Riboflavin (vitamin B2) is known to be an effective photosensitizer for the oxidation of guanine. We have demonstrated: the user-friendly synthesis and photoreaction of a flavin-linked oligonucleotide; the practical synthesis of hydroxyethyl-flavin from commercially available riboflavin; and the preparation of a flavin-linked oligonucleotide using a phosphoramidite of hydroxyethyl-flavin. To demonstrate the usefulness of this method, the flavin-linked oligomer was synthesized. The flavin-linked oligomer and its complementary oligomer containing 8-oxoG were then irradiated under UV light (366 nm) at neutral pH. Enzymatic digestion of the irradiated mixture indicated that the 8-oxoG residue was oxidized to imidazolone. These results demonstrated that 8-oxoG is effectively oxidized to imidazolone by photosensitization of the terminal flavin

via a hole-transfer mechanism, and imidazolone is formed by one-electron oxidation of 8-oxoG at neutral pH.

In addition, 8-OxoG was specifically oxidized by iodine with aqueous KI. Under acidic conditions, the major product was dehydro-guanidinohydantoin. Under basic conditions, two diastereoisomers of spirohydantoin were chiefly obtained. In addition, unstable diimine was detected for the first time.

#### 2. Point Mutation by Guanine Oxidation.

The guanine base (G) in genomic DNA is highly susceptible to oxidative stress because it has the lowest oxidation potential. Therefore, G-C-->T-A and G-C-->C-G transversion mutations frequently occur under oxidative conditions. One typical lesion of G is 8-oxoguanine (8-oxoG), which can pair with A, and this pairing may cause G-C-->T-A transversion mutations. Although the number of G-C-->C-G transversions is rather high under specific oxidation conditions such as riboflavin photosensitization, the molecular basis of G-C-->C-G transversions is not known.

We have shown that Iz is a key oxidation product of G when 8-oxoG in DNA photosensitized with riboflavin or anthraquinone. Primer extension experiments have demonstrated that Iz can specifically pair with G in vitro. Thus, specific Iz-G base pair formation can explain the G-C-->C-G transversion mutations that appear under oxidative conditions.

Moreover, we found that guanine is preferentially incorporated opposite 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone (Oz) by eukaryotic DNA polymerases alpha, beta and epsilon, and we first propose the chemical structure of an Oz:G base pair having hydrogen bonds. Especially, since DNA polymerases alpha and epsilon play an important role in eukaryotic DNA replication, our results indicate that Oz is the premutagenic lesion that causes G:C-C:G transversions. Our results first clarify the mechanism of G:C-C:G transversions in eukaryote, and we mention the chemical consideration in guanine insertion opposite Oz. Thus we believe that our present study has novel insights into the molecular mechanism of point mutations underlying the first trigger which causes several diseases.

In addition to Oz, guanidinohydantoin (Gh)/iminoallantoin (Ia) and spiro-imino-dihydantoin (Sp) are known products of oxidative guanine damage. These damaged bases can base pair with guanine and cause G:C-C:G transversions. In this study, the stabilization energies of these bases paired with guanine were calculated in vacuo and in water. The calculated stabilization energies of the Ia:G base pairs were similar to that of the native C:G base pair, and both bases pairs have three hydrogen bonds. By contrast, the calculated stabilization energies of Gh:G, which form two hydrogen bonds, were lower than the Ia:G base pairs, suggesting that the stabilization energy depends on the number of hydrogen bonds. In addition, the Sp:G base pairs were less stable than the Ia:G base pairs. Furthermore, calculations showed that the

Oz:G base pairs were less stable than the Ia:G, Gh:G and Sp:G base pairs, even though experimental results showed that incorporation of guanine opposite Oz is more efficient than that opposite Gh/Ia and Sp.

Next, we demonstrated that hNEIL1 and hNTH1 cleave Oz sites as efficiently as 5-hydroxyuracil sites. Thus, hNEIL1 and hNTH1 can repair Oz lesions. Furthermore, the nicking activities of these enzymes are largely independent of nucleobases opposite Oz; this finding indicates that removing Oz from Oz:G and Oz:A base pairs might cause an increase in the rate of point mutations in human cells.

#### 3. Product analysis of photooxidation in isolated quadruplex DNA

(1) The formation of quadruplex structure changed the site reactivity and the kinds of guanine photooxidation products of d(TGGGGT). In quadruplex DNA, 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoG) and dehydroguanidinohydantoin (Ghox) were mainly formed, although 2,5-diamino-4H-imidazol-4-one (Iz) was mainly formed in single-stranded DNA. In addition, 3'-guanine was specifically oxidized in quadruplex DNA compared with single-stranded DNA, which depended on the localization of the HOMO.

(2) Guanine is the most easily oxidized among the four DNA bases, and some guanine-rich sequences can form quadruplex structures. In a previous study using 6-mer DNA d(TGGGGT), which is the shortest oligomer capable of forming quadruplex structures, we demonstrated that guanine oxidation products of quadruplex DNA differ from those of single-stranded DNA. Therefore, the photooxidation products of double-stranded DNA (dsDNA) may also differ from that of quadruplex or single-stranded DNA, with the difference likely explaining the influence of DNA structures on guanine oxidation pathways. In this study, the guanine oxidation products of the dsDNA d(TGGGGT)/d(ACCCCA) were analyzed using HPLC and electrospray ionization-mass spectrometry (ESI-MS). As a result, the oxidation products in this dsDNA were identified as 2,5-diamino-4H-imidazol-4-one (Iz), 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoG), dehydroguanidinohydantoin (Ghox), and guanidinohydantoin (Gh). The major oxidation products in dsDNA were consistent with a combination of each major oxidation product observed in single-stranded and quadruplex DNA. We previously reported that the kinds of the oxidation products in single-stranded or quadruplex DNA depend on the ease of deprotonation of the guanine radical cation (G<sup>•+</sup>) at the N1 proton. Similarly, this mechanism was also involved in dsDNA. Deprotonation in dsDNA is easier than in quadruplex DNA and more difficult in single-stranded DNA, which can explain the formation of the four oxidation products in dsDNA.

#### 4. Chemistry of flavins

Photoirradiation in the presence of riboflavin led to guanine



oxidation and the formation of imidazolone. Meanwhile, riboflavin itself was degraded by ultraviolet light A (UV-A) and visible light (VIS) radiation, and the end product was lumichrome. VIS radiation in the presence of riboflavin oxidized guanine similarly to UV-A radiation. Although UV-A radiation with lumichrome oxidized guanine, VIS radiation with lumichrome did not. Thus, UV-A radiation with riboflavin can oxidize guanine even if riboflavin is degraded to lumichrome. In contrast, following VIS radiation degradation of riboflavin to lumichrome, VIS radiation with riboflavin is hardly capable of oxidizing guanine. The consequences of riboflavin degradation and guanine photooxidation can be extended to flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide. In addition, we report advanced synthesis; carboxymethylflavin was obtained by oxidation of formylmethylflavin with chlorite and hydrogen peroxide; lumichrome was obtained by heating of formylmethylflavin in 50% AcOH; lumiflavin was obtained by incubation of formylmethylflavin in 2 M NaOH, followed by isolation by step-by-step concentration.

#### 5. Radiateon hormesis' theory

It has yet to be determined whether or not the probability of developing cancer due to radiation exposure levels of low doses is proportional to the dose. Herein, for radiation hormesis occurring at low doses, mathematical models using functions that take a mountain-like shape having two inflection points are considered. The following perspectives were obtained: (i) When the probability of developing cancer decreases at radiation levels above the natural background dose, the radiation hormesis effect occurs up to ~ 12.4 mSv. (ii) When there is a proportional relationship at  $\geq 750$  mSv, the radiation hormesis effect occurs up to ~ 225 mSv. Thus, by performing studies at the molecular and cellular levels for radiation doses at  $\leq 16.8$  or 307 mSv, it is possible to investigate carcinogenesis resulting from low radiation doses.

#### 6. Implications for SARS-CoV-2

We describe base pairs that target the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) of RNA viruses and describe implications for the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2): When products of oxidative guanine damage are adapted for the ribonucleoside analogs, mimics of oxidative guanine damages, which can form base pairs, may become antiviral agents for SARS-CoV-2. In addition, we described a strategy for finding new medicines against the novel coronavirus disease (COVID-19) derived from base pairing with DNA damages.

### III. Identification of novel low molecular compounds that inhibit binding of NF- $\kappa$ B to DNA (Takanobu Kobayashi and Katsuhito Kino)

The nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) is one of the central regulators of an organism's response to various stress

signals. In response to an extracellular signal, NF- $\kappa$ B translocates into the nucleus, binds to DNA, and activates the transcription of specific genes. NF- $\kappa$ B regulates the transcription of a number of genes involved in immune and inflammatory pathways and in apoptosis. Dysregulation of NF- $\kappa$ B contributes to a variety of pathological conditions. Therefore, the down-modulators of NF- $\kappa$ B could have important therapeutic implications. One of the strategies for the down-regulation of NF- $\kappa$ B transcriptional activity is the specific inhibition of the DNA binding of NF- $\kappa$ B.

We have screened a virtual library using our structure-based computational screening method, thus enabling us to identify several compounds that inhibit DNA-NF- $\kappa$ B interactions. In our most recent studies, the inhibitory effects of the hit compounds selected from the virtual library were measured using fluorescence correlation spectroscopy (Olympus MF20) and an Electrophoresis Mobility Shift Assay. Using these methods, we found some compounds that inhibit the DNA-NF- $\kappa$ B interaction. We expect that these compounds may down-modulate the transcriptional function of NF- $\kappa$ B.

---

#### Publications (2017.4~2022.3)

---

#### [Original papers]

##### 2022

- 1 Kawada T, Kino K, Tokorodani K, Anabuki R, Morikawa M, Kobayashi T, Ohara K, Ohshima T, Miyazawa H., "Analysis of nucleotide insertion opposite urea and translesion synthesis across urea by DNA polymerases" *Genes Environment* 2022, 44, 7

##### 2021

- 1 Kino K, Ohshima T, Takeuchi H, Kobayashi T, Kawada T, Morikawa M, Miyazawa H., "Considering Existing Factors That May Cause Radiation Hormesis at  $< 100$  mSv and Obey the Linear No-Threshold Theory at  $\geq 100$  mSv." *Challenges*, 2021, 12, 33

##### 2020

- 1 Hirao-Suzuki M, Koga T, Sakai G, Kobayashi T, Ishii Y, Miyazawa H, Takiguchi, M, Sugihara N, Toda A, Ohara M, Takeda S., " Cadmium down-regulates apolipoprotein E (ApoE) expression during malignant transformation of rat liver cells: direct evidence for DNA hypermethylation in the promoter region of ApoE." *Biochem Biophys Res Commun.*, 2020, 531(2), 215-222
- 2 Kino K. "The prospective mathematical idea satisfying both radiation hormesis under low radiation doses and linear non-threshold theory under high radiation doses" *Genes Environment* 2020, 42, 4
- 3 Kino K\*, Ohshima T, Kawada T, Kobayashi T, Miyazawa H "A strategy for finding new medicines against the novel coronavirus disease (COVID-19) derived from base pairing with DNA damages." *Glob J Infect Dis Clin Res* 2020, 6(1), 060-061.

##### 2018

- 1 Hirao-Suzuki, M., Takeda, S., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, H., Waalkes, MP., Takiguchi, M., "Cadmium down-regulates apolipoprotein E (ApoE) expression during

malignant transformation of rat liver cells: direct evidence for DNA hypermethylation in the promoter region of ApoE." J. Toxicol. Sci., 2018, 43(9), 537-543

**2017**

- 1 Suzuki, M., Takeda, S., Teraoka-Nishitani, N., Yamagata, A., Tanaka, T., Sasaki, M., Yasuda, N., Oda, M., Okano, T., Yamahira, K., Nakamura, Y., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, H., Waalkes, MP., Takiguchi, M., "Cadmium-induced malignant transformation of rat liver cells: Potential key role and regulatory mechanism of altered apolipoprotein E expression in enhanced invasiveness." Toxicology, 2017, 382, 16-23
- 2 Kobayashi, T., "Expression and Regulation of *Tal2* during Neuronal Differentiation in P19 Cells" Yakugaku Zasshi, 2017, 137(1), 61-71
- 3 Kino K.\*, Hirao-Suzuki M., Morikawa M., Sakaga A., Miyazawa H. "Generation, repair and replication of guanine oxidation products." Genes Environ., 2017, 39, 21

**[Book/Review articles]**

- 1 Morikawa M., Kino K.\*, Kawada T., Miyazawa H. "Localizations of the highest occupied molecular orbital and guanine oxidation by UV-light and other oxidizers." Photomed. Photobiol. 2021, 42, 1-6
- 2 Kino K.\*, Kawada T, Hirao-Suzuki M, Morikawa M, Miyazawa H. "Products of oxidative guanine damage form base pairs with guanine." Int J Mol Sci. 2020, 21(20), 7645.
- 3 Ohyoshi T, Kino K.\*. "Epigenetics regulated by DNA damage repair protein TLS/FUS." Hoshasen seibutsu kenkyu [Radiat. Biol. Res. Common], 2017, 52(3), 227-238.



## *Regulation of Immune functions through nuclear receptors*

### Staff

**Professor: Yoshiharu Ohoka, Ph.D.**

Associate Professor since 2005

Ph.D. Tokyo Institute of Technology, 1993

**Research Associate: Aya Yokota-Nakatsuma, Ph.D.**

Assistant Professor since 2006

Ph.D. Kitasato University, 2004

### Research

**Research Themes:**

The mechanisms of immune cell trafficking and the regulation of immune responses are our main themes to clarify. Especially, we study roles of nuclear receptor ligands including vitamin A & D and various hormones in regulating immune functions especially in mucosal systems including the gut. By pursuing these biologically fundamental questions, we set a goal to establish a solid basis of new remedies and drug discovery for various diseases.

