

日本薬学会北陸支部平成 18 年度第 2 回総会及び第 115 回例会

日本病院薬剤師会第 17 回北陸ブロック学術大会

主催：日本薬学会北陸支部，日本病院薬剤師会北陸ブロック

プログラム

講演要旨集

日時：平成 18 年 11 月 12 日（日） 9 時 00 分から 19 時 00 分

会場：富山大学杉谷（医薬系）キャンパス

日本薬学会北陸支部平成 18 年度第 2 回総会及び第 115 回例会 日本病院薬剤師会第 17 回北陸ブロック学術大会

主催：日本薬学会北陸支部，日本病院薬剤師会北陸ブロック

日時：平成 18 年 11 月 12 日（日） 9 時 00 分～ 19 時 00 分

場所：富山大学杉谷（医薬系）キャンパス
（〒930-0194 富山市杉谷 2630）

日本薬学会大学院優秀発表賞応募講演：9 時 00 分～ 13 時 40 分	臨床講義室 1
日本薬学会北陸支部総会・学術奨励賞授与式：13 時 45 分～ 14 時 05 分	臨床講義室 1
特別講演：13 時 00 分～ 14 時 10 分 安心と安全を目指した薬剤師の病棟常駐 内野克喜（日本病院薬剤師会副会長）	講義実習棟 大講義室
特別講演：14 時 05 分～ 14 時 35 分 「楽しい薬学への体験入学」の 20 年の歩み 染井正徳（金沢大院薬）	臨床講義室 1
特別講演：14 時 40 分～ 15 時 40 分 Proteinase-activated receptor の病態生理学的役割 川畑篤史（近畿大薬）	臨床講義室 1
日本薬学会学術奨励賞受賞講演：15 時 50 分～ 16 時 30 分	臨床講義室 1, 2
日本薬学会一般講演：16 時 40 分～ 18 時 33 分	臨床講義室 1, 2 カンファレンス・ルーム 2
日本病院薬剤師会一般講演：10 時 10 分～ 12 時 00 分、14 時 30 分～ 15 時 20 分	講義実習棟 大講義室
日本薬学会大学院優秀発表賞授与式：18 時 40 分～ 19 時 00 分	臨床講義室 1

1. 大学院優秀発表賞応募講演及び一般講演の講演時間は 1 演題それぞれ 15 分，12 分（質疑応答時間はそれぞれ 5 分，3 分）とします。
2. 発表は液晶プロジェクターを使用します。会場にはコンピュータを持参して下さい。
3. 薬学会北陸支部例会は薬剤師研修センターの集合研修会の対象とし，希望者には研修認定薬剤師制度の受講シールを配布します。
4. お問い合わせは，富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態制御研究部門 消化管生理学分野 日本薬学会北陸支部第 115 回例会事務局（TEL 076-434-7642）までお願いします。

プログラム

1. 大学院優秀発表賞応募講演

臨床講義室 1

9:00～10:00

座長： 渡辺志朗 (富山大和漢薬研)

- A-1 脂肪組織におけるアミノ酸シグナリング分子の発現
○中勝亜弓, 宝田剛志, 米田幸雄 (金沢大院薬)
- A-2 ペルオキシソーム膜ABCタンパク質PMP70と相同性の高いP70Rはペルオキシソームではなく, 小胞体に局在する。
○関みどり, 柏山恭範, 守田雅志, 今中常雄 (富山大院薬)
- A-3 胃プロトンポンプの電荷移動路への変異導入
○山内理嗣, 森井孫俊, 高橋佑司, 竹口紀晃, 酒井秀紀 (富山大院医薬)
- A-4 温度感受性癌遺伝子導入トランスジェニックラットからの気道上皮細胞株RTEC11の樹立
○土井健司¹, 高崎一朗¹, 高橋利一², 上田正次², 鈴木義久³, 帯刀益夫³, 田渕圭章¹
(¹富山大・生命科学先端研究センター, ²YS研究所, ³東北大・加齢医学研究所)

10:05～11:05

座長： 桜井宏明 (富山大和漢薬研)

- A-5 インドメタシン投与により誘発される消化管出血、貧血およびショック反応に及ぼすオウゴンエキスの影響
○山田泰広¹, 山本 亮¹, 渡辺志朗^{1,2}
(¹富山大和漢研, ²21世紀COEプログラム 富山大学)
- A-6 当帰芍薬散の女性ホルモン分泌作用, および関連遺伝子発現変化に関する研究
○鄭 美和 (富山大和漢薬研)
- A-7 陸生藍藻 *Nostoc flagelliforme* 由来酸性多糖 nostoflan のインフルエンザウイルスに対する効果
○兼清健志¹, 林 京子², 李 貞範¹, 竹中裕行³, 林 利光¹
(¹富山大院薬, ²富山大院医, ³MAC 総研)
- A-8 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の皮膚透過における輸送担体の寄与
○伊藤克彰, 辻 洋行, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰 (金沢大院薬)

11:10～12:25

座長： 恒枝宏史 (富山大院薬)

- A-9 GABA シグナル入力によるマウス神経系前駆細胞の増殖能制御
○福井正樹, 玉置啓祐, 吉田浩平, 米田幸雄 (金沢大院薬)
- A-10 代謝調節型グルタミン酸受容体シグナルが神経系前駆細胞の増殖能に与える影響
○吉田浩平, 玉置啓祐, 福井正樹, 米田幸雄 (金沢大院薬)
- A-11 組織プラスミノゲン活性化因子によるメタンフェタミン誘発性ドーパミン遊離の増強
○深草亜由美¹, 永井 拓¹, 溝口博之¹, 鍋島俊隆², 田熊一徹¹, 山田清文¹
(¹金沢大院薬, ²名古屋大院医)
- A-12 てんかんモデル動物におけるMatrix Metalloproteinase-9の動態と機能解析
○中出順也¹, 溝口博之¹, 深草亜由美¹, 田熊一徹¹, 鍋島俊隆², 山田清文¹
(¹金沢大院薬, ²名古屋大院医)

- A-13 PI3K ノックアウトマウスの ADHD 動物モデルとしての検討
○中西類子¹, 東田千尋¹, 横澤隆子¹, 山本 武², 門脇 真²
(¹富山大和漢研・民族薬物研究セ, ²富山大和漢研・消化管生理学)

13:10～13:40 座長:豊岡尚樹(富山大院薬)

- A-14 ロジウム(II)触媒 C-H アミノ化反応をもちいる α -メチルセリン類の短工程合成
と免疫調節物質(+)-conagenin の合成
矢倉隆之, ○吉本祐也(富山大院薬)
- A-15 5-フルオロ-2,4-チアゾリジンジオン類の合成研究
○栗下拓巳, 清水政博, 藤原朋也, 竹内義雄(富山大院薬)

2. 平成 18 年度第 2 回総会・学術奨励賞授与式 13:45～14:05

臨床講義室 1

3. 特別講演:14:05～14:35

臨床講義室 1

座長:島田和武(金沢大院薬)

「楽しい薬学への体験入学」の 20 年の歩み

染井正徳(金沢大院薬)

特別講演:14:40～15:40

臨床講義室 1

座長:門脇 真(富山大和漢薬研)

Proteinase-activated receptor の病態生理学的役割

川畑篤史(近畿大薬)

4. 学術奨励賞受賞講演:15:50～16:30

臨床講義室 1

座長:津田正明(富山大院薬)

副腎白質ジストロフィーの分子病態の解明と治療薬開発

守田雅志(富山大院医薬)

学術奨励賞受賞講演:15:50～16:30

臨床講義室 2

座長:門田重利(富山大和漢薬研)

共役アルキン類の連続的活性化と 3 成分連結反応への展開

松谷裕二(富山大院医薬)

5. 一般講演

臨床講義室 1

16:40～17:28

座長:片桐達雄 (富山大院薬)

- B-1 デキサメタゾン は LPS 誘発性の摂食行動障害を抑制するが、ザイモサン誘発性の摂食行動障害を抑制しない-脳内 IL-6 応答系との関連-
○斎藤正隆¹, 渡辺志朗^{1,2}
(¹富山大和漢研・臨床利用分野, ²富山大・21世紀 COE プログラム)
- B-2 Galectin-3 の急性帯状疱疹痛への関与
○小松史明¹, 高崎一朗², 谷口佳奈¹, 佐々木淳¹, 安東嗣修¹, 加藤一郎³, 平賀紘一³, 倉石 泰¹ (¹富山大院薬, ²同大生命科学先端研セ, ³同大院医)
- B-3 経産リタイアラットにおける当帰芍薬散のエストロゲン様作用の解明
○鈴木佐和子, 鄭 美和, 服部征雄 (富山大和漢研)
- B-4 Inhibitory Effect of Constituents of Bu-Shen-Jian-Gu-Tang on Osteoclast-Like Cell Formation
○史 麗穎¹, 手塚康弘¹, 宮原龍郎², 殷 軍³, 信川高寛⁴, 門田重利¹
(¹富山大和漢研, ²富山大医, ³中国瀋陽薬大, ⁴金沢医大)

17:33～18:21

座長:高橋佑司 (富山大院薬)

- B-5 LC/MS/MS によるラット脳内及び血清中 5 α -還元型プレグナン神経活性ステロイドの定量
○長濱彰宏, 東 達也, 島田和武 (金沢大院薬)
- B-6 ブファリンの代謝について
○宮代好通, 島田和武 (金沢大院薬)
- B-7 ヒト CYP1A1、CYP1A2 及び CYP1B1 の酵素活性に対する主要カンナビノイドの阻害機構の解明
○串原美佳¹, 山折 大¹, 舟橋達也¹, 木村敏行¹, 山本郁男², 渡辺和人^{1,3}
(¹北陸大薬, ²九州保福大薬, ³北陸大・学術フロンティア)
- B-8 カルベジロールの体内動態に及ぼす投与量と心不全の影響
○豊田若子¹, 清水貴子^{1,2}, 本多睦子¹, 猪又孝元³, 和泉 徹³, 橋本征也¹
(¹富山大院薬, ²第一製薬株式会社・開発支援セ, ³北里大医)

臨床講義室 2

16:40～17:28

座長:立川正憲 (富山大院薬)

- B-9 止瀉薬成分によるアストログリア細胞および神経細胞死保護
○松島伸行^{1,2}, 森口展明^{1,2}, 柴田 仁², 高野 桂¹, 神戸悠輝¹, 中道範隆¹, 米田幸雄¹ (¹金沢大院薬, ²大幸薬品(株))
- B-10 神経グリア細胞におけるペルオキシソーム膜ABCタンパク質ALDPとコレステロール代謝の関連性
水野聖子, 田村 文, 原山雄太, 守田雅志, 今中常雄 (富山大院薬)
- B-11 ラットアストロサイト細胞株におけるATPによる脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子発現上昇
○宝田聡子¹, 高崎一朗², 田渕圭章², 安田 誠¹, 田渕明子¹, 津田正明¹
(¹富山大院薬, ²富山大・生命科学先端研セ)

- B-12 カルシウム, cAMP シグナル同時入力による遺伝子発現制御機構の解析
○金崎一史¹, 福地 守¹, 高崎一郎², 田淵明子¹, 津田正明¹
(¹富山大薬, ²富山大学・生命科学先端研セ)

17:33-18:21

座長: 田中亚紀 (富山大院薬)

- B-13 ペルオキシソームで発見された Lon protease homologue の存在状態の解析
○清水政博, 香川真徳, 柏山恭範, 守田雅志, 今中常雄 (富山大院薬)
- B-14 血液網膜関門を介した *p*-aminohippuric acid 排出輸送機構の解析
○牧原明秀, 辻川有希, 登美斉俊, 立川正憲, 細谷健一 (富山大薬)
- B-15 グルコース枯渇条件における網膜毛細血管内皮細胞 LAT1 の発現変動機構
○松山 涼, 登美斉俊, 立川正憲, 細谷健一 (富山大薬)
- B-16 高等植物の ADP-ribosylation factor 遺伝子のクローニングと発現特性の解析
朝倉夕希¹, 杉山立志¹, 関 光², 村中俊哉², 黒崎文也¹ (¹富山大院薬, ²理研)

カンファレンス・ルーム 2

16:40-17:40

座長: 矢倉隆之 (富山大院薬)

- B-17 D_{3h} 対称性を持つ水素結合性二座ホスト分子の開発
○阿部 肇^{1,2}, 堀井明日香¹, 井上将彦¹ (¹富山大院薬, ²JST さきがけ)
- B-18 フェニルスルフィドからアルケンの緩和なワンポット合成反応の開発
松尾淳一, ○香西孝章, 石橋弘行 (金沢大院薬)
- B-19 ラクタムの酸化的活性化を経る炭素-炭素結合形成反応の開発
松尾淳一, ○棚木有美, 石橋弘行 (金沢大院薬)
- B-20 α -メチルチオアセトアミドの環化反応を利用した(-)-Mesembrane の合成
○斎藤美保, 松尾淳一, 石橋弘行 (金沢大院薬)
- B-21 独創率 80%による, 砂漠の緑地化薬の合成法開拓研究
○山田文夫, 新本幸太郎, 染井正徳 (金沢大院薬)

17:45-18:33

座長: 阿部肇 (富山大院薬)

- B-22 新規触媒的超原子価ヨウ素酸化反応の開発研究: アルコキシフェノール類の酸化によるキノン類の合成
矢倉隆之, ○小西達也 (富山大院薬)
- B-23 光反応性 SUMO ペプチドの合成と応用
○中島浩行, 畑中保丸 (富山大院薬)
- B-24 光反応性エストラジオールアレイの開発と応用
○京田 岳, 友廣岳則, 畑中保丸 (富山大薬)
- B-25 光反応性 GTP による GTP 結合タンパク質のプロテオミクス
○兼田真樹 増田宗太 友廣岳則 畑中保丸 (富山大院薬)

6. 大学院優秀発表賞授与式: 18:40-19:00

臨床講義室 1

日本病院薬剤師会第17回北陸ブロック学術大会プログラム(大講義室)

特別講演 【13:00～14:10】

座長 砺波総合病院 新山雅夫

『安心と安全を目指した薬剤師の病棟常駐』

日本病院薬剤師会 内野 克喜 副会長

【10:10～11:10】 一般講演

座長 小堀 勝 金沢医科大学病院

前田 良一 厚生連高岡病院

-1 当院における注射用抗菌薬の使用状況について

富山県済生会富山病院 薬剤科¹⁾、同 臨床検査科²⁾、同 内科³⁾

○深川 裕¹⁾，篠田健一¹⁾，山本富夫²⁾，菓子井良郎³⁾

-2 カルバペネム系薬剤の使用状況と緑膿菌感受性の変化

- 当院の抗菌剤適正使用の取り組み -

公立学校共済組合北陸中央病院 医療技術部薬剤科

○高田加壽代，浅野聡美，田中治，松井ひろみ，松田芳美，守内匡，竹原豊，
大島ゆかり，金本郁男

-3 乳癌チーム医療における薬剤師の役割

金沢大学医学部附属病院 薬剤部¹⁾ 看護部²⁾ 理学療法部³⁾ 乳腺科⁴⁾

原 祐輔¹⁾ 菅 幸生¹⁾ 森宗由華¹⁾ 米島美晴²⁾ 橋爪理香²⁾ 守山成則³⁾ 井口雅史⁴⁾
宮本謙一¹⁾

-4 石川県内病院へのアンケート集計結果から考察した癌化学療法への薬剤師の関わり

1)石川県立中央病院,2)金沢医療センター,3)金沢医大病院,4)松任石川中央病院,
5)済生会金沢病院,6)金沢大学病院,7)石川県病薬がん治療特別委員会 8)石川県病院薬剤師会
安田明子¹⁾⁷⁾，琴坂幸広¹⁾⁷⁾，山田千代子¹⁾⁷⁾，杉村勇人²⁾⁷⁾，高橋喜統³⁾⁷⁾，春木一伸⁴⁾⁷⁾，
山本優衣⁵⁾⁷⁾，古居奈歩⁶⁾⁷⁾，菅 幸生⁶⁾⁷⁾，橋本秀子⁶⁾⁷⁾，宮河哲夫²⁾⁷⁾，宮本謙一⁶⁾⁸⁾，

-5 薬剤疫学(48)

抗精神病薬の処方状況および併用薬剤の使用調査について

福井大学医学部附属病院 薬剤部

坂谷英亨、萱野勇一郎、渡辺享平、中村敏明、政田 幹夫

【11:10～12:00】 一般講演

座長 本田 高德 福井厚生病院

前田 大蔵 金沢大学医学部附属病院

-1 外来投薬に発生する問題点と薬薬連携

¹射水市民病院 薬剤科, ²チューリップ中曽根薬局, ³永野薬局

脇田真之¹, 星野智美¹, 米山六郎¹, 大代理恵子², 永野康己³

-2 簡易在庫管理システムの導入効果

福井総合病院 薬剤科

松中久由可、竹澤あゆみ、松井悦子、橋本真知子、水上峰宏

-3 オーダリングシステム更新時における薬剤師の関わり

- 医薬分業に対応したオーダリングシステムの構築を目指して -

射水市民病院 薬剤科

星野智美, 脇田真之, 米山六郎

-4 電子カルテと連動した薬剤管理指導業務システム

福井県立病院 薬剤部

富田裕子、中村尚未、川崎美雪、村上久恵、森阪優紀子、平賀貴志、濱崎数幸、
高塚英男

【14:30～15:30】 一般講演

座長 橋本 政和 高岡市民病院

水野 賀夫 福井県済生会病院

-1 ワルファリンと深海鮫エキスの相互作用が疑われた1例

かみいち総合病院 薬剤科

堀 竜太郎 新喜 昌子 平井 邦彦 高城 正利 有馬 文義

-2 アトルバスタチンによる血清尿酸値への影響

独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 薬剤科

高嶋雄介, 能村涼子, 宮河哲夫

-3 ビルレルピンによる静脈炎を予防するための簡便な投与法の検討

金沢大学医学部附属病院 薬剤部¹ 看護部² 乳腺科³

菅 幸生¹, 原 祐輔¹, 森宗由華¹, 橋本秀子¹, 西上 潤¹, 清水典江², 赤坂弘子²,
林 京子², 井口雅史³, 宮本謙一¹

-4 オピオイド使用患者における制吐剤の併用状況について

独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 薬剤科

山上直子, 中村卓巨, 能村涼子, 宮河哲夫

特別講演

(14:05-15:40, 臨床講義室 1)

(13:00-14:10, 講義実習棟 大講義室)

「楽しい薬学への体験入学」の20年の歩み

染井正徳 金沢大院薬

日本薬学会北陸支部主催、「薬学への招待、楽しい薬学部への一日体験入学」事業は、非常に多くの方々のご協力とご支援によって、満20年を迎える事ができました。ここに厚くお礼申し上げます。

