

本学では、教育理念及び教育目的に則り、特に、ディプロマポリシーに示した「基礎薬学及び臨床薬学研究を推進できる人材の養成」、すなわち、薬学の様々な学術分野における高度な専門的知識と独創的な研究能力を有する基礎薬学研究者や、医療に関する高度な専門的知識と臨床薬学研究能力を有する臨床薬学研究者又は臨床薬剤師の養成を目的としている。本専攻に在籍する大学院生の研究テーマは、その研究成果が薬剤師の実務など臨床現場又は臨床に関わる基礎研究に還元されるべきことを考慮して設定されているものであり、学生は以下に示す概要で研究活動に取り組んでいる。

○全大学院生の研究テーマ

番号	研究テーマ名	研究の概要
①	SGLT2阻害薬による皮膚障害発症に関する研究	2014年4月より臨床使用が開始された新規経口糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬については、重篤な皮膚障害の発現が大きな問題となっており、糖尿病治療に少なからず支障を与えている。本研究では、SGLT2阻害薬の皮膚組織移行性の評価を介して、皮膚障害発症メカニズムを解明し、予防法／治療法の探索を行う。
②	新規ダウン症モデルマウスを用いた精神遅滞治療戦略の構築	ダウン症の病態分子機構の解明を目的とし、既存のダウン症モデルマウスの欠点を克服した新規ダウン症モデルマウスを最新のゲノム編集操作を駆使して作出することで、そのモデルを用いた研究成果から、未だないダウン症精神発達治療法の提示を目指す。特に、新規ダウン症精神発達遅滞の治療標的の提示といった臨床薬学への貢献が期待される。
③	v-Srcによる染色体不安定性と、細胞がん化機構	c-Srcは種々の細胞活動に関与するチロシンキナーゼであり、v-Srcはその恒常的活性化型のモデルである。v-Srcによる細胞のがん化(形質転換)は良く知られているが、細胞増殖促進機構は完全に明らかになったわけではない。本研究では、v-Srcによる染色体不安定性が増殖促進に寄与するという仮説のもと、その証明を目指している。本研究結果は、Srcの活性亢進による細胞のがん化機構の解明につながるとともに、新規のがん治療戦略を提唱する可能性を持つ。
④	chemical genetics による新規細胞分裂制御機構の探索	細胞分裂は細胞活動のなかで最も動的であり、幾重にも制御機構が存在している。細胞分裂制御の破綻は細胞のがん化と関連するため、制御機構の解明は細胞がん化の機構解明につながるとともに、がん化学療法における有用な情報を提供する。本研究では、標的分子が明らかな阻害剤ライブラリーを用い、細胞分裂進行に影響する阻害剤を探索し、新規の細胞分裂制御因子と、新規の制御機構の発見を目指している。
⑤	天然薬物由来セスキテルペン類を用いた抗炎症作用物質の開発	天然薬物由来セスキテルペン類からの抗炎症作用物質の探索とその作用機序の解明研究を行う。
⑥	チロシンキナーゼによる細胞分裂制御機構の解析	細胞分裂は細胞活動のなかで最も動的であり、幾重にも制御機構が存在している。細胞分裂制御の破綻は細胞のがん化と関連するため、制御機構の解明は細胞がん化の機構解明につながるとともに、がん化学療法における有用な情報を提供する。本研究では、チロシンキナーゼに着目し、細胞分裂制御への関与とその機構解明を目指している。
⑦	熱ショックタンパク質による細胞分裂制御機構	細胞は常にストレスにさらされており、ストレス応答により、細胞の生存、増殖は影響を受ける。本研究では、細胞分裂に対する熱ストレスの影響と、このストレス応答を制御するタンパク質の同定、制御機構の解明を目指した。候補分子であるタンパク質はある種のがん細胞において高発現していることを見出しており、本研究による熱ストレス応答の解明は、新たな癌治療戦略を提唱する可能性がある。
