

# 研究業績集

2001年～2008年  
(平成20年度就任者)

横浜薬科大学

# 健康薬学科



## 研究の概要

### 1) 関節リウマチ発症に関連する因子およびその抑制因子に関する研究

関節リウマチ組織で産生される TNF- $\alpha$ がヒト末梢血モノサイトを RANKL 依存性に破骨細胞へ分化させることを世界で初めて明らかにし、その分化を PPAR $\gamma$ の活性化により抑制することを見出した。その他、IL-10やIL-4がRANKL依存の破骨細胞の分化を抑制し、その骨吸収活性を抑制することから、これらは関節リウマチの治療に有効であると考えられる。また、IL-4 を遺伝子導入によりヒト破骨細胞への分化抑制が認められたことから、IL-4 遺伝子を用いて、関節リウマチの遺伝子治療の可能性が生じてきた。

### 2) 生薬および貝殻などの抗ウイルス活性に関する研究

舞茸のエキスはインフルエンザウイルスの増殖に直接影響を及ぼさないが、RAW 細胞と舞茸エキスを培養した conditioned medium はウイルスの増殖を抑制した。この培地中の抑制物質は TNF- $\alpha$ であることが判明し、この抗ウイルス活性のメカニズムは極めてユニークなものであった。また、日常的に飲む緑茶が遅効性ながら、抗インフルエンザウイルス活性があることから、緑茶でうがいし、飲むことにより、インフルエンザの予防に有効であることが考えられた。一方、多量の廃棄ホタテ貝殻に対する有効利用の観点から、その焼成微粉末を調製し、抗インフルエンザウイルス剤としての有用性を検討したところ、非常に即効的で強力な抗ウイルス活性を示した。このものは水に不溶性であるため、例えばマスクの生地に沁み込ませて、鼻や口へのウイルスの侵入を阻止出来る可能性があり、実用化が期待される。

### 3) 生薬中の骨吸収抑制化合物の探索に関する研究

10 種以上の生薬エキスから、骨吸収を抑制する化合物を単離し、その抑制機構を検討すると共に、*in vivo* の系でも骨粗鬆症に有効なものが見出された。また、海藻から低分子化合物と高分子の糖類を単離して、骨吸収抑制活性を認めたことから、海藻を食用にすることから、骨粗鬆症の予防に海藻が有望であるという結果が得られた。ところで、現在、骨吸収抑制剤が主に（特にビスホスホネート剤）が用いられているが、骨質の低下などの不都合が生じてきており、むしろ、海外で骨形成促進剤 PTH が骨粗鬆症に対して著しい効果が認められていることから、今後は、閉経後の女性ばかりでなく、骨形成が劣化する高齢男性に目を向けることが重要である。この観点から今後、富山大学和漢医薬総合研究所との共同において、和漢生薬からの骨形成促進物質の探索を行っていく予定である。

## 学術論文

- 1) Hamazaki, T., Suzuki, N., Widyowati, R., Miyahara, T., Kadota, S., Ochiai, H. and Hamazaki, K.: The depressive effects of 5,8,11-eicosatrienoic acid (20:3n-9) on osteoblasts. *Lipids*, in press.
- 2) Hounoki, H., Sugiyama, E., Mohamed, S.G., Shinoda, K., Taki, H., Abdel-Aziz, H.O., Maruyama, M., Kobayashi, M. and Miyahara, T.: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits TNF-alpha-mediated osteoclast differentiation in human peripheral monocytes in part via suppression of monocyte chemoattractant protein-1

- expression. *Bone.*, **42**, 765-774 (2008).
- 3) Obi, N., Hayashi, K., Miyahara, T., Shimada, Y., Terasawa, K., Watanabe, M., Takeyama, M., Obi, R. and Ochiai, H.: Inhibitory effect of TNF- $\alpha$  produced by macrophages stimulated with *Grifola frondosa* extract(ME) on the growth of Influenza A/Aichi/2/68 Virus in MDCK cells. *Am. J. Chin. Med.*, **36**, 1-13 (2008).
  - 4) Matsuya, Y., Imamura, Y., Miyahara, T., Ochiai, H. and Nemoto, H.: Approach to a new dihydrofuran-fused cyclic system by a remarkable switching of *endolexo* selectivity of a [4+2] cycloaddition reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1426-1430.
  - 5) 村田亜悠美, 小尾信子, 中平比沙子, 宮原龍郎, 落合 宏: ホタテ貝殻焼成粉末の殺菌および殺インフルエンザウイルス作用について. *富山大学看護学会誌*, **7**, 39-49 (2008).
  - 6) Matsubara, H., Yoshii, M., Miyahara, T., Obi, N. and Ochiai H.: Study on the infection-preventive characteristics of Japanese green tea. *J. Nursing Soc. of Univ. Toyama.*, **7**, 23-31 (2007).
  - 7) Mohamed, S.G., Sugiyama, E., Shinoda, K., Taki, H., Hounoki, H., Abdel-Aziz, H.O., Maruyama, M., Kobayashi, M., Ogawa, H. and Miyahara, T.: Interleukin-10 inhibits RANKL-mediated expression of NFATc1 in part via suppression of c-Fos and c-Jun in RAW264.7 cells and mouse bone marrow cells. *Bone.*, **41**, 592-602 (2007).
  - 8) Shi, L., Tezuka, Y., Miyahara, T., Yin, J., Nobukawa, T. and Kadota, S.: Inhibitory effect of constituents of Bu-Shen-Jian-Gu-Tang on osteoclast-like cell formation. *J. Trad. Med.*, **24**, 19-23 (2007).
  - 9) 河野 彩, 小尾信子, 吉井美穂, 宮原龍郎, 落合 宏: Lamp 法によるセラチア菌の迅速診断に関する研究. *富山大学看護学会誌*, **7**, 13-22 (2007).
  - 10) 小野寺憲治, 松田佳和, 市川 勤, 岡野善郎, 福本真理子, 田口真穂, 宮原龍郎, 野村靖幸: 救急医療, とりわけ薬・毒物中毒医療への薬学からのアプローチ, *薬局*, **58**, 2999-3007 (2007).
  - 11) Komai, E., Miyahara, T., Mori, J., Obi, N., Ochiai, H., Saito, H. and Hayashi T.: Inhibitory activities of plastoquinones and chromene derivatives from a brown alga *Sagassum microcanthrum* on bone. *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 1980-1982 (2006).
  - 12) Shi, L., Tezuka, Y., Subehan, Usia T., Ueda, J., Miyahara, T., Yin, J., Nobukawa, T. and Kadota S.: Inhibitory effect of Kampo medicines on bone resorption *in vitro* and preventive effect on bone loss *in vivo*. *J. Trad. Med.*, **23**, 92-100 (2006).
  - 13) Miyahara, T.T., Ochiai, H., Imanishi, N., Sugiyama, E., Ito, S., Aono, M., Mikami, Y., Sakuma, T., Nemoto, N. and Komurasaki, T.: The mechanism of bone resorption induced by epiregulin, a member of EGF family. *J. Hard Tissue Biolog.*, **14**, 277-278 (2005).
  - 14) Li, J. -X., Hareyama, T., Tezuka, Y., Zhang, Y., Miyahara, T. and Kadota, S.: Five new oleanolic acid glycoside from *Achyranthes bidentata* with inhibitory activity on osteoclast formation. *Planta Med.*, **71**, 673-679 (2005).
  - 15) Mohamed, S.G.K., Sugiyama, E., Shinoda, K., Hounoki, H., Taki, H., Maruyama, M., Miyahara, T. and Kobayashi, M.: Interleukin-4 inhibits RANKL-induced expression of NFATc1 and c-Fos: A possible mechanism for downregulation of osteoclastogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **329**, 839-845 (2005).
  - 16) Yin, Y., Tezuka, Y., Kouda, K., Tarn, Q. L., Miyahara, T., Chen, Y. and Kadota, S.: *In vitro* antiosteoporotic activity of a fraction of *Dioscorea spongiosa* and its constituent, 22-O-methylprotodioscin. *Planta Med.*, **70**, 220-226 (2004).
  - 17) Miyahara, T., Katoh, T., Watanabe, M., Mikami, Y., Uchida, S., Hosoe M., Sakuma, T., Nemoto, N., Takayama, K. and Komurasaki, T.: Involvement of mitogen-activated protein kinases and protein kinase C in cadmium-induced prostaglandin E<sub>2</sub> production in primary mouse osteoblastic cells. *Toxicology*, **200**, 159-167 (2004).

- 18) Yin, J., Tezuka, Y., Kouda, K., Tran, Q.L., Miyahara, T., Chen, Y. and Kadota, S.: Antiosteoporotic activity of the water extract of *Dioscorea spongiosa*. *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 583-586 (2004).
- 19) Yin, J., Kouda, K., Tezuka, Y., Tran, Q.L., Miyahara, T., Chen, Y. and Kadota, S.: New diarylheptanoids from the rhizomes of *Dioscorea spongiosa* and their antiosteoporotic activity. *Planta Med.*, **70**, 54-58 (2004).
- 20) Yin, J., Kouda, K., Tezuka, Y., Tran, Q.L., Miyahara, T., Chen, Y. and Kadota, S.: Novel diarylheptanoids from the rhizomes of *Dioscorea spongiosa* and their antiosteoporotic activity. *Planta Med.*, **70**, 54-58 (2004).
- 21) Li, H., Miyahara, T., Tezuka, Y., Tran, Q.L., Seto, H. and Kadota, S.: Effect of Berberine on bone mineral density in SAMP6 as a senile osteoporosis model. *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 10-111 (2003).
- 22) Yin, J., Kouda, K., Tezuka, Y., Tran, Q.L., Miyahara, T., Chen, Y. and Kadota, S.: Steroidal glycosides from the rhizomes of *Dioscorea spongiosa*. *J. Nat. Prod.*, **66**, 646-650 (2003).
- 23) Miyahara, T., Simoura, T., Osahune, N., Uchida, Y. -I., Yamazaki, R., Higuchi, S., Chiba, H., Iba, K. and Sawada N.: A highly potent 26,27-hexafluoro-1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on calcification in SV40-transformed human fetal osteoblastic cells. *Calcif. Tissue Int.*, **70**, 488-495 (2002).
- 24) Miyahara, T., Tonoyama, H., Watanabe, M., Okajima, A., Miyajima, S., Sakuma, T., Nemoto, N. and Takayama, K.: Stimulative effect of cadmium on prostaglandin E<sub>2</sub> production in primary mouse osteoblastic cells. *Calcif. Tissue Int.*, **68**, 185-191 (2001).
- 25) 瀬戸 光, 神前裕一, 宮原龍郎, : 骨親和性放射性薬剤の集積増強効果の検討と内部照射療法への応用. *Innervision.*, **16**, 54 (2001).

#### 著書

- 1) 宮原龍郎：医薬品の効き目や安全性に影響を与える要因。「登録販売者標準テキスト」小野寺憲治, 松田佳和 編, 15-55, 薬事日報社, 東京, (2008).
- 2) 宮原龍郎：中毒物質の分析法。「医薬品トキシコロジー」改訂第2版 佐藤哲男, 仮家公夫, 北田光一 編, 201-205, 薬事日報社, 東京, (2001).

#### 海外および国際学会発表

- 1) Obi, N., Nakahira, H., Miyahara, T. and Ochiai, H.: Attitude of the nursing school students to learn Kampo(Japanese herbal) medicine. 2008 International Conference on Traditional Nursing, May, Toyama Japan (2008).
- 2) Hamazaki, T., Suzuki, N., Widyowati, R., Miyahara, T., Kadota, S., Ochiai, H. and Hamazaki, K.,ISSFAL(International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids). May, Kansas city, Missouri, USA (2008).
- 3) Nakahira, H., Obi, N., Miyahara, T. and Ochiai, H.: Inhibitory effect of several essential oils on the growth of influenza virus. 2008 International Conference on the Traditional Nursing, May, Toyama Japan (2008).
- 4) Matsubara, H., Yoshii, M., Miyahara, T., Obi, N., Peng, C., Murata, A., Nakahira, H., Nagayama, K. and Ochiai, H.: Study on the infection-preventive characteristics of Japan green tea, a traditional herbal medicine. 2006 International Conference on Traditional Nursing. October, Beijing, China (2006).
- 5) <招待講演>Miyahara, T., Katoh, T., Ochiai, H., Imanishi, N., Sugiyama, E., Ito, S., Aono, M., Mikami, Y., Sakuma, T., Nemoto, N. and Komurasaki, T.: The mechanism of bone resorption induced by epireglin, an EGF family member. International Symposium of Maxillofacial & Oral Regenerative Biology. September, Okayama (2005).
- 6) Yin, J., Tezuka, Y., Kouda, K., Tran, Q.L., Miyahara, T., Chen, Y. and Kadota, S.: Chemical

constituents of *Dioscorea spongiosa* and their antiosteoporotic activity. The Sixth Joint Seminar Recent Advances in Natural Medicine Research. November, Bangkok, Thailand (2003).

#### 国内学会発表

- 1) 杉山英二, MohamedSaad, 篠田晃一郎, 朴木博幸, 多喜博文, 宮原龍郎: IL-10 は c-Fos, c-Jun の発現抑制を介して破骨細胞の分化, 誘導を抑制する. 第 25 回日本骨代謝学会学術集会, 7 月, 大阪, (2007).
- 2) 朴木博幸, 杉山英二, Gad-Kamel Mohamed Saad, 篠田晃一郎, 多喜博文, 宮原龍郎: PPAR 活性化は TNF による破骨細胞の分化誘導を抑制する. 第 25 回日本骨代謝学会学術集会, 7 月, 大阪, (2007).
- 3) 小尾信子, 中平比沙子, 吉井美穂, 宮原龍郎, 落合 宏: 乾姜エキスの抗インフルエンザウイルス増殖抑制に関する研究. 第 44 回日本細菌学会中部支部総会, 10 月, 愛知, (2007).
- 4) 駒井栄子, 李 貞範, 林 京子, 宮原龍郎, 林 利光: 褐藻ホンダワラ *Sargassum fulvellum* 由来糖鎖分子の探索と生物活性の評価. 日本薬学会 127 年会, 3 月, 富山, (2007).
- 5) 杉山英二, 朴木博幸, 篠田晃一郎, Mohamed,S.G.K., 多喜博文, 小林 正, 宮原龍郎: 15-deoxy-12,14-prostaglandin J<sub>2</sub> は TNF によるヒト単球の破骨細胞誘導を抑制する. 第 24 回日本骨代謝学会学術集会, 7 月, 東京, (2006).
- 6) 朴木博幸, 杉山英二, 篠田晃一郎, Mohamed,S.G.K., 多喜博文, 岸 裕幸, 村口 篤, 小林 正, 宮原龍郎: アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を用いた IL-4 遺伝子導入によるヒト破骨細胞分化抑制効果に関する検討. 第 24 回日本骨代謝学会学術集会, 7 月, 東京, (2006).
- 7) Mohamed, S.G.K., Sugiyama, E., Shinoda, K., Hounoki, H., Taki, H., Kobayashi, M. and Miyahara, T.: Interleukin-10 inhibits RANKL-induced expression of NFATc1, c-Fos and c-Jun: A possible mechanism for downregulation of osteoclastogenesis. 第 24 回日本骨代謝学会学術集会, 7 月, 東京, (2006).
- 8) 駒井栄子, 李 貞範, 林 利光, 宮原龍郎, 小尾信子, 落合 宏, 森 淳, 齊藤晴夫: 褐藻トゲモクの骨粗鬆症に対する薬学的評価. 日本薬学会第 126 年会, March, 仙台, (2006).
- 9) 史 麗穎, 手塚康弘, 上田純也, Subehan, 宮原龍郎, 殷 軍, 信川高寛, 門田重利: Preventive effect of Kampo Medicine on bone loss in ovariectomized rats. 第 23 回和漢医薬学会大会, 8 月, 岐阜, (2006).
- 10) 史 麗穎, 手塚康弘, 宮原龍郎, 殷 軍, 信川高寛, 門田重利: Inhibitory effect of constituents of Bu-Shen-Jian-Gu-Tang on osteoclast-like cell formation. 日本薬学会北陸支部第 115 回例会, 11 月, 富山, (2006).
- 11) Mohamed, S.G.K., 杉山英二, 篠田晃一郎, 朴木博幸, 多喜博文, 小林 正, 宮原龍郎: IL-4 は c-Fos/NFATc1 の発現抑制作用を介して破骨細胞の分化を抑制する. 第 37 回日本結合組織学会北陸地方会, 6 月, 富山, (2005).
- 12) 史 麗穎, 宮原龍郎, 手塚康弘, スレス アワレ, 殷 軍, 信川高寛, 門田重利: Inhibitory effect of traditional Chinese medicine on osteoclast formation and bone resorption. 第 22 回和漢医薬学会大会, 8 月, 東京, (2005).
- 13) 高川 清, 宮原龍郎, 笹原正清: カドミウム投与ラットと頻回の妊娠出産授乳ストレスによる腎組織の変化. 第 93 回日本病理学会, 6 月, 札幌, (2004).
- 14) 篠田晃一郎, Saad Gad Kamel Mohamed, 杉山英二, 多喜博文, 蓑 毅峰, 朴木博幸, 小林 正, 宮原龍郎: IL-4 による破骨細胞誘導抑制作用の基礎的検討 (cfos/NFAT 発現抑

- 制作用を中心に). 第 22 回日本骨代謝学会, 8 月, 大阪, (2004).
- 15) 宮原龍郎, 加藤輝隆, 伊藤純代, 青野充範, 佐久間勉, 根本信雄, 杉山英二, 小紫 俊: EGF ファミリー分子エピレグリンの骨吸収促進作用. 第 22 回日本骨代謝学会, 8 月, 大阪, (2004).
  - 16) 宮原龍郎, 三上康太郎, 佐久間勉, 根本信雄, 小紫 俊: EGF ファミリー分子エピレグリンの骨代謝に及ぼす影響(II). 第 21 回日本骨代謝学会, 6 月, 大阪, (2003).
  - 17) 殷 軍, 幸田恭治, 手塚康弘, Quan Le Tran, 宮原龍郎, 陳 英傑, 門田重利: *In vitro* antiosteoporotic effects of *Dioscorea spongiosa* and its constituent, Methyl protodioscin. 第 20 回和漢医薬学会大会, 8 月, 熊本, (2003).
  - 18) 三上康太郎, 宮原龍郎, 佐久間勉, 根本信雄: EGF フェミリー分子エピレグリンの骨代謝に及ぼす作用. 第 20 回日本骨代謝学会, 7 月, 岡山, (2002).
  - 19) 殷 軍, 幸田恭治, 手塚康弘, Tran Le Quan, 三上康太郎, 宮原龍郎, 陳 英傑, 門田重利: Isolation of six new saponins from antiosteoporotic fraction *Dioscorea spogiosa*. 第 19 回和漢医薬学会大会, 11 月, 千葉, (2002).
  - 20) 高川 清, 高野康雄, 宮原龍郎, 早川慎二郎, 小泉富美朝, 笹原正清: イタイイタイ病剖検例腎組織およびCd投与ラット腎組織のマイクロビーム蛍光X線分析. 3 月, 神奈川, (2002).
  - 21) 下浦達明, 宮原龍郎, 佐久間勉, 根本信雄, 小酒井明德, 高村忠信, 山崎隆三郎, 樋口昭平: ヒト骨芽細胞における活性型ビタミン D<sub>3</sub> およびそのフッ素誘導体の石灰化促進作用. 日本薬学会第 121 年会, 3 月, 札幌, (2001).
  - 22) 下浦達明, 宮原龍郎, 佐久間勉, 根本信雄, 小酒井明德, 高村忠信, 山崎隆三郎, 樋口昭平: ヒト骨芽細胞における活性型ビタミン D<sub>3</sub> およびそのフッ素誘導体の石灰化促進作用. 第 19 回日本骨代謝学会, 8 月, 名古屋, (2001).

#### その他

##### 1) 学会活動

1994 年 6 月～日本ビタミン学会 評議員

1995 年 8 月～American Society for Bone and Mineral Research(ASBMR)会員

##### 2) 学会での受賞

第 21 回日本骨代謝学会 (大阪) ベストポスター賞

発表者: 宮原龍郎, 三上康太郎, 佐久間勉, 根本信雄, 小紫 俊

演題: EGF ファミリー分子エピレグリンの骨代謝に及ぼす作用(II). 6 月, (2003).

##### 3) 富山県学校薬剤師会での特別講演

(ア)宮原龍郎: アスベストについて考える, *富学薬 年誌* 第 20 号, 8-14 (2006).

(イ)宮原龍郎: 小児肥満とメタボリックシンドローム, *富学薬 年誌* 第 21 号, 7-15 (2007).



## 研究概要

大気中に放出された環境汚染物質は表層土壌中に堆積することから、東海・近畿地方を中心に各地の表層土壌中の変異原活性をモニターしたところ、極めて高い変異原活性を示す地域があることが明らかとなった。名古屋市内の表層土壌中の変異原性物質を単離したところ、今までに3種類の新規変異原物質を単離・同定した。これらの新規変異原性物質は、いずれも既知環境変異原性物質がニトロ化されたものであり、これら新規変異原性物質の生成には大気中のNO<sub>x</sub>との関連性が示唆された。これら新規環境変異原物質は、東海地方のみならず、近畿地方にも広範囲に存在することを明らかにした。

近年、河川水中には変異原性物質として塩素化された2-phenylbenzotriazole誘導体で汚染されていることが知られている。これらの変異原物質は染色工場の染色行程で使用した排水を下水処理場で次亜塩素酸殺菌することに生成することから、下水処理場の下流域において高濃度で検出される。一方で、染色工場の排水口付近、ならびにその下流領域にも下水処理場から排出されるものとは異なった変異原性物質で高濃度に汚染されていることを明らかにした。当該化合物による河川汚染の状況と自然界での動態を把握するために、継続的に河川水中の変異原性物質を定量した。

環境汚染物質をはじめとした生体異物は薬物代謝酵素により代謝されるとともに、薬物代謝酵素の活性に影響を与え、複合汚染による毒性発現との関連性が示唆される。肝発がん性を有するキノリンの代謝物によるcytochrome P450やグルクロン酸抱合酵素活性などの薬物代謝酵素活性に対する影響を検討した。また、環境汚染物質によるエストロゲン代謝をはじめとした薬物代謝酵素に対する影響を検討した。

## 学術論文

- 1) 高橋和彦, 加藤千春, 加藤宏明: アルキル化剤の変異原性発現と抑制機構. *Environ. Mutagen Res.*, **22**, 163-119 (2000).
- 2) Takahashi, K., Asanoma, M., Miyabe, M. and Watanabe-Akanuma, M.: A note on artificial induction of mutagen upon testing 7,12-dimethylbenz[a]anthracene mutagenicity under fluorescent light in the absence of microsomal enzymes. *Environ. Mutagen Res.*, **23**, 103-106 (2001).
- 3) Hirano, Y., Uehara, M., Saeki, K., Kato, T., Takahashi, K. and Mizutani, T.: The influence of quinolines on coumarin 7-hydroxylation in Bovine liver microsomes and Human CYP2A6. *J. Health Sci.*, **48**, 118-125 (2001).
- 4) Takemura, N., Takahashi, K., Tanaka, H., Ihara, Y., Ikemoto, A., Fujii, Y. and Okuyama, H.: Dietary, but not topical, alpha-linolenic acid suppresses UVB-induced skin injury in hairless mice when compared with linoleic acid. *Photochem. Photobiol.*, **76**, 657-663 (2002).
- 5) Kanou, M., Saeki, K., Kato, T., Takahashi, K. and Mizutani, T.: Study of in vitro glucuronidation of hydroxyquinolines with bovine liver microsomes. *Fund. Clin. Pharmacol.*, **16**, 513-517 (2002).
- 6) Takahashi, K., Asanoma, M., S. Yoshida, Gao, N., Mori, H., Horibe, T., Watanabe, T., Hirayama, T., Nukaya, H. and Mizutani, T.: Identification of 1,3,6-trinitropyrene as a major mutagen in organic extract of surface soil from Nagoya city, Japan. *Genes Environ.*, **28**, 160-166 (2006).

- 7) Watanabe, T., Takahashi, K., Konishi, E., Hoshino, Y., Hasei, T., Asanoma, M., Hirayama, T. and Wakabayashi, K.: Mutagenicity of surface soil from residential areas in Kyoto city, Japan, and identification of major mutagens. *Mutation Res.*, **649**, 201-212 (2008).
- 8) Mizutani, T., Masuda, M., Nakai, E., Furumiya, K., Togawa, H., Nakamura, Y., Kawai, Y., Nakahira, K., Shinkai, S. and Takahashi, K.: Genuine Functions of P-glycoprotein (ABCB1). *Curr. Drug Metab.*, **9**, 167-174 (2008).

#### 総説

- 1) Mori, H., Takahashi, K. and Mizutani, T.: Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab. Rev.*, **39**, 647-657 (2007).

#### 海外および国際学会発表

- 1) Watanabe-Akanuma, M., Ohta, T., Yamagata, K. and Takahashi, K.: Method for detection photomutagenic compounds with bacterial mutagenicity test. 8th International conference on Environmental Mutagens, October, Shizuoka Japan (2001).
- 2) Gao, N., Yoshida, S., Asanoma, M., Watanabe, T., Hirayama, T., Nukaya, H., Mizutani, T. and Takahashi, K.: Detection of a novel mutagen 1,3,6-trinitropyrene, as a major contaminant in surface soil in Nagoya City, Japan. 9th International conference on Environmental Mutagens, September, San Francisco USA (2005).
- 3) Nakamura, Y., Mori, H., Takahashi, K. and Mizutani, T.: Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. 8th International Society for the Study of Xenobiotics Meeting, October, Sendai Japan, (2007).

#### 国内学会発表

- 1) 麻野間正晴, 安部政夫, 田村征男, 渡辺徹志, 平山晃久, 高橋和彦, 若林敬二: 東海地方の河川水中の変異原性. 日本環境変異原学会第31回大会, 11月, 東京, (2002).
- 2) 谷口充典, 加藤千晴, 加藤宏明, 水谷隆治, 高橋和彦: 大腸菌におけるメチルニトロソ尿素誘発変異スペクトルの再検討. 日本環境変異原学会第31回大会, 11月, 東京, (2002).
- 3) 宇野真悟, 麻野間正晴, 水谷隆治, 高橋和彦: 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene 光活性体によるDNA付加物の解析. 日本環境変異原学会第31回大会. 11月, 東京, (2002).
- 4) 臼井啓之, 後藤裕美子, 竹村ひとみ, 下位香代子, 水谷隆治, 高橋和彦: マウス肝 cytochrome P450 遺伝子発現に対する $\gamma$ 線の影響. 日本環境変異原学会第31回大会, 11月, 東京, (2002).
- 5) 水谷隆治, 平野香恵, 高橋和彦: キノリン系化合物によるCYP2A6阻害反応の検討. 日本環境変異原学会第32回大会, 11月, 津, (2003).
- 6) 臼井啓之, 後藤裕美子, 岩塚麻由, 水谷隆治, 高橋和彦: Cytochrome P450 遺伝子発現に及ぼす炎症の影響. 日本環境変異原学会第32回大会, 11月, 津, (2003).
- 7) 麻野間正晴, 阿部政夫, 寺田久屋, 田村征男, 高橋和彦, 渡辺徹志, 平山晃久, 寺尾良保, 塩澤竜志, 糠谷東雄, 高村岳樹, 若林敬二: 福田川河川水中の変異原物質, non-CIPBTAの同定. 日本環境変異原学会第32回大会, 11月, 津, (2003).
- 8) 吉田智史, 高寧, 麻野間正晴, 水谷隆治, 高橋和彦: 名古屋市内の土壤中に存在する新規変異原物質の検索. 第51回日本薬学会東海支部総会, 7月, 名古屋, (2004).
- 9) 下位香代子, 馬潔, 竹村ひとみ, 茶山和敏, 篠田春奈, 高橋和彦, 深澤均, 寺尾良保: ビスフェノールA塩素置換体のエストロゲン様活性とエストロゲン代謝への影響. 第13回環境化学討論会, 7月, 静岡, (2004).
- 10) 吉田智史, 高寧, 麻野間正晴, 渡辺徹志, 平山晃久, 糠谷東雄, 水谷隆治, 高橋和彦: 名古屋市の表層土壌中の変異原物質の分離・同定. 日本環境変異原学会第33回大会, 11月, 長崎, (2004).
- 11) 麻野間正晴, 寺田久屋, 田村征男, 高橋和彦, 渡辺徹志, 平山晃久, 寺尾良保, 塩澤竜志, 糠谷東雄, 高村岳樹, 若林敬二: 長良川水系河川水中の変異原性. 日本環境変異原

- 学会第 33 回大会, 11 月, 長崎, (2004).
- 12) 吉田智史, 高 寧, 高橋和彦: 名古屋市南区の表層土壌中に含まれる変異原物質の検索. 第 37 回東海薬剤師学術大会, 12 月, 名古屋, (2004).
  - 13) 岩塚麻由, 下位香代子, 水谷隆治, 高橋和彦: マウス肝薬物代謝酵素遺伝子発現に対する炎症の影響. 日本環境変異原学会第 34 回大会, 11 月, 東京, (2005).
  - 14) 高 寧, 吉田智史, 麻野間正晴, 内山武久, 宮入伸一, 渡辺徹志, 平山晃久, 糠谷東雄, 水谷隆治, 高橋和彦: 名古屋市の表層土壌中の変異原物質. 日本環境変異原学会第 34 回大会, 11 月, 東京, (2005).
  - 15) 麻野間正晴, 寺田久屋, 田村征男, 高橋和彦, 渡辺徹志, 平山晃久, 塩谷竜志, 糠谷東雄, 高村岳樹, 若林敬二: 中部地方における河川水中の変異原の分離・同定. 日本環境変異原学会第 34 回大会, 11 月, 東京, (2005).
  - 16) 麻野間正晴, 寺田久屋, 田村征男, 高橋和彦, 渡辺徹志, 平山晃久, 塩谷竜志, 糠谷東雄, 高村岳樹, 若林敬二: 中部地方における河川水中の変異原の分離・同定. 日本環境変異原学会第 34 回大会, 11 月, 東京, (2005).
  - 17) 渡辺徹志, 小西絵里奈, 星野由理, 高橋和彦, 麻野間正晴, 長谷井友尋, 平山晃久: 近畿地方の表層土壌中の主要な変異原性物質の検索. 第 56 回日本薬学会近畿支部大会, 10 月, 京都, (2006).
  - 18) 渡辺徹志, 小西絵里奈, 星野由理, 長谷井友尋, 高橋和彦, 麻野間正晴, 若林敬二, 平山晃久: 変異・がん原性ニトロアレーンの表層土壌中からの検出. 日本環境変異原学会第 35 回大会, 11 月, 堺, (2006).
  - 19) 麻野間正晴, 寺田久屋, 田村征男, 渡辺徹志, 高橋和彦: 公園の表層土壌中および砂場の砂の変異原性. 日本環境変異原学会第 35 回大会, 11 月, 堺, (2006).
  - 20) 西巻秀人, 小椋明美, 高橋和彦, 竹村ひとみ, 下位香代子: 内分泌攪乱物質の薬物代謝酵素に与える影響. 第 53 回日本薬学会東海支部大会, 7 月, 名古屋, (2007).
  - 21) 麻野間正晴, 寺田久屋, 高橋和彦, 渡辺徹志, 平山晃久, 寺尾良保, 糠谷東雄, 塩澤竜志, 若林敬二: LC/MS/MS による河川水中の 2-phenylbenzotriazole 型変異原の定量. 日本環境変異原学会第 37 回大会, 12 月, 宜野湾, (2008).