北陸地区を全国に知らしめるという当初からの一つの目的は、事業開始とともに達成された。この20年間に高校生諸君を主としながらも中学生や一般の方も含め、北は北海道、南は沖縄までの日本各地から、たくさんの方々が北陸地区に参集され、薬学の実験を約半日、目を輝かせて自らの手で体験されて、また日本各地に戻り、多くの方が薬学へ進学し、あるいは薬学への理解を深め薬学を下支えしてくれている。この間の様々な実施状況は、下表の20年間のデータから読み取れる。

表 薬学への招待、楽しい薬学部への一日体験入学、参加者、参加研究室等推移

回数	実施日	金沢地区		富山地区		参加者総数		備考 1	備考 2	
		参加研究室数	参加者数	参加研究室数	参加者数	各回合計	延人数			
0	1987.8.3.	11	55			55	55	金沢大学のみで実施		
1	1987.11.3.	18	80			80	135	金沢大, 北陸大2校で実施		
2	1988.8.2.	26	90			90	225	同上		
3	1989.8.1.	29	135	11	77	212	437	富山医科薬科大学参加, 3校で実施		
4	1990.7.31.	26	163	11	53	216	653	以下, 同上		
5	1991.7.30.	27	115	12	64	179	832	"		
6	1992.8.4.	30	130	13	68	198	1030	"		
7	1993.8.3.	30	175	14	53	228	1258	"		
8	1994.8.2.	30	158	14	78	236	1494	"		
9	1995.8.1.	31	151	15	70	221	1715	"		
10	1996.8.6.	33	174	16	89	263	1978	"		
11	1997.8.5.	34	135	16	53	188	2166	"		
12	1998.8.6.	35	128	16	66	194	2360	"	第一回, 8/5	650 (全学)
13	1999.8.6.	34	101	16	92	193	2553	"	第二回, 8/4	1200 (全学)
14	2000.8.3.	36	105	18	122	227	2780	"	第三回, 8/2	1500 (全学) 89
15	2001.8.24.	23(33)	44	18	80	124	2904	"	第四回, 8/1	2000 (全学) 117
16	2002.7.21	33	195	18	127	322	3226	"	第五回, 8/7	150
17	2003.7.20	36	157	18	135	292	3518	"	第六回, 8/9	251(354申込,台風)
18	2004.7.18	37	237	16	140	377	3895	E-mailでの参加申込採用	第七回, 8/6,7	404
19	2005.7.17	36	141	17	135	276	4171	同上	第八回, 8/9,10	410
20	2006.7.16	34	181	17	127	308	4479	同上	第九回, 8/8,9	507

表の裏に隠れた、上記事業を創始せねばならないという熱い思い、長時間に渡る日本で初めての新しい実験体験事業を創始する事に際しての様々な人間模様、実施上遭遇したいろいろなトラブル等についても、後続く人のご参考にするために、時間の許す範囲でお話したい。

Proteinase-activated receptor の病態生理学的役割

川畑 篤史

(近畿大・薬・生体機能病因説明)

1) はじめに

Proteinase-activated receptor (PAR)は G 蛋白共役 7 回膜貫通型受容体の 1 種であり、ある種のプロテアーゼの細胞への作用を媒介している。現在までに、PAR1, PAR2, PAR3 および PAR4 がクローニングされており、生体内の種々の組織・細胞に広く分布し、多様な生理機能の制御や病態に関与することが明らかにされている。PAR1, PAR3, PAR4 はトロンビンによって活性化される受容体であるのに対し、PAR2 はトロンビンでは全く活性化されずにトリプシンを含むいくつかのプロテアーゼによって特異的に活性化される。PAR の活性化は、アゴニストプロテアーゼによって N 末のペプチド鎖が特定の部位で切断されることで受容体活性化配列 (tethered リガンド) が露出され、これが同じ PAR 分子の細胞外第 2 ループに結合することによっておこる (図 1)。一方、受容体活性化配列に基づいて合成したアミノ酸 5-6 個からなるペプチドは、PAR の N 末ペプチド鎖を切断することなく非酵素的に PAR の活性化を誘起する (図 1)。今回は、PAR の生理的・病態生理学的役割について、特に知覚神経系、消化器系の話題を中心に概説する。

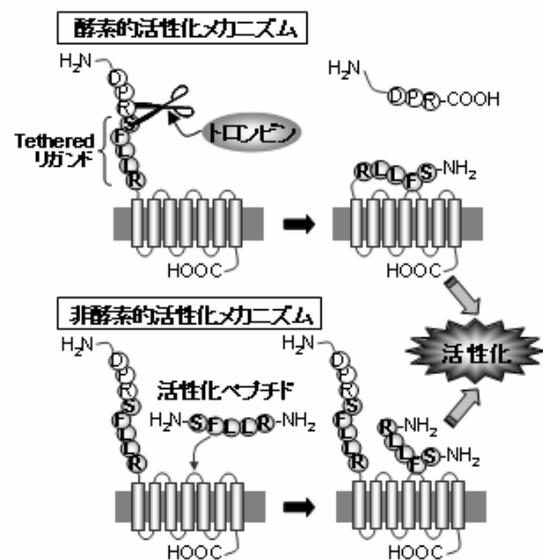


図1 ヒトPAR1の活性化メカニズム

2) PAR と体性痛

知覚神経系では、特に C 線維ニューロンに PAR2 が豊富に発現している。PAR2 アゴニストを末梢組織に局所投与すると、知覚神経からのサブスタンス P や CGRP の遊離を介して神経因性炎症が誘起される。また PAR2 アゴニストにより侵害受容反応と痛覚過敏が誘起されるが、この痛覚過敏の発現には、知覚神経上に存在する PAR2 の活性化に続く蛋白キナーゼ C 依存性の TRPV1 (カプサイシン受容体) 活性化 (トランスアクチベーション) が関与することが示唆されている。また、末梢 PAR2 活性化による痛覚過敏の発現には脊髄のグルタミン酸-NMDA 受容体-NO 系が関与している。一方、PAR1 アゴニストの末梢局所投与は鎮痛的に作用する。

3) PAR と内臓痛

PAR2 アゴニストを結腸内投与することにより、結腸バルーン刺激に対する感受性上昇ならびにカプサイシン誘起内臓痛様行動の増加が遅発性（6 時間後）に認められる。**PAR2** アゴニスト投与後の時間経過から考えると、上述の体性痛の場合に認められたような知覚神経上における **PAR2** から **TRPV1** へのクロストークが関与するとは考え難い。我々は、この遅発性痛覚過敏がブラジキニン **B2** 受容体アンタゴニストにより阻止されることより、内因性ブラジキニンの遊離が関与する可能性を指摘している。

PAR2 は膵臓では腺房細胞や膵管上皮細胞に発現しており、その活性化により膵外分泌を促進する。興味あることに、**PAR2** ノックアウトマウスでは、セルレイン誘起膵炎関連腹部痛覚過敏が野生型マウスよりも顕著に認められる。また、**PAR2** アゴニストは野生型マウスにおけるセルレイン誘起膵炎とそれに伴う腹部痛覚過敏のいずれをも抑制する。すなわち、膵炎に伴う痛みに対して **PAR2** は抑制的に機能していることが考えられる。一方、膵炎のない正常状態の動物では、膵管から逆行性に **PAR2** アゴニストを投与することで痛みがおこることが示唆されている。

4) 胃粘膜における PAR の役割

PAR2 活性化ペプチドおよび **PAR1** 活性化ペプチドは、いずれもラットあるいはマウスの胃粘膜傷害モデルにおいて全身性投与することにより胃粘膜保護作用を示す。**PAR2** アゴニストの胃粘膜保護作用はカプサイシン感受性知覚神経の興奮を介しているが、プロスタグランジン系に依存しない。一方、**PAR1** アゴニストの作用はプロスタグランジン系を介しておこるが、知覚神経系に依存しない。**PAR2** 活性化により胃の粘液分泌促進、酸分泌抑制、粘膜血流増加、平滑筋収縮・弛緩などが見られる一方、ペプシノーゲン分泌亢進が認められる。また、**PAR1** 活性化によっても酸分泌抑制、粘膜血流増加、平滑筋運動変化、ペプシノーゲン分泌亢進が認められている。このように、**PAR1** と **PAR2** は胃粘膜において類似した多様な機能を有し、第一義的には保護的に働いているが、そのメカニズムは必ずしも同一ではない。

5) おわりに

上述した以外にも、**PAR** は唾液分泌、涙液分泌、呼吸器系機能制御、血管および消化管平滑筋運動調節などを含む多様な役割を演じており、また種々の炎症性病態に関与している。現在は臨床方面での **PAR** の研究が大きく発展しつつあり、最も注目されている創薬標的分子の 1 つである。

安全で安心な医療を目指して 薬剤師の病棟常駐

東京通信病院薬剤部

内野 克喜

東京通信病院では、平成6年に5フロアの病棟にサテライトファーマシー（SP）を開設し、そこを拠点に注射薬調剤、服薬指導、医薬品管理などの病棟業務を実施してきた。しかし、ヒヤリ・ハット報告によれば、薬剤関連の項目は約40%あることは周知の事実である。この値を減少させる目的で、電子カルテ導入による予約制の実施により外来患者の減少したのを契機に、「薬の専門家」として薬剤師が病棟に常駐し、新たな病棟業務の展開を試行した。対象の病棟は、医薬品を繁用している内科系の循環器科病棟を選択した。

（1）看護師の実施している薬剤業務の調査

常駐前（平成17年6月）に1週間病棟に常駐し、1日の看護師の実施している医薬品に関連した業務内容と作業時間を1週間調査した。その結果は1）1部患者（看護師預かりの薬剤）の与薬の準備およびその実施、2）服薬の確認、3）臨時注射薬の準備および混合、4）その他に分類された。これらの業務を実施していた総業務時間は10.7時間（以下延べ1日当たり）であり、これは総看護業務の20%に相当した。

（2）薬剤師の病棟常駐

平成17年11月より常駐を開始した。常駐は、朝食から夕食までの食事前後の配薬に対応するため、早番（7:30～16:15）2名、遅番（10:30～19:15）2名の二交代とした。病棟には原則として1患者の当日投与すべき内服薬、屯用薬、注射薬を1引き出しに収納できる薬品専用ワゴンを配備した。入院患者の内服・外用薬および注射薬の調剤は、担当の薬剤師が配薬用に合わせた一回量に包装した。その後薬剤師は、1）全ての入院患者の処方継続・変更情報を電子カルテで確認した。2）内服・外用薬の場合には処方変更に対応した配薬準備（調剤済みの薬品の再調製）、配薬（朝、昼、夕）を行った。3）注射薬の場合には処方確認後、変更対応の計数調剤を行い、1日4回投与2時間前に混合調製をSP内のクリーンベンチを用いて実施し、調剤済みの注射薬を病棟の点滴処置台にセットした。さらに、医師から至急調製の依頼の処方に迅速に対応した。4）上記の業務の合間に服薬指導を行った。

その結果、薬剤師が今回の試行で全患者の配薬や注射薬混合調製などの業務時間は延べ12.8時間となり、看護師のそれとほぼ同様の結果となった。この内訳として、1）の電子カルテ確認は2.8時間、2）の配薬の時間6.3時間、薬剤師にとって新たな業務である配薬の業務時間は1.9時間、3）の注射薬調剤は3.7時間を占めた。4）の服薬指導時間（準備から記録まで）は11.3時間であり、薬剤管理指導料の算定件数は、常駐前の月19件に対し常駐後は月61件に増加した。また、調剤室で処方せんによる内用・外用薬、注射薬の調剤時間は4.7時間であった。以上述べた各工程の積算時間は、28.7時間であり、3.6人が必要であることが分かった。

病棟に薬剤師が常駐することにより、医師にとっては薬剤使用について相談しやすい、看護師にとっては清拭・入浴回数の増加など、他の医療職に質的变化が起こる良好な結果が得られた。今後は業務内容の見直し、効率化が必要と考える。

（本要旨の内容は平成18年度関東ブロック学術大会で発表）

學術獎勵賞受賞講演

(15:50-16:30, 臨床講義室 1, 2)

副腎白質ジストロフィーの分子病態の解明と治療薬開発

富山大学大学院医学薬学研究部 守田雅志

副腎白質ジストロフィー(ALD)は、男児 2~5 万人に一人の割合で発病する X 連鎖劣性遺伝子疾患で、組織における極長鎖脂肪酸(炭素数 22 以上)の異常蓄積を生化学的特徴とし、中枢神経系の進行性脱髄と副腎不全を呈する神経変性疾患である。この疾患はペルオキシソーム膜上に存在する ATP-Binding Cassette (ABC)タンパク質のひとつである ALDP の機能不全により引き起こされる。ペルオキシソームは脂質代謝において極めて重要なオルガネラで、このオルガネラの機能障害(ペルオキシソーム病と呼ばれる)は様々な脂質代謝異常症を引き起こす。ALD に対しては未だ有効な治療法はなく、早急な治療薬開発が望まれている。以下、3つの観点から行ってきた研究成果について紹介する。

① ペルオキシソーム ABC タンパク質の構造と機能

ABC タンパク質は、すべての生物に普遍的に存在する最も大きなタンパク質ファミリーで、ATP のエネルギーを利用して膜の内外への物質の輸送を行っている。我々はペルオキシソーム膜に3種類のハーフサイズの ABC タンパク質(PMP70, ALDP, ALDRP)の存在を確認し、これらが ATP の結合・加水分解及び ADP の遊離に伴う構造変化を介して、脂肪酸をペルオキシソーム内へ輸送している可能性を示した。これらは、基質特異性や ATP 結合性に違いが認められた。現在、昆虫細胞発現系の有効性を確認しており、今後さらにこれらのタンパク質分子の解析を進めたいと考えている。

② 副腎白質ジストロフィー (ALD) の分子病態

ALD 患者由来線維芽細胞を使った実験から、ALD の極長鎖脂肪酸の異常蓄積はペルオキシソームにおける極長鎖脂肪酸β酸化の減少が原因と考えられている。我々は ALDP をノックダウンしたグリア細胞株や ALD ノックアウトマウスからの初代グリア細胞を用いて検討を行い、中枢神経系では脂肪酸延長反応の亢進も蓄積の原因であること、さらにコレステロール代謝に障害があることを確認した。現在、これらの代謝異常が ALDP 機能不全とどの様に関連しているか検討を行っている。脳はコレステロールや極長鎖脂肪酸に富む組織であり、その質的量的変化は大きな影響を与えると予想される。神経系細胞における脂質代謝の調節機構は多くの神経変性疾患との関連性からも重要な課題と考えている。

ALD 患者で報告されているミスセンス変異は ATP 結合及び膜貫通領域などの機能ドメインに多く見つかっており、またその約 70%は ALDP が存在しないか減少している。我々は、患者で報告されている複数のミスセンス変異 ALDP を ALDP 欠損線維芽細胞に発現し、その細胞内運命を調べた。その結果、いくつかの変異 ALDP はプロテアソーム分解系により急速に分解されることを見出した。患者によっては変異タンパク質の安定性や局在化を制御するという新たな視点から治療を考えることができるかもしれない。

③ ALD 治療薬の開発

これまでいくつかの治療薬(ロバスタチンなど)が報告されてきたが、いずれもその効果は否定的である。我々は、多様な生理活性を示す植物由来フラボノイドや漢方方剤が治療薬となりうる可能性を検討するため、ALD 患者線維芽細胞の極長鎖脂肪酸代謝異常の改善を指標にスクリーニングを行い、バイカレイン誘導体はその代謝異常を正常化することを見出した。今後、個体レベルでの検討が必要である。しかし、ALDP の機能と極長鎖脂肪酸蓄積、及び神経変性との関係がはっきりしておらず、問題点も多く残されている。今後、中枢神経系における ALDP の機能、極長鎖脂肪酸代謝とコレステロール代謝の関連性、さらに発病メカニズムを解析し、分子メカニズムに基づいた治療薬開発を目指す予定である。

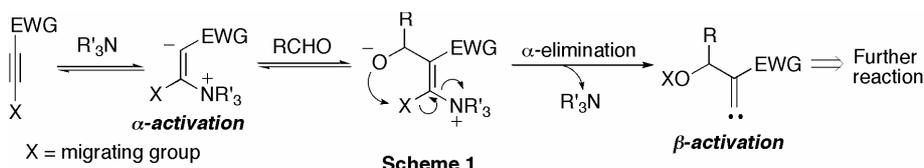
総説 1. Morita M. and Imanaka T. (2002) *生化学* **74**(9), 1166-1169

2. Morita M. and Imanaka T. (2005) *実験医学* **23**(6), 224-230

共役アルキン類の連続的活性化と3成分連結反応への展開

(富山大学大学院医学薬学研究部) 松谷 裕二

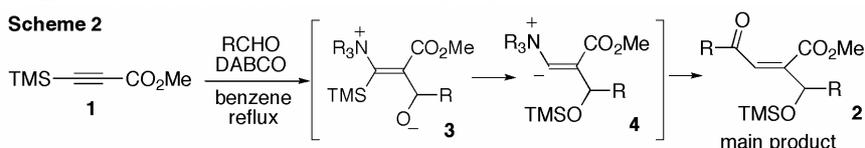
医薬品等に含まれる生理活性有機化合物や機能性有機分子を合成していく上で、効率的かつ選択性の高い炭素-炭素結合形成反応の開発は必要不可欠な課題である。中でも連続的多結合形成、いわゆるドミノ型反応は、効率や atom economy などの観点から複雑な多官能型化合物合成のための重要な手法となっている。著者はこれまで、プロピオレート類をはじめとする共役アルキン類の化学的特性に着目し、その機能を活用した新規反応の開発研究に取り組んできた。電子吸引基と共役したアルキン類は、様々な活性化法が適用可能な事から、有機合成上非常に有用な合成素子として利用されてきている。このような性質を踏まえ、著者は3級アミン類の1,4付加とシリル基の分子内移動に基づいた、共役アルキン類の α 位および β 位の連続的な活性化法をデザインし、ドミノ型炭素-炭素結合形成反応のための新手法を開発することを計画した。この概念は、Scheme 1のようにまとめることができる。



すなわち、シリル基 (=X) を導入した共役アルキン類に対して、まず3級アミン類の1,4付加により共役アルキンの α 位がアニオンのように活性化されて、アルデヒド類をはじめとする求電子剤と付加反応を起こし、引き続き α 脱離を伴ったシリル基 (=X, migrating group) の分子内移動により、 β 位に反応性に富んだカルベン (またはその等価体) を発生させ、更なる結合形成反応を生起させるというものである。この着想に基づき、検討を行った結果について以下に記述する。

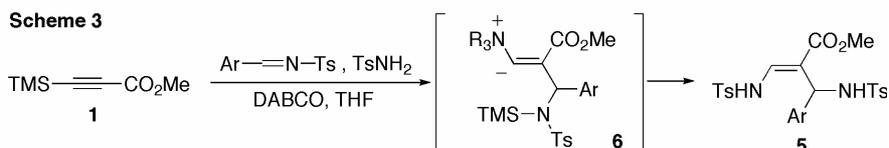
(1) アルデヒド類を求電子剤とした多官能性オレフィンの生成

TMS置換プロピオレート (1) を、ベンズアルデヒドおよび3級アミンとしてDABCOと反応させたところ、主生成物として α 位と β 位に炭素置換基が導入されたオレフィン体 (2) が良好な収率にて生成した (Scheme 2)。各種溶媒と3級アミンについて精査した結果、本反応はアミンとしてDABCOを用い、ベンゼン中加熱還流という条件下で最も良好な結果を与えることが明らかとなった。本生成体 2 は、高度に官能基化されたオレフィン化合物であり、有用な合成素子としての活用が期待できる。反応機構については、プロピオレートの α 位と β 位の連続的活性化、すなわち中間体 3 および 4 を経て進行していることが、重水素ラベル実験や各種置換基効果などにより支持されている。これにより、プロピオレート1分子とアルデヒド2分子による、3成分連結の新手法を開拓することができた。



(2) イミン類を求電子剤として用いたスルホンアミドとの3成分連結反応

イミン類を求電子剤とした場合、(1)と同条件下で同一の反応の進行は認められなかったが、スルホンアミドを共存させることで、新規な連続的結合形成反応が進行することが見いだされた。すなわち、先と同様な機構にて α 位にイミンが反応して中間体 6 が生成した後、 β 位にスルホンアミドとのC-N結合形成が起こり、化合物 5 が得られたものである。本生成体は、複素環化合物合成などにおける有用な合成素子としての活用が期待される。



(参考文献)

- (1) Matsuya, Y.; Hayashi, K.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 646-647.
- (2) Matsuya, Y.; Hayashi, K.; Nemoto, H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5408-5418.