⑧	単純ヘルペスウイルス感染によるユビキチン化修飾の挙動変化	単純ヘルペスウイルス感染により惹起される細胞内のユビキチン化(または脱ユビキチン化)されるタンパク質分子を複数同定し、ウイルス感染依存的なユビキチン化機構と生物学的意義を解析している。

⑨	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染と小胞体ストレス応答	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスは感染細胞内の小胞体ストレス応答を攪乱することを見出し、ウイルスによる小胞体ストレス応答の脱制御機構とその生物学的意義を解析している。
⑩	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染による細胞性膜タンパク質CD81の発現抑制	カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス感染により細胞性膜タンパク質CD81の発現量低下を見出し、ウイルスによるCD81ダウンレギュレーションの機構とその生物学的意義を解析している。
⑪	テトラヒドロフラン環部分の限定的な簡略化による抗腫瘍活性アセトゲニン誘導体の創製研究	天然ポリケチドであるバンレイシ科アセトゲニン類をモチーフとする新規抗腫瘍活性物質の創製を目指し、合成困難なTHF環部分を簡略化した誘導体の合成研究を行う。THF環部分の完全な簡略化は活性の大幅な減弱を伴うことが知られていることから、活性維持に必須な部分構造を温存した誘導体設計を行うことにより、合成簡便性と生物活性を併せ持つ誘導体の創製を目指す。本研究の結果、新規な抗腫瘍活性物質を見出すことができれば、新規な抗がん剤の提供に繋がるものと考えられる。
⑫	含窒素天然由来成分の化学構造とその機能性評価に関する研究	天然薬物から機能性含窒素物質を単離し、その立体化学の違いなどによる構造活性相関研究を行う。
⑬	特徴的植物由来アルカロイドを中心とした神経変性疾患の治療および予防物質の探索研究	植物由来アルカロイドの神経変性疾患改善作用および窒素原子を中心とした構造活性相関と作用機序を検討する。
⑭	オクタヒドロイソクロメン構造を核とする新規SARSおよびMERS 3CLプロテアーゼ阻害剤の創製	SARおよびMERSプロテアーゼを対象とする阻害剤として、酸素原子を含む縮環骨格オクタヒドロイソクロメン構造の立体選択的合成経路を確立した。
⑮	薬用食品由来複素原子含有物質の生体機能性評価に関する研究	<i>Allium</i> 属植物などから含硫黄原子化合物を中心とした生体機能性成分を探索し構造活性相関を明らかにする。
⑯	抗ウイルス活性を指標とした植物由来生体機能性成分の探索研究	キンポウゲ科 <i>Nigella</i> 属植物を素材とした成分探索研究を実施し、抗ウイルス活性に対する構造活性相関を解明する。
⑰	カプリン酸及びその関連化合物を用いたインスリンの消化管吸収性の改善ならびに吸収促進機構の解析	インスリンは、現在、注射投与されているが、痛みを伴うことや副作用の軽減のため、カプリン酸やその関連化合物を併用して消化管吸収性を改善し、経口インスリン製剤の開発を目指す。
⑱	マイクロニードルを用いたインスリンアナログの経皮吸収性の改善	インスリンアナログ製剤の注射に代わる投与形態として、経皮投与に着目し、マイクロニードルを用いてインスリンアナログの経皮吸収性の改善を目指す。
⑲	高分子キャリアを用いた体内制御型硫化水素ドナーの開発と疾患治療への応用	活性酸素種(ROS)は種々の疾患の原因物質であるが、ROS消去剤として体内で持続性のある高分子型硫化水素ドナーを用いて種々の疾患治療を目指す。