#### その他 (学会活動)

|           |       |                 |
|-----------|-------|-----------------|
| 日本環境変異原学会 | 評議員   | : 2000 年～       |
| 同 上       | 理 事   | : 2004 年～2007 年 |
| 同 上       | 編集委員  | : 2002 年～       |
| 同 上       | 編集委員長 | : 2004 年～2007 年 |
| 日本薬学会東海支部 | 会計幹事  | : 2004 年        |



健康薬学科  
予防薬学分野  
公衆衛生学研究室  
加藤 輝隆

## 研究の概要

大気汚染が樹木に及ぼす影響を定量的に解析することを目標として 1980 年頃より年輪年代学的な研究を始めた。火力発電所周辺の低濃度大気汚染地域のスギの肥大成長に関して、樹齢と気象条件を補正した上で解析したところ、硫黄酸化物と窒素酸化物の影響を過去にさかのぼって評価することができた。また、硫黄酸化物による大気汚染がピークとなった年代には年輪幅が狭くなるとともに、学童の呼吸器系の自覚症状有症率も増加したが、大気汚染対策の充実によりスギの年輪幅が回復傾向を示し、一方、呼吸器系の自覚症状を訴える学童が減少した。

近年は地球温暖化に関連して、過去の気候変動復元をめざして、中部山岳国立公園のほか、ネパール、タイ、韓国、中国の研究者と協力して東アジアの各地で樹木年輪試料を集め、年輪幅や木材の密度を解析している。2007 年より、中国と北朝鮮の国境に位置する長白山（白頭山）でダケカンバの年輪解析を行っているが、同地域における近年の急激な温暖化がダケカンバの年輪幅からも明らかとなっている。

スギ花粉症に関連して、空中花粉飛散数の測定法の改良や発生要因に関する疫学的調査などに協力するとともに、スギ花粉飛散数に影響を及ぼす要因の解明のために年輪年代学的なアプローチも行っている。

近年では、森林浴やアロマセラピーなど積極的な健康づくりのために森林資源を活用しようとする動き（森林医学）が芽生えている。この分野のキーワードとしては第一次予防、ストレス、生活習慣病、カウンセリング、薬用植物、景観、エコツーリズム、自然公園なども含まれる。生薬資源の宝庫である森林を持続可能な形で利用しながら保全することの意義を啓発することを目的として「森林医学」や「森林薬学」のタイトルで一般向けの著作を行う一方で、国立公園利用者の自然保護意識を高めるための調査研究も各種団体と連携して実施している。

## 学術論文

- 1) Uchida, M., Teranishi, H., Aoshima, K., Katoh, T., Kasuya, M. and Inadera H.: Elevated urinary levels of vitamin D-binding protein in the inhabitants of a cadmium polluted area, Jinzu River basin, Japan. *Tohoku J. Exp. Med.*, **211**, 269-274 (2007).
- 2) 寺西秀豊, 福島千鶴子, 何 雲, 内田満夫, 加藤輝隆, 稲寺秀邦, 岸川禮子, 児塔栄子, 平 英彰, 吉井エリ, 斎藤真巳: 空中花粉調査から見た佐渡, 富山および屋久島の地域比較. *花粉症研究会会報*, **18**, 8-14 (2007).
- 3) Nobori, Y., Onodera, H., Noda, M. and Katoh, T.: Estimation of carbon stock in *Fagus crenata* secondary forest using X-ray densitometry. *J. Forest Planning.*, **11**, 59-66 (2006).
- 4) Teranishi, H., Katoh, T., Kenda, K. and Hayashi, S.: Global warming and the earlier start of Japanese-cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen season in Toyama, Japan. *Aerobiologia.*, **22**, 91-95 (2006).
- 5) 内田満夫, 寺西秀豊, 加藤輝隆, 稲寺秀邦: 富山県における花粉症に関連する生活習慣と環境要因の疫学的横断研究. *厚生の指標*, **53**, 8-14 (2006).
- 6) 寺西秀豊, 加藤輝隆, 稲寺秀邦, 吉田行夫, 林 節男: 花粉自動計測装置による花粉

計測とスギ花粉症患者動向 (2004年). *花粉症研究会会報*, **17**, 8-12 (2006).

- 7) Uchida, M., Teranishi, H., Aoshima, K., Katoh, T., Kasuya, M., Inadera, H.: Reduction of erythrocyte catalase and superoxide dismutase activities in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Jinzu river basin, Japan. *Toxicology Lett.*, **151**, 451-457 (2004).
- 8) Miyahara, T., Katoh, T., Watanabe, M., Mikami, Y., Uchida, S., Hosoe, M., Sakuma, T., Nemoto, N., Takayama, K. and Komurasaki, T.: Involvement of mitogen-activated protein kinases and protein kinase C in cadmium-induced prostaglandin E2 production in primary mouse osteoblastic cells. *Toxicology*, **200** (2-3), 159-167 (2004).
- 9) Nobori, Y., Sato, K., Onodera, H., Noda, M. and Katoh, T.: Development of stem density analyzing system combined X-ray densitometry and stem analysis. *J. Forest Planning*, **10** (2), 47-51 (2004).
- 10) Ishizuka, M., Kita, T., Katoh, T., Tsuda, M., Tosa, H., Tsuneki, H., Kimura, I.: Cluster analysis of first-visit patients' answers for Japanese-Oriental Kampo questionnaire supporting the empirical decision of Sho-syndrome. *Kampo Med.*, **55**, 347-354 (2004).
- 11) Aoshima, K., Fan, J., Cai, Y., Katoh, T., Teranishi, H. and Kasuya, M.: Assessment of bone metabolism in cadmium-induced renal tubular dysfunction by measurements of biological markers. *Toxicol. Lett.*, **136** (3), 183-192 (2003).
- 12) 寺西秀豊, 劔田幸子, 加藤輝隆, 加須屋實: 富山県におけるスギ花粉症初発症状の特徴 (2002年). *花粉症研究会会報*, **14**: 17-23 (2003).
- 13) 劔田幸子, 寺西秀豊, 加藤輝隆, 加須屋實, 斎藤真己: ケヤキ花粉飛散の特徴 -特にスギ・ヒノキ科花粉飛散の年次変動との関連性-. *日本花粉学会会誌*, **48**(1), 13-18 (2002).
- 14) Cai, Y., Teranishi, H., Aoshima, K., Katoh, T., Arai, Y. and Kasuya, M.: Development of the fluorometric ELISA method for determination of  $\alpha_1$ -microglobulinuria in a cadmium-polluted area in Japan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, **74**, 514-518 (2001).
- 15) 寺西秀豊, 内田満夫, 加藤輝隆, 加須屋實, 小笹晃太郎: スギ花粉症における暴露と感作, 発症の量反応関係. *厚生の指標*, **48**, 1-4 (2001).
- 16) 寺西秀豊, 劔田幸子, 加藤輝隆, 加須屋實, 内田満夫, 矢田 豊, 安枝 浩: メタセコイア花粉とスギ花粉の共通抗原性の検討. *花粉症研究会会報*, **12**, 20-22 (2001).
- 17) Cai, Y., Aoshima, K., Katoh, T., Teranishi, H. and Kasuya, M.: Renal tubular dysfunction in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Toyama, Japan -An eleven-year follow-up study. *J. Epidemiol.*, **11**, 180-189 (2001).

## 総説

- 1) 加須屋實, 加藤輝隆: MSDS 通知対象物質の中の金属. *産業医学レビュー*, **14**, 215-228 (2002).

## 著書

- 1) 有澤宗久, 加藤輝隆: 森林セラピスト資格検定用テキスト, 森林薬学, 130-143, NPO 法人 森林セラピーソサエティ, 東京, (2008 印刷中).
- 2) 有澤宗久, 加藤輝隆: 森林医学, (森本兼曩, 平野秀樹, 宮崎良文 編), 森林薬学, 194-233, 朝倉書店, 東京, (2006).
- 3) Kawano, S. and Katoh, T.: In "Proceedings of the International Symposium of the Kanazawa University 21st-century COE Program, Volume 2", (Hayakawa K., Kizu R., and Kamata N. Eds.), Effects of air pollution on vegetation in rural areas of Central Honshu, Japan -A record of monitoring study over past 30 years-, 103-111, Kanazawa University, Kanazawa (2004).

- 4) Katoh, T.: In “Proceedings of the International Dendrochronological Symposium”, (Mitsutani T. Ed.), Tree-ring width of *Cryptomeria japonica* growing in Central Japan with special reference to snowfall pattern., 25-32, Independent Administrative Institution Nara National Research Institute for Cultural Properties, Nara (2003).
- 5) Yasue, K., Noda, M., Kobayashi, O., Sano, M., Katoh, T. and Sweda T.: In “Proceedings 2002 International Matsuyama Workshop: Geothermal/Dendrochronological Paleoclimate Reconstruction across Eastern Margin of Eurasia”, Dendroclimatological potential of *Abies spectabilis* at Khurpudada pass, Ganaesh Himal, central Nepal. (Yamano M., Nagano T. and Sweda T. Eds.), 20, Ehime University, Matsuyama (2003).
- 6) 加藤輝隆：社会医学事典，(高野健人 他編)，酸性雨，352-353，朝倉書店，東京，(2002).
- 7) Aoshima, K., Cai, Y., Fan, J., Teranishi, H., Katoh, T., Kasuya, M. and Hagino, S.: In “Environmental Cadmium in the Food Chain: Sources, Pathways, and Risks”, (Syers J.K. and Gochfeld M. Eds.), A long-term clinical review of patients with Itai-itai disease between 1990 and 1999, 168-173, SCOPE, Paris (2001).

#### 海外および国際学会発表

- 1) Katoh, T.: Reconstruction of the climate in Central Japan using a personal diary, 1827-1859, The first Asian Dendrochronology Conference and Workshop, September, Bangkok, Thailand (2007).
- 2) Katoh, T.: Reconstruction of the past climate using frost rings of *Abies mariesii* growing at the timberline in the Japan Alps, The 7th International Conference on Dendrochronology, June, Beijing, China (2006).
- 3) Teranishi, H., Katoh, T., Inadera, H., Yoshida, Y. and Hayashi, S.: Pollen count of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) by an automatic pollen monitor and by the volumetric method, in Toyama, Japan. 8th International Congress on Aerobiology, August, Neuchâtel, Switzerland (2006).
- 4) Miyahara, T., Katoh, T., Ochiai, H., Imanishi, N., Sugiyama, E., Ito, S., Aono, M., Sakuma, T., Nemoto, N. and Komurasaki, T.: The mechanism of bone resorption induced by epiregulin, an EGF family member. International Symposium of Maxillofacial & Oral Regenerative Biology in OKAYAMA 2005, September, Okayama, Japan (2005).
- 5) Teranishi, H., Yun, H., Uchida, M., Katoh, T., Inadera, H., Hayashi, S., Saito, M. and Taira, H.: Epidemiological features of pollinosis to Japanese cedar (Sugi: *Cryptomeria Japonica*) in Yakushima, a world heritage island, Japan. The 10th Asian Congress of Agricultural Medicine and Rural Health, November, Kinugawa, Japan (2005).
- 6) Teranishi, H., Katoh, T., Kenda, Y. and Hayashi, S.: Global warming and the earlier start of Japanese-cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen season, in Toyama, Japan. 11th International Palynological Congress, July, Granada, Spain (2004).
- 7) Aoshima, K., Fan, J., Uchida, M., Katoh, T., Teranishi, H., Kasuya, M. and Hagino, S.: Renal tubular function and bone metabolism in 22 women with cadmium-nephropathy: a 15-year follow-up study. 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, June, Osaka (2003).
- 8) Teranishi, H., Kenda, Y., Katoh, T., Kasuya, M. and Yasueda, H.: Atmospheric pollen survey of *Cryptomeria japonica* in Toyama, Japan: A comparative study on the relationship between pollen count and allergen concentration. 7th International Congress on Aerobiology, August, Montebello, Canada (2002).
- 9) Teranishi, H., Uchida, M., Katoh, T. and Hayashi, S.: Combined effect of the exposure to fruit-tree pollen allergen and the other pollen allergens among Japanese pear farmers. 10th

International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors, August, Takatsuki, Japan (2002).

- 10) Aoshima, K., Arisawa, K., Cai, Y., Fan, J., Teranishi, H., Katoh, T. and Kasuya, M.: Gender differences in bone metabolism in cadmium-nephropathy. 10th International Conference on the Combined Effects of Environmental Factors, August, Takatsuki, Japan (2002).
- 11) Katoh, T.: A pilot study on ring-width chronology of *Zelkova serrata* growing in Central Japan. 6th International Conference on Dendrochronology, August, Quebec City, Canada (2002).
- 12) Katoh, T.: Effects of air pollution on increment growth of *Cryptomeria japonica* and on the respiratory symptoms of schoolchildren around a local emission source. Dendrochronology Braggium, February, Matsuyama, Japan (2001).

#### 国内学会発表

- 1) 堀口兵剛, 小熊悦子, 細井陽子, 香山不二夫, 青島恵子, 佐々木敏, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 内田満夫, 稲寺秀邦: 富山県神通川流域カドミウム汚染地域住民におけるカドミウム暴露とその腎機能への影響についての近年の状況. 第77回日本衛生学会, 3月, 大阪, (2007).
- 2) 加藤輝隆: 『應響雑記』から読み解く江戸末期の富山の気候と庶民の暮らし. 2007年度「樹木年輪」研究会, 6月, 蔵王, (2007).
- 3) 寺西秀豊, 福島千鶴子, 加藤輝隆, 吉田行夫: 富山大学における2007年スギ花粉飛散の特徴と気象要因. 第19回花粉症研究会, 6月, 高岡, (2007).
- 4) 寺西秀豊, 福島千鶴子, 加藤輝隆, 稲寺秀邦, 林 節男, 吉田行夫: 富山市における空中花粉の自動計測装置 (KP-1500) による観察. 日本花粉学会第48回大会, 9月, 倉敷, (2007).
- 5) 寺西秀豊, 何 雲, 内田満夫, 加藤輝隆, 稲寺秀邦: 屋久島におけるスギ花粉症に関する予備調査. 第40回富山県公衆衛生学会, 2月, 富山, (2006).
- 6) 内田満夫, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 稲寺秀邦: 某製造業におけるSF-36を用いた職種別健康評価. 第40回富山県公衆衛生学会, 2月, 富山, (2006).
- 7) 加藤輝隆: 中部山岳の亜高山帯に生育するオオシラビソの霜輪から初夏の異常低温を復元する試み. 2006年度「樹木年輪」研究会, 5月, 秩父, (2006).
- 8) 寺西秀豊, 何 雲, 内田満夫, 加藤輝隆, 稲寺秀邦, 岸川禮子, 児塔栄子, 平 英彰, 吉井エリ: 空中花粉調査から見た佐渡, 富山および屋久島の植生比較. 第18回花粉症研究会学術集会, 6月, 金沢, (2006).
- 9) 内田満夫, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 稲寺秀邦: 産業保健現場における職種別健康評価の試み. 第65回日本公衆衛生学会総会, 10月, 富山, (2006).
- 10) 寺西秀豊, 加藤輝隆, 稲寺秀邦, 吉田行夫, 槻陽一郎, 林 節男: 富山県における花粉自動計測とスギ花粉症患者動態. 日本花粉学会第47回大会, 10月, 和歌山, (2006).
- 11) 寺西秀豊, 加藤輝隆, 稲寺秀邦, 吉田行夫, 槻 陽一郎, 林 節男: 花粉自動計測装置による花粉計測とスギ花粉症患者動態. 第17回花粉症研究会, 2月, 福井, (2005).
- 12) 寺西秀豊, 加藤輝隆, 稲寺秀邦, 斎藤真己, 平 英彰: 今年のスギ花粉大量飛散予測と季節はずれのスギ花粉飛散. 第17回花粉症研究会, 2月, 福井, (2005).
- 13) 内田満夫, 稲寺秀邦, 寺西秀豊, 加藤輝隆: 環境からカドミウムを長期曝露された住民における赤血球中抗酸化酵素活性の減少. 第75回日本衛生学会総会, 3月, 新潟, (2005).
- 14) 寺西秀豊, 福島千鶴子, 加藤輝隆, 何 雲, 稲寺秀邦, 林 節男, 吉田行夫: 富山県における花粉計測装置 (KP-1000) による空中花粉計測. 日本花粉学会第46回大会, 9

- 月, 千葉, (2005).
- 15) 内田満夫, 寺西秀豊, 加藤輝隆, 稲寺秀邦: 富山県における花粉症発症に影響する環境要因と生活習慣の検討. 第 64 回日本公衆衛生学会総会, 9 月, 札幌, (2005).
  - 16) 野堀嘉裕, 佐藤啓子, 野田真人, 加藤輝隆: 軟 X 線デンシトメトリーによるブナ樹幹の容積密度分布解析. 第 115 回日本林学会大会, 4 月, 東京, (2004).
  - 17) 宮原龍郎, 加藤輝隆, 伊藤純代, 青野充範, 佐久間勉, 根本信雄, 杉山英二, 小柴 俊: EGF ファミリー分子エピレグリンの骨吸収促進作用. 第 22 回日本骨代謝学会, 8 月, 大阪, (2004).
  - 18) 寺西秀豊, 加藤輝隆, 内田満夫, 稲寺秀邦, 林節男: 富山市における花粉計測装置 KP-1000 による花粉計測. 第 45 回日本花粉学会, 11 月, 熊本, (2004).
  - 19) 寺西秀豊, 加藤輝隆, 内田満夫, 稲寺秀邦: 来春のスギ花粉大量飛散予測と花粉症情報の特徴. 第 32 回北陸公衆衛生学会, 11 月, 富山, (2004).
  - 20) 河野昭一, 加藤輝隆: 樹木集団の長期モニタリングと生理・生化学的解析による「森林衰退」の解析 (シンポジウム: 「森林衰退」とは何か?). 日本生態学会第 50 回大会, 3 月, つくば, (2003).
  - 21) 青島恵子, 樊 建軍, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋實: カドミウム環境汚染地域女性住民における尿細管障害の重症度と骨代謝異常との関連. 第 73 回日本衛生学会, 3 月, 大分, (2003).
  - 22) 青島恵子, 樊 建軍, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋實: カドミウム腎症の尿細管機能と骨代謝に関する長期経過観察. 第 72 回日本衛生学会, 3 月, 津, (2002).
  - 23) 荒井陽子, 寺西秀豊, 青島恵子, 加藤輝隆, 加須屋實: 六価クロム毒性におけるアポトーシスの関与. 第 75 回日本産業衛生学会, 4 月, 神戸, (2002).
  - 24) 寺西秀豊, 劔田幸子, 加藤輝隆, 加須屋實: 富山県におけるスギ花粉症初発症状の特徴. 花粉症研究会, 5 月, 金沢, (2002).
  - 25) 寺西秀豊, 劔田幸子, 加藤輝隆, 内田満夫: 情報システムを利用した気候温暖化の花粉症発症におよぼす影響解析. 第 61 回日本公衆衛生学会, 10 月, さいたま, (2002).
  - 26) 内田満夫, 寺西秀豊, 青島恵子, 加藤輝隆, 加須屋實: カドミウム汚染地区住民における尿中ビタミン D 結合蛋白の定量的測定. 第 61 回日本公衆衛生学会, 10 月, さいたま, (2002).
  - 27) 林 陽子, 近藤 隆, 趙 慶利, 小川良平, 加藤輝隆, 寺西秀豊: 六価クロムの細胞毒性におけるアポトーシスの関与. 第 61 回日本癌学会, 10 月, 東京, (2002).
  - 28) 加藤輝隆, 長井幸雄, 増田準三, 和田直也, 柳川朋美, 元木博人, 牧野 敦, 北畠琢郎, 河野昭一: 奥黒部 (読売新道周辺) の植生調査と年輪解析. 2002 年度「樹木年輪」研究会, 11 月, 仙台, (2002).
  - 29) 加藤輝隆: 「樹木年輪」研究会で学んだこと. 2002 年度「樹木年輪」研究会シンポジウム (樹木年輪研究会と年輪研究の動向), 11 月, 仙台, (2002).
  - 30) 青島恵子, 樊 建軍, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋實: 神通川流域住民のカドミウム曝露の検討: 45~54 歳の女性を対象として. 第 35 回富山県公衆衛生学会総会, 2 月, 富山, (2001).
  - 31) 荒井陽子, 寺西秀豊, 青島恵子, 加藤輝隆, 内田満夫, 加須屋實: カドミウム毒性におけるアポトーシスの関与. 第 74 回日本産業衛生学会, 4 月, 高知, (2001).
  - 32) 樊 建軍, 青島恵子, 加藤輝隆, 寺西秀豊, 加須屋實: 富山県神通川流域カドミウム汚染地域住民における尿細管機能の 17 年間の変化. 第 71 回日本衛生学会総会, 4 月, 福島 (2001).

- 33) 加藤輝隆：奥黒部（読売新道周辺）の植生調査と年輪解析（予報）. 2001 年度「樹木年輪」研究会，10 月，南箕輪村，(2001).
- 34) 劔田幸子，寺西秀豊，加藤輝隆，加須屋實，斎藤真己：ケヤキ属花粉飛散の特徴，一特にスギ科・ヒノキ科花粉の年次変動との関連性一. 第 42 回日本花粉学会，11 月，大阪 (2001).
- 35) 青島恵子，樊建軍，加藤輝隆，寺西秀豊，加須屋實：神通川流域カドミウム汚染地域女性住民の尿マーカーによる骨代謝評価：45～54 歳の女性を対象として. 第 29 回北陸公衆衛生学会，11 月，富山，(2001).

#### その他（公開講座など）

- 1) 加藤輝隆：『應響雑記』から読み解く江戸末期の富山の気候. 富山第一銀行奨学財団研究助成セミナー（研究成果発表会），6 月，富山，(2007).
- 2) 加藤輝隆：立山の自然の現状と保護. 富山県地方自治研究センター第 32 回研究会，10 月，富山，(2007).
- 3) 加藤輝隆：立山の樹木が語る気候変化. 富山大学極東地域研究センターシンポジウムー長白山と立山から地球環境の変化を探るー，11 月，富山，(2007).
- 4) 加藤輝隆：エコロジーの時代の環境意識とニュービジネス. 平成 14 年度とやま産学官交流会，9 月，富山，(2002).

#### その他（研究費の受け入れ状況）

- 1) 平成 18 年度 富山第一銀行奨学財団研究助成，加藤輝隆（代表）1,000 千円.  
『應響雑記』に記された気象関連記事のデータベース化による江戸末期の富山の気候復元.
- 2) 平成 11 年度～平成 14 年度基盤研究(C)(2) (11680528) 加藤輝隆（代表）3,800 千円.  
ケヤキの年輪解析による中世以降の気象の復元.

#### その他（学会活動）

樹木年輪研究会編集委員（2006～）  
北陸公衆衛生学会編集委員（1998～）

#### その他（報告書）

- 1) 石田 仁，中島春樹，折谷隆志，加藤輝隆，小島 覚，田中一博：環境変動と立山の自（一立山植生モニタリング第 II 期調査報告書一，（小島 覚編），樹木成長と環境，20-24，富山県自然保護課，富山，(2008).
- 2) 石田 仁，中島春樹，折谷隆志，加藤輝隆，小島 覚，田中一博：環境変動と立山の自然(II)一立山植生モニタリング第 II 期調査報告書一，（小島 覚編），樹木成長解析，154-182，富山県自然保護課，富山，(2008).
- 3) 加藤輝隆：年輪年代学的解析. 平成 15 年度立山植生モニタリング調査成績報告書（立山植生研究会編），pp.63-81 (2005).
- 4) 青島恵子，加須屋實，寺西秀豊，加藤輝隆：カドミウム環境汚染地域住民の健康影響と米中カドミウムの寄与. 平成 11 年度～平成 13 年度科学研究費補助金基盤研究（B）（2）研究成果報告書，1-99 (2002).

- 5) 加須屋實，寺西秀豊，青島恵子，加藤輝隆：カドミウム汚染地域住民の骨代謝異常発症の危険因子に関するコホート研究. 平成12年度～平成13年度科学研究費補助金基盤研究(C)(2)研究成果報告書, 1-60 (2002).
- 6) 北畠琢郎，和田直也，柳川朋美，牧野 敦，長井幸雄，増田準三，加藤輝隆：奥黒部読売新道沿いの森林植生. 「読売新聞北陸発刊40周年記念事業 奥黒部自然総合学術調査報告書」，(立山連峰の自然を守る会編)，24-59，読売新聞北陸支社，高岡，(2002).
- 7) 加藤輝隆，長井幸雄，増田準三，和田直也，柳川朋美，元木博人，牧野 敦，北畠琢郎，河野昭一：奥黒部の森林樹木の年輪解析. 「読売新聞北陸発刊40周年記念事業 奥黒部自然総合学術調査報告書」，(立山連峰の自然を守る会編)，60-71，読売新聞北陸支社，高岡，(2002).
- 8) 石田 仁，折谷隆志，加藤輝隆，小島 覚：「環境変動と立山の自然—立山植生モニタリング調査報告書—」，(立山植生研究会 小島 覚編)，富山県生活環境部自然保護課，富山，(2002).
- 9) 河野昭一，加藤輝隆，鏡森定信，橋本竹二郎：「植物指標を用いた大気環境診断，(福井県坂井郡芦原町の樹木活力度調査)，—27年間のモニタリング調査の総括—」，pp.148，福井県芦原町植物モニタリング調査チーム，宇治，(2001).

#### その他（環境保健レポート）

- 1) 加須屋實，加藤輝隆，青島恵子，寺西秀豊，萩野茂継：イタイイタイ病認定患者・要観察者・要観察解除者の認定・判定・死亡状況 —2001年1月12日現在のまとめ—. *環境保健レポート*，**68**，41-54 (2002).
- 2) 加須屋實，加藤輝隆，青島恵子，寺西秀豊，萩野茂継：イタイイタイ病認定患者・要観察者の臨床検査成績の推移（第11報）. *環境保健レポート*，**68**，55-163 (2002).
- 3) 加須屋實，青島恵子，寺西秀豊，加藤輝隆，蔡 雲清，萩野茂継：イタイイタイ病の尿・血液検査成績（1990-2000）. *環境保健レポート*，**68**，164-184 (2002).
- 4) 青島恵子，樊 建軍，加藤輝隆，寺西秀豊，加須屋實，萩野茂継：カドミウム腎症における尿細管機能と骨代謝：15年間の追跡研究. *環境保健レポート*，**68**，220-224 (2002).

#### その他（その他の印刷物）

- 1) 加藤輝隆：立山有料道路から考える自然保護と費用負担. *自治研とやま*，**No.64**，18-19，山県地方自治研究センター，富山，(2007).
- 2) 加藤輝隆：第15回環境自治体会議に参加して. *自治研とやま*，**No.61**，16-17，山県地方自治研究センター，富山，(2007).
- 3) 加藤輝隆：苦難に耐えた巨樹たち，「元祖アテ」年輪解析の後日譚. *巨樹いしかわ*，**36** (2007).
- 4) 加藤輝隆：「元祖アテ」の年輪幅測定を試みて. *巨樹いしかわ*，**32**，8-10 (2005).
- 5) 加藤輝隆：Ⅲ. スギ雄花の産生予測・抑制対策，2. 樹木年輪から眺めたスギ花粉症と自然観. 「花粉症研究会・研究史（1989～2000年）」，花粉症研究会事務局編，24-26，花粉症研究会，富山，(2001).