**Recent Study:**

For efficient immune responses, immune cells with proper functions need to migrate into right sites in the body. T cells, known as the control tower of the immune system, patrol the whole body along with the blood vessels and lymphatic vessels. However, they cannot migrate into non-lymphoid tissues before they are activated with antigen in the secondary lymphoid organs. Once they are activated and become effector or memory T cells, however, they can migrate into non-lymphoid tissues. They tend to migrate into the tissue that is associated with the secondary lymphoid organ where they are activated. This type of migration is called “homing”. For example, T cells that are activated with antigen in the small intestine-related secondary lymphoid organs, Peyer’s patches (PP) and mesenteric lymph nodes (MLN), tend to migrate into small intestinal tissues including the lamina propria. In 2004, we found that vitamin A-derived retinoic acid is the physiological factor that imprints gut-homing specificity on T cells. We also found that subpopulations of dendritic cells (DC) in PP and MLN express the key enzyme of retinoic acid synthesis, RALDH (retinaldehyde dehydrogenase), and are capable of producing retinoic acid from vitamin A (retinol). They imprint T cells with the gut-homing specificity by delivering retinoic acid to T cells during antigen presentation. In 2006, we also found that a similar mechanism is involved in the imprinting of B cells with gut-homing specificity by a collaboration mainly with Dr. von Andrian’s group and Dr.

Adams’ group.

In 2009, we established a method for estimating the enzyme activity of RALDH in each DC, and identified the retinoic acid-producing subpopulation in MLN-DC and PP-DC. The RALDH2 isoform was mostly responsible for the activity. Depending on these results, we searched for the physiological factors that induce RALDH2 expression in DC in the gut or in MLN. We found that GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) plays a major role in the induction, and that retinoic acid itself plays a role as an essential cofactor. IL-4 and IL-13 exhibited effects similar to those of GM-CSF on RALDH2 expression, but are found to be dispensable by the analysis of their receptor-deficient mice. The stimulation through Toll-like receptors enhanced the RALDH2 expression in DC as well as DC maturation.

In 2007, several groups reported that the retinoic acid-producing DC also enhance the differentiation of Foxp3<sup>+</sup> inducible regulatory T cells (iTreg) and suppress that of pro-inflammatory Th17 cells. Accordingly, we found that GM-CSF-treated DC that expressed RALDH2 could enhance the differentiation of Foxp3<sup>+</sup> iTreg and suppress that of Th17. These results suggest that retinoic acid contributes to oral tolerance and regulation of immune responses to specific antigens. We have recently found that vitamin A deficiency affects not only the nature of T cells but also that of DC, and that MLN-DC in vitamin A deficient mice can induce oral antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells that produce high levels of IL-13 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Under vitamin A-deficient conditions, although it has been generally known that antibody responses are reduced, we found that markedly high levels of IgG1 antibody responses and IgE antibody responses against oral antigens can be induced. It is likely that these antibody responses involve the above-mentioned new IL-13-producing inflammatory helper T (Th) cells. Currently, we are investigating the molecular mechanism of differentiation of these Th cells and their role in allergic and inflammatory diseases.

We have been also analyzing some other aspects of retinoic acid effects on immune functions and regulation, including 1) The molecular mechanism of retinoic acid effects on the expression of gut-homing receptors on immune cells, 2) The role of a retinoic acid-metabolizing system in the regulation of T cell functions, 3) Amplification and disruption of retinoic acid signals by RXR ligands and environmental chemicals, 4) The molecular mechanism of RALDH isoform 2 (RALDH2, encoded by *Aldh1a2*) expression in DC and the roles of a retinoic acid-bound RAR/RXR heterodimer and a retinoic acid response element (RARE) half-site at the proximal promoter of the *Aldh1a2* gene. The RARE half-site

in this gene promoter was commonly found in many animal species.

We found that, in vitamin A-deficient mice, dextran sulfate sodium (DSS) induced more severe colitis, and a higher rate of development of colorectal carcinoma with colitis following treatment with azoxymethane, compared with vitamin A-supplemented mice. Therefore, vitamin A is likely to inhibit the development of chronic inflammation and cancer. These vitamin A effects may also be dependent on retinoic acid production. As we mentioned above, GM-CSF and retinoic acid itself play important roles in the development of retinoic acid-producing DC, and Toll-like receptor-mediated stimulation enhances their maturation and retinoic acid-producing capacity. However, we recently found that Toll-like receptor stimulation also induced production of inflammatory cytokines. As retinoic acid-producing RALDH2<sup>high</sup> MLN-DC in steady-state mice do not produce inflammatory cytokines, we searched for a stimulation condition that can induce maturation in GM-CSF/retinoic acid-treated semi-mature DC and can enhance their RALDH2 expression without inducing inflammatory cytokines. We found that stimulation with immobilized proteins such as E-cadherin/IgG-Fc chimeric protein fulfilled the requirement. These proteins induced signals through integrin  $\beta$ 1 in DC. E-cadherin expressed on epithelial cells in gut tissues might contribute to the development of the RALDH2<sup>high</sup> DC. These DC induced in vitro could efficiently induced gut-homing iTreg, and could significantly suppress DSS-induced colitis.

---

---

**Publications (2017.4~2022.3)**

---

---

**2020**

1. Iwashita S, Suzuki T, Kiriyama Y, Dohmae N, Ohoka Y, Song SY, Nakashima K. : Overcoming off-targets: assessing Western blot signals for Bcnt/Cfdp1, a tentative component of the chromatin remodeling complex. *Biosci Rep.* 26; 40 (6): BSR20194012 (2020).

**[Review articles in Japanese]**

**2017**

1. Yokota-Nakatsuma, A. Retinoic acid prevents dendritic cells from inducing novel inflammatory T cells that produce abundant interleukin-13. *Yakugaku Zasshi* 137(12):1491-1496(2017).



## Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences

### Staff

#### Hiromi Nochi, Ph.D.

Professor since April, 2013.

Associate Professor (April, 2006 - March, 2013)

Previous position: Lecturer at Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido.

#### Hajime Takeuchi, Ph.D.

Associate Professor since 2013

Previous position: Postdoctorand at University of Zurich (Switzerland)

#### Yoshimitsu Kiriyama, Ph.D.

Lecturer Since 2018.

Assistant Professor since 2005.

Previous position: Postdoctoral Researcher at McGill University Health Centre (Canada).

### Research

Research project: Analysis of the molecular mechanism by which extracellular acidification induces inflammatory responses in rheumatoid arthritis synovial cells. (Nochi)

The local acidification of extracellular pH is caused by augmentation of cell proliferation as observed in the cancer tissue and the inflammatory site. In RA, the proliferation of synovial cell is abnormally augmented and the pH of synovial fluid from RA patient is lower than that of normal synovial fluid. Therefore, we examined the possibility that the intraarticular acidification may affect the inflammatory responses and contributes to exacerbation of pathological condition in RA.

Research project: characterization of retinoid X receptor signaling on T cell differentiation. (Takeuchi)

Retinoic acid (RA) is an immune-modulating molecule, and its signaling is known to affect T cell differentiation. It can enhance differentiation toward regulatory T cell (Treg), and suppress that toward Th17. RA receptor is consist of two components, RAR and RXR. Although RXR has a ligand-binding domain, it does not bind RA at physiological condition. It is not well-studied whether RXR-specific signaling can affect T cell differentiation.

We found that RXR signaling actually played some roles on T cell differentiation. RXR signaling dramatically enhanced RA-mediated Treg differentiation. On the other hand, it suppressed that

of Th17 in cooperation with some nuclear receptor signaling. The effect of RXR signal was observed in vivo as well as in vitro. Thus, this finding can apply to develop new methods to regulate immune-response and inflammatory diseases.

Research project: Analysis of the molecular mechanism of Bile acids in the brain. (Kiriyama, Nochi)

Bile acids (BA) are amphipathic steroid acids synthesized from cholesterol in the liver. They act as detergents to expedite the digestion and absorption of dietary lipids and lipophilic vitamins. BA are also considered to be signaling molecules, being ligands of nuclear and cell-surface receptors, including farnesoid X receptor and Takeda G-protein receptor 5. Moreover, BA also activate ion channels, including the bile acid-sensitive ion channel and epithelial Na<sup>+</sup> channel. BA regulate glucose and lipid metabolism by activating these receptors in peripheral tissues, such as the liver and brown and white adipose tissue. Recently, 20 different BA have been identified in the central nervous system. Furthermore, BA affect the function of neurotransmitter receptors, such as the muscarinic acetylcholine receptor and  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor. BA are also known to be protective against neurodegeneration.

We found that Chenodeoxycholic acid (CDCA), which is one of bile acids in the brain, increased the expression of Monocarboxylate transporter 1 (MCT1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM1). MCT1 is related to the regulation of Long-term potentiation (LTP) and VCAM1 is related to the differentiation of neural stem cell. Further studies on the mechanism of the expression of MCT1 and VCAM1 by CDCA are under way.

### Publications (2017.4~2022.3)

#### [Original papers]

##### 2022

1. Kiriyama Y. and Nochi H. Physiological Role of Bile Acids Modified by the Gut Microbiome. *Microorganisms* 10 (1):68, (2022)

##### 2021

1. Kino, K., Ohshima, T., Takeuchi, H., Kobayashi, T., Kawada, T., Morikawa, M. and Miyazawa, H. Considering Existing Factors That May Cause Radiation Hormesis at <100 mSv and Obey the Linear No-Threshold Theory at  $\geq 100$  mSv. *Challenges* 12, 33, (2021)

##### 2020

1. Kiriyama Y. and Nochi H. Induction of PD-L1 by Nitric Oxide via JNK Activation in A172 Glioblastoma Cells. *Biol Pharm Bull.* 43 (6):1020-1022, (2020)
2. Iwashita S, Suzuki T, Kiriyama Y., Dohmae N, Ohoka Y, Song

SY, Nakashima K. Overcoming off-targets: assessing Western blot signals for Bcnt/Cfdp1, a tentative component of the chromatin remodeling complex. *Biosci Rep.* 40 (6): BSR20194012, (2020)

**2019**

1. Kiriyama Y. and Nochi H. The Biosynthesis, Signaling, and Neurological Functions of Bile Acids. *Biomolecules.*9:6, (2019)

**2018**

1. Kiriyama Y. and Nochi H. Intra- and Intercellular Quality Control Mechanisms of Mitochondria. *Cells.*7:1, (2018)
2. Kiriyama Y. and Nochi H. Role and Cytotoxicity of Amylin and Protection of Pancreatic Islet  $\beta$ -Cells from Amylin Cytotoxicity. *Cells.*7:95, (2018)





## Laboratory of Neuropharmacology

### Staff

#### Maki K. Yamada, Ph. D.

Professor since 2016

Ph. D. in The University of Tokyo, 1996

#### Takashi Kubota, Ph.D., Assistant Professor

Ph. D. in Kyushu University, 2005

### Research

#### Main Project (Maki K. Yamada)

##### Seeing through the brain mechanism for memory using transgenic mice

###### Background

We showed that an F-actin stabilizing protein CapZ accumulated and stayed around synapses (spines) that underwent long-term potentiation (LTP) (Genes to Cells 2010), thus the place for memory-related change in neuronal synapses is expected to be labeled by EGFP-CapZ even in-vivo. On the other hand, we published another paper (Cerebral cortex 2009) suggesting that memory-coding neurons are included in a part of Arc-expressing neurons, thus, Yamada made the transgenic mouse of EGFP-CapZ driven by the Arc-promotor, Arc::EGFP-CapZ, to mark the memory coding synapses and neurons. In the resulting mouse having blight fluorescence and normal learning ability, the EGFP-fluorescence is mainly found in some of synaptic structure, spines, and the cell body. Till now,

1. In-vitro confirmation; It was confirmed that the LTP-inducing stimuli increased the level of the green fluorescence in a part of the synaptic structure (spines) and the neuronal cell body in the hippocampus sections from the TG having Arc::EGFP-CapZ (AiCE-TG) as expected.
2. In-vivo observation; we observed that a small number of strongly green neurons emerged after the visually-cued learning in the primary visual cortex of the AICE-TG.
3. Ex-vivo analyses; we analyzed the changes of the green neurons and spines in the primary visual cortex and sensory cortex by making fixed sections from AICE-TG, 15-20min after unilateral visual or sensory inputs and then found the differences between right and left cortices of the brain. (SciRep 2020)

References from Yamada's group in Tokyo Univ.

###### 1. Cereb. Cortex

Experience-dependent, rapid structural changes in hippocampal pyramidal cell spines.

Kitanishi T, Ikegaya Y, Matsuki N, Yamada MK\*

Cerebral cortex (New York, N.Y.) 19(11) 2572-2578 (2009)

<http://cercor.oxfordjournals.org/content/19/11/2572.short>

###### 2. Genes Cells

Activity-dependent localization in spines of the F-actin capping protein CapZ screened in a rat model of dementia.