大学院優秀発表賞 応募講演

(9:00-13:40, 臨床講義室 1)

A-1

脂肪組織におけるアミノ酸シグナリング分子の発現

中勝垂弓、宝田剛志、米田幸雄

(金沢大院・薬・薬物学)

哺乳動物脳内において、グルタミン酸 (Glu) および γ -アミノ酪酸 (GABA) が、高次機能を司る神経伝達物質であることは周知の事実である。近年我々は、Glu(GluR)および GABA(GABAR)受容体をはじめとするシグナリング分子が、骨芽細胞や軟骨細胞に機能的に発現する事実を見出した。本研究では、これらの細胞と起源を同じくする脂肪細胞について、シグナリング分子発現の可能性について一斉解析を行った。前脂肪細胞株である 3T3-L1 細胞を一定期間培養したのち、RT-PCR 法を用いて各種 GluR および GABAR サブユニットの発現を検討した。さらに、ddY 系雄性マウスの精巣上体上部の内臓脂肪組織についても同様の解析を行った。その結果、GluR では KA2、KA5 と NR3B サブユニットが、GABAR では GABA_BR1 と GABA_CR ρ 1- ρ 3 サブユニットが、および Glu トランスポーターである EAAT1 が、それぞれ 3T3-L1 細胞と脂肪組織両方に共通して mRNA 発現が見られた。以上の結果より、同じ起源の間葉系幹細胞が脂肪細胞に分化すると、骨芽細胞や軟骨細胞の場合とは異なり、神経性アミノ酸シグナリング分子の殆どが消失する事実が明らかとなった。しかしながら、GABA_BR2 以外の GABA_BR サブユニットが発現する可能性は否定出来ないため、脂肪細胞における GABA_BR の機能的発現については今後の研究が必要である。

A-2

ペルオキシソーム膜 ABC タンパク質 PMP70 と相同性の高い P70R はペルオキシソームではなく小胞体に局在する。

○関みどり, 柏山 恭範, 守田 雅志, 今中 常雄 (富山大院・薬)

【目的】 P70R は ABC タンパク質ファミリー D に属し、ペルオキシソーム膜 ABC タンパク質 PMP70 と高いアミノ酸相同性を示す。従って、P70R はペルオキシソーム膜タンパク質と考えられているが、その細胞内局在はまだ明確にされていない。そこで本研究では、PMP70 を対照として P70R の細胞内局在を検討した。【方法】 P70R の細胞内局在性は、①P70R の C 末端に HA タグを融合させた融合タンパク質 P70R-HA を CHO 細胞に一過性に発現させ、蛍光抗体法で解析した。②P70R 安定過剰発現 CHO 細胞株を構築し、シヨ糖密度勾配遠心後 immunoblotting により解析した。③P70R に糖鎖付加配列を導入した gP70R-HA を COS-7 細胞に発現させ、糖鎖付加について Endo H 処理により解析した。④P70R を小麦胚芽 in vitro 発現系により合成し、ペルオキシソーム膜タンパク質の輸送に重要であるタンパク質 Pex19p との相互作用について免疫沈降法により解析した。【結果・考察】 P70R はペルオキシソームに局在せず、小胞体 (ER) マーカーと類似した分布を示した。また gP70R-HA は糖鎖付加を受け、high mannose 型糖鎖をもつことが示唆された。さらに P70R は Pex19p と相互作用しなかった。以上の結果から、P70R はペルオキシソームには局在せず、ER に局在化することが示唆された。

A-3

胃プロトンポンプの電荷移動路への変異導入

○山内 理嗣、森井 孫俊、高橋 佑司、竹口 紀晃、酒井 秀紀
富山大学・院医薬

【目的】胃酸分泌の最終段階を担っている胃プロトンポンプ(胃H⁺,K⁺-ATPase)の三次元構造モデルから電荷移動路を推定し、変異導入実験によって構造モデルの妥当性を確かめることを目的とした。

【方法】プロトンポンプα鎖の三次元構造はSR Ca²⁺-ATPaseを基にホモロジーモデリングによって構築し、エネルギー最小化と分子動力学計算で最適化した。α鎖の推定電荷移動路を構成する塩基性アミノ酸に変異を導入してβ鎖と共にHEK293細胞に安定発現させた。その後、膜画分を調製し、胃プロトンポンプ阻害剤SCH 28080感受性K⁺-ATPase活性(胃プロトンポンプ活性)のpHおよびK⁺依存性を測定した。

【結果と考察】分子動力学計算の結果から、プロトン結合型E₁コンフォメーションのα鎖の細胞質側表面のLys-164からGln-161を經由して、膜貫通部位に存在する第2カチオン結合部位のGlu-345に達するアミノ酸側鎖の水素結合を經由する電荷移動路が形成されていることが分かった。電荷移動路を構成するLys-164にAla変異を導入し胃プロトンポンプ活性のpH依存性を調べたところ、ピークのpH 6.8では野生型の約33%の活性を有していたが、pH 7.4では全く活性は認められなかった。野生型はpH 7.4でもピーク活性の約37%を有していたので、変異によってポンプのプロトン親和性が大きく減少することが分かった。胃プロトンポンプ活性のK⁺依存性は野生型と大きな差は見られなかった。これらの結果は、胃プロトンポンプにおいてLys-164が電荷移動に関与していることを示唆するもので、三次元構造モデルの妥当性が確かめられた。

A-4 温度感受性癌遺伝子導入トランスジェニックラットからの気道上皮細胞株 RTEC11 の樹立

○土井健司¹、高崎一朗¹、高橋利一²、上田正次²、鈴木義久³、帯刀益夫³、田淵圭章¹

¹ 富山大・生命科学先端研究センター、²YS 研究所、³東北大・加齢医学研究所

【目的】温度感受性 simian virus 40 (tsSV40) 大型 T 抗原遺伝子導入トランスジェニック (TG) マウスやラットは、機能保持細胞株の樹立に非常に有用な動物で、これまでに種々組織から数多くの細胞株が樹立されている。今回、本癌遺伝子導入 TG ラットより気道上皮細胞株の樹立を試みた。【方法】27 週齢雄性 tsSV40 大型 T 抗原遺伝子導入 TG ラットより気道上皮細胞を分離し、各種増殖因子添加 DMEM/F12 培地中、許容温度 (33°C) で培養した。細胞の増殖性、上皮細胞の生理機能やマーカータンパク質の発現を調べた。

【結果】樹立した RTEC11 細胞は、敷石状の上皮細胞様の形態を示し、接着阻害により細胞の増殖が停止した。また、本細胞は各種上皮細胞マーカータンパク質 (サイトケラチン、コラーゲンタイプIV、ZO-1 等) を発現した。さらに、RTEC11 細胞を膜フィルター上で培養した時、管腔側と基底外側との間に上皮膜抵抗が観察されたことから、本上皮細胞は、上皮細胞の生理機能を保持していることが示された。RTEC11 細胞は、許容温度 (33°C) で増殖したが、非許容温度 (39°C) では増殖が停止した。大型 T 抗原タンパク質は、33°Cで発現し、39°Cではその発現が有意に低下した。また、39°Cにおいて p21^{waf1} の発現が顕著に上昇した。以上より、RTEC11 細胞の増殖には大型 T 抗原が関与し、細胞増殖の停止には大型 T 抗原の機能消失に続く p53-p21^{waf1} 系の活性化が寄与することが示唆された。

【結論】ラット気道上皮細胞株 RTEC11 は、気道上皮細胞の生理機能を解析する研究や薬物のスクリーニングモデルとして有用であると考えられる。

A-5 Indomethacin 投与により誘発される消化管出血、貧血およびショック反応に及ぼす黄芩エキスの影響

○山田泰広¹、山本亮¹、渡辺志朗^{1,2}

¹富山大学和漢医薬学総合研究所 臨床利用分野、²21世紀COEプログラム 富山大学

【緒言】 非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)はその副作用として胃から小腸、大腸までの広範囲にわたる炎症、潰瘍や出血等を誘発する事はよく知られている。しかしながらこれらの消化管における NSAID により誘発される傷害反応に対する和漢薬の影響は明確にされていない。本研究では、代表的な NSAID である indomethacin(IND)をマウスに投与したときに生じる消化管出血反応とそれに伴う貧血やショック反応に及ぼす黄芩(*Scutellaria Radix*)エキスの影響を検討した。

【方法】 雄性 ddY マウスに IND を 5.0 もしくは 7.5mg/kg にて 24 時間おきに 2 回皮下投与し、2 回目の投与の 24 時間中の糞中へのヘモグロビン(Hb)の排出量、ヘマトクリット(Hct)値、血中の Hb および総タンパク濃度を測定した。また IND 投与後の体重および直腸温度の変化と死亡率を評価した。黄芩エキスは 500mg/kg の用量にて IND 投与の前日から実験終了時まで 1 日に 2 回ずつ経口投与した。

【結果と考察】 IND を投与すると糞中への Hb の排出量が増加し、Hct 値、血中の Hb および総タンパク濃度が急激に著しく低下し、明らかな貧血状態を呈した。その後、体温低下および致死反応が観察された。黄芩エキスを IND の前日より投与することにより、糞中の Hb の排出と血中 Hb 濃度の低下、体温低下が有意に促進された。しかしながら IND 投与による致死反応はむしろ黄芩エキスを投与することにより有意に抑制されていた。黄芩もしくはこれを含む漢方方剤は、NSAID による消化管傷害作用を増悪する可能性がある。しかしながらこのことは IND により誘発される致死反応には反映されなかった。IND による致死反応に関わる部分に黄芩エキスは防御的に作用したと解釈できる。

A-6 当帰芍薬散の女性ホルモン分泌作用、および関連遺伝子発現変化に関する研究

○鄭美和

富山大・和漢研

要旨: 体内における内分泌、とくに女性ホルモンは「視床下部-下垂体-卵巣・子宮」系が成り立っており、この系のバランスが崩れる事により様々な女性特有の病気-月経困難症・黄体機能不全・不妊症などを引き起こす。これらの病状改善は、現代の少子化対策として重要な課題の 1 つとなっているが、決定的な治療薬はまだ無い。そこで本研究において、「視床下部-下垂体-卵巣・子宮」系に対する当帰芍薬散の効果を、卵巣または下垂体摘出ラットを用いて検討した。当帰芍薬散はこの系に対して、コレステロール由来の女性ホルモン産生経路に作用し、一般的に用いられている 17β -Estradiol との作用点に違いがあることが明らかとなった。すなわち当帰芍薬散は女性ホルモン産生・分泌促進作用があり、「視床下部-下垂体-卵巣・子宮」系に作用する総合的な治療薬として有効である可能性が示唆された。

A-7

陸生藍藻 *Nostoc flagelliforme* 由来酸性多糖 nostoflan の インフルエンザウイルスに対する効果

富山大院薬¹、富山大院医²、MAC 総研³

○兼清 健志¹、林 京子²、李 貞範¹、竹中 裕行³、林 利光¹

近年、高齢化社会の到来とともに、生活環境や生活習慣の変化など様々な要因が複合的に絡み合うことで、種々の感染症が社会問題化している。最近では特に、高病原性トリインフルエンザウイルス (IFV) の流行が懸念される中、従来の治療薬とは異なるメカニズムを持つ新規の治療薬の開発が強く求められている。

演者らは、これまでに中国の砂漠地帯に生育する藍藻 *N. flagelliforme* から硫酸基を含まない酸性多糖 nostoflan (NSF) を単離し、本多糖がエンベロープを有する数種類のウイルスに対して、*in vitro* で強力な増殖阻害効果を示すことを報告してきた。今回、IFV 感染モデルマウスを用いて、鼻腔内投与した NSF の治療効果を検討した。

BALB/c マウス (♀、5 週齢) に、IFV (H1N1 亜型、NWS 株) を 2×10^6 PFU/35 μ L/mouse の接種量で鼻腔内投与した。対照群 (PBS) 及びタミフル (0.1 mg/15 μ L) 投与群では、ウイルス接種と同時、24 時間後、48 時間後の 3 回投与を行い、NSF (0.5 mg/15 μ L) 投与群については、a) ウイルス接種と同時のみの 1 回投与、b) ウイルス接種と同時、2 時間後の 2 回投与、c) ウイルス接種と同時、24 時間後、48 時間後の 3 回投与とした。ウイルス接種後、4 週間にわたって、体重の変化、死亡数を記録した。28 日後に再感染を行い、その 3 日後、7 日後及び 14 日後に尾静脈から採血し、中和抗体価を測定した。その結果、対照群の死亡率が 100 % であったのに対して NSF 投与群では、a) 40%、b) 60%、c) 10% と顕著な死亡率の低下が認められた。一方、再感染後の中和抗体価については、タミフル投与群では低かったが NSF 投与群では高かった。以上のことから、NSF は生体においてタミフルとは異なる治療効果を有することが分った。

A-8

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の皮膚透過における輸送担体の寄与 ○伊藤克彰、辻洋行、久保義行、加藤将夫、辻彰 (金沢大院薬)

【目的】薬物の経皮投与は初回通過効果が回避できるなど多くの利点を有しており、有用な薬物投与経路である。現在、薬物の皮膚透過機構は主に pH 分配仮説に基づく受動拡散と考えられているが、これのみでは皮膚透過性の理解が困難である薬物も報告されており、薬物の皮膚透過に物理化学的要因に加えて生物学的要因の関与の可能性が考えられる。我々は、薬物動態を制御する要因として近年注目されている薬物トランスポーターが薬物の経皮吸収に関与するとの仮説を立て、経皮投与される薬物群である非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の皮膚透過について、その検証を試みた。

【方法】皮膚透過実験はヘアレスマウス (HR-1) の角質層剥離皮膚を用いた Ussing-type chamber 法により行った。テスト化合物として NSAIDs の中でも経皮吸収が良好な薬物である [³H]flurbiprofen を選択した。薬物トランスポーターの関与を調べるため、輸送の方向性や飽和性、さらには輸送機構の基質認識性を明らかとするため他の NSAIDs やトランスポーター基質等による阻害効果を調べた。

【結果・考察】 [³H]Flurbiprofen の皮膚透過には方向性と飽和性、およびエネルギー依存性が観察された。これらの結果から flurbiprofen の皮膚透過に輸送担体の関与が示唆された。 [³H]Flurbiprofen の吸収方向の皮膚透過に対する NSAIDs の阻害効果を調べたところ、カルボキシル基を持つ NSAIDs の阻害効果が顕著であるのに対して、カルボキシル基を持たない NSAIDs の阻害効果は弱かった。さらに、NSAIDs 以外の各種化合物による阻害効果を調べたところ、カルボン酸を有する化合物を含む各種の有機アニオン性化合物および、モノカルボン酸輸送機構やアニオン交換輸送系阻害剤による阻害効果が観察された。以上の結果から、flurbiprofen の皮膚透過にはカルボキシル基やアニオンを認識する薬物トランスポーターの関与が示唆されるとともに、 [³H]flurbiprofen の透過に対して阻害効果を示した NSAIDs の皮膚透過が、このような輸送機構を介して行われている可能性が示された。

A-9

GABA シグナル入力によるマウス神経系前駆細胞の増殖能制御

福井正樹、玉置啓祐、吉田浩平、米田幸雄

(金沢大院・薬・薬物学)

【目的】神経幹細胞は自己複製能と多分化能とを有する未分化な前駆細胞である。近年、神経幹細胞の増殖能や分化能の制御に、GABA シグナルが関与する可能性が報告されている。そこで本研究では、マウス胎児脳大脳皮質由来の神経系前駆細胞を用いて、GABA レセプター (GABAR) の発現とともに、GABA シグナルによる増殖能制御について解析を行った。【方法】胎生 15 日齢 ddY 系マウスより全脳を摘出し、無菌条件下で大脳皮質を切り出した。大脳皮質小片を酵素処理後、パスツールピペットを用いて分散した。この懸濁液について、percoll を使用した密度勾配遠心分離法により細胞を分取後培養した。分取直後の細胞および培養 10 日目の細胞から、それぞれ Total RNA を回収して、各種 GABAR の発現を RT-PCR 法により検討した。【結果】分取直後の細胞ではイオノトロピック型 GABA_AR の α_{1-5} , β_{1-3} , $\gamma_{2,3}$ と δ サブユニット、およびメタボトロピック型 GABA_BR1 と GABA_BR2 サブユニットの発現が認められたが、GABA_AR の α_6 と γ_1 サブユニットの発現は認められなかった。培養 10 日目の細胞では、GABA_AR の α_{2-5} , $\beta_{1,3}$ と γ_{1-3} サブユニットおよび GABA_BR1 と GABA_BR2 サブユニットの発現が認められたが、他の GABA_AR のサブユニットは認められなかった。培養初期から GABA_AR アゴニストである Muscimol に 10 日間持続的に曝露した細胞では、ミトコンドリア活性と神経塊総面積の有意な増加が認められたが、この増加はいずれも GABA_AR アンタゴニスト Bicuculline により拮抗された。【考察】以上の結果から、神経系前駆細胞には機能的 GABA_AR が発現して、細胞増殖能を促進的に制御する可能性が示唆される。

