

医薬品評価科学

教授 日高慎二、准教授 荒川基記

我々は、科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた予測、評価、判断を行い、最も望ましい姿に調整するための研究に取り組んでいます。この概念は薬剤師の職責の本質であり、薬剤師は薬物治療に関して科学的根拠に基づく確かな評価・判断により最善の実務を行います。どうすればより効果的な根拠となり得るか等、臨床研究を介して探索しています。

高血圧症治療

1. 高血圧治療ガイドラインの降圧目標達成率と高血圧治療薬の使用実態に関する調査から、高血圧治療の現状と問題点を評価しました。
2. 尿Na/K比計測器「ナトカリ計」を用いた減塩評価に関する研究から、先行して使用されてきた食塩摂取量簡易測定器との関係性を評価しました。
3. 加工食品の塩分表示に関する意識調査から、視覚的に摂取量の判断が可能なラベルや、減塩食品の利用促進に繋がるパッケージを提案し評価しました。

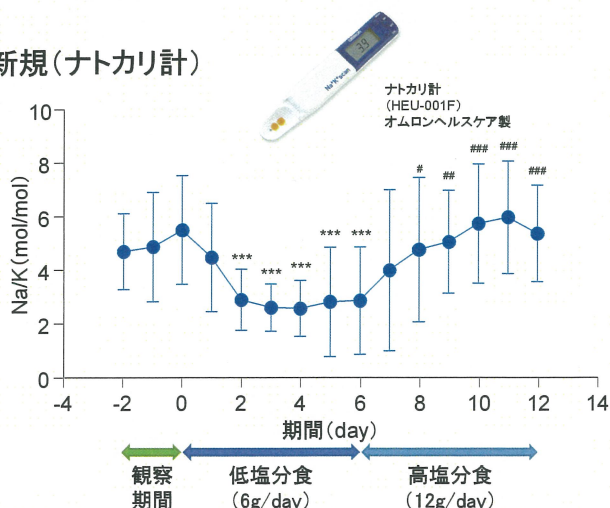
詳しい内容にご興味にある方はHPをご覧ください。
連絡先 hidaka.shinji@nihon-u.ac.jp



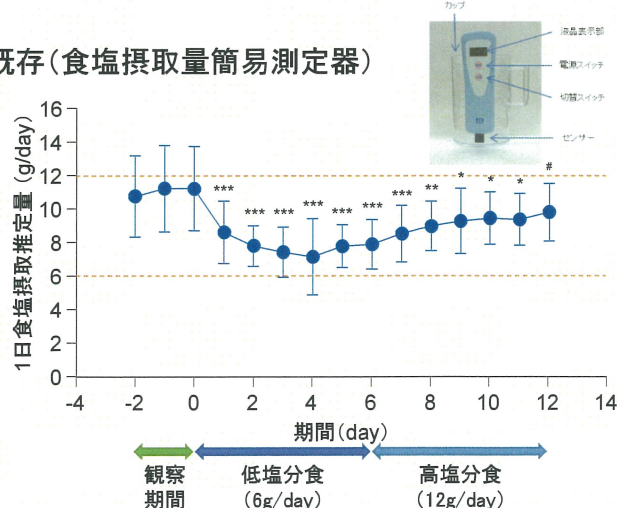
尿Na/K比計測器「ナトカリ計」を用いた減塩評価に関する研究

観察期間3日間の後、1日6gの低塩分食を6日間、1日12gの高塩分食を6日間の順に摂取しました。

新規(ナトカリ計)



既存(食塩摂取量簡易測定器)



低塩分食では6日目までに大きく減少し、高塩分食切り替え後、時間経過と共に増加し、低塩分食6日目に比して大きく上昇し、塩分摂取量の変化に対して鋭敏に変化しました。

6gの低塩分食で6gまで下がらず、12gの高塩分食で12gまで上がらず、組み込まれている食塩摂取量の推定式に関する問題点が浮き彫りとなった。

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs 0 day with Kruskal-Wallis test followed by Tukey's test

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs 6 day with Kruskal-Wallis test followed by Tukey's test

医療薬学研究室

教授 岸川幸生 専任講師 野伏康仁

【臨床分野】

既存の論文を基に、薬物療法の効果や副作用について有効性や安全性を検討しています。具体的には、同じテーマの論文を集めて、メタアナリシスなどの統計学手法を使用して一つにまとめ解析を行います。

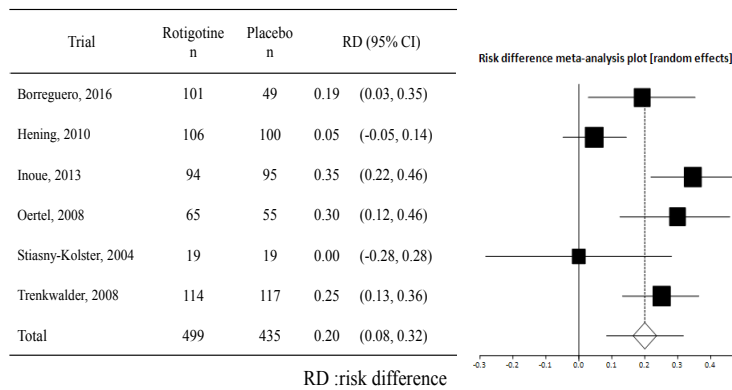
- ・ レストレスレッグス症候群 (RLS) に対する3種の薬物について、ロチゴチンが最も有効性が高いことを明らかにしました。その一方で、プラミペキソールは副作用が出にくいこと明らかとなりました。

【基礎分野】

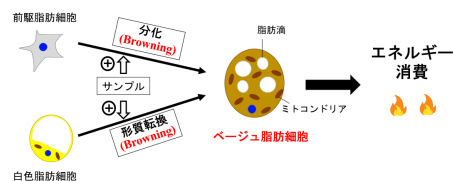
肥満対策の新たな治療標的を探索しています。現在は、ベージュ脂肪細胞に着目し研究を進めています。ベージュ脂肪細胞は、豊富なミトコンドリアを有し、熱産生能を介してエネルギー消費率を高めることから、ベージュ脂肪細胞へ分化及び形質転換を促進させる効果が高い食品などの天然由来成分及び合成化合物の探索を行っています。

- ・ ベージュ脂肪細胞へ分化及び形質転換能を有する非天然型フラバノンを見つけました。

連絡先 kishikawa.yukinaga@nihon-u.ac.jp



ロチゴチンのメタアナリシス結果



ベージュ脂肪細胞へ分化及び形質転換

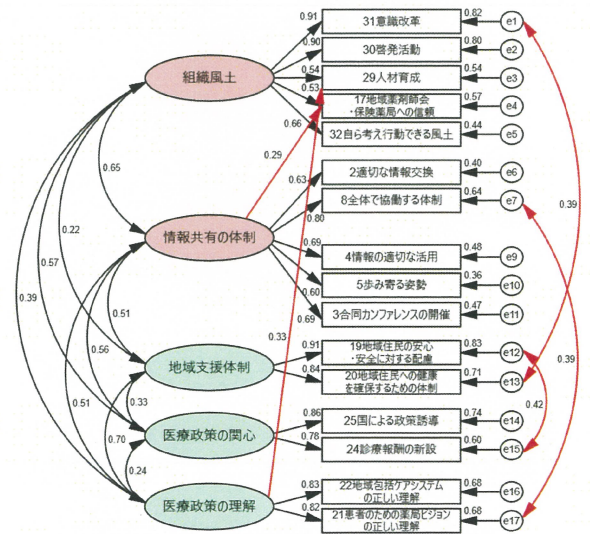
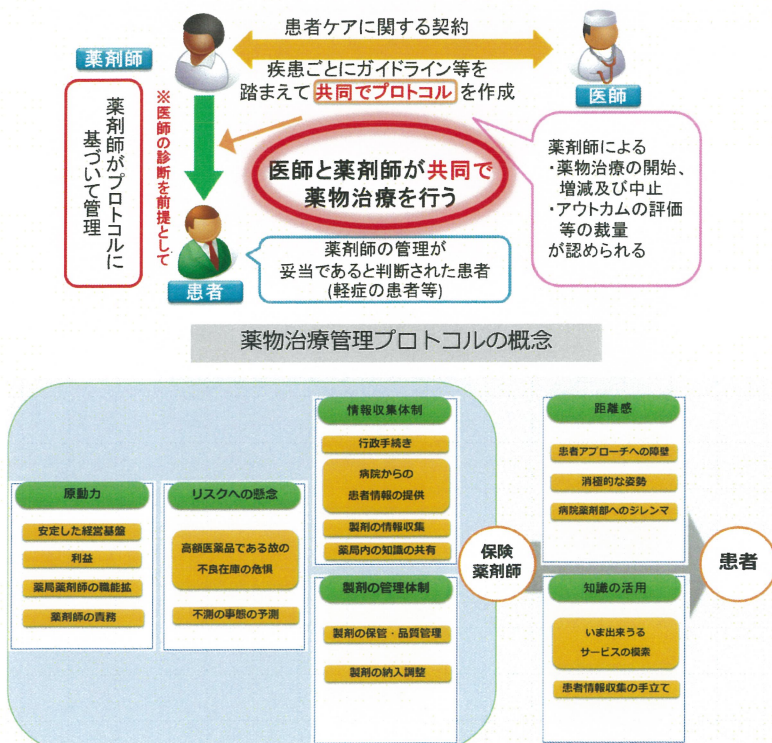
地域医療薬学研究室

