第２回三学部合同研究発表会
プログラム

平成 31 年 2 月 25 日(月)　12：30～18：10

於：有瀬キャンパス 15号館151M講義室

主催：神戸学院大学ライフサイエンス産学連携研究センター

プログラム

12:30～12:35　開会の挨拶　LSC センター長　津田裕子

《口頭発表》　座長：（中川昭夫）

12:35～13:05
O-1
総合リハビリテーション学部紹介
〇中川昭夫，岩井信彦，藤原瑞穂，宮崎清恵
神戸学院大学 総合リハビリテーション学部

13:05～13:25
O-2
上肢切断者のための筋電義手の研究と無線電動能動義手の開発
Research on Myo-electric hand and development of motorized functional arm prosthesis with a wireless control system for upper limb amputees
〇大庭潤平，〇中川昭夫
神戸学院大学 総合リハビリテーション学部 作業療法学科

13:25～13:45
O-3
運動誘発性鎮痛の神経メカニズムの検討
Neural mechanisms of exercise-induced hypoalgesia
〇松原貴子
神戸学院大学 総合リハビリテーション学部 理学療法学科

13:45～13:55　休　憩

座長：（津田裕子）

13:55～14:15
O-4
ビタミン不足の臨床的・社会的意義
Significance of vitamin insufficiency from the clinical and societal perspectives
〇 田中 清
神戸学院大学 栄養学部 公衆栄養・衛生学部門

14:15～14:35
O-5
高食塩摂取後の随時尿を用いた 1 日食塩摂取量推定式の有効性と酸化ストレスの検討
Effectiveness of the one-day salt intake estimation formula using occasional urine after high salt intake and examination of oxidative stress.
〇筒井輪央，井出莉咲子，友藤　楓，山下恵介，硲菜々子, 大平英夫, 眞本利絵，藤岡由夫
神戸学院大学 栄養学部 臨床栄養学部門

14:35～14:55
O-6
酢酸とトリアセチンの腸内細菌叢に対するポジティブな影響
The positive effects of acetic acid and triacetin on gut microbiota
〇吉村征浩
神戸学院大学 栄養学部 栄養・教育学部門

14:55～15:05　休　憩

15:05～15:35　《招待講演》　座長：(津田裕子)

神経性過食症患者の自尊感情を向上する心理療法の開発と評価

Improvement of the Self-Esteem of Patients with Bulimia Nervosa

〇竹田　剛

神戸学院大学 心理学部

15:35～16:05　ティータイム

16:05～16:15　休　憩

16:15～17:15　《特別講演》　座長：(水谷健一)

予防栄養学事始め

- モデルと世界健診で分った健康長寿食 -

武庫川女子大学　国際健康開発研究所　所長

京都大学名誉教授　家森幸男先生

17:15～17:25　休 憩

《口頭発表》　座長：(岡本正志)

17:25～17:45
O-7

医療連携研究における Modeling and simulation (M&S)の応用と実践

Clinical application of Modeling and Simulation (M&S) in a translational research

〇福島恵造

神戸学院大学 薬学部 臨床薬物動態学研究室

17:45～18:05
O-8

医療における革新的モダリティ創製に貢献する Drug Delivery System

Drug Delivery System Contributing to Innovative Modality Development in Medicine

〇武田真莉子

神戸学院大学 薬学部 薬物送達システム学研究室

18:05～18:10　閉会の挨拶　研究支援センター所長　市川秀喜

【特別講演】

予防栄養学事始め
- モデルと世界健診で分った健康長寿食 -

武庫川女子大学 国際健康開発研究所 所長
京都大学 名誉教授　　家森幸男

人生百歳があたり前の時代に

日本人の高齢化は世界のトップで、百歳を超える人が、今年は7万人近くなり、この寿命の延び方によると、2010年代に生まれた日本人はその半数が100歳になるとの予測もされる程ですが、この高齢者が自立して暮らせる健康寿命は、平均寿命より10年近くも短いのが現状です。