Kitanishi T, Sakai J, Kojima S, Saitoh Y, Inokuchi K, Fukaya M, Watanabe M, Matsuki N, Yamada MK\* Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms 15(7) 737-747 (2010)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2443.2010.01411.x/pdf>

#### The effect of *trans*-banglene, the active component of Indonesian ginger (bangle), on memory impairment in tauopathy mouse model. (Takashi Kubota)

Indonesian ginger (*Zingiber purpureum* Rosc.) also known as "Bangle" is widely distributed in Southeast Asia, and have used in spice and traditional Indonesian medicine. Recent studies have shown that the methanol extract of Bangle exhibits neurotrophic factor (NGF) -like effects such as induction of neurite sprouting, neurite extension and neuroprotection. In in vivo, chronic treatment with bangle extract also improve the spatial memory in senescence-accelerated mouse pron-8 (SAMP8). These effects have been identified to be due to banglene, the main active component of Bangle, and its repeated treatment increase hippocampal neurogenesis in olfactory bulbectomy mice. Therefore, it is expected to be useful for the treatment of memory disorders such as Alzheimer's disease (AD), but the therapeutic effect of Banglen in dementia model animals which is associated with AD pathologies has not been identified.

The understanding of the relationship between tau and memory loss has increased in the last decade. Tau pathology in AD begins with tau protein hyperphosphorylation followed by the formation of neurofibrillary tangle (NFTs) and neurodegeneration. Recent reports suggest that tau pathology, rather than amyloid pathology, is closely associated with neurodegenerative processes as well as cognitive decline.

In this study, we investigated the effects of *trans*-banglene (*t*-banglene) synthesized by Dr. Kubo M and Dr. Harada K (Fac. Pharmaceu. Sci. Tokushima Bunri Univ.) on memory impairment of tauopathy model mice (rTg4510 mice) which overexpress human mutant tau (4R0N tau<sup>P301L</sup>) protein.

Daily treatment with *t*-banglene for 21 days improved memory performances and increased microglial activation in rTg4510 mice. It is known that activation of microglia correlates with cerebral inflammation, but on the other hand, it has been reported that

microglia removes damaged substances including NFTs in the brain and support for neurogenesis. It has also been reported that banglene enhance neurogenesis in the hippocampus of mature mice. These results were suggested that microglia activated by repeated treatment of *t*-banglene promote the removal of NFT and hippocampal neurogenesis, resulting in improve memory performances.

---

**Publications (2017.4~2022.3)**

---

**[Preprint]**

**2019**

**Kuboyama K**, Inoue T, Hashimoto-dani Y, **Itoh T, Suzuki T, Tetsuzawa A, Kinoshita R, Ohtsuka Y, Takara R, Miyazawa T, Gusain P**, Kano M, **Yamada MK**. (2019) Fluorescent Marker of a Plasticity-Related Change in Dendritic Spines. Sneak Peek (Preprint) doi: 10.2139/ssrn.3419080

**[Original papers]**

**2021**

Chihiro Kurematsu, Masato Sawada, Masaki Ohmuraya, Motoki Tanaka, Kazuya Kuboyama, Takashi Ogino, Mami Matsumoto, Hisashi Oishi, Hiroyuki Inada, Yuri Ishido, Yukina Sakakibara, Huy Nguyen, Quynh Thai, Shinichi Kohsaka, Nobuhiko Ohno, **Maki Yamada**, Masato Asai, Masahiro Sokabe, Junichi Nabekura, Kenichi Asano, Matsato Tanaka, and Kazunobu Sawamoto

Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine.

Journal of Experimental Medicine In Press

Masahisa Matsumura, Kana Sato, **Takashi Kubota**, Yasushi Kishimoto, Data in Brief (2021) Spatial and latent memory data in PS2Tg2576 Alzheimer's disease mouse model after memantine treatment. Doi:10.1016/j.dib.2021.107131

**Takashi Kubota**, Yutaka Kirino, Brain Res. (2021) Age-dependent impairment of memory and neurofibrillary tangle formation and clearance in a mouse model of tauopathy. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147496.

**2020**

1. **Kuboyama K**, Inoue T, Hashimoto-dani Y, **Itoh T, Suzuki T, Tetsuzawa A, Ohtsuka Y, Kinoshita R., Takara R, Miyazawa T, Gusain P**, Kano M, **Yamada MK** (2020) Traceable stimulus-dependent rapid molecular changes in dendritic spines in the brain  
Scientific Reports, **10** 15266  
DOI :10.1038/s41598-020-72248-4  
<https://www.nature.com/articles/s41598-020-72248-4>

2. **Kuboyama, K., Shirakawa, Y., Kawada, K., Fujii, N., Ojima, D., Kisimoto, Y., Yamamoto, T., and Yamada, M. K.** (2020) Visually cued fear conditioning test for memory impairment related to cortical function  
Neuropsychopharmacology Reports 40(4):371-375  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/npr2.12146>

**2019**

3. Tanga N, **Kuboyama K**, Kishimoto A, Kiyonari H, Shiraishi A, Suzuki R, Watanabe T, Fujikawa A, Noda M. (2019) The PTN-PTPRZ signal activates the AFAP1L2-dependent PI3K-AKT pathway for oligodendrocyte differentiation: Targeted inactivation of PTPRZ activity in mice. *Glia* 67. 967-984

**2018**

4. Suzuki R, Fujikawa A, Komatsu Y, **Kuboyama K**, Tanga N, Noda M. (2018) Enhanced extinction of aversive memories in mice lacking SPARC-related protein containing immunoglobulin domains 1 (SPIG1/FSTL4). *Neurobiol learning mem* 152: 61-70.

**2017**

5. **Kuboyama K**, Tanga N, Suzuki R, Fujikawa A, Noda M. (2017) Protamine neutralizes chondroitin sulfate proteoglycan-mediated inhibition of oligodendrocyte differentiation. *PLoS one* 12: e0189164.

6. Fujikawa A, Chow JPH, Matsumoto M, Suzuki R, **Kuboyama K**, Yamamoto N, Noda M. (2017) Identification of novel splicing variants of protein tyrosine phosphatase receptor type Z. *J biochem* 162: 381-390.

7. Fujikawa A, Sugawara H, Tanaka T, Matsumoto M, **Kuboyama K**, Suzuki R, Tanga N, Ogata A, Masumura M, Noda M. (2017) Targeting PTPRZ inhibits stem cell-like properties and tumorigenicity in glioblastoma cells. *Sci rep* 7: 5609.

8. **Kohnomi S**, Ebihara K, Kobayashi M. (2017) Suppressive regulation of lateral inhibition between medium spiny neurons via dopamine D<sub>1</sub> receptors in the rat nucleus accumbens shell. *Neurosci Lett* 636: 58-63.

9. Nakahata Y, Eto K., Murakoshi H, Watanabe M, **Kuriu T**, Hirata H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, Nabekura J. (2017) Activation-dependent rapid postsynaptic clustering of glycine receptors in mature spinal cord neurons. *eNeuro* 4: e0194-16.2017.

**[Book]**

1. Kishimoto Y, Matsumura M, Sato K, **Kubota T** (2021) Spatial and latent memory data in PS2Tg2576 Alzheimer's disease mouse model after memantine treatment. Mendeley Data. DOI: 10.17632/xxrsf4nr7v.2.

**[Press Release]** 2020.10.13 for the paper in Scientific Report.

---

**Scientific Meetings (2021. 4~2022. 3)**

---

**Takashi Kubota, Shinya Matsuzaki, Kenichi Harada, Kentaro Nakashima, Kyoka Tsukuda, Suzuna Nakazawa, Karen Hagi, Miwa Kubo, Yoshiyasu Fukuyama, Maki Yamada, Yasushi Kishimoto**

The effect of *trans*-banglene, the active component of Indonesian ginger (bangle), on memory impairment in tauopathy mouse model, The 95<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Mar. 8, Fukuoka



## Laboratory of Pathological Physiology

### Staff

#### Hiroshi Tokumaru, Ph. D.

Professor since 2012

Research Assistant Professor, Dpt. Neurobiology, Duke University, NC, U.S.A.

D.Sc. Kyushu University, Pharmaceutical Sciences, 1989

#### Hisayo Sadamoto, Ph. D.

Lecturer since 2014

Assistant Professor since 2005

Ph. D. in Hokkaido University, Biological Sciences, 2002

#### Suguru Kobayashi, Ph. D.

Assistant Professor since 2005

Assistant Professor, Sapporo Medical University

Ph. D. in Hokkaido University, Biological Sciences, 2000

### Research

#### Theme 1. The molecular mechanism of complexin (Hiroshi Tokumaru, Hisayo Sadamoto)

Action potential-evoked neurotransmitter release is triggered by  $Ca^{2+}$  influx through voltage-gated calcium channels located next to the active zone. The increase in  $Ca^{2+}$  concentration initiates rapid signaling cascades that lead to the exocytosis of synaptic vesicles containing high concentrations of neurotransmitter. Two soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) proteins from the presynaptic membrane, syntaxin 1 and SNAP-25, and one SNARE protein from the synaptic vesicle membrane, synaptobrevin-2 (also known as VAMP-2), form a four-helix bundle (called the *trans*-SNARE complex or SNAREpin) that catalyzes membrane fusion. The synaptic vesicle protein synaptotagmin 1 (Syt1) serves as a major  $Ca^{2+}$  sensor for fast action potential-evoked synaptic vesicle exocytosis. The rapid interactions between Syt1, the SNARE complex and membrane phospholipids induced by  $Ca^{2+}$  are critical for membrane fusion.

The precise control of evoked neurotransmitter release requires several cytosolic proteins including complexin (also known as synaphin). Complexin and its binding to the SNARE complex are critical for fast neurotransmitter release, as demonstrated by studies in knockout mice and in *Drosophila* mutants. In addition, intrapresynaptic terminal injection of a SNARE-binding domain peptide that blocks complexin binding to the SNARE complex also inhibits rapid neurotransmitter release. Despite this evidence, complexin's

function remains controversial. Furthermore, recent studies suggest that complexin contains several functional domains that either stimulate or inhibit neurotransmitter release. Thus, the function of complexin is likely more complex than expected from its small size (134 aa for mammalian complexin 1 and 2).

Like Syt1-deficient mice, complexin 1/2 double-knockouts exhibit an impairment of action potential-evoked synchronous (but not asynchronous) neurotransmitter release. However, an important difference exists between the two types of knockout mice: elevated external  $Ca^{2+}$  can rescue synchronous release in complexin 1/2 double-knockouts but not in Syt1 knockouts. Thus, the functions of complexin and Syt1 in action potential-evoked fast neurotransmitter release are intimately related to each other yet distinct.

Biochemically investigating the relationship between the two proteins, we previously demonstrated that complexin directly binds to Syt1 even in the absence of  $Ca^{2+}$ . Because Syt1 binds to SNARE complexes weakly in the absence of  $Ca^{2+}$ , we proposed that complexin recruits Syt1 to the SNARE complex prior to  $Ca^{2+}$  influx. Recently, we examined the interaction between complexin, Syt1 and the SNARE complex using recombinant proteins. Our results indicate that Syt1 recruitment to the SNARE-driven fusion machinery by complexin is essential for vesicle exocytosis.

Syt1 bound weakly to complexin alone, but the addition of three SNARE proteins (syntaxin 1, SNAP-25 and VAMP/synaptobrevin-2) in combination, but not individually, markedly enhanced binding. Unlike full-length complexin (amino acid [aa] 1–134) and an NH2 (N)-terminally truncated complexin (aa 46–134), carboxy (C)-terminally truncated complexin s (aa 1–104 and 1–124) could not support Syt1 binding even in the presence of the SNARE complex. These results indicate that the binding of Syt1 to the C-terminal region of complexin promotes its recruitment to the SNARE-driven fusion machinery, and that this process is crucial for  $Ca^{2+}$ -dependent vesicle exocytosis.

#### Theme 2. Differential localizations of GKAP/SAPAP1 isoforms in developing hippocampal neurons (Hisayo Sadamoto)

Guanylate kinase-associated protein (GKAP) and SAP90/PSD-95-associated protein 1 (SAPAP1) proteins form complexes with PSD-95 and Shank at excitatory postsynaptic sites, and are implicated in synapse formation and synaptic plasticity. GKAP/SAPAP1 proteins, which displayed different N termini, have appeared as multiple alternatively spliced isoforms. However, specific functional roles of individual isoforms still remain unclear. To understand particular functions of GKAP/SAPAP1 isoforms in formation and maintenance of synaptic connections, we here investigated expression and subcellular distributions of these

isoforms in hippocampal neurons during synaptic development. First, we identified two isoforms of SAPAP1 (named as SAPAP1b and 1c) in mice hippocampus, which exhibited an alternative usage of two exons in the middle part of SAPAP1 transcript. Using primary culture of mouse hippocampal neurons and confocal microscope, we sought to examine localizations of each EGFP-tagged GKAP/SAPAP1 isoform (GKAP, SAPAP1, SAPAP1b or SAPAP1c). During synaptic maturation, GKAP/SAPAP1 isoforms were found to display differences in cluster formation at the dendritic spines. EGFP-SAPAP1 formed clusters at dendritic shafts on an early stage of synapse formation and did not change the rate of accumulation (clustering index) in mature dendritic spines at later stages. Clusters of EGFP-SAPAP1b and EGFP-SAPAP1c were also found to occur at an early stage, but tended to disappear during synaptic maturation. In contrast, GKAP clearly accumulated in dendritic spines at a later stage of synaptic maturation. These results suggest the possibility that each spliced isoform of GKAP/SAPAP1 has a specific function in synapse formation.