## 研究の概要

ヒトゲノム解析の完了に伴い、医薬品開発の分野では、ゲノム情報のテーラーメイド医療への応用などが期待されている。しかし、薬物代謝第 I 相反応酵素に限って考えた場合においても、ゲノム上の個人差（遺伝的多型）から実際の薬物代謝反応速度の個人差など（表現型としての多型）を推測するには、両者を結びつけるデータの膨大な蓄積が必須となる。私は、シトクロム P450 (CYP) の遺伝的多型について、CYP 分子種特異的基質代謝反応を利用し、一連の位置選択的フッ素置換プローブを用いた表現型解析系の開発を行ってきた。なお、これまでに Ah 受容体における基質認識に関する構造活性相関に基づくアゴニスト及びアンタゴニスト（阻害剤）の構築に関する共同研究に従事してきた。この共同研究のなかで培った構造修飾による基質認識への影響に関する知見をもとに、フッ素導入による構造修飾に特に注目して CYP2C9 プローブ（多型蛋白質認識型）の開発へと応用中である。

## 学術論文

- 1) Hakura, A., Kato, T., Kawamura, I. and Saeki, K.: Modification of mutagenicity by fluorine-substitution on diazachrysenes. *J. Health Sci.*, **53**, 320-324 (2007).
- 2) Suzuki, T., Takeshita, K., Saeki, K., Kadoi, M., Hayashi, M. and Sofuni, T.: Clastogenicity of quinoline and monofluorinated quinolines in chinese hamster lung cells. *J. Health Sci.*, **53**, 325-328 (2007).
- 3) Hakura, A., Kadoi, M., Suzuki, T. and Saeki, K.: Clastogenicity of quinoline derivatives in the liver micronucleus assay using rats and mice. *J. Health Sci.*, **53**, 470-474 (2007).
- 4) Ohashi, Y., Kato, T., Yamada, K., Mizutani, T. and Saeki, K.: CYP2E1/2A6-Selective inhibition by halogenated anilines on metabolic activation of dimethylnitrosamine in human liver microsomes. *J. Health Sci.*, **52**, 623-627 (2006).
- 5) Matsuyama, N., Kato, T., Kimura, K., Mizutani, T. and Saeki, K.: Phenotype analysis of human CYP2C9 polymorphism using a panel of fluorine-substituted benzo[h]quinolines as inhibitors of tolbutamide hydroxylation. *J. Health Sci.*, **52**, 821-824 (2006).
- 6) Ohashi, Y., Yamada, K., Takemoto, I., Mizutani, T. and Saeki, K.: Inhibition of human cytochrome P450 2E1 by halogenated anilines, phenols and thiophenols. *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 1221-1223 (2005).
- 7) Yamada, K., Suzuki, T., Kohara, A., Kato, T., Hayashi, M., Mizutani, T. and Saeki, K.: Nitrogen-substitution effect on in vivo mutagenicity of chrysenes. *Mutation Res.*, **586**, 1-17 (2005).
- 8) Yamada, K., Hakura, A., Kato, T., Mizutani, T. and Saeki, K.: Nitrogen-substitution effects on the mutagenicity and cytochrome P450 isoform-selectivity of chrysenes analogs. *Mutation Res.*, **586**, 87-95 (2005).
- 9) Yamada, K., Suzuki, T., Kohara, A., Hayashi, M., Mizutani, T. and Saeki, K.: In vivo mutagenicity of benzo[f]quinoline, benzo[h]quinoline, and 1,7-phenanthroline using the *lacZ* transgenic mice. *Mutation Res.*, **559**, 83-95 (2004).
- 10) Yamada, K., Suzuki, T., Hakura, A., Mizutani, T. and Saeki, K.: Metabolic activation of 10-aza-substituted benzo[a]pyrene by cytochrome P450 1A2 in human liver microsomes. *Mutation Res.*, **557**, 159-165 (2004).
- 11) Sugihara, K., Kitamura, S., Yamada, T., Okayama, T., Ohta, S., Yamashita, K., Yasuda, M., Fujii-Kuriyama, Y., Saeki, K., Matsui, S. and Matsuda, T.: Aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of microsomal drug-metabolizing enzyme activity by indirubin and indigo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **318**, 571-578 (2004).
- 12) Saeki, K., Matsuda, T., Kato, T., Yamada, K., Mizutani, T., Matsui, S., Fukuhara, K., Miyata, N.: Activation of the human Ah receptor by aza-polycyclic aromatic hydrocarbons and their halogenated derivatives. *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 448-452 (2003).

- 13) Kato, T., Matsuda, T., Matsui, S., Mizutani, T. and Saeki, K.: Activation of the aryl hydrocarbon receptor by methyl yellow and related congeners: structure-activity relationships in halogenated derivatives. *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 219-221 (2002).
- 14) Yamada, K., Suzuki, T., Kohara, A., Hayashi, M., Hakura, A., Mizutani, T. and Saeki, K.: Effect of 10-aza-substitution on benzo[a]pyrene mutagenicity in vivo and in vitro. *Mutat. Res.*, **521**, 187-200 (2002).
- 15) Adachi, J., Mori, Y., Matsui, S., Takigami, H., Fujino, J., Kitagawa, H., Miller III, C. A., Kato, T., Saeki, K. and Matsuda, T.: Indirubin and Indigo are potent aryl hydrocarbon receptor ligands present in human urine. *J. Biol. Chem.*, **276**, 31475-31478 (2001).

#### 国際学会発表

- 1) Matsuyama, N., Mizutani, T. and Saeki, K.: Effects of fluorine-substitution on the CYP2C9-inhibiting activity of tolbutamide analogs. 8<sup>th</sup> ISSX Meeting, Sendai Japan (2007).
- 2) Cui, X., Mizutani, T. and Saeki, K.: Chlorinated quinolines as fluorescent probes of human cytochrome P450 2E1. 8<sup>th</sup> ISSX Meeting, Sendai Japan (2007).

#### 国内学会発表

- 1) 松山典子, 水谷隆治, 佐伯憲一: ベンゾ[h]キノリンによるCYP2C9 阻害に対するフッ素置換の影響. 日本薬物動態学会第21回年会, 11月, 東京, (2006).
- 2) スレッシュ・ティルパッティ, 押澤 正, 山田勉也, 佐伯憲一, 山口照英, 鈴木孝昌: プロテオミクスを用いた変異原研究に有用なバイオマーカーの探索. 日本環境変異原学会第35回大会, 11月, 堺, (2006).
- 3) 大橋洋平, 青木美樹, 水谷隆治, 佐伯憲一: ヒト肝マイクロソーム中の代謝反応における CYP 分子種依存性に関するハロゲン置換アニリン類を用いた阻害パネル解析. 日本薬学会 126 年会, 3月, 仙台, (2006).
- 4) 大橋洋平, 水谷隆治, 佐伯憲一: *N*-nitrosodimethylamine の代謝活性化におけるハロゲン置換アニリン類の阻害効果. 日本薬学会東海支部例会, 12月, 名古屋, (2005).
- 5) 大橋洋平, 山田勉也, 加藤隆明, 竹本育世, 水谷隆治, 佐伯憲一: キノリン 3 位水酸化反応を用いたハロゲン置換アニリン類のヒト CYP2E1 阻害効果の検討. 日本薬学会 125 年会, 3月, 東京, (2005).
- 6) 山田勉也, 鈴木孝昌, 羽倉昌志, 小原有弘, 加藤隆明, 林 真, 佐伯憲一: 多環芳香族化合物の *in vivo* および *in vitro* 変異原性に対する窒素置換の影響. 第 63 回日本癌学会総会, 9-10月, 福岡, (2004).
- 7) 山田勉也, 羽倉昌志, 鈴木孝昌, 加藤隆明, 竹本育世, 水谷隆治, 佐伯憲一: 一連の含窒素芳香族化合物の代謝活性化に関わるヒト CYP 分子種の同定. 日本薬学会 124 年会, 3月, 大阪, (2004).
- 8) 神谷信輝, 松田知成, 水谷隆治, 佐伯憲一: ヒト肝マイクロソームを用いたインディルビンの CYP 及び UGT 代謝反応における個体差. 日本薬学会 124 年会, 3月, 大阪, (2004).
- 9) 山田勉也, 羽倉昌志, 加藤隆明, 水谷隆治, 佐伯憲一: 窒素置換クライセン誘導体の変異原性発現に関わるヒト CYP 分子種の同定. 日本薬学会東海支部例会, 12月, 岐阜, (2003).
- 10) Sugihara, K., Kitamura, S., Okayama, T., Ohta, S., Yamashita, K., Okamura, S., Yasuda, M., Saeki, K., Matsuda, T. and Matsui, S.: Aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of microsomal drug-metabolizing enzyme activity by indirubin and indigo. 第 76 回日本生化学会大会, 10月, 横浜, (2003).
- 11) Matsuda, T., Adachi, J., Mori, Y., Saeki, K. and Matsui, S.: Physiological activities of indirubin, an endogenous AhR ligand. 第 76 回日本生化学会大会. 2003 年 10 月 15-18 日(横浜).
- 12) 山田勉也, 鈴木孝昌, 羽倉昌志, 佐伯憲一: 10 位窒素置換ベンズピレンのヒト肝 microsome を用いた Ames 試験での変異原性評価. 第 76 回日本生化学会大会, 10月, 横浜, (2003).
- 13) 山田勉也, 羽倉昌志, 竹本育世, 鈴木孝昌, 水谷隆治, 佐伯憲一: ベンズピレンの 10 位窒素置換体の変異原性発現に関わるヒト P450 分子種. 日本薬学会 123 年会, 3月, 長崎, (2003).

- 14) 山田勉也, 鈴木孝昌, 小原有弘, 林 真, 羽倉昌志, 水谷隆治, 佐伯憲一: ベンズピレンの *in vivo* 及び *in vitro* 変異誘発に対する 10 位窒素置換の影響. 日本薬学会東海支部例会, 12 月, 名古屋, (2002).
- 15) 竹本育世, 羽倉昌志, 水谷隆治, 佐伯憲一: キノリンの遺伝子傷害性発現に関わるヒト CYP 分子種の検討. 日本薬学会東海支部例会, 12 月, 名古屋, (2002).
- 16) 加瀬朋子, 加藤隆明, 松田知成, 神谷信輝, 水谷隆治, 佐伯憲一: 内因性及び外因性リガンドを鍵化合物とした Ah 受容体阻害物質の構築と CYP1A 抑制効果. 日本薬学会東海支部例会, 12 月, 名古屋, (2002).
- 17) 山田勉也, 鈴木孝昌, 加藤隆明, 林 真, 佐伯憲一: 窒素含有クライセン誘導体の *in vivo* 変異原性. 日本癌学会第 61 回総会, 10 月, 東京, (2002).
- 18) 山田勉也, 鈴木孝昌, 小原有弘, 加藤隆明, 加瀬朋子, 水谷隆治, 林 真, 佐伯憲一: 遺伝子導入マウス (Muta<sup>TM</sup>Mouse) を用いた *in vivo* 変異原性試験系による 3-benzoylamino-quinoline の抗変異原活性の評価. 日本薬学会 122 年会, 3 月, 千葉, (2002).
- 19) 竹本育世, 山田勉也, 鈴木孝昌, 小原有弘, 林 真, 水谷隆治, 佐伯憲一: 遺伝子導入マウスを用いた *in vivo* 変異原性試験におけるサンプリングタイムの重要性. 日本薬学会 122 年会, 3 月, 千葉, (2002).
- 20) 加瀬朋子, 加藤隆明, 松田知成, 水谷隆治, 佐伯憲一: *In vivo* 及び *in vitro* におけるベンゾイルアミノキノリンの抗変異原作用. 日本薬学会 122 年会, 3 月, 千葉, (2002).
- 21) 加藤隆明, 加瀬朋子, 松田知成, 水谷隆治, 佐伯憲一: CYP1A 抑制物質による抗変異原作用. 日本薬学会東海支部例会, 12 月, 名古屋, (2001).
- 22) 加瀬朋子, 加藤隆明, 松田知成, 水谷隆治, 佐伯憲一: ナフトフラボン構造等価体の Ah レセプター活性化能. 日本薬学会東海支部総会, 7 月, 岐阜, (2001).
- 23) 竹本育世, 小原有弘, 鈴木孝昌, 林 真, 水谷隆治, 佐伯憲一: キノリンの 4 位アルキル置換による *in vivo* 変異原性への影響. 日本薬学会東海支部総会, 7 月, 岐阜, (2001).
- 24) 山田勉也, 小原有弘, 鈴木孝昌, 林 真, 水谷隆治, 佐伯憲一: 遺伝子導入マウス (MutaMouse) を用いた三環性含窒素芳香族化合物の突然変異誘発性及び変異スペクトルの検討. 日本薬学会東海支部総会, 7 月, 岐阜, (2001).
- 25) 加藤隆明, 松田知成, 山田勉也, 水谷隆治, 佐伯憲一: Ah レセプター活性化における環境変異原物質のハロゲン置換体の構造活性相関. 日本薬学会 121 年会, 2001 年 3 月, 札幌, (2001).
- 26) 山田勉也, 鈴木孝昌, 小原有弘, 竹本育世, 水谷隆治, 林 真, 佐伯憲一: 環境中に存在する含窒素芳香族化合物の *in vivo* 変異原性. 日本薬学会 121 年会, 2001 年 3 月, 札幌, (2001).

#### その他 (科学研究費補助金)

- 1) 基盤研究(S) 課題番号 18101003 平成 18~22 年度「DNA アダクトームによる未知 DNA 損傷の構造決定とその生物影響評価」(研究代表者: 京都大学工学研究科 松田知成, 研究分担者: 佐伯憲一ほか 3 名) (研究費分配金 平成 18 年度~22 年度: 合計 500 万円)
- 2) 基盤研究(C) 課題番号 18590148 平成 18~19 年度「薬物代謝酵素ヒト CYP2E1 選択的な蛍光基質の構築」(研究代表者: 佐伯憲一) (平成 18 年度: 190 万円, 平成 19 年度: 120 万円)
- 3) 若手(B) 課題番号 15790078 平成 15~16 年度「内因性リガンドを鍵化合物としたダイオキシンレセプター阻害剤の開発」(研究代表者: 佐伯憲一) (平成 15 年度: 190 万円, 平成 16 年度: 110 万円)
- 4) 特定領域研究(A) 課題番号 13027276 平成 13 年度「ダイオキシンによる毒性発現の除去・軽減を目的とした内因性及び外因性物質の探索」(公募研究 研究代表者: 佐伯憲一) (160 万円)

#### その他 (科学研究費補助金以外の研究費)

- 1) 名古屋市立大学特別研究奨励費 平成 15 年度「薬物代謝酵素 CYP2E1 選択的阻害剤の探索」研究代表者: 佐伯憲一 (50 万円)

- 2) 厚生労働科学研究費補助金 食品・化学物質安全総合研究事業 公募課題番号 14121401  
平成 14～15 年度「内因性リガンドの存在を前提とするダイオキシンリスクの再評価に関する研究」  
(研究代表者：国立衛研化学物質情報部 関澤純室長（現在、徳島大学総合科学部教授）、研究分  
担者：佐伯憲一）（平成 14 年度：280 万円，平成 15 年度：100 万円）

#### 学会活動

日本薬学会ファルマシアトピックス専門小委員（2006 年 4 月～2008 年 3 月）

# 漢方薬学科



漢方薬学科  
漢方薬学分野  
漢方薬物学研究室  
小松 一

## 研究概要

漢方は、中国から伝来し日本で独自の発展を遂げた、世界に誇れる伝統療法である。漢方薬を服用するというだけでなく、広い意味では鍼灸や薬膳・気功も含めた総合的な治療であり、近い将来やってくる高齢化社会において、病気の予防面では最も有効な手段と考えられている。漢方処方構成生薬には、「帰経」という概念があり、生薬の働きが鍼灸という「経絡」と密接な関係があることを示唆している。にもかかわらず、漢方薬と鍼灸の併用における治療効果については、ほとんど研究がなされていない。そこで、江戸時代に書かれた日本の文献を調査し、生薬の帰経についての考察および鍼灸の併用における臨床的効果について研究を行う。また、予防医学への応用についても検討する。

## 学術論文

- 1) Komatsu, H., Watanabe, M., Ohyama, M., Enya, T., Koyama, K., Kanazawa, T., Kawahara, N., Sugimura, T. and Wakabayashi, K.: Phenanthroindolizidine alkaloids as cytotoxic substances in a Danaid Butterfly, *Ideopsis similis*, against human cancer cells. *J. Med. Chem.*, **44**, 1833-1836 (2001).

## 総説

- 1) 小松一：夏の過ごし方 -夏ばての予防と漢方-。文化高知, 138号, 8-9 (2007).
- 2) 小松一：端午の節句と薬の話。文化高知, 131号, 8-9 (2006).

## 著書

- 1) 刺絡鍼法基礎講習会テキスト(刺絡鍼法マニュアルβ版)(日本刺絡学会編), 刺絡鍼法における衛生処理 (P1-10), 日本刺絡学会 (2007).
- 2) 傷寒・金匱薬物事典, (伊田喜光総監修), 寒水石 (P38-39), 白頭翁 (P41), 竹葉 (P43-44), 葦茎 (P44-45), 白斂 (P45-46), 連軛 (P46-47), 蜂窠 (P49), 消石 (P54-55), 秦皮 (P57), 梓白 (P58), 香豉 (P60-61), 赤石脂 (P62-63), 禹餘糧 (P64-65), 商陸根 (P71-72), 猪膏 (P72-73), 甘遂 (P73-74), 芫花 (P74), 大戟 (P75), 巴豆 (P75-76), 羊肉 (P90), 薤白 (P96), 真朱 (P98-99), 酒 (P99-100), 紫石英 (P104), 甘李根白皮 (P109), 代赭石 (P110), 鉛丹 (P111), 柏実 (P116), 獺肝 (P126-127), 大豆黄卷 (P127), 猪胆 (P127), 葳蕤 (P134-135), 文蛤 (P136-137), 人尿 (P140), 葵子 (P155), 石韋 (P156), 瞿麦 (P156-157), 葶藶 (P157-158), 海藻 (P159), 白魚 (P160-161), 蒲灰 (P161), 乱髮 (P162-163), 堯花 (P163-164), 射干 (P174), 沢漆 (P176), 皂莢 (P178-179), 白前 (P180), 柏葉 (P191-192), 王不留行 (P192), 蒴藋 (P194), 馬通 (P195), 乾漆 (P200-201), 土瓜根 (P201-202), 紫葳 (P203), 新絳 (P204-205), 虻虫 (P205), 水蛭 (P206), しゃ虫 (P206-207), 蟻螬 (P208), 鼠婦 (P209), 蜣螂 (P209-210), 赤小豆 (P212-213), 敗醬 (P213-214), 瓜蒂 (P215), 旋覆花 (P219-220), 蜀漆 (P220-221), 鷄屎白 (P221-222), 蜘蛛 (P222), 猪膚 (P223), 禪 (P223-224), 苦酒 (P224), 雄黄 (P227-228), 鉛粉 (P229), 戒鹽 (P230-231), 大麦 (P233), 槐枝 (P234-235), 雲母 (P243), 鍛竈下灰 (P243-244),

- 狼牙 (P245), 紫参 (P246), 用語解説 (P306-313), 万来舎 (2006).
- 3) 漢方 210 処方生薬解説ーその基礎から運用までー. (佐竹元吉, 伊田喜光, 根本幸夫監修), 地黄(P83-86), じほう (2001).

#### 海外および国際学会発表

- 1) Wakabayashi, K., Komatsu, H., Watanabe, M., Enya, T., Koyama, K., Kanazawa, T., Sugimura, T.: Identification of phenanthroindolizidine alkaloids in a Danaid Butterfly, *Ideopsis similes.*, as cytotoxic substances against human cancer cells. American Association for Cancer Research 92nd Annual Meeting, New Orleans, LA (2001).

#### 国内学会発表

- 1) 小松 一, 齋藤美和子, 飯塚 徹, 成田延幸, 難波昭雄, 鷺見正宏: 横浜薬科大学学生の漢方医学に対する意識調査. 第 18 回日本医療薬学会年会, 9 月, 札幌, (2008).
- 2) 小松 一: 刺絡実技 -刺絡講習会で行う基本手技-. 第 16 回日本刺絡学会学術大会, 6 月, 高知, (2007).
- 3) 安雲和四郎, 小松 一: 刺絡鍼法の実技. 第 55 回全日本鍼灸学会学術大会, 6 月, 金沢, (2006).
- 4) 小松 一, 西田皓一, 小松信子: がん患者に対する刺絡治療. 第 12 回日本刺絡学会学術大会, 6 月, 大阪, (2003).

#### その他 (公開講座)

- 1) 小松 一: 現行法規と刺絡鍼法. 日本刺絡学会平成 20 年度刺絡鍼法基礎講習会, 6 月, 東京, (2008).
- 2) 小松 一: 刺絡鍼法における衛生処理. 日本刺絡学会平成 20 年度刺絡鍼法基礎講習会, 6 月, 東京, (2008).
- 3) 小松 一: 現行法規と刺絡鍼法. 日本刺絡学会第 8 回大阪刺絡鍼法講習会, 10 月, 大阪, (2007).
- 4) 小松 一: 刺絡鍼法における衛生処理. 日本刺絡学会第 8 回大阪刺絡鍼法講習会, 10 月, 大阪, (2007).
- 5) 小松 一: 東洋医学の世界から見た子供たちのよりよい育ちの条件, 香美市 PTA 連絡協議会研究大会, 2 月, 高知, (2007).
- 6) 小松 一: 刺絡鍼法における衛生処理, 日本刺絡学会第 7 回大阪刺絡鍼法講習会, 10 月, 大阪, (2006).
- 7) 小松 一: 生きがいと健康. 安田町老人クラブ, 8 月, 高知, (2006).
- 8) 小松 一: 漢方できれいになろう. 高知いちょう病院健康教室, 7 月, 高知, (2006).
- 9) 小松 一: 健康に夏を乗りきろう!. 高知県安芸郡市教職員女性部・退婦教合同学習会, 7 月, 高知, (2006).
- 10) 小松 一: 漢方入門-上手に年齢を重ねよう-. 高知市文化振興事業団高齢者教室, 1 月, 高知, (2006).
- 11) 小松 一: 皮膚刺絡について. 日本刺絡学会第 6 回大阪刺絡鍼法講習会, 11 月, 大阪, (2005).

- 12) 小松 一:七味唐辛子と入浴剤を作ろう. 高新文化教室主催特別講座, 5月, 高知, (2005).
- 13) 小松 一:漢方でキレイになろう! ダイエットの食事と体操. 漢方(KAMPO)-現代に伝わる中国の知恵特別企画講座, 3月, 高知, (2005).
- 14) 小松 一:漢方の実際と漢方相談, 2月, 高知, (2005).
- 15) 小松 一: 細絡刺絡について, 日本刺絡学会第5回大阪刺絡鍼法講習会, 12月, 大阪, (2004).
- 16) 小松 一: 刺絡鍼法の理論と実技. 山口県保険鍼灸マッサージ協同組合主催刺絡鍼法講習会, 7月, 山口, (2004).
- 17) 小松 一: 漢方から学ぶ健康づくり~漢方でダイエット?~. 四国電力主催健康づくり講演会, 211月, 高知, (2003).
- 18) 小松 一: 東洋医学について2 (はり・きゅうの話). 安田町主催庄田自治学級, 12月, 高知, (2003).
- 19) 小松 一: 東洋医学について (はり・きゅうの話). 安田町主催庄田自治学級, 10月, 高知, (2003).

#### 学会活動 (幹事, 評議委員等)

- 1) 日本刺絡学会評議員, (2004.6月~現在に至る)
- 2) 日本刺絡学会関西支部副支部長, (2003.5月~現在に至る)



# 臨床薬学科



## 研究の概要

医薬品あるいは新規医薬品候補化合物について、実験動物とヒトにおける吸収、分布、代謝および排泄のメカニズムを詳細に検討した。特に、個々の医薬品の薬物動態に関与する薬物代謝酵素やトランスポーターを明らかにする研究を行った。また、毒性発現メカニズムと薬物代謝の関係についても詳細な検討を行ない、最近、心臓血管系の副作用発現により市場から撤退したロフェコキシブについて、その毒性発現メカニズムの一端を明らかにした。近年注目されている薬物相互作用について、広範な文献検索によって得られたインビボにおける薬物代謝酵素阻害データに基づき、信頼性の高い薬物相互作用予測システムを構築した。東京農業大学との共同研究として、ボツリヌス菌毒素の細胞膜透過機能を利用し、新規な薬物送達システムを開発する研究に着手した。

## 学術論文

- 1) Yoneyama, T., Miyata, K., Chikai, T., Mikami, A., Suzuki, T., Hasegawa, K., Ikeda, T., Watanabe, T., Ohyama, T. and Niwa, K.: Clostridium botulinum serotype D neurotoxin and toxin complex bind to bovine aortic endothelial cells via sialic acid. *FEMS Immunol Med Microbiol.* (2008) in press.
- 2) Kato, M., Shitara, Y., Sato, H., Yoshisue, K., Hirano, M., Ikeda, T. and Sugiyama, Y.: The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Pharm Res.*, **25**, 891-901 (2008).
- 3) Kamiyama, E., Yoshigae, Y., Kasuya, A., Takei, M., Kurihara, A. and Ikeda, T.: Inhibitory effects of angiotensin receptor blockers on CYP2C9 activity in human liver microsomes. *Drug Metab Pharmacokinet.*, **22**, 267-275 (2007).
- 4) 神山恵美, 吉ヶ江泰志, 三浦慎一, 池田敏彦: 临床上重要な ARB に対する疑問を解決! 薬物動態 (代謝酵素, 排泄経路など) の相違点について教えて下さい. *薬局*, **58**, 63-70 (2007).
- 5) Hasegawa, K., Watanabe, T., Suzuki, T., Yamano, A., Oikawa, T., Sato, Y., Kouguchi, H., Yoneyama, T., Niwa, K., Ikeda, T. and Ohyama, A., novel subunit structure of clostridium botulinum serotype D toxin complex with three extended arms. *J Biol Chem.*, **282**, 24777-24783 (2007).
- 6) Nakagomi-Hagihara, R., Nakai, D., Tokui, T., Abe, T. and Ikeda, T.: Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the hepatic uptake of pravastatin mediated by OATP1B1. *Xenobiotica.*, **37**, 474-486 (2007).
- 7) Ikeda, T.: SNP communications: coalition of toxicology and drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet.*, **22**, 65-66 (2007).
- 8) Saito, M., Yoshigae, Y., Nakayama, J., Ogawa, Y., Ohtsuki, M., Kurihara, A. and Ikeda, T.: Tissue distribution of humanized anti-human Fas monoclonal antibody (R-125224) based on fas antigen-antibody reaction in collagen-induced arthritis monkeys. *Life Sci.*, **80**, 2005-2014 (2007).
- 9) Niwa, K., Koyama, K., Inoue, S., Suzuki, T., Hasegawa, K., Watanabe, T., Ikeda, T. and Ohyama, T.: Role of nontoxic components of serotype D botulinum toxin complex in permeation through a Caco-2 cell monolayer, a model for intestinal epithelium. *FEMS Immunol Med Microbiol.*, **49**, 346-352 (2007).