人は血管から老いる

血管の老化に伴う二大血管病は、脳卒中と心筋梗塞で、動脈硬化や動脈壊死で、血管の閉塞や破綻でおこります。私が医学部を卒業した1960年代は結核に代わって脳卒中が日本人の最大の死因で、せめてこの多い疾患だけでも少なくしたいと、神戸学院大学の創設者、森茂樹先生の後を継がれた岡本耕造先生の下で、病理学を専攻しました。

脳卒中モデルの開発に挑戦

脳卒中は、ヒトでしかおこらない為、感染症のように動物実験が不可能で、脳卒中の原因や予防の研究をする為、まずヒトと同じような脳出血、脳梗塞をおこすラットを創る研究に挑戦しました。まず、岡本耕造先生が開発された、血圧が高めのラットを交配しつづけてできた遺伝的に全例高血圧になるラットを3,000匹以上を自然死するまで飼育して、解剖し、脳卒中が認められた親の子孫だけを代々残して１０年。ついに1974年、遺伝的に100%脳卒中を発症するラットの系統が確立出来たのです。

脳卒中は栄養で予防出来る！

この系統で脳卒中は、高血圧のため脳の局所の血流が悪くなり血管の壁が障害され、壊死したり、閉塞して起こることが分かり、まず高血圧をおこす食塩が悪い事が証明出来ました。次いで、脳卒中が多かった当時日本人が充分食べていなかった蛋白質に注目し、大豆や魚の蛋白質が多い餌を与えると、脳卒中が予防出来ると分ったのです。遺伝的に発症する脳卒中を栄養で予防出来る！遺伝（ゲノム）を超える栄養の力が初めて証明出来ました。

WHO（世界保健機関）に栄養調査を提案

脳卒中モデルでの予防実験の成果をWHOに報告し、世界の栄養調査の為の研究センターが認められたのが1983年。様々な食事をしている世界の人々の栄養と調べる為、丸一日、24時間の尿を集める装置の開発に専念し、2重底のコップを作り、その上部に毎回排尿してワンタッチで、1/40の尿を下の部分に貯め、あとは捨てるという簡易な採尿装置を開発しました。それを持って1985年には、世界の60を超える地域での健診を始めました。

世界の長寿は食事と関係するか？

長寿地域として知られたコーカサスでは、高地に住む人々の塩分摂取は多かったが、そのナトリウムの害を打消すカリウムが多い野菜、果物を食べていました。シルクロードも同じく野菜、果物が多かったのですが、両地域に共通するのは、茹でたり焼いたりして脂肪の少ない肉から蛋白質をとっていたのです。又、大豆食の源流とも言える中国貴州省では、大豆蛋白質を常食し、淡水魚も食べており、長寿の人が多く、塩を使わないマサイ族には、高血圧は殆どいなく、日本人の中で世界の平均寿命に1980年代になったハワイの日系人は、塩の摂取は１日６ｇと適塩で大豆・魚を摂っていました。

【特別講演】

世界中で丸一日の尿を集めて分ったこと

まず食塩の摂取が多く、塩のナトリウムがカリウムに対して多すぎると脳卒中の死亡率は多く、短命になり、一方大豆や魚を摂取していて尿にイソフラボンやタウリンが多い程、心筋梗塞が少なく長寿である事が分かりました。イソフラボンもタウリンも血管を拡張し、血圧を下げ、血管の健康に良い働きのある事も証明し、脳や心臓、腎臓さらに皮膚などの血液循環も良く、元気で、しかも肌がきれいな人が多い地域に長寿の方が多かったのです。

世界調査で証明された和食の特色

この調査で、世界の人々の尿のイソフラボン、タウリンが、夫々多い人から、少ない人まで5分割し、全参加者を5×5の25分割して、その各群の中の日本人の割合を求めると、両方が最も少ない群には日本人は0、両方が最も多い群ではなんと、日本人が90%で、大豆と魚の両方を摂取するのが和食の特色であると分かりました。しかし、この大豆、魚を摂取する日本人は、食塩の摂取量が多いという欠点も証明されました。