教授 渡邊 文之

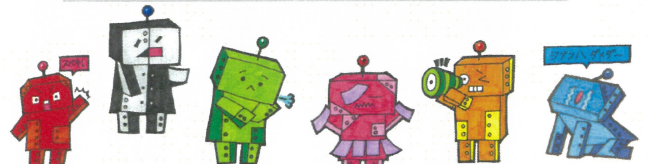
本研究室は地域医療における薬剤師の役割を基盤とした研究に力を尽くしております。

- ・ 薬剤師が**薬物治療管理プロトコル**に基づいてフォローアップすることが服薬アドヒアランス等の向上に有効であることを**介入研究**により証明しました。
- ・ **構造方程式モデリング**を用いて薬業連携の構成概念を検証しました。
- ・ 薬剤師のカウンセリングスキルを向上させるために薬剤師に特化した**認知行動療法**研修プログラムを開発しました。
- ・ **質的研究**の手法であるM-GTAを用いて量的研究では導きだせなかった様々なプロセスを解明しました。

連絡先 : watanabe.fumiyuki@nihon-u.ac.jp



構造方程式モデリングにより導き出した病院薬剤師から見た薬業連携の構成概念



認知行動療法研修プログラムの中で作成した考え方のクセのキャラクター

M-GTAを用いた質的研究による血液凝固因子製剤の処方せん応需を開始した保険薬局の製剤提供プロセスの結果図

薬剤疫学

教授 大場延浩 (ooba.nobuhiro@nihon-u.ac.jp)

- 薬の使用に関する安全性を評価する
- Regulatory actionのインパクトを評価する

リアルワールドデータを用いて、医薬品の使用後の有効性や安全性に関する評価を行います。
研究デザインを考え、データをハンドリングし解析を行います。
医療現場におけるクリニカルクエスチョンをリサーチ可能なクエスチョンとし、基本的な疫学に関する知識を踏まえ、研究計画を立案し、成果を報告できるようになることを目指します。

脂質低下薬の使用と糖尿病発症との関連

	Number of patients	Unadjusted HR (95%CI)	Adjusted HR (95%CI)
Non-use	68,567	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Low potency statin	979	4.68 (3.51-6.25)	1.91 (1.38-2.64)
High potency statin	2,208	5.89 (4.96-7.00)	2.61 (2.11-3.23)

[BMJ Open](#). 2017 Jun 30;7(6):e015935

- 日本人においても、スタチンの使用は糖尿病の発症リスクの増加と関連し、Low potency statinよりもHigh potency statinの方がそのリスクは高いことを報告

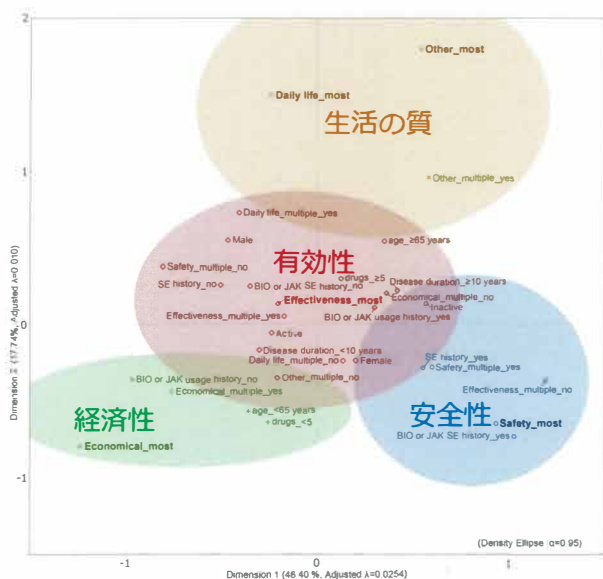
薬物治療学

教授 林 宏行、教授 西 圭史
教授 柴田 ゆうか、教授 大原宏司

近年、薬物治療においては、様々な疾患に対して薬物の効果と副作用などを評価し、患者や医師に適切な治療を提供する重要性が増しています。このような医療環境下で、臨床で生じるクリニカルクエスチョンについてエビデンスに基づく診療すなわち診療ガイドラインを理解した上で、個々の症例が持つ背景や臓器障害の要因に配慮して最適で安全な薬物治療を提案するための研究を行います。

連絡先

hayashi.hiroyuki@nihon-u.ac.jp
nishi.yoshifumi@nihon-u.ac.jp
shibata.yuka@nihon-u.ac.jp
ohara.hiroshi@nihon-u.ac.jp



リウマチ患者が外来治療において最も重要視する要素が有効性であることを明らかにした

J. pharm. pharm. sci. 2023 Fig2 改変

Item	With hyponatremia (n = 21)		Without hyponatremia (n = 68)		P-value
	Median	Confidence interval (Lower 2.5%, Upper 97.5%)	Median	Confidence interval (Lower 2.5%, Upper 97.5%)	
AUC ₀₋₁₂ (mg·h/L)	295.8	(94.1, 823.3)	174.3	(54.3, 572.7)	< 0.05
Accumulated AUC	7693.1	(753.9, 18,673.6)	2257.9	(116.6, 13,393.1)	< 0.05
Baseline serum sodium level (mEq/L)	133	(131, 143)	139	(131, 149)	< 0.05
Age (year)	75	(65, 89)	68	(24, 86)	< 0.05
Body weight (kg)	50.0	(34.1, 70.9)	55.4	(36.9, 92.7)	0.25
Albumin (g/dL)	2.4	(1.5, 3.6)	2.7	(1.6, 4.2)	0.21
Alanine aminotransferase (IU/L)	25	(4, 151)	27	(7, 128)	0.92
Aspartate aminotransferase (IU/L)	27	(13, 198)	22	(10, 164)	0.96
Blood urea nitrogen (mg/dL)	14.0	(5.8, 115.5)	18.0	(7.0, 62.3)	0.52
Serum creatinine (mg/dL)	0.60	(0.23, 5.01)	0.67	(0.29, 2.55)	0.64
C-reactive protein (mg/dL)	2.73	(0.06, 10.09)	2.16	(0.02, 21.35)	0.90

リネゾリドにより生じる低ナトリウム血症の要因がAUC、血清Na濃度、年齢であることを明らかにした

J Infect Chemother. 2021 Table 2 改変

環境衛生学

教授 加藤 孝一，教授 中嶋 順一，助教 渡部 浩平

環境中に存在する様々な化学物質は人に対して多様な健康被害をもたらす。我々は、特に、**ヒ素**をはじめとした化学物質の**簡易分析**，曝露による発がんや炎症疾患に興味を持ち、**分析手法の開発に加えて**，**発がんメカニズム解析**や健康影響評価，さらには新しい**毒性評価試験の開発**を行っている。

・簡易なヒ素分析手法の開発

コメにおける無機ヒ素の国内基準値の設定が想定されることから，コメを試料とした簡易なヒ素分析技術の開発が望まれている。安全で迅速な判定が可能な低コストの検査手法の開発を目指している。**また本手法を天然物，食品等への適用を検討する。**

・新しい毒性評価試験の開発

幹細胞から構築されるミニ臓器であるオルガノイドを利用した新規の発がん予測 *in vitro* 試験法の確立を目指している (星薬科大学衛生化学研究室 戸塚 ゆ加里 教授との共同研究)。

・発がんメカニズム

ヒ素による非遺伝毒性発がん機構について，「アポトーシスやオートファジーなど生体の恒常性を保つ機能の抑制が関与する」と仮説を立て，**解明**を目指している (蘇州大学医学部公共衛生院 安 艶 教授との共同研究)。

興味がありましたら，次の連絡先まで気軽にご連絡ください。



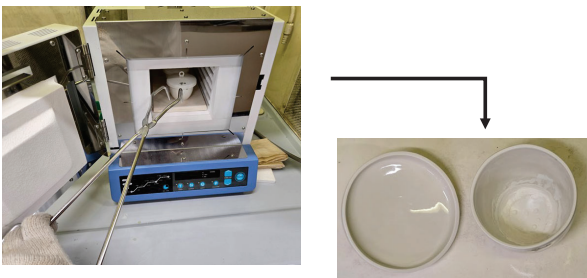
kato.koichi@nihon-u.ac.jp



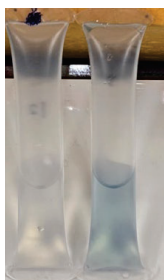
nakajima.junichi@nihon-u.ac.jp

簡易なヒ素分析手法の開発

- ・ コメにおけるヒ素の簡易な測定法の開発



コメ中のヒ素量を測定するために，試料を高热で燃焼（灰化）



灰化した試料に試薬を加え反応
ヒ素が存在すると，青く呈色する
左：透明，右：薄青

オルガノイドを用いた新規毒性評価試験法の開発

動物実験 3R の原則

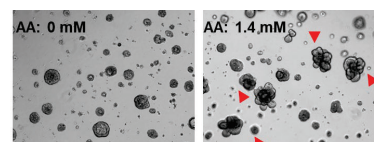
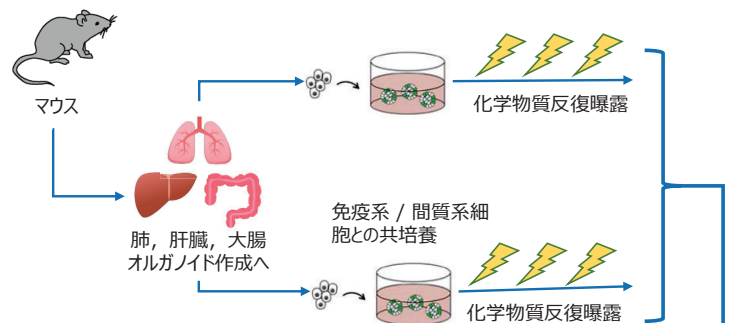
Refinement：苦痛の軽減

