

**平成29年度
4年次学生用教授要目**

目次

卒業条件	193
------------	-----

教授要目

講義・演習

選
択

薬事関連法規	196
香粧品学	197
コンピューター化学	198
最新天然物化学	199
公衆衛生学	200
ゲノム情報概論	201

卒業研究

卒業研究	204
卒業研究(創薬化学教室)	205
卒業研究(分子薬化学教室)	206
卒業研究(医薬合成化学教室)	207
卒業研究(臨床分析化学教室)	208
卒業研究(微生物学教室)	209
卒業研究(感染生体防御学教室)	210
卒業研究(環境衛生学教室)	211
卒業研究(薬理学教室)	212
卒業研究(機能形態学教室)	213
卒業研究(病態生理学教室)	214
卒業研究(天然物化学教室)	215
卒業研究(生薬学教室)	216
卒業研究(放射薬品学教室)	217
卒業研究(生化学教室)	218
卒業研究(分子認識学教室)	219
卒業研究(機能病態分子学教室)	220
卒業研究(生体膜情報学教室)	221
卒業研究(細胞制御学教室)	222
卒業研究(医薬情報科学教室)	223
卒業研究(薬品物理化学教室)	224
卒業研究(薬物動態学教室)	225

卒業条件

学 則

第9条 在学中に履修しなければならない単位は次のとおりとする。

〈薬学科〉

省 略

〈生命薬科学科〉

総合科目	35単位
専門科目	92単位
総 計	127単位以上

第13条 本大学に薬学科は6年以上、生命薬科学科は4年以上在学し、第9条に定める所定の単位を修得した者は卒業と認定し、卒業証書・学位記を授与する。

履修規程

第10条 卒業論文については、指示された期間内に作成し提出しなければならない。単位の認定は総合判定する。

講義・演習

薬事関連法規

4年次 前期 専門選択必修 1単位

担当者 川村 俊介（所属：薬学教育センター）

一般目標 (GIO)

我が国の医療の本質と現況を理解し、創薬・バイオテクノロジー分野の研究者・技術者及び医薬業界に従事する者としての責務を遂行できるよう、必要とされる薬事関連法規・制度、医事関連法規の基礎的知識を習得する。

到達目標 (SBOs)

1. 医療の担い手としての倫理的責任を自覚する。
2. 医療過誤、リスクマネジメントにおける責務と義務を果たす。
3. 薬事に関連する法令の構成を説明できる。
4. 医薬品医療機器等法の重要な項目を列挙し、その内容を説明できる。
5. 薬剤師法の重要な項目を列挙し、その内容を説明できる。
6. 医師法、歯科医師法、保健師助産師看護師法などの関連法規の概要を説明できる。
7. 医薬品による副作用が生じた場合の被害救済について、その制度と内容を概説できる。
8. 製造物責任法、個人情報保護法を概説できる。
9. 日本における社会保障制度のしくみを説明できる。
10. 社会保障制度の中での医療制度の役割を概説できる。
11. 介護保険制度のしくみを説明できる。
12. 高齢者医療制度のしくみを説明できる。
13. 医療保険の成り立ちと現状を説明できる。
14. 医療保険のしくみを説明できる。
15. 医療保険の種類を列挙できる。

授業形態

講義

授業内容 (項目・内容)

回	担当者	項目	内容	SBOs
第1回	川村 俊介	医療制度と法制	憲法と薬事関連法規との関連、インフォームドコンセント、ヘルシンキ宣言	1, 2
第2回	川村 俊介	医療制度と法制	医療制度の概要、製造物責任法 (PL法)、個人情報保護法	1, 8
第3回	川村 俊介	医療における責務	医療における責務 (倫理的責任、法的責任)	2
第4回	川村 俊介	薬事に関する法	医薬品医療機器等法	3, 4
第5回	川村 俊介	薬事に関する法	医薬品医療機器等法	3, 4
第6回	川村 俊介	薬事に関する法	医薬品医療機器等法	3, 4
第7回	川村 俊介	薬事に関する法	医薬品医療機器等法	3, 4
第8回	川村 俊介	薬事に関する法	医薬品医療機器等法	3, 4
第9回	川村 俊介	薬事に関する法	独立行政法人医薬品医療機器総合機構法	3, 7
第10回	川村 俊介	薬事に関する法	薬剤師法	3, 5
第11回	川村 俊介	社会保障制度	社会保障制度の概要、高齢者医療制度	9, 10, 12
第12回	川村 俊介	社会保障制度	介護保険制度、公費負担医療制度	10, 11
第13回	川村 俊介	医療保険制度	医療保険の仕組み、医療保険の種類	13, 14, 15
第14回	川村 俊介	医事関連法規	医療法、医師法、歯科医師法、保健師助産師看護師法	6
第15回			試験	

成績評価方法

定期試験で評価する。

教科書

『実証 薬事関係法規』（京都廣川書店）

参考書

使用しない

準備学習(予習)・復習

この講義内容は、将来、創薬・バイオテクノロジー分野の研究者・技術者及び医薬業界の仕事に従事する者として、必ず身に付けなければならないものです。事前準備を1時間はして講義に臨み、講義終了後は復習を最低1時間は行ってください。薬事関連法規の知識の確立並びに定着をはかるため、配付プリントの問題をくりかえし解いてください。

オフィスアワー

教育研究棟 (ウェリタス) 9階・薬学教育センター スタッフ室 水曜日 午後4時～6時

化粧品学

4年次 前期 専門選択必修 1単位

担当者 板垣 宏 (所属：横浜国立大学)、山下 裕司 (所属：千葉科学大学)
本山 晃 (所属：資生堂リサーチセンター)

一般目標 (GIO)

皮膚や頭髮を健康に美しく保つことは年齢を問わずQOL(生活の質)の維持・向上に大切なことです。「化粧品」は健やかさと美しさを保つため、「薬」は病気を治し症状を改善するために用いられます。本講義の内容は医薬品医療機器等法(旧薬事法)における化粧品の定義を理解したうえで、化粧品学の概要を薬学の立場を踏まえてわかりやすく説明します。具体的には、皮膚の基本構造と機能を概観し、化粧品の含有成分に関する基本的な化学知識や、化粧品開発において必要な基礎技術を解説し、グループでの課題討議によって理解を深めます。

到達目標 (SBOs)

1. 考えて理解することを習慣づけ、課題について討議できる力を養う。
2. 生活における化粧品の役割、医薬品医療機器等法(旧薬事法)における定義を理解する。
3. 化粧品とのかかわりの観点から、皮膚科学の基礎を理解する。
4. 化粧品がどのような科学・技術によって成り立っているかを知る。

授業形態

毎講義ごとに事前に指定した教科書の課題についての予習(予習レポート提出)を前提に、講義を行い、適宜・グループ討議およびプレゼンテーションを実施して授業内容の理解を深める。

授業内容 (項目・内容)

回	担当者	項目	内容	SBOs
第1回	山下 裕司	オリエンテーションと化粧品の概論	1. 講義の進め方および本授業の狙い 2. 化粧および化粧品の役割	1, 2
第2回	山下 裕司	化粧品の定義と製品形態	1. 医薬品医療機器等法(旧薬事法)における化粧品・医薬部外品の位置付け 2. 具体的な製品の種類	1, 2
第3回	板垣 宏	化粧品と皮膚(1)	皮膚の構造と機能、生理作用	1, 3
第4回	板垣 宏	化粧品と皮膚(2)	紫外線、皮膚トラブル	1, 3
第5回	本山 晃	化粧品原料ガイド(1)	化粧品の成分と性質	1, 4
第6回	本山 晃	化粧品原料ガイド(2)	組成・特性解析と分析法	1, 4
第7回	山下 裕司	化粧品の製剤化技術と物性(1)	コロイド界面科学およびレオロジー	1, 2, 4
第8回	山下 裕司	化粧品の製剤化技術と物性(2)	化粧品の製剤化技術と物性試験	1, 2, 4
第9回	板垣 宏	化粧品の有用性・評価法(1)	保湿、抗老化	1, 2, 3
第10回	板垣 宏	化粧品の有用性・評価法(2)	美白、心理効果	1, 2, 3
第11回	板垣 宏	化粧品の品質保証(1)	関係法規、安定性、安全性	1, 2, 3
第12回	板垣 宏	化粧品の品質保証(2)	安全性、環境対応	1, 2, 3
第13回	本山 晃	化粧品と社会	1. 機能性化粧品とその将来 2. 化粧品産業における最新の話	1, 2, 3, 4
第14回	本山 晃	化粧品概論総括	講義の総括、グループ討議とプレゼンテーション	1, 2, 3, 4
第15回			まとめ	

成績評価方法

授業ごとのコメントシート(30%)、予習レポート(30%)、課題レポートとプレゼンテーション(40%)により成績を評価する。

教科書

『トコトンやさしい化粧品の本』 福井寛 (日刊工業新聞社)

参考書

『新化粧品学(第2版)』 光井武夫 (南山堂)
『化粧品科学ガイド』 田上八朗、杉林堅次、能崎章輔、宿崎幸一、神田吉弘 (フレグランスジャーナル社)
『化粧品の有用性』 日本化粧品技術者会 (薬事日報社)
『化粧品事典』 日本化粧品技術者会 (丸善出版)

準備学習(予習)・復習

授業前に講義予定の教科書の範囲を1時間程度予習すること。講義中にプリント等が配布された場合、そのプリントについて復習すること。また予習や復習を適切に実施すべく、予習課題のレポート提出や理解度を確認するためのコメントシート提出を行う場合がある。

オフィスアワー

質問等については書面にて教務課に提出すること。後日、講義の際にお答えいたします。

コンピューター化学

4年次 前期 専門選択必修 1単位

担当者 猪股 浩平 (所属: 創薬化学教室)

一般目標 (GIO)

分子の構造と性質の相関を理解するために、分子力場計算および分子軌道計算等の計算化学の基礎を Spartan 06 を利用しながら実習形式で修得する。

到達目標 (SBOs)

1. 計算化学で使用される代表的な計算方法とその違いを列挙できる。
2. Spartan 06 の基本的な操作を、必要に応じて使うことができる。
3. Spartan06 を用いて簡単な分子を描画できる。
4. 簡単な分子について、分子軌道計算や分子力場計算による構造最適化ができる。
5. 簡単な分子の振動数、静電ポテンシャル分布、安定配座、HOMO-LUMO、双極子モーメント、結合解離エネルギー等を計算できる。
6. 基本的な反応の位置選択性、立体選択性を計算から予測できる。
7. 簡単な分子の酸性度を計算から予測できる。
8. 簡単な分子のエネルギー変化を計算し、グラフ化できる。
9. 芳香族の共鳴エネルギーを計算できる。
10. 基本的な反応の遷移状態、反応中間体、主生成物を計算から求めることができる。
11. 計算から得られる物理量を目的に応じて使い分けられることができる。

授業形態

講義および実習形式

授業内容 (項目・内容)

回	担当者	項目	内容	SBOs
第1回	猪股 浩平	基本操作	計算化学の概要、エネルギー値の取り扱い、Spartan 06 の基本操作	1, 2
第2回	猪股 浩平	基本操作	分子の組み立てと Hartree-Fock 計算による構造最適化	2, 3, 4
第3回	猪股 浩平	基本操作	振動数計算と赤外吸収スペクトル、芳香族求電子置換反応と静電ポテンシャル分布	2, 3, 4, 5
第4回	猪股 浩平	基本操作	分子力場計算と分子軌道計算、配座エネルギー計算、生体高分子の表示	2, 3, 4, 5, 7, 8
第5回	猪股 浩平	基本操作	脱プロトン化のエネルギー計算と酸性度、遷移状態の予測構造、遷移状態計算	2, 3, 4, 5
第6回	猪股 浩平	基本操作	分子軌道、HOMO と LUMO、HOMO マップと LUMO マップ	1, 2, 3, 4, 5, 6
第7回	猪股 浩平	計算化学演習	原子や分子の大きさ、水素の性質、電子欠損系の化学構造	2, 3, 4, 5, 11
第8回	猪股 浩平	計算化学演習	非共有電子対と化学構造、水分子のクラスター構造	2, 3, 4, 5, 11
第9回	猪股 浩平	計算化学演習	VSEPR モデルと HF/3-21G モデル、混成と結合距離	2, 3, 4, 5, 11
第10回	猪股 浩平	計算化学演習	双極子モーメント、分子中の電荷分布、不均一結合解離エネルギーと酸性度	2, 3, 4, 5, 7, 11
第11回	猪股 浩平	計算化学演習	酸塩基における溶媒効果、Kekulé 共鳴の妥当性、芳香族性の推察	2, 3, 4, 5, 9, 11
第12回	猪股 浩平	計算化学演習	反応中間体、SN2 応の原動力、定量的構造活性相関	2, 3, 4, 5, 10, 11
第13回	猪股 浩平	計算化学演習	ねじれひずみと安定配座、シクロヘキサン誘導体の安定配座	2, 3, 4, 5, 8, 11
第14回	猪股 浩平	計算化学演習	ペリ環状反応の遷移状態、化学反応の熱力学支配と速度支配	2, 3, 4, 5, 6, 10, 11
第15回			まとめ	

成績評価方法

課題 (45%) およびレポート (55%) に基づいて評価する。

教科書

プリントを配布する

参考書

『計算有機化学入門』 (Wavefunction, Inc.)