「適塩・和食」で健康長寿に

日本人は世界中で最も大豆、魚を食べる為、心筋梗塞による死亡が少なく、世界一の平均寿命だが、食塩摂取が多い為に寝たきり、認知症の原因となる脳卒中が未だに多いのです。大豆と魚の両方とも摂取すると、動脈硬化を防ぐ“善玉コレステロール”は多く、さらに心筋梗塞、脳卒中を防ぎ、認知症も抑制する可能性もある“葉酸”が多くなるので、今や、適塩で大豆や魚、そしてナトリウムの害を打消す野菜や果物に多いカリウムや乳製品に多いマグネシウムを充分摂るような「適塩・和食」の上手な食べ方を身につければ、誰もが健康長寿になれるのです。予防栄養学が拓く、人生百歳時代の未来は明るいと言えます。

ご略歴：

昭和37年　京都大学医学部卒業
昭和42年　京都大学大学院　医学研究科博士課程修了
昭和44年　米国国立医学研究所客員研究員
昭和50年　京都大学医学部助教授
昭和52年　島根医科大学教授
平成4年　京都大学大学院人間・環境学研究科教授
平成13年　京都大学名誉教授
平成18年　武庫川女子大学教授国際健康開発研究所所長

受賞歴：

昭和50年　第1回科学技術庁長官賞
昭和52年　日本脳卒中学会賞（草野賞）
昭和57年　米国心臓学会高血圧賞（CIBA賞）
昭和58年　日本循環器学会賞（佐藤賞）
昭和60年　美原脳血管障害研究振興基金美原賞
昭和60年　上原生命記念科学振興財団上原賞受賞
平成3年　フランス文部省、クロードベルナール（リヨン）大学名誉博士号授与
平成3年　全国日本学士会アカデミア賞
平成4年　岡本賞（国際賞）
平成5年　ベルツ賞
平成10年　紫綬褒章
平成16年　第2回杉田玄白賞　など

【招待講演】

神経性過食症患者の自尊感情を向上する心理療法の開発と評価

竹田剛
神戸学院大学　心理学部

本邦に数万人罹患者がいるといわれる摂食障害は，食事を摂ることができなくなる神経性やせ症と，食べたら止まらなくなる神経性過食症から主に構成される精神障害です。近年はメディアに取り上げられる機会も増加し，特に神経性過食症は平成 30 年度診療報酬改定で取り上げられ，ますます注目を集めています。

その一方で，十分な治療体制が未だ整っていないという問題もあります。この背景にあるのは，第一に摂食障害の発症には非常に多くの要因が関わっているという点です。考え方の偏りの強さだけでなく，無意識のこころの動きの影響も無視できません。友人関係や家族関係も発症には影響します。このように多様な発症要因やそれに伴う広範な患者像をカバーできる十分な治療法（およびそれを行うチーム体制）は未発達です。第二に，摂食障害の特徴である治療中断率や再発率の高さが影響しています。このように摂食障害は，安定して治療を続けることも，効果を維持することも難しい精神障害であるといえるでしょう。

一方で摂食障害のカウンセリング場面において，よく患者から話題に挙げられることがあります。それは自分自身を“このままで十分よい存在であると捉えられない”，“あるがままの自分を認められない”ということで，いわゆる自尊感情の低さの問題です（竹田・佐々木，2018）。実は，この自尊感情の低さは摂食障害の発症因子や維持因子の一つに数えられています（e.g. Bruch, 1973）。加えて自尊感情を向上することは，摂食障害の各症状を包括的に改善しうる効果をもつことが示されています（レビューとして竹田，2017）。自尊感情の低さは患者らが日々思い悩んでいるテーマの一つです。私も日々の臨床の中で，食べる／食べられないの問題を直接扱うよりも患者にとって受け入れやすい話題であると感じています。

