

1. 脂肪滴出芽機構における COP 小胞関連蛋白質の機能解明

(昭和大学学術研究奨励金成果発表)

昭和大学薬学部基礎薬学講座生物化学部門
牧山 智彦, 小濱 孝士, 板部 洋之

細胞内脂肪滴 (LD) は種々の細胞に存在し, 中性脂質であるトリグリセリド (TG) やコレステロールエステル (CE) の蓄積と代謝制御に重要な細胞小器官である. LD は ER 膜に蓄積した中性脂質が小胞様構造として出芽し, 後に成熟した LD が形成される. 小胞輸送が LD 形成に関与する可能性が示唆されたものの, 出芽機構の詳細や成熟化過程での LD 構成成分の授受の仕組みはまだ分かっていない. 本研究で着目した低分子 G 量タンパク質 Sar1b は, ER からの小胞出芽制御因子であり, VLDL の形成・分泌異常をきたすアンダーソン病の原因遺伝子としても知られる.

緑色蛍光色素である GFP を結合させたヒト Sar1b (GFP-hSar1b) を肝がん由来肝細胞株である HuH7 に発現させた. GFP-hSar1b は細胞質全体に発現するが, オレイン酸 (OA) 添加時には LD が増加し GFP-hSar1b の一部が LD に局在した. OA 添加時の細胞内総 PLIN2 発現量に変動は見られなかったが, 密度勾配で分画した LD 画分への PLIN2 移動が確認された. 1 アミノ酸の置換により GTPase 活性を失活させた Sar1b 変異体 (GFP-hSar1b H79G) を発現した細胞では, 細胞内の TG 量及び分布にほとんど変化がなかったが, PLIN2 の LD への移行が抑制された. 以上より, PLIN2 の LD 局在に Sar1b が必要であることを見出した.

2. チオ硫酸銀錯体によるがん細胞選択的な抗腫瘍効果

(昭和大学学術研究奨励金成果発表)

- 1) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- 2) 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬物動態学部門
- 3) 昭和大学薬学部基礎薬学講座腫瘍細胞生物学部門

太田 晃^{1,2)}, 田島 正教²⁾, 森 一憲³⁾, 杉山恵理花²⁾,
佐藤 均²⁾

【背景・目的】近年、より副作用が少ないと考えられる非白金の遷移金属錯体による抗腫瘍作用に関する研究が活発に行われている。銀は遷移金属のなかでも人体に毒性の少ない金属として知られ、いくつかの銀錯体で抗腫瘍作用が既に報告されている。今回我々は、銀とチオ硫酸ナトリウムから合成されるチオ硫酸銀錯体(STS)の抗腫瘍作用について *in vitro* において検討した。

【方法】ヒトがん細胞株 (K562, MCF-7) およびヒト正常細胞(間葉系幹細胞, 乳腺上皮細胞)を用いて細胞生存試験を実施し, STS による細胞傷害性とその細胞選択性を検討した。また, 抗腫瘍作用機序を明らかにするために, MCF-7 を用いて, 細胞周期解析, 細胞死の評価および Reactive Oxygen Species (ROS)への影響について検討した。

【結果・考察】ヒトがん細胞では, STS により濃度依存的な細胞傷害性が認められた。検討の結果, STS はアポトーシス, フェロトーシス以外の細胞死を引き起こし, 細胞周期が G1/S 期で停止していた。機序を調べたところ, STS は細胞内の ROS レベルを上昇させることが明らかとなった。しかし, 正常細胞においては STS による細胞傷害性や ROS の蓄積はみられず, がん細胞選択性が高いと考えられた。したがって, 安全性の面からも, STS は新規の金属錯体抗がん剤として有望であると考えられた。

3. 抗不整脈薬の心房細動治療効果と肥満および薬物血中濃度との関連

(昭和大学学術研究奨励金成果発表)

1) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

2) 昭和大学病院薬剤部

3) 昭和大学統括薬剤部

船越 晴喜^{1,2)}, 百 賢二^{1,3)}, 佐々木忠徳^{2,3)}

【背景・目的】心房細動(atrial fibrillation: AF)の治療には, 抗凝固薬の投与が必要であり, 必要に応じて抗不整脈薬が投与される. 研究初年度となる 2020 年度は, AF 患者の抗凝固薬のアドヒアランスについて調査し, アドヒアランスが不良となる要因について検討した.