『有機化学のための分子モデリングワークブック』 (CRC 総合研究所)

準備学習 (予習)・復習

本講義は、コンピューターを使用した実習形式で実施する。有機化合物および無機化合物の構造や物理化学的データの取り扱いが含まれるので、3年次までの該当科目 (無機化学、有機反応化学、化学熱力学、化学反応速度論等) を復習しておくこと。また、課題 (各講義後 2 時間程度の内容) とレポート (中間期および期末: 各 6 時間程度の内容) 提出を重視するので、できるだけ欠席しないようにすること。

オフィスアワー

教育研究棟 (ウェリタス) 10 階・研究室 2 毎週月曜 16:30~18:30

最新天然物化学

4年次 前期 専門選択必修 1単位

担当者 鵜飼 和代 (所属: 天然物化学教室)

一般目標 (GIO)

天然物化学の研究を理解するために主に天然有機化合物の単離、精製、構造決定に必要な操作、基本的取扱いを修得する。

到達目標 (SBOs)

1. 天然有機化合物の単離・精製に利用される方法について説明できる。
2. 天然物の構造決定について、各種スペクトルデータを基に説明できる。
3. 天然由来成分の定量方法について、具体例を挙げて説明できる。
4. 生物活性の評価方法について、具体例を挙げて説明できる。
5. 天然有機化合物の生合成経路について説明できる。

授業形態

講義

授業内容 (項目・内容)

回	担当者	項目	内容	SBOs
第1回	鵜飼 和代	講義内容の解説	講義の内容と進め方について解説と参考書の紹介を行う	
第2回	鵜飼 和代	天然物の単離・精製	カラムクロマトグラフィー法など天然物を単離・精製する方法について解説する	1
第3回	鵜飼 和代	天然物の単離・精製	カラムクロマトグラフィー法など天然物を単離・精製する方法について解説する	1
第4回	鵜飼 和代	天然物の構造決定	二次元NMRを中心に天然物の構造決定方法について解説する	2, 5
第5回	鵜飼 和代	天然物の構造決定	二次元NMRを中心に天然物の構造決定方法について解説する	2, 5
第6回	鵜飼 和代	天然物の定量	HPLCまたはGCを用いて天然物などを定量する方法について解説する	3
第7回	鵜飼 和代	天然物の定量	HPLCまたはGCを用いて天然物などを定量する方法について解説する	3
第8回	鵜飼 和代	生物活性試験について	スクリーニングの評価に用いられる方法について解説する	4
第9回	鵜飼 和代	生物活性試験について	スクリーニングの評価に用いられる方法について解説する	4
第10回	鵜飼 和代	医薬品の研究開発	天然有機化合物由来の医薬品の研究開発について紹介する	1~5
第11回	鵜飼 和代	医薬品の研究開発	天然有機化合物由来の医薬品の研究開発について紹介する	1~5
第12回	鵜飼 和代	医薬品の研究開発	天然有機化合物由来の医薬品の研究開発について紹介する	1~5
第13回	鵜飼 和代	医薬品の研究開発	天然有機化合物由来の医薬品の研究開発について紹介する	1~5
第14回	鵜飼 和代	まとめ	講義内容の要点と復習	1~5
第15回			試験	

成績評価方法

定期試験のみで評価する。

教科書

プリントを配付する。

参考書

講義の時に紹介する。

準備学習(予習)・復習

これまでに履修した複数の科目の内容をふまえた上での講義を行います。事前に範囲を予告しますので、復習をしてきて下さい(1時間程度)。授業で配布するプリントを利用して、関連分野の理解と復習を行って下さい(1時間程度)。

オフィスアワー

教育研究棟6階・天然物化学スタッフ室 研究室 月曜日 午後3時~5時

公衆衛生学

4年次 前期 専門選択必修 1単位

担当者 熊谷 健 (所属：環境衛生学教室)

一般目標 (GIO)

社会における集団の健康と疾病の現状およびその影響要因を把握するための保健統計と疫学並びに公衆衛生の向上に貢献するための疾病の予防に関する基本的知識、技能を修得する。

到達目標 (SBOs)

1. 人口統計の意義、人口動態、人口動態および国勢調査の目的と意義について説明できる。
2. 保健統計に関する指標について説明できる。
3. 人口推移と将来予測について説明できる。
4. 疫学の役割や疫学の三要因について説明できる。
5. 疫学の種類とその方法について説明できる。
6. 健康と疾病の概念や世界保健機構 (WHO) の役割について説明できる。
7. 疾病の予防について説明できる。
8. 感染症法、母子感染および性行為感染症について説明できる。
9. 生活習慣病の種類と動向、リスク要因について説明できる。
10. 主な職業病の原因と症状について説明できる。

授業形態

講義

授業内容 (項目・内容)

回	担当者	項目	内容	SBOs
第1回	熊谷 健	保健統計	人口動態、人口動態、国勢調査	1
第2回	熊谷 健	保健統計	死亡に関する統計、出生に関する統計	1, 2
第3回	熊谷 健	健康と疾病をめぐる日本の現状	死因別死亡率、人口の将来予測	2, 3
第4回	熊谷 健	疫学	疫学の役割、疫学の三要因	4
第5回	熊谷 健	疫学	記述疫学、分析疫学	4, 5
第6回	熊谷 健	疫学	要因対照研究、症例対照研究	5
第7回	熊谷 健	健康とは	健康と疾病の概念、WHO	6
第8回	熊谷 健	疾病の予防とは	一次予防、二次予防、三次予防	7
第9回	熊谷 健	疾病の予防とは	予防接種、新生児マスキリング	7
第10回	熊谷 健	感染症の現状とその予防	新興・再興感染症、感染症法	8
第11回	熊谷 健	感染症の現状とその予防	母子感染症、性行為感染症	8
第12回	熊谷 健	生活習慣病とその予防	生活習慣病の種類と動向	9
第13回	熊谷 健	生活習慣病とその予防	生活習慣病のリスク要因	9
第14回	熊谷 健	職業病	職業病の原因と症状	10
第15回			試験	

成績評価方法

定期試験で評価する。

教科書

『スタンダード薬学シリーズ5「健康と環境」』（東京化学同人）

参考書

『公衆衛生がみえる 2016 - 2017』（メディックメディア）

準備学習(予習)・復習

予習：講義予定の教科書の範囲を通読し、概要を把握する（1時間程度）。

復習：教科書、配付資料、板書内容等を用いてノート整理を行い、講義内容の理解に努める（1時間程度）。

オフィスアワー

教育研究棟 (ウェリタス) 8階・環境衛生学教室 スタッフ室1 毎週月曜日 午後4時30分～午後6時

ゲノム情報概論

4年次 前期 専門選択必修 1単位

担当者 佐々木 雅人 (所属: 感染生体防御学教室)

一般目標 (GIO)

2003年にヒトゲノムが解読され、膨大なゲノム情報からヒトの疾患の原因の同定や創薬に至るまで、様々な分野・領域でそれらが利用されている。本科目では、ゲノム情報の重要性や有効性、将来への発展性について把握するために、ゲノミクスやトランスクリプトミクス、プロテオミクス等の生物の持つ情報の網羅的解析法と、得られた情報を医療に還元するための様々な解析手法の基本的知識・技能を修得する。

到達目標 (SBOs)

1. ヒトゲノムの構造と多様性を説明できる。
2. バイオインフォマティクスについて概説できる。
3. データベースやウェブツールを用いて、遺伝情報の検索などの初歩的なバイオインフォマティクスを実践できる。
4. トランスクリプトームについて概説できる。
5. プロテオームについて概説できる。
6. ゲノム解析に有用な塩基配列決定法を説明できる。
7. 遺伝子多型 (欠損、増幅) の解析に用いられる方法 (CGHアレイ法など) について概説できる。
8. 遺伝子多型 (SNPs) の解析に用いられる方法 (RFLP, SSCP法など) について概説できる。
9. 遺伝子発現プロファイルを解析するための技術 (マイクロアレイなど) について概説できる。
10. 外来遺伝子を細胞中で発現させる方法を概説できる。
11. タンパク質発現プロファイルを解析するための技術 (2次元電気泳動法、ペプチド質量分析に基づくタンパク質の同定方法など) を概説できる。
12. タンパク質間相互作用の解析に用いられる主な方法 (免疫沈降など) について概説できる。
13. ゲノム情報から疾患関連遺伝子の同定、創薬への利用まで、ゲノム創薬の流れについて説明できる。
14. 代表的な疾患 (癌、癌抑制遺伝子など) 関連遺伝子について説明できる。
15. 疾患関連遺伝子の薬物療法 (分子標的治療薬) への応用例を列挙し、説明できる。
16. 遺伝子機能解析法について、その方法を列挙し、その原理について説明できる。
17. 初期胚発生と幹細胞 (iPS, ES細胞など) を概説できる。
18. 生殖・発生工学 (クローン動物、トランスジェニック生物、ノックアウトマウスなど) を利用した遺伝子改変動物の作製法を概説できる。
19. ゲノムの生物種間多様性とその創薬での重要性を説明できる。
20. RNA干渉、ゲノム編集について概説できる。

授業形態

授業用に作成したプリントを中心に、教科書を参考にして板書をまじえながら進めていく。
遺伝子配列や発現情報などの初歩的な遺伝情報解析 (バイオインフォマティクス) 演習も行う。

授業内容 (項目・内容)

回	担当者	項目	内容	SBOs
第1回	佐々木 雅人	ゲノム情報	ゲノム情報と遺伝子多型・変異、生物多様性	1
第2回	佐々木 雅人	ゲノミクス	DNA配列決定法、遺伝子多型 (SNPs) 解析、DNA鑑定、SNPアレイ、CGHアレイ	1, 6, 7, 8
第3回	佐々木 雅人	トランスクリプトミクス	cDNAマイクロアレイ、リアルタイムPCR	4, 9
第4回	佐々木 雅人	プロテオミクス	SDS-PAGE、二次元電気泳動、ウェスタンブロットティング	5, 11
第5回	佐々木 雅人	プロテオミクス	融合遺伝子発現法、組換えタンパク質発現と精製法、免疫沈降法、質量分析	5, 12
第6回	佐々木 雅人	疾患関連遺伝子	病気と遺伝子: 単一遺伝子疾患と連鎖解析、多因子疾患と感受性遺伝子	13, 14
第7回	佐々木 雅人	疾患関連遺伝子	がん遺伝子変異	13, 14
第8回	佐々木 雅人	バイオ医薬品	分子標的治療薬、分子標的抗体医薬品、Fc融合タンパク質製剤	13, 14, 15
第9回	佐々木 雅人	バイオインフォマティクス	データベースとウェブツールを用いた検索・解析法: 遺伝子疾患・原因遺伝子検索、塩基配列解析	2, 3
第10回	佐々木 雅人	バイオインフォマティクス	データベースとウェブツールを用いた検索・解析法: 遺伝子産物の情報検索・解析	2, 3
第11回	佐々木 雅人	バイオインフォマティクス	データベースとウェブツールを用いた検索・解析法: 相互作用分子、遺伝子と関連疾患の検索・解析	2, 3
第12回	佐々木 雅人	遺伝子機能解析法	in vitroとin vivo解析、機能獲得型・喪失型遺伝子解析、外来遺伝子の発現法、RNA干渉	10, 16, 18, 19, 20
第13回	佐々木 雅人	生殖・発生工学	個体発生、幹細胞 (iPS細胞、ES細胞)、キメラマウス、クローン生物、トランスジェニック生物作製法	10, 16, 17, 18, 19
第14回	佐々木 雅人	生殖・発生工学	遺伝子改変マウス作製法、ゲノム編集	10, 16, 17, 18, 19, 20
第15回			試験	

