

第325回 昭和大学学士会例会（薬学部会主催）

日 時 平成27年12月12日（土） 10時～14時40分
場 所 昭和大学4号館401号講堂
担 当 昭和大学薬学研究科運営委員会

1. セフトリアキソンとカルシウム含有製剤との配合による不溶性微粒子生成に関する検討（学位甲）

昭和大学薬学研究科薬物療法学系薬物動態学専攻
太田 品子
昭和大学薬学部薬物療法学講座薬物動態学部門
杉山恵理花, 齊藤 清美
永藤 昂平, Vilasinee Hirunpanich Sato
佐藤 均

【目的】セフトリアキソンとカルシウムの配合により生成した不溶性微粒子（insoluble microparticles; IMP）を原因とした新生児死亡例が、FDAより報告されている。しかし、臨床現場ではカルシウム含有製剤等との併用もみられるのが現状である。本研究では、セフトリアキソンとカルシウムの配合時において振とう、溶解液の種類（生理食塩液、5%ブドウ糖液、注射用水）、ナトリウムイオン濃度および夾雑物（thiotriazinone; TTZ）の混入がIMPの生成に与える影響を検討した。また、輸液ルートを用いた投与時における配合についても検討した。

【方法】セフトリアキソンとカルシウムを混合し、各種検討条件下、カルシウム添加後の外観変化および生成するIMPの数と大きさを、光遮蔽型自動微粒子測定装置を用いて測定した。さらに、結晶の生成過程を倒立光学顕微鏡で観察した。先発品と後発品のIMP生成も比較した。

【結果・考察】いずれの製剤においても、カルシウムとの配合によりIMPが生成した。しかし、製剤によりIMPの生じ方に差が認められた。また溶解液の種類によってIMPの数や大きさに影響を与えることが示された。また、セフトリアキソンにTTZを添加するとIMPの生成が抑制された。輸液ルートを用いた検討では、投与方法によっては

IMPの生成がみられた。セフトリアキシソンの臨床使用において沈殿物が確認されない場合でも、安易に同一経路で同時に投与しないことが必要であると考えられた。

2. 外来がん患者におけるオピオイドの服薬アドヒアランスに関する研究（学位甲）

昭和大学薬学研究科薬物療法学系医薬品情報学専攻
沖崎 歩^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学薬学部薬物療法学講座医薬情報解析学部門

²⁾ 国立がん研究センター東病院緩和医療科
半田 智子¹⁾, 加藤 裕久¹⁾

【背景】がん疼痛は、がん患者が有する最も多い症状の1つであり、その治療にはオピオイドが多く使用されている。しかしながら、オピオイドの不適切な使用が、疼痛治療を困難にさせている。

【目的】外来受診がん患者のオピオイドの服薬アドヒアランスを明らかにする。さらに、服薬アドヒアランスに影響を及ぼす因子を探索する。

【方法】2015年2月～9月に国立がん研究センター東病院の外来を受診し、オピオイドによる疼痛治療を受けている患者を対象に、診療録および質問票による調査を実施した。服薬アドヒアランスの評価には、Morisky Medication Adherence Scale-8の日本語版を使用した。

【結果】解析対象となった348名中、服薬アドヒアランスが良好と評価されたのは134名（38.5%）、普通は152名（43.7%）、不良は62名（17.8%）だった。服薬アドヒアランスに関連する因子として、服薬状況の記録、オピオイドの生理学的影響に関する抵抗感、痛みは早くから治療した方が良いという医療者からの情報提供、一般的な薬に関する価値観が

あげられた。

【考察】本研究の対象者のオピオイドの服薬アドヒアランスは海外の先行研究に比較し良好であったが、様々な因子が服薬アドヒアランスに関連することが示された。適切な疼痛治療を実施するため、本研究の結果を服薬指導に生かすことが重要であると考ええる。

3. ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) の脂肪細胞分化におけるオランザピンの作用 (学位甲)