**Theme 3. Synaptic modulation and synchronous oscillatory network modulation in odor information processing (Suguru Kobayashi)**

Synchronous oscillatory activity in the central nervous system (CNS) is common in multiple cognitive and neural functions of both vertebrates and invertebrates. In the olfactory center of terrestrial animals, changes in the oscillatory frequency of the local field potential (LFP) are thought to be involved in olfaction-based behavior and olfactory memory. We study GABAergic and FMRFamideergic neuromodulation of oscillatory activity in odor information processing of the protocerebrum (PC) in the land slug *Limax valentianus*. We found that GABA and FMRFamide are present in the PC and these modulatory roles are involved in the oscillatory neural network of the PC. A part of results for excitatory GABAergic and FMRFamideergic neuromodulation are published in *J. Neurophysiol.* (2012) and *Eur. J. Neurosci.* (2010). Other physiological study with fine histological analysis showed the presence of cholinergic excitatory modulation for PC neurons via nicotinic ACh receptors activation and feedforward inhibition in the cholinergic afferents from the tentacles to the PC (*J Comp Neurol*, 2014). In comprehensive analysis with *in vitro* cultured PC preparation, the role of biogenic amines and cholinergic activation in synchronous oscillatory networks were discussed (*J Comp Neurol*, 2016a, b; *European Biophysics Journal with Biophysics Letters*, 2017; *J Physiol Sci*, 2019). Peptidergic innervation of whole CNSs and the synaptic modulation for PC neurons have been also revealed recently (*J Comp Physiol A*, 2020; *Peptides*, 2021). Pathological analysis in the hippocampal inhibitory synaptic transmission have been performed with Sapporo Medical University (*Brain Res* 2019).

We use electrophysiology and optical recording methods to understand the role of oscillatory dynamics in odor recognition and memory storage.

Grant Support: Grants-in-Aid for KAKENHI from the Japan Society for the Promotion of Science (No. 20K06750).

Collaborations: With other universities.

---



---

**Publications (2017.4~2022.3)**

---

**[Original papers]**

**2021**

1. Sadamoto H, Takahashi H, Kobayashi S, Kondoh H, Tokumaru H (2021) Identification and classification of innexin gene transcripts in the central nervous system of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Plos one* 16, e0244902.
2. Yamanaka A, Kobayashi S, Matsuo Y, Matsuo R (2021) FxR1amide regulates the oscillatory activity in the olfactory center of the terrestrial slug *Limax*. *Peptides* 141, 170541.

**2020**

3. Matsuo R, Kobayashi S, Furuta A, Osugi T, Takahashi T, Satake H, Matsuo Y. (2020) Distribution and physiological effect of enterin neuropeptides in the olfactory centers of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Physiol A* 206, 401-418.

**2019**

4. Ishiguro M, Kobayashi S, Matsuyama K, Nagamine T. (2019) Effects of propofol on IPSCs in CA1 and dentate gyrus cells of rat hippocampus: Propofol effects on hippocampal cells' IPSCs. *Neurosci Res* 143, 13-19.
5. Kobayashi S. (2019) Cholinergic induction of network oscillations in the slug olfactory neuron *in vitro*. *J Physiol Sci* 69, S155.

**2017**

6. Kobayashi S. (2017) Synchronous oscillatory network and cholinergic system in the slug olfactory center. *European Biophysics Journal with Biophysics Letters* 46, S202.

**[Books]**

- Mochida S., Tokumaru H. et al., (2015) "Presynaptic Terminals" Springer ISBN978-4-431-55165-2



## Laboratory for Pharmacotherapy and Experimental Neurology

### Staff

#### **Kouichi Itoh, Ph. D.**

Professor since April 01, 2004.

M. Sc., Showa College of Pharmaceutical Sciences graduate school of pharmacology, 1983.

Ph. D., Toho University, Sch. of Med. 1991

Previous occupation: The Tokyo metropolitan organization for medical research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, the division of pharmacology, Researcher.

#### **Taira Matsuo, Ph.D.**

Lecturer since 2015

Assistant Professor since 2009

Ph.D. Okayama University, 2009

#### **Rie Komori, Ph. D.**

Assistant Professor since 2005.

D.Sc. Nara Women's University, 2003.

Previous occupation: Department of Etiology and Pathophysiology, National Cardiovascular Center Research Institute, postdoctoral researcher.

### Research

#### **【Research aims】**

Our research goal is the novel molecular target for new antiepileptic drugs. To achieve this goal, we are working on molecular mechanism for the epileptogenesis of partial and generalize epilepsy through the several approaches such as pharmacological, behavioral, cell biological, biochemical and *in vivo* imaging techniques.

#### **【Research Scopes】**

##### **1. Prevention of status epilepticus-induced brain edema and neuronal cell loss by new antiepileptic drugs.**

Status epilepticus (SE) refers to neurologic emergencies that may lead to death or permanent neurologic injury. To avoid life threatening injury, patients must be properly and quickly treated. Furthermore, SE causes 3~5% of symptomatic epilepsy (~35% of epileptic syndromes), thus SE patients are at a high risk of developing acquired epilepsy (Hesdorffer, 1998; Temkin, 2003; Jacobs et al., 2009). The management of SE is important to prevent mortality and the development of post-SE symptomatic epilepsy. Seizures must be treated as soon as possible and benzodiazepines

(lorazepam or diazepam) are typically administered as first-line antiepileptic drugs (AEDs). However, when these drugs fail, second-line AEDs (phenytoin; PHT, fosphenytoin; fosPHT, valproate; VPA, and midazolam) are administered in refractory SE prior to giving phenobarbital; PB (Manno, 2011). Various clinical trials have indicated that conventional AEDs (e.g., DZP, PB, VPA, or PHT) suppressed acute seizures, but thus far there has been no success at preventing the development of post-SE acquired epilepsy under various conditions (Temkin, 2001; 2003; 2009). Although the mechanisms underlying the development of acquired epilepsy as part of the epileptogenic process are not well understood, the lack of efficacy of the AEDs suggests that the biological mechanisms of the acquired epilepsy process may be quite different from that of the established epileptic brain (Pitkanen et al., 2009).

Levetiracetam ([*(S)*- $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide]) with broad-spectrum antiepileptic effects is an established second-generation AED that is widely used in patients with either generalized or partial epilepsy (Lyseng-Williamson, 2011). In addition, levetiracetam is one of currently available candidates as second-line AED for SE (Manno, 2011) and as an anti-epileptogenic drug (Pearl et al., 2013; Klein, et al., 2012). Animal studies have shown that levetiracetam possesses anticonvulsant activity and results in neuroprotective effects (Mazarati et al., 2004; Zheng et al., 2010). In addition, levetiracetam has been considered for the treatment of pilocarpine (PILO)-SE due to its anti-epileptogenic effects in basic and clinical studies. Two phase II clinical trials for levetiracetam indicated the possibility that it may decrease the risk of acquired epilepsy or prevent the development of acquired epilepsy (Pearl et al., 2013; Klein, et al., 2012). However, the previous evidence in SE animal models has been conflicting and whether levetiracetam can prevent or modify epileptogenesis remains controversial (Löscher et al., 1998; Glien 2002; Klitgaard, Pitkanen, 2003; Stratton et al., 2003; Gibbs et al., 2006; Brandt, et al., 2007).

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent type (75%) of symptomatic partial epilepsies that originate from the limbic regions (e.g., hippocampus and amygdala) after an initial brain insult, such as SE, stroke, and traumatic brain injury (TBI). Additionally, it is also one of the most refractory forms of epilepsy with approximately 30% of patients being unresponsive to AEDs (Engel, 1996; Kwan and Brodie, 2000). In this present study, we used PILO-induced SE mice as a model of TLE to determine the effects of repeated administration of high-dose levetiracetam after the termination of SE by DZP. We observed that repeated high-dose levetiracetam prevented the development of brain edema in the limbic regions at the initial period of post-SE, and the incidence of spontaneous

recurrent seizures. In the present study, we determined the possible molecular and cellular mechanisms of LEV treatment after termination of SE. To assess the effect of LEV against the brain alterations after SE, we focused on blood-brain barrier (BBB) dysfunction associated with angiogenesis and brain inflammation. The consecutive treatment of LEV inhibited the temporarily increased BBB leakage in the hippocampus two days after SE. At the same time point, the LEV treatment significantly inhibited the increase in the number of CD31-positive endothelial immature cells and in the expression of angiogenic factors. These findings suggested that the increase in neovascularization led to an increase in BBB permeability by SE-induced BBB failure, and these brain alterations were prevented by LEV treatment. Furthermore, in the acute phase of the latent period, pro-inflammatory responses for epileptogenic targets in microglia and astrocytes of the hippocampus activated, and these upregulations of pro-inflammatory-related molecules were inhibited by LEV treatment. These findings suggest that LEV is likely involved in neuroprotection via anti-angiogenesis and anti-inflammatory activities against BBB dysfunction in the acute phase of epileptogenesis after SE.

## 2. Study on the relationship between blood brain barrier (BBB) disruption and epilepsy.

In recent years, it has been well recognized that the therapies for epilepsy by the AEDs, which is represented by valproate, have been definitely effective. On the other hand, no less than 30% of epileptic patients were intractable, so there are difficulties in achievement of high level of QOL for them. In order to dissolve this problem, the development of new AEDs with novel mechanisms is an important for drug-resistant patients. We aim to find out the novel molecular target for new drugs. Recently, we have focused the relationship between BBB disruption and generalized epilepsy. Although conventional evaluation methods of BBB disruption are to measure the diffusion of low molecular weight dye (ex. Evans blue) to brain parenchyma, they are not available in animals alive. In our laboratory, the spatial and sequential changes of the BBB disruption in PTZ-induced convulsive alive mice were elucidated by the technique of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging using the MRI for rodent (MRminiSR, 1.5T). In addition, we have investigated the involvement of NO in the BBB disruption in generalized epilepsy.

---

### Publications (2017.4~2022.3)

---

#### [Original papers]

#### 2021

1. Nami Ishihara, Tomoaki Okuda, Hiroyuki Hagino, Ami Oguro, Yuto Tani, Hiroshi Okochi, Chiharu Tokoro, Yoshiaki Fujii-Kuriyama, **Kouichi Itoh**, Christoph F.A. Vogel, Yasuhiro

Ishihara (2022) Involvement of polycyclic aromatic hydrocarbons and endotoxin in macrophage 1 expression of interleukin-33 induced by exposure to particulate matter. *J. Toxicol. Sci.*, accepted

2. Kenta Sakai, Fuyuko Takata, Gaku Yamanaka b, Miho Yasunaga a, Kana Hashiguchi, Kazuki Tominaga, **Kouichi Itoh**, Yasufumi Kataoka, Atsushi Yamauchi, Shinya Dohgu. (2021) Reactive pericytes in early phase are involved in glial activation and late-onset hypersusceptibility to pilocarpine-induced seizures in traumatic brain injury model mice. *J. Pharmacol. Sci.* 145:155-165
3. Kouji Niidome, Ruri Taniguchi, Takeshi Yamazaki, Mayumi Tsuji, **Kouichi Itoh** and Yasuhiro Ishihara (2021) FosL1 Is a Novel Target of Levetiracetam for Suppressing the Microglial Inflammatory Reaction. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 10962. <https://doi.org/10.3390/ijms222010962>
4. Shinji Kawano, **Kouichi Itoh**, Yasuhiro Ishihara (2021) Maternal intake of docosahexaenoic acid decreased febrile seizuresensitivity by increasing estrogen synthesis in offspring. *Epilepsy & Behavior*, 121: 108038

#### 2020

1. Masahiro Ishii, Ayako Senju, Ami Oguro, Masayuki Shimono, Shunsuke Araki, Koichi Kusuhara, **Kouichi Itoh**, Mayumi Tsuji, Yasuhiro Ishihara. (2020) Measurement of the Estradiol Concentration in Cerebrospinal Fluid from Infants and Its Correlation with Serum Estradiol and Exosomal MicroRNA-126-5p. *Biol. Pharm. Bull.* 43:1966-1968

#### 2019

1. **Kouichi Itoh**, Ruri Taniguchi, **Taira Matsuo**, Ami Oguro, Christoph F.A. Vogel, Takeshi Yamazaki, Yasuhiro Ishihara. (2019) Suppressive effects of levetiracetam on neuroinflammation and phagocytic microglia: A comparative study of levetiracetam, valproate and carbamazepine. *Neuroscience. Letters.*, 708:134363 <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134363>
2. Yasuhiro Ishihara, **Kouichi Itoh**, Ami Oguro, Yoichi Chiba, Masaki Ueno, Mayumi Tsuji, Christoph F.A. Vogel, Takeshi Yamazaki. (2019) Neuroprotective activation of astrocytes by methylmercury exposure in the inferior colliculus. *Scientific Reports* 9:13899 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50377-9>

#### 2018

1. M. Tanaka, Y. Ishihara, S. Mizuno, A. Ishida, C. F. Vogel, M.



Tsuji, T. Yamazak, **K. Itoh**. (2018) Progression of vasogenic edema induced by activated microglia under permanent middle cerebral artery occlusion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496:582-587.

2. Kotani, M., Sato, Y., Ueno, A., Ito, T., **Itoh, K.**, Imadae, M. (2018) Two non-cytotoxic type 2 ribosome-inactivating proteins (Sambucus Sieboldiana lectin and Sambucus Nigra lectin) lead neurosphere cells to caspase-independent apoptosis. *Biomedical Research* 29:1570-1577

## **2017**

1. Yasuhiro Ishihara, **Kouichi Itoh**, Miki Tanaka, Mayumi Tsuji, Toshihiro Kawamoto, Suguru Kawato, Christoph F. A. Vogel, Takeshi Yamazaki. (2017) Potentiation of 17 $\beta$ -estradiol synthesis in the brain and elongation of seizure latency through dietary supplementation with docosahexaenoic acid. *Scientific Reports* 7: 6268| DOI:10.1038/s41598-017-0663-0.







## Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

### Staff

#### Yoshihisa Kato, Ph.D., Pharmacist

Professor since 2010

Visiting Professor of University of Shizuoka

Ph.D. University of Shizuoka, 1991

#### Kazutaka Atobe, Ph. D., Pharmacist

Assistant Professor since 2007

Ph.D. The University of Tokushima, 2007

### Research

1. Integrated study on pharmacokinetics and pharmacodynamics for efficient drug discovery and on the optimum drug therapy
2. Basic and clinical analysis of drug-metabolizing enzyme and transporters influencing pharmacokinetics and pharmacodynamics
3. Basic research on the toxicity mechanism of drugs, xenobiotics and their active metabolites
4. Curcumin and doxorubicin co-encapsulation liposome effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis

The elucidation of relationship between pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of drugs is critical not only for the discovery of novel drugs but also for their optimum uses in clinical settings. The effects of clinically used drugs are influenced by drug-metabolizing enzymes and drug-transporters. Therefore, one of our major research projects is to push an integrated analysis of PK and PD for investigational drugs by characterizing *in vivo* drug-metabolizing enzymes and drug-transporters under physiological and pathological conditions.

We are also conducting the research of mechanism(s) for the decrease in levels of serum thyroid hormones by xenobiotics and their active metabolites, and the species difference and extrapolation to human in these compounds-induced alteration of the hormone levels.

In addition to these projects, we have also focused on simultaneous determination of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), hydroxylated (OH-) and methoxylated (MeO-) PBDEs found in marine sponge by atmosphere pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (APCI-LC/MS/MS), and immunotargeting of liposome to tumor and endothelial cell expressed membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP).

### Publications (2017.4~2022.3)

#### [Original papers]

#### 2022

1. Yamada, S., Niiya, R., Ito, Y., Kato, Y., Onoue S. (2022) Comparative characterization of  $\beta$ -adrenoceptors in the bladder, heart, and lungs of rats: Alterations in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharm. Sci.*, 148, 51-55.

#### 2021

1. Oku, H., Kitagawa, F., Kato, Y., Miyashita, T., Hara, M., Minetoki, T., Yamada S. (2021) Anti-allergic effects of the subcritical water extract powder of Citrus unshiu in mouse and guinea pig models. *J. Med. Food*, 24, 533-540.
2. Yamada, S., Kato, Y. (2021) Effects of saw palmetto extract on the vanilloid receptor TRPV1. *Lower Urinary Tract Symptoms*, Oct 21. 1-5.
3. Ohta, C., Kato, Y., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kimura, O., Koga, N. (2021). Metabolism of 2,2',4,4',6,6'-hexachlorobiphenyl (PCB155) by rat, guinea pig and human liver microsomes and human cytochrome P450s. *Fukuoka Acta Medica*, 112: 127-135.

#### 2020

1. Fujii, Y., Harada, K.H., Nakamura, T., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., Kimura, O., Endo, T., Koizumi, A., Haraguchi, K. (2020) Perfluorinated carboxylic acids in edible clams: A possible exposure source of perfluorooctanoic acid for Japanese population. *Environ. Pollut.*, 263, 114369.
2. Kimura, O., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., Endo, T. (2020) Effects of perfluoroalkyl carboxylic acids on the uptake of sulfobromophthalein via organic anion transporting polypeptides in human intestinal Caco-2 cells. *Biochem. Biophys. Rep.*, 24, 100807.

#### 2019

1. Kato, Y., Tamaki, S., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Fujii, Y., Ohta, C., Atobe, K., Kimura, O., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., Degawa, M. (2019) Kanechlor 500-mediated changes in serum and hepatic thyroxine levels primarily occur in a transthyretin-unrelated manner. *J. Appl. Toxicol.*, 39, 1701-1709.
2. Fujii, Y., Tuda, H., Kato, Y., Kimura, O., Endo, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Haraguchi K. (2019). Levels and profiles of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in Pacific cod from 14 sites in the North Pacific Ocean. *Environ. Pollut.*, 247, 312-318.
3. Yamada, S., Kuraoka, S., Ito, Y., Kato, Y., Onoue, S. (2019) Muscarinic receptor binding of fesoterodine, 5-hydroxymethyl tolterodine, and tolterodine in rat tissues after the oral, intravenous, or intravesical administration. *J. Pharmacol. Sci.*, 140 73-78.
4. Ohta, C., Yamamoto, K., Kato, Y., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kimura, O., Endo, T., Koga, N. (2019) Metabolism of 2,2',3,4',5,6,6'-heptachlorobiphenyl (CB188) by rat and guinea pig liver microsomes. *Fukuoka Acta Medica*, 110: 83-90.

**2018**

1. Fujii, Y., Kato, Y., Kozai, M., Matsuishi, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Kimura, O., Endo, T., Haraguchi, K. (2018) Different profiles of naturally produced and anthropogenic organohalogens in the livers of cetaceans from the Sea of Japan and the North Pacific Ocean. *Mar. Pollut. Bull.*, 137, 230-242.
2. Kishimoto, Y., Tsukamoto, I., Nishigawa, A., Nishimoto, A., Kirino, Y., Kato, Y., Konishi, R., Maruyama, T., Sakakibara, N. (2018). Data on COA-Cl administration to the APP/PS2 double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Improved hippocampus-dependent learning and unchanged spontaneous physical activity. *Data in Brief*, 20, 1877-1833.
3. Fujii, Y., Kato, Y., Masuda, N., Harada, K.H., Koizumi, A., Haraguchi, K. (2018) Contamination trends and factors affecting the transfer of hexabromocyclododecane diastereomers, tetrabromobisphenol A, and 2,4,6-tribromophenol to breast milk in Japan. *Environ. Pollut.*, 237, 936-943.
4. Fujii, Y., Kato, Y., Sakamoto, K., Matsuishi, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Kimura, O., Endo, T., and Haraguchi, K. (2018). Tissue-specific bioaccumulation of long-chain perfluorinated carboxylic acids and halogenated methylbipyrroles in Dall's porpoises (*Phocoenoides dalli*) and harbor porpoises (*Phocoena phocoena*) stranded in northern Japan. *Sci. Total Environ.*, 616-617, 554-563.
2. Kato, Y. (2018). A possible mechanism for the polychlorinated biphenyl-induced liver-selective accumulation of thyroxine. *Endocrine Disrupter News Letter*, 21: 4.

**2017**

1. Kato, Y., Fujii, A., Haraguchi, K., Fujii, Y., Atobe, K., Endo, T., Kimura, O., Koga, N., Ohta, C., Yamada, S., and Degawa, M. (2017). Possible mechanism for the polychlorinated biphenyl induced liver-selective accumulation of thyroxine in rats. *J. Toxicol. Sci.*, 42, 663-669.
2. Endo, T., Kimura, O., Terasaki M., Fujii, Y., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., and Kato, Y. (2017). Growth-related changes in non-essential and essential metals in the liver of star-spotted smooth-hounds (dogfish) *Mustelus manazo* from the northern region of Japan. *Mar. Environ. Res.* 131, 156-161.
3. Kimura, O., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2017). Uptake of perfluorooctanoic acid by Caco-2 cells: Involvement of organic anion transporting polypeptides. *Toxicol. Lett.*, 277, 18-23.
4. Sakakibara, N., Igarashi, J., Takata, M., Konishi, R., Kato, Y., and Tsukamoto, I. (2017). Synthesis and evaluation of novel cyclopropane nucleoside as potential tube formation agents. *Chem. Pharm. Bull.*, 65, 504-510.
5. Kawami, M., Deguchi, J., Yumoto, R., Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Konishi, R., Takamo, M. (2017). Effect of COA-Cl on transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in RLE/Abca3 cells. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 32, 224-227.
6. Baba, M., Toyama, M., Sakakibara, N., Okamoto, M., Arima, N., Saijo, M. (2017). Establishment of an antiviral assay system and identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) inhibitors. *Antivir. Chem. Chemother.*, 25, 83-89.
7. Ohta, C., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Kimura, O., Endo, T., and Koga, N. (2017). Metabolism of 2,2',3,4,4',5,6'-heptachlorobiphenyl (CB182) by rat, guinea pig and human liver microsomes. *Fukuoka Acta Medica*, 108: 51-57.

**[Others]**

1. Ohta, C., Yamamoto, K., Tokutomi, M., Kato, Y., Koga, N. (2019). *In vitro* metabolism of 3,7,3',4'-tetramethoxyflavone by rat, guinea pig and human liver microsomes. *Bulletin of Nakamura Gakuen Univ and Nakamura Gakuen Univ Junior Coll* 51: 89-96.



## Laboratory of Pharmaceutics

### Staff

#### **Tadakazu Tokumura, Ph. D.**

Professor since 2013

Previous position: Associate Professor of International University of Health and Welfare.

M.Sc. Graduated school of Agriculture, Kagawa University, 1981

#### **Takaaki Shirahata, Ph.D.**

Associate Professor since 2020

Ph.D. Graduate school of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 2006

### Research

We have the research philosophy for Laboratory of Pharmaceutics, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University. Research projects were chosen based on the philosophy. The selected projects and those results were as follows:

#### (1) Preparation and evaluation of liposomes with fluticasone propionate for inflammatory of the kidneys

Glucocorticosteroids were administered orally to patients with inflammatory of the kidneys, but due to adverse events, their use was limited. However, new formulations of glucocorticosteroids have been developed to reduce systemic action. Fluticasone propionate (FLT) is an inhaled corticosteroid with high anti-inflammatory potency, used for the topical treatment of asthma. The purpose of this project was the preparation and evaluation of a new liposome with FLT for patients with inflammatory of the kidneys. Liposomes with FLT were tried to prepare by a common method. However, it was found that the preparation of the liposomes with FLT in phospholipid membrane and in water vesicles were difficult. We tried to prepare the liposome by the LibMec method. We could prepare a liposome with FLT by the LibMec method using PEGylated phospholipid.

#### (2) Cleaning validation for machines used in the dispensary of pharmacy

When machines used in the dispensary, for an example, a dividing and packing machine was applied for a granule or a powder, it was easily considered that the little amount of the granule or powder was left in the machine. Therefore, cleaning the machine was required. This cleaning will be performed according the procedure which is decided by each pharmacy. In the case of a pharmaceutical plant, cleaning validation was required for machines for manufacturing

pharmaceutical preparations by GMP. The purpose of this project is to introduce the concept of cleaning validation to pharmacies. The preparations indicating the higher residual percent were researched on the basis of the result of questionnaire for pharmacists, which were the preparations of pranlukast hydrate, ketotifen fumarate, acetaminophen, and nicotinamide. The residual amounts of drugs on the machines have been determined. In addition, cleaning effects of a cleaner with a dividing and packing machine, and cleaning using lactose on the amount of drugs in the machine have been examined. The determination methods in these studies were submitted and published. We developed a method using ion chromatography to determine the amount of Ca<sup>+</sup> ion on the machines.

#### (3) Development of new preparations with sildenafil for newborns in NICU

Sildenafil is a phosphodiesterase type 5 inhibitor that selectively reduces pulmonary vascular resistance in animal models and adult humans. Recent studies reported that the administration of sildenafil significantly increased oxygenation and reduced mortality with no clinically important side effects in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn.

A pharmaceutical preparation containing sildenafil citrate (SIL) for pulmonary arterial hypertension, Revatio Tablets 20 mg from Pfizer Japan Inc., is available for adults in Japan, whereas that for children was not. Therefore, when sildenafil was administered to infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn, a Revatio Tablets 20 mg was ground in a mortar to make a powder. Lactose was added to the powder as a diluent, and was mixed well in the mortar. The mixed powder was packaged for each dose using an automatic packaging machine. The contents of the drug in the packages were determined by HPLC. The determination method by HPLC was submitted and published. From this study the decrease of the content of sildenafil in the powder was found, which was submitted and accepted. A method for preventing the decrease was developed and reported. In the studies, the decrease of the content of sildenafil in the powder was found. A method for grinding tablets was developed, which was published. Furthermore, a method for preparing an oral liquid dosage form from Revatio Tablets was developed. The paper was prepared and published for this finding. The same study was performed for Cortril tablets 10 mg.

#### (4) Design and preparation of tablets containing drug A

A pharmacist and a dentist needed a tablet with drug A. This tablet will be used for a clinical test. We tried preparation of a tablet and several kinds of tablets were prepared. From the data of these tablets the content of drug A in tablets was decided to be 30%.

We designed a formulation and prepared tablets. We are preparing a new drug A's tablet which control the disintegration time freely.

- (4) Analysis of nonlinear phenomena of mathematical models of neurons

---

**Publications (2016.4-2021.3)**

---

**[Original papers]**

**2022**

1. Tabuchi, H. Nojima, R., Kurita, T., Tokumura, T. (2022). Development of a validated HPLC method for candesartan cilexetil to evaluate the process of grinding tablets on dispensing in Japan. *Sch. Acad. J. Pharm.*, 11, 37-40.
2. Shirahata, T. (2022). The relationship between mixed-mode oscillation and the kinetics of potassium conductances in a mathematical model of vibrissa motoneurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 16, 13-19.