成績評価方法

定期試験 (70%)、課題・小テスト (10%)、演習 (20%)

教科書

『よくわかるゲノム医学 改訂第2版～ヒトゲノムの基本から個別化医療まで』 服部成介・水島一菅野純子 著、菅野純男 監修 (羊土社)
『遺伝子工学 -基礎から応用まで-』 野島博 著 (東京化学同人)

参考書

『遺伝医学やさしい系統講義 18講』 福嶋義光 監修 (メディカル・サイエンス・インターナショナル)
『ヴォート 基礎生化学 第4版』 ヴォート(他) 著、田宮信雄(他) 訳 (東京化学同人)
『エッセンシャル細胞生物学 第4版』 Alberts B.(他) 著、中村桂子・松原謙一 監訳 (南江堂)
『医薬分子生物学 第三版』 野島博 著 (南江堂)
『薬学のための分子生物学』 金田典雄・伊藤進 編 (廣川書店)

準備学習(予習)・復習

本科目では主に、生命科学の最先端科学技術と、ゲノム解析・情報を活用した医療について講義します。大学で“薬学”という高等専門教育を受け卒業した後、様々な分野での活躍が期待される皆さんにとって、知っておいてもらいたい、知っていて損は無い、数多くの内容を含みます。例えば、「次世代シーケンサーとは何か?」、「iPS細胞とはどのような細胞か?」、「抗体医薬とは何か?」、「テーラーメイド医療とは何か?」など、現在～近い将来にかけて大きく発展すると考えられる技術について、本講義を通じて深い知識を身につけて欲しい。そのためには、1～3年次までに修得した技能・知識が求められます。生命現象の理解のためには「生化学」や「生体情報制御学」、遺伝子工学技術を利用・応用した最新の解析技術や医薬品開発の理解のためには「遺伝子工学」を特に重点的に復習し、授業に臨んでください。講義内容は、初めて聞く単語や用語が多いため、あらかじめ教科書や配布プリントを読み、単語の意味や用語について頭に入れておいて下さい(30分程度)。授業はスライド(プリント)を中心に講義を行います。自己学習の際は、講義内容(プリント)の復習に加え、授業で行った範囲について教科書を熟読し、理解を深めるように努めて下さい(1時間程度)。教科書のみでは不十分な部分や、教科書に記載の無い部分は、参考書を活用し、復習を行って下さい。また、授業の冒頭に、指定した予習の範囲や、前回までに行った授業内容についての確認(小テスト)を行います。その対策も十分に時間をかけて行って下さい(30分程度)。

オフィスアワー

教育研究棟(ウェリタス)8階・感染生体防御学教室 在室時は可能な限りいつでも対応します。

卒業研究

一般目標 (GIO)

研究活動に参画できるようになるために、研究活動に必要な基本的理念および態度を修得する。また、研究を自ら実施できるようになるために、研究課題の達成までの研究プロセスを体験し、研究活動に必要な基本的知識、技能、態度を修得する。さらに、薬学の知識を総合的に理解し、医療社会に貢献するために、研究課題を通して、新しいことを発見し、科学的根拠に基づいて問題点を解決する能力を修得し、それを生涯にわたって高め続ける態度を養う。

到達目標 (SBOs)

1. 課題を理解し、その達成に向けて積極的に取り組む。(態度)
2. 問題点を自ら進んで解決しようと努力する。(態度)
3. 課題達成のために、他者の意見を理解し、討論する能力を醸成する。(態度)
4. 研究活動に関わる諸規則を遵守し、倫理に配慮して研究に取り組む。(態度)
5. 環境に配慮して、研究に取り組む。(態度)
6. チームの一員としてのルールやマナーを守る。(態度)
7. 課題に関連するこれまでの研究成果を調査し、評価できる。(知識・技能)
8. 課題に関連するこれまでの発表論文を読解できる。
9. 課題達成のために解決すべき問題点を抽出できる。(技能)
10. 実験計画を立案できる。(知識・技能)
11. 実験系を組み、実験を実施できる。(技能)
12. 実験に用いる薬品、器具、機器を正しく取扱い、管理する。(技能・態度)
13. 研究の各プロセスを正確に記録する。(技能・態度)
14. 研究の結果をまとめることができる。(技能)
15. 研究の結果を考察し、評価できる。(技能)
16. 研究の成果を発表し、適切に質疑応答ができる。(技能・態度)
17. 研究の成果を報告書や論文としてまとめることができる。(技能)

授業形態

3年次後期と4年次通年の1年半の期間、配属教室で各研究課題に取り組む。
次ページ以降に各教室の1. 卒業研究指導方針、2. 研究テーマ概要、3. 卒業研究テーマ例を示す。

成績評価方法

1年半の卒業研究を通して、1. 論文講読(15%)、2. 問題点の抽出(15%)、3. 研究態度(20%)、4. 研究過程の記録(15%)、5. 研究成果の発表(15%)、6. 卒業論文作成(20%)について評価する。

卒業研究（創薬化学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 遠藤 泰之（教授）、猪股 浩平（准教授）、太田 公規（講師）、皆瀬 麻子（助手）

卒論指導方針

有機化学及び医薬化学の基本は確実な化学物質取扱い技術と論理的思考であり、これは医薬に関わる研究者、技術者に求められる資質である。この基盤のもとに、新しい活性分子を創りあげるといった研究の面白さを経験させることにより現代の医薬化学における有機化学の役割を理解させる。研究開始後、プレゼンテーションの経験を積ませるため、2ヶ月に1回程度教室の実験報告会での発表及び論文講読の発表を行い、卒業研究発表及び卒業論文を作成していくことになる。

当教室の研究テーマは医薬及び機能性化合物の合成から生理活性試験、構造化学、有機反応開発等、幅広い分野に及ぶが、卒業研究学生は、一人に一つの研究テーマを担当することとなる。

研究テーマ概要

有機化学、構造化学を基盤として、生物活性発現機構の本質を追求し、その機能を制御する分子の設計・合成により、実際的な医薬を創製すること（創薬化学）を目的として、次のような研究を行っている。

(1) 医薬への応用を目指した新規生理活性化合物の分子設計・合成及び活性評価

核内受容体や細胞内情報伝達系酵素の構造、あるいはリガンド認識から抽出した生理活性分子の構造単位の物理的・化学的性質を、新しい骨格を用いて再構築する分子設計・合成を行っている。この研究で得られた新規化合物は既存の化合物とは異なる活性動態を示す医薬のリード化合物となるものである。対象としている生理活性化合物は、エストロゲン受容体制御物質、アンドロゲン受容体制御物質、レチノイド受容体制御物質であり、これらは骨粗鬆症治療薬、ホルモン依存性癌治療薬のリード化合物となる。

(2) 球状分子を素材とする分子構築及び有機化学

医薬と受容体の相互作用の化学的解析を目的として、特異な非局在電子系を有するにもかかわらず、有機化学的研究が進展していないホウ素クラスターの物理的・化学的性質を解明するための有機物理化学、合成化学研究及び、それらを利用した超分子化学、機能性分子構築への応用を研究している。現在の研究テーマは新規立体保持加溶媒反応機構の解析、芳香環相互作用による分子認識、新規液晶素材の開発等である。

(3) 有機触媒を利用したエナンチオ選択的反応の開発と医薬化学への応用

有機触媒（アミノ酸誘導体およびペプチド類縁体）を利用したエナンチオ選択的縮合反応の開発、ならびに、それを利用した生物活性化合物の合成について研究している。

卒業論文テーマ例

- ・グリセロール基を有する新規ARアンタゴニストの創製
- ・ジフェニルアミン骨格を有する新規アニオンレセプターの創製
- ・新規キラルアミン触媒の創製と分子間不斉アルドール反応への適用

卒業研究 (分子薬化学教室)

4年次 後期 必修 18単位

担当者 吉村 祐一 (教授)、若松 秀章 (講師)、斎藤 有香子 (助教)

卒論指導方針

卒業研究では、配属生一人一人が研究室の研究テーマに則した内容で研究を行う。担当する教員の指導のもと研究を行うが、研究を遂行する配属生自身が主体的に取り組むことが望まれる。研究を通じ、研究者・技術者にとって重要な問題発見・解決能力のスキルを身につける。同様に、研究室での研究報告や卒業研究発表を通じ、プレゼンテーション能力のスキルアップを行う。また随時行う英語文献の詳読会により、グループ学習に臨む態度を修得するとともに、英語読解能力の向上を計り、研究を行う基礎となる有機化学の最新知識を習得する。研究活動は、当然個人の活動に負うところが大きいだが、研究室のメンバーとなることで、研究室全体の研究遂行へ協力することになる。研究チームの一員として、他のメンバーとコミュニケーションを取り、お互いに協力することで、チームとして目的を達成することの大切さを学んでほしい。

研究テーマ概要

当研究室では、新規生理活性物質の探索と核酸医薬への応用を念頭においたヌクレオシド誘導体の合成研究を行っている。研究の主眼はヌクレオシドを中心とした医薬品化学とケミカルバイオロジーであるが、新規機能性分子のデザインと合成を通じ、反応開発や触媒開発といった新しい合成手法の開拓についても積極的に取り組んでいる。

- 新規代謝拮抗剤や核酸医薬構成素子の開発を目指したヌクレオシド誘導体のデザインと合成
核酸系代謝拮抗剤は、抗癌剤に加え、ヘルペスウイルスやエイズの原因ウイルスであるHIVに対する化学療法薬などが臨床で使用されている。さらに、修飾ヌクレオシドはアンチセンス等の核酸医薬の構成素子としての機能も期待されている。新たな制癌性並びに抗ウイルス性ヌクレオシドの創製と核酸医薬への応用を目指し、ヌクレオシド誘導体のデザインと合成を検討している。
- 有機分子触媒の合成と機能評価
ヌクレオシド・アミノ酸などの生体分子を基本骨格とする有機分子触媒のデザインと合成を行い、不斉反応に応用可能な新規有機触媒分子の開発を行っている。
- 金属触媒を利用したカップリング反応の開発と応用研究
パラジウムを中心とした金属触媒によるカップリング反応の開発と応用を検討している。開発した反応を用い、新たな機能性分子の合成について検討を行っているほか、メタセシス反応を基盤とする新規生理活性物質の合成についても検討している。
- アザ糖など疑似糖類の合成研究
糖の構造に含まれるフラノース環やピラノース環の酸素原子を窒素原子で置換したアザ糖誘導体の合成とグリコシダーゼ阻害に関する構造活性相関研究を検討している。

卒業論文テーマ例

- ・ 4'-置換4'-チオヌクレオシド誘導体の新規合成法の開発

卒業研究（医薬合成化学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 吉村 祐一（教授・兼任）、渡邊 一弘（講師）、成田 紘一（助教）、丸田 梢恵（助手）

卒論指導方針

教室員は、スタッフ3名の他、ポスドク2名（スペイン人、日本人）、大学院生1名が在籍し、同じ目標を目指し一丸となって日々研究に励んでいます。原則として配属生は1人1研究テーマを担当し、この大学で5年間にわたり学んだものを卒業研究という形で集大成します。学生の指導方針としては、スタッフおよび大学院生とチームを作り一緒に研究を行うマンツーマン指導方式を基本としており、卒業論文の作成まで責任を持って二人三脚で実験・研究を進めていきます。なお、卒業研究に関しては学生本人と面談した上で、将来の進路などを考慮した適切な研究課題（実験、文献研究、病院実習研究など）を行ってもらう予定です。