昭和大学薬学研究科生体分子薬学系生物化学専攻
二村 哲未

昭和大学薬学部生体分子薬学講座生物化学部門

山口 智広, 加藤 里奈
小濱 孝士, 板部 洋之

非定型抗精神病薬であるオランザピンは副作用として体重増加を呈することが報告されている。しかし、ヒト末梢細胞におけるその作用機構については明らかとなっていない。そこで、われわれは骨髄由来ヒト間葉系幹細胞 (hMSC) を用いてオランザピンの脂肪細胞分化への影響とその作用機序について検討した。

脂肪細胞分化時にオランザピンを添加すると、脂肪蓄積が有意に増加した。薬剤添加時の細胞内タンパク発現の変化を iTRAQ 法により網羅的に定量したところ、代表的な脂肪滴タンパクである Perilipin (PLIN) ファミリーの 1 つである PLIN4 や脂肪酸合成系のタンパクが増加し、一方で、細胞骨格系タンパクが減少することを見出した。さらに、Western blotting により、薬剤添加によって分化過程における PLIN1, 2, 4 のタンパク発現量が増加することが分かった。また、蛍光免疫染色法より、薬剤添加した細胞には PLIN2 が局在している脂肪滴が増大し、PLIN4 は細胞質において増強した。PLIN2 は薬剤により遺伝子発現量が増加したが、PLIN4 では変化がなかった。

本研究により、ヒト脂肪細胞においてオランザピンが細胞内の脂肪滴形成と脂肪蓄積を促進し、その過程に PLIN4 や PLIN2, 脂肪酸合成系が関与していることが示唆された。この作用が、副作用である体重増加の原因の一端を担っていると考えられる。

4. 非ウイルス性肝がん患者における Glutathione S-transferase 遺伝子多型と酵素活性の個人差に関する研究 (学位甲)

昭和大学薬学研究科薬物療法学系臨床薬学専攻
藤宮 龍祥¹⁾

¹⁾ 昭和大学薬学部薬物療法学講座臨床薬学部門

²⁾ 昭和大学医学部外科学講座 (消化器・一般外科学部門)

小林 靖奈¹⁾, 青木 武士²⁾

神山 紀子¹⁾, 大林 真幸¹⁾

村上 雅彦²⁾, 山元 俊憲¹⁾

【目的】第Ⅱ相抱合系薬物代謝酵素 glutathione S-transferase (GST) は、多種多岐に亘る医薬品の解毒に関与する。ヒト型 GST には遺伝子多型が知られているが、どの多型が GST 活性の個人差に最も影響するかは不明である。本研究では GST 遺伝子多型を解析し、GST 活性の個人差の要因を検討した。

【方法】同意を得た肝がん患者の切除肝 (非がん部位) を用いた。多型解析は、*GSTM1* と *T1* の欠損型を multiplex PCR, 他は ABI310 または ABI3500xL を用いて direct sequence 法にて解析した。mRNA 発現は real-time PCR で解析した。GST 活性は CDNB を基質として比色定量法 (340nm) で測定した。

【結果】18名の肝がん患者のうち、*GSTM1* 欠損型は14名 (77.8%), *GSTT1* 欠損型は6名 (33.3%), *GSTAI**A/*Bは4名 (22.2%), *GSTPI**A/*Bは7名 (38.9%)であった。*GSTM1* 欠損型では GST 活性は低く、*GSTM1* mRNA 発現量と GST 活性は相関した。

【考察】*GSTM1* 欠損型では mRNA 発現はほぼ消失し、GST 活性が低下することが示唆された。*GSTM1* 欠損型では GST 活性は低いと報告されており、本研究と一致した。以上より、主要な GST 遺伝子多型のうち、*GSTM1* 欠損型が最も GST 活性の個人差に影響することが示された。

5. ホスホリパーゼ A2 分子群を起点とした脂質代謝経路による大腸炎の制御 (学位甲)