Reduction：使用数の減少

Replacement：代替法の活用

→ 実験動物への負担減少を
目的に**オルガノイド**を使用

オルガノイドとは試験管内で幹細胞から作るミニチュアの臓器



- ・ 毒性試験
- ・ 変異原性試験

被験物質：AA（アクリルアミド）
▲印：作成されたオルガノイド



機能形態学研究室

Laboratory of Physiology & Anatomy

教授：宮坂知宏
准教授：添田義行
専任講師：木村元氣

生体を構成する組織や細胞を観察すると、いずれも実に複雑な形態を有することが分かります。さらに、その美しくも精密な構造は、個々の細胞組織の機能を見事に裏付けるものであることに驚かされます。一方その崩壊は機能の損失、さらには個体としての健康障害（＝疾患）に繋がります。生命にとって機能と形態は切っても切れない関係であり、その解明は疾患の理解には必要不可欠といえます。

世界にはまだまだ原因やメカニズムが不明で、治療法のない疾患が多数有ります。機能形態学研究室では「認知症」と「呼吸器疾患」に注目し、その原因究明と創薬に向けた研究を目指します。認知症ではアルツハイマー病の病理を形成するタウおよび関連タンパク質が、呼吸器疾患では ACO における肺組織障害と治療薬開発が我々の現在の研究ターゲットです。

主な研究テーマ

アルツハイマー病神経変性の【はじめの一步】を解き明かす

喫煙で悪化する呼吸器疾患の【見えない仕組み】を解き明かす

タウ凝集過程を解明し【阻止する技術】を開発する

Structure determines Function,
Structure follows Function

〒274-8555 千葉県船橋市習志野台7-7-1
日本大学薬学部3号館 315, 618

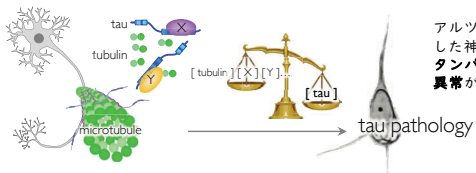
難治性疾患の病態解明から創薬へ

アルツハイマー病神経変性の【はじめの一步】を解き明かす

喫煙で悪化する呼吸器疾患の【見えない仕組み】を解き明かす

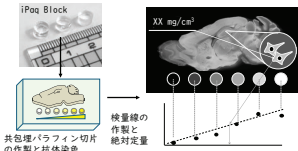
アルツハイマー病は認知症最大の原因疾患です。その特徴として脳内にはアミロイドβとタウと呼ばれる2種類のタンパク質が蓄積します。タウの凝集・蓄積は直接神経機能障害を引き起こす重要な病理変化であり、次世代の創薬ターゲットとしても注目されています。

喫煙はCOPDや喘息重症化の主な原因です。しかし、その詳しいメカニズムには不明な点が多く残されています。そこで私たちは、喫煙で誘導される細胞死「フェロトーシス」に着目しています。疾患モデルマウスを用いてその仕組みを解明することで、新しい治療薬の開発を目指しています。



アルツハイマー病は、老化した神経細胞内の局所的なタンパク質濃度のバランス異常がはじめの一步では？

tau pathology



新たな解析技術の開発とともに未知なる病態形成メカニズムの解明へ。

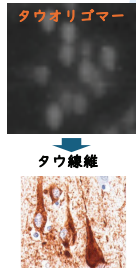
T. Miyasaka

タウ凝集過程を解明し【阻止する技術】を開発する

光遺伝学によりタウ凝集を誘導

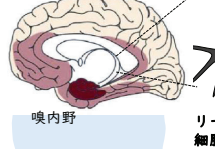
ドロップレット

これまでの研究



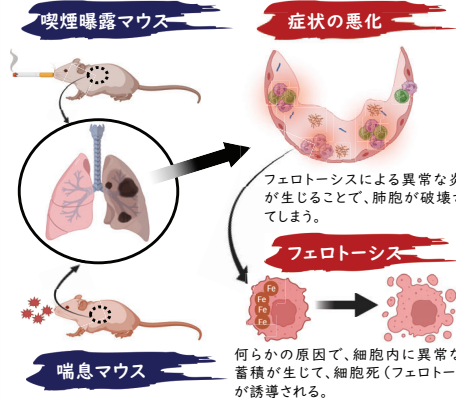
一番最初にタウ凝集を起こす細胞を見つけるツールを開発したい。

アルツハイマー病におけるタウ病変の広がり



嗅内野

リーダー細胞



喫煙曝露マウス

症状の悪化



フェロトーシスによる異常な炎症が生じることで、肺胞が破壊されてしまう。

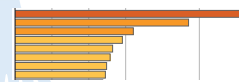


喘息マウス

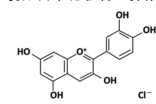


何らかの原因で、細胞内に異常な鉄の蓄積が生じて、細胞死(フェロトーシス)が誘導される。

G. Kimura



食品由来化合物の探索



タウ凝集阻害を示す化合物の探索

アルツハイマー病の発症には神経細胞内でのタウの凝集が関わります。このステップの抑制は新たな抗認知症薬の開発につながります。

Y. Soeda

Structure determines Function,
Structure follows Function

健康衛生学

教授 榛葉繁紀 准教授 和田平
連絡先 shimba.shigeki@nihon-u.ac.jp

Keeping the molecular clock is crucial for our good health!

【目標】我々は、BMAL1（体内時計調節因子）& AhR（芳香族炭化水素受容体）をターゲットに代謝調節機構や糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎等の発症機序の解明を目指しています。

【戦略】BMAL1ならびにAhRを様々な組織（脂肪組織、肝臓、骨格筋、マクロファージ）で欠損させ、その解析を進めています。その結果以下のことを明らかにしました。

- ・対象としている主な疾患：糖尿病、すい臓がん・脂肪膵、肥満、慢性腎臓病、大腸がん・大腸炎、肺がん、非アルコール性脂肪肝炎(NASH) 他
- ・BMAL1欠損により膵臓のβ細胞が減少し、インスリン分泌能が減少することを見出しました。
- ・BMAL1欠損により脂質異常症、糖尿病や脂肪肝を発症することを見出しました。
- ・骨格筋のBMAL1が筋肉における酸素消費量を制御していることを見出しました。
- ・AhRが肝臓における慢性炎症や活性酸素量を制御していることを見出しました。

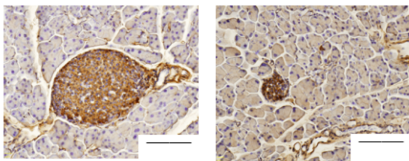


詳しい内容にご興味ある方はHPまたはTwitterをご覧ください。

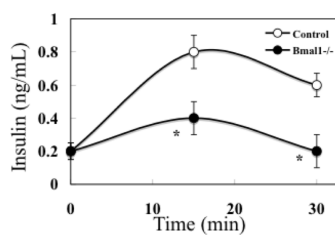
BMAL1（体内時計）が壊れると....

膵臓β細胞の減少

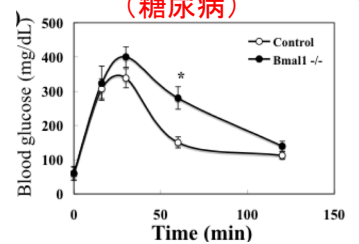
コントロールマウス Bmal1 (-/-)マウス



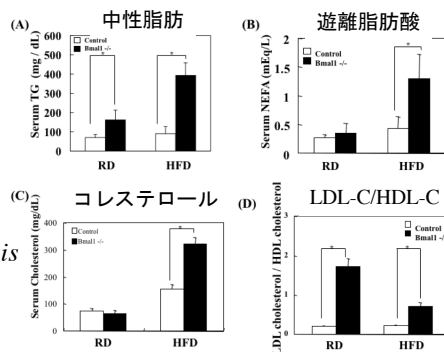
インスリン分泌能の低下



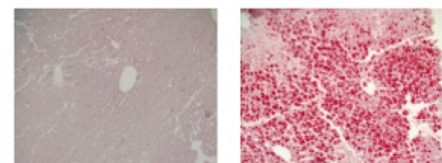
血糖値低下速度の減弱
(糖尿病)



脂質異常症



肝臓に脂肪が蓄積 (脂肪肝)



コントロールマウス Bmal1 (-/-)マウス
* 赤く染まっている部分が脂肪滴が溜まった肝臓

Keeping the molecular clock is crucial for our good health!