この卒業研究を通して、配属生が医薬品を扱うプロとして薬の化学構造を議論でき、医療あるいは研究現場からの要請に十分応えられる人材、すなわち多方面における問題解決能力を兼ね備えた薬剤師および技術者・研究者になれるような教育体制および人材育成に力を注いでいます。

研究テーマ概要

医薬合成化学教室では、有機合成化学をベースとして「新しい、より優れた医薬品（候補化合物）の開発」を目指して、有用な生物活性を示す天然有機化合物の合成研究を行っています。特に、難治性疾患として知られているエイズ、がん、アルツハイマー病、および白血病などの治療薬開発候補化合物を合成ターゲットとして研究を行っております。研究テーマに関しては、これまで学んできた授業や実習での知識・技能をベースとして教員との面談により各人の希望に沿ったテーマを設定します。たとえ、電子の気持ちに完全になりきれなくても、それを考慮した研究テーマになりますので安心して研究が行えます。なお、大学院進学希望者は、当然のことながら高度な研究テーマとなります。

卒業論文テーマ例

- ・ 中～大員環を有する生物活性天然物の合成研究
- ・ ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害作用を有する抗がん剤FK228の類縁体合成
- ・ NF- κ B阻害剤DHMEQの合成研究
- ・ イソシアノ酢酸エチルを用いた新規環化反応の開発
- ・ 抗がんおよび抗菌活性を有するプリミンの合成
- ・ 3-アルキル-5-アミノ-2-ヒドロキシキノロン類の一般的合成法の開発
- ・ B-アルキル鈴木・宮浦クロスカップリング法を基軸としたプリミン酸の合成研究
- ・ ヘキサヒドロジベンゾフラン骨格を有するフェルギネンBの合成研究
- ・ 抗腫瘍活性を有する β -ラパコンの合成

卒業研究（臨床分析化学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 藤村 務（教授）、大野 賢一（准教授）、加藤 創（助教）、小松 祥子（助手）

卒論指導方針

研究室スタッフの指導のもと、一人1テーマを基本として卒業研究を行います。卒業研究が円滑かつ安全に進められるよう、基礎技術の習得を徹底したのち、卒業研究に取り組みます。また、教室ゼミを通して、研究の進捗状況を確認させ、研究成果がまとまれば、結果は新規なため、論文投稿、学会発表を通して社会にフィードバックします。また、在籍中に行われる講義・補講・勉強に関して必要な助言を随時行い、卒業試験合格を目標とします。

研究テーマ概要

ゲノムDNAからの転写産物の総和としてTranscriptome、存在するタンパク質の総和としてProteome、代謝産物の総和としてMetabolomeという概念があります。特に当研究室は、生体の表現型（体の状態など）に近いProteome及びMetabolomeを主体とした研究を精力的に行っています。ヒトが病気に罹った場合、身体は病気を反映して血液中や尿中に様々な物質を量的に変化させます。この物質を疾患バイオマーカーと呼び、これらを測定することにより病気の予防や早期発見に役立てることができます。また、ホルモン依存性の乳がんや前立腺がんについてその発症メカニズムを解明し、診断法や治療薬を開発することを目指しています。男性ホルモンであるアンドロゲンや女性ホルモンであるエストロゲンなどのステロイドホルモンについて、その代謝物を含めた高感度分析法の開発とケミカルバイオロジーへの応用に関する研究を行っています。

卒業論文テーマ例

- ・ 臨床領域におけるバイオマーカーの探索
- ・ マルチオミクス解析を利用したバイオマーカーの探索
- ・ プロトン親和力に基づくESI-MSにおける高感度誘導体化法の開発
- ・ LG-MS並びに安定同位体標識基質を用いたステロイド生合成・代謝酵素活性の測定法の開発
- ・ 光計測（蛍光、化学発光）による生体関連分子の高感度分析法の開発
- ・ ジフルオロジニトロベンゼンを用いた絶対配置決定法の開発

卒業研究（微生物学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 久下 周佐（微生物学）、猪瀬 敦史（微生物学）、色川 隼人（微生物学）

卒論指導方針

微生物（細菌、酵母、ウイルス）およびヒト培養細胞の取り扱い方法を習得し、遺伝子工学、分子生物学、細胞生物学的な研究手法および考え方を学ぶ。知的好奇心を大きく研究をしていきましょう。

研究テーマ概要

酸化ストレスは様々な病態と関連します。当教室では、細胞が酸化ストレスをどのように感知して防御するかのも分子機構、およびC型肝炎ウイルスの毒性発現機構の解明と応用を目指して下記の研究を推進している。

- 1) 酸化ストレスの感知とストレス応答機構の研究
- 2) ヒト細胞におけるレドックス（酸化ストレス）シグナル伝達と代謝制御の研究
- 3) ヒト細胞におけるレドックスシグナル伝達の研究
- 4) C型肝炎ウイルスコアタンパク質による小胞体ストレス誘導機構と肝病態進行機構に関する研究

卒業論文テーマ例

- 1) C型肝炎ウイルスタンパク質の細胞ストレス誘導機構の解析
- 2) ヒトピルビン酸キナーゼの酸化ストレスによる制御機構とがん細胞の増殖

卒業研究（感染生体防御学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 柴田 信之（教授）、佐々木 雅人（准教授）、伊藤 文恵（助手）、田中 大（助手）

卒論指導方針

病原真菌学をテーマにした卒業研究を通して、社会に出てから、自ら問題を発見し的確に解決して行くことのできる能力を備えた人材を育成します。自然免疫と真菌感染症の基礎・応用研究に興味と情熱のある皆さんを歓迎します。卒業研究指導は各研究テーマの背景や目的の理解、実験原理の理解、実験技術の習得、データ分析力、データのまとめや発表能力がつくように進めて行き、論文を作成します。

研究テーマ概要

免疫機能が正常な健常人に対しては病原性を示さない常在菌が、基礎疾患や医療行為の結果として免疫機能の低下したヒトに対して病原性を示すようになることが知られています。その中には薬剤耐性菌も存在し、感染症を発症した場合治療が難しいケースも出てきます。免疫機能には生まれながら備わっている自然免疫と、病原体と接触することで誘導される獲得免疫がありますが、当教室では病原菌がこれら両者に対しどのように認識されているのか解析することをテーマとして、様々な菌種の特異抗原解析とそれを認識する生体側因子の相互作用を解析し、薬剤耐性菌にも有効な感染防御の機構を解明していくことを目的としています。

重要な病原性真菌 (*Candida*, *Aspergillus*, *Malassezia*, *Fonsecaea*, *Exophiala* など) の産生する病原性因子 (抗原多糖や毒素) の構造と役割、さらには自然免疫における認識機構について、これらの分子を分離精製し、化学的分解反応、酵素反応、機器分析を組み合わせさせて解析を行っています。また、各種ストレスが病原性真菌の抗原性や病原性に対してどのように影響するかについても解析しています。これらの研究を行うことにより真菌症の病原性機構を明らかにし、迅速でより精度の高い診断法を開発するとともに、真菌特異的なタンパク質をターゲットにした新しい抗真菌薬の開発を提案していきます。

卒業論文テーマ例

- ・ 病原性黒色真菌 *Exophiala jeanselmei* 細胞壁糖タンパク質中の特異糖鎖抗原解析
- ・ 病原性真菌 *Candida glabrata* $\Delta alg6$ および $\Delta mnn2$ の各種薬剤感受性、細胞壁構造、病原性との相関性解析
- ・ 異なる条件で増殖した *Aspergillus fumigatus* の N- 及び O- 結合型糖鎖の構造解析
- ・ *Candida dubliniensis* の細胞壁抗原糖タンパク質の解析
- ・ *Candida glabrata* *KRE5* 遺伝子発現抑制により誘導される小胞体ストレスと細胞壁構造の変化
- ・ *Aspergillus fumigatus* 小胞体ストレス関連遺伝子欠損株の性質解析
- ・ 自然免疫に関与する *Dectin-2*, *DC-SIGN* 等のレクチンの真菌多糖との反応性とその応用研究

卒業研究（環境衛生学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 永田 清（教授）、熊谷 健（准教授）、進藤 佐和子（助教）

卒論指導方針

当教室は、主に遺伝子操作、培養細胞および実験動物を用いた研究を行っています。各自異なったテーマを選択し、職員の指導の下に研究を行います。研究生活を通して自己を磨き、各自が自立して仕事をして行くことができるような指導を行います。研究成果は、卒業論文としてまとめ、20分の発表を行う予定です。また、ゼミ旅行において発表討論会を行います。

研究テーマ概要

『安全で有効な薬の開発・使用を目指して』

当研究室では、安全で有効な薬物の開発・使用を可能とするために、薬物、健康食品および環境汚染物質による副作用あるいは毒性発現の分子メカニズムを解明し、ヒトの副作用・毒性発現予測が可能なシステムの確立を目的として以下の3つの研究を中心に行っています。

1) 副作用・毒性発現および催奇形性発現の分子メカニズム解明

薬物は、主に肝臓の薬物代謝酵素によって代謝されますが、その代謝活性には大きな個人差があることが知られています。この個人差の原因として、それらの遺伝子多型が考えられてきましたが、私たちは、酵素遺伝子の発現調節の変動にあるとの仮説を立て、これらの遺伝子転写機構を解析することで、酵素の個人差を生じる分子メカニズム解明に挑戦しています。また、薬物投与によるレチノイン酸の濃度変動が引き起こす催奇形性発現の分子メカニズム解明の研究も行っています。

2) 薬物と相互作用を示す健康食品の探索

健康食品は医薬品とは異なり、安全性や有効性等は不明であり、また薬物作用に対して相互作用を予測することは難しいのが現状です。また、健康食品による医薬品との相互作用は、薬力学的に起こるものより薬物代謝酵素が関与するものの方が多く発生すると考えられます。その理由として薬物代謝酵素は、本来食物に含まれる毒物の解毒代謝酵素として動物の進化の過程で備わってきたためです。そこで当教室では、代謝阻害や酵素誘導などを引き起こす市販の健康食品を探索しています。

3) ヒトの副作用・毒性発現予測システムの樹立

薬の副作用・毒性発現の基礎研究は、今まで主に実験動物を用いて行われていましたが、実験動物の結果からヒトの代謝経路、副作用・毒性発現を正確には予測できないことが分かってきました。その理由は、ヒトと実験動物との薬物代謝様式が大きく異なるからです。ヒト肝での薬物の代謝経路が予測可能となれば、薬物相互作用が予測可能となり、薬物の開発の効率が上がり、より安全な薬物が作れます。そこで私たちは、遺伝子操作、遺伝子治療に用いられているウイルス等を用い、実験動物酵素をヒト化することでヒトの予測システムを確立することを目指しています。また、再生医療あるいは医薬品開発の分野で、今最も注目されているヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）の作成および肝細胞への分化させた細胞を用いて、ヒトの副作用・毒性発現予測システム手法の開発を行っています。

卒業論文テーマ例

- ・ P450発現アデノウイルスベクターを用いた薬物代謝毒性発現予測系の確立
- ・ 薬物代謝酵素誘導スクリーニングのための *in vitro* 同時評価系の構築
- ・ 環境汚染物質による薬物動態関連遺伝子の新規転写活性化機構
- ・ 多環芳香族炭化水素類の毒性発現と P450 誘導分子機構に関する研究
- ・ アデノウイルス発現システムを用いた iPS 細胞の樹立及び iPS 細胞の肝細胞への分子誘導の検討
- ・ 健康食品による薬物相互作用の解明
- ・ 核内受容体と NF-kappaB との双方不活化現象の分子機構研究

担当者 丹野 孝一（教授）、中川西 修（准教授）、八百板 富紀枝（講師）、根本 互（助手）

卒論指導方針

動物実験の基本手技を取得した後、各研究テーマについて実験を行う。実験結果について討議することにより、研究の進め方や考え方を習得すると共に、得られた実験結果をまとめ、卒業論文を作成する。