**2021**

1. Tokumura, T., Watarai, Y., Morita, Y. (2021). Adsorption of amlodipine besylate to corn starch and microcrystalline cellulose suspended in aqueous solution. *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.* 81, 200-204.
2. Kawakami, H., Tokumura, T. (2021). Preparation of an oral liquid dosage form of sildenafil citrate from its tablet form for patients in neonatal intensive care units. *J. Pharm. Sci. Technol. Jpn.* 81, 311-318.
3. Shirahata, T. (2021). Modulating the dynamics of a mathematical model of an electrosensory neuron by the membrane capacitance. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 15, 1-7.
4. Shirahata, T. (2021). Calcium conductances can modulate burst duration in a mathematical model of snail RPa1 neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 15, 123-129.
5. Shirahata, T. (2021). The effect of the leak conductance parameter on the dynamics of a mathematical model of pre-Botzinger complex pacemaker neurons: period-doubling bifurcation and chaotic activity. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 15, 257-266.

**2020**

1. Ikeda H., Takamoto A., Ikeda J., Kohno K., Nakatsuma A., Tokumura T., Mori K., Iihara N., Houchi H., Ninomiya M. (2020). Investigation of Successful Eyedrop Instillation Rates and Analysis of Drop Positions Using High-speed Digital Video Recording System. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140, 1455-1462.
2. Kitada R., Kawakami M., Yamamoto H., Yamamoto H., Kurita T., Tokumura T., (2020). Developing an optimized method for grinding sildenafil tablets for children to use in the neonatal intensive care units, *J. Pharma. Sci. Tech. Japan.* 80, 307-314.

3. Shirahata, T. (2020) A numerical study of the relationship between the ghostbursting model and the leak current. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 14(2), 65-72.
4. Shirahata, T. (2020) Membrane capacitance can modulate the regularity of bursting in a mathematical model of snail neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 14(3), 127-132.
5. Shirahata, T. (2020) The transition from a periodic spiking state to a periodic bursting state via a chaotic bursting state: a numerical study of a dynamical system in neurobiophysics. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 14(4), 151-160.

**2019**

1. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2019). A Validated HPLC Pramlukast Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 8(1), 11-14.
2. Yamamoto H., Kawakami M., Kitada R., Yokoi K., Toyofuku Y., Kurita T., Senba Y., Yamamoto H., Tokumura T., (2019). Effect of tablet grinding methods on sildenafil content in each package prepared by an automatic packaging machine for patients in the neonatal intensive care unit. *Research Bulletin of Tokushima Bunri University*, 98, 1-7.
3. Shirahata, T. (2019) A numerical study of the bistability of a mathematical model of leech oscillator interneurons: the transient current pulse condition for inducing the switch from a periodic spiking state to a chaotic spiking state. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 13(7), 319-326.
4. Shirahata, T. (2019) Characterization of the kinetic properties of tetraethylammonium (TEA)-sensitive potassium conductance in a mathematical model of snail neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 13(4), 189-194.
5. Shirahata, T. (2019) Evaluation of the difference between a transient voltage-dependent calcium conductance and a stationary calcium-inhibited calcium conductance in a mathematical model of snail RPa1 neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 13(1), 11-22

**2018**

1. Tokumura T., Nishio K., Kurita T., (2018). Validated HPLC Theophylline Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(9), 414-416.
2. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). Validated HPLC Acetaminophen Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(10), 438-441.
3. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). A Validated HPLC Ketotifen Fumarate Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(11), 460-463.
4. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). A Validated HPLC Nicotinamide Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(12), 470-473.
5. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2019). A Validated HPLC Pramlukast Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 8(1), 11-14.



6. Shirahata, T. (2018). The relationship between burst regularity and spike-generating sodium conductance in a mathematical model of snail RPa1 neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 12, 151-156.
7. Shirahata, T. (2018). Numerical study of the bistability of a mathematical model of neocortical pyramidal neurons. *Applied Mathematical Sciences* 12, 105-114.

#### 2017

1. Tokumura T., Yoshida N., Mori-Yasumoto K., Shirota O., Kurita T., (2017). Degradation Rates and products of fluticasone propionate in alkaline solutions. *J Pharmaceutical Analysis* 7, 297-302.
2. Kawakami M., Kitada R., Kurita T., Tokumura T., (2017). A Method for Decreasing the Amount of the Drug Remaining on the Surfaces of the Mortar and Pestle after Grinding Small Amount of Tablets. *YAKUGAKU ZASSHI* 137(8), 1017-1025.
3. Shirahata, T. (2017). Dependence of the ghostbursting model's dynamical states on the current injected into the dendritic compartment and the ratio of somatic to total surface areas. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 11, 561-565.





## Laboratory of Pharmaceutical Health Care and Sciences

### Staff

#### Masaki Ninomiya, Ph. D.

Professor since 2008

Doctor of medical science, University of Kagawa, 1995

#### Naomi Iihara, Ph.D.

Professor since 2011

Ph.D. University of Okayama; Pharmacist

#### Hiroaki Ikeda, Ph.D.

Professor since 2016

Ph.D. University of Hiroshima; Pharmacist

#### Hitoshi Houchi, Ph.D.

Professor since 2020

Doctor of medical science, University of Tokushima

#### Akira Nakatsuma, Ph. D.

Lecturer since 2017

Ph. D. University of Okayama, 2001

### Research

#### (1) Real-World Data Analysis to Evaluate Medications and Encourage Proper Use of Medications

We are analyzing real-world medical information, including claims data, to evaluate the effectiveness and safety of medications, to encourage proper use of these medications, and to identify new therapeutic effects of existing medications (drug repositioning).

Using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB Japan), we clarified the following: (1) patients who used driving-prohibited and/or driving-cautioned medications accounted for approximately 70% of outpatients 25 years or older to whom medications were administered; (2) these medications were often used at dosages exceeding the recommended limit for older patients; (3) an older patient concomitantly used 20 driving-prohibited medications per month; (4) in relatively healthy older patients, 840,000 people/year experienced fractures, 350,000 people/year experienced fragility fractures, and approximately 20% of older patients experiencing fragility fractures received hospitalized care (restricting patients to older patients experiencing femoral neck fractures, approximately 80% received hospitalized care); and (5) concomitant use (i.e., polypharmacy) of central nervous system agents linearly increased

the risk of experiencing fragility fractures, and the increased risk was even more prominent as age increased. The findings from (3) to (5) were supported by JSPS KAKENHI (grant no. JP15K08121).

#### (2) Modulation of multi-drug resistance related protein transport by interaction with dietary supplements

An interaction is taken to be the situation in which administration of a drug or substance induces changes in the pharmacokinetics of another simultaneously administered drug – by increasing either the plasma or intracellular concentration of the latter, and thus giving rise to the possibility of an adverse reaction.

The ABC-transporter superfamily, which functions as a drug efflux pump, is known to limit the absorption of a variety of drugs. We investigated the effects of food extracts on anticancer drug transport by the multi-drug resistance related proteins (MRPs). MRPs are efflux transporters expressed in human glioblastoma cell line T98G. The effects on MRP mediated transport were also evaluated using calcein, which is the substrate of MRP. Acute exposure to kaempferol caused a concentration-dependent decrease in the extracellular efflux of calcein compared with the control. As for the simultaneous exposure to kaempferol and cisplatin, the cytotoxicity of cisplatin was expected to be potent because MRP and glutathione *S*-transferases (GST) are both inhibited by kaempferol. However, the cytotoxicity of cisplatin decreased.

Western blot analysis and reverse transcription–polymerase chain reaction (RT–PCR) showed that treatment with 10 and 20  $\mu$ M kaempferol for up to 72 hr was able to significantly lower MRP2 expression, whereas increased expression in a concentration-dependent on GST mRNA and protein levels. Furthermore, GST was strongly activated in T98G cell treated with kaempferol.

The results of the study also point to possible kaempferol-drug interaction, especially when the cytotoxicity of anticancer drugs are dependent on glutathione *S*-transferases and MRP-mediated transport processes. Hereafter, these possible efficacies need to be examined under in vivo conditions in detail.

### Publications (2017.4~2022.3)

#### [Original papers]

##### 2021

1. Tatsumichi T, Tanaka H, Okazaki T, Takahashi K, Suzuki K, Kawakita K, Houchi H, Kuroda Y, Kosaka S.(2021) Uterine sarcoma with posterior reversible encephalopathy syndrome associated with pazopanib. *J Clin Pharm Ther* 46(1) : 223-226.
2. Yamashita S, Tanaka H, Tatsumichi T, Yamaguchi K, Tai T,

- Suzuki K, Motoki T, Houchi H, Kosaka S.(2021) Relationship between Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Adverse Events in Non-Small Cell Lung Cancer Patients treated with Afatinib J Med Invest. 68(1.2):125-128
3. Tsuboi K, Tai T, Yamashita R, Ali H, Watanabe T, Uyama T, Okamoto Y, Kitakaze K, Takenouchi Y, Go S, Rahman IAS, Houchi H, Tanaka T, Okamoto Y, Tokumura A, Matsuda J, Ueda N.(2021) Involvement of acid ceramidase in the degradation of bioactive N-acyl ethanolamines Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 1866(9):15897
  4. Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, Kirino Y, Iihara N.(2021) Fracture risk increased by concurrent use of central nervous system agents in older people: Nationwide case-crossover study. Res Social Adm Pharm. 17(6):1181-1197.
  5. Urugami Y, Takikawa K, Kareki H, Kimura K, Yamamoto K, Iihara N.(2021) Effect of number of medications and use of potentially inappropriate medications on frailty among early-stage older outpatients. J Pharm Health Care Sci. 7(1):15.
  6. H. Tanaka, K. Atagi, T. Tatsumichi, K. Yamaguchi, M. Kaji, S. Kosaka, H. Houchi. (2021) Relationship between epidermal growth factor receptor mutations and skin rash in non-small cell lung cancer patients. J. Chemotherapy 68: 125-128

## 2020

1. Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, Kirino Y, Iihara N (2020) Central Nervous System Agent Classes and Fragility Fracture Risk among Elderly Japanese Individuals in a Nationwide Case-Crossover Design Study. Biol Pharm Bull. 43(2):340-347
2. Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, Kirino Y, Iihara N.(2020) Fracture risk increased by concurrent use of central nervous system agents in older people: Nationwide case-crossover study. Res Social Adm Pharm . S1551-7411(20) : 30581-7
3. Ikeda H, Takamoto A, Ikeda J, Kohno K, Nakatsuma A, Tokumura T, Mori K, Iihara N, Houchi H, Ninomiya M(2020) Investigation of Successful Eyedrop Instillation Rates and Analysis of Drop Positions Using High-speed Digital Video Recording System. YAKUGAKU ZASSHI 140(12) : 1455-1462
4. Tanaka H, Atagi K, Tatsumichi T, Yamaguchi K, Takahashi K, Kaji M, Kosaka S, Houchi H.(2020) Relationship between epidermal growth factor receptor mutations and skin rash in non-small cell lung cancer patients. J Chemother. 32(2) : 83-87.

## 2019

1. Iihara N, Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, and Kirino Y (2019) Fragility fractures in older people in Japan based on the national health insurance claims database. Biol Pharm Bull 42(5):778-785
2. Iihara N, Ohara E, Baba K, Nagao S, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, and Kirino Y (2019) Decreased risk of fragility fractures associated with statin use in the older Japanese population: a nationwide case-crossover study. BPB Reports; 2(3):35-38
3. Yamakado S, Cho H, Inada M, Morikawa M, Jiang YH, Saito K, Nakaishi K, Watabe S, Takagi H, Kaneda M, Nakatsuma A, Ninomiya M, Imachi H, Arai T, Yoshimoto T, Murao K, Chang JH, Chen SM, Shih YC, Zeng MJ, Ke LY, Chen CH, Yoshimura T, Miura T, Ito E.(2019) Urinary adiponectin as a new diagnostic index for chronic kidney disease due to diabetic nephropathy. BMJ open diabetes research & care 7(1) e000661

## 2018

1. K. Yoshida, H. Uchida, T. Suzuki, M. Watanabe, N. Yoshino, H. Houchi, M. Mimura, N. Fukuoka. (2018) Prediction Model of Serum Lithium Concentrations. Pharmacopsychiatry. 51:82-88
2. T. Yamamoto, H. Ugai, H. Nakayama-Imaohji, A. Tada, M. Elahi, H. Houchi, T. Kuwahara. (2018) Characterization of a

recombinant bacteroides fragilis sialidase expressed in escherichia coli. Anaerobe. 50: 69-75

3. H. Tanaka, K. Takahashi, K. Yamaguchi, K. Kontani, T. Motoki, M. Asakura, S. Kosaka, H. Yokomise, H. Houchi. (2018) Hypertension and proteinuria as predictive factors of effects of bevacizumab on advanced breast cancer in Japan. Biol Pharm Bull. 41 : 644-648
4. H. Yanagawa, H. Nokihara, H. Yokoi, H. Houchi, M. Nagai, R. Yamashita, N. Suganuma, M. Hyodo. (2018) Present Status and Perspectives on Future Roles of Japanese Clinical Research Coordinators. J Clin Med 10: 877-882

## 2017

1. Iihara N., Ohara, E., Nishio, T., MUGURUMA, H., Matsuoka, E., Houchi, H., and Kirino, Y. (2017) Patient Preference for Aggressive Medication Therapies with Potentially Stronger Adverse Drug Reactions Revealed Using a Scenario-based Survey YAKUGAKU ZASSHI 137(9), 1161-1167





## Laboratory of Pharmaceutical Education

### Staff

#### Shoji Ueki, Ph.D., Lecturer

Ph.D. Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University, 2002.

### Research

#### The Study of the structure and the dynamics of proteins by means of site-directed spin-labeling ESR

The spin label reagent attached to cysteine residue tells us its environment and the structural information of the protein through the ESR spectrum. In other words, the spin label acts as a reporter. In the case of two spin labels introduced into a protein, we can get the distance between two labels by the spectrum. The merit of this method is that we can monitor only the spin label whatever the sample condition is. So we can measure the membrane protein in lipid for example, that is difficult to measure by other spectroscopic method.