生化学

教授 西塚 誠 専任講師 大橋祥世 専任講師 田中 融

生化学研究室では、がん、関節リウマチ、認知症に焦点を当て、疾患発症の詳細なメカニズムの解明と治療薬開発に向けた基盤研究を進めます。

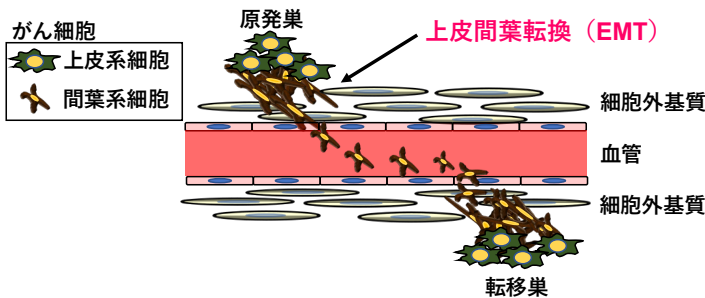
がんは日本人の主要な死因であり、転移や薬剤抵抗性の獲得により治療が困難となります。本研究室では、乳がんを中心に、転移に重要な役割を担う細胞の浸潤や上皮間葉転換 (EMT) に加え、薬剤抵抗性惹起の原因となる幹細胞化に特に焦点を当て、これらを引き起こす分子メカニズムを遺伝子レベルで解明し、新たな治療薬開発へとつなげることを目指します。これまでに、乳がんの浸潤と幹細胞化を誘導する新規因子FNDC3Aを見出し、その機能メカニズムの一端を明らかにしてきました (BBA Mol. Cell Res.2025) (図A and B)。

関節リウマチは滑膜細胞の炎症を原因とする自己免疫疾患で、女性に多くみられます。本研究室では、滑膜細胞の炎症メカニズムを遺伝子レベルで解明すること、およびその炎症を抑える可能性をもつ食品由来成分を探索します。

アルツハイマー型認知症の脳では、アミロイド β というタンパク質が神経細胞外に凝集した老人斑とタウというタンパク質が過剰にリン酸化された形で細胞内に凝集した神経原線維変化が観察され、これらの形成が病気の発症と深く関連しています。本研究室では、神経細胞死や認知症の進行と相関が知られているタウの凝集過程に注目しています。タウは正常な神経細胞には主に軸索に分布していますが、アルツハイマー病の神経細胞では、細胞体・樹状突起においても過剰にリン酸化された状態のタウが発現してきます。私たちは樹状突起内における過剰リン酸化タウの発現・凝集機構として、タウmRNAの樹状突起輸送と神経刺激に応じた局所翻訳およびそれに続く過剰リン酸化が関与していることを明らかにしてきました (EBioMedicine 2017, BB Reports 2024) (図C and D)。

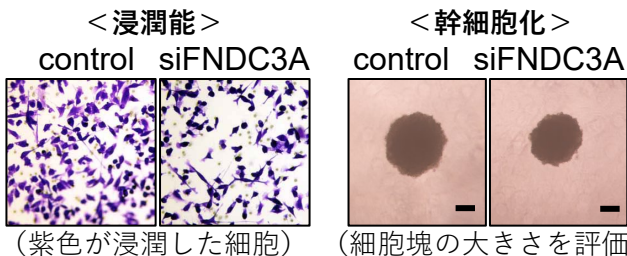
研究内容に興味がある人は研究室に見学に来てください。
連絡先：

(A) がん細胞のEMTと浸潤、転移



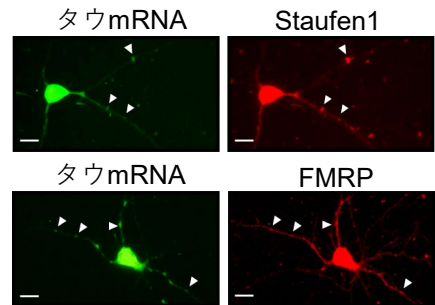
がん細胞は、EMTと呼ばれる細胞形態の変化を介し、血管、リンパ管に浸潤し、多臓器に転移する。

(B) FNDC3Aの発現抑制実験



FNDC3Aの発現を抑制すると、乳がん細胞の浸潤と幹細胞化を阻害した。

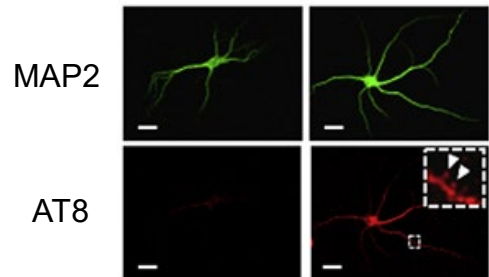
(C) タウmRNAの樹状突起輸送



タウmRNAは樹状突起輸送に関わるStaufen1やFMRPと共に樹状突起を運ばれる。

(D) 異常リン酸化タウの樹状突起内発現

Glutamate: (-) (+)



神経刺激により異常リン酸化タウ (AT8) が樹状突起内に発現してくる。

分子標的治療学研究室

教授 片山 和浩

我々は、急性骨髄性白血病の完治を目指し、薬剤耐性の克服と新規分子標的治療法の開発に取り組んでいます。急性骨髄性白血病治療薬に対する治療抵抗性の分子機構を解析し、それに基づく治療薬の探索研究を行っています。

【これまでの研究成果】

- ✓ 受容体型チロシンキナーゼ FLT3 阻害薬 Quizartinib に耐性化した急性骨髄性白血病細胞に分子シャペロン HSP90 阻害薬が有効であることを発見し、その分子機構を解明しました
- ✓ RSK は急性骨髄性白血病細胞の増殖におけるボトルネックであることを発見し、治療標的としての可能性を示しました
- ✓ 複数の FLT3 阻害薬が無効な高度耐性の分子機構を解明し、耐性克服法を発見しました

詳しくは、右下の QR コードから研究活動状況を確認してください。

連絡先: katayama.kazuhiro[at]nihon-u.ac.jp
[at] は @ に変換してください

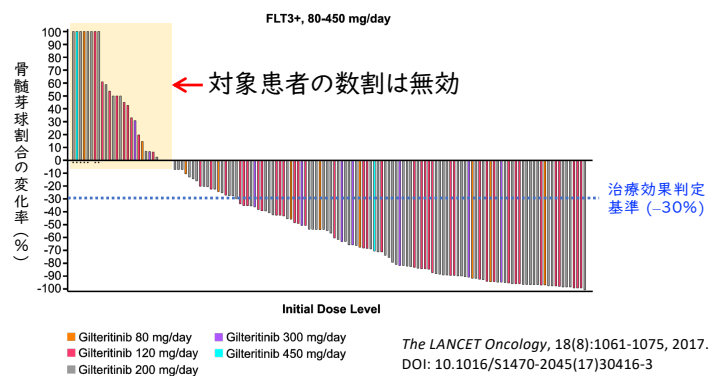


受容体型チロシンキナーゼ阻害薬に対する治療抵抗性の分子機構解析

- 受容体型チロシンキナーゼ阻害薬は特定の変異を有するがんの縮小効果を期待できる。一方で、治療抵抗性(無反応)を示す患者が一定数いる

→ **なぜ効かない?**

- 治療抵抗性の原因となる分子機構を解明する(とくに新しい分子メカニズムに着目)



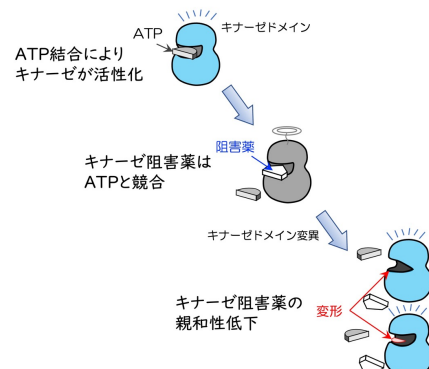
治療抵抗性の原因が解明できれば、

- 治療前のゲノム診断により効果を予測
→ 患者の身体的・精神的・経済的負担を軽減できる
- 新たな治療薬の探索につながる

【研究のフロー】

阻害薬(分子標的治療薬)耐性細胞の樹立
↓
治療抵抗性の分子メカニズムを解析・タンパク質の構造予測
↓
治療抵抗性/耐性克服薬の探索と評価

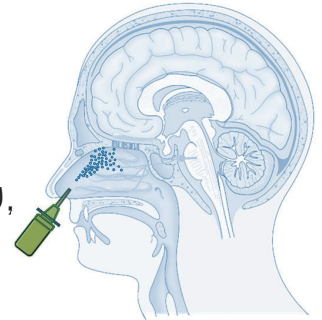
キナーゼ阻害薬の一般的な耐性機構




☑ 我々は中枢神経系疾患の治療を可能とする
経鼻投与製剤の開発を目的に研究を進めています。

☑ 経鼻投与は鼻から脳へと繋がる**Nose-to-Brain経路**により、
血中から脳への薬物移行を制限するバリアを迂回しながら
薬物を脳へ送達することが可能です。

☑ Nose-to-Brain経路による効率的な脳への薬物送達を達成するため、
鼻粘膜透過性や鼻腔内滞留性の改善に最適な**製剤設計**や
その**有効性の評価**に取り組んでいます。




※詳しい研究内容・研究業績はHPをご覧ください。(http://yakuzai.pha.nihon-u.ac.jp/) 
連絡先: 鈴木 豊史 (suzuki.toyofumi@nihon-u.ac.jp)