【方法】株式会社 JMDC より提供された医療ビッグデータを用い, 抗凝固薬 (ワルファリン: WF または直接経口抗凝固薬: DOAC) の投与を受けた 1791 名を解析対象とした. 抗凝固薬のアドヒアランスの評価には, Proportion Days Cover (PDC)を用い, 観察期間中のアドヒアランスを割合で示した. PDC が 80%未満をアドヒアランス不良と定義し, アドヒアランス不良に及ぼす影響因子を多変量ロジスティック回帰分析により検討した.

【結果】アドヒアランス不良は 584 名 (32.6%) であった. アドヒアランス不良に及ぼす影響因子は, ダビガトランの投与($p=0.0059$), 若年($p<0.001$), 非糖尿病患者($p=0.0048$), 非高血圧患者($p<0.0001$)であった.

【考察】AF 患者においては, 抗凝固療法 of 適切な継続が予後に影響することが報告されている. 本研究により, 基礎疾患を有しない若年 AF 患者においては, WF またはダビガトラン以外の DOAC の投与が推奨される可能性が示唆された.

4. 造血幹細胞移植患者のタクロリムス血中濃度に対する年齢と アゾール系抗真菌薬の影響 (昭和大学学術研究奨励金成果発表)

1) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

2) 昭和大学統括薬剤部

鈴木 康介¹⁾, 百 賢二^{1,2)}, 内倉 健¹⁾, 佐々木忠徳^{1,2)}

近年では効果的な支持療法により、より幅広い世代に造血幹細胞移植が実施されている。また、移植後の移植片対宿主病（以下 GVHD）予防のため、タクロリムス（Tac）が多用される。今回は Tac 血中濃度に及ぼす年齢とアゾール系抗真菌薬併用の影響を調査した。

対象は、2006 年から 2015 年の間に造血幹細胞移植後に Tac を 0.03mg/kg から開始の患者 111 名とした。年齢の中央値は 53 歳（19-72 歳）で、全体の約 20% が 65 歳以上であった。Tac 血中濃度は 14.85ng/mL（13.75 - 15.94 : 95%CI）であった。年齢別の Tac 血中濃度は、25-34 歳（12 名）で 11.64ng/mL（10.02 - 13.26 : 95%CI）と低い傾向が認められた。また、アゾール系抗真菌薬併用別では、65 歳以下では、20 ng/mL 以上の割合が併用群で 20.4%（11 名/54 名）、併用無し群で 2.9%（1 名/35 名）であった。

本調査では、限定的な検討であるが、添付文書で規定される Tac 初回投与量の 0.03mg/kg では、若年者において目標の 15.0 ng/mL にしない場合やアゾール系抗真菌薬併用では副作用が懸念される血中濃度にまで到達する可能性があることを明らかにした。今回の調査結果からは、より適切なタイミングでの血中濃度モニタリングを行うと共に、治療結果に対する影響についても調査する必要があると考えられた。

5. がん患者における G-CSF 製剤の適正使用調査

— 当院と医療ビッグデータとの比較 — (昭和大学学術研究奨励金成果発表)

- 1) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- 2) 昭和大学病院薬剤部
- 3) 昭和大学統括薬剤部

中谷 香織^{1,2)}, 百 賢二^{1,3)}, 佐々木忠徳^{2,3)}

【目的】 G-CSF 製剤は、汎血球減少症改善のためのキードラッグである一方、高額であること、化学療法と同時に投与することで汎血球減少が強く認められることなど注意点も多い。本研究では、リアルワールドにおける G-CSF 製剤の使用実態に関し、研究初年度として医療ビッグデータを用いた G-CSF の使用実態として、発熱性好中球減少症 (FN) の予防投与の適応を有したペグフィルグラスチム (Peg-F) 上市前後の FN による入院率について調査した。

【方法】 医療ビッグデータは株式会社 JMDC より提供を受けた。対象は乳癌患者 1,021 名とし、FN と考えられる入院は G-CSF 製剤投与前後 7 日の入院と定義し、発生率を比較した。