- 10) Okumura, H., Katoh, M., Sawada, T., Nakajima, M., Soeno, Y., Yabuuchi, H., Ikeda, T., Tateno, C., Yoshizato, K. and Yokoi, T.: Humanization of excretory pathway in chimeric mice with humanized liver. *Toxicol Sci.*, **97**, 533-538 (2007).
- 11) Shibayama, T., Sugiyama, D., Kamiyama, E., Tokui, T., Hirota, T., and Ikeda, T.: Characterization of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem antibiotic, and meropenem as substrates of human renal transporters. *Drug Metab Pharmacokinet.*, **22**, 41-47 (2007).
- 12) Saito, M., Yoshigae, Y., Nakayama, J., Ogawa, Y., Ohtsuki, M., Kurihara, A., and Ikeda, T.: In SCID mice with transplanted joint tissues from rheumatism patients, a model mice of human rheumatoid arthritis, anti-human fas antibody (R-125224) distributes specifically to human synovium. *Pharm Res.*, **24**, 310-317 (2007).
- 13) Shibayama, T., Matsushita, Y., Kurihara, A., Hirota T. and Ikeda, T.: Prediction of pharmacokinetics of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem antibiotic, in humans using animal data. *Xenobiotica.*, **37**, 91-102 (2007).
- 14) Oitate, M., Hirota, T., Takahashi, M., Murai, T., Miura, S., Senoo, A., Hosokawa, T., Oonishi, T. and Ikeda, T.: Mechanism for covalent binding of rofecoxib to elastin of rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther.*, **320**, 1195-1203 (2007).
- 15) Shibayama, T., Matsushita, Y., Kawai, K., Hirota, T., Ikeda, T. and Kuwahara, S.: Pharmacokinetics and disposition of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem, in animals. *Antimicrob Agents Chemother.*, **51**, 257-63 (2007).
- 16) Shibayama, T., Yamamura, N., Matsushita, Y., Tokui, T., Hirota, T. and Ikeda, T.: Renal handling of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem antibiotic, in rabbits in comparison with meropenem. *Xenobiotica.*, **36**, 1273-1287 (2006).
- 17) 池田敏彦：猫の首に鈴をつけるのは誰？ーヒトラジオアイソトープ試験と有限責任中間法人医薬品開発支援機構(APDD)。 *臨床評価*, **33**, 721-724 (2006).
- 18) Shibayama, T., Matsushita, Y., Hirota, T., Ikeda, T. and Kuwahara, S.: Pharmacokinetics of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem, in healthy male Caucasian volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.*, **50**, 4168-4188 (2006).
- 19) Oitate, M., Hirota, T., Koyama, K., Inoue, S., Kawai, K. and Ikeda, T.: Covalent binding of radioactivity from [<sup>14</sup>C]rofecoxib, but not [<sup>14</sup>C]celecoxib or [<sup>14</sup>C]CS-706, to the arterial elastin of rats. *Drug Metab Dispos.*, **34**, 1417-1422 (2006).
- 20) 池田敏彦：薬物毒性に関わる遺伝子変異と個人化医療-反応性代謝物から非自己認識機構まで-。 *臨床薬理*, **37**, 9S-10S (2006).
- 21) Murai, T., Samata, N., Iwabuchi, H. and Ikeda, T.: Human UDP-glucuronosyltransferase, UGT1A8, glucuronidates dihydrotestosterone to a monoglucuronide and further to a structurally novel diglucuronide. *Drug Metab. Dispos.*, **34**, 1102-1108 (2006).
- 22) Nakagomi-Hagiwara, R., Nakai, D., Kawai, K., Yoshigae, Y., Tokui, T., Abe, T. and Ikeda, T.: OATP1B1, OATP1B3 and MRP2 are involved in hepatobiliary transport of olmesartan, a novel angiotensin II blocker. *Drug Metab. Dispos.*, **34**, 862-869 (2006).
- 23) 池田敏彦：特異体質性の薬物毒性ー薬物動態学的視点ー。 *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **53**, 142-145 (2005).
- 24) Murai, T., Iwabuchi, H. and Ikeda, T.: Repeated glucuronidation at one hydroxyl group leads to structurally novel diglucuronides of steroid sex hormones. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **20**, 282-293 (2005).
- 25) Ma, S.-F., Anraku, M., Iwao, Y., Yamasaki, K., Kragh-Hansen, U., Yamaotsu, N., Hirono, S., Ikeda, T. and Otagiri, M.: Hydrolysis of angiotensin II receptor blocker prodrug olmesartan medoxomil by human serum albumin and identification of its catalytic active sites. *Drug Metab. Dispos.*, **33**, 1911-1919 (2005).
- 26) 吉ヶ江泰志, 栗原 厚, 池田敏彦：オルメサルタンの基礎 オルメサルタンの臨床薬理

- －薬物動態と薬物相互作用－. *Prog. Med.*, **25**, 2504-2509 (2005).
- 27) 池田敏彦：ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器（第四シリーズ）VI. 加速器質量分析（AMS）の薬物動態試験への応用研究. *Radioisotopes.*, **54**, 15-21 (2005).
  - 28) 数井美穂, 池田敏彦, 山添康：Ca チャネルブロッカーの薬物相互作用. *Prog. Med.*, **24**, 2653-2658 (2004)
  - 29) Murai, T., Iwabuchi, T. and Ikeda, T.: Identification of gemfibrozil metabolites, produced as positional isomers in human liver microsomes, by on-line analyses using liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **52**, 277-283 (2004).
  - 30) 池田敏彦：化学構造式に基づく代謝・毒性予測, *Pharma VISION NEWS.*, **4**, 847-854 (2004).
  - 31) Ishikawa, M., Honda, T., Yoshii, H., Ikeda, T. and Iwabuchi, H.: Structure elucidation of novel metabolites of gemfibrozil in dog: Conjugation reaction of conjugated metabolites. *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **52**, 21-28 (2004).
  - 32) Abe, T., Watanabe, N., Kosaka, K., Yamada, M., Tokui, T. and Ikeda, T.: Hydrolysis of synthetic substrate, L-pyroglutamyl p-nitroanilide is catalyzed solely by pyroglutamyl aminopeptidase I in rat liver cytosol. *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1528-1533 (2003).
  - 33) Abe, K., Yamada, M., Terao, T., Mizuno, H., Matsuoka, Y., Yorikane, R., Tokui, T. and Ikeda, T.: Novel organic nitrate prodrug 4(R)-N-(2-nitroxyethyl)-2-oxothiazolidine-4-carboxamide (RS-7897) serves as a xenobiotic substrate for pyroglutamyl aminopeptidase I in dogs. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, **18**, 373-380 (2003).
  - 34) Murai, T., Tsuruta, F., Terao, T., Ikeda, T. and Iwabuchi, H.: Formation of a structurally novel, serial diglucuronide of 4-hydroxybiphenyl by further glucuronidation of a monoglucuronide in dog liver microsomes. *Drug Metab. Pharmacokin.*, **17**, 457-466 (2002).
  - 35) Ishigami, M., Takasaki, W., Ikeda, T., Komai, T., Ito, K. and Sugiyama, S.: Sex difference in inhibition of in vitro mexazolam metabolism by various 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, **30**, 904-910 (2002).
  - 36) Honma, W., Shimada, M., Ozawa, S., Miyata, M., Nagata, K., Ikeda, T. and Yamazoe, Y.: Phenol sulfotransferase, ST1A3, as the main enzyme catalyzing sulfation of troglitazone in human liver. *Drug Metab. Dispos.*, **30**, 944-949 (2002).
  - 37) Tanaka, Y., Sato, I., Iwai, C., Kosaka, T., Ikeda, T. and Nakamura, N.: Identification of human liver diacetyl reductases by nano-liquid chromatography/Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry, *Anal. Biochem.*, **293**, 157-168 (2001).
  - 38) 池田敏彦, 西村憲治, 谷口朋義, 吉村 勉, 秦 武久, 櫻山英二, 工藤庄次, 宮本剛八郎, 小林弘幸, 小林 智, 岡崎 治, 伯水英夫, 青山英嗣, 吉村義信, 山田泰弘, 吉川正美, 大塚峯三, 丹羽俊朗, 加賀山彰, 鈴木 聡, 佐藤哲男：酵素阻害に起因する薬物相互作用のインビトロ評価－HAB プロトコール－. *薬物動態*, **16**, 115-126 (2001).
  - 39) Ishigami, M., Uchiyama, M., Kondo, T., Iwabuchi, H., Inoue, S., Takasaki, W., Ikeda, T., Komai, T., Ito, K. and Sugiyama, Y.: Inhibition of in vitro metabolism of simvastatin by itraconazole in humans and prediction of in vivo drug-drug interactions. *Pharm. Res.*, **18**, 622-631 (2001).
  - 40) Nakai, D., Nakagomi, R., Furuta, Y., Tokui, T., Abe, T., Ikeda, T. and Nishimura, K.: Human liver-specific organic anion transporter, LST-1, mediates uptake of pravastatin by human hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **297**, 861-867 (2001).
  - 41) Ishigami, M., Kawabata, K., Takasaki, W., Ikeda, T., Komai, T., Ito, K. and Sugiyama, Y.: Drug interaction between simvastatin and itraconazole in male and female rats. *Drug Metab. Dispos.*, **29**, 1068-1072 (2001).
  - 42) Ishigami, M., Honda, T., Takasaki, W., Ikeda, T., Komai, K., Ito, K. and Sugiyama, Y.: A comparison of the effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors on the CYP3A4-dependent oxidation of mexazolam in vitro. *Drug Metab. Dispos.*,

29, 282-288 (2001).

## 総説

- 1) 池田敏彦：ヒト組織の利用で医薬品開発がここまで変わる. *ファルマシア*, **44**, 869-873 (2008).
- 2) 池田敏彦：薬物性肝機能障害の発現メカニズム. *薬局*, **58**, 155-165 (2007).
- 3) 大野泰雄, 池田敏彦, 杉山雄一：我が国における医薬品開発に関する提言. 探索的早期臨床試験とPK/PD試験の推進. *Drug Metab. Pharmacokinet. NEWS LETTER*, **21**, 9-21 (2006).
- 4) 池田敏彦：肝機能障害, *Folia Pharmacol. Jpn.*, **127**, 454-459 (2006).

## 著書

- 1) 池田敏彦, マイクロドーズ臨床試験とその活用, 臨床試験ーガイドラインへの対応と新しい試みー, 野村 護, 堀井郁夫, 吉田武美 編, エルアイシー, 東京, 2008. pp369-377.
- 2) 池田敏彦, 薬物代謝予測と毒性, 非臨床試験ーガイドラインへの対応と新しい試みー, 野村 護, 堀井郁夫, 吉田武美 編, エルアイシー, 東京, 2008. pp506-524.
- 3) 池田敏彦, ヒト, 特に日本人に放射性標識薬物を投与する試験の役割, マイクロドーズ臨床試験 理論と実践ー新たな創薬ツールの活用に向けてー, 杉山雄一, 栗原千絵子編, じほう, 東京, 2007, pp. 94-103.
- 4) 池田敏彦, マイクロドーズ臨床試験はどのような医薬品に対して, どのタイミングで実施すべきか?, マイクロドーズ臨床試験 理論と実践ー新たな創薬ツールの活用に向けてー, 杉山雄一, 栗原千絵子編, じほう, 東京, 2007, pp.82-93.
- 5) 池田敏彦, ヒト毒性予測に向けての新規方法論, 最新創薬学 2007 薬物動態学特性の解析は創薬のキーワード, 杉山雄一編, メディカルドゥ, 大阪, 2007. pp. 188-199.
- 6) 池田敏彦, 特異体質性薬物毒性, 創薬動態 医薬品創製のための考え方と最新情報, DMPK 誌ニュースレター編集委員会編, 日本薬物動態学会, 東京, 2006. pp.236-247.
- 7) 池田敏彦, 生体成分の尿中排泄, 生物薬科学実験講座 薬物代謝酵素 第15巻, 北田光一, 大森栄編, 廣川書店, 東京, 2001. pp.27-39.
- 8) 池田敏彦, 薬物代謝予測, ”非臨床試験マニュアル”, 野村 護, 堀井郁夫, 吉田武美 編, エルアイシー, 東京, 2001. pp486-503.

## 海外および国際学会発表

- 1) T. Ikeda, T.: In Cerebro Prediction of Metabolism and Pharmacokinetics of Drugs, The Second Asia Pacific ISSX Meeting, Shanghai, China, May, 2008.
- 2) Ikeda, T.: Increased Cardiovascular Risk by Rofecoxib (Vioxx) Due to Covalent Binding to Vascular Protein?, The Eighth International Meeting of ISSX, Sendai, October, 2007.
- 3) Ikeda, T.: Species Difference in Drug Metabolism, The Fourth World Conference on Drug Absorption, Transporter and Delivery, Kanazawa, May, 2007.
- 4) Ikeda, T.: Mechanism of Idiosyncratic Drug Toxicity, The First Asia Pacific ISSX Meeting, Jeju Island, Korea, May, 2006.
- 5) Matsushima, N., Naganuma, H., Saito, H., Sada, T., Ikeda, T. and Koike, H.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of azelnidipine in experimental animals and patients with essential hypertension, 1st Asia Pacific International Society for the Study of Xenobiotics Meeting, Jeju Island, May, 2006.
- 6) Takahashi, M., Pang, H., Kikuchi, A., Kawabata, K., Kurihara, A., Farid, N. and Ikeda, T.: Stabilization of the clopidogrel active metabolite in whole blood and its assay in human plasma, 54th American Society for Mass Spectrometry, Seattle, May, 2006.

- 7) Nishiya, Y., Hagiwara, K., Tajima, M., Shigeta, A., Miura, S., Kurihara, A., Ikeda, T. and Farid, N.: Mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by antiplatelet agents ticlopidine, clopidogrel and prasugrel, 14th North American Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics, Rio Grande, October, 2006.
- 8) Ikeda, T.: Highly Novel Conjugation Reactions in Drug Metabolism, The 13th North American Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics, Maui, Hawaii, October, 2005.
- 9) Hagiwara, K., Kazui, M., Kurihara, A., Ikeda, T. and Farid, N.: Inhibition of cytochrome P450 enzymes by thienopyridines antiplatelet agents, ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel (CS-747, LY640315), The 13th North American Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics, Maui, Hawaii, October, 2005.
- 10) Kurihara, A., Kazui, M., Hagiwara, K., Ikeda, T., Ozeki, T. and Farid, N.: In vitro metabolism of antiplatelet agent clopidogrel: Cytochrome P450 isoforms responsible for two oxidation steps involved in the active metabolite formation, The 13th North American Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics, Maui, Hawaii, October, 2005.
- 11) M. Kazui, K. Hagiwara, A. Kurihara, T. Ikeda and N. Farid, Prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine antiplatelet agent, more efficiently generates active metabolite compared to clopidogrel, The 13th North American Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics, Maui, Hawaii, October, 2005.
- 12) Kurihara, A., Kazui, M., Hagiwara, K., Isobe, T., Ogawa, T., Sugidachi, A., Farid, N. and Ikeda, T.: Potent inhibition of platelet aggregation by prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridines antiplatelet agent, is associated with covalent binding of active metabolite to ADP receptor. The European Society of Cardiology 2005 Congress, Stockholm, September, 2005.
- 13) Ikeda, T., Idiosyncratic drug toxicity, The 5th Kitasato University-Harvard School of Public Health Symposium on Advanced and Global Drug Development Techniques: Achievement and Future Direction. Tokyo, October, 2004.
- 14) Ikeda, T.: Individualized therapy to prevent idiosyncratic toxicity-the troglitazone case-, 2nd International Drug Discovery and Development Summit: Novel Concepts and Technologies to Accelerate Drug Development, Honolulu, December, 2004.
- 15) Gillespie, T., Smith, R., Rash, J., Ikeda, T. and Farid, N.: The disposition of CS-747 (LY640315), a novel thienopyridine, in mice, 7th International Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics, Vancouver, Canada, August, 2004.
- 16) Kazui, M., Ishizuka, T., Yamamura, N., Kurihara, A., Naganuma, H., Iwabuchi, H., Takahashi, S., Kawabata, K., Sugitachi, A., Asai, F. and Ikeda, T.: Mechanism for production of pharmacologically active metabolites of CS-747, a new pro-drug ADP-receptor antagonist, in rats, XVIIIth Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Paris, July, 2001.
- 17) Yamamura, N., Miyoshi, K., Naganuma, H., Ikeda, T., Mueller, J., Hoepner, U. and Roos-Poppe, U.: Metabolism-based drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics, 6th International Meeting of the International Society for the Study of Xenobiotics, Munich, October, 2001.
- 18) Ikeda, T., Fujimori, I. and Nishimura, K.: Ester prodrugs and esterases for increased bioavailability, The 1st Korea-Japan Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy, Seoul, Korea, April, 2002.
- 19) Ikeda, T.: Adverse reactions of HMG-CoA reductase inhibitors as a consequence of drug-drug interaction. China-Japan Joint Congress on Toxicology and Pharmacology, Shenzhen, China, December, 2002.
- 20) Ikeda, T.: Mechanism for the bioactivation of CS-747 (LY640315), a new platelet ADP-receptor antagonist. 4th Retrometabolism-based Drug Design and Targeting Conference, May, Palm Coast Resort, Florida, 2003.

- 21) Ikeda, T.: Novel conjugation reactions against the accepted principle in drug metabolism. The International Symposium on Metabolism and Membrane Transport in Drug Discovery and Development, Tokyo, February, 2004.

#### 国内学会発表

- 1) Yamane, N., Tozuka, Z., Kusama, M., Maeda, K., Ikeda, T. and Sugiyama, Y.: Study on practical application for liquid chromatography/tandem mass spectrometry for determination of drug concentration in human plasma in microdose study. 第22回日本薬物動態学会年会, 熊本, 10月30日-11月1日. (2008).
- 2) Oitate, M., Hirota, T., Koyama, K., Inoue, S., Murai, T., Takahashi, M., Miura, S. and Ikeda, T.: Rofecoxib, a chemically reactive “parent” drug: Increased cardiovascular risk due to covalent binding to arterial elastin. 第22回日本薬物動態学会年会, 熊本, 10月30日-11月1日. (2008).
- 3) 丹羽光一, 米山 徹, 平 摩耶, 宮田恵多, 近井智行, 三上晃史, 池田敏彦, 渡部俊弘, 大山 徹: ポツリヌス毒素複合体を構成する HA 成分の小腸上皮細胞透過機構の検討, 第23回日本DDS学会, 東京, 6月29日-30日. (2008).
- 4) 池田敏彦: 探索的 IND の概念, 日本臨床薬理学会公開シンポジウム 探索的 IND(e-IND) の本邦における展開, 東京, 6月8日, (2007).
- 5) 池田敏彦: 代謝物毒性試験における薬物動態研究の役割—日本人を対象とする RI 試験の重要性—, 第21回日本薬物動態学会年会, 東京, 11月29日-12月1日, (2006).
- 6) 柴山貴洋, 山村直敏, 松下洋子, 杉山大介, 三浦慎一, 徳井太郎, 廣田孝司, 池田敏彦: Renal handling of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem antibiotic, in rabbits in comparison with meropenem. 第21回日本薬物動態学会年会, 東京, 11月29日-12月1日, 2006.
- 7) 萩原里絵, 中井大介, 徳井太郎, 河合賢司, 吉ヶ江泰志, 池田敏彦, 阿部高明: OATP1B1, OATP1B3 and MRP2 are involved in hepatobiliary transport of olmesartan, a novel angiotensin II blocker. 第21回日本薬物動態学会年会, 東京, 11月29日-12月1日, 2006.
- 8) 神山恵美, 繁原英治, 杉山大介, 三浦慎一, 池田敏彦: Variation of function and expression of various transporters in Caco-2 cells during days. 第21回日本薬物動態学会年会, 東京, 11月29日-12月1日, 2006.
- 9) 村井孝弘, 佐復直純, 岩淵晴男, 池田敏彦: Human UDP-glucuronosyltransferase, UGT1A8, glucuronidates dihydrotestosterone to a monoglucuronide and further to a structurally novel diglucuronide. 第21回日本薬物動態学会年会, 東京, 11月29日-12月1日, 2006.
- 10) 杉山大介, 神山恵美, 柴山貴洋, 山村直敏, 松下洋子, 三浦慎一, 徳井太郎, 廣田孝司, 池田敏彦: Unique pharmacokinetics of CS-023 (RO4908463), a novel parenteral carbapenem antibiotic in human, compared with other carbapenems. 第21回日本薬物動態学会年会, 東京, 11月29日-12月1日, 2006.
- 11) 萩原里絵, 中井大介, 吉ヶ江泰志, 河合賢司, 徳井太郎, 阿部高明, 池田敏彦: 第13回HAB研究機構学術年会, 東京, 5月18日-5月19日, 2006.
- 12) 池田敏彦, アミノ化合物の新しいプロドラッグ戦略, 日本薬学会第126年会, 仙台, 3月28日-3月30日, 2006.
- 13) 池田敏彦: 薬物毒性に関わる遺伝子変異と個人化医療—反応性代謝物生成から非自己認識機構まで—第26回日本臨床薬理学会年会, 別府, 12月1日-12月3日, 2005.
- 14) 池田敏彦: 両刃の剣: P450 利用の未来像. 日本薬学会第125年会, 東京, 3月, 2005.
- 15) 池田敏彦: ヒト組織を利用した研究(1)医薬品の開発における肝組織の利用, 第25回薬理学研究連絡委員会, 臨床薬理シンポジウム—ヒト組織の研究利用体制の構築と研究

- 応用一，静岡，9月，2004.
- 16) 池田敏彦：特異体質性の薬物毒性発現機構に関する考察，千里ライフサイエンスセミナー ヒト安全性予測システムの現状と今後の展開：ヒト SNP・蛋白質解析，動物モデル，in silico 解析，大阪，9月，(2004).
  - 17) 池田敏彦：特異体質性薬物毒性の経験：トログリタゾンのケース．第31回日本トキシコロジー学会学術年会，大阪，7月，(2004).
  - 18) 池田敏彦：特異体質性の薬物毒性－薬物動態学的視点－，第31回BMSコンファレンス，芦原温泉，7月，(2004).
  - 19) 内山 稔，岩渕晴男，池田敏彦：ヒト肝組織を用いた薬物代謝研究－ヒト肝ミクロソームにおけるチアゾリジンジオン系糖尿病治療薬の代謝－，第11回HAB研究機構学術年会，東京，5月18-19日，(2004).
  - 20) 池田敏彦：薬物動態試験でのAMSの応用，第18回日本薬物動態学会年会，札幌，10月8-10日，(2003).
  - 21) 池田敏彦：毒性回避における個人化医療の重要性－将来予測－，第40回薬剤学懇談会研究討論会，水上，6月，(2003).
  - 22) 杉山雄一，加藤基博，設楽悦久，吉末訓弘，平野 雅，佐藤 均，池田敏彦：シミュレーター機能を持った薬物間相互作用データベースの作成，第18回日本薬物動態学会年会，札幌，10月8-10日，(2003).
  - 23) 池田敏彦：AMSの薬物動態試験への応用事例，第40回理工学における同位元素・放射線研究発表会，東京，7月9-11日，(2003).
  - 24) 池田敏彦：トログリタゾンの肝毒性発現機序に関する考察，第30回日本トキシコロジー学会学術年会，東京，7月，(2003).
  - 25) 杉山雄一，加藤基浩，設楽悦久，佐藤 均，吉末訓弘，平野 雅，池田敏彦：HAB薬物相互作用データベースの拡充：シミュレーター機能の付与．第10回HAB研究機構学術年会，東京，5月29-30日，(2003).
  - 26) 杉山雄一，設楽悦久，塚本友子，佐藤 均，前田和哉，池田敏彦，岡本 茂，鈴木 聡，佐藤哲男，薬物相互作用データベースの拡充とシミュレーターの作成．第17回日本薬物動態学会年会，東京，11月20-22日，(2002).
  - 27) 池田敏彦：薬物相互作用ワーキンググループの進捗状況．第9回HAB協議会学術年会，東京，5月23-24日，(2002).
  - 28) 池田敏彦：HMG-CoA還元酵素阻害剤の薬物相互作用－プラバスタチンとの比較を中心に－．第9回薬と医療シンポジウム，大阪，8月24日，(2002).
  - 29) 池田敏彦，浅井史敏，米田健治，木村富美夫，小池博之：新規血小板ADP受容体拮抗薬CS-747の開発研究，第27回創薬薬理フォーラム，東京，3月，(2002).
  - 30) 数井美穂，山村直敏，小関智子，岩渕晴男，川端 清，栗原 厚，長沼英夫，廣田孝司，池田敏彦，木村富美夫，浅井史敏，岩村 亮，米田健治，北淳一郎，萩原昌彦：新規抗血小板薬CS-747代謝活性化機構，第16回日本薬物動態学会年会，神戸，10月17-19日，(2001).
  - 31) 佐々木崇光，出町美樹，内間安幸，田中頼久，佐藤郁也，小坂利幸，高崎 渉，池田敏彦：ラット及びヒト肝上清 アセトイン還元酵素の解析，第16回日本薬物動態学会年会，神戸，10月17-19日，(2001).
  - 32) 池田敏彦，小林信博：マイクロダイアリシス-MS/MS法による薬物の高時間分解能分析法，第49回質量分析総合討論会，東京，6月15-16日，(2001).
  - 33) 岩渕晴男，石川 稔，池田智子，渡邊てるみ，村井孝弘，内山 稔，米田健治，井上

- 輝比古, 池田敏彦: MS を用いた薬物代謝研究-I, 第 49 回日本質量分析総合討論会, 東京, 6 月 15-16 日, (2001).
- 34) 佐藤郁也, 佐々木崇光, 岩井知咲, 田中頼久, 高崎 渉, 池田敏彦, 小坂利幸, 中村健道: Nano-LC/FT ICR MS によるラット肝ジアセチル還元酵素の同定. 日本薬学会第 121 年会, 札幌, 3 月 28-30 日, (2001).
- 35) 池田敏彦: HAB 薬物相互作用ワーキンググループの進捗状況. 第 8 回 HAB 協議会学術年会, 東京, 5 月 24-25 日, (2001).

## 研究の概要

最近の高齢社会にもとづき、問題となる疾病は、アルツハイマー病と骨粗鬆症である。これらのうち、骨粗鬆症に関して、小野寺らは基礎薬理学および薬物治療学的見地より検討を加えている。具体的には、“抗てんかん薬の長期投与による骨形成障害の発生機序について検討している。特に、抗てんかん薬のフェニトインについて幼若ラット（生後35日齢）を用いて基礎薬理学的研究を行った結果、この薬物は骨密度を低下させ、薬物誘発性骨減少症を引き起こすことが明らかとなった。フェニトインは、骨吸収と比べて、骨形成系の低下が著明であり、特に血中の intact オステオカルシン量の低下とビタミンK<sub>2</sub>（メナテトレノン）の血中および骨中量が低下することを認めた。すなわち、ビタミンK<sub>2</sub>にはイソプレン側鎖の炭素数の違いにより同族体が14種類あるが、ラットでは炭素数4～6のものが多く計測されている。いままでMK-4が活性の中心と考えられていたが、MK-4のみならず、MK-6もフェニトイン投与で脛骨中の減少が著明であり、ビタミンK<sub>2</sub>投与による骨密度の回復時には正常レベルにもどることから、その存在意義をクローズアップした。加えて、ゾニサミド 80 mg/kg およびバルプロ酸の 150 mg/kg それぞれ5週間の連続投与により、ほぼフェニトイン投与と同程度の骨密度の減少が起きた。しかし、骨形成マーカー；オステオカルシン、アルカリホスファターゼなど）の動向から、フェニトインはどちらかという骨形成の低下の方が顕著であり、とりわけビタミンK<sub>2</sub>とオステオカルシン系の低下が一因となっている可能性があった。また、ゾニサミドは骨形成の低下と骨吸収がほぼ同程度に起こっており、バルプロ酸は骨吸収が亢進して骨密度が低下している状態という結果を得ている。このように、同じ抗てんかん薬でも骨に対する影響は異なることが判明した。それゆえ、薬物誘発による他の骨粗鬆症について、今後もその発生機序についてはビタミンD3およびビタミンK<sub>2</sub>の関与を中心として詳細に検討していく予定である。

## 学術論文

- 1) Watanabe C, Orito T, Watanabe H, Mizoguchi H, Yonezawa A, Yanai K, Mobarakeh JI, Onodera K, Sakurada T, and Sakurada S.: Intrathecal high-dose histamine induces spinally-mediated nociceptive behavioral responses through a polyamine site of NMDA receptors. *Eur J Pharmacol.*, **581**, 54-63 (2008).
- 2) 市川勤、小野寺憲治：甲状腺機能亢進症. *Clinical Pharmacist*, **65**, 10-11 (2008).
- 3) 小野寺憲治：むかつき、嘔吐、鼓腸を伴った消化性潰瘍. *Clinical Pharmacist*, **63**, 10-11 (2008).
- 4) Hirano S, Miyata S, Onodera K, Kamei J.: Involvement of dopamine D(1) receptors and alpha(1)-adrenoceptors in the antidepressant-like effect of chlorpheniramine in the mouse tail suspension test. *Eur J Pharmacol.*, **562**, 72-76 (2007).
- 5) 小野寺憲治, 松田佳和, 市川勤, 岡野善郎, 福本真理子, 田口真穂, 宮原龍郎, 野村靖幸：質の高い薬剤師を目指して第1回、救急医療、とりわけ薬・毒物中毒医療への薬学からのアプローチ. *薬局*, **58**, 139-147 (2007).
- 6) 小野寺憲治, 松田佳和, 市川勤, 寺島千恵子, 野村靖幸：質の高い薬剤師を目指して 第

- 2 回、リスクマネージャーとしての貢献. *薬局*, 58, 120-129 (2007).
- 7) 小野寺憲治、松田佳和: 排尿障害-過活動膀胱-. *Clinical Pharmacist*, 59, 10-11, (2007).
  - 8) 小野寺憲治、小嶋純、松田佳和: くも膜下出血の外科治療における管理 (1). *Clinical Pharmacist*, 60, 10-11 (2007).
  - 9) 小野寺憲治、小嶋純、松田佳和: くも膜下出血の外科治療における管理 (2). *Clinical Pharmacist*, 61, 10-11, (2007).
  - 10) Hirano S, Miyata S, Onodera K and Kamei J: Effects of histamine H(1) receptor antagonists on depressive-like behavior in diabetic mice. *Pharmacol Biochem Behav.*, **83**, 214-220 (2006).
  - 11) 十川紀夫, 十川千春, 林由起子, 平井幹士, 小野寺憲治, 北山滋雄: セファランチンはメタロチオネイン誘導を介してシスプラチン誘発腎毒性を軽減する. *アルカロイド研究会誌* 32, 107-109 (2006).
  - 12) 小野寺憲治: 救命救急医療 第1回 救急医療の変革期において, 薬剤師は職能を發揮し, 何をなすべきか. *薬局* 57, 2815-2822 (2006).
  - 13) 小野寺憲治, 松田佳和, 輿那正栄, 小清水英司, 山田健二, 井上みち子, 福本真理子, 岡野善郎, 野村靖幸: 救命救急医療 第2回 災害および救急救命医療に対応する薬学教育の必要性について. *薬局* 57, 2991-2997 (2006).
  - 14) 小野寺憲治: COPD. *Clinical Pharmacist* 57, 10-11 (2006).
  - 15) 小野寺憲治: エコノミークラス症候群 (下肢深部静脈血栓症と肺塞栓症の合併). *Clinical Pharmacist* 56, 10-11 (2006).
  - 16) 小野寺憲治, 栗林義和: 高尿酸症 (痛風). *Clinical Pharmacist*, 55, 10-11 (2006).
  - 17) 小野寺憲治, 松田佳和: 異型狭心症. *Clinical Pharmacist*. 54, 10-11 (2006).
  - 18) Takahashi A and Onodera K: Valproic acid induced osteopenia and its prevention with alfacalcidol and alendronate. *J Hard Tissue Biology*, **14**, 275-276 (2005).
  - 19) Sogawa N, Sogawa C, Yamamoto T, Onodera K, Oda N, Furuta H and Kitayama S: The Role of Metallothionein in Hard Tissue. *J Hard Tissue Biology*, **14**, 269-270 (2005).
  - 20) Saitoh A, Yoshikawa Y, Onodera K and Kamei J: Role of delta-opioid receptor subtypes in anxiety-related behaviors in the elevated plus-maze in rats. *Psychopharmacology*, (Berl) **182**, 327-334 (2005).
  - 21) Kamei J, Hirano S, Miyata S, Saitoh A and Onodera K: Effects of first- and second-generation histamine-H1-receptor antagonists on the pentobarbital-induced loss of the righting reflex in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Pharmacol Sci*, **97**, 266-272 (2005).
  - 22) 小野寺憲治: 歯周病と全身症状. *Clinical Pharmacist*, 51, 10-11 (2005).
  - 23) 小野寺憲治: 更年期障害. *Clinical Pharmacist*, 50, 10-11 (2005).
  - 24) Mori T., Narita M., Onodera K. and Suzuki T.: Involvement of histaminergic system in the discriminative stimulus effects of morphine. *Eur J Pharmacol.*, **491**, 169-172 (2004).
  - 25) Takahashi A., Saito T., Mayanagi H., Kamei J. and Onodera K.: Effects of the antiepileptics phenytoin and zonisamide on dentin formation and bone mineral density of the mandible in growing rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **26**, 769-773 (2004).
  - 26) Kitayama S., Kumagai K., Morita K., Dohi T., Sogawa C. and Onodera K.: Molecular and Pharmacological characterization of the norepinephrine transporter isoforms produced by alternative splicing. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **26 (S-2)**, 73-74 (2004).
  - 27) Onodera K., Saitoh A., Miyata S. and Kamei J.: Effect of second generation of histamine H1 receptors antagonists on the rewarding effects of dihydrocodeine in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **26 (S-2)**, 97-98 (2004).
  - 28) Hirano S., Miyata S., Onodera K. and Kamei J.: Effect of second-generation of histamine H1

- receptor antagonist in tail suspension test in diabetic mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **26 (S-2)**, 110 (2004).
- 29) Okano Y., Tani K., Ishida S., Fukuoka N., Tukamoto T., Morita S., Abiki M., Yamakawa K., Kato M. and Onodera K. : Pharmacokinetic changes and case study of sedative-hypnotics and anesthetics during hypothermia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **26 (S-2)**, 121 (2004).
  - 30) Sogawa CA, Sasaki K, Sogawa N, Chudapongse N, Fan L, Ma T, Rockhold RW, Onodera K, Kitayama S and Ho IK: Studies of kainite binding and expression of kainite-sensitive glutamate receptor subunits in the brain of butorphanol or morphine withdrawal rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, **26 (S-2)**, 123 (2004).
  - 31) 十川紀夫、十川千春、辻 岳人、山本敏男、北山滋雄、小野寺憲治：環境汚染物質の複合曝露が生体に及ぼす影響 – 金属結合蛋白質 metallothionein 誘導を中心として –. *応用薬理*, **66**, 126 (2004).
  - 32) 若林広行、小野寺憲治：骨疾患におけるビタミン K 同族体の体内動態について. *応用薬理*, **66 (1/2)** 104 (2004).
  - 33) 高橋温、小野寺憲治：抗てんかん薬の連用が歯牙、骨に及ぼす影響. *応用薬理*, **66 (1/2)**, 112 (2004).
  - 34) 菅原勝人、小野寺憲治、高橋温、斉藤峻、篠田寿、真柳秀明： *応用薬理*, **66 (1/2)**, 115 (2004).
  - 35) 小嶋純、柴田雅美、柳田真悟、川口雅子、小野寺憲治：新規維持輸液 Veen 3G 注の薬理試験および毒性試験. *応用薬理*, **66 (1/2)**, 125 (2004).
  - 36) 小野寺憲治：薬剤師が知っておきたい処方と薬理 no. 18 モルヒネの副作用の管理. *Clinical Pharmacist*, **47**, 10-11 (2004).
  - 37) 高橋 温、若林広行、小野寺憲治：抗てんかん薬 zonisamide 誘発性骨減少症モデルにおけるビタミン K 同族体濃度の減少. *第7回 Vitamin K & Bone 研究会記録集*. pp99-101 (2004).
  - 38) 若林広行、今井志穂、山崎佳苗、亀井淳三、小野寺憲治：I 型、II 型糖尿病モデルラット大腿骨におけるビタミンK同族体の動態比較. *第7回 Vitamin K & Bone 研究会記録集* pp103-111 (2004).
  - 39) Sakurada S., Orito T., Furuta S., Watanabe H., Mobarakeh J. I., Yanai K., Watanabe T., Sato T., Onodera K., Sakurada C. and Sakurada T.: Intrathecal histamine induces spinally-mediated behavioral responses through tachykinin NK1 receptors. *Pharmacol Biochem Behav.*, **74**, 487-493 (2003).
  - 40) Onodera K., Takahashi A., Wakabayashi H., Kamei J. and Sakurada S.: The effects of menatetrenone on the bone and serum levels of vitamin K2 (menaquinone derivatives) in osteopenia induced by phenytoin in growing rats. *Nutrition*, **19**, 446-450 (2003).
  - 41) Kamei J., Morita K., Miyata S. and Onodera K.: Effects of second generation of histamine H1 antagonists, cetirizine and ebastine, on the antitussive and rewarding effects of dihydrocodeine in mice. *Psychopharmacology*, **166**, 176-180 (2003).
  - 42) Miyazaki S., Igarashi M., Nagata A., Tominaga Y., Onodera K. and Komoda T.: Development of immunoassays for type-5 tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) in human serum. *Clinica Chimica Acta*, **329**, 109-115 (2003).
  - 43) Takahashi A., Onodera K., Kamei J., Sakurada S., Shinoda H., Miyazaki S., Saito T. and Mayanagi H.: Effects of chronic administration of zonisamide, an antiepileptic drug, on bone mineral density and their prevention with alfacalcidol in growing rats. *J Pharmacol Sci.*, **91**, 313-318 (2003).