A-10

代謝調節型グルタミン酸受容体シグナルが神経系前駆細胞の増殖能に与える影響

吉田浩平、玉置啓祐、福井正樹、米田幸雄

(金沢大院・薬・薬物学)

今回我々は、代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR) シグナル入力が、神経系前駆細胞の増殖能に与える影響を検討する目的で、マウス胎児脳大脳皮質由来の神経系前駆細胞を用いて、mGluR アゴニスト曝露の影響を検討した。胎生 15.5 日齢のマウス大脳皮質より Percoll を用いた密度勾配遠心分離法により分取した細胞を、EGF 添加条件下で培養したところ、培養 10 日目までに大きな細胞塊の形成が認められた。この細胞塊を神経系前駆細胞のマーカー蛋白質である nestin に対する 1 次抗体を用いて免疫染色を行ったところ、陽性細胞が多数観察された。培養開始日より各種 mGluRs アゴニストを持続的に曝露し、増殖能の指標として、培養 10 日目にミトコンドリア活性および細胞塊面積の測定を行った。その結果、Group I 型および Group II 型 mGluR アゴニスト曝露群に関しては、ともに増殖能に著明な変化は認められなかったが、Group III 型 mGluR アゴニストである L-AP4 曝露群において、ミトコンドリア活性および細胞塊面積の有意な減少が認められた。しかしながら、L-AP4 曝露群では細胞死の指標である乳酸デヒドロゲナーゼ遊離には、著明な変化が認められなかった。この L-AP4 による増殖能抑制は、Group III 型 mGluR アンタゴニストである CPPG により有意に回復した。以上の結果より、マウス胎児大脳皮質由来神経系前駆細胞には、増殖能を負に制御する Group III 型 mGluR が機能的に発現する可能性が示唆される。

A-11

組織プラスミノゲン活性化因子によるメタンフェタミン誘発性ドーパミン遊離の増強

○深草亜由美¹⁾、永井拓¹⁾、溝口博之¹⁾、鍋島俊隆²⁾、田熊一敏¹⁾、山田清文¹⁾

1) 金沢大学院・薬・病院薬学 2) 名古屋大学院・医・医療薬学・附属病院薬剤部

【目的】覚せい剤であるメタンフェタミン (methamphetamine, METH) はドーパミン遊離促進作用を有する代表的な依存性薬物である。METHによる精神依存形成にはシナプスの再構築や神経の可塑的变化が関与していると考えられている。我々は以前に METH 依存の形成過程に組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA) の誘導が関与していることを明らかにした。本研究では、tPA および plasmin の細胞外マトリックス分解作用に着目し、METH 誘発性ドーパミン遊離における tPA-plasmin 系の関与について検討した。

【方法】動物は C57BL/6J, tPA 遺伝子欠損 (tPA^{-/-}) マウスおよび ICR マウスを使用した。側坐核内ドーパミン遊離量は *in vivo* microdialysis 法により測定した。tPA/plasmin の細胞外基質である laminin の変化は western blotting 法と免疫組織化学的手法を用いて測定した。Plasmin による細胞障害は Nissl 染色法を用いて観察した。

【結果】METH 単回投与は側坐核内のドーパミン遊離の増加を引き起こし、その程度には WT マウスと tPA^{-/-} マウスとの間に有意な差はなかった。WT マウスにおいて、METH 連続投与によるドーパミン遊離は単回投与と比較して顕著に増大した。一方、tPA^{-/-} マウスでは METH 連続投与によるドーパミン遊離作用の増強は認められなかった。さらに、WT マウスにおいて側坐核内へ tPA, あるいは plasmin を微量注入すると、METH 単回投与によるドーパミン遊離は有意に増強した。側坐核を含む線条体の組織サンプルを plasmin 単独、もしくは tPA と plasminogen で処理すると、サンプル中の laminin 量は有意に減少した。しかし、tPA あるいは plasminogen 単独ではそのような変化は認められなかった。また、*in vivo* 実験において、側坐核内への plasmin の微量注入は神経細胞の組織学的形態変化を引き起こすことなく、laminin の発現を有意に減少させた。

【考察】METH 連続投与によるドーパミン遊離の逆耐性形成に tPA-plasmin 系による laminin の分解が関与している可能性が示された。tPA-plasmin 系による細胞外マトリックスの分解は METH による精神依存の形成に重要な役割を果たしていると考えられる。

A-12

てんかんモデル動物における matrix metalloproteinase-9 の動態と機能解析

○中出順也 1)、溝口博之 1)、深草亜由美 1)、田熊一敏 1)、鍋島俊隆 2)、山田清文 1)

1) 金沢大院・自然科学・薬物治療学 2) 名古屋大院・医・医療薬学・附属病院薬剤部

【目的】Matrix metalloproteinase (MMP) は、細胞外マトリックス成分 (ECM) を分解する亜鉛要求性プロテアーゼ群の総称名で、現在までに少なくとも 24 種類以上の MMP が報告されている。MMP の一つである gelatinase (MMP-2 および MMP-9) による ECM の分解は、神経の可塑性および組織や臓器の形成過程で認められており、MMP-2/-9 の活性変化は個体に重要な影響を及ぼすことが知られている。特に、MMP-9 は興奮性神経細胞毒による神経細胞死やてんかん様痙攣発作との関連が注目されている。本研究では、pentylentetrazole (PTZ) により誘発される痙攣およびキンドリングにおける MMP-9 の関与について検討した。

【方法】実験には、8 週齢の雄性 ICR 系マウス、9-14 週齢の野生型マウス (FVB/N 系) および MMP-9 遺伝子欠損 [MMP-9 (-/-)] マウスを使用した。ICR 系マウスに PTZ (40-60 mg/kg, i.p.) を単回あるいは慢性投与し、最終投与 2 時間後の海馬における MMP-9 の gelatinase 活性を gel zymography 法により測定した。また、野生型および MMP-9 (-/-) マウスに PTZ (30 mg/kg) を 2 日に 1 回の頻度で投与し、キンドリングの発現程度について比較した。

【結果】単回投与では強直性痙攣発作を誘発しない低用量の PTZ (40 mg/kg) を ICR 系マウスに慢性投与すると、発作の程度が次第に増悪して最終的には強直性痙攣が認められた (キンドリング)。キンドリングマウスの海馬では、MMP-9 活性が有意に増加した。一方、強直性痙攣を誘発する PTZ (60 mg/kg) の単回投与では、海馬における MMP-9 活性の変化は認められなかった。また、抗てんかん薬である diazepam (1 mg/kg) の併用投与は、PTZ 誘発性キンドリングを抑制すると共に、MMP-9 活性の上昇も抑制した。MMP-9 (-/-) マウスに PTZ (30 mg/kg) を慢性投与すると、野生型マウスに比べ、キンドリング形成の有意な抑制が認められた。

【考察】PTZ 誘発性キンドリングを形成したマウスの海馬において、MMP-9 の活性が上昇していることを見出した。また、MMP-9 (-/-) マウスでは、PTZ 誘発性キンドリングの形成が低下することを明らかにした。以上の結果より、MMP-9 はキンドリングの形成に関与するシナプスの可塑的变化を調節するタンパクであり、てんかん治療薬の新規標的に成りうることを示唆された。

A-13

PI3K ノックアウトマウスの ADHD 動物モデルとしての検討

○中西類子¹、東田千尋¹、横澤隆子¹、山本武²、門脇真²

¹富大 和漢研 民族薬物研究センター 薬効解析部、²富大 和漢研 消化管生理学分野

[要旨] Phosphoinositide-3 kinase (PI3K)は神経細胞において軸索形成など種々の機能に関与することが、多くの培養細胞レベルでの実験により示唆されている。しかし、脳機能における PI3K の役割が、動物レベルで検証された例はほとんどない。そこで本研究では、動物レベルでの PI3K の役割を明らかにすることを目的として、PI3K の p85 α regulatory subunit のノックアウト(KO)マウスを用い、行動学的、組織学的検討を行った。

Water maze test では、KO マウスの記憶能力の障害が有意に見られた。また KO マウスでは、test に対する意欲の低下を反映すると思われる水泳軌跡の偏りが顕著に見られた。Head-dipping test では穴を覗く回数の低下、Object-exploring test では探索回数の低下が KO マウスでは見られ、野生型マウスに比べ注意力が低下しているものと思われた。以上の行動パターンは KO マウスのオス・メスともに見られたが、Open field test ではオスのみ野生型に比べ多動であった。これら PI3K KO マウスにおける多動、意欲の低下、持続しない注意力などの行動異常は、注意欠陥多動性障害 (ADHD) とよく似ていた。

次に組織学的検討として、マウス脳の切片を免疫組織染色した。KO マウスでは野生型に比べ、PI3K 活性の脳皮質、線条体、海馬 CA3 での減少、軸索の脳皮質、線条体での減少、シナプス密度の脳皮質、線条体、海馬全体での減少、ミエリンの脳皮質、線条体での減少が認められた。野生型に比べ KO マウスの線条体では、軸索の太さ、ミエリンの厚さ、軸索束内の軸索密度が低下していることを電子顕微鏡観察により明らかにした。これらのことから、脳内の PI3K は主としてシナプスとミエリン化軸索の形成に関与していることが示唆された。

以上の結果より、ADHD 様行動異常の原因は PI3K 欠損による脳の部位特異的なシナプスおよびミエリン化軸索の形成不全であると考えられる。よって PI3K KO マウスは、ADHD 様行動異常につながる神経細胞の構造異常とその発生メカニズムを探ることができる、有用なモデルとなる可能性を提示している。

A-14

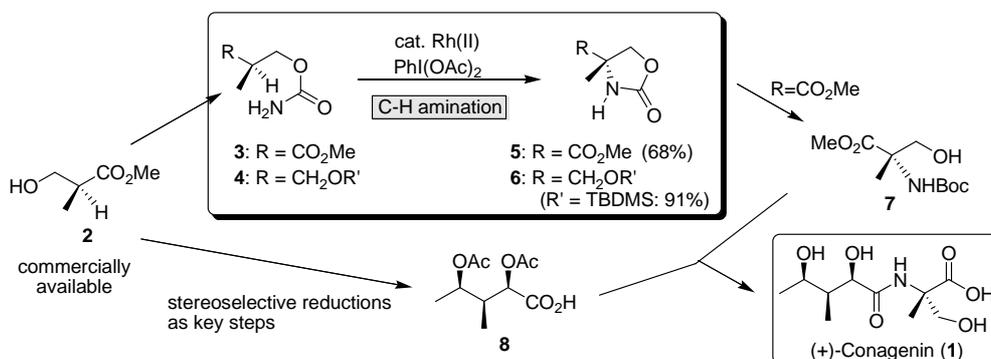
ロジウム(II)触媒 C-H アミノ化反応をもちいる α -メチルセリン類の

短工程合成と免疫調節物質(+)-conagenin の合成

(富山大院薬) 矢倉隆之, ○吉本祐也

[目的] ロジウム(II)触媒 C-H アミノ化反応をもちいる α -メチルセリン類の簡便な合成法を開発し、それを用いて免疫調節物質(+)-conagenin (1)を合成する。

[実験結果] 市販の 2 からカルバメート 3 ならびに種々の保護基を持つ 4 を合成し、ロジウム(II)触媒 C-H アミノ化反応を行うとオキサゾリジノン 5 および 6 がそれぞれ得られた。その際、興味深い置換基効果が観察された。5 は容易に α -メチルセリン誘導体 7 へと変換された。一方、2 を 2 度の立体選択的還元により 8 へと導き、7 とのアミド化反応により 1 の全合成を達成した。



A-15

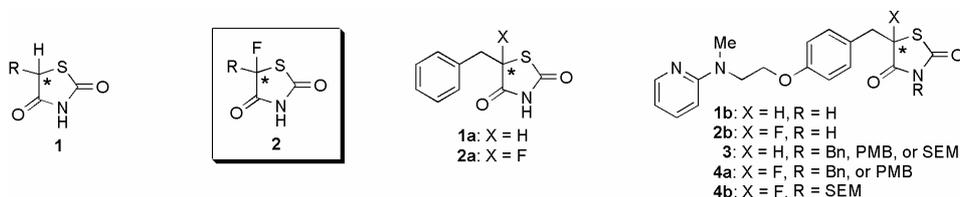
5-フルオロ-2,4-チアゾリジンジオン類の合成研究

○栗下拓巳, 清水政博, 藤原朋也, 竹内義雄

富山大院・薬

【目的】二型糖尿病治療薬として有用な 2,4-チアゾリジンジオン誘導体 **1** は、しばしば心臓や肝臓などに重篤な副作用をもたらす。**1** には二種の鏡像異性体が存在するが、ラセミ体として使用されているため、一方の異性体のみを用いれば副作用の軽減につながる可能性がある。しかし、**1** は生体内で容易にラセミ化するため、二種の異性体間の薬理活性の差異は不明である。そこで、ラセミ化を起し得ない **1** のミミック体として、5-フルオロ-2,4-チアゾリジンジオン誘導体 **2** を設計、合成する。

【実験結果と考察】5-ベンジル-2,4-チアゾリジンジオン (**1a**) を FCIO_3 でフッ素化し、対応するフッ素化体 **2a** を 64% の収率で得た。同様の条件を用いてロシグリタゾン (**1b**) のフッ素化を試みたが、複雑な混合物が生成し、目的のフッ素化体は得られなかった。そこでチアゾリジンジオン環のイミド窒素保護体 **3** に対して類似の条件でフッ素化を試みた。その結果、対応するフッ素化体 **4a,b** が中程度の収率で得られた。種々の条件下 **4a** の脱保護を試みたが、不成功に終わった。現在、**4b** の脱保護条件の検討、より適した保護基を持つ **4** の合成、他のルートによる **2** の合成などを試みている。



一般講演

(16:40-18:33, 臨床講義室 1, 2,
カンファレンス・ルーム2)

B-1

デキサメタゾン(LPS)誘発性の摂食行動障害を抑制するが、
ザイモサン誘発性の摂食行動障害を抑制しない-脳内 IL-6 応答系との関連-
○斎藤正隆¹、渡辺志朗^{1,2}
(¹富山大・和漢研・臨床利用分野、²富山大・21世紀COEプログラム)

【緒言】すでに我々は、ザイモサン(Zym)投与により、LPS投与したときと同様の摂食行動障害が起こることを報告した。また、ZymおよびLPS投与による摂食行動障害は、非ステロイド性抗炎症剤により抑制されることも明らかにした。本研究では、ステロイド抗炎症剤であるデキサメタゾン(Dex)がLPSおよびZym投与による摂食行動障害に及ぼす影響と、脳内でのIL-6発現および関連する転写因子の活性化に及ぼす影響を比較した。

【方法】雄性 ddY マウス(6週齢)に Dex(10mg/kg)を皮下投与し、2時間後に LPS(0.25mg/kg)あるいは Zym(50mg/kg)を腹腔内投与し、その2時間後の摂食行動を評価した。また、同様に処理したマウスより視床下部を摘出し、これにおける IL-6、SOCS3 の mRNA 発現量とリン酸化 STAT3 をそれぞれ定量した。

【結果】上記の投与量の LPS および Zym は同程度(約 50%)の摂食行動障害を誘導した。Dex 前処置により、LPS 投与による摂食行動障害はほぼ完全に消失したが、Zym 投与によるそれは全く影響されなかった。視床下部での IL-6 および SOCS3 の発現量は、LPS 投与により増加したが、Zym 投与では増加しなかった。LPS 投与による IL-6 および SOCS3 の発現増加は、Dex 前処置により抑制された。リン酸化 STAT3 は、LPS および Zym 投与により増加したが、Zym 投与ではその程度は小さかった。LPS および Zym 投与によるリン酸化 STAT3 の増加に対して Dex 前処置は影響を及ぼさなかった。

【考察】Dex は主に炎症性サイトカインの産生を抑えることにより、様々な炎症反応を制御することが知られている。従って、LPS 投与による摂食行動障害においては、Dex によって制御される炎症反応が重要な役割を担っていると言える。一方、Zym 投与による摂食行動障害は、そのような炎症反応を介していないと解釈できる。これに相当する炎症反応に、視床下部における IL-6 応答系の一部が関与している可能性が示唆された。

B-2

Galectin-3 の急性帯状疱疹痛への関与

○小松史明¹、高崎一朗²、谷口佳奈¹、佐々木淳¹、安東嗣修¹、加藤一郎³、平賀紘一³、
倉石泰¹

¹富山大院薬、²同大生命科学先端研セ、³同大院医

【目的】我々は以前に、急性帯状疱疹痛モデルマウスの脊髄後角において発現の変化する遺伝子を GeneChip システムにより網羅的に解析したところ、galectin-3(Gal-3)mRNA の発現が約 17 倍上昇することを見出した。本研究は、急性帯状疱疹痛モデルマウスの疼痛反応における Gal-3 の関与について検討した。

【方法】C57BL/6J マウスおよび Gal-3 遺伝子欠損マウスに単純ヘルペスウイルス I 型(HSV-1)を後肢に接種し、von Frey filament を用いて疼痛関連反応を測定した。また、脊髄後角における Gal-3 mRNA とタンパクの発現、および神経興奮のマーカーである c-Fos の発現を解析した。

【結果】HSV-1 を接種したマウスにおいて、帯状疱疹に類似の皮疹と疼痛関連反応(アロディニアと痛覚過敏)が惹起された。脊髄後角において Gal-3 mRNA の発現は疼痛関連反応のタイムコースとほぼ一致して増大し、Gal-3 タンパク発現も顕著に上昇した。Gal-3 遺伝子欠損マウスに HSV-1 を接種して疼痛関連反応を調べたところ、野生型マウスと比較して有意に減弱した。脊髄後角における c-Fos 免疫陽性細胞数は、野生型マウスでは顕著に増大したが、Gal-3 遺伝子欠損マウスでは野生型マウスと比較して有意に減少した。

【結論】帯状疱疹の疼痛発症に、脊髄後角の galectin-3 が関与していることが示唆された。

B-3

経産リタイアラットにおける当帰芍薬散のエストロゲン様作用の解明

富山大・和漢研

○鈴木佐和子、鄭美和、服部征雄

【目的】更年期障害におけるホルモン補充療法の副作用が有効性を上回ることが明らかにされた現在、一刻も早い代替治療の開発が求められている。本研究は古くから臨床で利用されている当帰芍薬散のエストロゲン様作用を明らかにし、EBMに基づく漢方薬評価の一助とすることを目的とする。

【結果・考察】卵巣摘出によるエストロゲン分泌減少に伴い萎縮の起こった子宮は、当帰芍薬散の2週投与によって重量、形態ともに回復傾向が見られたが、高濃度での投与、8週間の長期投与においては重量の回復は見られなかった点においてエストラジオール投与群とは異なる結果が得られた。また血中のエストロゲン、プロゲステロン分泌への影響は見られなかった。子宮組織の回復メカニズムについては、エストロゲン、プロゲステロン受容体タンパク発現への影響が見られなかったことから、ホルモン受容体発現に関与するものではないことが明らかにされた。しかし、血管内皮増殖因子 VEGF および子宮組織の吸水性の指標となる水チャネル AQP2、AQP9 タンパクの発現増強が見られたことから、子宮の回復メカニズムの一因にこれらのタンパク発現が関与していることが考えられた。以上の結果から産後リタイアラットにおける当帰芍薬散のエストロゲン様作用を確認することができた。

B-4

Inhibitory Effect of Constituents of Bu-Shen-Jian-Gu-Tang on Osteoclast-Like Cell Formation

史麗穎,¹手塚康弘,¹宮原龍郎,²殷軍,³信川高寛,⁴門田重利¹(¹富山大・和漢研,²富山大・医,³中国・瀋陽薬大,⁴金沢医大)

【Introduction】 In order to search for new antiosteoporotic agents, nineteen Kampo formulae which are used to cure bone diseases in clinics in China were screened for their inhibitory activities on osteoclast-like cell formation and on bone resorption *in vitro*. Among the nineteen Kampo formulae, Bu-Shen-Jian-Gu-Tang (補腎健骨湯) showed the most promising activity in both assays. A further *in vivo* experiment in ovariectomized (OVX) model rats using peripheral quantitative computed tomography (pQCT) revealed its preventive effect on bone loss. In the present study, we investigated the constituents of Bu-Shen-Jian-Gu-Tang (補腎健骨湯) and their inhibitory effect on osteoclast-like cell formation.