⑳	アミノ酸表面修飾を利用した高腎臓移行性キャリアの創製	セリンで修飾した高分子キャリアは腎臓に高い修正性を有することが明らかになり、本キャリアを用いて薬物の腎臓へのターゲティングや腎疾患の治療を目指す。
㉑	アミノ酸修飾を利用した新規骨指向性高分子薬物キャリアの開発	カルボン酸で修飾したキャリアは骨に選択的に移行しやすいことから、本キャリアを用いて薬物の骨ターゲティングや骨疾患治療を目指す。
㉒	各種製剤添加物を用いたクルクミンの溶解性ならびに消化管吸収性の改善	抗酸化作用、抗がん作用を有するクルクミンは、経口投与後、消化管吸収性がきわめて低い。本研究では、各種溶解補助剤や吸収促進剤を用いてクルクミンの消化管吸収性の改善を行う。
㉓	大腸がんに対するWnt/ $\beta$ -cateninシグナル経路阻害による抗腫瘍効果を有する新規化合物の探索	Wnt/ $\beta$ -catenin経路の恒常的活性化は、種々の悪性腫瘍の病態に深く関わっており、中でも大腸がんとの関連は多く報告されており、本経路は大腸がんの治療標的として非常に有望な経路である。そこで本研究では、Wnt/ $\beta$ -cateninを阻害し、大腸がんに対する新規抗がん剤の開発を目指している。本経路に対する抗がん剤は未だ臨床現場では用いられておらず、開発が成功すればがんに対する治療成績が大きく向上する可能性を秘めていると考える。
㉔	多発性骨髄腫患者における有効性と安全性の予測を目的としたレナリドマイドの至適血中濃度測定	レナリドマイド療法は高い有効性が認められているが、副作用を理由に治療中断するケースも多い。治療が継続できるように、血中濃度を測定し有効性ならびに副作用との関係を解析し、重篤な副作用を回避し、かつ有効性を担保した至適血中濃度を明らかにする。

②⑤	アルツハイマー病に対する低侵襲性新規細胞治療法の開発を目指した末梢血由来細胞のマイクログリア様細胞への分化誘導法の確立と機能解析	脳の免疫担当細胞であるマイクログリアは、アルツハイマー病(AD)発症の引き金と考えられているアミロイドβ (Aβ)の脳内蓄積に対して、その貪食機能により抑制的に働く。本研究は、血液に含まれる細胞を用いてマイクログリア様Aβ 貪食細胞を作製するという試みであり、世界的にみても大変独創的かつ再生医療分野においても最先端の技術に位置づけられる。また、低侵襲性に採取できる血液内に含まれる自己細胞を分化誘導して治療に用いるというコンセプトは、高い倫理性を有しており、臨床応用を直に見据えた研究といえる。得られる成果は、ADの新規治療法の開発に繋がるだけでなく、細胞を薬としてとらえて調製(調剤)するという、全く新しい薬剤師の活躍すべきフィールドを創出する可能性がある。
②⑥	新規縮環構造を核とする非ペプチド型SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の合成	縮環型SARS 3CLプロテアーゼ阻害剤の基本骨格上にノンプライムサイト相互作用構造を付与した新規デカヒドロイソキノリン型阻害剤の立体選択的合成を行った。
②⑦	アルツハイマー病の新規細胞治療法開発を目指した骨髄由来マイクログリア様細胞の脳内動態と機能解析	アルツハイマー病(AD)発症の原因物質として知られるアミロイドβ に対する貪食除去機能を有する脳免疫担当細胞のマイクログリアに着目し、再生医療分野における最先端の知見や技術を応用することで、骨髄細胞からマイクログリア様細胞を作製して新規細胞治療法開発への応用を目指している。ADに対する根本的な治療法は未だに存在しておらず、ADの細胞治療という概念も構築されていないことから、本研究は国際的にみても大変独創的な研究である。本研究がADに対する細胞治療法の開発につながれば、薬剤師等が骨髄細胞の分化誘導を行うといった、細胞性薬品の調剤を臨床現場で実施する可能性も考えられ、AD治療の現場は大きく変化することが予想される。