【結果・考察】 対象に使用されていた G-CSF 製剤のうち、予防投与が認められている Prg-F を投与された患者を除く 654 名について FN による入院を比較したところ、Peg-F 上市前で 5.6% (25/459 名)、上市後で 5.1% (10/195) と差はなかった。入院率に差がなかった原因として、1) 調査期間が長く、治療レジメンが変わっている可能性、2) FN による入院の条件設定が適切でない可能性が考えられた。一方、乳がん患者の約 5% に FN と考えられる入院が認められたことから、感染予防等の指導を徹底することが重要と考えられた。

6. 社会保険レセプトデータを用いた就労年齢がん患者における フェンタニル貼付剤とベンゾジアゼピン系薬剤との併用実態調査および 発熱予測因子の抽出 (学位乙)

1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻病院薬剤学

2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

大戸 祐治^{1,2)}, 百 賢二²⁾, 田中 克巳²⁾, 佐々木忠徳²⁾

【はじめに】がん治療を受けている就労年齢患者が増えている。これらの患者では就労と痛みのコントロールを両立するために、フェンタニル貼付剤を使用することがある。しかし、フェンタニル貼付剤はベンゾジアゼピン系薬剤との相互作用や発熱による薬物動態の変動があることが知られている。以前我々はフェンタニル貼付剤とベンゾジアゼピン系薬剤を併用中に発熱し、フェンタニルによる有害事象が出現した症例を報告した。そこで本研究では、フェンタニル貼付剤を使用している就労年齢がん患者におけるベンゾジアゼピン系薬剤の併用割合と発熱の予測因子を明らかにした。

【方法】360 万人以上の患者を含む匿名加工情報として提供を受けた社会保険レセプトデータを使用した。最終的に、フェンタニル貼付剤を開始した就労年齢 (20~60 歳) がん患者 759 名を分析した。

【結果】フェンタニル貼付剤の初回投与時にベンゾジアゼピン系薬剤が併用されていた患者の割合は 16.5%であったが、フェンタニル貼付剤の投与開始から 30 日以内に 39.3%に増加した。発熱の予測因子は、男性、消化器系がん、血液系がん、腎臓病であった。

【結論】フェンタニル貼付剤を用いて疼痛治療を行う就労年齢がん患者に適切な薬物療法を提供するために、安易なベンゾジアゼピン系薬剤の併用を避けること、発熱予測因子を有する患者をモニタリングすることに注意し、有害事象の発生を回避すべきである。

7. がん化学療法に伴う有害事象の発症時期に関する情報の構築 (学位乙)

- 1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻病院薬剤学
- 2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- 3) 昭和大学統括薬剤部

星 茜^{1,2)}, 百 賢二^{2,3)}, 佐々木 忠徳³⁾

【目的】がん患者における有害事象は、しばしば重篤化するため、発現や改善に至るまでの期間等に関する情報を集積することが重要である。実際我々は食道がん患者の化学療法施行中に認めた低 Na 血症の発現および改善時期のエビデンスを構築し、臨床的に有用な情報となり得ることを経験している。そこで本研究では、頭頸部がん患者に着目し、有害事象の発現および改善の時期に関する情報の構築を行った。

【方法】2012 年 4 月～2015 年 3 月に昭和大学病院でネダプラチン、テガフル・ギメラシル・オテラシルおよび放射線併用療法を受けた頭頸部がん患者を対象とした。診療録等より検査値異常と口腔粘膜炎の Grade を評価し、最も重篤となった時期を後ろ向きに調査した。

【結果】対象患者 38 名 (男性/女性 : 32/6 名) の Grade3 以上の有害事象は WBC (n=3) , Hb (n=3) , PLT (n=2) の検査値異常および口腔粘膜炎 (n=21) であった。最も重篤となった時期の中央値 (範囲) は、PLT で 20 (15～35) 日目であり、WBC も同様の傾向であった。Hb は 30 (20～35) 日目であり、口腔粘膜炎の最も重篤な時期は治療開始から 25 (5～35) 日目であった。

【考察】以上より、治療開始から 3 週間程度で有害事象の重篤な時期が重なっていたことから、これらの時期を想定して重篤化回避に備えることが重要と考えられた。

8. 我が国における風邪と診断された勤労者に対する 抗菌薬の処方パターンについて（学位甲）

- 1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻病院薬剤学
- 2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- 3) 昭和大学統括薬剤部
- 4) 昭和大学病院薬剤部