Now we study the structure and the function of a protein called troponin on muscle thin filament, which controls the calcium induced muscle contraction. Cardiac troponin is a important protein in connection with heart failure. We especially investigate the relationship between the structure and the phosphorylation of cardiac troponin. The phosphorylation of cardiac troponin is a key mechanism of beta-adrenergic regulation in heart function. Recently, we focus on the study of the PKA phosphorylation of N-terminal domain of troponin I, and the consequential change of the interaction and the structure in troponin complex.

#### The Study of the intra- and interprotein interactions by surface plasmon resonance

To study the intra- and interprotein interactions reveals the mechanism of the protein functions and the signal transductions between proteins. We measure the interactions by means of surface plasmon resonance ( well known as the device name "biacore" ). Recently we study the intramolecular interactions in cardiac troponin which regulates the heart function.

---

### Publications (2017.4~2022.3)

---

#### [Original papers]

#### 2021

1. Hagihara, R., Umeno, T., Ueki, S., Yoshihara, D., Fuchi, Y., Usui, K., Sakuma, M., Yamada, K. and Karasawa, S. (2021) Push-Pull Bisnaphthyridylamine Supramolecular Nanoparticles: Polarity-Induced Aggregation and Crystallization-Induced Emission Enhancement and Fluorescence Resonance Energy Transfer. *Chem. Eur. J.* 27, 3039-3046.

#### 2019

2. Zhao, C., Somiya, T., Takai, S., Ueki, S. and Arata, T. (2019) Structural dynamics of the N-extension of cardiac troponin I complexed with troponin C by site-directed spin labeling electron paramagnetic resonance. *Sci. Rep.* 9, 1-13.

#### 2018

3. Morishita, K., Ueki, S., Fuchi, Y., Murayama, S., Kaneko, T., Narita, N., Kobayashi, S., Hirai, G., Aoki, I. and Karasawa, S. (2018) Self-assembled biradical ureabenzene nanoparticles for magnetic resonance imaging. *ACS Appl. Nano Mater.* 1, 6967-6975.
4. Abe, J., Ueki, S., Yamauchi, S., Arata, T. and Ohba, Y. (2018) Double quantum coherence EPR reveals the structure-function relationships of the cardiac troponin C - troponin I complex regulated by Ca<sup>2+</sup> ions and a phosphomimetic. *Appl. Magn. Reson.* 49, 893-910.





## Center for Instrumental Analysis

### Staff

**Professor:** Kentaro Yamaguchi, Ph. D (Apr. 2004) (LAC)

**Lecturer:** Aya Yokota-Nakatsuma, Ph.D.

**Lecturer:** Kazuaki Ohara, D. Eng. (Apr. 2010)

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tokyo University  
in Mar. 1992

### Research

#### Observation of the giant molecules by means of mass spectrometry:

Mass Spectrometry (MS) has been developed and adopted to wide variety of analytical chemistry in recent years.

Although MS was basically developed for high molecular weight substances in the field of biochemistry, the measurement of huge molecules over 10k Da is still very difficult. This is caused by the ionizing problems, stability of the compounds and the existence of various impurities.

We develop some new techniques to overcome these problems by using newly equipped FT-ICR mass spectrometer.

#### Crystalline Sponge-Laser Desorption Ionization:

Recently, crystalline sponge (CS) method was discovered to analyze non-crystalline compounds by means of X-ray crystallography. The laser desorption ionization (LDI) mass spectrometry (MS) is first adopted to use this CS as a matrix for ionization. Since then, this new ionization method (CS-LDI MS) has been developed in this laboratory.

### Publications (2017.4-2022.3)

#### [Original papers]

##### 2021

1. Ohara, K.; and \*Yamaguchi, K. (2021) Combined Analysis Based on a Crystalline Sponge Method  
Anal. Sci., 2021, 37, 167-175.

##### 2020

1. \*Danjo, H.; Masuda, Y.; Kidena, Y.; Kawahata, M., Ohara, K.; and Yamaguchi, K.(2020) Preparation of cage-shaped hexakis(spiroborate)s  
Org. Biomol. Chem., 2020, 00 1-7

2. \*Ohara, K.; Hayashi, Y.; and \*Yamaguchi, K.(2020) Laser Desorption Ionization-Mass Spectrometry of Linear Diphenylenes Encapsulated in Crystalline Sponge  
Bull.Chem.Soc.Jpn. 2020, 93, 963-968.
3. Ohara, K.; and \*Yamaguchi, K.(2020) Combined Analysis Based on a Crystalline Sponge Method  
Analytical Sciences, 2021, 37, 167-175

##### 2019

1. Hayashi, Y.; \*Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; Yamaguchi, K. (2019) Crystalline sponge-laser desorption ionization (CS-LDI) of unsaturated cyclic organic compounds encapsulated in different electronic environments in pores  
Analytica Chimica Acta, 2019, 1064, 80-86.
2. Ishizuka, T.; Kogawa, T.; Makino, M.; Shiota, Y.; Ohara, K.; Kotani, H.; Nozawa, S.; Adachi, S.; Yamaguchi, K.; Yoshizawa, K.; and \*Kojima, T. (2019) Formation of a Ruthenium(V)—Imido Complex and the Reactivity in Substrate Oxidation in Water through the Nitrogen Non-Rebound Mechanism  
Inorg. Chem., 2019, 58, 12815-12824.
3. \*Tominaga, M.; Kunitomi, N.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; Katagiri, K.; and \*Yamaguchi, K. (2019) Hollow and Solid Spheres Assembled from Functionalized Macrocycles Containing Adamantane  
J. Org. Chem., 2019, 84, 5109-5117.

##### 2018

1. \*Tominaga, M.; Iekushi, A.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2018). Crystallization Processes through Self-assembled Materials Dependent on the Substituents of Tetrapodal Adamantanes  
Chem. Lett., 2018, 47, 1279-1281.
2. Hayashi, Y.; Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; \*Yamaguchi, K. (2018). Combined analysis of 1,3-benzodioxoles by crystalline sponge X-ray crystallography and laser desorption ionization mass spectrometry.  
Analyst, 2018, 143, 1475-1481.
3. Hirao, T.; Kim, D-S.; Chi, X.; Lynch, V-M., Ohara, K.; \*Park, J-S.; \*Yamaguchi, K.; \*Sessler, J-L. (2018). Control over multiple molecular states with directional changes driven by molecular recognition. Nat. Commun., 2018, 9, 823.
4. \*Tominaga, M.; Ando, H.; Ohara, K.; Itoh, T.; Yamaguchi, K. (2018). Crystal Formation of a Coordination Cage through Spherical Particles Derived from a Tripodal Ligand Containing Adamantane Moiety and Silver(I) Salt.  
Chem. Lett., 2018, 47, 315-317.

**2017**

1. \*Tominaga, M.; Takahashi, E.; Ukai, H.; Ohara, K.; Itoh, T.; Yamaguchi, K. (2017). Solvent-Dependent Self-Assembly and Crystal Structures of a Salen-Based Macrocyclic. *Org. Lett.*, 2017, 19(7), 1508-1511.



## **Laboratory for Neural Circuit Systems** **Institute of Neuroscience**

### **Staff**

#### **Takashi Tominaga, Ph.D.**

Associate Professor since 2005

D.Sc. in University of Tsukuba, 1994

#### **Kentaro Nakashima, Ph.D., Research Assistant**

2005 Master of Engineering of Yokohama National University

2005-2006 Manufacturing & Development Department, Nippi, Inc.

2006 Research Associate, Tokushima Bunri University

2020 Ph.D. in Pharmacy by dissertation from Tokushima Bunri University

2021 Assistant Professor, Tokushima Bunri University

#### **Yoko Tominaga, Ph. D.**

PostDoctoral Researcher since 2020

#### **Makiko Taketoshi**

Research Assistant since 2016

#### **Ai Taniguchi**

Research Assistant since 2019

### **Research**

Since the expansion of the Institute of Neuroscience, Tokushima Research areas of the laboratory

I. Study of neural circuit mechanisms of learning and memory with optical recording methods

The primary interest of the laboratory is the neural circuit mechanisms of higher cognitive functions, such as learning and memory, in the brain. A measurement method that makes the laboratory unique in the field is an optical recording method that uses voltage-sensitive dye (VSD) with electrophysiology. As one of the leading laboratories in the use of this technique, we have been continuously developing the method since the 90s and have provided established tools to colleges throughout the world.

II. Analysis of the electrophysiological control of excitable membranes in connection with ciliary structures.

By focusing on the role of information integration in the membrane potentials of cells, we have used the model organism, paramecium, which is the simplest single-celled animal, to study the mechanisms of the membrane potential control of cilia.

Specific research aims

Area I

1. Neural circuitry mechanisms of the limbic system: Optical study.

The limbic system is a brain structure that is critical for emotion and declarative memory. The limbic system consists of many areas, including the hippocampus, amygdala, and associated cortical systems, such as the entorhinal and piriform cortices. We are analyzing the function of these circuits by visualizing neural activity with the VSD optical recording methods.

We have revealed reverberation circuits and information integration mechanisms in the deep layers of the entorhinal and piriform cortices in association with the hippocampal neural circuit (Science, 1996; Neurosci. Res., 2008) with Professor Toshio Iijima's group at Tohoku University. In addition, we have found that neuronal signals from layer III of the medial entorhinal cortex are critical for temporal association memory formation (Science, 2011) with Professor Susumu Tonegawa's laboratory at the Picower center for learning and memory at MIT. We have also revealed information integration processes in the entorhinal cortex (Eur. J. Neurosci., 2007) with Dr. Riichi Kajiwara and Dr. Ichiro Takashima's group at AIST Japan. We showed that the D-current plays an important role in the integration of neural activity in the entorhinal cortex in collaboration with Dr. Riichi Kajiwara (Japan Society for Neuroscience, 2012; Society for Neuroscience, 2012; supported by KAKENHI).

2. Development of an optical measurement microscope: stimulation pattern with a confocal microscope system and a new optical measurement.

The optical recording method with VSD requires high-speed and low-noise imaging. This requires new special optics. We have been developing special optics that meet these requirements (J. Neurosci. Methods, 2000; now commercially available as THT-microscope, BrainVision).

We have also developed special new ultra-high-speed and low-noise confocal optics (submitted; supported by JST tansaku, A-STEP). We have developed a microscope that allows us to conduct light stimulus patterns to the neural networks (SFN abstr., 2011). Recently, we have started a project to develop a special chamber that is suitable for these experiments (Supported by JST A-STEP, 2012-2013).

3. Mechanisms of late-onset brain dysfunctions caused by early transient exposure to chemicals and drugs.

There are several lines of evidence that indicate that the early transient exposure to certain chemicals during brain development results in the malfunctioning of cognitive function in adulthood. The neural mechanisms of these effects are largely unknown. We are evaluating these neural mechanisms with our optical recording methods as part of the research team that is supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare (2008-, 2015-).

We have shown that the administration of valproic acid, which is the first-line drug used in the treatment of epilepsy, during pregnancy causes a collapse of the balance of excitation and inhibition in children born to these mothers (Japanese Society of Toxicology, 2012). This study is joint research that is being conducted with Kentaro Tanemura sensei of Tohoku University, Dr. Yoshikazu Nakajima of Nara Institute of Science and Technology, and the teacher Katsuhide Igarashi of the Japan Institute of Health Sciences. We organized a symposium at the Japan Neuroscience Society in Kyoto in June 2013.

4. Study of the Application of optical measurement methods to test ES cell function.

This study was initiated in 2012 and is intended to use the optical recording method with VSD to characterize cells that are differentiated from human ES cells. This is joint research that is being conducted with Prof. Katsunori Sasaki, Shinshu University [supported by KAKENHI (A)].

5. Visualization of cell-specific membrane potential responses by the introduction of voltage sensitive fluorescent protein (VSFP), which is a new membrane potential-sensitive protein.

In collaboration with Dr. Thomas Knopfel at RIKEN BSI, we have succeeded in detecting optical signal-specific hippocampal pyramidal cells by introducing a new VSFP from 2012. The detection of cell-specific signals are made possible in specimens in vivo by the further development of this technique.

6. Detection and use of the optical signals from neural excitation with a polarized light microscope.

This is joint research that is being conducted with Dr. Tomomi Tani and Dr. Oldenburg of Woods Hole MBL. In this study, we aim to detect changes in nerve optical properties, such as polarization, that are caused by nerve excitation. In March of 2013, we will visit the MBL for this purpose.

7. Studies of the mechanisms of regulation by a variety of factors and the neural responses of hippocampal neural synapses.

We are collaborating with various laboratories to apply our method in order to examine the neural pathologies of diseases, such as Alzheimer's disease, and other factors (J. Neurosci., 1996; Neurosci. Letters, 1997; J. Neurosci., 2002; PNAS, 2004; Neuropharmacol., 2005).

8. Regulation mechanisms of neural activity by inhibitory synapses in the hippocampus.

The unique feature of VSD imaging compared to other biological imaging methods is that it can measure hyperpolarization and, thus, inhibitory neural responses. From this point of view, we found depolarizing GABA responses in area CA1 in response to tetanic stimulation (J. Neurophysiol., 2002; Pflugers Arch., 2010). In addition, we found perisomatic inhibitory actions with feedforward inhibition (Neurosci. Res., 2009).

Area II

1. Physiological studies of osmoregulatory mechanisms and contractile vacuoles of Paramecium.

For the first time, we have applied electrophysiological methods to the study of the Paramecium organelles, the contractile vacuoles, and have revealed the membrane dynamics that are involved in this periodic activity (J. Exp. Biol., 1997a, b; 1998a, b; J. Cell Sci., 1999; J. Exp. Biol., 2005).