昭和大学薬学研究科薬物療法学系臨床薬学専攻

村瀬 礼美

昭和大学薬学部薬物療法学講座臨床薬学部門

大腸炎の病態制御に関わる分子として脂質がある。ω6 高度不飽和脂肪酸 (PUFA) であるアラキドン酸の代謝物であるプロスタグランジン E2 (PGE₂) や 12-HHT, あるいは EPA, DHA などの ω3 PUFA やその代謝物であるリゾルピンは, 大腸炎を抑制することが知られている。しかしながら, これらの脂質代謝経路の最上流に位置するホスホリパーゼ A2 (PLA₂) の大腸炎における役割は不明であった。本研究では各種 PLA₂ の欠損マウスを網羅的に用い, 大腸炎の制御に関わる PLA₂ 分子種とその下流で動員される脂質代謝産物の同定を試みた。デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導大腸炎において, 細胞質 PLA₂ (cPLA₂α) 欠損マウス (*Pla2g4a*^{-/-}) は野生型マウス (WT) と比べて組織内 PGE₂ レベルの激減とともに著しい病態の増悪を示した。さらに, PGE₂ 合成酵素 (mPGES-1) 欠損マウス (*Ptges*^{-/-}) も *Pla2g4a*^{-/-} と同様の大腸炎増悪の表現型を示した。一方, 分泌性 PLA₂ (sPLA₂) の各アイソザイムの欠損マウスに DSS 誘導大腸炎を施行したところ, 大腸上皮細胞に高発現している X 型 sPLA₂ (sPLA₂-X) の欠損マウス (*Pla2g10*^{-/-}) でのみ WT と比べて病態の増悪が認められた。*Pla2g10*^{-/-} の大腸では WT と比べて ω3 PUFA (EPA, DPA, DHA) とその代謝物が有意に減少しており, ω6 のアラキドン酸やその代謝物にほとんど変化は見られなかった。ω3 PUFA は大腸粘膜固有層の免疫細胞の Th17 応答を抑制した。以上の結果より, 大腸炎において cPLA₂α は ω6 アラキドン酸を, sPLA₂-X は DHA などの ω3 PUFA を優先的に動員し, 大腸に保護的に作用することが明らかとなった。

6. 酸化ストレス感受性チャネル TRPM2 はブレオマイシン誘発肺炎症の増悪に関与する (学位甲)

昭和大学薬学研究科生体制御機能薬学系病態生理学専攻

米沢 龍

昭和大学薬学部生体制御機能薬学講座生理・病態学部門

TRPM2 チャネルは, 酸化ストレスにより活性化される Ca²⁺ 透過性の陽イオンチャネルである。本研究は, ブレオマイシン (BLM) 誘発肺炎症への TRPM2 チャネルの関与について明らかにすることを目的とした。BLM の経気管的投与により, 野生型 (WT) マウスでは肺組織における多型核白血球 (PMNs) および macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) を含む炎症性サイトカインの増加を認めた。一方, *trpm2* 欠損 (KO) マウスでは WT マウスで認められたこれら炎症マーカーの増加が弱く, WT マウスと比較して有意な抑制が認められた。これらの結果は, TRPM2 チャネルが BLM 誘発肺炎症の増悪に関与していることを示している。また, TRPM2 は肺胞上皮細胞 (AECs) に発現が認められ, WT マウスから調製した AECs (WT AECs) へ BLM 前処置後 H₂O₂ 刺激を行うことにより細胞内 Ca²⁺ の増加を認めた。さらに, WT AECs に同様の処置をすると MIP-2 分泌が増加したことから, AECs に発現する TRPM2 活性化を介した MIP-2 分泌が BLM 誘発肺炎症において重要な役割を担っていると考えられた。さらに, 本研究では Janus kinase 2 (Jak2) 阻害剤として知られている AG490 が hydroxyl radical を消去することにより, H₂O₂ 刺激による TRPM2 活性化を阻害することを見出した。そこで, WT マウスに AG490 を投与したところ, BLM 誘発肺炎症の抑制を認めた。以上の結果から, BLM 誘発肺炎症の増悪に AECs に発現する TRPM2 の活性化が中心的な役割を担っていることが明らかとなった。また, TRPM2 阻害作用を有する AG490 の発見は, さまざまな病態モデルにおける TRPM2 チャネルの役割を解析するために有用であると思われる。

7. 生薬キキョウおよびゴシツの成分研究と
その生物学的機能の解析

—新規ヒトがん細胞増殖阻害活性物質の探
索— (学位乙)