- 44) Wakabayashi H., Onodera K., Yamato S. and Shimada K.: Simultaneous of vitamin K analogs in human serum by sensitive and selective high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Nutrition*, **19**, 661-665 (2003).
- 45) Sogawa N., Sogawa C. A., Inoue T., Nakano M., Oda N., Yoneyama T., Okano Y., Onodera K. and Furuta H.: The effects of histamine on the lipopolysaccharide-induced metallothionein-I mRNA expression in the mouse spleen. *Inflamm Res.*, **52**, S21-S22 (2003).
- 46) Sato T, Watanabe H, Furuta S, Terui J, Nakayama D, Onodera K, Satoh S and Sakurada S: Involvement of spinal delta-opioid receptor subtypes in stress-induced antinociception caused by repeated exposure to forced walking stress in mice. *Pharmacometrics*, **65**, 11-15 (2003).
- 47) Furuta S., Onodera K., Kumagai M., Honma I., Miyazaki S., Sato T. and Sakurada S.: Involvement of adenosine A1 receptors in forced walking stress-induced analgesia in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **25**, 793-796 (2003).
- 48) 石田志郎、大石伸子、森一徳、上能伊公雄、山下幸孝、小野寺憲治、折井孝男、岡野善郎: Helicobacter pylori 除菌療法のラベプラゾールナトリウムと抗生剤 2 剤の 2 週間投与による消化性潰瘍の治癒効果. *医療薬学*, **29**, 599-606 (2003).
- 49) 平井幹士、十川紀夫、十川千春、小野寺憲治、北山滋雄: セファランチンによるシスプラチン誘導腎毒性軽減の試み. *アルカロイド研究会誌*, **29**, 89-92 (2003).
- 50) 小野寺憲治: がん性疼痛. *Clinical Pharmacist*, **44**, 10-11 (2003).
- 51) 圖子田康、小野寺憲治、亀井淳三: 糖尿病マウスにおける menatetrenone (vitaminK<sub>2</sub>) 誘発抗侵害効果. *第5回 Vitamin K & Bone 研究会記録集*. 85-88 (2003).
- 52) 若林広行、亀井淳三、小野寺憲治: 糖尿病ラットにおけるビタミンK同族体の体内動態. *第5回 Vitamin K & Bone 研究会記録集*. 93-96 (2003).
- 53) 高橋 温、若林広行、亀井淳三、小野寺憲治: 抗てんかん薬による骨粗鬆症モデルに対するビタミン K<sub>2</sub> の効果. *第5回 Vitamin K & Bone 研究会記録集*. 133-138 (2003).
- 54) 高橋 温、小野寺憲治: 抗てんかん薬フェニトイン誘発性骨減少症モデルに対するビタミン K<sub>2</sub> とアレンドロネートの併用効果. *第6回 Vitamin K & Bone 研究会記録集*. 63-65 (2003).
- 55) 若林広行、亀井淳三、小野寺憲治: 糖尿病ラットにおけるビタミン K 同族体の体内動態. *第6回 Vitamin K & Bone 研究会記録集*. 75-77 (2003).
- 56) Onodera K., Shibata M., Kagawa M., Kojima J., Shimizu K., Yoneko M., Wachi M. and Kawaguchi M.: Toxicological study of a glucose-added acetic acid maintenance solution (Veen 3GR Inj.) (I) -Local irritation test-. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, **28**, 17-25 (2002).
- 57) Onodera K., Takahashi A., Sakurada S., Okano Y.: Effects of phenytoin and/or vitamin K<sub>2</sub> (menatetrenone) on bone mineral density in the tibiae of growing rats. *Life Sciences*, **70**, 1533-1542 (2002).
- 58) Sakurada S., Orito T., Sakurada C., Sato T., Hayasi T., Mobarakeh J. I., Yanai K., Onodera K., Watanabe T. and Sakurada T.: Possible involvement of tachykinin NK1 and NMDA receptors in histamine-induced hyperalgesia in mice. *European Journal of Pharmacology*, **434**, 29-34 (2002).
- 59) Saitoh A., Onodera K., Morita M., Sodeyama M. and Kamei J.: Prazocin inhibits spontaneous locomotor activity in diabetic mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **72**, 365-369 (2002).
- 60) Sogawa N., Sogawa C. A., Oda N., Onodera K. and Furuta H.: Involvement of non-mast cell histamine on Ehrlich's ascites carcinoma cell proliferation. *Inflammation Research*, **51**, S69-70 (2002).

- 61) Morita K., Onodera K. and Kamei J.: Inhaled pinacidil, an ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opener, and moguisteine have potent antitussive effects in guinea pigs. *Japanese Journal of Pharmacology*, **89**, 175-179 (2002).
- 62) Kojima J., Yamana K., Yanagida S., Ohtani S. and Onodera K.: Infusion of maintainance fluids with glucose (Veen 3GR) is superior to maltose infusion (ActitR) in the rate of energy utilization in rabbits. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, **24**, 213-216 (2002).
- 63) Mori T., Narita M., Onodera K. and Suzuki T.: Modulation of the discriminative stimulus effects of cocaine and methamphetamine by the histaminergic system. *Japanese Journal of Psychopharmacology*, **22** (3), 73-78 (2002).
- 64) Zushida K., Onodera K. and Kamei J.: Effect of diabetes on pinacidil-induced antinociception in mice. *European Journal of Pharmacology*, **453**, 209-215 (2002).
- 65) Kamei J, K, Onodera K, Kawaguchi M, Shibata M, Kagawa M , Wachi M and Kojima J : Toxicological study of a new maintainance fluid, Veen 3G in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, , **24**, (8) 493-496 (2002).
- 66) Sogawa N., Sogawa C. A., Fukuoka H., Mukubo Y., Oda N., Yoneyama T., Okano Y., Furuta H. and Onodera K.: The changes of hepatic metallothione in synthesis and the hepatic damages induced by starvation in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **24** (Sppl. 3), 77-82 (2002).
- 67) 小野寺憲治: 薬剤性心室性不整脈. Torsades de pointes. *Clinical Pharmasist*, **39** (3), 10-11 (2002).
- 68) 小野寺憲治: シェーグレン症候群. *Clinical Pharmasist*, **42** (12), 10-11 (2002).
- 69) Onodera, K., Zushida, K. and Kamei, J.: Antinociceptive effect of vitamine K2 (menatetrenone) in diabetic mice. *Japanese Journal of Pharmacology*, **85**, 335-337 (2001).
- 70) Sogawa, C., Sogawa, N., Yamamoto, T., Oda, N., Inoue, T., Onodera, K. and Furuta, H.: Localization of metallothionen (MT) and expression of MT isoforms induced by cadmium in rat dental pulp. *Japanese Journal of Pharmacology*, **86**, 65-72 (2001).
- 71) Kawai, H., Matsumoto, M., Shibata, M., Kojima, J. and Onodera, K.: Influence of constant-rate intravenous infusion of theophylline in rats. *Pharmacometrics*, **60**, 37-50 (2001).
- 72) Sogawa, N., Sogawa, C.A., Oda, N., Fujioka, T., Onodera, K. and Furuta, H.: The effects of ovariectomy and female sex hormones on hepatic metallothionein-I gene expression after injection of cadmium chloride in mice. *Pharmacological Research*, **44**, 53-57 (2001).
- 73) Onodera, K., Shibata, M., Kojima, J., Wachi, M., Sogawa, N., Furuta, H. and Kamei, J.: Toxicity of theophylline depends on plasama concentration by single and also repeated dosing in rats. *Pharmacological Research*, **44**, 81-87 (2001).
- 74) Onodera, K., Takahashi, A., Shinoda, H., Wakabayashi, H., Kamei, J. and Mayanagi, H.: Phenytoin-induced bone loss and its prevention with alfacalcidol or calcitriol in growing rats. *Calcified Tissue International*, **69**, 109-116 (2001).
- 75) Oda, N., Sogawa, C. A., Sogawa, N., Onodera, K., Furuta, H. and Yamamoto, T.: Metallothionein expression and localization in rat bone tissue after cadmium injection. *Toxicology Letters*, **123**, 143-150 (2001).
- 76) Sogawa, N., Onodera, K., Sogawa, C.A., Mukubo, Y., Fukuoka, H., Oda, N. and Furuta, H. : Bisphenol A enhances cadmium toxicity through estrogen receptors. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **23**, 395-399 (2001).
- 77) Onodera, K., Sakurada, S., Furuta, S., Yonezawa, A., Hayashi, T., Honma, I. and Miyazaki, S. : Age-related differences in forced walking stress induced analgesia in mice. *International of Drugs under Experimental & Clinical Pharmacology*, **26**, 19-24 (2001).

- 78) 小野寺憲治：薬剤師が知っておきたい処方と薬理 no.7 菌交代現象. *Clinical Pharmacist*, 36 (6), 10-11 (2001).
- 79) 若林広行, 小野寺憲治, 山本智章, 谷澤龍彦, 佐藤栄, 草野恒輔：骨粗鬆症ならびに変形性関節症患者の骨中のビタミンK類の比較. 第4回 *Vitamin K & Bone* 研究会記録集, 53-57, (2001).
- 80) 高橋温, 小野寺憲治, 若林広行, 篠田寿：フェニトイン誘発による骨密度減少とビタミンK<sub>2</sub>同族体の消長. 第4回 *Vitamin K & Bone* 研究会記録集, 79-81, (2001).

## 総説

- 1) 小野寺憲治：災害時や救急医療の現場で、薬剤師は何をなすべきか、何ができるか考えよう. 第10321号、*薬事日報* (2007).
- 2) 小野寺憲治, 栗林義和, 高橋温：抗てんかん薬による骨粗鬆症の動物モデルの有用性について. *日本薬理学雑誌* 127, 375-380 (2006).
- 3) 小野寺憲治：脳硬塞に対する薬物治療, -抗血栓薬に関する最近の話題-. *薬事日報* 2, 9 (2006).
- 4) 小野寺憲治：前立腺肥大症の薬物治療について. *薬事日報* 8, 6-7 (2006).
- 5) 小野寺憲治, 高橋温, 十川千春, 十川紀夫, 坂本幸夫, 北山滋雄, 古田裕昭：骨粗鬆治療薬の日本における現状と展望. *応用薬理* 66, 71-77 (2004).
- 6) 小野寺憲治, 高橋温：抗てんかん薬により誘発される骨粗鬆症の動物モデル. *医学のあゆみ* 209, 2132-2133 (2004)
- 7) 小野寺憲治：新しい閉経後骨粗鬆症治療薬として期待される選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM; 塩酸ラロキシフェン). *薬事日報* 9876, 9. (2004).
- 8) 小野寺憲治：“ドライマウス”と生活改善薬としての口腔乾燥治療薬. *薬事日報* 9975:20面 (2004).
- 9) 小野寺憲治, 坂本幸夫：ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体を介する中枢神経機能. *アレルギー科* 16, 568-577 (2003).
- 10) 小野寺憲治：骨粗鬆症；治療薬としてのビタミンK<sub>2</sub>について. *Medical Academy News* 8月21日 835 (2002).
- 11) 小野寺憲治：健康；花粉症治療薬について. *読売新聞* 2月17日 12 (2002).
- 12) 小野寺憲治：アレルギーや花粉症治療薬：抗ヒスタミン薬について. *日本経済新聞* 6月11日 15.
- 13) 小野寺憲治：新世代抗ヒスタミン薬に関する薬物治療学-適剤・適所について考える-. *薬事日報* 9496, 16-17 (2001).
- 14) 小野寺憲治：治療新世紀をひらく新薬開発 喘息治療薬の開発と展望. *Japan Medicine*, 9 (2001).

## 著書

- 1) 小野寺憲治/松田佳和編集、医薬品の販売者となるために-登録販売者標準テキスト-, 薬事日報社, 4月1日, (2008).

- 2) 小野寺憲治、第1章 総論、小野寺憲治編集、わかりやすい薬の効くプロセス、pp16-58、ネオメディカル (2008)。
- 3) 野村靖幸監修、小野寺憲治編集・企画、薬剤師・MR・コメディカルのための救急医療マニュアル、pp1-149、エルゼビア・ジャパン (2007)。
- 4) Takahashi A., Onodera K., Saitoh H., Sugawara M., Shinoda H. and Mayanagi H.: Effects of antiepileptics phenytoin, zonisamide and valproate on bone metabolism in growing rats. Interface Oral Health Science, Watanabe, Takahashi and Takada, Elsevier , BV pp87-88 (2005).
- 5) 岡野 善郎、神谷 晃、松山 賢治、小野寺 憲治、本屋 敏郎 (編集) 病態マニュアル 南山堂 (2005) 小野寺憲治執筆分
  - 1-5. てんかん (pp26~28)
  - 1-6. パーキンソン病／パーキンソン症候群 (pp29~30)
  - 1-7. アルツハイマー病／アルツハイマー型老年痴呆 (pp31)
  - 1-8. そううつ病 (気分障害, 感情障害) (pp32~33)
  - 1-9. 統合失調症 (pp34~35)
  - 1-10. 神経症 (pp36)
  - 2-1. 骨粗しょう症 (pp39~41)
  - 11-1. 糖尿病 (pp136~137)
  - 11-2. 低血糖 (pp138)
  - 11-3. 甲状腺機能亢進症／甲状腺機能低下症 (pp139~140)
  - 11-5. 尿崩症 (p. 143)
  - 11-6. 脂質代謝異常 (高脂血症) (pp144~145)
  - 11-7. 高尿酸血症 (痛風など) (pp146) .
- 6) 加藤有三、篠田壽、大谷啓一、松本裕子、\*小野寺憲治 他 30名 著 現代歯科薬理学 第4版, 医歯薬出版 小椋秀亮 監修／加藤有三・篠田壽・大谷啓一編 (2005. 9. 10) 小野寺憲治執筆分
  - a) 中枢神経系、アルコール、pp. 147-149.
  - b) 催眠薬および鎮静薬、pp. 150-161.
  - c) 麻薬性鎮痛薬、pp. 161-171.
- 7) 小野寺憲治: 環境汚染物質による肝障害に対するビスフェノールAの増悪作用の解析. 平成13-15年度科学研究費補助金(基盤研究<sup>◎</sup>(2))研究成果報告書. pp1-36 (2004).
- 8) 小野寺憲治: 免疫系疾患. 薬物治療学〔改訂版〕. 高橋隆一、亀井淳三 編集, エルゼビアサイエンス, 東京 pp687-772 (2002).
- 9) 白木真穂, 小野寺憲治: てんかん. わかりやすい疾患と処方解説. 佐藤哲男, アークメディア, 東京 pp36-38 (2002).
- 10) 白木真穂, 小野寺憲治: 統合失調症. わかりやすい疾患と処方解説. 佐藤哲男, アークメディア, 東京 pp39-41 (2002).
- 11) 白木真穂, 小野寺憲治: 痴呆症. わかりやすい疾患と処方解説. 佐藤哲男, アークメディア, 東京 pp42-43 (2002).

- 12) 小野寺憲治：フェニトインによる骨形成障害機序におけるビタミン K2 の関与について。平成 12 年度、平成 13 年度 科学研究費補助金研究成果報告書。岡山, pp1-84. (2002).
- 13) 小野寺憲治：眠気のない抗ヒスタミン薬の眠気。Medical ASAHI, 5, 30-33 (2001).
- 14) Onodera, K., Imaizumi, M., Miyazaki, S., Sogawa, N. and Furuta, H. : Activation of central histaminergic system induced by histamine H3 receptor antagonists on anxiety and learning in mice. Histamine Research in the New Millennium, T. Watanabe, H. Timmerman & K. Yanai (Eds). Elsevier Science Publishers, Amsterdam 273-278 (2001).
- 15) Sogawa, N., Sogawa, C. A., Inoue, T., Oda, N., Onodera, K. and Furuta, H.: The effects of histamine receptor antagonists on the induction of metallothionein mRNA after lipopolysaccharide injection in the mouse spleen. Histamine Research in the New Millennium, T. Watanabe, H. Timmerman & K. Yanai (Eds). Elsevier Science Publishers, Amsterdam 503-508 (2001).
- 16) 小野寺憲治, 宮崎修一：ヒスタミン H3 受容体と神経精神疾患. 7 回膜貫通型受容体研究の新展開-ポストゲノム時代の受容体研究のゆくえ-. 医学のあゆみ別冊, 162-166 (2001).

#### 学会発表

#### 海外および国際学会

- 1) Wakabayashi H, Kanda J, Katayanagi E, Takahashi A. and Onodera K.: Changes of bone metabolism in immunosuppressant, FK506 treated rats. ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) 30th Annual Meeting, September, Montreal, Canada (2008).
- 2) Wakabayashi H, Kanda J, Takahashi A. and Onodera K.: Effects of immunosuppressants on bone metabolism (bone mineral density, bone vitamin K analogs, and serum osteocalcin and calcium) in rats. ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) 29th Annual Meeting, September, Honolulu Hawaii (2007).
- 3) Wakabayashi H, Takahashi A, Yamazaki K, Kanda J. and Onodera K.: Effects of short-term administration of corticosteroids on bone vitamin K analogs, bone mineral density and serum osteocalcin in rats. 28th Annual Meeting of ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research), September, Philadelphia (2006).
- 4) Takahashi A., Onodera K., Saitoh H., Sugawara M., Shinoda H. and Mayanagi H. : Effects of antiepileptics phenytoin, zonisamide and valproate on bone metabolism in growing rats. International Symposium for Interface Oral Health Science, February, Sendai, Japan (2005).
- 5) Takahashi A. and Onodera K.: Valproic acid induced osteopenia and its prevention with alfacalcidol and alendronate. International Symposium of Maxxillfacial & Oral Regenerative Biology in Okayama 2005. September, Okayama (2005).
- 6) Sogawa N., Sogawa C., Yamamoto T., \*Onodera K., Oda N., Furuta H. and Kitayama S. The role of metallothionein in hard tissue. International Symposium of Maxxillfacial & Oral Regenerative Biology in Okayama 2005. September, Okayama (2005).

- 7) Onodera K.: Neuropharmacology of the Histaminergic system in the brain. 2004 Annual Meeting of the Korean Society of Applied Pharmacology, -Neuroprotection and Neuroprotective drugs in Seoul (2004).
- 8) Hirano S., Miyata S., Onodera K. and Kamei J.: Effects of first- and second-generation histamine H1 receptor antagonists on pentobarbital-induced loss of righting reflex in diabetic mice. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego (2004).
- 9) Kitayama S., Kumagai K., Morita K., Dohi T., Sogawa C. and Onodera K.: Molecular and pharmacological characterization of the norepinephrine transporter isoforms produced by alternative splicing. 1st International Symposium of Neurobehavioral Pharmacology, Okayama City (2003).
- 10) Onodera K., Saitoh A., Miyata S. and Kamei J.: Effects of second generation of histamine H1 receptors antagonists on the rewarding effects of dihydrocodeine in mice. 1st International Symposium of Neurobehavioral Pharmacology, September, Okayama (2003).
- 11) Okano Y., Tani K., Ishida S., Fukuoka N., Tukamoto T., Morita S., Abiki M., Yamakawa K., Kato M. and Onodera K.: Pharmacokinetic changes and case study of sedative-hypnotics and anesthetics during hypothermia. 1st International Symposium of Neurobehavioral Pharmacology, September, Okayama (2003).
- 12) Wakabayashi H. and Onodera K.: Comparison of the levels of vitamin K1 and K2 analogues in osteoporotic or osteoarthritis patient sample. 14th World Congress of Pharmacology, The new century of Pharmacology, San Francisco, CA, USA. *Pharmacologist* 44 (2): suppl. 1, A165, (2002).
- 13) Wakabayashi H. and Onodera K.: Comparison of the levels of vitamin K1 and K2 analogues in osteoporotic or osteoarthritis patient sample. XIVth World Congress of Pharmacology, July, San Francisco (2002).
- 14) Sogawa, N., Sogawa, C., Inoue, T., Oda, N., Yoneyama, T., Okano, Y., Onodera, K. and Furuta, H.: The effects of histamine on the LPS-induced methallothionin-I mRNA expression in the mouse spleen. 31st Meeting of European Histamine Research Society, Budapest, Hungary (2002).
- 15) Sogawa, N., Sogawa, A.C., Oda, N., Onodera, K. and Furuta, H.: Involvement of non-mast cell histamine on Ehrlich ascites tumor cell proliferation. 30th Meeting of European Histamine Research Society, Turku, Finland (2001).
- 16) Onodera, K., Sogawa, N., Kamei, J., Morita, K. and Furuta, H.: Effects of antihistamines on the antitussive and rewarding effects of dihydrocodeine in mice. 30th Meeting of European Histamine Research Society, Turku, Finland (2001).
- 17) Onodera, K., Takahashi, A., Mayanagyi, H. and Shinoda, H.: Effects of phenytoin on bone metabolism *in vivo* and *in vitro*. 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society, June, Madrid (2001).

- 18) Takahashi, A., Onodera, K., Shinoda, H. and Mayanagi, H.: Only high dose of zonisamide, an antiepileptic, could induce bone loss, but not by direct action on bone resorption in growing rats. 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society, June, Madrid (2001).
- 19) Wakabayashi H., Hirata H., Onodera K., Yamamoto T., Tanizawa T. and Kusano T.: The levels of vitamin K analogues in bone and serum of osteoporotic and osteoarthritis patients determined by the high-performance liquid chromatography with ECD methods. 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society, June, Madrid (2001).
- 20) Wakabayashi, H., Hirata, H., Onodera, K., Yamamoto, N., Tanizawa, T., Sato, S. and Kusano, T.: The levels of vitamin K analogues in osteoporotic and osteoarthritis patients samples determined by the sensitive and simple high-performance liquid chromatography with ECD method. 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society (IBMS) and the European Calcified Tissue Society (ECTS), June, Madrid, Spain (2001).

#### 国内学会

- 1) 神田 循吉、高橋 温、片柳 えり子、小野寺 憲治、若林 広行：免疫抑制剤のラット骨代謝に及ぼす影響について。第 81 回日本薬理学会年会、3 月、横浜 (2008)。
- 2) Sogawa N, Sogawa C, Ohyama K, Onodera K. and Kitayama S.: Relation of Histamine H<sub>3</sub> receptor with noradrenaline transporter function. 第 81 回日本薬理学会年会, 3 月、横浜 (2008)。
- 3) Sogawa C, Ohyama K, Sogawa N, Hayashi Y, Miyawaki T, Shimada M, Onodera K. and Kitayama S.: The effect of chloride cotransporter inhibitors on the neurotransmitter transporter activities. 第 80 回日本薬理学会年会, 3 月、名古屋市 (2007)。
- 4) 十川紀夫, 十川千春, 大山和美, 小野寺憲治, 北山滋雄：ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体を介したノルアドレナリントランスポーター輸送活性制御について。第 111 回日本薬理学会近畿部会, 6 月、名古屋市 (2007)。
- 5) 十川紀夫, 十川千春, 大山和美, 小野寺憲治, 北山滋雄：ノルアドレナリントランスポーター機能はヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体によって制御されるか。第 49 回歯科基礎医学会学術大会, 8 月、札幌市 (2007)。
- 6) 十川千春, 十川紀夫, 熊谷 圭, 大山和美, 森田克也, 土肥敏博, 小野寺憲治, 北山滋雄：ヒトノルエピネフrintransポーター機能発現における C 末端領域の関与。第 49 回歯科基礎医学会学術大会, 8 月、札幌 (2007)。
- 7) 十川紀夫, 十川千春, 大山和美, 小野寺憲治, 北山滋雄：ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体を介するノルアドレナリントランスポーターの機能抑制について。第 112 回日本薬理学会近畿部会, 11 月、豊中市 (2007)。
- 8) 高橋 温, 小野寺憲治, 猪狩和子：カルバマゼピンが成長期ラット骨密度に与える影響。第 25 回日本障害者歯科学会学術大会, 10 月、東京 (2008)。
- 9) 十川千春、十川紀夫、大山和美、田川淳平、藤野敦子、淺沼幹人、船田正彦、小野寺憲治、北山滋雄。レクリエーションドラッグ FOXY METHOXY のモノアミントランスポーターへの影響。第 15 回神経行動薬理若手研究者の集い、3 月、千葉市 (2006)。
- 10) 平野祥子、宮田茂雄、\*小野寺憲治、亀井淳三。糖尿病マウスのうつ様行動に対するヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の効果、第 15 回神経行動薬理若手研究者の集い、3 月、千葉市 (2006 年)。

- 11) 小野寺憲治、高橋温、亀井淳三、フェニトイン誘発性骨減少症に対するアレンドロネート単独あるいはビタミンK2併用の骨密度に与える効果。第79回日本薬理学会年会、3月、横浜市 国際パシフィコ横浜 (2006)。
- 12) Sogawa C, Sogawa N, Ohyama K, Tagawa J, Fujino A, Asanuma M, Funada M, Onodera K. and Kitayama S. Foxy Methoxy, N,N-diisopropyl-5-methoxytryptamine, a selective inhibitor of serotonin transporter. 第79回日本薬理学会年会、3月、横浜市 国際パシフィコ横浜 (2006)。
- 13) Sogawa C, Sogawa N, Kumagai K, Morita K, Dohi T, Onodera K. and Kitayama S. Carboxy terminal region differently regulates the functional expression of human norepinephrine transporter splice variant. 第79回日本薬理学会年会、3月、横浜市 国際パシフィコ横浜 (2006)。
- 14) Norio Sogawa, Chiharu Sogawa, Kenji Onodera, Shigeo Kitayama. Changes in bone density and metallothionein mRNA expression in the tibiae of ovariectomized rats. 第79回日本薬理学会年会、3月、横浜市 国際パシフィコ横浜 (2006)。
- 15) 十川紀夫, 十川千春, 林由起子, 平井幹士, \*小野寺憲治, 北山滋雄. セファランチンはメタロチオネイン誘導を介してシスプラチン誘発腎毒性を軽減する。第32回アルカロイド研究会, 東京都 (2006年6月10日)。
- 16) 十川紀夫, 十川千春, 林由起子, \*小野寺憲治, 北山滋雄, 摂食量変化とラット視床下部ヒスタミンH3受容体アイソフォーム mRNA 発現について。第109回日本薬理学会近畿部会。倉敷市 (アイビースクエア, (2006年6月16日)。
- 17) 十川紀夫, 十川千春, \*小野寺憲治, 北山滋雄. ラット視床下部ヒスタミンH3受容体 mRNA 発現に対する摂食行動変化の影響。第48回歯科基礎医学会学術大会, 横浜市 鶴見大学 (2006年9月22日~9月23日)。
- 18) 神田循吉, 山崎佳苗, 高橋温, 若林広行, \*小野寺憲治, ステロイド剤短期投与によるラット骨代謝系に及ぼす影響について。第50回日本薬学会関東支部会, 2006年10月14・15日 [新潟]。
- 19) 十川千春, 林由起子, 大山和美, 宮脇卓也, 嶋田昌彦, 十川紀夫, \*小野寺憲治, 北山滋雄, Cl 共輸送体阻害薬の神経伝達物質トランスポーター輸送活性に及ぼす効果, 第110回日本薬理学会近畿部会, 京都市 (2006年11月10日)。
- 20) 小野寺憲治・高橋温 抗てんかん薬慢性投与がラット硬組織代謝に与える影響。第33回薬物活性シンポジウム, 新潟市 (朱鷺メッセ), (2005年10月4日~10月5日)。
- 21) 小野寺憲治, 高橋温, 斎藤峻, 真柳秀昭, 亀井淳三. 抗てんかん薬フェニトイン誘発性骨減少症モデルに対するビタミンK2とアレンドロネートの併用効果。第78回日本薬理学会年会, 横浜 (2005年3月22日~3月24日)。
- 22) 平野祥子 1, 宮田茂雄 1, \*小野寺憲治 2, 亀井淳三. 尾懸垂試験法における chlorpheniramine の抗うつ様効果に対する  $\alpha 1$  受容体の関与。第78回日本薬理学会年会, 横浜市 (2005年3月22日~3月24日)。
- 23) Sogawa N, Sogawa C, Pohjanvirta R, Tuomisto J, Tuomisto L, Onodera K. and Kitayama S. Differences of mRNA expression for histamine H3 receptor isoforms in rat hypothalamus according to gender, strain and starvation (ラット視床下部におけるヒスタミンH3受容体 mRNA 発現と摂食による変化について) , 第78回日本薬理学会年会, 横浜市 (2005年3月22日~3月24日)。