2. Physiological studies of membrane proteins and cilia of paramecium response mechanisms.

The use of recent techniques of RNA interference knockdown in combination with the whole genome project of the Paramecium has enabled us to knock down particular proteins that are associated with cilia disease (so-called ciliopathy). We have found that the absence of some molecules that have been thought to be structural proteins induces behavioral changes. By applying electrophysiological methods to this mutant, we have examined the relationship of that behavior and the membrane responses and found that some of these "structural proteins" are actually involved in membrane potential-mediated signal transduction (e.g., Eukary. Cell, 2012). This is joint research that is being conducted with Prof. Hori of Yamaguchi University.

#### **Analysis of functional role for lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (LDM) in cuprizone-induced demyelination and remyelination using transgenic mice over-expressing LDM**

Cholesterol is an essential component of myelin sheath in the nervous system. Cholesterol required for myelination is newly synthesized in oligodendrocyte, because cholesterol synthesized in peripheral organs cannot cross the blood brain barrier. Lanosterol 14 alpha-demethylase (LDM, CYP51) is the only cytochrome P450 enzyme that is involved in cholesterol biosynthesis in eukaryotes. It is expressed abundantly in the liver and moderately in the brain. Our previous study revealed that LDM was predominantly expressed in oligodendrocytes and Schwann cells in the central and peripheral nervous system, respectively and that its expression increased in the process of remyelination following cuprizone-induced demyelination. In order to examine the role of LDM in detail, we generated transgenic mice (LDM-Tg mice) in which LDM-transgene is driven by an oligodendrocyte-specific myelin proteolipid protein (PLP) promoter. Cuprizone-induced demyelination in the corpus callosum was not so severe and remyelination following demyelination was more promoted in LDM-Tg mice as compared with wild-type mice. We report herein that expression analysis of sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2), a regulatory molecule of cholesterol biosynthesis, by immunohistochemistry and immunoblotting in this mouse model. During remyelination, SREBP2 was strongly expressed in astrocytes, not in oligodendrocytes, which proliferated in the corpus callosum



correlating with the extent of demyelination following microglial activation evoked by demyelination. This result suggests a possibility that astrocytes supply cholesterol for remyelination to oligodendrocytes.

### **Studies on the participation of neuroinflammation in psychiatric disorders**

Long-term (4-8 weeks) treatment with cuprizone (CPZ), a copper chelator, has been frequently employed to build a mouse model of demyelinating diseases such as multiple sclerosis. On the other hand, it has recently been reported that short-term (1 week) treatment causes inflammatory changes without demyelination and the treatment also induced abnormalities similar to symptoms of schizophrenia. Those are a cognitive decline, an augmentation of sensitivity to phencyclidine, an NMDA receptor antagonist, and an increase in spontaneous activity. These reports suggest that the mouse treated with short-term CPZ may be a new model to study the relationship between psychiatric disorders and neuroinflammation. Prepulse inhibition (PPI) is known as a measure of sensorimotor gating and to be reduced in schizophrenia patients. PPI is a neurophysiological phenomenon in which the startle response induced by a strong sensory stimulus is inhibited by a weaker prestimulus. Heretofore, it was not clear if the short-term CPZ model shows the reduction of PPI. Therefore, we evaluated the behavioral characteristics of the mice treated with short-term CPZ by PPI analysis in addition to spontaneous and social behavioral analyses. As a result of PPI analysis from mice fed with a powdered diet containing 0.3% CPZ or a normal powdered diet (control group) for one week, we found that PPI was significantly reduced in the CPZ group ( $p < 0.05$ ). We also analyzed the spontaneous behavior of the mice under standard housing conditions and found that the total distance traveled was significantly reduced in the CPZ group ( $p < 0.05$ ). In the social-behavioral test, the CPZ group tended to increase latency to contact behavior with the stimulus mice in the circular field. After behavioral experiments, these mice were subjected to histological analysis using FluoroMyelin Green or anti-PLP antibody and anti-Iba1 antibody for detection of myelin and microglia, respectively. The results confirmed that the treatment caused neuroinflammation without demyelination. The present study revealed that short-term treatment with CPZ in mice leads to neuroinflammation with impaired sensorimotor gating, spontaneous activity, and social behavior. The behavioral profile can fit an animal model of schizophrenia. Furthermore, their impairments may be caused by abnormally activated microglia by CPZ treatment, suggesting that neuroinflammation may be involved in the pathogenesis of schizophrenia.

### **Studies on preventive effects by dietary intake of green algae on cuprizone-induced neuroinflammation**

Recent studies show a correlation of neuroinflammation with symptoms in neurodegenerative diseases such as dementia and psychiatric disorders such as schizophrenia. On the other hand, it has been reported that abundant nutrients and the extract in green algae show preventive effects on various diseases and anti-inflammatory and neuroprotective effects in cultured neurons, respectively. Therefore, we hypothesized that the suppression of inflammation in the brain by algae intake might help to prevent these diseases. In this study, we investigated the effects of algae intake on neuroinflammation using a mouse model of neuroinflammation induced by short-term treatment with cuprizone (CPZ) and a mouse model of Alzheimer's disease (rTg4510 mouse) with a major pathological feature of neurofibrillary tangles. We carried out these investigations using *Monostroma Nitidum* (MSN), a species of green algae, which was land-based aqua-cultivated by the "Innovative Seaweed Seedling Production Technology Using Green Algae Growth Factor Thallusin" at Tokushima Bunri University. C57BL/6J mice were induced neuroinflammation by short-term (7days) treatment with CPZ after being fed with regular chow or a solid diet containing 1% MSN for 7weeks. Histological and behavioral analyses in 1% MSN-fed mice suggested the preventive effect of MSN intake on neuroinflammation and mitigation of psychiatric disorders associated with reduced neuroinflammation. On the other hand, rTg4510 mice fed with 1% MSN from 2 months old, when neuroinflammation have observed in the previous experiment, to 5 months old, when tau pathogenesis began to appear. The results show no significant inhibition of neurofibrillary tangle formation and neuroinflammation in 1% MSN treated mice have been observed compared with control untreated mice. In addition, analysis of the intestinal microbiota of wild-type mice fed with 1% or 3% MSN for 8weeks showed a dose-dependent change in the composition of the microbiota, suggesting that tolerance to neuroinflammation was enhanced not only by the specific nutrients and components of MSN but also by multiple factors including brain-gut correlation through the intestinal microbiota. These results suggest that although the suppressive effect of MSN intake on neuroinflammation is limited, its daily intake may have suppressed excessive brain immune responses and reduced neuroinflammation and associated psychobehavioral disorders. Although further studies are needed, the ingestion of land-based aqua-cultivated MSN from Tokushima Bunri University may effectively prevent dementia and mental disorders through daily diet.

### **Studies on functional roles of Bcnt/Cfdp1, an intrinsically disordered protein and a transient component of the chromatin remodeling complex**

Bcnt/Cfdp1 is an intrinsically disordered Hub protein. It is known that the yeast homolog, Swc5, is a transient component of the Swi1 chromatin remodeling complex (CRC) and plays a role in ATP-

dependent histone replacement via the C-terminal domain (BCNT-C). As expected, exogenous mouse Bcnt/Cfdp1 is detected in the nuclei of HEK293T cells and chromatin foci of exogenous human BCNT/CFDP1 were observed to be colocalized with  $\gamma$ H2A.X in radiation-damaged DNA repair. Using western blot and LC-MS/MS analysis, we examined the molecular behavior of Bcnt/Cfdp1 in C2C12 myoblasts, in which Srcap (mammalian Swr1) was shown to be involved in muscular differentiation. EGFP- and mCherry-mBcnt/Cfdp1 were mainly observed in the nuclei, but these signals disappeared when using digitonin in a hypotonic solution. In contrast to the observation in HEK293 T-Rex cells, the western blot signal of the C2C12 cell extracts with an anti-CFDP1 Ab showed a predominantly single band. Furthermore, phosphorylation of S246 in DWESF was not detected in Flag-tagged mBcnt transiently expressed in C2C12 cells. To take account of the macromolecular crowding and the side effect of trypsinization in subcellular fractionation, the cytosolic fraction was obtained by directly treating the cells with digitonin in Ficoll/Sucrose buffer, which was then fractionated and examined. We observed that Bcnt/Cfdp1 is diversely localized - from the cytoplasmic to nuclear fractions - in both the growing and differentiated myotube. Although the reason for the discrepancy between biochemical and cytochemical signals remains unclear, these results suggest Bcnt/Cfdp1 plays diverse roles beyond its expected role as a component of the CRC.

---

---

**Publications (2017.4–2022.3)**

---

---

**[Original papers]**

\*Corresponding author

**2022**

1. Matsubara A, Miyashita T, Nakashima K, Mori N, Song SY and Hoshikawa H. (2022) Low-salt diet increases mRNA expression of aldosterone-regulated transporters in the intermediate portion of the endolymphatic sac. *Pflugers Arch. - Euro. J. Physiol.* Published online ahead (Feb. 03, 2022)

**2021**

1. \*Ishida M, Hori M, Ooba Y, Kinoshita M, Matsutani T, Naito M, Hagimoto T, Miyazaki K, Ueda S, Miura K, Tominaga T. A Functional Aqp1 Gene Product Localizes on The Contractile Vacuole Complex in Paramecium multimicronucleatum. *J Eukaryot Microbiol.* 2021;e12843. PMID: 33501744

**2020**

1. Hayase, Y., Amano, S., Hashizume, K., Tominaga, T., Miyamoto, H., Kanno, Y., et al. (2020). Down syndrome cell adhesion molecule like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathologica Commun* 8, 206. doi:10.1186/s40478-020-01082-6.

2. Kajiwara, R\*, Tominaga, T. (2020). Perirhinal cortex area 35 controls the functional link between the perirhinal and entorhinal-hippocampal circuitry *BioEssays* <https://dx.doi.org/10.1002/bies.202000084> (Featured cover)
3. Kawano, M., Tominaga, T., Ishida, M., Hori, M\*. (2020). Roles of Adenylate Cyclases in Ciliary Responses of Paramecium to Mechanical Stimulation *Journal of Eukaryotic Microbiology* 67(5), 532-540. <https://dx.doi.org/10.1111/jeu.12800> (Featured cover)
4. Luyben, T., Rai, J., Li, H., Georgiou, J., Avila, A., Zhen, M., Collingridge, G., Tominaga, T., Okamoto, K.\* (2020). Optogenetic Manipulation of Postsynaptic cAMP Using a Novel Transgenic Mouse Line Enables Synaptic Plasticity and Enhances Depolarization Following Tetanic Stimulation in the Hippocampal Dentate Gyrus *Frontiers in Neural Circuits* 14, 24. <https://dx.doi.org/10.3389/fncir.2020.00024>
5. Koike-Tani, M., Tominaga, T., Oldenbourg, R., Tani, T.(2020). Birefringence changes of dendrites in mouse hippocampal slices revealed with polarizing microscopy. *Biophysical Journal* 118, 2366–2384, May 19, 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.03.016>
6. Tominaga, T., Kuhn, B. (2020). Cutting-edge brain research from a biophysical perspective: symposium synopsis of Session 1SCP at BSJ2019 in Miyazaki, Kyushu, Japan *Biophysical Reviews* 12(2), 261-262. <https://dx.doi.org/10.1007/s12551-020-00637-0>
7. Iwashita S, Suzuki T, Kiriya Y, Dohmae N, Ohoka Y, Song S-Y and Nakashima K. (2020) Overcoming off-targets: assessing Western blot signals for Bcnt/Cfdp1, a tentative component of the chromatin remodeling complex. *Biosci. Rep.* 40: BSR20194012.

**2019**

1. Saito, H., Hara, K., Tominaga, T., Nakashima, K., \*Tanemura, K.(2019). Early-life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory with the effects on neuronal and glial population in adult male mice *Journal of Applied Toxicology* <https://dx.doi.org/10.1002/jat.3882> (Featured cover)
2. Tominaga, Y., Taketoshi, M., Maeda, N., \*Tominaga, T. Wide-field Single-photon Optical Recording in Brain Slices Using Voltage-sensitive Dye. *J. Vis. Exp.* (148), e59692, doi:10.3791/59692 (2019).
3. \*Kajiwara R, Tominaga Y, Tominaga T (2019) Network





plasticity involved in the spread of neural activity within the rhinal cortices as revealed by voltage-sensitive dye imaging in mouse brain slices *Front. Cell. Neurosci.* doi: 10.3389/fncel.2019.00020

4. Nakshima K, Iwashita S, Suzuki T, Kato C, Kohno T, Kamei Y, Sasaki M, Urayama O, Ohno-Iwashita Y, Dohmae N and Song SY. (2019). A spatial similarity of stereochemical environments formed by amino acid residues defines a common epitope of two non-homologous proteins. *Sci. Rep.* **9**, 14818

## **2018**

1. Tominaga, Y., Taketosh M., Tominaga, T.\*., (2018) Overall assay of neuronal signal propagation pattern with long-term potentiation (LTP) in hippocampal slices from the CA1 area with fast voltage-sensitive dye imaging *Front. Cell Neurosci.*, 12:389 doi: 10.3389/fncel.2018.00389



徳島文理大学 香川薬学部

**第 16 号**

2022 年 3 月 31 日 発行

発行：徳島文理大学 香川薬学部

〒769-2193 香川県さぬき市志度 1314-1

電話 (087) 899-7350 (代表)

FAX (087) 894-0181

<http://kp.bunri-u.ac.jp/>