【Results and Discussion】 Water solution of Bu-Shen-Jian-Gu-Tang (補腎健骨湯) was fractionated by column chromatography over Diaion HP-20 with H₂O-EtOH to give four fractions (0%, 30%, 60%, 90% EtOH-H₂O). The inhibitory activity of the four fractions on bone resorption was evaluated using parathyroid hormone (PTH)-induced resorption of ⁴⁵Ca from ⁴⁵Ca-prelabeled neonatal mouse parietal bone. The 60% and 90% EtOH-H₂O fractions showed more potent inhibitory activity on bone resorption. Chemical investigation on these two fractions resulted in the isolation of eleven compounds. Their structures were elucidated based on the spectroscopic analysis and chemical reactions. Their inhibitory activity on osteoclast-like cell formation was evaluated using a mouse bone marrow cell culture in which osteoclast-like multinucleated cells were formed in the presence of PTH. Among them, icariin, icarisid II, 2"-*O*-rhamnosylcarisid II, kaempferol and chikusetsusaponin IVa at a concentration of 2 μM showed significant inhibitory activity on osteoclast-like cell formation, which is stronger than elcatonin (2 U/ml). The preventive effect of Bu-Shen-Jian-Gu-Tang (補腎健骨湯) on bone loss may be due to the inhibitory activity of these compounds.

B-5 LC/MS/MSによるラット脳内及び血清中5 α -還元型プレグナン神経活性ステロイドの定量

○長濱彰宏, 東 達也, 島田和武 (金沢大院薬)

【目的】 Allopregnanolone (AP) を始めとする5 α -還元型プレグナンステロイドは, 生体のストレス応答に重要な役割を果たしていると考えられている. そこで演者らは, LC/MSと検出指向誘導体化を組み合わせ, ラット脳内及び血清中AP, epiallopregnanolone (EAP) 及び5 α -dihydroprogesterone (DHP) の同時定量法の開発を試みた.

【実験・結果】 Wistar系雄性ラット [無処置群 (C群: $n=10$) 及び拘束ストレス負荷群 (S群: $n=10$)] の全脳を1%酢酸/MeOHで抽出した. この抽出液 (脳20 mg相当) に $[^2\text{H}_4]$ -AP (IS) を添加後, Strata-Xカートリッジにて精製し, 2-hydrazino-1-methylpyridineによる誘導体化反応に付した. 血清 (20 μL) も同様に処理した. 得られた誘導体はLC/正イオン検出ESI-MS/MS [SRM (AP, EAP, DHP及びIS: $[\text{M}]^+ \rightarrow 108.2$)] に付して定量した (定量限界: 0.25 ng/g tissueあるいは0.25 ng/mL). 本法を用いて拘束ストレス負荷によるステロイドレベルの変動を精査したところ, C群ではいずれも定量限界以下であったのに対し, S群では脳内AP (1.74 \pm 0.71 ng/g tissue), EAP (0.58 \pm 0.30 ng/g tissue) 及びDHP (2.73 \pm 1.11 ng/g tissue) レベルは大きく上昇した. 一方, 血清中AP (1.31 \pm 0.72 ng/g tissue) 及びDHP (0.94 \pm 0.36 ng/g tissue) レベルも上昇したが, 脳内のそれらより低く, これらは脳内で生合成されていることが示唆された. また, EAPはストレス負荷時にも血清から検出されず, 本ステロイドが脳特有の産物であることを見出した.

B-6

ブファリンの代謝について

○宮代好通, 島田和武
金沢大院薬

[目的] 漢薬センソの主成分である bufadienolide は, genin である bufogenin とその抱合体である bufotoxin (bufogenin 3-suberoylarginine ester など) に大別される. 先に我々は, 代表的な bufotoxin である marinobufotoxin のラット及びヒト肝を用いた *in vitro* での代謝経路を検討した. その結果, 容易に marinobufagin に変換後, 3-oxo 体を経て 3-epi 体に代謝される一方, marinobufagin から硫酸抱合体への変換も行われることを明らかとした. しかし, 3-hemisuberate 体は見出せなかった. このように bufotoxin から bufogenin への変換が容易に進行することを踏まえ, 今回代表的な bufogenin である bufalin のラット及びヒトでの *in vitro* における代謝経路の解明及び *in vivo* (ラット) での代謝物を検索した.

[方法] *In vitro* 実験系では酵素源にラット (σ) 及びヒト (σ) 肝 microsome, cytosol フラクションを用い, bufalin の phase I 反応 (microsome, NADPH 生成系), 硫酸抱合反応 (cytosol, PAPS) を精査した. *In vivo* 実験系ではラット (σ) に bufalin を経口投与し 30 min 後に血液を採取した. サンプルを各種前処理後, HPLC 又は LC/MS に付し, 標品との比較により構造を確認した.

[結果及び考察] Bufalin はラット及びヒト肝における phase I 反応において既知の代謝物である 3-epibufalin の他, 5 β 位に水酸基が導入された telocinobufagin に変換されることを明らかとした. 後者への変換はヒト肝において顕著であった. また, ラット, ヒト肝のいずれでも硫酸抱合体の生成が見られた. これに対して, *in vivo* では 3-epibufalin が主代謝物として得られた.

B-7 ヒト CYP1A1、CYP1A2 及び CYP1B1 の酵素活性に対する主要カンナビノイドの阻害機構の解明

○串原美佳¹、山折大¹、舟橋達也¹、木村敏行¹、山本郁男²、渡辺和人^{1,3}
(¹北陸大・薬、²九州保福大・薬、³北陸大・学術フロンティア)

【目的】 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)、カンナビジオール(CBD)及びカンナビノール(CBN)は大麻に含まれる主要なカンナビノイドであり、シトクロム P450 (P450) によって酸化代謝を受ける。その一方で、ラットやマウスの肝ミクロソーム薬物代謝酵素を阻害することが報告されているが、これらカンナビノイドのヒト P450 分子種に対する阻害作用については不明である。ヒト CYP1 ファミリーは種々のがん原物質の代謝的活性化に関与する毒性学的に重要な酵素であるが、一部の薬物の代謝にも関与するため薬物間相互作用の見地からも重要である。そこで本研究では、ヒト CYP1 ファミリーの酵素活性に対する主要カンナビノイドの阻害機構を解明することを目的とした。

【方法】組換えヒト CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1 及びヒト肝ミクロソーム (HLMs) を酵素源として、7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化酵素 (EROD) 活性に対する主要カンナビノイド (0.025-25 μ M) の影響を検討した。

【結果及び考察】3種のカンナビノイドは、いずれもヒト CYP1 ファミリーの EROD 活性を阻害した (IC₅₀ 値 0.188 - 9.83 μ M)。 Δ^9 -THC、CBD 及び CBN はそれぞれ CYP1B1 (IC₅₀ 値 3.85 μ M)、CYP1A1 (IC₅₀ 値 0.537 μ M) 及び CYP1A2 (IC₅₀ 値 0.188 μ M) に対して最も強い阻害作用を示した。さらに、HLMs を用いて同様に阻害実験を行ったとき、組換えヒト CYP1A2 と同様の結果が得られた。阻害の速度論的解析の結果、これらカンナビノイドは分子種に依存して競合型または混合型の阻害機構を示した。また、 Δ^9 -THC の CYP1A1 に対する阻害並びに CBD 及び CBN の CYP1B1 に対する阻害は阻害剤濃度の増加に伴い、競合型から混合型にシフトした。以上の結果より、これら主要カンナビノイドはヒト CYP1 ファミリーの酵素活性を分子種選択的に阻害し、その阻害機構は P450 分子種と阻害剤濃度に依存することが明らかになった。

カルベジロールの体内動態に及ぼす投与量と心不全の影響

B-8

○豊田若子¹⁾、清水貴子^{1,2)}、本多睦子¹⁾、猪又孝元³⁾、和泉徹³⁾、橋本征也¹⁾
富山大院・薬¹、第一製薬株式会社・開発支援センター²、北里大学病院・循環器内科³

【目的】 α 、 β 受容体遮断薬のカルベジロールは心不全治療薬として繁用されている。カルベジロールの代謝に関与するシトクロム P450 (CYP) 2D6 は、基質薬物への親和性が高く初回通過代謝に飽和現象が起りやすい性質を有する。カルベジロールの体内動態に関する欧米の臨床研究が多くあるが、高投与量域で初回通過代謝や全身クリアランスが飽和性を示すか否かは不明である。一方、日本人心不全患者に対して用いられている低投与量域におけるカルベジロールの体内動態については情報が乏しく、薬物動態に及ぼす心不全の影響についても不明である。そこで本研究では、カルベジロールの体内動態に及ぼす投与量と心不全の影響を検討した。

【方法】本研究では、日本人と欧米人の健常者を対象とした単回投与試験、および日本人の健常者と心不全患者を対象とした連投試験のデータを解析した。単回投与試験のデータに対し、1-コンパートメントモデルを仮定し、個々の被験者の体重 (WT) で補正した経口クリアランス ((CL/F)/WT) と見かけの分布容積 ((V/F)/WT) を算出した。また、連投試験のデータから個々の被験者の AUC を台形公式により求めた後、(CL/F)/WT を dose / AUC として算出した。

【結果・考察】10mg、20mg、40mg の単回投与試験の結果を速度論的に解析したところ、個々の被験者の (CL/F)/WT と (V/F)/WT の間に強い相関が得られたことから、バイオアベイラビリティ (F) の個体間変動が体内動態の個人差の主要因であると推察された。(CL/F)/WT に及ぼす投与量の影響を検討したところ、投与量 20mg では両光学異性体の (CL/F)/WT が 10mg に比べ低下傾向を示し、投与量 40mg では S 体の (CL/F)/WT が有意に低下した。一方、日本人心不全患者にカルベジロール 2.5mg、5mg、10mg を 1 日 2 回投与した連投試験では、投与量が変化しても (CL/F)/WT はほぼ一定の値を示した。そして、10mg 連投群の場合、健常者の (CL/F)/WT は心不全患者に比べ有意に高い値を示した。従って、日本人心不全患者の体内動態は 10mg 以下の用量で投与量依存性はないものの、健常者と比べ大きく変化することが明らかとなった。

B-9

止瀉薬成分によるアストログリア細胞および神経細胞死保護

○松島伸行^{1,2}、森口展明^{1,2}、柴田 仁²、高野 桂¹、神戸悠輝¹、中道範隆¹、
米田幸雄¹ (1金沢大院・薬・薬物学、²大幸薬品(株))

本研究では、止瀉薬成分の新しい薬理作用解析を目的として、過酸化水素による培養アストログリア細胞死および培養神経細胞死に対するフェノール系成分の影響を検討した。妊娠 20 日目のラット胎児脳から調製した大脳皮質由来アストログリア細胞に、30 μ M から 1 mM の過酸化水素を 2 時間曝露すると、濃度依存的な細胞生存率の低下が誘発された。妊娠 18 日目のラット胎児脳から調製した海馬由来神経細胞の場合でも同じく、過酸化水素曝露により、濃度依存的な細胞生存率減少が引き起こされた。このアストログリア細胞および神経細胞の過酸化水素曝露に伴う細胞死は、止瀉薬中のフェノール系成分である 2MP、2M4MP および 2M4EP いずれの同時添加によっても有意に抑制された。酸化状態感受性蛍光指示薬である DCFH-DA を神経細胞に取り込ませたのち、共焦点レーザー顕微鏡によって細胞の蛍光強度変化を観察すると、過酸化水素曝露に伴い蛍光強度の著明な上昇が確認された。この過酸化水素による蛍光強度増加は、2MP、2M4MP および 2M4EP いずれの同時添加によっても減少した。さらに、これらフェノール系化合物はいずれも、過酸化水素だけでなくグルタミン酸曝露に伴う神経細胞死に対しても、有意な保護効果を示した。以上の結果より、止瀉薬中のフェノール系成分がアストログリア細胞と神経細胞の両方に対する保護的薬理効果を示す可能性が示唆される。

B-10

神経グリア細胞におけるペルオキシソーム膜 ABC タンパク質 ALDP とコレステロール代謝
の関連性

水野聖子、田村 文、原山雄太、守田雅志、今中常雄 (富山大院・薬・分子細胞機能学)

【目的】副腎白質ジストロフィーはペルオキシソーム膜 ABC タンパク質 ALDP の機能不全が原因で起こる難治性
の神経変性疾患である。この疾患では脳における極長鎖脂肪酸の代謝異常が神経変性の要因と考えられている。我々は
今回、ALDP をノックダウンした神経グリア細胞株を用いて、極長鎖脂肪酸とコレステロール代謝との関連性に着目して
検討を行った。

【方法】siRNA 法を用い ALDP ノックダウン細胞を作製した。コレステロールや中性脂質の合成は、 14 C 酢酸や $^{1-14}$ C リ
グノセリン酸で代謝ラベルした細胞から Bligh&Dyer 法で脂質を抽出し、TLC で分離後、BAS5000 で定量化することにより
解析した。脂肪酸 β 酸化は、 $^{1-14}$ C リグノセリン酸を基質として細胞とインキュベートした後、代謝された水溶性画分
の放射能を測定することにより解析した。

【結果】ALDP ノックダウン細胞ではコレステロールの合成が有意に減少し、コレステロールエステルへの脂肪酸の取り
込みは増加した。この細胞では遊離コレステロール含量の増加が認められた。一方、メチル β シクロデキストリン処理に
より、コレステロール含量の低下とともに極長鎖脂肪酸 β 酸化活性は回復した。

【考察】ALDP の機能減少によりコレステロール代謝及び含量に変化がみられた。またコレステロール代謝とペルオキシ
ソーム脂肪酸 β 酸化反応には関連性が認められた。神経変性には極長鎖脂肪酸の代謝異常とともにコレステロール代謝異
常が関係している可能性が考えられた。

B-11

ラットアストロサイト細胞株における ATP による

脳由来神経栄養因子(BDNF) 遺伝子発現上昇

○宝田聡子¹, 高崎一朗², 田渕圭章², 安田誠¹, 田渕明子¹, 津田正明¹,

¹富山大院・薬・分子神経生物 ²富山大・生命科学先端研究センター

【目的】 中枢神経系において、ATP は神経伝達物質としてはたらき、神経・グリア細胞間の情報伝達、シナプス伝達制御において重要な役割を担っているが、その詳細は明らかでない。また、我々はこれまでに、神経細胞の生存・分化に関与する脳由来神経栄養因子 (BDNF) の遺伝子発現レベルが神経細胞においては活動依存的に増大することを報告しているが、グリア細胞における発現制御は不明である。本研究において、神経・グリア細胞間の情報伝達における ATP の役割を解明する一端として、不死化アストロサイト細胞株を樹立し、ATP による Ca^{2+} oscillation および BDNF の遺伝子発現変化を検討した。

【方法】 ラット胎児の大脳皮質初代培養に温度感受性 simian virus 40 大型 T 抗原遺伝子を導入することで、不死化アストロサイト細胞株 (RCG-12) を構築し、以下の研究に使用した。細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化は蛍光指示薬 fura-2/AM を用いて測定した。BDNF mRNA の発現は半定量的リアルタイム PCR 法を用いて測定、解析した。

【結果】 ATP (10 μ M) は、RCG-12 細胞において一過的な細胞内カルシウム濃度上昇を誘発した。RCG-12 細胞における BDNF 遺伝子の発現変化を調べたところ、ATP 添加一時間後において、BDNF exon I-V、exon III-V mRNA の発現上昇が確認された。一方、神経細胞初代培養では ATP による BDNF mRNA の発現上昇は観察されなかった。

【結論】 ATP がグリア細胞において BDNF 遺伝子発現を誘導することを初めて報告する。神経・グリア細胞間においては、ATP はグリア細胞において BDNF の産生を促すことにより、神経細胞の成熟・生存維持において重要な役割を果たすことが示唆される。

B-12

カルシウム、cAMP シグナル同時入力による遺伝子発現制御機構の解析

○金崎 一史¹⁾, 福地 守¹⁾, 高崎 一郎²⁾, 田渕 明子¹⁾, 津田 正明¹⁾

¹⁾富山大学・薬学部・分子神経生物、²⁾富山大学・生命科学先端研究センター・ゲノム機能解析分野

神経細胞では神経活動依存的に様々な遺伝子の発現が制御される。我々は、下垂体細胞アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)の遺伝子発現について解析を行い、その発現は神経活動により誘導されるカルシウムシグナルと cAMP シグナルが同時に惹起された場合、相乗的に誘導されることを明らかにした。そこで本研究では、カルシウムシグナルと cAMP シグナルの同時入力で、単独のシグナルと比べて発現が変化する遺伝子の検索を行った。ラット大脳皮質神経細胞初代培養系において、高濃度 KCl と forskolin でカルシウムシグナルと cAMP シグナルをそれぞれ誘導後、RNA を調製し、GeneChip(Affymetrix 社)を用いて網羅的に mRNA 発現を解析した。その結果、255 種類の遺伝子の mRNA 発現が KCl 処理後 1 時間で急速に誘導され、そのうち 40 種類が KCl と forskolin の同時処理によって相乗的に誘導された。その中で特に変化の大きい c-fos 遺伝子に着目し、プロモーター活性をレポーターアッセイにより検討したところ、同時処理により相乗的な転写活性化が認められた。これは、CRE(cAMP-response element)に依存していた。以上の結果より、カルシウム、cAMP シグナルの同時入力による相乗的遺伝子発現誘導は CRE 依存的転写によることが示唆された。一方で、NMDA 受容体からのカルシウムシグナルとドーパミン D1 受容体からの cAMP シグナルは薬物依存や報酬学習に関与することから、今回検索した遺伝子もこのような現象に関与することが予想される。