昭和大学薬学部創薬分子薬学講座生薬学・植物薬
品化学部門

福村 基徳

サポニンは近年、鎮咳、去痰などのほかに、がん細胞増殖阻害効果のあることが明らかになり注目されている。今回、生薬キキョウ (*Platycodi radix*) およびゴシツ (*Achyranthis radix*) の成分研究を行い、キキョウから 8 種の新規トリテルペノイドサポニンを含む 20 種の化合物を、ゴシツから 7 種のサポニンを単離し、それらの化学構造を明らかにした。そこで単離した全てのサポニンについて、ヒトがん細胞に対する増殖阻害活性の有無を検索した。その結果、キキョウサポニンでは 2''-acetylpolygalacin D に、ゴシツサポニンでは achyranthoside H methyl ester (AH-Me) に、非常に強いがん細胞増殖に対する阻害活性のあることを見出した。また細胞増殖阻害活性の測定に用いたサポニンの化学構造と、それぞれのもつ阻害活性との相関性を検討した結果、キキョウサポニンではオレアナン骨格の 3 位に結合した糖鎖構造が、ゴシツサポニンでは糖部構造中のカルボシキル基のメチル化が、細胞増殖阻害活性の発現に重要な役割を果たしていることが認められた。さらに、2''-acetylpolygalacin D や AH-Me がもつがん細胞増殖阻害活性は、がん細胞へのミトコンドリアを介したカスパーゼ依存的なアポトーシスの誘導によってもたらされているということを明らかにした。本研究成果は、今回単離した生薬成分が新たな抗がん剤のリード化合物として利用価値のあるものであることを示唆している。

8. 感染対策チーム (ICT) における抗菌薬
適正使用推進のための薬剤師業務の構築
(学位乙)

昭和大学薬学部病院薬剤学講座

田中 広紀, 向後 麻里

佐々木忠徳

近年、薬剤耐性菌による感染症が問題となっており、感染対策チーム (ICT) における薬剤師の関与が重要な位置を占めるようになった。そこで、抗菌薬の適正使用を推進するため、ICT 薬剤師としての業務を構築し、感染症治療へ介入した。2007 年 12 月より、血液培養が陽性となったすべての患者に対し、感染症専門医と ICT 薬剤師が細菌検査室と連携し、薬剤感受性動向に基づく薬の選択や薬用量の設定、de-escalation を推奨した。その結果、介入前の 1 か月生存率は 65%であったが、介入後は 82%に上昇した ($p=0.014$)。さらに、2007 年 11 月より重症真菌感染症患者に対し高用量のリボソーマルムホテリシン B (L-AMB, 2.5 mg/kg/ 日以上) の投与を推奨し、医師、看護師に安全性情報を提供した。その結果、1 か月生存率は、通常用量群に比べて高用量群の方が高かった (77% vs 20%, $p=0.047$)。また、低カリウム血症や投与時間関連反応等の重篤な副作用による中止は認められず、安全に投与することが可能となった。

ICT 薬剤師として薬剤感受性動向に基づく薬の選択や de-escalation の推奨、高用量 L-AMB の推奨など抗菌薬の適正使用を推進した。これらの ICT 薬剤師としての業務は、抗菌薬投与時の有効性・安全性の面から有用であると考えられた。

9. 地域の薬局に求められる機能とその評価
(学位乙)

昭和大学薬学部社会健康薬学講座地域医療薬学部
門

山本 信夫

国民皆保険制度の成立から半世紀が経過し、制度存続のための見直しが幾度となく行われてきたが、現在は後期高齢者の急増に向けて、施設完結型から地域完結型の医療へと転換が図られようとしている。このような中、1974年から進展し始めた医薬分業によって薬物療法を受ける外来患者の大部分が薬局で調剤を受けるようになってきている。本研究は、医薬分業の進展とともに変化した薬局機能および薬剤師業務の変化を分析するとともに、現状における機能・業務の評価を行い、地域において求められる薬局機能について検討した。