鼻腔内における理論的な治療標的領域

中枢標的型経鼻投与製剤の開発


イオン液体 共結晶

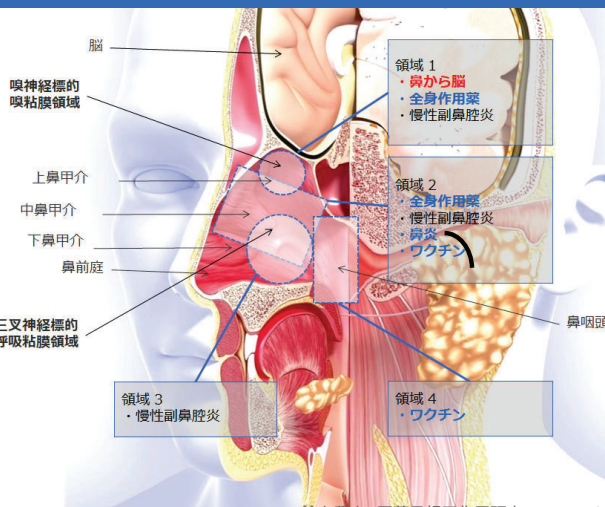


経鼻製剤



3Dヒト鼻腔透明モデル 投与デバイス





領域 1
・鼻から脳
・全身作用薬
・慢性副鼻腔炎

領域 2
・全身作用薬
・慢性副鼻腔炎
・鼻炎
・ワクチン

領域 3
・慢性副鼻腔炎

領域 4
・ワクチン

脳

嗅神経標的嗅粘膜領域

上鼻甲介

中鼻甲介

下鼻甲介

鼻前庭

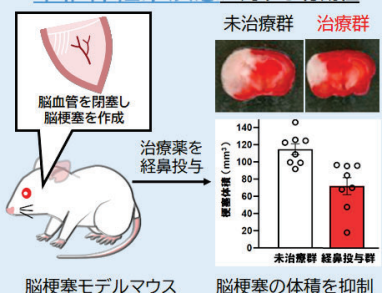
三叉神経標的呼吸粘膜領域

鼻咽頭

中枢神経系疾患に対する有効性

脳血管を閉塞し脳梗塞を作成

治療薬を経鼻投与



脳梗塞モデルマウス 脳梗塞の体積を抑制

未治療群 治療群

脳梗塞体積 (mm³)

群	脳梗塞体積 (mm ³)
未治療群	~120
経鼻投与群	~70

鈴木豊史, 医薬品相互作用研究, 45, 1-13, 2021



薬物を鼻から脳に送達し, 中枢神経系疾患を
治療可能な**経鼻投与製剤**の開発を目指す



薬理学研究室

教授 小菅康弘 准教授 宮岸寛子 助教 南郷拓嗣

私達は、病態モデルマウスやモデル細胞を用いて、中枢神経系疾患の病態メカニズムの解明や治療薬開発に取り組んでいます。これまでに……

・神経保護作用を示す物質を見つけました。

Kosuge Y. et al., *Neuroscience*. 2003, Imai T. et al., *Neuroscience*. 2007, Kosuge Y. et al., *Neuropharmacology*. 2011, Imai T. et al., *Amino Acids*. 2014, Imai T. et al., *J Pharmacol Sci*. 2016, Kosuge Y. *Exp Ther Med*. 2020, 特許第6528238号

・筋萎縮性側索硬化症のメカニズムの一部を解明し、治療薬のシーズを見つけました。

Miyagishi H. et al., *J Pharmacol Sci*. 2013, Kosuge Y. et al., *Biol Pharm Bull*. 2015, Miyagishi H. et al., *Cell Mol Neurobiol*. 2017, Kosuge Y. et al., *Neurochem Int*. 2018, Kosuge Y. et al., *Oxid Med Cell Longev*. 2020, Tsuruta K. et al., *Int J Mol Sci*. 2023, 特許第6692060号

・ニューロンへの分化を促進する因子を見つけました。

Nango H. et al., *J Pharmacol Sci*. 2017, Nango H. et al., *Cells*. 2020, Nango H. et al., *Cells*. 2020, Nango H. et al., *Cell Mol Neurobiol*. 2022,

・適応障害の病態メカニズムの一部を解明し、治療薬のシーズを見つけました。

Ohno R. et al., *J Ethnopharmacol*. 2018, Miyagishi H. et al., et al., *Neurosci Lett*. 2020, Miyagishi H. et al., *Brain Res*. 2022, Miyagishi H. et al., *J Nat Med*. 2024

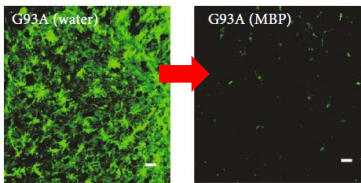
・痛みと痒みの病態メカニズムの一部を解明し、治療薬のシーズを見つけました。

Tsuji M. et al., *J Eur J Pain*. 2019, Nango H. et al., *Pharmaceutics*, 2025 特願2022-10060

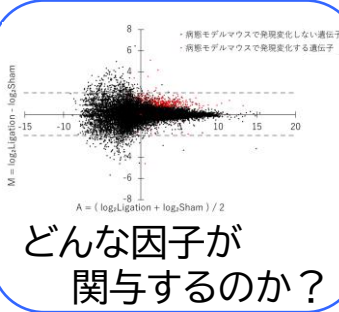
・日本大学医学部附属板橋病院薬剤部とも共同研究を行っています。

Imai T. et al., *Sci Rep*. 2022.

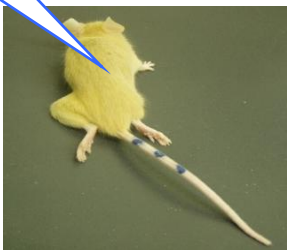
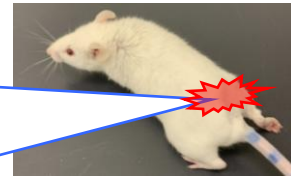
連絡先: kosuge.yasuhiro@nihon-u.ac.jp



グリア細胞の活性化を薬で抑制できるか？



神経障害性疼痛モデルマウス



ALSモデルマウス

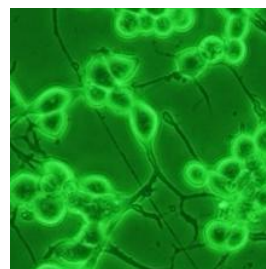


CKDモデルマウス



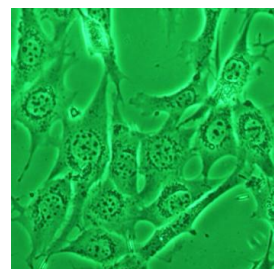
日本クレア株式会社 HPより

NSC-34細胞 (運動ニューロンモデル)

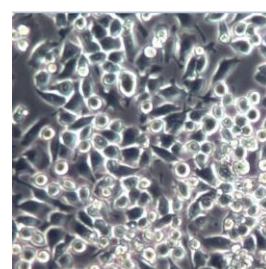


HT22細胞

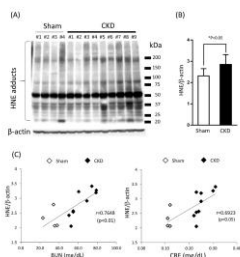
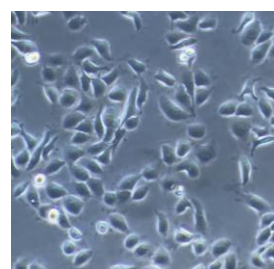
(海馬神経細胞モデル)



BV-2細胞 (ミクログリアモデル)



Ca9-22細胞 (歯肉上皮モデル)



どんなタンパク質が？

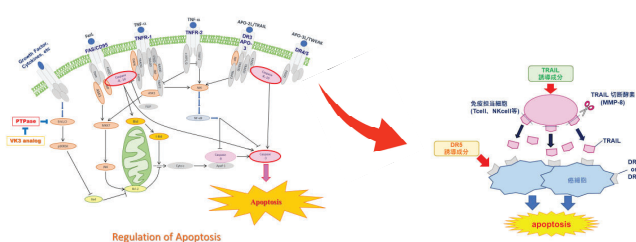
臨床医学研究室

教授：加納 久雄， 准教授：浅見 覚， 専任講師：徳田 栄一

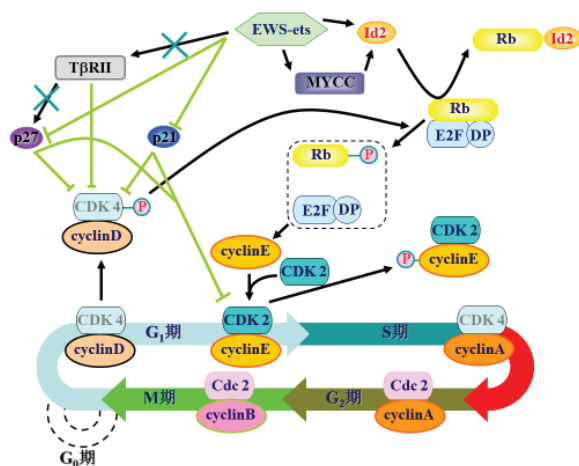
現在の薬剤師の調剤業務及び薬学部の薬学研究において、疾病の理解を抜きにしては考えられない程、臨床に関連することが増えてきました。そのため薬学を学ぶ上で、疾病の病態や薬物治療をより深く理解することが求められています。

そこで、当研究室では、難治性疾患の多岐にわたる研究（癌、神経疾患など）を行い、病態の解明を分子生物学的な手法を使って行い、最終的には研究の成果が臨床の場において、患者さんの治療に生かされる新規治療薬の開発研究を行っています。

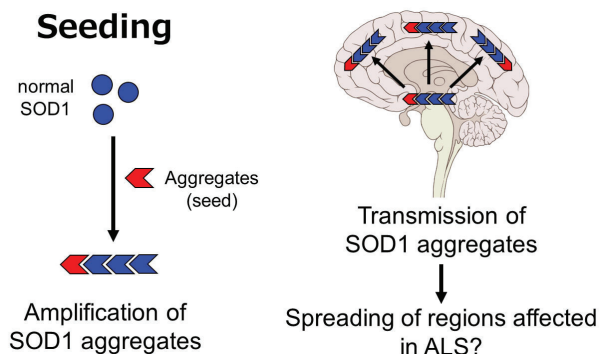
- ✓ 悪性腫瘍に対するVitamin K₃ 誘導体を用いた apoptosis 誘導
- ✓ 染色体転座を起こした悪性腫瘍に対する遺伝子治療の開発
- ✓ 「凝集体が誘発するシーディング現象」に着目した筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因解明
- ✓ 免疫細胞やサーカディアンリズムに着目した悪性腫瘍治療薬の開発