B-13

ペルオキシソームで発見された Lon protease homologue の存在状態の解析

○清水 政博, 香川 真徳, 柏山 恭範, 守田 雅志, 今中 常雄 (富山大院・薬)

【目的】 Lon protease は、AAA+タンパク質ファミリーに属し、細胞内で生じた異常タンパク質の分解に関与している。近年ラット肝ペルオキシソームのプロテオーム解析により、ペルオキシソームにも Lon protease homologue (Px. Lon) が存在することが明らかになった。そこで本研究では Px. Lon の機能解析及びその存在状態について検討を行った。【方法】ラット肝 homogenate より、Nycodenz 密度勾配遠心法によりペルオキシソーム画分を調製した。得られたペルオキシソームについて 0.1% TritonX-100 で可溶化後、FITC-casein を基質として protease 活性を測定した。また、Px. Lon の存在状態についてゲルろ過により解析した。大腸菌により、N 末端に His タグを導入した His-Px. Lon を大量発現させ、精製したタンパク質について protease 活性及び ATPase 活性を測定した。【結果・考察】 Px. Lon はラット肝ペルオキシソーム内でコア構成する Urate oxidase と同じ分布を示し、0.1% TritonX-100 存在下で可溶化された。この画分には ATP 依存的なプロテアーゼ活性が存在した。また、この画分において Px. Lon (分子量 約 97 kDa) は約 600 kDa の分子量を示した。大腸菌を用い部分精製した His-Px. Lon は、ATP 依存的なプロテアーゼ活性を示した。この活性は PMSF で阻害され、His-Px. Lon (S743A) ではその活性がみられなかった。以上のことから、Px. Lon はペルオキシソーム内で六量体構造をとって存在し、ATP 依存的なセリンプロテアーゼとして機能していることが示唆された。

B-14

血液網膜関門を介した *p*-aminohippuric acid 排出輸送機構の解析

○牧原明秀, 辻川有希, 登美斉俊, 立川正憲, 細谷健一

富山大・薬

【目的】網膜には血液網膜関門 (BRB) が存在し、物質の透過性を制御することで眼内の高い恒常性を維持している。網膜内で作用する神経伝達物質、ホルモンおよび薬物の代謝物は、有機アニオンが多く含まれるため、最終的には BRB を介して網膜内から排出されていると考えられる。我々は、すでに BRB には organic anion transporting polypeptide (oatp) 1a4 (oatp2) が機能していることを報告しているが、oatp1a4 だけでは、全ての有機アニオン輸送を説明することはできない。そこで本研究では、有機アニオントランスポーター (OAT) の代表的な基質である *p*-aminohippuric acid (PAH) の BRB からの排出輸送機構を microdialysis 法を用いて解析し、さらに輸送担体の発現解析を行うことを目的とした。

【方法】OAT の指標薬物である [³H]PAH と、bulk flow 消失マーカーとして [¹⁴C]D-mannitol の double tracer をラット硝子体に bolus injection した。Microdialysis probe を硝子体に挿入し、透析液を灌流させ経時的に透析液中濃度を測定することで in vivo での [³H]PAH 排出輸送機構解析を行った。また、内皮細胞特異的抗原である CD31 に対する磁気標識抗体を用いて網膜血管内皮細胞を単離し、リアルタイム定量 PCR 法と組み合わせることで網膜血管内皮細胞における OAT mRNA 発現量を解析した。さらに、ラット網膜切片を作成し、anti-rOAT3 antiserum と抗 P-glycoprotein 抗体および抗 GLUT1 抗体 との二重免疫染色法を用いて OAT3 の局在性解析を行った。

【結果・考察】 Microdialysis probe を用いた [³H]PAH および [¹⁴C]D-mannitol の透析液中濃度推移は二相性を示した。硝子体実質からの消失を反映する末端相の [³H]PAH の傾きが [¹⁴C]D-mannitol よりも 1.7 倍有意に大きいことから [³H]PAH の消失が bulk flow のみでなく BRB を介して排出されていることが示唆された。さらに、OAT の基質や阻害剤である PAH、benzylpenicillin、probenecid および sulfobromophthalein 存在下において、[³H]PAH の排出は有意に阻害された。以上の結果から、[³H]PAH の BRB を介した排出には OAT が関与していることが示唆された。OAT 発現解析から OAT3 が mRNA およびタンパクレベルで網膜血管内皮細胞において発現していることが示された。さらに、二重免疫染色解析法から rOAT3 は網膜毛細血管内皮細胞の abluminal 側に局在していることが示唆された。以上のことから、PAH は硝子体から血液側へ BRB を介して排出輸送されていることが示され、その排出には少なくとも OAT3 が関与していることが示唆された。

B-15

グルコース枯渇条件における網膜毛細血管内皮細胞 LAT1 の発現変動機構

○松山涼、登美斉俊、立川正憲、細谷健一
富山大・薬

【目的】L型中性アミノ酸トランスポーター1(LAT-1)は、腫瘍細胞および脳や網膜血管内皮細胞で高発現しており、腫瘍細胞ではその異常増殖に伴って上昇した栄養要求を満たす役割を果たしている。糖尿病網膜症では、網膜の血管閉塞によってグルコース供給が滞り毛細血管内皮細胞が異常増殖(血管新生)することが知られている。そこで私達は、糖尿病網膜症において網膜毛細血管内皮細胞の LAT-1 が発現制御を受け、血管新生に関与しているとの仮説を立てた。本研究では、グルコース枯渇条件における網膜毛細血管内皮細胞 LAT-1 遺伝子の発現変動機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】条件的不死化ラット網膜毛細血管内皮細胞株(TR-iBRB2 細胞)をグルコース不含培地で培養し、LAT-1 mRNA 発現量および基質である L-leucine の取り込みを解析した。さらに、ラットゲノム DNA ライブラリーから LAT-1 遺伝子のシスエレメント-1958/+70 bp を単離した。単離したゲノム DNA を TR-iBRB2 細胞にトランスフェクションし、グルコース不含培地で TR-iBRB2 細胞を培養した後、ルシフェラーゼアッセイを行った。

【結果・考察】グルコース不含培地による培養 12~24 時間では、TR-iBRB2 細胞の LAT-1 mRNA 発現量が約 4 倍増加し、基質である L-leucine の取り込みが最大で約 2.5 倍増加した。また、転写阻害剤 actinomycin D の添加によって発現増加が抑制された。ルシフェラーゼアッセイの結果、グルコース不含培地での培養 9 時間で最大で 2.3 倍転写活性が増加した。以上の結果から、グルコース枯渇条件下における網膜毛細血管内皮細胞 LAT-1 mRNA 発現量および基質取り込み機能の上昇は LAT-1 遺伝子の転写活性が上昇したことによるものであることが示唆された。さらに、LAT-1 の転写活性には LAT-1 遺伝子の-1958~+70 bp 領域が関与していることが示唆された。

B-16

高等植物のADP-ribosylation factor遺伝子のクローニングと発現特性の解析
(富山大院薬¹, 理研²) 朝倉夕希¹, 杉山立志¹, 関光², 村中俊哉², 黒崎文也¹

【目的】高等植物における二次代謝能誘導の情報伝達経路あるいは代謝物輸送経路には、様々な GTP 結合タンパクが関与する。今回の実験は、これら二次代謝関連Gタンパクのうち ADP リボシル化因子 (ARF) 遺伝子のクローニングを試み、その諸性質を検討することを目的とした。

【方法】ニンジンから調整した cDNA を鋳型として、既知の ARF 遺伝子の塩基配列から設計したプライマーを用いて RACE 法により二種類の ARF 遺伝子全長の配列を決定した。クローニングした二つの遺伝子について、大腸菌で過剰発現させた組換えタンパクの GTP 結合活性の測定、RT-PCR 法による細胞内での発現特性の解析をそれぞれ行った。また、CMV35S プロモーターの支配下に ARF 遺伝子と毛状根形成を誘導する *rol* 遺伝子クラスターとを配置した発現ベクターを構築し、*Agrobacterium tumefaciens* を介してベラドンナ葉組織に導入した。

【結果及び考察】RACE 法によりニンジン由来の二種類の ARF 遺伝子全長の配列を決定した。コードしているアミノ酸配列を他の生物由来のものと比較すると、三箇所の GTP 結合サイトがよく保存されており、またこの遺伝子から得られた組み換えタンパクは GTP に特異的な結合活性を示した。RT-PCR による発現解析より、これら二つの遺伝子のうち一方は様々な環境因子や外部刺激に対して反応しなかったが、もう一方はエチレンに特異的に応答することが明らかとなった。これらのことより、本研究でクローニングした二種類の ARF 遺伝子はそれぞれ異なった生理的役割を果たしていることが示唆された。トランスフォームした *A. tumefaciens* で処理したベラドンナ葉組織からは毛状根の形成が観察され、RT-PCR 解析の結果、これらの組織内に ARF が導入され発現していることが示された。

B-17

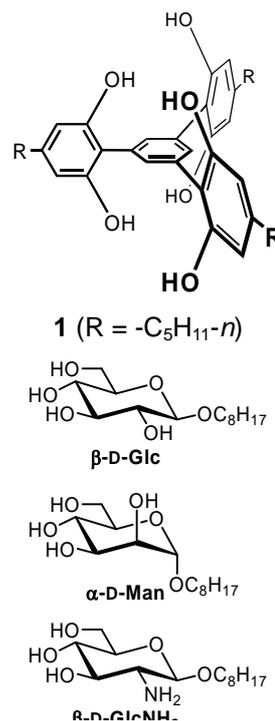
D_{3h} 対称性を持つ水素結合性二座ホスト分子の開発

○阿部肇^{1,2}・堀井明日香¹・井上将彦¹ (富山大院薬¹・JSTさきがけ²)

我々の研究グループでは、複数の水素結合性部位を剛直な骨格上に並べる分子設計により、糖を効果的に認識できる人工ホスト分子の開発に取り組んでいる。今回、3個のレゾルシノール環をベンゼン環の1,3,5位に有する D_{3h} 対称性分子 **1** (右上図) の開発を試みた。その合成法と、水素結合による自己会合および糖との会合作用について報告する。

ホスト分子 **1** の骨格は、鈴木カップリングを鍵反応として合成した。この **1** は、一定以上の濃度 (> 3 mM) において、水素結合による自己会合が顕著となり、ゲル化作用を示した。

1 の CDCl_3 溶液に各種グリコシド (右下図) を加えたところ、水素結合による会合が起こり、 $^1\text{H NMR}$, UV-vis, CDスペクトル上に対応する変化があらわれた。滴定実験により、**1** と糖との 1:1 会合定数は、 $K_{11} = 250$ (vs $\beta\text{-D-Glc}$)、 2200 (vs $\alpha\text{-D-Man}$) M^{-1} などと求められた。塩基性の糖、グルコサミン誘導体 $\beta\text{-D-GlcNH}_2$ を **1** に作用させた場合はさらに、 $1/\beta\text{-D-GlcNH}_2 = 1:2$ 錯形成を示唆する二段階のスペクトル変化が観測され、その滴定曲線からは、1:1、1:2の会合定数がそれぞれ、 $K_{11} = 1000$ 、 $K_{12} = 440 \text{ M}^{-1}$ と求められた。

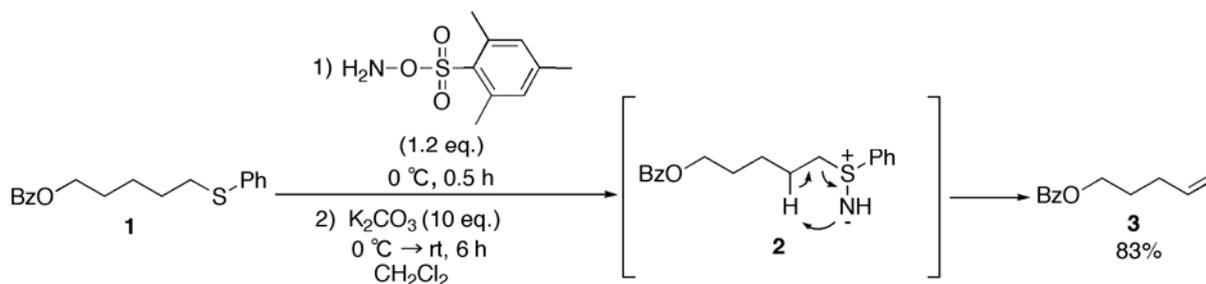


B-18

フェニルスルフィドからアルケンの緩和なワンポット合成反応の開発 松尾淳一・○香西孝章・石橋弘行 (金沢大院薬)

演者らは、硫黄-窒素結合を活用する新しい有機合成反応の開発を行っており、今回フェニルスルフィリイミン **2** を中間体とする穏和な条件下でのフェニルスルフィドからオレフィンへのワンポット合成法を見出したので報告する。

すなわち、フェニルスルフィド **1** に *o*-Mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH) を反応させ、続いて K_2CO_3 を加え反応系中でフェニルスルフィリイミン **2** を生成させたところ、室温下で脱離反応が進行して対応するオレフィン **3** が 83% の収率で得られた。本反応の一般性および応用例についても併せて報告する。



B-19

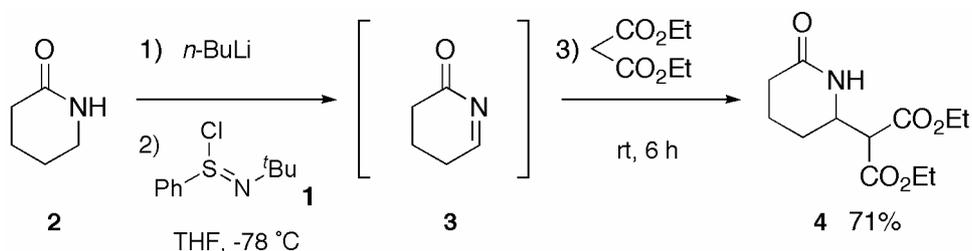
ラクタムの酸化的活性化を経る炭素-炭素結合形成反応の開発

松尾淳一・ 棚木有美・石橋弘行

(金沢大院薬)

我々の研究グループでは、塩化スルフィンイミドイル **1** による酸化反応を利用する新しい合成反応の開発を行っている。これまでに、酸化剤 **1** を用いて *N*-保護アミン類から対応するイミン類を生成させ、それらを各種炭素求核剤と反応させたところ、ワンポットで炭素-炭素結合形成反応が効率的に進行することを明らかにしている。今回、ラクタムの **1** による酸化反応、引き続き炭素-炭素結合形成反応の検討を行ったので報告する。

ラクタム **2** に対して *n*-BuLi、引き続き酸化剤 **1** を反応させたところ、目的の酸化が進行し、対応するイミン **3** が生成した。さらにマロン酸ジエチルを加えたところ、付加体 **4** がワンポットで 71% の収率で得られた。



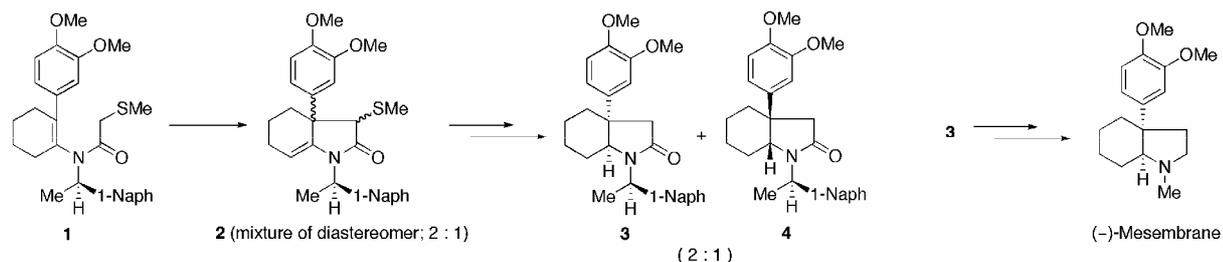
B-20

α -メチルチオアセトアミドの環化反応を利用した(-)-Mesembrane の合成

○斎藤美保・松尾淳一・石橋弘行

(金沢大院薬)

以前、我々は *N*-ビニル-*N*-クロロ- α -メチルチオアセトアミドが加熱するだけで環化反応を起こすことを見いだしている。今回、この反応を(-)-Mesembrane の合成に応用する目的で窒素上に不斉補助基を有するエナミド **1** を合成し、NCS を用いてクロロ化を行ったところ一挙に環化反応が進行し、**2** が 2:1 の異性体の混合物として得られた。この混合物を Raney Ni で脱硫した後、Et₃SiH で二重結合の還元を行って異性体を分離した。さらに主立体異性体 **3** を LAH 還元、不斉補助基の除去、*N*-メチル化することにより(-)-Mesembrane を合成することができた。



B-21

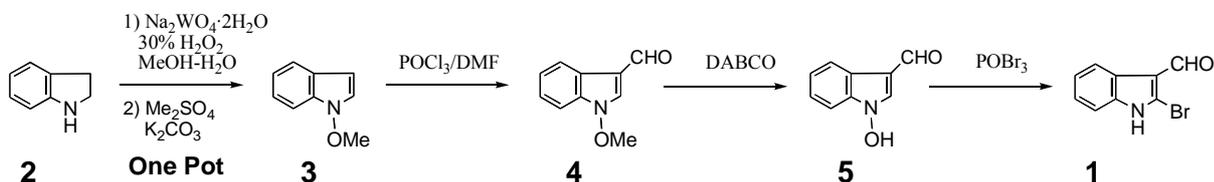
独創率 80%による、砂漠の緑地化薬の合成法開拓研究

○山田文夫、新本幸太郎、染井正徳

金沢大院薬

【目的】中国内蒙古自治区のゴビ砂漠（アラ善砂漠）が急速に拡大しつつある。地球上各地に降り注ぐこの地域からの黄砂発生を阻止、地球温暖化を防止するため砂漠緑地化薬（地球の薬）を開発する。

【実験および結果】前報¹⁾に続いて、我々はゴビ砂漠での実験で、**1**およびその誘導体が砂漠自生の砂藜(ナツメ)の根を、通常の3倍程度にまで伸長して、その根は砂漠の地下40~60cmの水気存在する深所にまで到達して砂漠に活着し、緑地化に希望の持てる成果を得ている。**1**を2-oxindoleから合成するノウハウは確立したが、砂漠の緑化には、大量の薬を安価に提供しなければならないので、より経済的合成法が必要である。今回我々は、自ら創始した「1-Hydroxyindoleの化学」に基き、工業原料のインドリン(**2**)から、**3**, **4**, **5**を経由して**1**を4工程、独創率80%、で合成する下記の方法の開拓に成功した。【文献】1) 染井正徳他、日本薬学会北陸支部第114回例会、要旨集、p. 29 (2006).