研究テーマ概要

当教室では中枢薬理学の観点から、以下のテーマについて研究を進めている。

(1) 脊髄疼痛伝達機構における生理活性ペプチドの役割の解明

内因性オピオイドペプチドのダイノルフィンが脊髄疼痛伝達機構において抑制的のみならず、グルタミン酸NMDA受容体イオンチャネル複合体のポリアミン調節部位の活性化に基づき促進的にも関与していることを報告している。また、最近、昇圧ペプチドとして知られているアンジオテンシンⅡ（AngⅡ）が脊髄疼痛伝達機構においてAngⅡタイプ1（AT₁）受容体の活性化とそれに伴うp38MAPKの活性化に起因して、促進的に関与していることを明らかにしている。この知見に基づき、急性および慢性疼痛に対するAT₁受容体遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬の効果について検討を行った結果、有効性を見出したので、この作用機序について検討を行っている。

(2) 精神神経疾患モデル動物の作製とその発症機序の解明

現在までに以下に示す3種の精神神経疾患モデル動物の作製を確立し、その発症機序を行動薬理的、生化学的ならびに病理組織学的手法を用い明らかにしている。

- ① **うつ病モデル**：(i) 雌マウスの卵巣を摘出した後ストレスを負荷することにより女性の更年期障害の一つであるうつ病症状が現れることを報告している。(ii) マウスの嗅球を摘出するとうつ様行動及び学習機能の低下、母性行動の障害等が認められ、これらの異常行動は、海馬歯状回での神経新生の抑制と相関性があることを見出している。また、本学・創薬化学教室の遠藤教授との共同研究で、新規エストロゲン受容体モジュレーターのBE360が海馬歯状回における神経新生を増加させ、抗うつ作用および記憶学習障害改善作用を示すことを明らかにしている。
- ② **統合失調症モデル**：幼若期ラットの腹側海馬を障害すると思春期後（生後56日目以降）に認知障害が認められる。その障害が前頭前皮質における5-HT_{2A}受容体機能亢進によることを明らかにしている。さらに、覚醒剤であるアンフェタミンの代謝物であるp-hydroxyamphetamineが認知障害を示し、その障害はドパミンD₂およびD₄受容体を介して発現することを報告している。
- ③ **注意欠陥／多動性障害モデル**：マウスに断続的レム断眠を施すことにより多動や不注意行動が誘発され、これらの行動は注意欠陥／多動性障害の治療に用いられるメチルフェニデートによって抑制されることを明らかにした。また、これらの行動発現には、前頭皮質におけるノルアドレナリン神経系の亢進ならびにドパミン神経系の低下が関与すること、および海馬における一酸化窒素系が関与することを見出している。これらの知見は、断続的レム断眠負荷マウスの注意欠陥／多動性障害モデルとしての妥当性を示唆している。さらに、マウスを軟らかい餌で飼育することにより、自発運動量の亢進ならびに社会性行動の増加が認められ、これらの異常行動の発現には、前頭皮質におけるD₄受容体やドパミン神経系の変化が関与することを明らかにした。これは、咀嚼回数の減少が情動行動障害の発現リスクを高める可能性を示唆している。

(3) モルヒネ鎮痛耐性および身体的依存形成機構の解明

モルヒネ鎮痛耐性形成にダイノルフィンの分解に関与しているシステインプロテアーゼの活性化および転写因子p53の発現量増加が関与していることを明らかにしている。また、モルヒネの身体的依存の形成にはシステインプロテアーゼの活性化および前頭皮質における組織型プラスミノゲン活性化因子の発現量増加とそれに伴うプラスミンが関与し、抗プラスミン薬のトラネキサム酸がモルヒネの身体的依存の形成を抑制することを報告している。

卒業論文テーマ例

- ・ 脊髄疼痛伝達機構におけるアンジオテンシンⅡの役割の解明
- ・ うつ病および記憶学習障害モデル動物の作製とその発症機序の解明
- ・ 食習慣の質的低下による異常行動とその発症機序の解明
- ・ 肝臓水解物の抗疲労効果とその作用機序の解明
- ・ コンドロイチン硫酸の鎮痛効果とその作用機序の解明
- ・ 潰瘍性大腸炎が精神症状に及ぼす影響とそれに対する乳酸菌製剤の効果
- ・ 神経障害性疼痛に対するビスホスホネート薬の効果とその作用機序の解明
- ・ 過敏性腸症候群病態動物モデルの消化器症状に対する選択的アドレナリンα₂受容体作動薬の効果
- ・ 長期粉末食飼育誘発性低不安行動におけるグルココルチコイド受容体およびアドレナリンα_{2A}受容体の関与
- ・ 断続的断眠ストレス負荷誘発性低不安行動における海馬アドレナリンα_{2A}受容体の関与

担当者 溝口 広一（教授）、渡辺 千寿子（准教授）、尾形 雅君（講師）、音羽 亮（助手）

卒論指導方針

動物実験の基本手技を習得した後、以下の各研究テーマについて実験を行う。実験結果について討議することにより研究の進め方や考え方を習得すると共に、得られた実験結果をまとめ卒業論文を作成する。

研究テーマ概要

(1) 新規鎮痛薬の開発

临床上最良の鎮痛薬であるモルヒネには、精神依存性、身体依存性、耐性、呼吸抑制、便秘など種々の副作用が存在し、临床上大きな問題となっている。近年当教室では、精神依存性の極めて少ない強力な鎮痛薬の開発に成功した。本研究テーマにおいては、開発した鎮痛薬のデータを基に各種副作用の発現機構を解明すると共に、開発した鎮痛薬をプロトタイプとして、副作用の全く無い新規鎮痛薬の開発を行う。

(2) μ 受容体の機能解析

モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬は、 μ 受容体に作用してその強力な鎮痛作用を発現する。最近の分子生物学的研究により、この μ 受容体には約 30 種類もの多様性（スプライスバリエント）が存在する事が明らかとなった。しかし、この μ 受容体各スプライスバリエントの薬理的・生理学的特性は全く不明である。本研究テーマでは、各スプライスバリエントを発現させた細胞を用いその薬理的・生理学的特性を解明すると共に、 μ 受容体遺伝子各エクソンの選択的ノックダウンモデルを作成してその生理機能の解析を行う。

(3) 疼痛伝達機構の解明

疼痛（痛み）は、外的侵害刺激に対する生体防御反応の一つであり、生体内の様々な物質によって伝達・制御されている。近年当教室では、ノシセプチン、ギャバ、ヒスタミン、サブスタンス P、グルタミン酸といった生体内伝達物質を遊離する神経の連携によって疼痛が伝達・制御されていることを明らかにした。本研究テーマでは、各種受容体および生体内物質のノックアウトマウス（欠損マウス）や、局所的ノックダウンモデルマウスを用い、疼痛伝達機構の詳細な解明を行う。また、神経障害性疼痛、炎症性慢性疼痛、癌性疼痛、多発性硬化症疼痛といった難治性疼痛における疼痛伝達機構の変化を解明する事により、その特異的治療法の開発を試みる。

(4) 難治性掻痒発現機構の解明

掻痒（かゆみ）は非常に不快な感覚刺激であり、特に肝疾患や腎疾患などの内臓疾患に付随した掻痒は難治性掻痒として問題となっている。本研究テーマでは、各種掻痒の動物モデルを用い、難治性掻痒を含めた掻痒の発現メカニズムを解明するとともに、オピオイド受容体ならびにヒスタミン H_4 受容体をターゲットとして、その特異的治療薬の開発を試みる。

卒業論文テーマ例

- ・ 内因性オピオイドペプチド endomorphins の産生遺伝子ならびに前駆体の探索
- ・ 多発性硬化症疼痛に対する各種麻薬性鎮痛薬の効果
- ・ 新規鎮痛薬の鎮痛耐性形成能ならびに交差鎮痛耐性に関する研究
- ・ H_4 受容体および 5-HT 受容体を介した掻痒反応に関する研究
- ・ 炎症性慢性疼痛に対する各種麻薬性鎮痛薬の有効性
- ・ 難治性疼痛下における麻薬性鎮痛薬の精神依存形成能
- ・ 神経障害性疼痛における末梢性疼痛伝達機構の機能変化
- ・ 癌性疼痛の発症機構の解明とその特異的治療薬の探索
- ・ 神経障害性疼痛に対する各種麻薬性鎮痛薬の有効性
- ・ オピオイド受容体作動薬の抗掻痒作用に関する研究
- ・ 炎症性慢性疼痛下における各種麻薬性鎮痛薬の耐性形成能
- ・ μ 受容体スプライスバリエントの機能解析

卒業研究（病態生理学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 高橋 知子（教授）・宮坂 智充（講師）・河野 資（助教）

卒論指導方針

既知の事実をあるがままに受け入れる勉強とは対照的に、新しい事実、どんなに些細な事実でも世界で最初の実見を見つけた面白さを研究活動を通じて体験する。具体的には、創薬や新薬開発の分野への就職を想定しながら、その最終目標が疾病の治癒であることから、疾病・病態における問題解決を目指す基本的な姿勢、考え方を研究の過程から理解することを目指す。

研究テーマ概要

○ 気管支喘息

アレルギー疾患、特に気管支喘息を対象として病態の解析と解析結果に基づいた新規治療法（薬）の発見・開発を目指している。各種の抗アレルギー薬や吸入ステロイドの開発・臨床応用、さらに管理・治療のガイドラインの策定にも関わらず、喘息を含むアレルギー疾患に悩む人は人口の約30%に及んでおり、国民病の様相を呈している。その理由として、その発症に遺伝子背景と環境因子（生活環境の変化や種々の社会心理的ストレスなど）が複雑に関連していることが挙げられる。そこで私たちは、遺伝子背景として性差に、また環境因子として心理的ストレスに着目して研究を行っている。

<習得できる技術> 動物の取り扱い方、喘息モデルマウスの作成、FACSを用いた細胞表面マーカーの解析、病理組織切片の作成、蛍光免疫組織染色、ELISA法を用いたタンパク定量、等。

○ 老化研究

ヒト正常体細胞は、細胞分裂を繰り返すと次第に増殖速度が遅くなり、ついには分裂を停止する（細胞老化）。細胞老化は主に、染色体の末端にあるテロメアが細胞分裂とともに短縮することに起因しているが、単に細胞分裂能力だけに影響を与えているだけでなく、由来する組織固有の機能発現にも影響を与えていることが推測される。老化に伴う機能タンパク質発現変動のメカニズムを解析し、機能低下を克服することにより、細胞の健康寿命の延長を目指している。また、老化と相反する現象、細胞の不死化技術の開発、試験管内癌化の解析も合わせて行っている。

<習得できる技術> 遺伝子組換え技術、細胞への遺伝子導入、細胞培養、タンパク質解析等

卒業論文テーマ例

- ・ ストレス誘発性喘息における中枢性ヒスタミン受容体の関与の検討
- ・ ストレスによる免疫寛容の抑制と喘息発症
- ・ T細胞サブセット欠損マウスにおけるアレルギー性免疫応答の性差など
- ・ 正常ヒト体細胞の超長寿命化細胞株、不死化細胞株の樹立とその効率に関する研究
- ・ 老化細胞の可視化と定量化の研究

卒業研究 (天然物化学教室)

4年次 後期 必修 18単位

担当者 内田 龍児 (教授)、山崎 寛之 (講師)、鵜飼 和代 (助教)

卒論指導方針

薬学領域の研究者を育成することを目標に、天然物化学の領域の基本的な実験技術の習得、実験課題の解決方法の見つけ方、研究に対する姿勢と考え方、研究テーマの探し方などを指導する。さらに大学院に進学して、高度な研究を行う希望を持つ学生には、その基礎となる技術と知識の習得を目指して指導する。