以上の観点から私は，まずは自尊感情が顕著に低いといわれる神経性過食症に注目し，神経性過食症患者の自尊感情を向上する心理療法の開発と評価に取り組んでいます。具体的には，まず自尊感情を低いままに留めているパーソナリティ傾向を複数明らかにしました（竹田，2012; 竹田，2016）。続いて，それらのあり方を修正することによって自尊感情の向上を図るという集団療法を開発し，量的・質的に一定の効果を確認しました（竹田・佐々木，2016; Takeda & Sasaki, 2017）。

身体面・心理面・社会面に幅広く症状が生じる摂食障害だからこそ，Takeda et al. (2017) のように包括的な改善を目指すアプローチが求められていると感じています。またその手法も，量的研究や質的研究を通して明らかになったデータを基にしています。このような包括的・統合的な実践の意義についてもお話しできればと思っています。

竹田剛（神戸学院大学心理学部・社会医療法人弘道会なにわ生野病院心療内科・日本摂食障害協会フェロー）　臨床心理士。立命館大学文学部卒業後，大阪大学大学院人間科学研究科修了（人間科学博士）。摂食障害を抱える方へのカウンセリングと，よりよい治療法の研究に日々取り組んでいます。

【O-1】

総合リハビリテーション学部紹介

中川昭夫, 岩井信彦, 藤原瑞穂, 宮崎清恵
総合リハビリテーション学部

総合リハビリテーション学部は、理学療法学科、作業療法学科、社会リハビリテーション学科の 3 学科で構成され、それぞれ、理学療法士、作業療法士、社会福祉士、精神保健福祉士などの国家資格試験受験資格を得ることができる。理学療法学科と作業療法学科は、これらの受験資格は、卒業を要件としていることから、卒業生全員が国家試験を受験する。いっぽう、社会リハビリテーション学科では、必要単位を取得することが受験資格になる。そのため、社会リハビリテーション学科では、2 年次後期から、上記の国家資格取得を目指す社会福祉士コースと、福祉を学んだ経験を活かして一般企業等へ就労することをめざす生活福祉デザインコースに分かれる。

理学療法学科と作業療法学科は理系の位置づけとされており、社会リハビリテーション学科は、文系と位置付けられている。そのため、学部入学試験では、社会リハビリテーション学科は、文系学部併願制度にも含まれている。

理学療法の分野は、基本は身体そのものを対象とするが、作業療法の分野では、生活を支援することを目的として、心身を対象とするところから始まって、生活環境調整、就業支援、教育支援などを通して、リハビリテーションを支援する。社会リハビリテーションの分野では、社会福祉を制度的な側面から援助することに加えて、環境にかかわる工学、建築なども含む支援を行うことで、すべての人が幸福で豊かな暮らしを営むことができるように援助することを目的としている。

したがって、総合リハビリテーション学部では、生命科学の領域を超えて、LIFE の日本語訳に対応する、「生活・生物・生命・人生」のすべてに対応する研究が行われている。

ここでは、各学科長から、それぞれの学科で行われている研究などを紹介する。これらの紹介を通じて、総合リハビリテーション学部・研究科を理解していただくとともに、新たな共同研究などのきっかけとすることができればと考える。

総合リハビリテーション学部長　中川　昭夫（作業療法学科　教授）　機械工学系エンジニア
理学療法学科長　教授　岩井　信彦　理学療法士
作業療法学科長　教授　藤原　瑞穂　作業療法士
社会リハビリテーション学科長（代理）　教授　宮崎　清恵　社会福祉士・精神保健福祉士