- 24) 平野祥子、宮田茂雄、\*小野寺憲治、亀井淳三. ヒスタミン H1 受容体拮抗薬による糖尿病マウスのうつ様行動改善効果におけるベンゾジアゼピン受容体の関与. 第 35 回 日本神経精神薬理学会年会、大阪、(2005. 7. 6-8.) .
- 25) 十川紀夫、十川千春、\*小野寺憲治、北山滋雄、ヒスタミンによるリポポリサッカライド誘導メタロチオネイン mRNA 発現の調節、第 9 回活性アミンに関するワークショップ(第 9 回活性アミンに関するワークショップ 講演要旨集 0-4)、広島市、(2005 年 8 月 26 日~8 月 26 日) .
- 26) 十川紀夫、十川千春、小野寺憲治、北山滋雄、卵摘ラット脛骨における骨密度変化とメタロチオネイン mRNA 発現について、第 47 回歯科基礎医学会学術大会 (Journal of Oral Biosciences, 47: (Supplement), 169 (379 2P)、仙台市、(2005 年 9 月 29 日~9 月 30 日) .
- 27) Sogawa C, Ohyama K, Sogawa N, Tagawa J, Fujino A, Asanuma M, Funada M Onodera K. and Kitayama S. Selective and high affinity interaction of N,N-diisopropyl-5-methoxytryptamine, Foxy methoxy, with rat serotonin transporter heterologously expressed in COS cells. 第 48 回日本神経化学会(福岡)大会(神経化学 44 (2, 3) :211 (2005/8/25)、福岡、(2005 年 9 月 28 日~9 月 30 日) .
- 28) 高橋 温, 小野寺 憲治, 菅原 勝人, 齊藤 峻, 真柳 秀昭. バルプロ酸ナトリウム誘発性骨減少症とアレンドロネートによるその予防効果、第 22 回日本障害者歯科学会、甲府市、(2005 年 10 月 15 日~10 月 16 日). 日本障害者歯科学会雑誌 26:390 (2005).
- 29) 十川千春、十川紀夫、熊谷 圭、森田克也、土肥敏博、\*小野寺憲治、北山滋雄. ヒトノルエピネフリントランスポーターの C 末端領域による機能発現制御. 第 108 回日本薬理学会近畿部会、西宮市、(2005 年 11 月 11 日) . 日本薬理学雑誌 127 (1) : 22P (A-21) 2006/1/1"
- 30) 平野祥子、宮田茂雄、小野寺憲治、亀井淳三. Chlorpheniramine の抗うつ様効果における脳内モノアミン神経系の関与. 第 14 回 神経行動薬理若手研究者の集い、横浜市、(2005 年 3 月 21 日~3 月 21 日) .
- 31) 十川紀夫、十川千春、Raimo Pohjanvirta, Jouko Tuomisto, Leena Tuomisto, 小野寺憲治、北山滋雄. 摂食によるラット視床下部ヒスタミン H3 受容体 mRNA 発現の変化について. 第 9 回日本ヒスタミン研究会. 徳島市、(2005 年 12 月 9 日~12 月 10 日) . 第 9 回日本ヒスタミン研究会講演要旨集.
- 32) 高橋温、若林広行、\*小野寺憲治. 抗てんかん薬 zonisamide 誘発性骨減少症モデルにおけるビタミン K 同族体濃度の減少、第 7 回 Vitamin K & Bone 研究会、東京、(2004 年 2 月 14 日).
- 33) 若林広行、今井志穂、山崎佳苗、亀井淳三、\*小野寺憲治. I 型、II 型糖尿病モデルラット大腿骨におけるビタミン K 同族体の動態比較. 第 7 回 Vitamin K & Bone 研究会. 東京. (2004 年 2 月 14 日).
- 34) 十川紀夫、十川千春、Raimo Pohjanvirta, Jouko Tuomisto, Leena Tuomisto, \*小野寺憲治、北山滋雄. ラット脳におけるヒスタミン H3 受容体 mRNA 発現について. 第 13 回 神経行動薬理若手研究者の集い. 神戸、(2004 年 3 月 7 日). 第 13 回神経行動薬理若手研究者の集い講演要旨集, 17 (2-1) .
- 35) 小野寺 憲治, 高橋温. 抗てんかん薬による骨粗鬆症の動物モデルについて. 第 77 回日本薬理学会総会シンポジウム、大阪 (2004 年 3 月 8 日~3 月 10 日) .

- 36) 平野祥子、宮田茂雄、\*小野寺憲治、亀井淳三. 尾懸垂試験法における糖尿病マウスの無動化時間に対するレプチンの効果 (1). 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪, (2004 年 3 月 8 日~3 月 10 日).
- 37) 宮田茂雄、平野祥子、小野寺憲治、亀井淳三, 中枢 GABAA/benzodiazepine 受容体複合体の機能に及ぼす糖尿病の影響 (2). 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪 (2004 年 3 月 8 日~3 月 10 日).
- 38) 田村直也、斎藤顕宜、\*小野寺憲治、亀井淳三. 抗悪性腫瘍薬 vincristine 誘発痛覚過敏における脊髄 NO/cGMP 経路の機能低下に対する protein kinase C の関与 (3). 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪, (2004 年 3 月 8 日~3 月 10 日).
- 39) 若林広行, 今井志帆, 山\_佳苗, 亀井淳三, \*小野寺憲治. 糖尿病ラット大腿骨中におけるビタミン K 同族体の動態について (P20251). 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪市 (2004 年 3 月 8 日~3 月 10 日).
- 40) 高橋 温, 小野寺 憲治, 菅原 勝人, 齊藤 峻, 真柳 秀昭. 成長期ラットにおけるバルプロ酸ナトリウム誘発性骨減少症とアルファカルシドールによるその抑制 (P20264). 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪市 (2004 年 3 月 8 日~3 月 10 日).
- 41) 北山滋雄, 十川千春, 熊谷圭, 十川紀夫, 小野寺憲治, 森田克弥, 土肥敏博. 腫特異的スプライシングによるノルエピネフリントランスポーターバリエーションの相違 (P20443). 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪市 (2004 年 3 月 8 日~3 月 10 日).
- 42) 十川千春, 熊谷圭, 十川紀夫, 森田克弥, 土肥敏博, \*小野寺憲治, 北山滋雄, ヒトエピネフリントランスポーター機能発現における C 末端領域の役割 (P20451). 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪市 (2004 年 3 月 8 日~3 月 10 日).
- 43) 平野祥子、宮田茂雄、小野寺憲治、亀井淳三. 糖尿病マウスで認められる抗ヒスタミン薬の抗うつ様効果におけるベンゾジアゼピン受容体の関与. 第 10 回日本行動薬理研究会. 宮城県, (2004 年 8 月).
- 44) 十川紀夫, 十川千春, ポホヤンビルライモ, ツオミストヨウコ, ツオミストレーナ, 小野寺憲治, 北山滋雄, ラット脳におけるヒスタミン H3 受容体アイソフォーム mRNA の発現 (P20452). 第 77 回日本薬理学会年会, 大阪市 (2004 年 3 月 8 日~3 月 10 日).
- 45) 十川千春, 十川紀夫, 熊谷 圭, 森田克也, 土肥敏博, \*小野寺憲治, 北山滋雄. ノルエピネフリントランスポーター C 末端領域の機能発現における役割. 第 105 回日本薬理学会近畿部会. 徳島市 (2004 年 6 月 17 日~6 月 18 日).
- 46) 平野祥子、宮田茂雄、小野寺憲治、亀井淳三. 糖尿病マウスにおける抗ヒスタミン薬の抗うつ様効果. 第 34 回日本神経精神薬理学会年会, 東京 (2004 年 7 月 22 日).
- 47) 十川紀夫, 十川千春, 平井幹士, 小野寺憲治, 北山滋雄. ビスコクラウリン型アルカロイド製剤セファランチンによる腎メタロチオネイン誘導. 第 46 回歯科基礎医学会学術大会. 広島市 (2004 年 9 月 23 日~9 月 25 日).
- 48) 十川紀夫, 十川千春, Raimo Pohjanvirta, Jouko Tuomisto, Leena Tuomisto, 小野寺憲治, 北山滋雄. ラット視床下部におけるヒスタミン H3 受容体 mRNA 発現と摂食による変化について. 第 106 回日本薬理学会近畿部会. 京都市 (2004 年 11 月 5 日).
- 49) 若林広行, 亀井淳三, 小野寺憲治: 糖尿病ラットにおけるビタミン K 同族体の体内動態. 第 6 回 Vitamine K & Bone 研究会, 東京 (経団連会館) 2/14, 2003.
- 50) 小野寺憲治, 高橋 温: 抗てんかん薬による骨粗鬆症モデルに対するビタミン K 2 の効果 第 6 回 Vitamine K & Bone 研究会, 東京 (経団連会館) 2/14, 2003.
- 51) 平野祥子、宮田茂雄、斎藤顕宜、小野寺憲治、亀井淳三: 糖尿病マウスの情動行動に対するヒスタミン系薬物の効果, 第 12 回神経行動薬理若手研究者の集い, 福岡

3/20, 2003.

- 52) 十川千春, 佐々木健郎, 十川紀夫, N. Chudapongse, L-W. Fan, T. Ma, R. W. Rockhold, 小野寺憲治, 北山滋雄, I. K. Ho. : ブトルファノールおよびモルヒネ退薬時のラット脳内におけるカイニン酸感受性グルタミン酸レセプターサブユニットの発現. 第76回日本薬理学会年会, 2003/3/25, 福岡市
- 53) 高橋 温, 小野寺 憲治, 若林広行, 齊藤 峻, 篠田 壽, 真柳 秀昭: フェニトインあるいはゾニサミド慢性投与が成長期ラット象牙質形成に与える影響 第76回日本薬理学会年会, 2003/3/25, 福岡市
- 54) 小野寺 憲治, 高橋 温, 若林広行, 真柳 秀昭, 北山滋雄, 齊藤 峻, 篠田 壽: 薬物誘発性骨減少症モデルラットにおけるビタミン K2 投与が骨密度および骨中ビタミン K 同族体濃度に与える影響 第76回日本薬理学会年会, 2003/3/25, 福岡市
- 55) 若林広行, 亀井淳三, 小野寺 憲治: 糖尿病ラット大腿骨中におけるビタミン K1, K2 同族体の動態について 第76回日本薬理学会年会, 2003/3/25, 福岡市
- 56) 小野寺憲治 第15回日本アレルギー学会春季臨床大会 イブニングシンポジウムヒスタミン H1 受容体を介した中枢神経機能について, 2003年5月13日 パシフィコ横浜.
- 57) 平井幹士, 十川紀夫, 十川千春, 小野寺憲治, 北山滋男. セファランチンによるシスプラチン誘導腎毒性軽減の試み. アルカロイド研究会, 6/21, 大阪, (2003. 6. 21).
- 58) 菅原勝人, 小野寺 憲治, 高橋 温, 齊藤 峻, 篠田 壽, 真柳 秀昭: 抗てんかん薬バルプロ酸ナトリウムが成長期ラットの骨密度に与える影響, 第41回日本小児歯科学会大会及び総会, 2003, 6月, 新潟.
- 59) 若林広行, 小野寺憲治; 骨疾患におけるビタミン K 同族体の体内動態について, 第5回応用薬理シンポジウム (2003, 8, 岡山).
- 60) 小野寺憲治, わが国における骨粗鬆症に対する薬物治療の実際と展望, 第5回応用薬理シンポジウム (2003, 8, 岡山)
- 61) 高橋温, 小野寺憲治; 抗てんかん薬の連用が歯牙, 骨に及ぼす影響; 第5回応用薬理シンポジウム (2003, 8, 岡山)
- 62) 菅原勝人, 小野寺 憲治, 高橋 温, 齊藤 峻, 篠田 壽, 真柳 秀昭: 抗てんかん薬バルプロ酸ナトリウムの長期投与が成長期ラットの骨代謝に与える影響について一骨密度を中心として一 第5回応用薬理シンポジウム (2003, 8, 岡山).
- 63) 小嶋純, 柴田雅美, 柳田真悟, 川口雅子, 小野寺憲治; 新規維持輸液 Veen 3G 注の薬理試験および毒性試験 第5回応用薬理シンポジウム (2003, 8, 岡山).
- 64) 十川紀夫, 十川千春, 辻岳人, 山本敏男, 北山滋雄, 小野寺憲治; 環境汚染物質の複合曝露が生体に及ぼす影響-金属結合蛋白質 methallothionein 誘導を中心として- 第5回応用薬理シンポジウム (2003, 8, 岡山).
- 65) 十川千春, 熊谷圭, 森田克哉, 土肥敏博, 十川紀夫, 小野寺憲治, 北山滋雄; ヒトノルエピネフリントランスポーター機能発現制御に対するC末端領域の関与. 第45回歯科基礎医学会総会 (9/18/2003 盛岡).
- 66) 平野祥子, 宮田茂雄, 小野寺憲治, 亀井淳三; 糖尿病マウスにおける pentobarbital 誘発睡眠に対する抗ヒスタミン薬の効果, 第33回日本神経精神薬理学会年会, 2003年10月, 奈良
- 67) 十川紀夫, Raimo Pohjanvirta, 十川千春, 小野寺憲治, 北山滋雄, Jouko Tuomisto, Leena Tuomisto; ラットにおけるヒスタミン H3 受容体 mRNA 発現について. 第104回日本薬理学会近畿部会 (7/Nov., 2003, 大阪 (近畿大学)).

- 68) 小野寺 憲治 ”眠気のない抗ヒスタミン薬”の眠気 第48回日本耳鼻咽喉学会島根県地方部会および島根県薬剤師会, 病院薬剤師会研修会 1/19 ホテル一畑, 松江, (2002).
- 69) 圖子田康, 小野寺憲治, 亀井淳三: 糖尿病マウスにおける menatetrenone (vitamin K 2) 誘発抗侵害効果 第5回 Vitamine K & Bone 研究会, 東京 2/23, 2002.
- 70) 若林広行, 亀井淳三, 小野寺憲治: 糖尿病ラットにおけるビタミンK同族体の体内動態. 第5回 Vitamine K & Bone 研究会, 東京 2/23, 2002.
- 71) 高橋 温, 若林広行, 亀井 淳三, 小野寺憲治: 抗てんかん薬による骨粗鬆症モデルに対するビタミンK2の効果 第5回 Vitamine K & Bone 研究会, 東京 2/23, 2002.
- 72) 小野寺 憲治, 新しい創薬標的による骨量増加薬開発へのアプローチ; ビタミンK同族体の消長と骨粗鬆症 第75回日本薬理学会年会 (2002, 3月, 熊本)
- 73) 小野寺 憲治, 森田加代子, 亀井淳三; ヒスタミン H1 受容体を介した中枢神経機能-創薬を目指して-; 市販鎮咳薬におけるヒスタミン H1 受容体拮抗薬の効果について 第75回日本薬理学会年会 (2002, 3月, 熊本).
- 74) 小田就昭, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎修一, 米山隆浩, 岡野善郎, 小野寺憲治, 山本敏男, 古田裕昭: カドミウム投与ラットの骨代謝におけるメタロチオネインの役割. 第75回日本薬理学会年会, 2002, 3月, 熊本.
- 75) 小野寺憲治, 高橋温, 若林広行, 篠田壽: メナテトレノン投与がフェニトインによる骨密度減少ラットの骨代謝に与える影響. 第75回日本薬理学会年会, 2002, 熊本.
- 76) 高橋温, 小野寺憲治, 若林広行, 斎藤峻, 篠田壽, 真柳秀昭: フェニトイン慢性投与が成長期ラット下顎骨無機塩量に与える影響. 第75回日本薬理学会年会, 2002, 熊本.
- 77) 高橋温, 小野寺憲治, 斎藤 峻, 篠田壽, 真柳 秀昭: 抗てんかん薬フェニトインがラット切歯形成に与える影響, 第40回日本小児歯科学会大会及び総会, 2002, 6月, 千葉, 日本小児歯科学雑誌 40, p392, 2002 (抄).
- 78) 北山滋雄, 熊谷圭, 森田克也, 土肥敏博, 十川千春, 小野寺憲治: ノルエピネフリントランスポート-ター機能発現のC末領域による調整 第44回歯科基礎医学会総会, 2002, 10.3-5, 東京. 歯科基礎誌 44 (5): (抄録集) 99 (411) 2002.
- 79) 十川千春, 十川紀夫, 小野寺憲治, 北山滋雄, 古田裕昭: メタロチオネン遺伝子欠損マウスにおけるカドミウム毒性の雌雄差 第44回歯科基礎医学会総会, 2002, 10.3-5, 東京. 歯科基礎誌 44 (5): (抄録集) 169 (481) 2002.
- 80) 高橋 温, 小野寺憲治, 斎藤 峻, 篠田壽, 真柳秀昭: 抗てんかん薬ゾニサミドがラット切歯形成に与える影響. 第19回日本障害者歯科学会総会, 10月, 札幌市, 北海道, 日本障害者歯科学雑誌 23, p276, 2002 (抄)
- 81) 十川千春, 佐々木健郎, 十川紀夫, 小野寺憲治, 北山滋雄, N. Chudapongse, L-W. Fan, T. Ma, R. W. Rockhold, I. K. Ho. : ブトルファノールおよびモルヒネ退薬時のラット脳内におけるカイニン酸感受性グルタミン酸レセプターサブユニットの発現” 第102回日本薬理学会近畿部会 11/15, 岡山市 2002.
- 82) 高橋 温, 小野寺憲治, 斎藤峻, 菅原勝人, 篠田壽, 真柳秀昭: Effects of antiepileptics on bone mineral density in growing rats. 第50回国際歯科研究会日本部会総会, 2002, 11月 仙台. 第50回JADR総会・学術大会.
- 83) 若林広行, 平田寛孝, 小野寺憲治, 山本智章, 谷澤龍彦, 佐藤, 栄, 草野恒輔: 骨粗鬆症ならびに変形性関節症患者の骨中のビタミンK類の比較 第74回日本薬理学会年会, 2001, 3月, 横浜.

- 84) 小野寺憲治, 高橋温, 若林広行, 十川紀夫, 古田裕昭, 篠田壽: 成長期ラット成長期ラットにおける抗てんかん薬ゾニサミド長期投与が骨中ビタミンK同族体濃度に与える影響. 第74回日本薬理学会年会, 2001, 横浜.
- 85) 十川紀夫, 十川千春, 小田就昭, 小野寺憲治, 古田裕昭: マウス脾臓での LPS 誘導 methallothionin-I mRNA 発現における H<sub>2</sub> 受容体を介したヒスタミンの調節について. 第74回日本薬理学会年会, 2001, 3月, 横浜.
- 86) 柴田雅美, 小嶋純, 川合博幸, 和知正幸, 小野寺憲治: テオフィリンの毒性と血漿中濃度との関係の評価. 第74回日本薬理学会年会, 2001, 3月, 横浜.
- 87) 十川千春, 十川紀夫, 小田就昭, 椋棒陽子, 福岡宏美, 小野寺憲治, 古田裕昭: エストロゲン様内分泌攪乱物質ビスフェノールAによるカドミウム誘導肝毒性の増強と肝メタロチオン合成抑制との関連について. 第74回日本薬理学会年会, 2001, 3月, 横浜.
- 88) 高橋温, 小野寺憲治, 若林広行, 斎藤峻, 真柳秀昭, 篠田壽: 成長期ラットの脛骨におけるフェニトイン長期投与の影響とアルファカルシドールの併用効果について. 第74回日本薬理学会年会, 2001, 3月, 横浜.
- 89) 川合博幸, 黒須恕子, 柴田雅美, 茂木幸広, 遠藤浩孝, 鈴木香織, 元川礼子, 長谷川均, 加藤久子, 小嶋純, 小野寺憲治: 新規テオフィリン点滴静注製剤(テオドリップ)の配合変化試験, 日本薬学会第121年会, 2001, 3月, 札幌.
- 90) 小田就昭, 十川千春, 十川紀夫, 小野寺憲治, 山本敏男, 古田裕昭. カドミウム投与後のラット骨組織におけるメタロチオネンの発現と局在について 第43回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会, 2001, さいたま市.
- 91) 圖子田康, 小野寺憲治, 亀井淳三: 糖尿病マウスにおける vitamink<sub>2</sub> (menatetrenone) 誘発抗侵害効果 第31回日本神経精神薬理学会年会, 2001年, 広島.
- 92) 森田佳代, 小野寺憲治, 亀井淳三: Dihydrocodeine の鎮咳効果および報酬効果に対する ebastine の効果 第31回日本神経精神薬理学会年会, 2001年, 広島.
- 93) 高橋温, 小野寺憲治, 斎藤峻, 篠田壽, 真柳秀昭: 抗てんかん薬ゾニサミド長期投与が成長期ラット下顎骨骨密度に与える影響. 第18回日本障害者歯科学会総会(12月, 宜野湾市, 沖縄) 日本障害者歯科学雑誌 22, p339, 2001(抄)
- 94) 若林広行, 小野寺憲治, 山本智章, 谷澤龍彦, 佐藤栄, 草野恒輔: 骨粗鬆症ならびに変形性関節症患者の骨中のビタミンK類の比較. 第4回 Vitamine K & Bone 研究会, 東京 2/24, 2001.
- 95) 小野寺憲治, 高橋温, 若林広行, 篠田壽: フェニトイン誘発による骨密度減少とビタミンK<sub>2</sub>同族体の消長 第4回 Vitamine K & Bone 研究会, 東京 2/24, 2001.
- 96) 十川千春, 十川紀夫, 小田就昭, 小野寺憲治, 古田裕昭: マウスグリア細胞 (VR-2g) におけるドーパミンによるメタロチオンin-III mRNA の発現誘導 第10回神経行動薬理若手研究者の集い, 千葉習志野台 3/20, 2001.
- 97) 十川紀夫, 十川千春, 小田就昭, 椋棒陽子, 福岡宏美, 小野寺憲治, 古田裕昭: マウス肝臓におけるカドミウム誘導メタロチオンin生成に対するビスフェノールAの抑制効果. 第99回日本薬理学会近畿部会, 広島, 2001.
- 98) 森田佳代, 小野寺憲治, 亀井淳三: Dihydrocodeine の鎮咳効果および報酬効果に対する cetirizine の効果 第53回日本薬理学会北部会 札幌, 10/6. 2001.
- 99) 若林広行, 小野寺憲治: ラット骨中のビタミンK<sub>1</sub>, K<sub>2</sub> 同族体の分布と動態について. 第53回日本薬理学会北部会, 10月, 札幌 (2001).

- 100) 十川紀夫, 十川千春, 小田就昭, 平井幹士, 小野寺憲治, 古田裕昭, 米山隆浩, 岡野善郎: カドミウム誘導肝メタロチオネン生成に対するビスフェノールAの作用. 第3回メタロチオネン研究会, 11月, 仙台 (2001).
- 101) 十川紀夫, 十川千春, 小田就昭, 米山隆浩, 小野寺憲治, 岡野善郎, 古田裕昭: リポポリサッカライドによる脾臓ヒスチジン脱炭酸酵素活性の誘導に対するアルカロイド製剤セファランチンの影響について, 第5回日本ヒスタミン研究会, 12月, 福岡 (2001).
- 102) 小野寺 憲治: ヒスタミン神経系の機能: 研究の現状と展望; 学習記憶とヒスタミン神経系について. 大阪大学蛋白質研究所セミナー, 12月, 吹田 (2001).

## その他

### 1) 特許

題名: てんかんの治療または予防のための組成物と, それを用いた抗てんかん剤  
 内容: ドコサヘキサエン酸またはその誘導体のうち少なくとも一種類以上を有効成分として含有する抗てんかんまたは予防のための組成物と, それを用いた抗てんかん剤.

出願番号 特願平 4-216361

出願日; 平成4年7月22日

公開日 平成6年2月15日

特許出願公開番号 特開平 6-40902

### 2) 公開講座など

特になし

### 3) 研究費の受け入れ状況

## 科研費

- 1) 小野寺憲治: 科学研究費補助金一般研究 (C)、課題番号. 課題; フェニトインによる骨形成障害機序におけるビタミン K2 の関与について. 平成 12-13 年度
- 2) 代表研究者 小野寺憲治、一般研究 (C)、課題番号 13671936、課題; 環境汚染物質による肝障害に対するビスフェノール A の増悪作用の解析、期間 2002-2004

## 学会活動

[加入学会と役員]

昭和 50 年 7 月～ 日本薬理学会 (昭和 59 年 4 月～ 評議員)  
 昭和 51 年 12 月～ 日本薬学会  
 昭和 55 年 7 月～ 歯科基礎医学会 (平成 14 年 8 月～ 評議員).  
 昭和 57 年 7 月～ 日本神経精神薬理学会 (昭和 61 年 1 月～ 評議員).  
 平成 4 年 3 月～ 第 1 回神経行動薬理若手研究者の集い世話人代表および本部事務局代表となる.  
 平成 6 年 2 月～ Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology (JR Prous Publishers, Barcelona-Philadelphia) の editor となる.

|                     |  |
|---------------------|--|
| 平成 8 年 1 月          | New York Academy of Sciences, Active member (ID#424006) となる。   |
| 平成 8 年 8 月          | 第 2 回 行動薬理研究会および神経・行動・薬理若手研究の集い 5 周年記念シンポジウム世話人代表を務める。   |
| 平成 9 年 4 月          | Drug News & Perspective (JR Prous Publishers, Barcelona-Philadelphia) の Scientific Advisory Board となる。       |
| 平成 10 年 5 月         | Japanese Journal of Pharmacology の Scientific Advisory Board となる (～平成 14 年 7 月)<br>(平成 16 年 6 月～平成 18 年 6 月) |
| 平成 10 年 6 月         | 日本薬理学雑誌の編集企画協力委員となる (～平成 12 年 6 月)。  |
| 平成 12 年 8 月 1 日     | 歯科基礎医学会評議員となり現在に至る。<br>岡山大学歯学会評議員となる (～平成 20 年 3 月)。   |
| 平成 13 年 6 月         | European Calcified Tissue International の active Member となり、現在に至る。   |
| 平成 14 年 4 月 1 日     | 応用薬理学雑誌編集委員となり、現在に至る。  |
| 平成 14 年 8 月 29、30 日 | 第 5 回応用薬理学会 実行委員長を務める。   |
| 平成 14 年 9 月 13～15 日 | 第 1 回国際神経行動薬理シンポジウム会長を務める。   |
| 平成 14 年 10 月 1 日～   |  |
| 平成 16 年 9 月 30 日    | 日本薬理学会代議員を務める。   |
| 平成 20 年 4 月         | 日本薬理学会代議員となり現在に至る。   |
| 平成 20 年 10 月        | ヒスタミン研究会幹事となり現在に至る。  |

〔学会での受賞など〕

|              |                 |
|--------------|-----------------|
| 昭和 61 年 12 月 | 日本薬学会東北支部奨励賞受賞  |
| 平成 3 年 3 月   | 日本薬理学会学術奨励賞受賞   |
| 平成 16 年 11 月 | 韓国応用薬物学会学術奨励賞受賞 |

## 研究の概要

我国において、死因の第3位である脳血管障害（脳卒中）は、ライフスタイルの変化と共にその病態は欧米化し、かつての致命的な脳動脈の破裂型からいわゆるメタボリックシンドロームによる動脈血管壁の粥状硬化や心原性の塞栓などを原因とする梗塞型の脳血管障害に変わり、その予後の悪いことから長期にわたる寝たきりの患者数の増加が大きな社会負担の一因となっている。

このような状況は、欧米先進国とも共通の社会的現象であり、今や、脳血管障害に関して全世界的に臨床のみならず基礎的研究が広く積極的に実施されている。しかし未だに、的確な治療法や薬物は数少なく、さらなる画期的治療手段の待たれているのが実情である。そこで、脳血管障害治療薬の研究は意義のあることと考え、中でも病態発症後の初期段階に有効な薬物は患者の予後に多大な効果をもたらすといえることから、脳血管障害急性期治療薬とその基礎的評価方法に関する研究を実施し、世界初の脳保護薬エダラボンの創出に成功した。

今後もこの過程で得られた経験を生かし、当該分野におけるさらなる新薬開発の一助になるべき基礎的研究を、新しい環境の下に遂行すべく諸準備中である。

## 学術論文

- 1) Watanabe, K., Morinaka, Y., Hayashi, Y., Shinoda, M., Nishi, H., Fukushima, N., Watanabe, T., Ishibashi, A., Yuki, S. and Tanaka, M.: 5-Aryl-imidazolin-2-ones as a scaffold for potent antioxidant and memory improving activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, **18**, 1478-1483 (2007).
- 2) Watanabe, K., Morinaka, Y., Iseki, K., Watanabe, T., Yuki, S. and Nishi, H.: Structure- activity relationship of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (edaravone). *Redox Report.*, **8**, 151-155 (2003).