研究テーマ概要

天然物化学教室では、天然資源からの新規生物活性物質の探索研究を基盤とした創薬を展開している。医薬品素材として数多く利用されてきた天然資源は重要で、陸生の動植物・微生物(放線菌や真菌)のみならず、現在では海洋生物(海綿やホヤ)、海洋微生物を中心に利用している。日本国内の他、パラオ、ミクロネシアなどの熱帯地域からも採集し、特に、インドネシア北スラウェシ島の海洋天然物の開拓を目指し、インドネシア国立サムラトランギ大学(UNSRAT)と共同研究を行っている。すなわち、フィールドワークである天然資源の収集に始まり、培養・抽出、生物活性物質の単離精製、構造決定および生物活性を評価することで医薬品リードとしての可能性を見極める。その過程で、生物の生理・生態の知見に基づいて候補化合物を探索する方法(スクリーニング)を導入している。さらに、興味深い活性を示す化合物については、活性発現機構を分子レベルで解き明かすケミカルバイオロジー研究へと発展させる。また、ケミカルエコロジーとして、海洋生物の生態について有機化学を基盤として総合的に研究している。

研究テーマ①：天然資源・化合物ライブラリの構築

生物の生態と棲息環境を考察して採集した天然資源の培養・抽出液をライブラリ化し、生物活性物質のスクリーニングに供する。さらに得られた化合物もライブラリ化する。

研究テーマ②：新規生物活性物質のスクリーニングおよびケミカルバイオロジー研究

感染症、がんなどの生物検定試験に活性を示す化合物の単離と構造決定およびその活性発現の分子メカニズムを解明する。

研究テーマ③：休眠遺伝子のエピジェネティック発現制御による新規二次代謝産物の生産およびケミカルバイオロジー研究

糸状菌二次代謝遺伝子の発現を抑制する機構を低分子有機化合物で解除し、通常の培養では得られない代謝産物を生産させる方法を開発するとともに、新規代謝産物の単離と構造決定および活性発現の分子メカニズムを解明する。

研究テーマ④：生物の生理・生態の化学的研究(ケミカルエコロジー)

外敵に対する生体防御反応を誘起する生体成分の同定と防御反応発現に至る分子メカニズムの解明(システムバイオロジー)を行う。

卒業論文テーマ例

- (1) 海洋・陸生微生物(糸状菌、放線菌)の分離培養および二次代謝産物の網羅的解析
- (2) 海洋生物(海綿、ホヤなど)からの生物活性物質の探索
- (3) カイコ感染モデルを利用した新規抗生物質の探索
- (4) 海洋生物資源由来PTP1B阻害剤の探索
- (5) 低分子有機化合物による海洋糸状菌二次代謝遺伝子の休眠解除法の研究
- (6) ヒトデの自切に関与するタンパク質の遺伝子解析
- (7) ヒトデの腕の再生に関与するタンパク質と分子機構の解明

卒業研究（生薬学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 佐々木 健郎（教授）、小林 匡子（講師）、村田 敏拓（講師）

卒論指導方針

実験テーマは、本人の希望を尊重しつつ基本的にはこちらで決定します。教室職員、大学院生と相談しながら計画をたて、実験とその結果、考察、結論にいたるまでのプロセスを体得することになります。また一方では、残された学生生活がより充実したものになるよう、あらゆる面からサポートいたします。

研究テーマ概要

生薬や植物、漢方薬などの天然素材を実験材料とし、生化学、薬理学あるいは分析化学的手法を駆使して創薬を指向した生物活性成分を探索する、あるいは医薬品としての特性、機能を解析することを主要な研究課題としています。ごく最近の様子をおおまかに紹介すると、およそ以下ようになります。

- 1) 糖尿病合併症や動脈硬化症、さらに認知症等の神経変性疾患において重要な、生体内メイラード反応に影響する生薬成分を探索し、アンチエイジングと生薬について、その応用を研究する。
- 2) 臨床的に精神神経疾患に適用される漢方方剤の作用機序及び有効成分の解明を目的として、脳内モノアミンあるいはGABA神経系に対するそれらの作用を検討する。
- 3) コラーゲン等の細胞外基質を分解し皮膚老化や様々な疾患を誘発する原因として注目されているマトリックスメタロプロテアーゼに対する、生薬に由来する阻害成分を探索した。いくつかの阻害成分を抽出・精製しているが、そのひとつは皮膚抗老化化粧品としての応用が期待されている。
- 4) 糖尿病や肥満に関連したさまざまな因子を取り上げ、それらに対する生薬や漢方方剤、その他の植物の影響について調査・探索を行い、影響を与えるものについてはさらに詳しく分析する。
- 5) 薬用植物から含有成分を、クロマトグラフィーなどを用いて分離、精製する。単離した化合物についてはNMRやMSなどを解析することで化学構造を決定し、更に生物活性を有する化合物群については構造活性相関を検討する。
- 6) モンゴル国立大学との研究協定に基づく新規薬用資源の探索。

卒業論文テーマ例

- ・石巻産セリに含まれる機能性成分の探索
- ・シソ科タンニン類を含有する植物の探索とその絶対立体配置の検討
- ・同一基原植物からなる生薬の修治や加工等による成分の変化と比較
- ・モンゴル薬用植物 *Pulsatilla flavescens* に含まれるフラボノイド類の構造決定
- ・モンゴル薬用植物 *Pulsatilla flavescens* に含まれる成分の探索
- ・有毒植物スイセン・バイケイソウの被害事例の薬学的解析及び有用植物との見分け方
- ・腎障害マウスにおける防己黄耆湯及び黄耆のPPAR α リガンド活性を介した腎機能改善効果の検討
- ・N-caffeoyl amino acidの合成及びそのチロシナーゼ活性阻害作用
- ・藍 *Persicaria tinctoria* 含有成分 Tryptanthrinの血管新生作用とMMPの関与について
- ・藍 *Persicaria tinctoria* 含有抗菌成分の新規抽出法
- ・桂枝湯及び桂枝加竜骨牡蛎湯煎液中の非酵素的アミノ酸糖化反応生成成分の変化

卒業研究（放射薬品学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 山本文彦（教授）、齋藤陽平（助教）、山本由美（助教）

卒論指導方針

当研究室は、計算化学を用いたドラッグデザインや有機合成、生化学実験、細胞実験、動物実験、薬物動態実験、放射能を用いた実験など、目的達成のために多様な手段や評価系を利用している研究室です。下記に示す研究テーマ概要に関連した実験研究を行い、卒業論文を作成します。

研究テーマは、学生本人の希望等も考慮しながら教員主導で決定し、研究概要と研究テーマ及び研究背景の説明→実験計画→各種実験技法の習得→実験データゼミ→卒論作成の流れで研究指導を行っていきます。実験データゼミは定期的に行い、経過報告や問題点抽出と解決策、データ解釈等の情報共有を行います。

それに加えて、定期的に関連論文紹介ゼミを実施し、研究分野の最新情報の共有やテーマの背景に関する勉強も行います。これらのゼミでは卒業研究生自身が英文原著論文を読みまた調べたことを発表しますが、発表を通じて論文構成の訓練やプレゼンテーションの方法も修得していきます。

研究テーマ概要

分子イメージングとは、生体内で起こる様々な生命現象を外部から細胞／分子レベルで捉えて画像化し、病気の早期診断や治療、創薬に役立てる新しい方法論のことです。当研究室では、特に癌や脳機能、中枢神経系疾患等を標的として、早期診断を目指した核医学分子イメージング手法の開発を展開するとともに、治療につなげるための基礎研究にも取り組んでいます。

癌の早期発見法や悪性度判定法、炎症性疾患との識別法の開発は臨床上の重要課題であり、多様な指標による診断薬剤の開発が望まれています。EPR効果による腫瘍組織認識能や血中代謝安定性を有するナノキャリア性質に着目し、短寿命放射性核種で標識した極めて検出精度の高い腫瘍診断プローブとして開発を目指しています。さらに粒子線放出核種で標識し副作用が少なく腫瘍治療効果の高い内用放射線治療キャリアへの応用と、画像診断と治療を同時に行う「セラノスティクス」薬剤開発の可能性を探っています。

癌や炎症性疾患等の様々な病態に酸化ストレスが関連することが指摘されています。何らかの要因によって生体の酸化還元(レドックス)バランスが破綻すれば、様々な病態が生じると理解されています。当研究室では「レドックスバランスの破綻」のラジオトレーサ法による検出を目指し、癌および脳機能診断のための新しい分子プローブ（放射性イメージング剤）の開発研究も展開しています。

放射線療法は癌の三大治療法の1つですが、放射線耐性を獲得した癌細胞の出現が再発の原因になっています。また周辺正常組織への低線量放射線被ばくを引き起こし、放射線障害や放射線発がんのリスクを考慮する必要があります。当研究室では、放射線により誘発される細胞学的変化を解析することで、放射線耐性の獲得メカニズムや放射線増感剤の開発を目指しています。

卒業論文テーマ例

- 1) 正常肝細胞の上皮増殖因子 (EGF) 誘導性 DNA 合成に及ぼす種々の因子に関する研究
- 2) 新規分子イメージング剤開発のための放射能標識合成と基礎評価に関する研究
- 3) 放射性ヨウ素標識ラクトソームの生体内挙動および安定性に関する研究
- 4) 新規ナノキャリアの薬物送達能向上のための基礎研究
- 5) 放射線耐性肝癌細胞の増殖能獲得メカニズム解明の研究
- 6) 肝細胞への放射線照射による各種受容体機能及び DNA 合成能への影響に関する研究
- 7) COX-2 イメージングを目的とした新規低分子化合物の合成及び動態評価に関する研究

卒業研究（生化学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 関 政幸（教授）、安保 明博（准教授）、吉村 明（講師）、中林 悠（助手）

卒論指導方針

「下記に示す本教室の研究テーマに関連した実験研究」、「下記研究に関連したテーマの調査研究や理論研究」、「実務実習等で見つけたテーマについての調査研究」のいずれかの卒業研究を選択し、卒業論文を作成します。学生本人の希望などを考慮し、話し合いのうえ卒業研究のテーマを決定します。2年間の配属となりますが、定期的な教室ゼミや親睦行事など「よく遊・よく学べ」の精神で、メリハリのある生活を送れるように、また6年次の卒業試験および薬剤師国家試験を全員合格できるよう指導します。

研究テーマ概要

生体内で起こる反応は生化学で説明できます。当教室では、主に下記の4つの生化学あるいは生命現象の分野に焦点を絞り、臨床応用に繋げるための基礎研究を行っていきます。

(1) ヒストン

真核細胞のDNAはヒストン八量体に巻き付いてヌクレオソーム構造をとります。DNA上で起こる反応時のヒストンの役割の解明は、生物学・生化学の分野で未解明の重要問題であり、それを解決します。

(2) ペプチド

活性既知のオピオイドペプチドの高活性体を創製します。機能未知の生体内ペプチドの役割の特定を行います。さらにペプチドを細胞内に導入する新手法を開発し、創薬を含めた応用研究を行います。

(3) DNA 修復

傷を受けたDNAは発ガン、老化、アポトーシスを引き起こします。細胞はDNA損傷を修復する能力があり、発ガンなどに対抗します。RecQと呼ばれる酵素を中心としたDNA修復機構の研究を行います。

(4) 意思決定機構

ニワトリ胚に、マイクロロボットあるいはミリロボットを模したビーズを移植し、ビーズを脳内に有するヒヨコの孵化技術を確認します。ヒヨコの意思を測定するアッセイ系を考案・開発します。いずれ、ビーズに微小素子を搭載し、ヒヨコの意思決定機構の解明に向けた研究へと進みます。

卒業論文テーマ例

- ・ 相同組換え修復反応の円滑な進行に必要とされるヒストンH2A残基の同定と解析
- ・ 相同組換え修復の進行に必須なヌクレオソーム領域の同定とその制御機構解析
- ・ FALC法によるニワトリDT40細胞ヒストン点変異体の作製とその解析
- ・ コアヒストンが制御するセントロメア転写と染色体分配における機能
- ・ Pro 擬似構造を持つオピオイドペプチドの合成とそのオピオイド活性
- ・ A(16-22)ペプチドの自己組織化能におけるアミノ酸残基の役割
- ・ 白血病細胞傷害活性を有する合成ペプチドの構造－機能相関
- ・ 自己組織化ペプチドの有効利用の可能性に関する文献調査
- ・ (CH₂NH) 結合含有ペプチドによるAldol縮合反応の検討
- ・ ノナルギニンペプチドの細胞膜透過メカニズムの解析
- ・ 脊椎動物 Tipin のDNA複製障害時の役割
- ・ 脊椎動物 RecQL5の関わるDNA修復
- ・ ビーズを脳内に有したヒヨコの創出に向けての理論研究
- ・ 網羅的な脳の行動研究法開発に向けた調査研究
- ・ 脳における侵襲性実験の非侵襲性への転換
- ・ ひよこの行動に関する文献調査