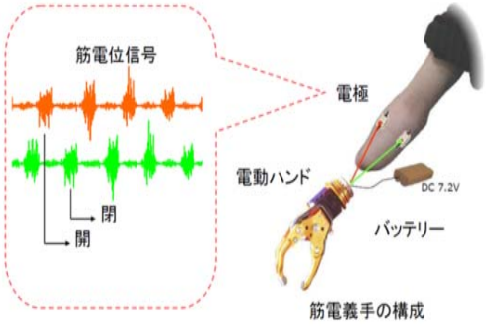
【O-2】

上肢切断者のための筋電義手の研究と無線電動能動義手の開発

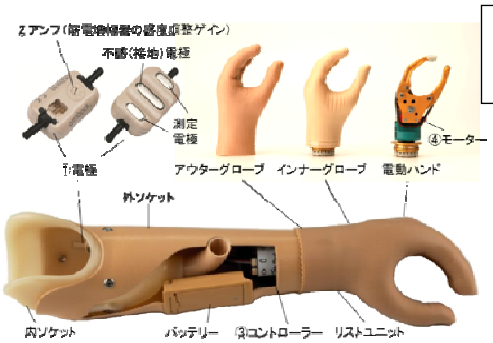
大庭潤平、中川昭夫
総合リハビリテーション学部作業療法学科

義手は，事故や疾病により上肢を切断したり、先天的に上肢欠損のある者に対して、手を補完して社会生活を送るための道具である。給付は、障害者福祉法、障害者総合支援法を基本とする。

筋電電動義手（以下，筋電義手）は、残存する腕の筋の収縮活動で発生する電位を活用して、ハンドを操作する義手である。その筋電義手は，作業療法士らによるトレーニングにより操作可能となり実生活で使用できるようになる。我々は，筋電義手操作能力の評価やそのトレーニング方法に関する研究に取り組んでいるので報告したい。また，身体を補完する義手などは，身体拡張や能力開発としての概念を持ち、健常者や様々な障害者への活用も期待できると考えている。

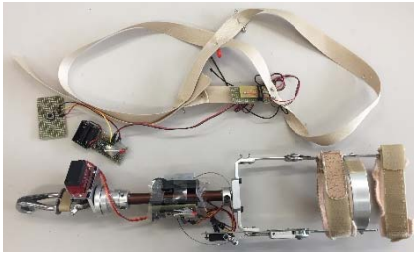


筋電義手の構成



大庭潤平：准教授
作業療法士

能動義手は、約 100 年前に開発され、体幹の動きによってケーブルを引き、義手の手先を開閉することを基本として、手先や肘などの操作を行う。過去に電動化などの開発、製品化が行われたり、筋電電動義手の作業用の手先としての互換部品などが製品化されているが、高価で普及するには至らず、旧来の、ケーブルによる能動義手が標準的に使用されている。近年のロボットや IT 技術の発展に伴い、高機能で容易に使用できる部品が安価に入手可能になったことから、能動義手を無線電動化することを試みている。この技術を用いると、従来の能動義手では、義肢装具士による製作が容易でないこと、作業療法士と切断者による長時間の使用訓練と調整が必要であったこと、高価であったこと等が課題であったが、比較的安価に、容易に能動義手が製作でき、装着した時から、義手の操作をすることができるようになる。また、高度な製作技術を持たない義肢装具士でも製作可能になるため、義肢装具士がいない開発途上国でも、能動義手が使用可能になると考えている。



中川昭夫：教授
機械工学系エンジニア

【O-3】

運動誘発性鎮痛の神経メカニズムの検討

Neural mechanisms of exercise-induced hypoalgesia

松原　貴子
総合リハビリテーション学部理学療法学科

近年，運動は様々な慢性疼痛の治療アルゴリズムにて first-line に位置付けられている。運動誘発性鎮痛（exercise-induced hypoalgesia: EIH）は，そのような臨床における鎮痛効果メカニズムのひとつと考えられている。EIH とは運動中または運動後に主観的な痛み強度の減少および痛覚閾値・耐性値の増加を特徴とし，運動した部位だけでなく対側や遠隔部を含む全身に広く認められることから，痛みのために運動を苦手とする慢性疼痛患者への応用が期待される。また，長時間のランニングなど運動によってもたらされる“Runner’s high”とは，高揚感・多幸感，不安軽減ならびに鎮静，ストレス低減，イライラ感緩和などの気分改善だけでなく，鎮痛も生じることから，EIH 効果を一般に体験できる身近な生理的現象のひとつである。