荒木 康弘¹⁾, 百 賢二^{2,3)}, 佐々木忠徳^{3,4)}

微生物の抗菌薬耐性（Antimicrobial resistance: AMR）の重要な原因の一つとして、不適切な抗菌薬の使用が挙げられる。特に感冒症状を訴える上気道感染症患者に対する抗菌薬使用については、海外では 50%程度に不適切な処方がみられるとの報告があるが、我が国における詳細な処方実態は不明であった。

本研究では医療ビッグデータを用いて、国内の社会保険加入者に対する抗菌薬使用実態を調査した。

株式会社 JMDC より提供を受けた、2005 年 1 月～2016 年 2 月までに、5 年以上連続で健康診断を受けている勤務者 201,223 名の健康保険データを用い、風邪（国際疾病分類コード第 10 版（ICD10）で J00 に分類）の診断を受け、調剤薬局にて薬の処方を受けた者のうち 18,659 名を対象に、抗菌薬が投与された割合及び多変量ロジスティック回帰分析により、抗菌薬が投与される要因について探索的に評価した。

18,659 名のうち、感冒診断時に抗菌薬の処方を受けた者は 9,180 名（49.2%）、受けなかった者は 9,479 名（50.8%）であった。抗菌薬が処方される要因としては、若年、男性、ベッド数の少ない医療機関受診者、高血圧性疾患等の一部の基礎疾患の無い患者等が抽出された。本解析結果は、風邪症状に対する抗菌薬適正使用のための啓蒙活動や行政的介入を行うべき対象を検討する際に有用と考えられる。

9. 精神科多職種連携チーム医療における有効性と安全性の個別化に関わる 要因の検討 (学位乙)

- 1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻病院薬剤学
- 2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- 3) 昭和大学薬学部臨床薬学講座天然医薬治療学部門
- 4) 昭和大学医学部精神医学講座
- 5) 昭和大学統括薬剤部

杉沢 諭^{1,2)}, 栗原 竜也³⁾, 中野裕佳子²⁾, 常岡 俊昭⁴⁾,
稲本 淳子⁴⁾, 佐々木忠徳⁵⁾

【目的】精神医療の様々な場面において多職種連携チーム医療の介入の有用性が示されている。一方で、これらのチーム医療の介入効果が十分でない患者もおり、さらなる治療の個別化に向けた要因の解明が求められている。本研究では、精神科薬剤師が参画する①心理教育プログラム、②精神科嚙下回診の 2 つの医療チームの介入において、個別化に関わる要因について検討したので報告する。

【方法・結果】①統合失調症の心理教育プログラムに参加した入院患者 117 人を対象に、退院後 1 年以内の再入院のリスク因子を評価した。入院回数、病識評価尺度がリスク因子として抽出された。

②歯科医師主導の嚙下回診を実施した入院患者 149 人を対象に、窒息ハイリスク患者を簡易的に識別するための因子を探索した。BMI、動作緩慢、振戦がリスク因子として抽出された。

【考察】①では病識評価尺度が抽出されたことから、心理教育プログラムで薬剤師が、ハイリスク患者に薬物治療と服薬の必要性の理解の改善に向けた個別の重点的指導を実施することで、再入院リスクを軽減し得ると考えられた。②では、薬物治療の変化に応じた窒息リスク評価を、薬剤師が患者指導時に簡便に実施し、処方提案を通じて窒息リスク軽減に貢献し得ると考えられた。薬剤師が多職種連携チーム医療の介入に関する要因を調査し、自身の活動で個別の対応を講じることで、チーム医療自体の効果を向上し得ると考えた。

10. がん性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬の個別化・適正化に向けた リスク因子の探索 (学位乙)

- 1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻病院薬剤学
- 2) 昭和大学薬学部臨床薬学講座天然医薬治療学部門
- 3) 昭和大学医学部内科学講座 (緩和医療科学部門)
- 4) 昭和大学薬学部臨床薬学講座薬物治療学部門
- 5) 昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)