担当者 細野 雅祐 (教授)、菅原 栄紀 (講師)、立田 岳生 (助教)

卒論指導方針

今日、細胞レベルでの分子間相互作用あるいは情報伝達には糖鎖が大きく貢献していることがより鮮明になり、同時にその糖鎖に結合するタンパク質であるレクチンの重要性も再認識されている。分子認識学では、以下のテーマで細胞同士の「認識」に関わるレクチンの、腫瘍細胞に対する相互作用および抗腫瘍活性の発現メカニズムの解明を目標に研究を行っており、がんの制圧・撲滅が究極の目的である。実験結果の信頼性が非常に重要であること、その結果に責任をもつこともあわせて学ぶ。また、実験の基本操作に習熟することは勿論、チャレンジ精神が旺盛であることも大切である。

研究テーマ概要

I. 抗腫瘍薬への応用を目的としたウシガエル卵レクチン (SBL) に関する研究

SBLは、1)がん細胞表面のシアル酸含有複合糖質に結合する、2)細胞内に取り込まれてRNAを分解する、3)がん細胞に対してアポトーシスを誘導するが、正常細胞には誘導しない、というユニークな生理活性を有するタンパク質である。これらの知見を踏まえ、1)がん細胞膜に存在する特異的SBL受容体の同定と機能解析、2)RNase活性と殺細胞作用の関連性、3)アポトーシス誘導機構の解明、を目的として、「SBLのRNase活性によるRNAの分解およびSBLを発信源とするアポトーシスシグナルの伝達」をテーマに研究を行っている。特に近年、問題がクローズアップされている、アスベスト吸引が原因で起こる悪性中皮腫細胞にも有効であることが分かっているため、がん治療への応用を視野に入れたアプローチを検討中である。

II. ナマズ卵レクチン (SAL) による脂質マイクロドメインを介した情報伝達機構の解明

SALは、3つのドメインから成る繰り返し構造をしており、動物細胞にはほとんど見られないL-ラムノースに結合するという稀な性質をもつレクチンである。SALは、1)パーキットリン腫細胞の糖脂質グロボトリアオシルセラミド (Gb3) に選択的に結合する、2)この細胞を短時間で縮小させ、細胞の増殖を抑制するが、アポトーシスは誘導しない、という性質をもっている。Gb3はがん細胞膜上の脂質マイクロドメイン (GEM) に局在しているため、「SALのGEMを介した情報伝達機構」を明らかにすることで、小児がんに多いとされるパーキットリン腫に対するレクチンの有効な利用方法を検討している。

卒業論文テーマ例

- ・がん細胞表面におけるSBLレセプターの探索
- ・悪性中皮腫に対するSBLとペメトレキセドの抗腫瘍作用の比較及び併用効果について
- ・SBL耐性細胞を用いたSBLの抗腫瘍作用機構の解明
- ・数種のリボヌクレアーゼリコンビナントタンパク質の作製
- ・Gb3へのSALの結合により起こるがん細胞増殖抑制メカニズムについて
- ・抗体アレイを用いたGb3を介したシグナル伝達機構の解明について
- ・Gb3発現がん細胞に対するSALと抗がん剤との併用効果およびその作用機構について
- ・SALの組換え体発現とレクチン活性について

担当者 井ノ口 仁一（教授）、稲森 啓一郎（准教授）、永福 正和（講師）、狩野 裕考（助手）

卒論指導方針

分子生体膜研究所に所属する機能病態分子学教室では、2型糖尿病などの生活習慣病やアレルギー、そして難聴の新しい診断や治療法の開発を目指して、これらの病態における細胞膜の機能異常について、特にスフィンゴ糖脂質（GSL）の関与を中心に下記の研究を進めています。卒業研究は、教員、博士研究員、大学院生の指導を受けながら原則として1人1テーマを担当します。

研究テーマ概要

(1) 生活習慣病発症におけるGSLの関与とマイクロドメイン矯正療法の開発

2型糖尿病における基礎病態であるインスリン抵抗性の発症において、脂肪組織より分泌されるTNF α によって酸性のGSLであるガングリオシドGM3の発現の増加がインスリン抵抗性の原因物質であることを世界に先駆けて見いだしました。インスリンの機能が正常に発揮されるには、インスリン受容体（IR）が多くのシグナル分子から構成される細胞膜マイクロドメインへ集積している必要があります。私達は2型糖尿病におけるインスリン抵抗性の病態にはマイクロドメインの異常、IRのマイクロドメインへの局在化の消失が関与していることを見いだしました。現在、GM3によるインスリン抵抗性の発症機序のさらなる解明に、ノックアウトマウスや生細胞分子イメージング法を取り入れた最新の研究手法を駆使して挑戦しています。

(2) 糖転移酵素の分子生物学

スフィンゴ糖脂質は200種を超す構造多様性が知られており、組織・細胞で発現が異なります。いわば個性ある細胞の顔として、特異的な合成酵素によって段階的に生合成されます。我々は、これらの酵素の遺伝子およびタンパクレベルでの発現制御機構を細胞レベルで研究し、さらに病態における合成酵素の役割を追求しています。

(3) 聴覚機能とガングリオシド

酸性のシアル酸を含むGSLをガングリオシドといい、中性糖鎖やシアル酸の数の違いによって数十種類の分子種が細胞/組織選択的に存在しています。GM3はガングリオシド生合成の最初の物質です。GM3合成酵素（SAT-I KO）マウスの行動学的、電気生理学的および組織形態学的な解析によって、SAT-I KOマウスはコルチ器の崩壊による聴覚異常を有することが判明しました。コルチ器はいったん損傷を受けた場合、現在のところ再生は不可能であり、難聴の根本的治療法は確立されていません。我々は「ガングリオシドが形成するマイクロドメインが聴覚機能を制御する」という仮説を立て、GM3を中心とした糖脂質代謝の変化およびマイクロドメイン形成による聴覚機能の調節機構、コルチ器崩壊の分子メカニズム解明に挑戦しています。

(4) 免疫機能とガングリオシド

ガングリオシドはT細胞の活性化に対して様々な影響を及ぼすことが知られています。私たちは、SAT-I KOマウスではヘルパーT（CD4陽性）細胞の機能が選択的に低下していることを、世界に先駆けて見いだしています。また、別のガングリオシド合成酵素（GM2/GD2合成酵素）KOマウスでは、ヘルパーT細胞は正常で、キラーT（CD8陽性）細胞の機能のみが低下していました。このことから、ヘルパーとキラーT細胞は別のガングリオシド分子種によって機能が制御されていることが判明してきています。この発見が将来の新しい免疫機能の制御法の開発に繋がることを期待して研究を進めています。

卒業論文テーマ例

卒論は上記のテーマ(1)~(4)の中から、教授が責任を持って各学生と面談し、本人の希望も取り入れて決定します。各テーマの概要を述べましたが、さらに詳しい研究内容を知りたい場合は、いつでも気軽に当研究室を訪問してください。

卒業研究（生体膜情報学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 東 秀好（教授）、中川 哲人（助教）、黒田 喜幸（助教）

卒論指導方針

大学院で研究を行うことを前提に、研究とはどういうものを体得してもらうことを目的とします。基本操作に習熟後、研究テーマを与え、それをもとに実験を行います。研究テーマに関連した文献を読み、4月から7月上旬の間に各自2回程度、教室のセミナーで紹介してもらいます。また、各自3-5回程度、実験の結果と進行状況を発表してもらい、配属生全員で討論します。1月に教室内で成果の発表を行い、卒業論文を作成する予定です。実験内容は、遺伝子やタンパク質の解析、大腸菌や酵母、ほ乳類の培養細胞を使った解析、マウスの観察など、テーマによって様々です。

研究テーマ概要

細胞は、細胞外の情報を捕え、細胞内へ伝達する機構を備えています。その中でも光、味、臭いなど生体の外の情報に加えて、ホルモンや神経伝達分子など生体内での細胞間の情報を細胞内に伝達しているのがG-タンパク質共役受容体（GPCR）です。GPCRは、細胞膜を貫通して存在する膜タンパク質です。ほ乳類では300を越すGPCRが見出されていますが、そのリガンドが明らかにされているGPCRはまだ200に過ぎません。糖は生体の栄養素として重要なだけでなく、細胞間の情報を伝達する分子として働いています。当研究室では、糖や糖鎖を認識するGPCRの研究をしていますが、そのうち、糖鎖を認識するものについては神経細胞の分化や成熟に係わることが明らかになりつつあります。一方で、GPCRが関与しているかどうかは不明ですが、ガングリオシドが痛みを増強する作用を持つことがわかりました。その機構も解析しています。さらに、糖を認識するGPCRについては糖尿病の機構解明に繋がると考え、いくつかの分子に候補をしばって解析を行っています。これらのGPCRの遺伝子を発現できなくしたノックアウトマウスを作製したところ、生まれた時から野生型よりも体が小さいまま生育し、同じ量のエサを食べても太りにくいことがわかりました。その機構も解析しています。

卒業論文テーマ例

- ・糖鎖と反応したGPCRは、どのG α タンパク質と共役するのか？
- ・糖鎖に反応した神経細胞は、どのように変化するのか？
- ・GPCRのリガンドは、何か？
- ・GPCRのリガンドを検索するための酵母を使ったアッセイ系の改良
- ・あるGPCRのノックアウトマウスは、野生型とどう違うか？

卒業研究（細胞制御学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 顧 建国（教授）、福田 友彦（准教授）、伊左治 知弥（講師）

卒論指導方針

薬科学科の学生に対しては、人体の生理機能や病的状態における変化がどのような分子機構に担われているかを統合的に理解し、実際の医療に応用できるような薬剤師の育成を目標とします。また、新しい免疫療法や新規抗癌剤などの臨床医学・薬学への応用を念頭において研究するように指導します。

指導方法は以下の通りです。まず実験において大切な基礎から学びましょう。実験技術、実験手順の書き方、研究の流れを考える力、論文の書き方、発表方法などの基礎を習得しながら実験は始まります。それらをマスターしてから個性を出して実験に取り組んでいきましょう。その後、指導教官と相談した上で研究テーマを決定します。原則としては、配属生の各自がそれぞれのテーマを持って実験を行います。配属の期間に各自2～4回程度の実験結果と進行状況についての発表を行い、全員で議論したいと考えています。

習得できる実験手法：動物の行動の解析、細胞培養、タンパク質の精製、ウエスタンブロット法、プラスミドDNAを使った遺伝子組換え、遺伝子導入、各種電気泳動（SDS-PAGE、Agarose）、細胞の免疫染色（共焦点レーザー顕微鏡）、フローサイトメトリー、RNAi、HPLCなど

研究テーマ概要

糖鎖（sugar chain）はタンパク質が機能する上で必要不可欠な要素のひとつであり、50%以上のタンパク質が糖鎖修飾をうけます。例えば細胞のがん化、がん転移、細菌やウイルスの感染、生体移植の拒絶反応など糖鎖が関わっている疾患は広範囲に及んでいます。細胞制御学研究室では、細胞の増殖・分化・生存などの生理的過程と、がん転移・浸潤、肺気腫、統合失調症などの病的過程における糖鎖の役割に関する研究を分子生物学、遺伝子工学、細胞生物学などの手法を使って研究をしています。具体的には、細胞接着分子であるインテグリンや増殖因子受容体などの細胞膜受容体の糖鎖に焦点を絞り、膜上での超分子複合体の形成および機能制御に重要な糖鎖モジュールを明らかにすることと同時に糖鎖によるソフトな分子間相互作用の制御機構を明らかにし、最終的に新規な糖鎖創薬を目指します。