②⑧	終末期がん患者の緩和ケアにおける個別化薬学的管理指導に関する検討	がん終末期患者の全身状態や生命予後を考慮した症状マネジメントおよび薬物療法の個別化・適正化の方法を確立する。
②⑨	がん患者への緩和医療に対する薬剤師介入の効果に関する検討	がん患者への診察前面談等を利用した薬剤師の積極的介入による患者の薬学的ケアの効果を検証する。
③⑩	薬局での検体測定値と臨床検査値情報を用いた薬局薬剤師による薬剤管理指導のあり方に関する検討	薬局あるいは患者居宅において実施可能な検体測定値および処方せん記載の臨床検査値情報を用いた薬剤管理指導のあり方についてその有用性を検証する。
③⑪	新規メカニズムを有する抗がん剤の有効性と安全性予測に関する臨床的検討	がん免疫チェックポイント阻害剤等の新規抗がん剤について、臨床データからの効果・予後予測の可能性を検討し、経済面も考慮した適正使用のあり方について検討する。
③⑫	終末期がん患者におけるせん妄発症要因と非定型抗精神病薬オランザピンの有用性に関する検討	終末期がん患者でのせん妄発症について患者背景や家族構成などの影響因子を探索し、オランザピン投与によるせん妄予防効果について検証する。
③⑬	特殊集団における経口分子標的薬の薬物動態パラメータ予測に関する研究	小児や腎・肝機能低下患者における薬物動態パラメータの予測について、特に経口分子標的薬に着目し、その手法を検討する。
③⑭	歯周病の、生活習慣病による心腎血管障害への影響の検討	歯周病による心血管疾患の増加については良く知られているが、その詳細な機序の検討は行われていない。モデルラットを作製し検討を行う。
③⑮	大気中のエンドトキシン並びにタンパク質と喘息増悪との関係に関する研究	わが国において患者数が多い疾病のひとつである喘息の発作原因となることが予想されるエンドトキシンとタンパク質による大気汚染の現状を明らかにするとともにそれらと喘息発作の関連性明らかにする。
③⑯	慢性腎疾患モデルにおける新規鎮痛薬の腎保護作用の検討	慢性関節痛に投与されるNSAIDs(COX2阻害薬)の血圧上昇、腎障害に対処するため、新規鎮痛薬の心血管への影響を検討する。
③⑰	医薬品原薬中に含まれる超微量有害成分のHPLCによる高感度分析法の開発	医薬品の製造過程で微量に混入する有害成分については、一般的にはGC-MSやLC-MSを用いて分析されるが、より汎用性の高いHPLCを用いて高感度分析を実現する。
③⑱	漢方薬成分の組み合わせによる生物活性の相乗・相加効果に関する研究	漢方薬の有効成分を単離・分析するとともにその組み合わせにより生物活性を検討しその相乗・相加効果を調べる。
③⑲	発現制御機構及びタンパク相互作用に着目した新規カリウムチャンネル活性調節機構の解明	カリウムチャンネルは免疫系疾患や癌の治療標的として期待されているが、転写・翻訳調節分子・相互作用タンパクによる機能調節については報告が少ない。本研究では、①転写制御因子、②エピジェネティック機構、③タンパク分解機構(ユビキチン-プロテアソーム系)、④相互作用タンパクを介したカリウムチャンネル発現調節機序の解明を主眼とする。本研究成果により、イオンチャンネル創薬研究の新展開が期待でき、将来的に臨床薬学領域への貢献が期待できる。

④⑩	炎症慢性化におけるカリウムチャネルを介した抗炎症性サイトカインIL-10産生調節機構の解明	制御性T細胞は炎症の慢性化に伴い誘導され、抗炎症性サイトカインIL-10等を産生することで過剰な免疫応答に抑制的に働く。本研究では、炎症慢性化によるカリウムチャネル発現・機能変動の分子機構の解明とそれによるIL-10産生制御機構の解明を主眼とする。本研究成果により、自己免疫疾患、アレルギー性疾患の病態形成や進展を理解し、治療薬を開発することに繋がると考えている。