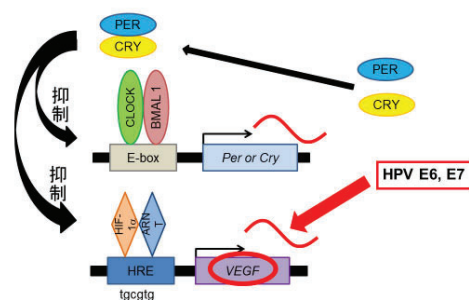
Vitamin K₃ 誘導体を用いた apoptosis 誘導



Ewing's sarcomaにおける遺伝子異常



ALSにおける凝集体が誘発するシーディング現象



子宮頸癌におけるサーカディアンリズム

- 薬物速度論的アプローチを基盤に、*in Silico*実験にて薬物の効果・副作用の発現メカニズムを解明することに努めています
- 具体的には、「クリニカルファーマコメトリクスを応用した薬物治療の個別化」に焦点をあて、特に小児、感染症、血液および代謝性疾患などの領域における生理学的な薬物動態数理モデルと人工知能を融合した臨床薬理学および臨床薬物動態学の研究に取り組んでいます

1. 生理学的な数理モデルを応用した薬物治療の個別化

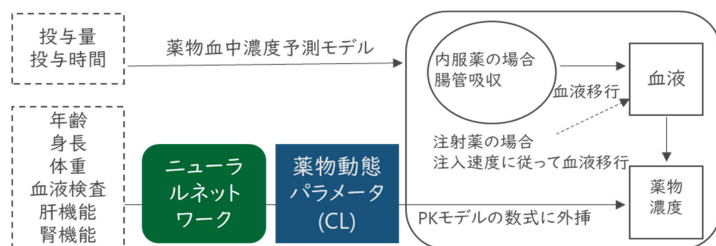
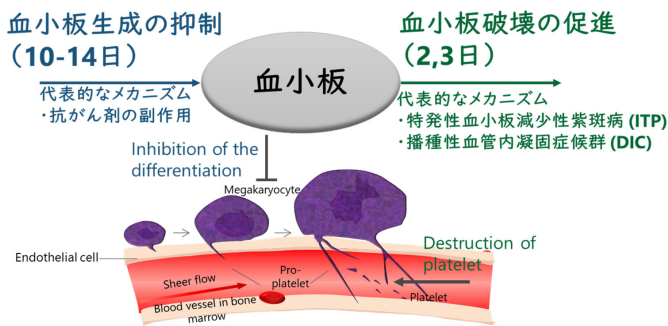
2. 人工知能を融合した臨床薬理および臨床薬物動態研究



興味のある方はQRコードから研究室HPをご覧ください。

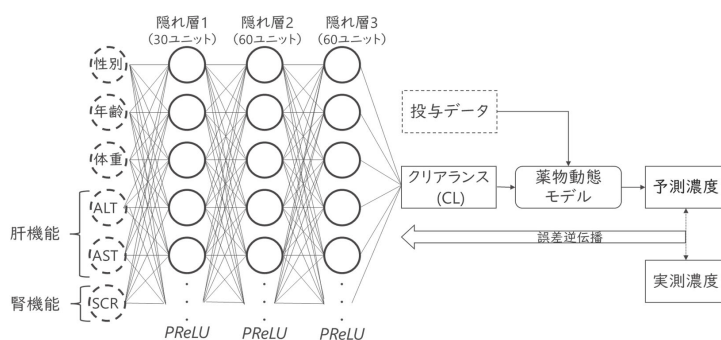
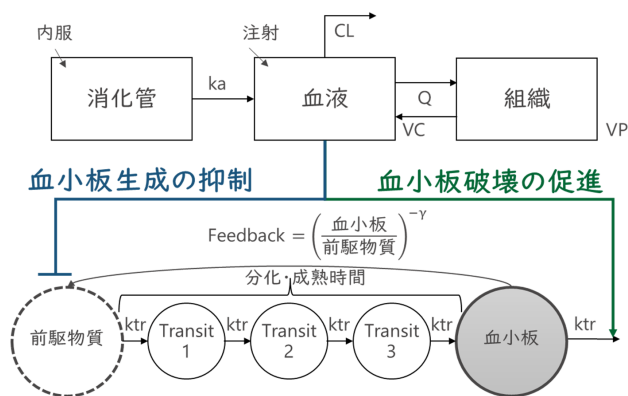
1. 生理学的な数理モデルを応用した薬物治療の個別化

2. 人工知能を融合した臨床薬理および臨床薬物動態研究



血小板減少の2つのメカニズムを数理モデルとして構築し、薬物動態モデルと融合する個別化投与モデルを開発

深層学習と薬物動態モデルを組み合わせ、経時的な薬物血中濃度予測に応用する新しい手法を開発



生薬学研究室

教授 松崎桂一, 専任講師 高宮知子, 助教 矢作忠弘

生薬学研究室では、植物・生薬・微生物など天然の薬物素材から、新規生物活性物質の探索の下、下記のような研究を実施している。

1. *Dendrobium*属植物のオミクス統合解析に基づいた薬用資源の探索
2. *Dendrobium*属植物と共生菌との相互作用と有用物質生産への応用
3. 未開拓資源からの生理活性物質の探索と機能解析
4. 生薬の適性使用ならびに品質評価に関する研究
5. 薬用植物園で栽培されている資源植物のに関する研究
6. 放線菌の共培養による新たな物質生産に関する研究

未開拓資源からの生理活性物質の探索と機能解析

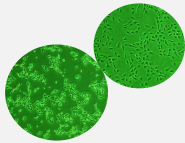
i) 植物調査 (フィールドワーク)

- ・琉球弧 (沖縄、奄美など)
- ・日本全国



ii) *in vitro*スクリーニング

- ・骨代謝など



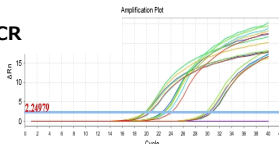
iii) 活性成分の探索



HPLC
NMR

iv) 活性評価・作用機序の解明

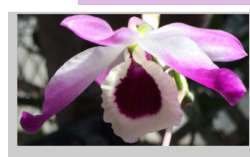
Real-time PCR



*Dendrobium*属植物のオミクス統合解析に基づいた薬用資源の探索と共生菌との相互作用

i) 伝統医学の検証

ii) 生物活性評価



iii) 遺伝子の種間比較解析

iv) メタボローム解析

潜在的薬用資源の発掘

生物活性物質の特定

v) 共生菌による生合成遺伝子の発現解析



相互利益 共生

代謝物

不利益 攻撃

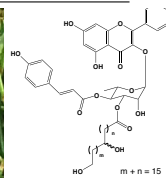
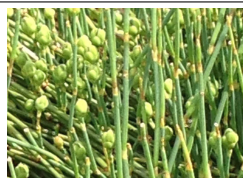


微生物

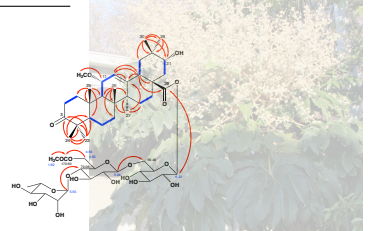
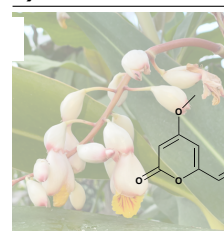
薬用植物園で栽培されている資源植物のに関する研究



i) 低酸素誘導因子(HIF)抑制物質の探索



ii) がん予防を目指した抗炎症物質の探索





医薬品化学研究室

(教授:内山武人 専任講師:齋藤弘明 専任講師:及川直毅)

機能性糖質アナログの合成および機能評価

本研究室では、環状ポリオール(例:1,5-アノヒドログルシトール, 1,5-AG)類を簡便かつ大量に調製できることを見出しました。この調製法を用いることで、煩雑なシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製操作をおこなうことなく、D-グルコースから1,5-AGを大量(数十グラムスケール)に調製することが可能です。1,5-AGはヒトの血中にD-グルコースについて多く含まれる糖質であり、その濃度は血糖コントロールの状態を表す重要な指標として用いられていますが、1,5-AGの生理的な意義については未だ詳細にはわかっていません。このD-グルコース「っぽい」構造を上手く利用して新しい機能性化合物を創出することが研究目的の一つです。

触媒化学 (Rh, Ru, Fe)

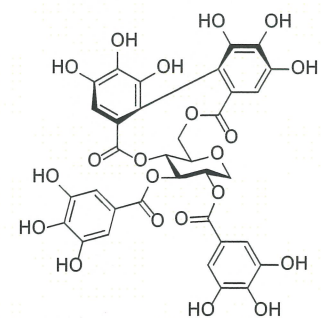
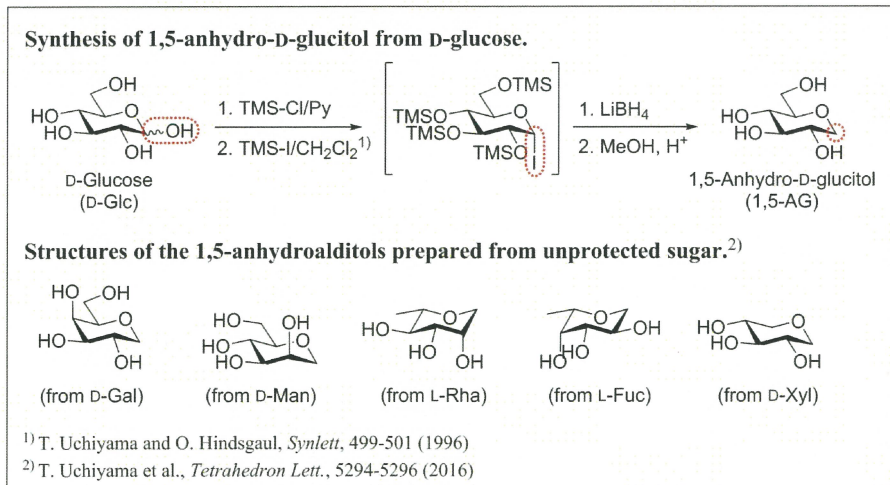
活性な炭素であるカルベンはその反応性の高さゆえに反応収率と選択性の両立は難しいとされています。我々は新規触媒の設計とその触媒による新たな化学反応の開発研究をしており、特に、反応のコントロールが難しいとされている脂肪族アミンを反応原料としたカルベンの化学反応に着目して研究を進めています。今後、新規水溶性触媒の設計・合成とカルベンを中間体とする化合物の重水素化法の開発に関する研究へと展開したいと考えています。