B-22

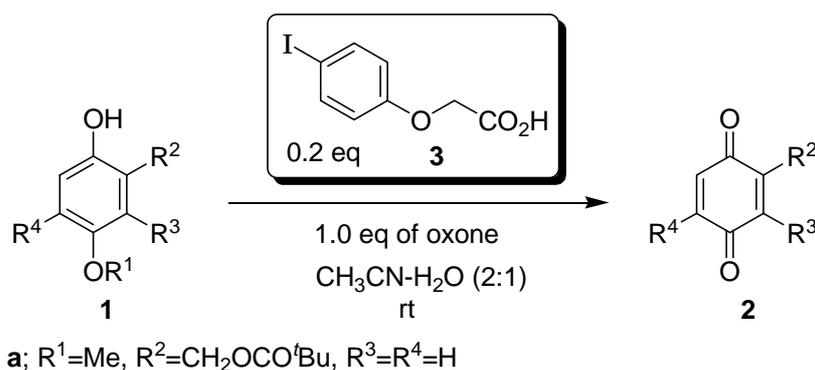
新規触媒的超原子価ヨウ素酸化反応の開発研究：

アルコキシフェノール類の酸化によるキノン類の合成

(富山大院薬) 矢倉隆之, ○小西達也

【目的】緩和な条件下での新規触媒的超原子価ヨウ素酸化反応を開発すること。今回は *p*-アルコキシフェノール類の *p*-キノン類への酸化反応を検討する。

【実験結果】4-メトキシ-2-ピバロイルオキシメチルフェノール(**1a**)と0.2当量の4-ヨードフェノキシ酢酸(**3**)を、1当量のオキソン存在下、アセトニトリル-水(2:1)中室温で反応させると、対応する *p*-ベンゾキノン(**2a**)が定量的に得られた。種々の *p*-アルコキシフェノール類(**1**)の酸化反応を検討した結果、53-95%で *p*-ベンゾキノン類が得られた。



B-23

光反応性 SUMO ペプチドの合成と応用
富山大薬 (○中島 浩行 畑中 保丸)

【目的】我々は、既にフェニルアラニンの芳香環上にジアジリン基を有する光反応性アミノの **Tmd(Phe)**を簡便かつ大量に合成する方法を確立し、これを用いた光アフィニティー解析法の開拓を検討している。今回我々はタンパク質の翻訳後修飾因子である SUMO の相互作用系を解析する目的で **Tmd(Phe)**を導入した光反応性 SUMO を合成する方法を検討した。

【実験】全長の光反応性 SUMO(1-97)は 100 残基近い固相合成で直接合成することは困難と考え、光反応性の N 端側フラグメント(1-51)**MSDQEAKPSTEDLGDKKEGETmd(Phe)IKLKV**

IGQDSSEIHFVKVMTTHLKKLKESY と C 端側フラグメント(52-97)**CQRQGVPMNSLRFLF**

EGQRIADNHTPKELGMEEDVIEVYQEQTGG のフラグメントに分けてそれぞれ合成し、両フラグメントを **Native Chemical Ligation** により縮合させる合成方法を検討した。なお、**Tmd(Phe)**の導入位置はホモロジー解析から SUMO 活性に影響しないと考えられる 21 番目とした。さらに、得られたペプチド類については、SUMO 抗体を用いて検証を行った。

【結果・考察】SUMO(52-97)は Wang-PEG レジンをを用いる **Fmoc** 法で合成し、目的フラグメントを 82% (粗収率) の収率で得た。SUMO(1-51)の合成は、まず **Native Chemical Ligation** に必要なペプチドチオエステルを簡単に合成する方法であるスルホンアミド型 **Safety-Catch** レジンをを用いて合成したが、伸長が不完全な生成物が主に得られた。目的のペプチドを主成分とする粗ペプチドを **Trt-PEG** レジンに変更した結果 45% の粗収率で得ることが出来た。この結果から、**Safety-Catch** レジンは長鎖のペプチド合成にはあまり適当でないと考えられる。

B-24

光反応性エストラジオールアレイの開発と応用
富山大薬(○京田岳、友廣岳則、畑中保丸)

【目的】我々は光アフィニティー系をチップ上にアレイ化することで、標的タンパク質との光クロスリンクの有無を指標とする、阻害剤の効率良い新規並列スクリーニング法の開発を検討している。我々は既に **GAPDH** をモデル系とし、種々の化合物の阻害をその強さに応じて迅速に解析できる光アフィニティースクリーニング法を報告した¹⁾。今回この方法を内分泌攪乱物質の迅速スクリーニングに応用する目的で、アレイ型スクリーニング系の精製に有用なジアジリン基を導入した光反応性エストラジオールの合成と応用について検討した。

【方法・結果】チップ固相上に構築するための、光反応性素子は光反応基フェニルジアジリンのヨード化誘導体²⁾を 17 α -エチニルエストラジオールと園頭反応でカップリングして合成した。得られた光反応性エストラジオールを加水分解し固相アレイ化用光反応性エストラジオールを合成した。また、エストロゲンレセプターへの結合活性を確認するため、別途ビオチンを有する光反応性エストラジオールを合成し、これがエストロゲンレセプターを特異的にクロスリンクし、この過程がエストラジオールで特異的に阻害されることを確認した。

【考察】ビオチン化光反応性エストラジオールはエストロゲンレセプターを特異的にクロスリンクすることより、光反応性エストラジオール誘導体は固相上にアレイ化し並列スクリーニングを行う目的に有用な光反応性素子になると考えられる。

1)M.Kaneda, Y.Sadakane, Y.Hatanaka, *Bioconjugate Chem.*, **14**, 849-852 (2003)

2)Y.Hatanaka *et al J.Org.Chem.*, **59**, 383-387 (1994)

B-25

光反応性 GTP による GTP 結合タンパク質のプロテオミクス

○ 兼田真樹 増田宗太 友廣岳則 畑中保丸 (富山大院薬)

【目的】我々は DNA 等を容易に光反応性ヌクレオチドに変換する方法と光アフィニティー解析への応用を検討してきた¹⁾。その一環として光反応性 GTP プローブと IMAC 法 (immobilized metal ion affinity chromatography) を組み合わせた、GTP 結合タンパク質の光ラベル・単離解析を検討した。

【方法】光反応性 GTP プローブは GTP- γ -S の γ -チオリン酸部を S-アルキル化することで容易にジアジリン骨格を導入して合成した。この光反応性 GTP と GTP 結合タンパク質の Ras を用いて、光ラベル及び Fe³⁺-IMAC 法によるラベルタンパク質選択的な単離を検討した。次いで、この方法を応用して HeLa 細胞核抽出物を対象とする GTP 結合性タンパク質のプロテオミクスを検討した。

【結果】光反応性 GTP プローブの合成は HPLC により分析を行い、簡便且つ高収率で合成できることを確認した。このプローブにより Ras タンパク質が特異的に光ラベルすることを確認した。IMAC 法によるラベルタンパク質単離実験では、GTP 部分へのキレートクロマトグラフィーで、光ラベルした Ras タンパク質選択的に単離できた。この方法を応用して HeLa 細胞核抽出物への GTP 結合タンパク質のプロテオミクスを検討し、5 個以上のラベルタンパク質を検出できた。この方法の応用により GTP 結合タンパク質の機能プロテオミクスが進展すると期待される。

1) 兼田真樹ら 日本薬学会 126 年会 (仙台) P30[S]pm-573

一般講演

(北陸ブロック学術大会関係)

当院における注射用抗菌薬の使用状況について

富山県済生会富山病院 薬剤科 1)、同 臨床検査科 2)、同 内科 3)

○深川 裕 1)、篠田健一 1)、山本富夫 2)、菓子井良郎 3)

【目的】院内感染対策、特に耐性菌の増加を抑制する目的で抗菌薬の適正使用を推進することは薬剤師の重要な業務のひとつである。当院は65歳以上45%の二次救急を受け持つ病院である。基礎疾患を有している患者が感染症疑いで入院した場合には、エンピリカルに第3世代以降セフェム類、あるいはカルバペネム類等の広範囲抗菌薬を使用する割合が多く、これらによる細菌の薬剤耐性化が懸念される。これらの抗菌薬の使用は届出制を実施しているが、導入後から時間の経過とともに手続きが形骸化し、処方医への意識付けが希薄となっている。またMDRPも実際に検出された。そこで当院ICTでは、定期的な回診に平成18年4月より薬剤師および検査技師も同行となり、院内での抗菌剤の使用状況および検出菌を調査し、その結果を迅速に処方医へ報告することで適正使用に取り組んでいる。その状況を報告する。

【方法】採用抗菌薬を系統別に分類し、病棟における注射用抗菌薬の使用量、症例数等を回診参加前後の使用頻度の増減等を昨年同時期と比較した。

【結果・考察】回診参加前後の抗菌薬使用量、使用金額はやや減少し、使用人数はやや増大した。第1・第2世代セフェム薬およびペニシリン類は症例数が増加し、使用量は減少した。カルバペネム類は単独では症例、使用量とも増加したが、ニューキノロン類が減少しているため、治療に使用する抗菌薬は合わせると症例数、使用量共に減少している。抗MRSA薬使用量および症例数に差はみられなかったが、使用期間に減少がみられた。

ICTの活動により、医師の抗菌薬選択に制限をかけることなく、検出菌種に大きな差は認められない。またガイドライン遵守指導の結果、第1・第2世代セフェム類およびペニシリン類抗菌薬使用量は増大した。抗MRSA薬はTDM実施例が増加し、血中濃度解析に薬剤師の関与も諮られた。

薬剤耐性菌による院内感染の予防、発生時には迅速な対応が求められる。当院では多職種が積極的に関与することにより院内の監視を強化している。今後も使用動向を調査するとともに、使用届出率の向上、抗菌薬の適正使用の普及、啓蒙を進めていきたい。

カルバペネム系薬剤の使用状況と緑膿菌感受性の変化

- 当院の抗菌剤適正使用の取り組み -

公立学校共済組合北陸中央病院医療技術部薬剤科

高田加壽代，浅野聡美，田中治，松井ひろみ，松田芳美，守内匡，
竹原豊，大島ゆかり，金本郁男

【目的・背景】

不適切な抗菌剤の使用は薬剤耐性菌の出現を促進する。当院のカルバペネム系抗生物質使用状況と緑膿菌の薬剤感受性変化の情報提供を例に、当院の抗菌剤適正使用の取り組みについて報告する。

【方法】

当院は、平成 14 年 4 月より、第 3・4 セフェム系、カルバペネム系、ニューキノロン系注射剤、および抗 MRSA 薬の月別使用量集計を開始し、平成 15 年 9 月よりこれら薬剤を使用届出制とした。また、平成 16 年度には検査科からの MRSA、肺炎桿菌、肺炎球菌、緑膿菌の分離状況と薬剤感受性のデータ提供が可能となった。以来、このデータを使って、薬剤感受性状況や使用状況をまとめ、医師の抗菌剤選択の資料として情報提供を行ってきた。また抗菌薬使用届をもとに、適応の有無や投与期間について疑義照会を行っている。

【結果・考察】

平成 14 年 8～11 月に処方されたカルバペネム系薬剤 IPM/CS 64 例と PAPM/BP 32 例について検討を行った。使用開始時と終了時の CRP の変化から有効例と無効例に分けて投与日数を比較したところ PAPM/BP の効果不十分例に 14 日以上投与が多かった。IPM/CS で効果不十分例の投与日数が短いのは比較的早期に他剤への切り替えが行われたためと思われる。2003 年 12 月～2004 年 11 月の臨床分離緑膿菌 146 株についてカルバペネム系抗菌薬の耐性は IPM/CS：18.5%、PAPM/BP：46.5%であった。

平成 15 年 8 月 29 日～12 月 30 日の臨床分離緑膿菌 31 株のカルバペネム系抗菌薬の耐性は IPM/CS：12.9%、PAPM/BP：61.3%であった。PAPM/BP の使用量は激減したにもかかわらず、感受性も下がっていたが、IPM/CS の感受性は改善していた。現在、抗菌薬使用状況は一部の疾患を除いて 14 日を超える投与はほとんどみられなくなり、年間使用量も減少傾向にある。

薬剤耐性緑膿菌は院内感染対策でも大きく問題になっており、今後も継続して院内分離菌の感受性状況の監視や、抗菌薬の使用状況の情報提供が必要と思われる。

乳癌チーム医療における薬剤師の役割

金沢大学医学部附属病院 薬剤部 1) 看護部 2) 理学療法部 3) 乳腺科 4)

○原 祐輔 1) 菅 幸生 1) 森宗由華 1) 米島美晴 2) 橋爪理香 2) 守山成則 3)

井口雅史 4) 宮本謙一 1)

【目的】

乳癌患者の増加は著しく、それに伴う術前・術後化学療法や再発時の化学療法を受ける患者も増加している。その治療環境は、包括医療による在院日数の短縮や化学療法レジメンの標準化により、入院から外来中心への治療へと変化している。このような背景の中、当院では乳癌患者を支える医療者側の体制の確立・充実を図るため、平成17年10月に医師、薬剤師、看護師、理学療法士、ソーシャルワーカーをメンバーにプレストケアチーム“マンスマイル”を結成した。現在までの活動内容・その中での薬剤師の関わりについて報告する。

【活動内容】

化学療法に関連した内容を中心に活動・取り組みを行った。

1：化学療法に関する情報文書の作成と共有化、役割分担。2：副作用予防方法の検討。3：データの蓄積・薬学的研究。4：入院・外来との連携

【結果】

1：医師・看護師・薬剤師共通で使用する各化学療法レジメンの患者用説明文書を作成した。運用は化学療法導入時に医師より患者へ配布され、薬剤師はこの文書を元に抗癌剤の投与スケジュールや副作用とその対応への説明・指導を行う形式とした。

2：医師・薬剤師と共同し、化学療法後の支持療法に対する処方内容の統一化を行った。決定した処方内容に対して説明文書の作成を行い、化学療法施行前に薬剤師より服薬指導を行う運用とした。また起壊死性抗癌剤に対する血管炎予防法の検討を行い実施し、全科共通の抗癌剤漏出時マニュアルを作成した。

3：現在、実施している嘔吐に対する支持療法内容の妥当性や血管炎予防方法の効果の評価を定期的に行い、これらのデータを蓄積し、より適正な副作用予防法の検討を行っていく予定である。

4：1-3の情報や取り組みを入院・外来で全て共通・共有化した。

【考察】

乳癌化学療法を適正かつ安全に行うためには、医師・薬剤師・看護師による情報の統一化・共有化、さらに外来・入院との連携が不可欠である。今回乳癌チームの結成により患者への多方面にわたるサポート体制が確立した。今後もチームによる協力体制を強化し、さらなる副作用対策・患者サポートによる化学療法完遂率の上昇を目指したい。

石川県内病院へのアンケート集計結果から考察した癌化学療法への 薬剤師の関わり

安田明子 1,7、琴坂幸広 1,7、山田千代子 1,7、杉村勇人 2,7、高橋喜統 3,7、春木一伸 4,7、
山本優衣 5,7、古居奈歩 6,7、菅 幸生 6,7、橋本秀子 6,7、
宮河哲夫 2,7、宮本謙一 6,8

1 石川県立中央病院、2 金沢医療センター、3 金沢医大病院、4 松任石川中央病院、5 済
生会金沢病院、6 金沢大学病院、7 石川県病薬がん治療特別委員会、8 石川県病院薬剤師会

【目的】

石川県病院薬剤師会はがん治療に携わる薬剤師の研修を目的として平成 18 年 4 月にがん治療特別委員
会を発足した。各施設の現状を把握し、今後の活動内容を検討するために癌治療に関わるアンケート調
査をおこなった。

【方法】

石川県病薬に登録している 99 施設に対して、癌化学療法の体制と設備および緩和ケアに関する 19 項目
のアンケート用紙を配布した。調査時期は平成 18 年 2 月とした。回答が得られた施設のうち、抗癌剤
を取り扱っている施設の院内体制については、外来化学療法加算を算定している施設(以下「算定あり」)
と算定がないか又は算定予定の施設(以下「算定なし」)に分けて解析した。また、抗癌剤調製時の環
境については、薬剤師の関与の有無に分けて解析した。

【結果・考察】

アンケートの回答が得られた施設数は 56(回答率 57%)であり、抗癌剤取り扱いのある 34 施設のうち、
「算定あり」は 16 施設、「算定なし」は 18 施設であった。薬剤師が抗癌剤調製に関与している割合は
「算定あり」では外来 63%、入院 25%であり、「算定なし」では外来 11%、入院 17%であった。「算定
あり」の入院での調製が外来に比べて関与が少なかった。薬剤師がプロトコルチェックを含めた処方
監査をしている施設は「算定あり」で外来 88%、入院 69%であり、「算定なし」で外来 17%、入院 39%
であり、算定はしていないがプロトコルチェックに関与している施設もあることがわかった。

抗癌剤調製時は、薬剤師関与の場合に安全キャビネットを使用している場合がほとんどであるが、その
導入割合はまだ外来では 50%であった。調製時の用具については、薬剤師関与の場合にガウンやキャッ
プなど多種類の手段が講じられるが、関与なしの場合は、ほとんどが 1 重手袋のみであった。他職種へ
の教育の必要性が示された。

麻薬製剤の採用状況については、麻薬製剤を採用している施設のうち 7%が徐放性製剤のみの採用であ
り、速効性製剤の採用が無かった。速効性製剤は疼痛レスキューに必須であるが、その必要性が理解さ
れていない可能性がある。

フリーコメント欄では癌種ごとの標準療法が知りたい、サルベージ療法が知りたいなどの意見があり、
積極的にプロトコル管理から関わりたい意識が表れていた。今回のアンケート結果を踏まえて、今後
の委員会活動は、標準治療や抗癌剤調製時の環境など、一般的な情報を調査研究することから始めるこ
ととした。各施設の現状の位置づけを認識し、徐々に各施設が共通で使える抗癌剤調製マニュアル、抗
癌剤の患者用説明シート、医療者用副作用チェックシート、癌性疼痛マニュアルなどの作成に向けて協
力していくことができると考えている。

薬剤疫学(48)