## 依頼原稿

- 1) 西 廣吉, 渡辺俊明, 幸 敏志, 盛中泰洋, 伊関克彦: フリーラジカル消去作用を有する脳保護剤エダラボンの発明. 平成16年度全国発明表彰受賞者功績概要, pp.14, 社団法人発明協会, 東京, (2004).
- 2) Nishi, H., Watanabe, T., Yuki, S., Morinaka, Y. and Iseki, K.: Invention of edaravone, a novel free radical scavenging and antioxidant drug for acute ischemic stroke. *National Commendation for Invention Summary of Winning Entries.*, pp.15 (2004).
- 3) 西 廣吉, 渡辺俊明, 幸 敏志, 盛中泰洋, 伊関克彦: 発明協会会長賞 フリーラジカル消去作用を有する脳保護剤エダラボン, *発明*, **101 (6)**, 53-53 (2004).
- 4) 伊関克彦, 西 廣吉: 私の発明手法. *発明*, **102 (1)**, 96-99 (2005).
- 5) 西 廣吉: 文部科学大臣賞・受賞の喜び. *月報はつめい* (5月1日発行), (2006).

## 国際学会

- 1) Watanabe, K., Morinaka, Y., Iseki, K., Watanabe, T., Yuki, S., Nishi, H., Shinoda, M. and Ishibashi, A.: Chemical and pharmacological profile of a neuroprotective agent edaravone and related compounds. Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry. 7-12 August, New Hampshire, USA (2005).

## 研究費の受け入れ状況

### 1) 奨学寄附金

研究テーマ：「臨床薬学における脳血管治療薬の研究」，金額 100 万円  
対象期間：平成 20 年 7 月 1 日～平成 21 年 6 月 30 日  
寄附者：田辺三菱製薬株式会社

## 所属学会

- 1) 日本薬学会（平成 20 年 7 月～）

## 受賞

### 1) 平成 16 年 5 月

平成 16 年度全国発明表彰特別賞・発明協会会長賞受賞：フリーラジカル消去作用を有する脳保護剤エダラボンの発明（筆頭者：西 廣吉. 計 5 名, 社団法人 発明協会主催）.

### 2) 平成 18 年 4 月

平成 18 年度文部科学大臣賞科学技術賞（開発部門）受賞：フリーラジカル消去作用を有する脳保護剤エダラボンの開発（筆頭者：西 廣吉. 計 4 名）.

## 研究の概要

相学的方法による医薬品の微粉化医薬品の粒子径ならびに粒度分布は、製剤の品質の優劣を決定する重要なファクターとされる。ことに、粒度均一な微粒子の製造が薬剤学的に重要な意義を持つことが、多数の基礎研究、応用研究により明らかにされている。ふつう固体医薬品の微粉化は、各種の粉碎機による機械的方法によって行われるが、粒度分布幅のせまい超微粉碎の達成は必ずしも容易ではないとされていた。

相変化を利用して固体医薬品を微粉化する方法が関口らによって開発されており、その一部をなす本研究は、アンモニア (NH<sub>3</sub>) との分子付加物の形成とその後の脱NH<sub>3</sub>による微粉化を目的とする。先に、溶媒化合物 (医薬品がある溶媒と相互作用するとき、溶媒化合物として固体状態で単離できる場合が多い) を経由する微粉化法が行われているが、その変法としてNH<sub>3</sub>を用いれば、その塩基性のために、ひろく弱酸性医薬品との間でイオン結合によって付加物を形成する可能性が考えられる。一方で、医薬品には水和物を形成するものが多いことから、水と同様にプロトン供与・受容体として機能するNH<sub>3</sub>の場合にも、水素結合などを介しての付加物形成が十分考えられる。また、NH<sub>3</sub>は常温において気体であり、水分子に比べて若干分子容が大きいことから、相変化を経由する微粉化を効率よく達成できると予想しうる。以上のことが本研究の発想の基本となった。

本研究は、今後、水和物を形成している医薬品を対象として、脱水和に伴って生ずる物性変化に関して検討を行う。

## 学術論文

- 1) Narawa, T., Tsuda, Y. and Itoh, T.: Chiral recognition of amethopterin enantiomers by the reduced folate carrier in Caco-2 cells. *Drug Methab. Pharmacokinet.*, **22**, 33-40 (2007).
- 2) Narawa, T., Shimizu, R., Takano, S., Tsuda, Y., Ono, K., Yamada, H. and Itoh, T.: Stereoselectivity of the reduced folate carrier in Caco-2 cells. *Chirality*, **17**, 444-449 (2005).
- 3) Shimizu, R., Li, Y., Shitara, Y., Ito, K., Tsuda, Y., Yamada, H. and Itoh, T.: Oral absorption of cephalosporins is quantitatively predicted from in vitro uptake into intestinal brush border membrane vesicles. *Int. J. Pharm.*, **220**, 119-128 (2001).
- 4) Tsuda, Y., Tsunoi, T., Watanabe, N., Ishida, M., Yamada, H. and Itoh, T.: Stereoselective binding and degradation of sulbenicillin in the presence of human serum albumin. *Chirality*, **13**, 236-243 (2001).

## 著書

- 1) 伊藤清美, 梶 英輔, 倉澤嘉久, 武田収功, 津田泰之, 西野貴司, 本間 浩: 薬局方試験法—概要と演習—〔第8版〕, 5-20, 23-25, 29, 90-98, 113-187, 339-395, 廣川書店 (2007).
- 2) 梶 英輔, 倉澤嘉久, 厚東伸侖, 高柳弘明, 津田泰之, 本間 浩: 薬局方試験法—概要と演習—〔第7版〕, 廣川書店 (2004).
- 3) 梶 英輔, 倉澤嘉久, 厚東伸侖, 高柳弘明, 津田泰之, 本間 浩: 薬局方試験法—概要と演習—〔第6版〕, 廣川書店 (2002).

## 海外および国際学会発表

- 1) Tsuda, Y. and Itoh, T.: Stereoselective isomerization and degradation of ticarcillin in the presence of human serum albumin. Chirality 2007 Symposium, July, San Diego USA (2007).
- 2) Iwase, U., Tsuda, Y. and Itoh, T.: Prediction of intestinal availability of progesterone. 19th Annual Meeting of JSSX, November, Kanazawa (2004).
- 3) Shimiz, R., Sukegawa, T., Ito, K., Tsuda, Y. and Itoh, T.: Quantitative prediction of oral absorption of  $\beta$ -lactam antibiotics. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2001 61st International Congress of FIP, September, Singapore (2001).
- 4) Shimiz, R., Sukegawa, T., Shitara, Y., Ito, K., Tsuda, Y., Yamada, H. and Itoh, T.: Quantitative prediction of oral absorption of  $\beta$ -lactam antibiotics. EUFAPS World Conference on Drug Absorption and Drug Delivery Benefiting from the New Biology and Informatics, June, Copenhagen Denmark (2001).

## 国内学会発表

- 1) 岩瀬由未子, 津田泰之, 伊藤智夫: Midazolam によるヒト CYP3A の不可逆的阻害. 日本薬学会第 128 年会, 3 月, 横浜, (2008).
- 2) 野口直子, 津田泰之, 伊藤智夫: ラットにおける CYP3A 基質の小腸アベイラビリティの検討. 日本薬学会第 128 年会, 3 月, 横浜, (2008).
- 3) 有田悦子, 望月眞弓, 坂部 貢, 小宮山貴子, 猪腰淳嗣, 城戸美好, 西野貴司, 津田泰之, 尾鳥勝也, 塩野 薫, 高野修平, 平山武司, 石井邦雄, 梶 英輔: OSCE トライアルに向けた学内標準模擬患者(SP)養成のための研修効果に関する検討. 日本薬学会第 127 年会, 3 月, 富山, (2007).
- 4) 齋藤直史, 高野修平, 津田泰之, 伊藤智夫: Dexamethasone 処置時間の CYP3A 発現への影響. 日本薬学会第 127 年会, 3 月, 富山, (2007).
- 5) 野口直子, 石地正隆, 津田泰之, 伊藤智夫: ラットにおける Alprazolam の小腸アベイラビリティの検討. 日本薬学会第 127 年会, 3 月, 富山, (2007).
- 6) 仲井 崇, 内田めぐみ, 高野修平, 津田泰之, 伊藤智夫, 広野修一: 有機アニオントランスポーター OATP2B1 のリガンド化合物の 3次元ファーマコフォアの同定と 3D-QSAR 解析. 日本薬学会第 127 年会, 3 月, 富山, (2007).
- 7) 岩瀬由未子, 石地正隆, 奈良輪知也, 津田泰之, 伊藤智夫: 非結合型薬物濃度に基づく CYP3A4 基質の小腸アベイラビリティの定量的予測. 第 21 回日本薬物動態学会年会, 11 月, 東京, (2006).
- 8) 齋藤直史, 大澤菜由, 高野修平, 津田泰之, 伊藤智夫: デキサメタゾン処置によるラット小腸, 肝臓での CYP3A の誘導. 第 21 回日本薬物動態学会年会, 11 月, 東京, (2006).
- 9) 奈良輪知也, 高野修平, 津田泰之, 伊藤智夫: RFC1 の立体選択的輸送の種差. シンポジウムモレキュラー・キラリティー 2006, 5 月, 富山, (2006).
- 10) 岩瀬由未子, 津田泰之, 伊藤智夫: 非結合型薬物濃度に基づく小腸アベイラビリティの *in vitro* での予測. 日本薬学会第 125 年会, 3 月, 東京, (2005).
- 11) 奈良輪知也, 高野修平, 津田泰之, 伊藤智夫: ヒト RFC1 の立体選択性 - Caco-2 細胞を用いた検討 -. 日本薬剤学会創立 20 周年記念大会, 3 月, 東京, (2005).
- 12) 宮寄 大, 津田泰之, 伊藤智夫: Erythromycin による mechanism-based inhibition: ヒト小腸ミクロソームによる検討. 日本薬学会第 124 年会, 3 月, 大阪, (2004).
- 13) 奈良輪知也, 高野修平, 津田泰之, 伊藤智夫: ラット RFC1 の基質認識における立体選択性. 日本薬学会第 124 年会, 3 月, 大阪, (2004).
- 14) 岩瀬由未子, 津田泰之, 伊藤智夫: ミダゾラムによる mechanism-based inhibition: ヒト肝ミクロソームを用いた検討. 日本薬学会第 124 年会, 3 月, 大阪, (2004).

- 15) 岩瀬由未子, 清水理桂子, 高野修平, 伊藤清美, 津田泰之, 伊藤智夫: ミダゾラムによる mechanism-based inhibition: ヒト小腸マイクロソームを用いた検討. 第18回日本薬物動態学会年会, 10月, 札幌, (2003).
- 16) 畠山京子, 伊藤清美, 津田泰之, 清水理桂子, 伊藤智夫: 小腸アベイラビリティの予測法の検討. 日本薬剤学会第17年会, 3月, 静岡, (2002).
- 17) 村木則文, 清水理桂子, 津田泰之, 伊藤智夫: Caco-2細胞における digoxin の膜透過性の検討. 日本薬剤学会第17年会, 3月, 静岡, (2002).
- 18) 助川知美, 清水理桂子, 津田泰之, 伊藤智夫: PepT1基質の経口吸収率の予測に関する検討. 日本薬学会第122年会, 3月, 千葉, (2002).

#### その他

- 1) シアル酸研究会 (顧問)



実務実習センター  
准教授 水島規子

### 研究の概要

- 1) 薬剤師の生涯教育への啓蒙活動及び教育講座を立案・実施し、その評価を行うことなどによる薬剤師の資質向上を研究
- 2) 医薬品を適正に使用するための情報提供のあり方など臨床薬学的研究

### 学術論文

- 1) 小坂好男, 木村利美, 高尾良洋, 鷺見正宏, 水島規子, 坂下裕子, 竹内尚子, 中馬統一郎, 深谷真理子, 柳川忠二, 佐川賢一, 土田節男, 酒井英洋: 病院薬剤師の業務集計調査報告 処方せん疑義照会件数. *日病薬誌*, 37, 1047-1049 (2001).

### 著書

- 1) 水島規子: 医学大辞典 (総編集者 伊藤正男・井村裕夫・高久史麿), 執筆担当部分, 塩化レボカルニチン (P254), 塩酸トリエンチン (P264), 塩酸リトドリン (P269), ニコチン (P1835), 肺サーファクタント (P1938), パミドロン酸二ナトリウム (P1989), ヒアルロン酸ナトリウム (P2019), 変形性膝関節症治療薬 (P2249), マジンドール (P2327), ミトコンドリア機能賦活薬 (P2362), インジゴカルミン (P151), アモガストリン (P53), 塩酸アルギニン (P258), 下垂体機能検査薬 (P374), 空気小球体 (P624), グルカゴン製剤 (P651), 経口糖認容試験薬 (p676), 肝機能検査薬 (P440), 医学書院 (2003).
- 2) 土田節男, 佐川賢一, 小坂好男, 木村利美, 坂下裕子, 鷺見正宏, 高尾良洋, 水島規子: 麻薬及び向精神薬ハンドブック 改訂4版, (神奈川県衛生部薬務課監修), 神奈川県病院薬剤師会 (2001).

### 国内学会発表

- 1) 市川俊明, 坂巻儀晃, 松本小百合, 水島規子, 高橋由里, 石田里子, 高月宏徳, 鶴原伸尚, 牛久保裕子, 片桐純恵, 井手利恵, 下妻和彦, 中川晴子, 江刺家雅子, 山岸美奈子, 西村友男, 増山明子, 森口征彦, 伊東明彦: 星薬科大学卒後教育講座受講者の動向調査 (第2報), 第41回日本薬剤師会学術大会, 10月, 宮崎 (2008).
- 2) 水島規子, 高橋由里, 石田里子, 大塚尚武, 森口征彦, 増山明子, 西村友男, 本山ひろみ, 岩田政則, 森田秋夫, 伊東明彦, 江刺家雅子, 高月宏徳, 山岸美奈子, 櫻井理恵, 赤城潤, 中川晴子, 坂巻昭弘, 市川俊明: 星薬科大学卒後教育講座受講者の動向調査 (第1報), 第40回日本薬剤師会学術大会, 10月, 神戸 (2007).



## 研究の概要

医学薬学的基礎研究では昭和大学医学部薬理学教室において、肝障害と血液凝固線溶能に関する動物実験モデルを作成し、また、肝機能改善薬の基礎および同一薬の投与経路変更に伴う臨床試験を担当し、博士（医学）の学位を取得した。また、米国ユタ大学心臓血管研究所では血栓形成に関する血小板活性化因子と好中球等の種々の因子との関係に関する研究を行った。

その後、医療薬学研究では、病院および薬局勤務ならびにユタ大学薬学部臨床薬学研修を基盤に日米薬剤師業務の比較検討および医薬品適正使用に関する研究を昭和大学および神戸大学医学部において発展させてきた。この間、我が国の臓器移植法の問題から、ユタ大学に搬送された日本人心移植成人患者および小児患者に対して、日米共同での薬剤師業務に参画した。この患児に移植後発現した免疫抑制剤起因性の中枢毒性の解析の一助には、ユタ大学での基礎研究が反映された。また、患者 QOL の視点より、日米の疼痛管理に関する比較検討を行い、特にがん性疼痛管理に関する我が国の現状と問題点を国際誌に報告した。

一般用医薬品の適正使用に関する研究においては、医療消費者に必須な外箱における医薬品情報とリスクマネジメントに関し、日米間で比較検討した。この研究を基に斎藤洋教授を座長とする“一般用医薬品の販売に関する厚生労働省作業部会”において、「使用上の注意事項」に関する具体的な外箱情報の明示が求められるようになった。また、これらの医療情報学的研究と薬剤学研究を関連付け、「ジェネリック医薬品の溶出速度が臨床効果に与える影響の国際間の比較研究」としてユタ大学および神戸大学と共同研究を行い成果を得た。現在、医薬品の適正使用に必要な医薬品情報のうち、特に安全性情報のエビデンスに関する研究および添付文書を国際レベルで比較検討し、改善への研究を行っている。

## 学術論文

- 1) Otsuka, K. and Yasuhara, H.: Toward Freedom from Cancer Pain in Japan. *J. Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, **21**, 37-42 (2007).
- 2) Otsuka, M., Tanabe, H., Osaki, Otsuka, K., K. and Ozaki, Y.: Chemoinformetrical evaluation of dissolution property of indomethacin tablets by near-infrared spectroscopy. *J. Pharm. Sci.*, **96**, 788-801 (2007).
- 3) Tanabe, H., Otsuka, K. and Otsuka, M.: Theoretical analysis of tablet hardness prediction using chemoinformetric near-infrared spectroscopy. *Analytical Sci.*, **23**, 857-862 (2007).
- 4) Otsuka, M., Akizuki, Y., Otsuka, K., Yanagisawa, S., Kamae, I. and Jorgenson, J.A.: A comparison of the technical quality of American and Japanese ranitidine tablets. *Dissolution Technologies*, **14**, 22- 28 (2007).
- 5) Otsuka, M., Kuninaga, T., Otsuka, K. and Higuchi, W.I: Effect of nanostructure on biodegradation behaviors of self-setting apatite/collagen composite cements containing vitamin K<sub>2</sub> in rats. *J. Bio-Med. Mat. Res. Part B.*, 176-184 (2006).
- 6) Otsuka, M., Fukui, Y., Otsuka, K., Kim, Hyo-Jin. and Ozaki, Y.: Determination of cephalixin crystallinity and investigation of formation of its amorphous solid by chemoinformetrical near infrared spectroscopy. *J. Near Infrared Spectroscopy*, **14**, 9-16 (2006).
- 7) Otsuka, M., Tomita, H., Otsuka, K., Kamae, I. and Jorgenson, J.A.: International harmonization of generic drugs: In vitro dissolution tests for Japanese and American generic tablets. *Bio-Medical Mat. Eng.*, **16**, 129-135 (2006).

- 8) Otsuka, M., Oshinbe, A., Ito, A., Otsuka, K., Higuchi, W.I, Legeros, R.Z.:Therapeutic effect of selected biomaterials (Mg/Zn/P-CaPs, administrated by injection) on bone properties of ovariectomized rats. *Key Engineering Materials.*, 309-311, 243-246 (2006).
- 9) 大塚邦子, 柳沢振一郎, 鎌江伊三夫: 米国における救急救命医療を担うヘリコプターによる患者搬送に関する現状と課題. *神戸大学都市安全研究センター研究報告*, 第9号, 171-178 (2005).
- 10) 大塚 誠, 多河典子, 加藤史恵, 松山賢治, 大塚邦子, 柳沢振一郎, 鎌江伊三夫: 医療薬学大学院教育としてのディベート演習用いた医薬情報評価学教育の試み—アンケート調査による医薬情報発信能力育成度の評価—. *医療薬学*, 31, 136-145 (2005).
- 11) Peerapattana, J., Otsuka, K. and Otsuka, M.: Time-controlled pulse -drug release from dry-coated wax matrix tablets for colon drug delivery, *BioMed. Mat. Eng.*, 293-301 (2004).
- 12) Otsuka, M., Ohshita, Y., Marunaka, S., Matsumoto, Y., Ito, A., Ichinose, N., Otsuka, K. and Higuchi,W.I.: Effect of controlled zinc release on bone mineral density from injectable Zn-containing  $\beta$ -tricalcium phosphate suspension in zinc-deficient diseased rats, *J.Bio-Med.Res.*, 69A, 552-560 (2004).
- 13) 大塚邦子, 安原 一, 鎌江伊三夫, 大塚 誠, 斎藤 洋, J.A.Jorgenson: 一般用医薬品点鼻薬の適正使用に対する外箱情報提供とリスクマネジメントに関する日米比較. *医療薬学*, 30, 483-491 (2004).
- 14) 大塚邦子, 安原 一, 大塚 誠, 斎藤 洋, 鎌江伊三夫, J.A.Jorgenson : 一般用医薬品の内用薬における情報提供とリスクマネジメントに関する日米比較. *社会薬学*, 21, 7-15 (2002).
- 15) 大塚邦子, 斎藤葉子, 安原 一, 大塚 誠, 鎌江伊三夫 : マスコミにおける医療情報の取り扱いとその社会的影響. *社会薬学*, 20, 19-25 (2001).

## 総説

- 1) 大塚 誠, 鎌江伊三夫, 安原 一, 大塚邦子 : ジェネリック医薬品の溶出試験法による品質保証と国際調和. *調剤と情報*, 9月臨時増刊号, ジェネリックを考える. 45-50 (2006).
- 2) Otsuka, M. and Otsuka, K.: Bone regeneration by using drug delivery system technology and apatite intelligent materials. *J. Hard Tissue Biology*, 14(2) Proceeding of international symposium of maxillofacial and oral regenerative biology in Okayama 2005, 261-262 (2006).
- 3) 大塚邦子: 安心してお薬をのんでいただくために. 平成16年度武蔵野市寄附講座 武蔵野大学「薬・健康と仏教」講義録 p79-86, 3月 (2005).
- 4) 大塚邦子, 鎌江伊三夫, 安原 一, 大塚 誠 : 戦略的ジェネリック医薬品開発と溶出試験法の国際調和. *月刊PharmStage.*, 4 (5), 73-87 (2004).
- 5) 大塚邦子, 安原 一, 大塚 誠, 斎藤 洋, J.A.Jorgenson, 鎌江伊三夫 : 一般用医薬品の適正使用に対する外箱情報提供とリスクマネジメントに関する日米比較. *臨床薬理*, 35, 142S (2004).
- 6) 大塚邦子, 安原 一, 鎌江伊三夫 : 日米における一般用医薬品内服薬の外箱情報提供とリスクマネジメントに関して. *臨床と薬物療法*, 22, 620-624 (2003).

## 著書

- 1) Otsuka, M., Otsuka, K., Editor Tsuchikawa, Satoru.: Useful and advanced information in the field of near infrared spectroscopy. 分担筆, 第15章 Chemoinformatiocal nearinfrared spectroscopic method physicochemical pros-periteies of pharmaceutical powders. (2004).
- 2) 大塚邦子, 大塚 誠, 編集 遠藤浩良, 「社会薬学」分担筆, 第8章 IT 時代の薬剤師. 南江堂 (2003).

## 海外および国際学会発表

- 1) Otsuka, M., Fukui, Y. and Otsuka, K.: Determination of carbamazepine polymorphic contents double-layered tablets using transmittance- and reflectance-near-infrared spectroscopy involving chemoinformetrics. Annual Meeting of American Association of Pharmaceutical Science, November, Atlanta USA (2008).
- 2) Yanagisawa, S., Kamae, I., Oderda, G., Otsuka, M., Jorgenson, J.A., Otsuka, K. and Brixner, D.: Outcome and costs of generic and trade ranitidine use in the United states and Japan. ISPO 2nd Asia-pacific congress, March, Shanghai China (2006). Abstract #11408
- 3) Otsuka, M., Akizuki, Y., Tomita, H., Iwakawa, S., Matsuda, Y., Otsuka, K., Kamae, I., and Jorgenson, J.A.: Comparative study of generic drugs between Japan and United states – Dissolution test of prescription drug, ranitidine tablets-. 2nd World congress of the board of pharm. Sci. of FIP, Kyoto (2004). Abstract P.336

## 国内学会発表

- 1) 大塚邦子, 安原 一, 大塚 誠, 植田俊彦: 軟膏基剤および眼軟膏基剤の医薬品情報に関してー特に医薬品添加物に関する添付文章の安全性情報に関してー. 第 18 回日本医療薬学会年会, 要旨集 P.380, 9 月, 北海道 (2008).
- 2) 藤本麻里, 三原 潔, J.A.Jorgenson, 大塚邦子, 河田登美枝, 油田正樹, 石崎純子, 宮本謙一, 大塚 誠: ジェネリック医薬品の国際品質評価保証ー溶出試験法による日本製および米国製カルバマゼピン錠の評価ー. 第 18 回日本医療薬学会年会, 要旨集 P.267, 9 月, 北海道 (2008).
- 3) 大塚邦子, 内田直樹, 安原 一, J.A.Jorgenson: 糖尿病治療薬 Metformin Hydrochloride の不妊症治療に対する適応外使用と地域型倫理委員会設置の必要性に関して. 第 128 回日本薬学会年会, 要旨集 4-P.179, 3 月, 横浜 (2008).
- 4) 藤本麻里, 大塚邦子, J.A.Jorgenson, 三原 潔, 河田登美枝, 油田正樹, 石崎純子, 宮本謙一, 大塚 誠: ジェネリック医薬品の品質評価ー溶出試験精度に与える溶出試験器の水平度の影響ー. 第 128 回日本薬学会年会, 要旨集 4-P.160, 3 月, 横浜 (2008).
- 5) 長嶺幸子, 池内小百合, 高田照子, 伊藤久美子, 村川美和子, 大塚邦子, 真野一恵, 堀田家代子, 岩川精吾: 地域住民が求める薬剤師の役割ーお薬相談コーナーの事例からー第 40 回日本薬剤師学会大会, 要旨集 P.543, 10 月, 神戸 (2007).
- 6) 大塚邦子, 内田直樹, 安原 一, 鎌江伊三夫, 大塚 誠, J.A.Jorgenson: 糖尿病治療薬 Metformin Hydrochloride の不妊症治療に対する適応外使用に関する薬剤師の役割について. 第 17 回日本医療薬学会年会, 要旨集 P.337, 9 月, 群馬 (2007).
- 7) 大塚 誠, 大塚邦子, 鎌江伊三夫, 安原 一, J.A.Jorgenson: ジェネリック医薬品の国際調和ーアセトアミノフェン錠の溶出試験に関する日米比較ー. 第 16 回日本医療薬学会年会, 要旨集 P. 9 月, 金沢 (2006).
- 8) 大塚邦子, 鎌江伊三夫, 安原 一, 大塚 誠, J.A.Jorgenson: 一般用医薬品軟膏剤の適正使用に対する外箱情報提供とリスクマネジメントに関する日米比較. 第 14 回日本医療薬学会年会, 要旨集 P.316, 10 月, 幕張 (2004).
- 9) 大塚邦子, 安原 一, 大塚 誠, 斉藤 洋, J.A.Jorgenson, 鎌江伊三夫: 一般用医薬品の適正使用に対する外箱情報提供とリスクマネジメントに関する日米比較. 第 24 回日本臨床薬理学会年会, 要旨集 P.203, 12 月, 横浜 (2003).
- 10) 大塚邦子: 一般用医薬品の適正使用に対する情報提供とリスクマネジメントに関する日米比較ーエイズ診断薬, 点鼻薬, 内用薬などー. 第 4 回一般用医薬品・植物製剤の現状と将来研究会, 11 月, 東京 (2003).
- 11) 大塚邦子, 安原 一, 大塚 誠, 鎌江伊三夫, 斉藤 洋, J.A.Jorgenson: 一般用医薬品

点鼻薬の適正使用に対する外箱情報提供とリスクマネジメントに関する日米比較. 第 22 回日本社会薬学会, 要旨集 P.83, 11 月, 神戸 (2003).

- 12) 大塚邦子, 安原 一, 斉藤 洋, 大塚 誠, 鎌江伊三夫, J.A.Jorgenson: 日米における一般用医薬品における情報提供とリスクマネジメント. 第 21 回日本社会薬学会, 要旨集 P.80, 11 月, 東京 (2002).
- 13) 大塚邦子, 安原 一, 大塚 誠, 斉藤 洋, J.A.Jorgenson: 一般用医薬品の外用薬における情報提供とリスクマネジメントに関する日米比較. 第 122 回日本薬学会年会, 要旨集 4, P.139, 3 月, 千葉 (2002).
- 14) 富田尚子, 大塚 誠, 長嶺幸子, 岩川精吾, 松田芳久, 大塚邦子, J.A.Jorgenson: 後発医薬品評価における国際調和ーイブプロフェン錠の溶出挙動に対する湿度の影響の日米比較. 第 122 回日本薬学会年会, 要旨集 4, P.73, 3 月, 千葉 (2002).
- 15) 大塚邦子, 安原 一, 斉藤 洋, 大塚 誠, J.A.Jorgenson: 一般用医薬品における情報提供とリスクマネジメントに関する日米比較. 第 34 回日本薬剤師学術大会, 要旨集 P.288, 10 月, 横浜 (2001).
- 16) 富田尚子, 大塚 誠, 長嶺幸子, 岩川精吾, 松田芳久, 大塚邦子, J.A.Jorgenson: ジェネリック医薬品の国際調和のための自動溶出試験法の検討. 第 11 回日本医療薬学会年会, 要旨集 P.126, 9 月, 東京 (2001).
- 17) 大塚邦子, 安原 一, 布田伸一, 大塚 誠, J.C.Cash, R.E.Shaddy, K.T. Sommerville, J.A.Jorgenson: 渡米心移植患児に発現したシクロスポリン起因性中枢毒性に関して. 第 11 回日本医療薬学会年会, 要旨集 P.123, 9 月, 東京 (2001).
- 18) 富田尚子, 大塚 誠, 長嶺幸子, 岩川精吾, 松田芳久, 大塚邦子, J.A.Jorgenson: 後発医薬品評価における国際調和ーイブプロフェン錠の溶出試験による日米比較ー. 第 121 回日本薬学会年会, 要旨集 P.133, 3 月, 北海道 (2001).