卒業論文テーマ例

- (1) 糖鎖によるがん転移の抑制とそのメカニズムの解析
- (2) 糖鎖欠損マウスを用いて統合失調症の原因究明
- (3) 肺気腫における糖鎖の機能調節
- (4) 細胞間コミュニケーションにおける糖鎖の役割
- (5) がんの転移を抑制できる糖鎖の創成
- (6) 糖鎖改変による細胞接着分子の機能制御
- (7) GPCRにおける糖鎖の機能

卒業研究（医薬情報科学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 佐藤 憲一（教授）、川上 準子（准教授）、星 憲司（講師）、青木 空眞（助教）

卒論指導方針

当教室で行っている研究に関連するテーマが各人に与えられ、教職員の指導下で研究を進めていきます。はじめに、テーマ内容から個人またはいくつかのグループに分かれ、グループ全体に関連する基礎学習と基礎技術トレーニングを行います。その後、個人ごとのテーマについて研究します。

研究への取り組みを通して、学習とは違った貴重な経験と楽しさを味わえるでしょうし、コンピュータの様々な利用の仕方や、臨床データ、医薬品情報の活用にも慣れることができます。問題解決型能力を身に付けるステップの1つとしても大いに役立つことでしょう。4年次1月末を目標に研究成果を卒業論文としてまとめ、学内でのプレゼンテーション発表会があります。また、全体を対象とした定期的なセミナーや医薬品情報関連などの勉強会も計画しています。順調に研究が進めば、本人の希望により学会で発表する場合があります。

研究テーマ概要

当教室では最新のデータマイニング手法など、さまざまな情報処理手法の医薬分野への応用を行っています。研究を通して、手法の開発へのフィードバックも自ら行うこともあります。医薬系のデータを対象に薬剤師や他の医療関係者に有用なツールの開発、ビジュアルなデータベースの開発、その他、が中心であり、これらの研究が患者のQOLの改善に繋がるものと期待出来ます。手法の理論・コンピュータへの実装に関心のある学生はそれらも研究対象とできますが、多くの場合、生命薬学分野で習得した知識を活かしての応用に自由な雰囲気を取り組んでいます。具体的なテーマは次のようなものです。

- (1) 基本的検査（コレステロール、アルカリホスファターゼ、血清クレアチニン、赤血球、・・・）を用いた甲状腺機能異常者（バセドウ病、橋本病）やクッシング症候群のスクリーニングによる早期発見～診断支援や時系列データ解析による治療法のサポートなど。
- (2) 医薬品の効能・効果や副作用、その他の医薬品情報のビジュアル化と活用。多剤併用時に固まりとして考慮すべき医薬品情報の創生。データマイニング手法の応用により、新しい情報も生み出します。
- (3) 脳の人工神経回路（コンピュータ上に実装）を用いての、投薬が及ぼす神経回路の作動変化の解析、パーキンソン病やうつ病への応用
- (4) 医薬品の構造活性相関の情報処理手法による解析
- (5) TDM(薬物血中濃度モニタリング) や抗菌薬のPK/PDシミュレーションによる最適投与計画
- (6) データベースACCESSを用いた臨床データベース構築と活用。

【外部協力者】

東北大学医学部・病院・検査部、山梨大学医学部、JR 仙台病院、東北公済病院、日本医科大学病院薬剤部をはじめとする医師、薬剤師、検査技師の方や日本薬剤師会情報部門の方と協力して研究を進めています。

卒業論文テーマ例

当教室で行なっているものに次のテーマなどがあります。

- 人工神経回路網などのパターン認識手法を用いた甲状腺疾患のスクリーニング
- 自己組織化マップを用いた医薬品情報のビジュアル化
抗菌薬、抗精神薬、高血圧薬、抗アレルギー薬、NSAIDsの副作用発現情報の統一的把握、抗菌薬などの副作用発現頻度解析、抗菌薬との相互作用に注意すべきもの、抗菌薬の副作用発現予測
- 多剤処方箋での副作用発現予測ツールの開発と解析
- 抗菌薬のサークル図によるMIC特徴パターンと耐性化のビジュアル解析
- 基本的検査項目を用いたクッシング症候群患者データの解析
- TDMソフトの開発とPK/PD解析
- 基底核の脳神経回路網における薬理作用のシミュレーション

卒業研究（薬品物理化学教室）

4年次 後期 必修 18単位

担当者 高橋 央宜（准教授）、真鍋 法義（講師）、桐越 亮太（助手）

卒論指導方針

当教室ではコンピュータを用いる計算化学手法により研究を行うため、用いるソフトウェアの使い方を習得してもらう。これと平行して、手法の理論的背景や研究の位置づけを理解する目的で文献（専門書や論文）を読み、研究室のセミナーで紹介してもらう。ソフトウェアに慣れ、研究の位置づけをある程度理解した段階で、次項記載の研究テーマに関連した具体的な課題に取り掛かる。随時、セミナーに報告の機会を設ける。学内発表会に向けた練習は全教員で対応し、卒業論文作成も個別に丁寧に行う。

研究テーマ概要

当教室では、計算化学の手法（分子軌道法、密度汎関数法、分子力学法、分子動力学法など）を、化学や生命科学の問題に応用している。特に力を入れている研究テーマは、ペプチド・タンパク質中におけるアミノ酸残基の非酵素的反応、特に、D-アミノ酸残基生成のメカニズムである。グリシン以外の標準アミノ酸にはL-体とD-体の光学異性体が存在するが、タンパク質を構成するのは本来L-体のみである。しかし、加齢とともに自発的に（非酵素的に）L-体からD-体へと立体反転するアミノ酸残基もある。アスパラギン酸（Asp）残基は、特に立体反転しやすいことで知られている。また、立体反転に加え、 β -Asp残基への異性化も起こる。このような反応が起こるとタンパク質の立体構造が変化し、その性質や機能に影響を及ぼす。アルツハイマー病や白内障などの加齢性疾患の原因の一つとして、このようなアミノ酸残基の非酵素的反応が考えられている。一方で、アスパラギン（Asn）残基の非酵素的な脱アミド化が、タンパク質の代謝回転のタイミングを司っているのではないかとする“分子時計仮説”もある。

当教室では、このようなアミノ酸残基の非酵素反応の機構を量子化学計算によって研究しているが、その中で、水分子が触媒として働いている可能性を次々と見出した。水分子は、プロトンを与える酸としても、受け取る塩基としても働き、離れた部位間で水素結合鎖に沿ったプロトンの連続リレー移動を可能にする（グロータス機構）。現在、このような水触媒の反応機構について、さらに研究を進めている。

Asp残基やAsn残基の非酵素反応はモノクローナル抗体などのタンパク質医薬品でも起こり、品質との関係で問題視されている。当教室では、バッファとして用いられる酢酸など、カルボン酸がこれらの反応を触媒する可能性も見出し、さらに研究を進めている。

卒業論文テーマ例

- ・タンパク質中におけるスクシニミドの生成と加水分解についての量子化学計算
- ・アスパラギン酸残基側鎖が関与するペプチド結合の互変異性とスクシニミド形成への関与
- ・水2分子がアシストするアスパラギン酸残基の環化反応
- ・タンパク質製剤の不活化につながるアスパラギン残基の脱アミド化機構 ～グリコール酸による触媒～
- ・リン酸触媒によるNGRモチーフの脱アミド化機構 ～計算化学的検討～

担当者 富田 幹雄（教授）、森本 かわり（講師）、石井 敬（助教）

卒論指導方針

1人1テーマとして卒業研究を行います。卒論生と教員とのマンツーマンの指導により、研究の背景、結果、考察、結論に至るまでのプロセスを体得することになります。定期的な教室セミナーを通して、研究の進捗状況を確認させ、研究成果が纏まれば、論文投稿、学会発表を通して社会にフィードバックします。薬物動態理論に基づいた安全性の高い薬物治療戦略を念頭に研究室での成果をベツトサイドに届ける研究を行います。製薬会社の研究職・臨床開発職にて活躍できる人材輩出に力を注ぎます。

研究テーマ概要

・薬物トランスポーターとドラッグデリバリーシステム

合理的なドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発には、薬物動態を決定する因子を明確にし、その中で影響力の大きなメカニズムを利用するのが効果的です。薬物動態は投与部位からの吸収、標的組織を含む種々組織への移行、そして最終的に腎・肝を経た消失という過程を経ますが、いずれも各臓器を形成する細胞膜透過過程を含んでおり、またその過程が全体の律速となります。従って、薬物分子の細胞膜透過をコントロールすることは、DDSの開発に繋がります。我々はトランスポーターが生体膜輸送に関わる寄与率、そのメカニズムを利用したDDSを開発しています。

・トランスポーターの遺伝子多型と薬物の感受性

薬物トランスポーター群は、小腸、肝臓、腎臓、脳など種々の組織細胞膜上に発現し、多くの薬物の生体膜透過に重要な役割を果たすため、薬物の生体膜透過に重要なトランスポーターの分子機構を明らかにすることは、トランスポーター遺伝子の多型による薬物の体内動態感受性を理解することに繋がります。また、トランスポーターを介した薬物間相互作用の予測にも役立ち、これら一連の研究は最終的に、新規医薬品開発における分子標的としての重要性を示すことを可能とします。我々はトランスポーターの遺伝的多型と薬物の生体膜透過および疾患との関連について明らかにすることを目的としています。

・腎不全進行抑制を目的とした尿毒症物質の代償性排泄経路の解明とその誘導

腎不全における腎障害進行原因物質であるインドキシル硫酸 (Indoxyl sulfate; IS) は、タンパク結合率が高いため透析による除去が難しく、高濃度に血中に滞留する尿毒症物質です。ISは正常時には腎排泄型ですが、腎不全時には腎排泄、胆汁排泄以外の代償性消失経路の存在が推察され、また、ISは水溶性が高いためトランスポーター介在性の膜透過が考えられます。そこで、ISの代償性消失経路として血中から直接消化管腔側へ分泌される可能性、ならびに関与するトランスポーターの同定を行います。また、IS排泄トランスポーターの発現誘導により代償性経路を亢進させ、腎障害の進行を抑制する戦略を構築します。

・脂溶性一吸収率相関における高吸収性 outlier の吸収機構の解明とその応用

多くの薬は経口投与で用いられ、脂溶性に従って消化管から吸収されます。しかし当研究室で文献値を基に解析を行ったところ、脂溶性が低く低膜透過性と予測されるにも関わらず90%以上の高い吸収率を示す薬物群 (高吸収性 outlier) が存在することが分かりました。これらの多くの吸収機構は不明ですが、その *pka* から消化管内では90%以上が解離型で存在すると推察される弱塩基性物質が多く、消化管粘膜透過過程に薬物輸送担体の介在が必要であると考えられます。我々は、これらの消化管吸収機構と関与担体を解明し、輸送担体の構造活性相関から低脂溶性・高吸収性薬の理論的創薬と薬物間相互作用の予測法の開発を目指しています。

・高分子医薬品開発と適正使用ならびにターゲティングに関する研究

これまで、高分子物質である多糖類 (デキストラン) の消化管での吸収および分泌は、細胞の間隙を通る受動拡散によるものであると考えられてきました。一方、我々は、これまでデキストランの消化管での吸収および分泌に非線形が見られることを発見し、このデキストランの消化管での吸収および分泌にはいくつかの輸送系が介在している可能性を考察しています。現在、デキストランの消化管吸収の詳細なメカニズムを動物レベル、細胞レベルにて追求しています。このメカニズムが解明された場合、デキストラン以外的高分子物質の消化管輸送への応用が可能となること、さらにはがん細胞への抗がん剤のターゲティング戦略など、新たな高分子医薬品の開発に加え、既存の高分子医薬品の適正使用、DDS戦略に基づいた抗がん剤の新規ターゲティング開発に関して有用な基盤データとなることが考えられます。

卒業論文テーマ例

上記の研究テーマ概要に関わる実験を行い、その意義を理解し考察します。教授が責任を持って各学生と面談しテーマを決めます。