④⑪	$\gamma$ -Glutamylcyclotransferaseの発現低下による癌細胞死誘導機構の解明	様々な癌種に高発現する $\gamma$ -glutamylcyclotransferaseの発現低下による癌細胞死誘導機構を明らかにするため、オオファジーに着目してその関与について検討する。
④⑫	CDKN2A/2Bを同時欠損した癌細胞における癌悪性化機構の解明と治療標的の探索	癌悪性化への関与が報告されている癌抑制遺伝子 CDKN2A/2B遺伝子を欠損した癌細胞を作製し、癌の悪性化に関連する分子機構を解明するとともに、癌の新規治療標的となる分子を明らかにする。
④⑬	末期腎不全患者における蛋白結合性尿毒症物質の蓄積に影響する因子の探索	血液透析導入患者の血液中の成分を解析することにより、蛋白結合性尿毒症物質の蓄積に影響する因子を明らかにする。
④⑭	カンデサルタンシレキセチルの併用によるパクリタキセルの重篤な有害事象のリスク増大とそのメカニズム解明	抗がん薬であるパクリタキセルによる重篤な副作用発症頻度が、高血圧薬であるカンデサルタンシレキセチルを服用している患者において増大する分子メカニズムを解明する。
④⑮	有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP) 1B1を介した基質輸送に及ぼす分子標的薬の影響	薬物輸送担体であるOATP1B1に対する分子標的薬の影響について、基質特異性の観点から解明する。
④⑯	抗がん剤誘起腸炎の病態におけるアポトーシス、腸内細菌およびサイトカインの役割	抗がん剤は副作用として重篤な下痢を伴う腸炎を誘起することが知られている。ゆえに、抗がん剤誘起腸炎の病態を明らかにすることは、安全かつ効果的ながん化学療法を行う上で重要である。本研究において、代表的な抗がん剤である5-フルオロウラシルは、初期に細胞増殖抑制に加えてアポトーシスを誘導し、その結果上皮バリアの破綻が生じ、腸内細菌を介して二次的炎症が惹起されることで、腸炎が増悪・進展することを明らかにした。現在、他の抗がん剤、特にEGFRシグナル伝達阻害薬などの分子標的薬による腸炎の病態解析を行っている。
④⑰	炎症性腸疾患の病態におけるセロトニン/5-HT3受容体およびサブスタンスP/NK1受容体の関与	炎症性腸疾患に対する新規予防・治療標的の提案を目指し、セロトニン/5-HT3受容体およびサブスタンスP/NK1受容体の役割について検討した。DSS誘起大腸炎の病態に内因性セロトニン/5-HT3受容体の活性化が、知覚神経からのサブスタンスPの遊離を介して大腸炎の進展・増悪に寄与することを明らかにした。現在、NK1受容体を介して炎症応答制御機構について検討している。
④⑱	カルコゲン元素を配位原子とした亜鉛錯体の構造解析と抗糖尿病活性に関する研究	糖尿病治療に関する新規作用点の探索及びそれに基づいた新薬候補化合物の開発は、基礎研究のみならず臨床現場からも継続して強く求められている。生体必須の金属元素である亜鉛は糖尿病やインスリンとの関連性が長く知られている。細胞内のインスリンシグナル伝達経路を活性化する新規の抗糖尿病薬を目指して数種類の亜鉛錯体を合成し、それらの構造活性相関を詳しく調べるとともに経口吸収性の改善、標的組織への移行性を評価し、in vitroからin vivoに渡る一連の創薬研究を行っている。
④⑲	うつ病などの気分障害発症機構の解明を目指したアストロサイトにおける亜鉛及びATPシグナリング制御機構の機能的連関に関する研究	近年、増加の一途をたどる気分障害の発症において、アストロサイトへの酸化ストレスの負荷による亜鉛シグナリング及びATPシグナリングの変動などが指摘されてきたが、本研究ではそれらの機能的連関、並びにその変動によるアストロサイトの機能変化を明らかにし、予防・治療法開発のための標的分子を見出す。