中山 泰葉¹⁾, 栗原 竜也²⁾, 樋口比登実³⁾, 向後 麻里⁴⁾,
木内 祐二⁵⁾

【背景・目的】 進行がん患者の約 70%ががん性疼痛を有する。がん性疼痛治療では、除痛効果と副作用の観点からオピオイドの至適用量を決定する。オピオイドの適正使用で多くの患者は除痛に至るが、一定の患者は難治性を示し QOL の低下を来す。その要因として、患者固有の因子によるオピオイド反応性の低下や、重篤な副作用により至適用量に到達しないことがある。これらのリスク因子の解明を目的に、本研究ではオピオイド抵抗性と副作用の悪心に焦点を当てヒストリカルコホート研究を実施した。

【方法】 昭和大学病院でがん性疼痛と診断されオピオイドを導入した患者を対象に、導入時の各種因子を診療録から調査した。アウトカムは①オピオイド抵抗性、②悪心の発症とし、ロジスティック回帰分析によりリスク因子を抽出した。さらに、オピオイド抵抗性について抵抗性を予測するスコアを作成した。

【結果】 オピオイド抵抗性を 21.0%に認め、リスク因子として、年齢、神経障害性疼痛、ALP が抽出された。悪心の発症を 22.4%に認め、リスク因子として、年齢、浮腫、消化器がんが抽出された。さらに、抵抗性スコアを作成し、80.6%の感度を得た。

【考察】 抽出したリスク因子と抵抗性スコアの作成から、導入時にオピオイド抵抗性と悪心の高リスク患者を判別することで、不適切な過量投与の回避や、副作用の事前の対応強化につながり、がん性疼痛治療の向上に寄与し得ると考える。

11. 2～8 歳児におけるミニタブレット、細粒、および液剤の受容性の比較：

探索的無作為化クロスオーバー試験（学位甲）

- 1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬剤学
- 2) 大原薬品工業株式会社研究開発本部リサーチセンター
- 3) 昭和大学臨床薬理研究所
- 4) 昭和大学医学部薬理学講座（臨床薬理学部門）
- 5) 昭和大学医学部小児科学講座
- 6) 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬剤学部門
- 7) 昭和大学薬学部社会健康薬学講座社会薬学部門

宮崎 和城^{1,2)}, 肥田 典子^{3,4)}, 神谷 太郎⁵⁾, 山崎 太義³⁾,
村山 信浩⁶⁾, 倉田なおみ⁷⁾, 中村 明弘⁶⁾, 原田 努⁶⁾

【背景】近年欧米では小児用製剤として直径 2～4mm のミニタブレット（MT）が注目され、その受容性が液剤より優れるという結果が多数報告されている。一方、本邦では液剤だけでなく細粒も小児に頻用されている。そこで日本の小児において、MT（直径 2 mm）、細粒、および液剤の受容性について比較試験を実施した。

【方法】3 期クロスオーバー試験とした。対象は昭和大学病院の小児科を受診し薬を服用した経験のある 2～8 歳児とし、被験者は 3 種類のプラセボ製剤を順番に服用することから 6 種類の投与順序の組み合わせで構成される 6 つのグループにランダム化した。主要評価項目は、医療従事者による観察に基づく受容性（ほとんど服用）と服用性（嘔まずに完全に服用）の割合とした。

【結果】低年齢（2～3 歳，n=12），中年齢（4～6 歳，n=29），高年齢（7～8 歳，n=24）を含む 65 人の被験者が登録された。すべての製剤で高い受容性が確認された（MT：95%，細粒：94%，液剤：97%）。ただし MT の服用性は細粒および液剤よりも低いことが観察された（MT：71%，細粒：91%，液剤：92%，MT vs 細粒：p<0.05，MT vs 液剤：p<0.05）。

【結論】日本の小児において MT は細粒や液剤と比較し同等の受容性を示した。一方で服用性は MT で低く、低～中年齢では MT を噛んで服用してしまうことが原因の一つとして観察された。

12. 6 か月以上 2 歳未満の乳幼児におけるミニタブレットの服用性の検討

(学位甲)

- 1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻薬剤学
- 2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- 3) 昭和大学臨床薬理研究所
- 4) 昭和大学医学部薬理学講座 (臨床薬理学部門)
- 5) 昭和大学医学部小児科学講座
- 6) 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬剤学部門