薬物代謝物の合成

薬物動態学の研究に用いられる薬物代謝物の供給法の確立は、個別化医療のみならずドーピング検査等においても重要な課題の一つです。現在、2つの医薬品に着目して薬物代謝物の新規化学的合成法の開発を目指しています。

連絡先: uchiyama.taketo@nihon-u.ac.jp (内山武人)

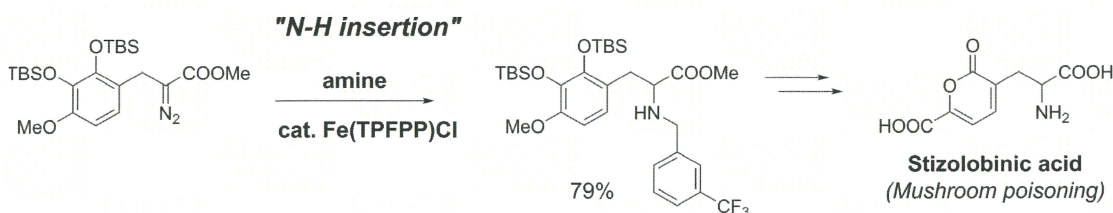
Carbohydrate Chemistry



Ellagitannin derivative
(α -Glucosidase inhibitor)

S. Machida et al., *Molecules*, 24, 4340 (2019)
S. Machida et al., *Chem. Pharm. Bull.* 69, 1209 (2021)

Catalytic Organic Chemistry



H. Shinohara et al., *Tetrahedron*, 76, 131619 (2020)

病原微生物学

教授 廣瀬 大 専任講師 山田景土 助教 大久保朱

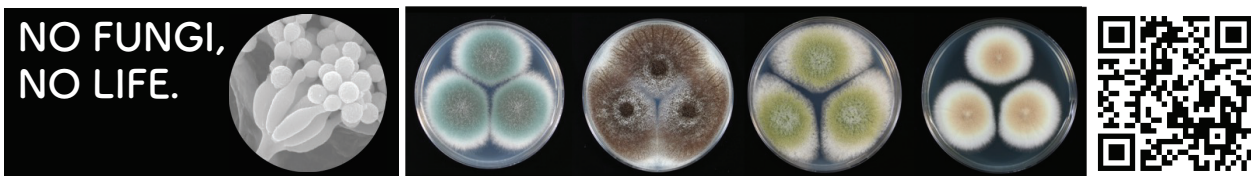
● 地球上の生物は大きく3つのドメインに分けられますが、病原微生物は全てのドメインで見られる系統的に多様なグループです。我々はその中でも主に真核生物ドメインに属する真菌を対象とした研究を進めています。

● 真菌は微生物の中で最も種多様性が高い分類群であり、病原真菌だけでも500種以上も知られています。多様な病原真菌は、ヒトの体表や体内に常在する菌と主たる生活場所がヒト以外の環境である菌の大きく2つに分けることができます。それぞれの菌はそれぞれの生活場所にどのように適応し種分化を遂げてきたのでしょうか？

● この様なヒトの病原真菌の本質に迫る進化的疑問に対して、分類学、生態学、分子系統学、集団遺伝学、ゲノム科学の研究手法により解き明かす研究を行っています。

大学院生のこれまでの研究テーマ

- 1) ヒトの皮膚環境に適応したマラセチア属の進化プロセス
- 2) 抗病原微生物活性のあるアオカビ属の多様性と進化
- 3) ハウスダストに定着する好乾性アスペルギルス属の多様性・分布・起源 (2024年修了)
- 4) 抗真菌薬耐性アスペルギルス症起因菌の野外環境における多様性と分布 (2022年修了)



病原真菌の進化学

(例) 白癬菌

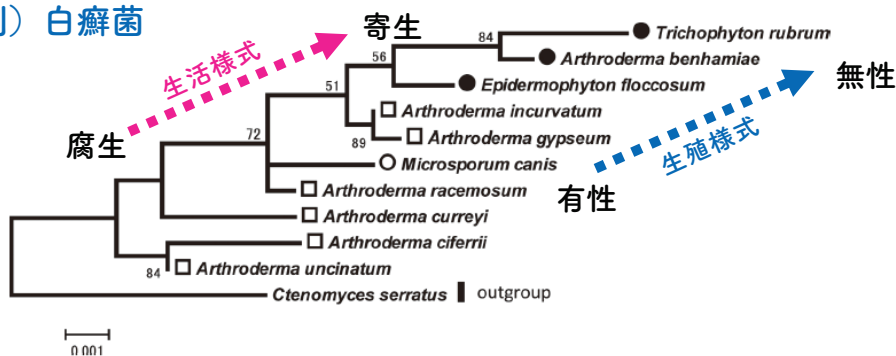
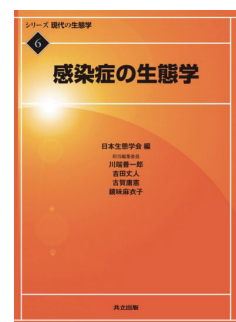


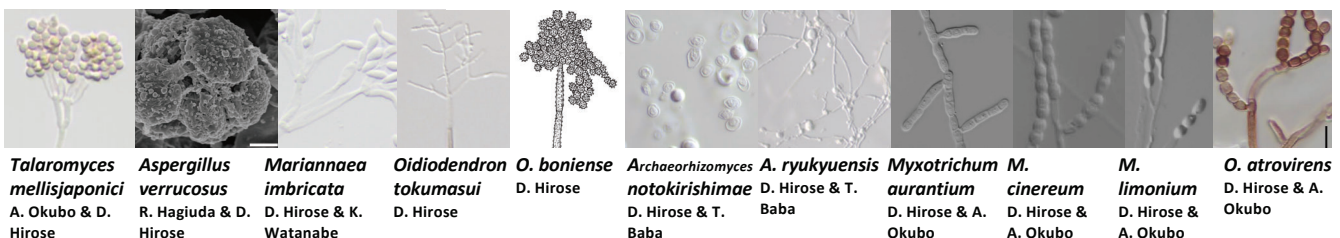
図 21.2 18SrRNA 遺伝子の塩基配列に基づく *Arthroderma* 属とその関連種の最尤系統樹
黒丸がヒト好性菌、白丸が動物好性菌、四角が土壌好性菌。
Arthroderma 属以外は無性生殖のみしか知られていない属である。



シリーズ現代の生態学6巻
感染症の生態学
第21章 ヒトの真菌感染症
2016年3月出版 共立出版

これまでに当研究室で記載した新種

進化的研究を進める中で新種と出会うことはよくあります。このような種の発見は病原真菌の進化プロセスの理解に繋がることが期待されるため、積極的に記載しています。



薬品物理化学

教授 田口博之・教授 橋崎要・助教 柴崎宏介

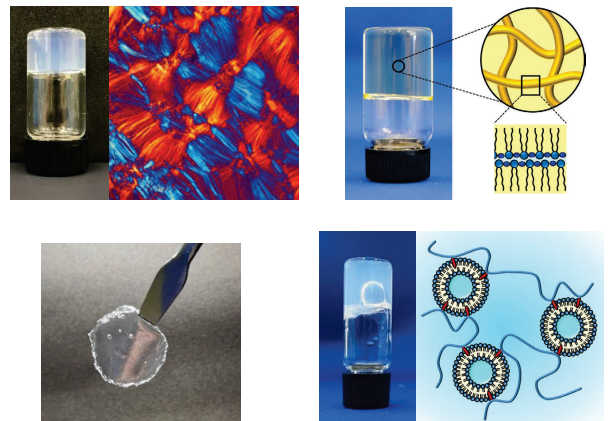
我々は、物理化学的な解析手法（界面化学、レオロジー、放射光X線散乱など）を駆使して得られる知見を活用し、新規なソフトマテリアルの開発、ならびに得られたソフトマテリアルを皮膚適用製剤の基剤に応用する研究を進めています。これまでに、シクロデキストリンエマルジョン、脂肪酸／アミノ酸ヒドロゲル、レシチン逆紐状ミセル、リポソーム架橋ゲル、リポソーム架橋フィルム、両連続マイクロエマルジョンなどを開発し、いくつかの製剤で薬物の経皮吸収性が高くなることを明らかにしました。

この他にも、半固形製剤の使用感（塗りやすさ、付着性など）に寄与する因子の解明、ならびに使用感を制御する方法に関する研究も行っています。これまでに、「指すべりやすさ」、「塗り広げやすさ」、「べたつきにくさ」、「つっぱりにくさ」などの官能評価項目が、高調波成分に起因するレオロジーパラメータと深く関連していることを明らかにしています。