## その他

### 医療薬学に関するその他の講演

- 1) 神戸大学医学部大学院COEコース, 1 月 (2005), 3 月 (2006).  
「糖尿病治療のエンドポイント」ー介護保険下の糖尿病患者の実態ー
- 2) 神戸大学医学部都市安全医学, 1 月 (2003), 3 月 (2003).  
「医薬品適正使用に関する情報検索の基礎と応用」  
「患者 QOL と疼痛管理における日米比較」

### 薬剤師生涯教育

- 1) 「薬歴管理に役立つやさしい医療実務英語入門」  
神戸市部東ブロック東灘・灘・中央区三地区合同生涯教育研修会, 2004 年 7 月
- 2) 「患者利益を考慮した在宅薬剤服薬管理指導」
- 3) 京都末広ファーマシー研修会, 2002 年 10 月

### 看護師生涯教育

- 1) 在宅における服薬管理. 兵庫県看護協会 平成 19 年度 訪問看護師養成講習会, 9 月, 神戸 (2007).
- 2) 在宅における服薬管理. 兵庫県看護協会 平成 18 年度 訪問看護師養成講習会, 10 月, 神戸 (2006).
- 3) 在宅における服薬管理. 兵庫県看護協会 平成 17 年度 訪問看護師養成講習会, 9 月, 神戸 (2005).

- 4) 在宅における服薬管理. 兵庫県看護協会 平成 16 年度 訪問看護師養成講習会, 7 月, 神戸 (2004).
- 5) 在宅における服薬管理. 兵庫県看護協会 平成 15 年度 訪問看護師養成講習会, 7 月, 神戸 (2003).
- 6) 在宅における服薬管理. 兵庫県看護協会 平成 14 年度 訪問看護師養成講習会, 7 月, 神戸 (2002).
- 7) 在宅における服薬管理. 兵庫県看護協会 平成 13 年度 訪問看護婦(士)養成講習会, 7 月, 神戸 (2001)

#### ケアマネージャー生涯教育研修会

- 1) 「嚥下障害に対する注意点, 剤形と服薬の留意点」ケアマネージャーの知っておきたい医学的知識研修会シンポジウム, 神戸市介護サービス協会, 10 月, 神戸 (2003).

#### 市民社会教育講座, 公開講座

- 1) 武蔵野市寄付講座 16 年度 武蔵野大学市民講座「安心してお薬をのんでいただくために一患者様と介護者の利益を考慮した在宅での薬剤管理に関して一」12 月, 東京 (2004).
- 2) 神戸市東灘区ふれあいサロン  
「安心してお薬を飲んでいただくために」4 月, (2004).  
「お薬の安全性について」4 月, (2003).  
「お薬とお薬の飲みあわせについて」3 月, (2002).  
「お薬の正しいのみ方について」3 月, (2001).
- 3) 兵庫県サンテレビ ”健康笑顔” 県民主役の健康づくり番組「知っている? 聞いている? お薬のこと」11 月, (2001).

#### 学会活動

1999 年 9 月～現在

Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy 誌 日本編集委員

#### 社会活動および公務

1998 年 4 月～2008 年 3 月 神戸市東灘区薬剤師会理事, 学術委員  
 2003 年 4 月～2005 年 3 月 神戸市介護認定審査会委員  
 2002 年 7 月～2005 年 3 月 神戸市薬剤師会薬学生実務実習担当委員長  
 2002 年 4 月～2005 年 3 月 神戸市薬剤師会研修関連部会委員  
 2003 年 1 月～2003 年 11 月 日本社会薬学会第 22 年会実行委員  
 2001 年 4 月～2003 年 3 月 兵庫県薬剤師会学術研究部委員

#### 所属学会

日本薬学会, 日本医療薬学会, 日本臨床薬理学会, 日本社会薬学会, 日本緩和医療薬学会



## 研究の概要

- 1) 胃粘膜保護作用を有するヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬(ラフチジン)の開発研究  
ラフチジンは、現在抗潰瘍剤として販売されている。このラフチジンの開発研究に携わり、ラフチジンのヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬としての特徴を証明した。また、ラフチジンは胃酸分泌抑制作用と胃粘膜保護作用を有するユニークな薬物であったが、その作用機序は不明であった。そこで、胃粘膜保護に深く関与するカプサイシン感受性神経の解析方法(胃粘膜からの CGRP の測定方法)を確立し、ラフチジンの胃粘膜保護作用の機序の解明を行った。
- 2) 抗喘息薬の開発研究  
抗アレルギー作用と抗炎症効果を合わせもつ薬剤について薬効明確化のために、エオタキシン、IL-5 の喘息時の変化に着目して研究を行った。IL-5 とエオタキシンを用いた *in vivo* での肺への好酸球浸潤モデルを確立して、本薬剤の *in vivo* での好酸球遊走抑制効果を実証した。
- 3) 臨床検査に活用できるマイクロアレイの開発  
HCV 治療薬 IFN の薬剤応答性やリウマチ治療薬の薬剤応答性についてマイクロアレイ技術を用いて解析し、応答する遺伝子の特定や、治療効果を予測するアルゴリズムの構築を行った。
- 4) 「NEDO プロジェクト」糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築：糖転移酵素の網羅的解析  
β3 および β6 の糖転移酵素を担当した。β3 関連の業績の一つとしては、core3 構造合成酵素を世界ではじめてクローニングし、活性タンパク質の創製に成功した。さらに、β6 関連では、早期白内障を発症することが知られている血液型を決定している酵素を同定した。それらの結果、本プロジェクトの成果としては、論文合計 9 報 (Blood 1 報, JBC 7 報, FEBS Lett 1 報) および特許 5 報を出した。

## 学術論文

- 1) Sekiguchi, N., Kawauchi, S., Furuya, T., Inaba, N., Matsuda, K., Ando, S., Ogasawara, M., Aburatani, H., Kameda, H., Amano, K., Abe, T., Ito, S., and Takeuchi, T.: Messenger ribonucleic acid expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, infliximab. *Rheumatology*, **47**, 780-788 (2008).
- 2) Hayashida, K., Daiba, A., Sakai, A., Tanaka, T., Kaji, K., Inaba, N., Ando, S., Kajiyama, N., Terasaki, H., Abe, A., Ogasawara, M., Kohara, M., Harada, M., Okanoue, T., Ito, S., Kaneko, S.: Pretreatment prediction of interferon-alfa efficacy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, **3**, 1253-1259 (2005).
- 3) 安藤 賢, 熊谷みちよ, 松田耕一郎, 伊東篤志, 小笠原正宜, 小川義康, 武田昌久, 藤本英也, 小俣結子, 古屋貴子, 川内 啓, 石川夏与, 小禄和希, 菅長美佳, 阿部亜紀, 山森俊治, 伊藤 哲, 稲葉二郎: 関節リウマチ治療薬感受性測定用マイクロアレイ試薬「スマートインフォ®RA-i」の基本試薬性能の試験. *機器・試薬* **28**, 177-190 (2005).

- 4) Takemura, F., Inaba, N., Miyoshi, E., Furuya, T., Terasaki, H., Ando, S., Kinoshita, N., Ogawa, Y., Taniguchi, N., Ito, S.: Optimization of liver biopsy RNA sampling and use of reference RNA for cDNA microarray analysis. *Anal. Biochem.*, **337**, 224-234 (2005).
- 5) Ishida, H., Togayachi, A., Sakai, T., Iwai, T., Hiruma, T., Sato, T., Okubo, R., Inaba, N., Kudo, T., Gotoh, M., Shoda, J., Tanaka, N., Narimatsu, H.: A novel beta1,3-N-acetylglucosaminyltransferase (beta3Gn-T8), which synthesizes poly-N-acetyllactosamine, is dramatically upregulated in colon cancer. *FEBS Lett.*, **579**, 71-78 (2005).
- 6) Daiba, A., Inaba, N., Ando, S., Kajiyama, N., Yatsushashi, H., Terasaki, H., Ito, A., Ogasawara, M., Abe, A., Yoshioka, J., Hayashida, K., Kaneko, S., Kohara, M., Ito, S.: A low-density cDNA microarray with a unique reference RNA: pattern recognition analysis for IFN efficacy prediction to HCV as a model. *Biochem Biophys Res Commun.*, **315**, 1088-1096 (2004).
- 7) Mochizuki, H., Yoshida, K., Gotoh, M., Sugioka, S., Kikuchi, N., Kwon Y.D., Tawada, A., Maeyama, K., Inaba, N., Hiruma, T., Kimata, K., Narimatsu, H.: Characterization of a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase-5, an enzyme synthesizing a tetrasulfated disaccharide. *J Biol Chem.*, **278**, 26780-277 (2003).
- 8) Inaba, N., Hiruma, T., Togayachi, A., Iwasaki, H., Wang X.H., Furukawa, Y., Sumi, R., Kudo, T., Fujimura, K., Iwai, T., Gotoh, M., Nakamura, M., Narimatsu, H.: A novel I-branching beta-1,6-N-acetylglucosaminyltransferase involved in human blood group I antigen expression. *Blood.*, **101**, 2870-2876 (2003).
- 9) Sato, T., Gotoh, M., Kiyohara, K., Akashima, T., Iwasaki, H., Kameyama, A., Mochizuki, H., Yada, T., Inaba, N., Togayachi, A., Kudo, T., Asada, M., Watanabe, H., Imamura, T., Kimata, K., Narimatsu, H.: Differential roles of two N-acetylgalactosaminyltransferases, CSGalNAcT-1, and a novel enzyme, CSGalNAcT-2. Initiation and elongation in synthesis of chondroitin sulfate. *J Biol Chem.*, **278**, 3063-3071, (2003).
- 10) Zhang, Y., Iwasaki, H., Wang, H., Kudo, T., Kalka, T.B., Hennet, T., Kubota, T., Cheng, L., Inaba, N., Gotoh, M., Togayachi, A., Guo, J., Hisatomi, H., Nakajima, K., Nishihara, S., Nakamura, M., Marth, J.D., Narimatsu, H.: Cloning and characterization of a new human UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase, designated pp-GalNAc-T13, that is specifically expressed in neurons and synthesizes GalNAc alpha-serine/threonine antigen. *J Biol Chem.*, **278**, 573-584 (2003).
- 11) Kudo, T., Iwai, T., Kubota, T., Iwasaki, H., Takayama, Y., Hiruma, T., Inaba, N., Zhang, Y., Gotoh, M., Togayachi, A., Narimatsu, H.: Molecular cloning and characterization of a novel UDP-Gal:GalNAc(alpha) peptide beta 1,3-galactosyltransferase (C1Gal-T2), an enzyme synthesizing a core 1 structure of O-glycan. *J Biol Chem.*, **277**, 47724-47731 (2002).
- 12) Gotoh, M., Sato, T., Akashima, T., Iwasaki, H., Kameyama, A., Mochizuki, H., Yada, T., Inaba, N., Zhang, Y., Kikuchi, N., Kwon, Y.D., Togayachi, A., Kudo, T., Nishihara, S., Watanabe, H., Kimata, K., Narimatsu, H.: Enzymatic synthesis of chondroitin with a novel chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase that transfers N-acetylgalactosamine to glucuronic acid in initiation and elongation of chondroitin sulfate synthesis. *J Biol Chem.*, **277**, 38189-38196 (2002).
- 13) Gotoh, M., Yada, T., Sato, T., Akashima, T., Iwasaki, H., Mochizuki, H., Inaba, N., Togayachi, A., Kudo, T., Watanabe, H., Kimata, K., Narimatsu, H.: Molecular cloning and characterization of a novel chondroitin sulfate glucuronyltransferase that transfers glucuronic acid to N-acetylgalactosamine. *J Biol Chem.*, **277**, 38179-38188 (2002).
- 14) Iwai, T., Inaba, N., Naundorf, A., Zhang, Y., Gotoh, M., Iwasaki, H., Kudo, T., Togayachi, A., Ishizuka, Y., Nakanishi, H., Narimatsu, H.: Molecular cloning and characterization of a novel UDP-GlcNAc:GalNAc-peptide beta1,3-N-acetylglucosaminyltransferase (beta 3Gn-T6), an enzyme synthesizing the core 3 structure of O-glycans. *J Biol Chem.*, **277**, 12802-12809 (2002).

- 15) Mochizuki, A., Tamura, N., Yatabe, Y., Onodera, S., Hiruma, T., Inaba, N., Kusunoki, J., Tomioka, H.: Suppressive effects of F-1322 on the antigen-induced late asthmatic response and pulmonary eosinophilia in guinea pigs. *Eur J Pharmacol.*, **430**, 123-133 (2001).

#### 海外および国際学会発表

- 1) Sakai, A., Tanaka, T., Daiba, A., Inaba, N., Kohara, M., Ito, S., and Kaneko, S.: Pre-treatment efficacy prediction of IFN-Ribavirin combination therapy using cDNA microarray, Retrospective & Prospective Study. 11th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, October, Heidelberg (Germany) (2004).
- 2) Ito, S., Daiba, A., Ando, S., Hayashida, K., Tanaka, T., Sakai, A., Inaba, N., Abe, A., Kohara, M., Kaneko, S.: Analytical approach elucidating host side factors responsible for eradication of HCV virus upon IFN treatment using a low-density cDNA microarray, 10th International Meeting on HCV and Related Viruses, April, Kyoto (Japan) (2003).
- 3) Tanaka, T., Yoshioka, J., Abe, A., Matsuda, K., Inaba, N., Kajiyama, N., Daiba, A., Kohara, M., Ito, S.: An application of new algorithm for efficacy prediction of IFN-Ribavirin combination therapy using a low density cDNA microarray, 11th International Symposium on Viral Hepatitis & Liver Disease, April, Sydney (Australia) (2003).

#### 国内学会発表

- 1) 稲葉二郎：ヒト I i 式血液型を決定する遺伝子の発見。「糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」終了記念講演会，3月，東京，(2005).
- 2) 田中 武，台場昭人，酒井明人，稲葉二郎，伊藤 哲，小原道法，市田隆文，林田一洋，金子周一：DNAチップを用いた慢性C型肝炎患者に対する投与前IFN治療効果予測。第8回 日本肝臓病学会大会，10月，福岡，(2004).
- 3) 三善英知，稲葉二郎，顧 建国，谷口直之，伊藤 哲：LECラットを用いたDNAアレイによる肝疾患診断のための基礎的検討。第63回 日本癌学会学術総会，9月，福岡 (2004).
- 4) 稲葉二郎，台場昭人，伊藤 哲，林田一洋，田中 武，金子周一：cDNAマイクロアレイによる薬剤有効性予測法：C型肝炎患者治療への導入を目指して，第11回 日本遺伝子診療学会大会 ワークショップ，9月，東京，(2004).
- 5) 三善英知，竹村富美代，稲葉二郎，古屋貴子，寺崎浩司，安藤 賢，木下憲明，小川義康，谷口直之，伊藤 哲：LECラットを用いたDNAアレイによる肝疾患診断のための基礎的検討，第14回LECラット研究会大会，5月，長崎，(2004).
- 6) 稲葉二郎，中村 充，比留間徹，榎谷内晶，岩崎裕子，王 暁輝，古川雄祐，住 亮一，工藤 崇，藤村克也，岩井俊恵，後藤雅式，成松 久：I i式血液型を決定する糖転移酵素の同定，第21回バイオテクノロジーシンポジウム，11月，東京，(2003).
- 7) 望月秀雄，吉田圭一，後藤雅式，杉岡しげみ，菊池紀広，権 娟大，多和田明，前山賢一，稲葉二郎，比留間徹，木全弘治，成松 久：Characterization of a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase-5, an enzyme synthesizing a tetrasulfated disaccharide，第76回日本生化学会大会，10月，横浜，(2003).
- 8) 比留間徹，榎谷内晶，稲葉二郎，坂井登紀子，岡村佳代，佐藤 隆，後藤雅式，菊池紀広，権 娟大，立花宏一，工藤 崇，中村 彩，野瀬俊明，石塚靖子，中西洋志，成松 久：Molecular cloning and characterization of a novel human UDP-N-acetylgalactosamine: N-acetylglucosamine  $\beta$  1,3-N-acetylgalactosyltransferase，第76回日本生化学会大会，10月，横浜，(2003).

- 9) Inaba, N., Nakamura, M., Hiruma, T., Iwasaki, H., Furukawa, Y., Togayachi, A., Wang, X.H., Gotoh, M., Kudo, T. and Narimatsu, H.: A Novel Gene Involved in Human Blood Group I Antigen Expression, 第76回日本生化学会大会, 10月, 横浜, (2003).
- 10) 田中 武, 台場昭人, 稲葉二郎, 鍛冶恭介, 伊藤 哲, 小原道法, 金子周一: C型肝炎患者の肝臓内の遺伝子発現解析によるIFN+リバビリン併用療法効果予測の検討, 第7回日本肝臓学会大会, 10月, 大阪, (2003).
- 11) 林田一洋, 台場昭人, 稲葉二郎, 鍛冶恭介, 伊藤 哲, 金子周一: C型肝炎患者のIFN治療前に著効群, 再燃, 無効群を予測する試み, 第7回日本肝臓学会大会, 10月, 大阪, (2003).
- 12) 中村 充, 稲葉二郎, 比留間徹, 梶谷内晶, 岩崎裕子, 王 暁輝, 古川雄祐, 住 亮一, 工藤 崇, 藤村克也, 岩井俊恵, 後藤雅式, 成松 久: ヒト I i 式血液型を決定する遺伝子の発見, 第65回日本血液学会総会, 第45回日本臨床血液学会総会, ワークショップ3-4「造血血球機能の新規分子」, 8月, 大阪, (2003).
- 13) 望月秀雄, 吉田圭一, 後藤雅式, 杉岡しげみ, 菊池紀広, 権 娟大, 多和田明, 前山賢一, 稲葉二郎, 比留間徹, 木全弘治, 成松久: ヘパラン硫酸3-O-硫酸転移酵素-5(4硫酸化2糖構造合成酵素)のクローニングと解析, 第24回日本糖質学会年会, 7月, 横浜, (2003).
- 14) 梶谷内晶, 岩井俊恵, 工藤 崇, 赤島智博, 稲葉二郎, 比留間徹, 岩崎裕子, 後藤雅式, 菊池紀広, 権 娟大, 西原祥子, 成松 久:  $\beta$ 1,3-結合糖転移酵素遺伝子群のクローニングと機能解析, 第20回バイオテクノロジー・シンポジウム, 11月, 東京, (2002).
- 15) 工藤 崇, 岩井俊恵, 久保田智巳, 岩崎裕子, 比留間徹, 稲葉二郎, 張 延, 後藤雅式, 梶谷内晶, 成松 久:  $\mu$ チン型新規コア1合成酵素(C1Gal-T2)遺伝子のクローニングとその機能解析 2002年11月5日 第20回バイオテクノロジー・シンポジウム, 11月, 東京, (2002).
- 16) 張 延, Wang Han, Cheng Lamei, 郭 劍明, 岩崎裕子, 橘かほり, 杉岡しげみ, 久保田智巳, 稲葉二郎, 工藤 崇, 中村 充, 成松 久: pp-GalNAc-T1と高い相同性を有する新規pp-GalNAc-T10遺伝子の解析, 第75回日本生化学会大, 10月, 京都, (2002).
- 17) 工藤 崇, 岩井俊恵, 久保田智巳, 岩崎裕子, 比留間徹, 稲葉二郎, 張 延, 後藤雅式, 梶谷内晶, 成松 久:  $\mu$ チン型新規コア1合成酵素(C1Gal-T2)遺伝子のクローニングとその解析, 第75回日本生化学会大, 10月, 京都, (2002).
- 18) 梶谷内晶, 稲葉二郎, 比留間徹, 王 暁輝, 古川雄祐, 菊池紀広, 権 娟大, 工藤 崇, 岩井俊恵, 後藤雅式, 岩崎裕子, 中村 充, 成松 久: I 抗原を合成する新規 $\beta$ 1,6-N-アセチルグルコサミン転移酵素遺伝子のクローニングと機能解析, 第75回日本生化学会大, 10月, 京都, (2002).
- 19) 成松 久, 梶谷内 晶, 岩井俊恵, 工藤 崇, 稲葉二郎, 岩崎裕子, 後藤雅式, 西原祥子, 佐々木克敏:  $\beta$ 1,3-結合糖転移酵素遺伝子群のクローニングと機能解析, 第22回日本分子腫瘍マーカー研究会, 9月, 東京, (2002).

#### その他 (特許)

- 1) 特開2002-253263, タンパク質の生産方法, 2002年
- 2) 特開2003-199573, 新規UDP - N - アセチル-D - ガラクトサミン: ポリペプチドN-アセチルガラクトサミン転移酵素及びこれをコードする核酸, 2003年
- 3) 特開2003-199575, 新規N - アセチルグルコサミン転移酵素及びこれをコードする核酸, 2003年
- 4) 特開2004-166646, I i 血液型の判定方法, 2004年

- 5) WO02/002101, 血糖低下剤, 2002年
- 6) 特開2005-65687,  $\beta$  1,3 - N - アセチルD - ガラクトサミン転移酵素タンパク質及びこれをコードする核酸, 並びにそれを用いた癌化検出方法, 2005年
- 7) WO03/033710, 新規N - アセチルグルコサミン転移酵素, それをコードする核酸及びそれに対する抗体並びにこれらの癌若しくは腫瘍診断用途, 2003年
- 8) 2002-154773, DNAマイクロアレイデータ処理方法, DNAマイクロアレイデータ処理システム, DNAマイクロアレイ処理装置, プログラム, および記録媒体, 2002年

#### その他 (賞罰)

- 1) 文部科学大臣賞 (第3回産学官連携推進会議にて会社として受賞), 2004年6月
- 2) 2004年日経優秀製品・サービス賞 優秀賞 日経産業新聞賞 (会社として受賞), 2005年2月



## 研究の概要

投与した薬物の組織への移行，すなわち分布過程に関する情報は，新規医薬品の開発や臨床での Therapeutic Drug Monitoring (TDM) による薬効発現の判断において極めて重要になる．この分布過程には血液中のタンパク質との相互作用（タンパク結合）が大きく影響することは既知の事実である．これまで血液中のタンパク質と結合してない非結合型薬物のみが組織へ移行出来るという概念，いわゆる「遊離薬物仮説」が幅広く受け入れられてきた．しかしながら，薬物の中には，非結合型薬物濃度から算出される組織への移行量よりも，より多く取り込まれるものが存在する．このような薬物の組織への移行を説明するためには，「遊離薬物仮説」だけでなく，新たな取り込み機構の存在が必要となる．

$\alpha_1$ -酸性糖タンパク質 (AGP) は 183 個のアミノ酸残基と 5 本の糖鎖からなる血清糖タンパク質であり，主に塩基性薬物を結合し，それらの分布に大きく関与している．また，AGP 結合性薬物の場合においても，上述したような「遊離薬物仮説」以外の取り込み過程の存在が示唆されていることから，我々は AGP 介在性の薬物取り込み機構の存在が提唱した．これは，「AGP 受容体を介した薬物の取り込み」及び「生体膜との相互作用による AGP の構造変化が惹起する薬物の遊離」というものである．前者においてはこれまでにマウス肝臓から AGP の特異的受容体と思われるものを見出した．また後者においては，生体膜モデルとして各種脂質からなるリポソームを調製し，AGP が生体膜と相互作用することにより構造変化を起こすことを見出した．さらにこの際，薬物結合能が低下し，提唱した機構の妥当性が示唆された．現在は，両者の機構についてより詳細な定性的及び定量的な解析を行うことにより，薬物取り込み全体における本機構の寄与率に明らかにすべく各種検討を行っている．

## 学術論文

- 1) Nishi, K., Ueno, M., Murakami, Y., Fukunaga, N., Akuta, T., Kadowaki, D., Watanabe, H., Suenaga, A., Maruyama, T. and Otagiri, M.: A site-directed mutagenesis study of drug-binding selectivity in genetic variants of human alpha1-acid glycoprotein. *J. Pharm. Sci.*, (2008) in press.
- 2) Kosa, T., Nishi, K., Maruyama, T., Sakai, N., Yonemura, N., Watanabe, H., Suenaga, A. and Otagiri, M.: Structural and ligand-binding properties of serum albumin species interacting with a biomembrane interface. *J. Pharm. Sci.*, **96**, 3117-3124 (2007).
- 3) Matsumoto, K., Nishi, K., Kikuchi, M., Kadowaki, D., Tokutomi, Y., Tokutomi, N., Nishi, K., Suenaga, A. and Otagiri, M.: Alpha1-acid glycoprotein suppresses rat acute inflammatory paw edema through the inhibition of neutrophils activation and prostaglandin E2 generation. *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 1226-1230 (2007).
- 4) Nishi, K., Komine, Y., Fukunaga, N., Maruyama, T., Suenaga, A. and Otagiri, M.: Involvement of disulfide bonds and histidine 172 in a unique beta-sheet to alpha-helix transition of alpha 1-acid glycoprotein at the biomembrane interface. *Proteins.*, **63**, 611-620 (2006).
- 5) Chuang, V.T., Hijioka, M., Katsuki, M., Nishi, K., Hara, T., Kaneko, K., Ueno, M., Kuniyasu, A., Nakayama, H. and Otagiri, M.: Characterization of benzodiazepine binding site on human

- alpha1-acid glycoprotein using flunitrazepam as a photolabeling agent. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1725**, 385-393 (2005).
- 6) Nishi, K., Komine, Y., Sakai, N., Maruyama, T. and Otagiri, M.: Cooperative effect of hydrophobic and electrostatic forces on alcohol-induced alpha-helix formation of alpha1-acid glycoprotein. *FEBS Lett.*, **579**, 3596-3600 (2005).
  - 7) Kragh-Hansen, U., Saito, S., Nishi, K., Anraku, M. and Otagiri, M.: Effect of genetic variation on the thermal stability of human serum albumin. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1747**, 81-88 (2005).
  - 8) Katsuki, M., Chuang, V.T., Nishi, K., Kawahara, K., Nakayama, H., Yamaotsu, N., Hirono, S., and Otagiri, M.: Use of photoaffinity labeling and site-directed mutagenesis for identification of the key residue responsible for extraordinarily high affinity binding of UCN-01 in human alpha1-acid glycoprotein. *J. Biol. Chem.*, **280**, 1384-1391 (2005).
  - 9) Katsuki, M., Chuang, V.T., Nishi, K., Suenaga, A. and Otagiri, M.: Tryptophan residues play an important role in the extraordinarily high affinity binding interaction of UCN-01 to human alpha-1-acid glycoprotein. *Pharm. Res.*, **21**, 1648-1655 (2004).
  - 10) Nishi, K., Maruyama, T., Halsall, H.B., Handa, T. and Otagiri, M.: Binding of alpha1-acid glycoprotein to membrane results in a unique structural change and ligand release. *Biochemistry.*, **43**, 10513-10519 (2004).
  - 11) Nishi, K., Fukunaga, N. and Otagiri, M.: Construction of expression system for human alpha 1-acid glycoprotein in *Pichia pastoris* and evaluation of its drug-binding properties. *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 1069-1074 (2004).
  - 12) Nishi, K., Sakai, N., Komine, Y., Maruyama, T., Halsall, H.B. and Otagiri, M.: Structural and drug-binding properties of alpha(1)-acid glycoprotein in reverse micelles. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1601**, 185-191 (2002).
  - 13) Matsumoto, K., Sukimoto, K., Nishi, K., Maruyama, T., Suenaga, A. and Otagiri, M.: Characterization of ligand binding sites on the alpha1-acid glycoprotein in humans, bovines and dogs. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **17**, 300-306 (2002).

## 著書

なし

## 海外および国際学会発表

- 1) Nishi, K., Maruyama, T., Halsall, H.B., Suenaga, A. and Otagiri, M.: Elucidation of the mechanism involved in the unique beta-sheet to alpha-helix structural transition of alpha1-acid glycoprotein. 20<sup>th</sup> ISSX meeting, October, Hawaii (2005).
- 2) Nishi, K., Maruyama, T., Halsall, H.B., Suenaga, A. and Otagiri, M.: Evaluation of structural and functional characteristics of  $\alpha$  1-acid glycoprotein on membrane-water phase. 2<sup>nd</sup> Pharmaceutical Sciences World Congress, June, Kyoto (2004).
- 3) Nishi, K., Maruyama, T., Halsall, H.B. and Otagiri, M.: Binding of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein to membrane results in unique structural change and ligand release 2<sup>nd</sup> International Congress on Drug Absorption Transport and Delivery, January, Hawaii (2003).

## 国内学会発表

- 1) 西 弘二, 菊池真理, 松元和明, 末永綾香, 小田切優樹:  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質はアシアログリコプロテイン受容体を介して消失するのか?. 第123年会日本薬学会, 3月, 東京, (2005).

- 2) 西 弘二, 香月正明, 丸山 徹, 川原浩一, 中山 仁, 小田切優樹:  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質分子上における薬物結合部位のトポロジー解析. 第 32 回構造活性相関シンポジウム, 12 月, 筑波, (2004).
- 3) 西 弘二, 丸山 徹, Halsall, H.B., 小田切優樹: 生体膜との相互作用による  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質の  $\alpha$ 1-ヘリックス構造形成機構の解明. 第 26 回薬物と生体膜の相互作用シンポジウム, 11 月, 東京, (2004).
- 4) 西 弘二, 松下貞治, 中城圭介, 渡辺博志, 末永綾香, 小田切優樹: メタノール資化酵母 *Pichia pastoris* を用いた  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質の発現と精製. 第 121 年会日本薬学会, 11 月, 長崎, (2004).
- 5) 西 弘二, 丸山 徹, Halsall, H.B., 小田切優樹: 膜-水相界面における  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質の構造及び機能特性の評価. 第 25 回薬物と生体膜の相互作用シンポジウム, 6 月, 金沢, (2004).
- 6) 西 弘二, 斉藤史織, 小田切優樹:  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質の構造安定性について. 第 120 年会日本薬学会, 3 月, 千葉, (2002).
- 7) 西 弘二, 斉藤史織, 小田切優樹:  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質の構造安定性評価. 第 23 回薬物と生体膜の相互作用シンポジウム, 11 月, 熊本, (2001).
- 8) 西 弘二, 丸山 徹, Halsall, H.B., 小田切優樹: 脂質二重膜と  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質の相互作用. 第 1 回蛋白質科学会年会, 6 月, 大阪, (2001).
- 9) 西 弘二, 丸山 徹, Halsall, H.B., 小田切優樹: 脂質二重膜との相互作用に伴う  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質の構造特性と薬物結合能の変化. 第 119 年会日本薬学会, 3 月, 北海道, (2001).

#### 研究費の受け入れ状況

- 1) 科学研究費補助金 基盤研究(C) 採択 (留学のため代表者変更)  
「 $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質分子上における薬物結合部位のマッピング」  
熊本大学 課題番号 18590035 (2006-2007)