三井 奈緒^{1,2)}, 肥田 典子^{3,4)}, 神谷 太郎⁵⁾, 山崎 太義³⁾,
宮崎 和城¹⁾, 齊藤 清美⁶⁾, 藤田 吉明⁶⁾, 村山 信浩⁶⁾,
中村 明弘⁶⁾, 原田 努⁶⁾

【目的】欧州では小児患者に最も使用されるシロップ剤(LF)よりも飲みやすい製剤としてミニタブレット(MT)が注目されている。しかし本邦の乳幼児に頻用される細粒剤(FG)と飲みやすさを比較した報告はない。そこで 6 か月以上 2 歳未満の乳幼児を対象に MT の服用性を FG ならびに LF と比較することを目的とした。

【方法】対象者は昭和大学病院に入院中または通院中の 6 か月以上 2 歳未満の乳幼児 (1 歳未満 20 名, 1 歳以上 20 名) とした。主薬を含まない MT, FG, LF を保護者が乳幼児に服用させ、嘔まずにすべて飲み込めた場合を「服用可能」とした。服用方法の指示は行わず、保護者が最も望ましいと考えた方法で行った。本研究は昭和大学医学部 人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果】保護者による投与方法は MT を全員が水なしで服用させ、FG は 40 名中 37 名が水に分散して服用させる方法 (以下, 細粒分散液 DFG) を選択した。MT (40 名), DFG (37 名 : 1 歳未満 18 名, 1 歳以上 19 名) 及び LF (40 名) の服用可能割合は 1 歳以上では MT が 40% で最も低かった。一方, 1 歳未満では MT の服用可能割合が 80% で DFG, LF より有意に高かった ($p < 0.05$) 。

【考察】離乳が完了する 1 歳以降では、咀嚼嚥下機能に変化することで MT を嘔んでしまう傾向が示唆された。一方, 1 歳未満の乳幼児は乳児型嚥下により MT を嘔まずに服用できることが明らかとなり、これまで主流の FG や LF に次ぐ新たな乳幼児用製剤の選択肢となることが示唆された。

13. 化学物質による炎症反応における

プロスタグランジン最終合成酵素のクロストークの解析 (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻衛生薬学
- 2) 昭和大学薬学部社会健康薬学講座衛生薬学部門

落合 翔^{1,2)}, 佐々木 由香²⁾, 桑田 浩²⁾, 原 俊太郎²⁾

プロスタグランジン(PG)類は、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ(COX)により産生された PGH₂ に、各々の PG に特異的な最終合成酵素が働くことにより産生される。PGE₂ およびプロスタサイクリン(PGI₂)はそれぞれ PG 最終合成酵素である膜結合型 PGE 合成酵素-1 (mPGES-1) および PGI 合成酵素(PGIS)により産生されるが、これまでに我々は両酵素の遺伝子欠損(KO)マウスを用いた検討から、両酵素の炎症反応への関与を明らかにしてきた。一方、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は PG 類の産生を抑制することにより多くの炎症性疾患を抑えることが示されているが、各々の疾患において各 PG 類がどのようにクロストークするかについては不明な点が多い。そこで本研究では化学物質による炎症性疾患への PGE₂ および PGI₂ の機能解析を行うため、mPGES-1 および PGIS 遺伝子欠損によるアレルギー性接触性皮膚炎ならびに出血性膀胱炎への影響について検討を行った。マウスの耳介に 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (DNFB)を抗原とした接触性皮膚炎を起したところ、mPGES-1 KO マウス、PGIS KO マウスのいずれにおいても WT マウスと比較して耳介の肥厚が抑制されていた。一方、シクロホスファミド(CP)誘導出血性膀胱炎において、mPGES-1 KO マウスでは WT と比較して膀胱組織の発赤に差がなかったが、PGIS KO マウスでは WT マウスと比較し肉眼的に顕著に膀胱組織の発赤が収まっていた。以上の結果から、DNFB 誘導接触性皮膚炎には mPGES-1 および PGIS の両者が関与するが、CP 誘導出血性膀胱炎への mPGES-1 の関与は小さく PGIS が主に関与することが考えられた。

14. ヒト長鎖アシル CoA 合成酵素 ACSL6 における 2 つのバリエーションの基質特異性の解析 (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻衛生薬学
- 2) 昭和大学薬学部社会健康薬学講座衛生薬学部門
- 3) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