連絡先 taguchi.hiroyuki@nihon-u.ac.jp
hashizaki.kaname@nihon-u.ac.jp
(@は半角に書き換えてください)

ソフトマテリアルの開発

- ・シクロデキストリンエマルジョン
- ・脂肪酸／アミノ酸ヒドロゲル
- ・レシチン逆紐状ミセル
- ・リポソーム架橋ゲル
- ・リポソーム架橋フィルム
- ・両連続マイクロエマルジョン など



皮膚移行に影響する因子

- ・基剤の性質と適用方法
- ・正常皮膚と損傷皮膚
- ・皮膚表面のエネルギー状態

新規製剤の開発

製剤の使用感に寄与する因子

- ・皮膚に対する付着性
- ・官能評価とレオロジーの関係



出典 Spring-8 HP

薬品分子化学

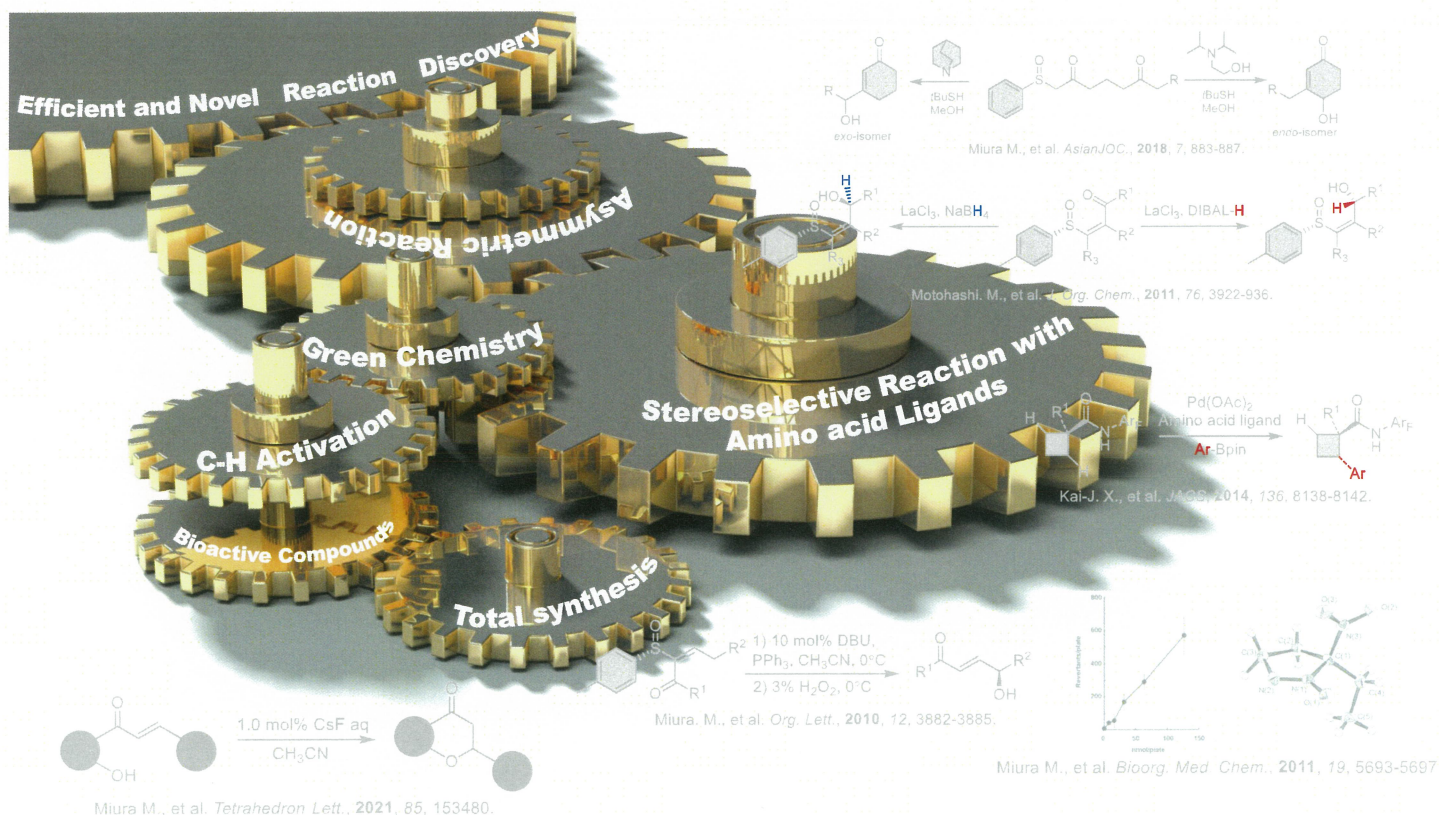
教授 鳥山正晴
教授 三浦基文
助教 重松花梨

研究内容

我々は新規で有用性の高い反応の開発を主とし、その反応を用いて導いた生物活性物質の探索や天然物合成を行っております。

- 光学活性スルホキッドを用いた立体選択的反応の開発
- アミノ酸配位子を用いた立体選択的反応の開発
- 低環境負荷有機反応の開発
- 天然から産生される複雑な化合物の合成
- パラジウム触媒を用いたC-H活性化反応
- 新規生物活性物質の合成と探索研究

連絡先 miura.motofumi@nihon-u.ac.jp



薬品分析学

教授 張替直輝

専任講師 在間一将

助教 田中悠介

短鎖オリゴヌクレオチドの検出法を開発し、食品や微生物などの遺伝子検査や核酸医薬品などの機能性オリゴヌクレオチドの測定への応用を目指しています（研究成果①と②）。また、液液分配や固相抽出を用いた天然物からの生理活性成分の探索（研究成果③）、LC/MSやNMRを用いた薬品の測定法の開発（研究成果④）など、分離分析や機器分析の技術を公衆衛生や薬物動態に応用する研究も行っています。

【これまでの研究成果】

① 短鎖のオリゴヌクレオチドの検出法の開発

- ・ Deoxyuridine含有プローブを用いた核酸医薬品ホミビルセンの測定（関連論文 Biotechniques 2022）
- ・ Ligase detection reactionによる核酸医薬品ホミビルセンの測定（関連論文 Anal. Sci. 2024）

② 断片化DNAの解析

- ・ オートクレーブ処理によるDNA断片化過程の解析（関連論文 Biopreserv. Biobank. 2024）

③ 天然物からの生理活性成分の分離

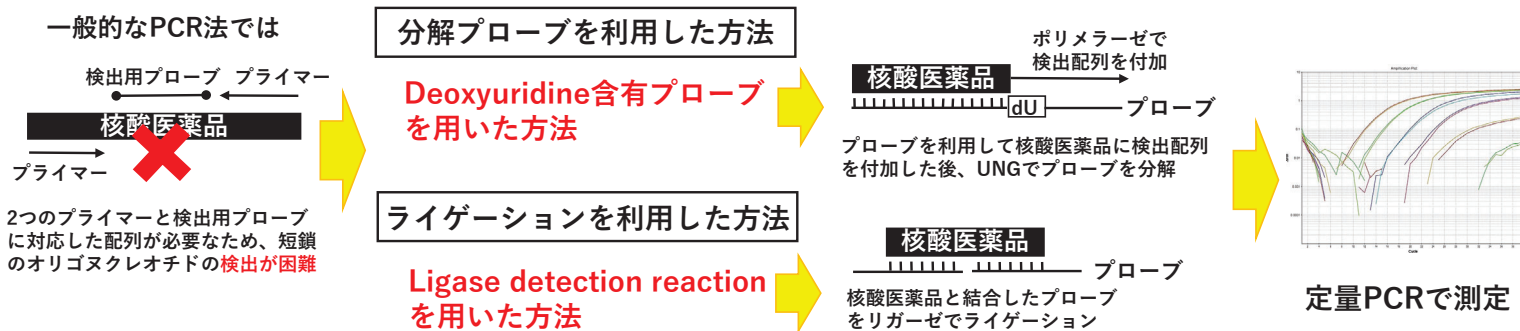
- ・ コチニール色素に含まれる夾雑成分の解析（関連論文 Chem. Pharm. Bull. 2017）

④ LC/MSやNMRによる薬品の測定法の開発

- ・ 乳汁中のエピナスチンの測定法（関連論文 Pharmazie 2019）
- ・ 牛肉中のカルプロフェンの測定法
- ・ 薬品および生理活性物質に対する定量NMR法

詳しいお話を聞きたい方は張替までご連絡ください。 連絡先 harikai.naoki@nihon-u.ac.jp

① 短鎖のオリゴヌクレオチドの検出法の開発



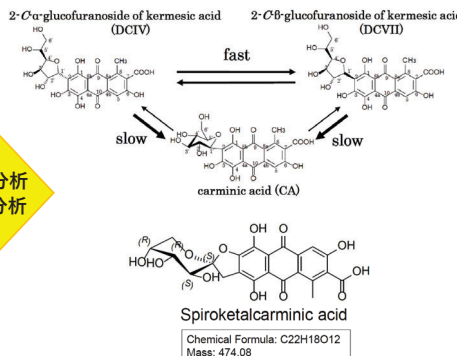
③ 天然物からの生理活性成分の分離

コチニール色素
(エンジムシから得られる天然の食品添加物)



アレルギーの報告あり

分離分析
機器分析



主成分のカルミン酸と夾雑成分が平衡関係にあることを発見

新規物質を発見

生理活性の検証