医薬分業の進展に伴い薬局業務の主体は調剤へとシフトしたが、調剤において薬剤師が行う業務は数十年間で大きく変化した。過去に院内投薬で一般に行われていた薬剤の取り揃えと用法用量の指示だけでなく、記録や患者インタビューに基づく処方内容の確認、患者の特性に合わせた調剤方法の検討、適正使用のための情報提供、医療機関の薬剤師との連携、モニタリングにまで業務は拡大し、さらに、医療費財源の適正化の役割も担うようになった。本研究において実施した高齢者に対する一包化調剤、および、長期投薬患者のモニタリングにおいては、適正な薬物療法の実施に一定の効果があることが示され、薬局薬剤師が積極的に薬学的管理指導を提供することが、地域医療の質の向上および医療資源の有効利用に繋がることが示唆された。今後は、多職種・他機関との連携、かかりつけ機能をさらに高めていく必要がある。

10. 生体内凍結技法を用いた PAN 腎症における血清蛋白の免疫組織化学的局在解析
(学位乙)

昭和大学医学研究科内科系内科学（腎臓内科学分野）専攻

河嶋 英里

昭和大学藤が丘病院腎臓内科

【目的】生体内凍結技法（In Vivo Cryotechnique；IVCT）は、組織の血行動態を保ったまま標本作製できるため、血清蛋白の局在解析に有用である。今回、Puromycin Aminonucleoside (PAN) 腎症における腎組織内血清蛋白の経時的变化を解析した。

【方法】SD ラットに PAN を腹腔内単回投与しネフローゼモデルを作製し、投与3日後と9日後にイソペンタン・プロパン寒剤を用い IVCT を行った。凍結した腎臓をパラホルムアルデヒド含有アセトン溶液中で凍結置換固定し標本作製した。

【結果】尿蛋白量は PAN 投与3日後より増加を認めた。HE 染色では、投与3日後は明らかな変化はなかったが、投与9日後では尿管内の円柱形成と糸球体糸球体内の赤血球うっ滞を認めた。アルブミン免疫染色では、投与3日後で足細胞側に局在を認め、近位尿管上皮細胞内で再吸収像が著明に増加した。投与9日後では、糸球体糸球体内の染色性は低下し円柱の染色性が増強した。IgG1 免疫染色においてもアルブミンと同様の局在を認めた。

【結論】IVCT を用い PAN 腎症における血清蛋白の免疫組織化学的局在を可視化することができた。本法は可溶性蛋白保存と抗原性保持が良好であり蛋白尿を伴う他腎疾患の病態解析にも応用できる。

11. 当院における急性腎障害に対する持続的腎代替療法の記述的検討（学位乙）

昭和大学医学研究科内科系内科学（腎臓内科学分野）専攻

高安真美子¹⁾

¹⁾ 昭和大学藤が丘病院腎臓内科

²⁾ 福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター

西脇 宏樹^{1,2)}, 小向 大輔¹⁾

長谷川 毅^{1,2)}, 吉村吾志夫¹⁾

【背景】持続的腎代替療法（CRRT）を要する急性腎障害（AKI）の背景はさまざまに高い死亡率をもたらすが、療法の設定やタイミングについては確立されていない。

【目的】当院における AKI に対する CRRT 施行例の実態把握を行うとともに、生存・死亡に関連する因子について検討する。

【方法】当院において 1 年間に AKI に対して CRRT を施行した全例（43 例）の背景、CRRT 条件、開始、終了時データ、予後を後方視的に調査した。また、生存群と死亡群にわけ比較検討した。

【結果】年齢平均値 69 歳、SAPS II score 平均値 52、AKI の主因は敗血症性ショックが 44.2% と最多で、CRRT 開始時 KDIGO の AKI ステージ 1、2、3 はそれぞれ 20.9%、16.3%、62.8% であった。施行条件は CHDF が 81.4% と最も多く、濾過・透析液流量合計中央値 16 ml/kg/hr、抗凝固剤は 1 例を除きメシル酸ナファモスタットを使用していた。病院死亡は 65.1% であった。生存退院群と死亡群を解析し、人工呼吸器装着（8 vs. 24 例、 $p=0.03$ ）、尿量（0.4 vs. 0.15 ml/kg/hr、 $p=0.01$ ）、AKI ステージ（1：4 例 vs. 5 例、2：6 例 vs. 1 例、3：5 例 vs. 22 例、 $p=0.002$ ）に有意差を認めた。

【結論】当院においても CRRT を要する AKI 患者の死亡率は高く、既報と比べて高齢重症者が多かった。