黒瀧 アン里^{1,2,3)}, 桑田 浩²⁾, 原 俊太郎²⁾

【目的】長鎖アシル CoA 合成酵素(ACSL)は長鎖脂肪酸に CoA を付加し, アシル CoA を合成する酵素であり, 哺乳類では発現組織や基質特異性が異なる 5 種類のアイソザイム (ACSL1,3,4,5,6) が存在する. このうち, ACSL6 は脳や精巣に多く発現し, ドコサヘキサエン酸 (DHA) 含有リン脂質の維持に関与することが報告されている. ACSL6 には多数の splicing variant が存在するが, このうちの主要な variant である V1 と V2 は脂肪酸ゲートドメインと呼ばれる一部のアミノ酸配列のみが異なっている. この異なる配列が ACSL6 の基質特異性にどのように影響するのかも含め, ACSL6 の詳細な酵素学的性状は不明である. 本研究では ACSL6V1 と V2 の組換えタンパク質を調製し, その酵素学的解析を行った.

【方法】ヒト ACSL6V1,V2 の cDNA をそれぞれヒト肝臓および脳の cDNA から PCR により増幅したのち, 各々の発現ベクターを作成し, バキュロウイルス発現系により組換えタンパク質を発現させた. 発現細胞の 10,000 × g 上清を用いて, 各種脂肪酸に対する ACSL 活性を LC-MS/MS により測定した.

【結果と考察】ヒト ACSL6V1 と V2 の組換えタンパク質はいずれも幅広い脂肪酸を基質とし, パルミチン酸 (16:0) やオレイン酸 (18:1) には同程度に活性を示したが, DHA やドコサペンタエン酸 (DPA) などの炭素数 22 の高度不飽和脂肪酸に対しては, V2 の方が V1 と比較し顕著に高い活性を示した. DHA に対する K_m 値を算出したところ, V2 の DHA に対する K_m 値は V1 の約 1/7 倍であった. 以上の結果から, ACSL6 の脂肪酸ゲートドメインが基質特異性に大きく関与すること, 脳や精巣において炭素数 22 の高度不飽和脂肪酸の代謝に深く関与する variant は ACSL6V2 であることが示された.

15. 採血管の血清分離剤が血漿中薬物濃度測定に及ぼす影響 (学位甲)

- 1) 昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻毒物学
- 2) 昭和大学薬学部基礎医療薬学講座毒物学部門
- 3) 昭和大学薬理科学研究センター

徳留 真優^{1,3)}, 光本 (貝崎) 明日香^{2,3)}, 沼澤 聡^{2,3)}

血清分離剤入採血管は生化学検査用として汎用されるが、一部の薬物は分離剤に吸着し、血中濃度測定値の低下を生じる。そのため、TDM 対象薬物の血中濃度測定時にはプレーン管 (分離剤なし) での採血が推奨されている。しかし、薬物中毒疑い例の救急搬送時には、分離剤入採血管で採血される事例が散見され、中毒起因薬物の分離剤への吸着性が明らかでないことから、血中濃度の解釈が困難となる。そこで、各種分離剤が中毒起因薬物の血中濃度測定に及ぼす影響を明らかにするため、検討を行った。

中毒症例件数の多い抗うつ薬 3 種、ベンゾジアゼピン系催眠薬 2 種、抗精神病薬 3 種を正常ヒト血漿に添加し、各々の中毒域濃度に調整した。これを 1 mL ずつ、プレーン管または分離剤入採血管 4 種 (ポリオレフィン系 2 種、ポリエステル系、アクリル系) に注入した。室温または 4 °C でインキュベートし、6, 24, 72 時間後に薬物を抽出し、LC-MS/MS を用いて薬物濃度を測定した。

プレーン管では、保存温度に関わらず、濃度の低下は一定程度に止まったが、分離剤入採血管では経時的に薬物濃度の明らかな低下が認められた。特に、アクリル系分離剤は薬物吸着性が高かった。また、いずれの分離剤でも吸着速度は最初の 6 時間で速く、その後の変化は緩やかであった。本研究により、薬物中毒症例の血中濃度測定においても、分離剤は薬物血中濃度測定値の低下を生じることが明らかとなり、プレーン管での採血の重要性が改めて示された。