抗精神病薬の処方状況および併用薬剤の使用調査について

福井大学医学部附属病院 薬剤部

坂谷英亨、萱野勇一郎、渡辺享平、中村敏明、政田 幹夫

【目的】

日本では、現在までに 5 剤の非定型抗精神病薬（以下、非定型薬）リスペリドン、クエチアピン、ペロスピロン、オランザピン、アリピプラゾールが使用可能となっている。これらは、定型薬と比較して、陽性症状には同等かそれ以上の効果を示し、陰性症状・認知機能障害の改善に有効な場合があり、錐体外路症状が少ないなどの特徴がある。この利点は、抗精神病薬の投与により問題となっていた副作用や服薬コンプライアンスの低下などが改善され、治療成績の向上につながると考えられる。定型薬と非定型薬、非定型薬の併用は避け、単剤で使うことが文献などで報告されているが、現状ではこのような処方が散見される。

そこで、実態を把握するため、非定型薬の単剤治療の割合、併用の割合を調査、および副作用対策と考えられる抗パーキンソン病薬の処方状況を調査し、考察を行った。

【方法】

調査期間は、2005 年 5 月～7 月の 3 ヶ月とした。対象薬剤として、非定型薬はリスペリドン、クエチアピン、ペロスピロン、オランザピン、定型薬はハロペリドール、クロルプロマジン、抗パーキンソン病薬はピペリデン、塩酸トリヘキシフェニジルとした。対象患者は、当院精神科神経科に外来受診、又は入院していた患者のうち、非定型薬が 1 種類以上処方されている患者 217 名とした。調査項目として、非定型薬の単剤治療の割合、非定型薬と非定型薬の併用の割合、抗精神病薬と抗パーキンソン病薬との併用の割合を調査した。

【結果・考察】

非定型薬の単剤治療の割合は、クエチアピン投与群で 74.7%、ペロスピロン投与群で 65.4%、リスペリドン投与群で 58.7%、オランザピン投与群で 44.8% であり、クエチアピン投与群が最も高い割合であった。また、非定型薬の単剤治療の割合は 64.5% であった。ある報告では、非定型薬の単剤治療の割合は 89.1% と報告されており、今回の結果はそれより低い割合であり、当院においては非定型薬の単剤治療が適切に行われていない可能性が考えられる。また、各抗精神病薬投与群におけるピペリデン併用の割合は、ハロペリドール投与群で 71.4%、クロルプロマジン投与群で 53.0%、リスペリドン投与群で 42.7%、オランザピン投与群で 37.9%、ペロスピロン投与群で 21.8%、クエチアピン投与群で 8.8% であり、定型薬投与群で高い割合であった。

統合失調症の治療は、ある抗精神病薬を投与し無効な場合は、別の薬に変更するのではなく、薬剤が上乗せ投与されていくことが多く、このことが多剤併用をもたらす結果となったと指摘されている¹⁾。今回のような調査を実施し、院内において処方状況を確認し情報を共有していくことは、非定型薬の適正使用につながると考えられた。さらに、患者の早期社会復帰、QOL 向上に寄与できればよいと考える。

1) 第二世代抗精神病薬による統合失調症治療 2006、石郷岡 純、図書印刷株式会社

外来投薬に発生した問題点と薬薬連携

射水市民病院薬剤科¹、チューリップ中曽根薬局²、永野薬局³

脇田真之¹、星野智美¹、米山六郎¹、大代理恵子²、永野康巳³

【目的】

射水市民病院では平成12年7月に院外処方せんの発行を開始し6年が経過した。ここ2、3年は院外処方せん発行率約70%で推移している。当院においては院外処方せん発行開始当初から地域の保険薬局と連携し医薬分業を推し進めてきた。院外処方せんの発行により、患者がより詳しい薬の説明を受けられること、他の医療機関との処方チェックを行ってもらえることなど得られたメリットも多い。その反面、医薬分業により発生した問題点もある。この問題点には病院内調剤と保険薬局調剤の違いが原因と考えられるものが多数あるが薬薬連携により対処可能なものも多い。今回、当院のオーダーリングシステムの更新時期でもあることから調査、検討を行った。

【方法】

近隣の調剤薬局7店舗に対し、病院内調剤と保険薬局調剤の違いについて具体的な項目をあげて比較検討した。また、これらによって発生する問題への対処法について検討した。

【結果、考察】

調剤方法については調剤内規や医薬品、設備、消耗品等で病院と保険薬局、また保険薬局間でも相違点が見られたが、問題発生の原因となる最も大きな相違点は情報面と考えられた。問題への対処も調剤内規や情報面からのアプローチが現実的で有効と考えられ、特に医師と調剤薬局の情報伝達を円滑に行うことが重要と思われた。今後、医療制度の変更や医薬品の用法の複雑化が予想される中、外来投薬における薬薬連携の役割はますます重要になると思われる。全国的に医薬分業が定着しつつある今日、地域の薬剤師が協力し患者をサポートしていく体制を構築することが急務であると考えられる。

簡易在庫管理システムの導入効果

福井総合病院 薬剤科

松中久由可、竹澤あゆみ、松井悦子、橋本真知子、水上峰宏

【目的】

当院における医薬品の在庫管理はコンピューター化されておらず、発注業務には毎日数時間を費やし、在庫不足防止の為に多めに購入する事も多々あり不良在庫を作る原因にもなっていた。そこで、発注業務の軽減化と病院不良在庫削減の為に平成 17 年 1 2 月より導入された簡易在庫管理システムの導入効果を検討した。

【方法】

年間購入額・年度末棚卸額と発注業務に要する時間について簡易在庫管理システム導入前の平成 13 年度から平成 16 年度までと、途中より簡易在庫管理システムを導入した平成 17 年度を比較調査した。

【結果・考察】

年間購入額は簡易在庫管理システム導入前の 4 年間の平均と導入後で大きな差はなかったが、年度末棚卸額においては約 50%削減できた。発注業務も軽減され改善効果が見られた。今後包装単位や採用品目数を見直していくことで年度末棚卸額を更に削減できると考えられる。

オーダーリングシステム更新作業への薬剤師の関わり

- 医薬分業に対応したオーダーリングシステムの構築を目指して -

射水市民病院薬剤科

星野智美、脇田真之、米山六郎

【目的】

オーダーリングシステムは病院業務の効率化の観点から、医療の現場になくってはならないものとなりつつあり、病院の運営自体に大きな影響を及ぼすものである。したがって、その更新は業務を更なる効率化、或いは業務上の問題点を解決する上での大きな好機と考えられる。当院では平成 18 年 12 月に新オーダーリングシステムの稼働を控え、現在、更新作業を行っている。特に現在のオーダーリングシステムは当院の医薬分業開始前に更新したものであり、医薬分業への対応が十分ではなかった。そのため、院外処方せんを発行した後いくつかの問題点が発生してきた。これらを解決するための薬剤師のオーダーリングシステムの更新作業への関わりについて報告する。

【方法】

当院の薬剤科及び近隣の調剤薬局から医薬分業により発生した問題点を抽出した。それらの事項に対し、オーダーリングシステム上での解決方法について検討した。また、検討した解決方法について運用面も合わせ、システムエンジニアと相談し、オーダーリングシステムへの取り込みを図った。

【結果・考察】

医薬分業へのオーダーリングシステム上の対応として、院外処方せん監査機能の充実、院外処方せん薬品使用量集計、疑義照会の内容や調剤薬局からフィードバックされた情報の薬歴上への反映、お薬手帳への対応、退院時指導せんの作成を計画した。また、これらに付随する運用面での変更も行う。医薬分業における病院薬剤師の役割は、医師と調剤薬局の連携の円滑化に助力することであり、それが薬薬連携の主たる目的であると考ええる。そのツールとしてオーダーリングシステムの役割は重要であり、更新時における病院薬剤師の関わりはかせないと考える。

電子カルテと連動した薬剤管理指導業務システム

福井県立病院薬剤部

富田裕子、中村尚未、川崎美雪、村上久恵、森阪優紀子、平賀貴志、濱崎数幸、高塚英男

【はじめに】

福井県立病院では、平成16年5月の新病院開院時から電子カルテシステムを導入した。従来から処方・注射オーダリングシステムは稼動していたが、単に薬剤部門システムと連結しているだけであり、薬剤業務を効率的に行うことは困難であった。

そこで今回、電子カルテ導入に伴い、電子カルテと薬剤部門システムを連動させ、薬物療法の有効性と安全性を確保しながら薬剤管理指導業務（服薬指導）の効率化を図ったので報告する。

【薬剤管理指導業務（服薬指導）システム】

電子カルテと連動している薬剤部門システム内に服薬指導システムを構築し、薬剤師が服薬指導を行う際に必要な患者の基本情報（身長、体重、年齢、病名等）および薬歴（処方薬・注射薬）を電子カルテから取得できるようにした。そして、電子カルテから取得した薬歴等をもとに、患者個々の薬剤情報を出力し、患者に指導する際に利用している。服薬指導の実施後は、指導記録を服薬指導システムに電子入力して作成する。

従来手作業であった服薬指導記録作成時間を大幅に短縮することができ、また、薬歴および指導記録を電子カルテの診療録欄にWebで貼り付けることにより、医師・看護師等の他職種医療スタッフが薬剤師の指導内容や薬歴を簡単に見ることができるようになり、チーム医療の推進にも寄与している。

【まとめ】

病院薬剤師の役割は、単に医師が処方した薬剤を調剤して渡すだけでなく、患者の生活習慣や嗜好状況などを確認しながら、服薬コンプライアンスの向上や副作用の早期発見・改善に努め、薬剤管理指導業務を通じてチーム医療の一端を担うことである。そのためには、患者と対話する十分な時間が必要不可欠である。

当院では、平成16年5月の電子カルテ導入からの約2年間に、薬物療法の有効性と安全性を確保しながら業務の効率化を図るため、電子カルテおよび薬剤情報システムのカスタマイズと運用の見直しを行ってきた。その結果、業務の適正かつ効率的な運用が可能となった。今後とも効率化に向けてシステムのカスタマイズを行うとともに、病棟活動およびチーム医療への一層の参画に努めたい。

ワルファリンと深海鮫エキスの相互作用が疑われた1例

かみいち総合病院 薬剤科

堀 竜太郎、新喜 昌子、平井 邦彦、高城 正利、有馬 文義

【目的】

脳梗塞を発症後、長年ワルファリンを服用していた患者が、突然 PT - INR が上昇した。ワルファリンと家庭で服用した深海鮫エキスの相互作用が疑われたので、報告する。

【症例】

患者は、80歳女性。平成11年3月、脳梗塞、心房細動、症候性てんかんを発症後、ワルファリン治療を開始。外来通院にてワルファリン2錠前後で量を調節しながら、PT - INR を2前後にコントロールされていた。平成18年3月、PT - INR 7.17と急に上昇。家族の話では最近深海鮫エキスを飲ませ始めたとの事。ワルファリンの服用を中止し、深海鮫エキスも飲まないように指導。1週間後の再診時には、PT - INR 1.20、ワルファリン2錠再開となった。

【結果・考察】

ワルファリンと相互作用が報告されている薬剤、サプリメント、食品は数多くある。今症例では深海鮫エキスの服用が、ワルファリンの作用に影響を及ぼしたのではないかと思われた。

深海鮫エキスの成分には、量が少ないものの、ワルファリンとの相互作用が報告されている薬物も含まれていた。深海鮫エキスの中止により PT - INR が速やかに低下したことより、深海鮫エキスがワルファリンの作用増強に深く関わっていたと考えられた。

ワルファリン治療には個人差が大きいといわれているが、ワルファリン服用中は、サプリメント等の摂取には十分な注意が必要なこと、定期的な血液凝固能の検査が重要であることが再認識させられた。

アトルバスタチンでの血清尿酸値への影響

金沢医療センター 薬剤科

高嶋 雄介、能村 涼子、林 誠、宮河 哲夫

【目的】

血清尿酸値の上昇は心血管イベントの上昇をもたらすとの報告がある。近年スタチン系高脂血症治療薬であるアトルバスタチン服用により血清尿酸値を低下させる論文が多く投稿されてきた。また日本人の場合においても血清尿酸値を有意に低下させるとの報告がある。今回アトルバスタチンの血清尿酸値に及ぼす影響を明らかにするために、当院のアトルバスタチン服用患者の血清尿酸値の変動について調査した。

【方法】

2005年1月から2006年8月までにアトルバスタチン及び他のスタチン系薬剤を服用開始した当院患者について服用開始前、後の血清脂質及び血清尿酸値等についてレトロスペクティブに調査した。なお高尿酸血症治療薬であるアロプリノール、ベンズブロマロン、クエン酸ナトリウム・クエン酸カリウム製剤を服用している患者を除外した。有意差検定は全て Wilcoxon の符号順位和検定を用いた。

【結果及び考察】

アトルバスタチンを服用開始した患者 41 例について今回調査した症例では血清尿酸値は減少する傾向はあるものの有意な差は認められなかった（服用開始前 5.2 ± 1.4 ・服用後 5.1 ± 1.6 mg/dl）。また総コレステロール値が減少した症例では有意に血清尿酸値が減少していた（ $5.1 \pm 1.5 \rightarrow 4.9 \pm 1.6$ mg/dl, $p < 0.05$ ）。このことからアトルバスタチンによる血清尿酸値の減少作用はコレステロールの低下率が関与している可能性が示唆された。今回はアトルバスタチン服用前の血清尿酸値が高値である症例が少なかったため血清尿酸値への影響が小さかったのではないかと考えられた。今後血清尿酸値高値の症例についてさらに調査をすすめていきたい。

ビノレルピンによる静脈炎を予防するための簡便な投与法の検討

金沢大学医学部附属病院 薬剤部¹ 看護部² 乳腺科³

菅 幸生¹, 原 祐輔¹, 森宗由華¹, 橋本秀子¹, 西上 潤¹, 清水典江², 赤坂弘子², 林京子², 中村万紀子², 井口雅史³, 宮本謙一¹

【目的】

ビノレルピンは、非小細胞肺癌や乳癌などの固形腫瘍の治療に用いられ、良好な治療成績が報告されている。ビノレルピン投与に伴う副作用として、末梢神経障害や静脈炎が問題となることが多い。静脈炎の予防対策として、投与時間を5分以内に短縮することでその発現頻度が約5%に低下したとする報告があるが^{1,2)}、それらの多くは静注による投与であり、点滴静注で5分以内に投与した報告はみられない。そこで、静注よりも簡便で汎用性の高い点滴静注で、投与時間が5分以内になるような点滴方法で投与した際の静脈炎の予防効果を検討した。

【対象および方法】

対象

2006年6月～9月の期間に外来化学療法室でビノレルピンを投与した乳癌または非小細胞肺癌患者6名を対象とした。

方法

静脈にラインを確保した後、デキサメタゾン、5-HT₃受容体拮抗薬を混注した生理食塩水100 mLを30分かけて点滴静注し、ビノレルピンは生食50 mL(大塚生理食塩液-ソフトバッグボトル)に溶解して点滴静注した。この際、点滴時間を短縮するために(5分以内となるように)、ビノレルピンはソフトバッグのボトルに混注しているがエア針を使用し、ボトルを設置する位置を出来る限り高くするなどの工夫をした。ビノレルピン投与終了後に生食あるいは5%ブドウ糖液100 mLで血管内のフラッシュを行った。点滴終了時と次回来院時に、静脈炎を含む副作用について、有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(2004)を用いて評価した。

【結果】

6名の患者に35回ビノレルピンの投与を行い、投与時間は平均3分59秒±22秒、静脈炎の発現頻度は5.7%であった。我々の行った点滴静注による投与方法でも、静注による投与とほぼ同等の静脈炎予防効果が得られ、静脈炎以外の副作用についても大きな違いはなかった。

【考察】

今回、我々が検討した点滴静注による投与方法は、ビノレルピンによる静脈炎を十分に予防可能であった。また、静注に比べて簡便であることから、多忙である外来診療に携わる医師や看護師にとっても業務軽減につながり、有用な投与方法になり得ると考えられた。

【参考文献】

- 1) C. Rittenberg, R. Gralla et al.: Assessing and managing venous irritation associated with vinorelbine tartrate, *Oncol. Nurs. Forum.*, 22, 707-710 (1995).
- 2) 中山昇一, 松原信行ほか: Vinorelbine Bolus 静注における静脈炎出現率のレトロスペクティブな検討, *癌と化学療法.*, 29, 633-635, (2002).

オピオイド使用患者における制吐剤の併用状況について

国立病院機構金沢医療センター 薬剤科

山上 直子、中村 卓巨、能村 涼子、林 誠、宮河 哲夫

【目的】

がん患者における疼痛の緩和は、尊厳ある人生を送るためにも重要である。がん性疼痛においては、WHO の除痛ラダーでは、第 2 段階よりオピオイドの使用が勧められている。嘔気・嘔吐はオピオイド服用中の患者の約 50-60%に現れ、約 1-2 週間で耐性ができると言われている。オピオイド導入期に生じた嘔気・嘔吐は患者のオピオイドへの印象を悪化させ、服薬の拒否や治療の妨げの原因となるため、副作用対策が重要となる。実際、嘔吐対策が不十分であったためにオピオイドの使用が困難となった症例も経験した。そこで、今後オピオイドの適正使用・副作用対策を充実させていくために、当院でのオピオイド服用患者に対する嘔吐対策の現状を調査した。

【方法】

平成 17 年 10 月から平成 18 年 9 月の期間、当院においてオピオイド鎮痛薬（MS コンチン錠、オキシコンチン錠、デュロテップパッチ）が導入されたがん患者を対象とした。調剤支援服薬指導システム（TOSHO HS-Win）より患者を抽出し、電子カルテシステムより制吐剤の予防投与の有無、使用された制吐剤の種類、嘔気・嘔吐の重症度等を調査した。

【結果・考察】

期間中にオピオイドが導入された患者は 70 人（オキシコンチン錠：49 人、MS コンチン錠：11 人、デュロテップパッチ：10 人）であった。このうちオピオイド導入に伴う制吐剤の投与については、予防投与：40%（オキシコンチン錠：34 人、MS コンチン錠：3 人、デュロテップパッチ：1 人）、有症時投与：11%、未投与 49%であった。使用されていた制吐剤はノバミン錠：28 人、ナウゼリン錠：7 人、プリンペラン錠、ネオマレルミン TR 錠が各 1 人、ナウゼリン錠とプリンペラン錠の 2 剤併用は 1 人であった。嘔気・嘔吐の発現状況については、「予防投与あり」では、症状・訴えなし：54%、軽度：20%、中等度：8%、高度：8%の発現率であり、「予防投与なし」では、症状・訴えなし：50%、軽度：16%、中等度：3%、高度：6%の発現率であった。今回の調査では、予防投与の有無による嘔気・嘔吐の発現率に差は認められなかったが、ノバミンが予防投与されていた患者 28 人では、高度の嘔気・嘔吐の発現例は認められなかった。

以上のことより、オピオイドによる嘔気・嘔吐を予防するためには、単に制吐剤を使用することだけではなく、その薬剤選択が重要となることが考えられた。