EIH の神経メカニズムとして，β エンドルフィンのようなオピオイド，カンナビノイド，セロトニンやノルアドレナリン，ドパミンなど多様な内因性ニューロトランスミッターによる脳報酬系や下行性疼痛抑制系のような中枢性疼痛調節系の賦活が関与すると考えられており，これらの物質による気分改善作用も理解できる。しかしながら，これらバイオマーカーによるヒトでの検証には限界があり，多くの報告がモデル動物を用いた基礎研究により供されたものであるため，得られた知見をそのまま臨床応用することには一部無理もある。

そこで，最近では定量的感覚検査（quantitative sensory testing: QST）を用いて疼痛刺激に対する応答・反応性を定量化する，精神物理的評価と呼ばれる手法により，痛みの phenotyping や治療効果検証をする報告が増えてきた。これまで発表者の研究室では，EIH プロジェクトとして，QST を用いて健常者および慢性疼痛有訴者を対象に EIH の効果検証を進めてきた結果，臨床へ供与がかなう知見を得てきた。さらに並行して，QST を用いた common 慢性疼痛の phenotype 診断を厚生労働行政推進調査慢性の痛み政策研究の一環として推進している。そこで今回は，これまでに得られた知見を供覧に付するとともに，根拠水準を高める解析手法について三学部の先生方にご教示いただきたい。

Profile

1968 年　大阪市生まれ
1991 年　神戸大学医療技術短期大学部理学療法学科卒業
　　特定医療法人愛仁会千船病院
1997 年　神戸大学医学部保健学科
2006 年　神戸大学大学院医学系研究科保健学専攻
　　博士後期課程修了，博士（保健学）
2007 年　愛知医科大学医学部学際的痛みセンター（現在）
2008 年　日本福祉大学健康科学部リハビリテーション学科
2018 年　現職

【O-4】

ビタミン不足の臨床的・社会的意義

田中　清
神戸学院大学 栄養学部 公衆栄養・衛生学部門

ビタミン欠乏(deficiency)により、脚気(ビタミン B_1)やクル病・骨軟化症(ビタミン D)など古典的欠乏症が起こる。日本ではこれらはおおむね克服されたと考えられており、このためビタミン欠乏は過去の疾患として軽視されがちだが、決してそうではない。欠乏より軽度の不足(insufficiency)の場合、このような古典的欠乏症は起こさないが、種々の疾患リスクが増加する。不足の場合、各個人に外見上の異常はなく、集団の調査によってリスク増大が見いだされるため、その重要性が見逃されやすいが、ビタミン不足による疾患リスク増加は、臨床的にも社会的にも重大な課題である。

例えばビタミン D 不足により、腸管からのカルシウム吸収低下、負のカルシウムバランスの結果、二次性副甲状腺機能亢進症を来たし、骨折リスクが増加する。また近年ビタミンDは筋力維持における重要性が報告されている。椎体骨折以外の骨粗鬆症性骨折のほとんどが転倒によって起こるので、ビタミン D 不足は骨に対する悪影響・筋力低下による転倒リスク増大の両面から、骨折リスクを増加させると考えられる。

またビタミン K は、肝臓における血液凝固因子の活性化に必要なビタミンとして見いだされたが、骨にもビタミン K 依存性タンパク質(オステオカルシン)が存在し、ビタミン K 不足は、骨折のリスクであることが示されている。

これら脂溶性ビタミンに比べると、水溶性ビタミン不足の意義は、従来あまり注目されてこなかったが、ホモシステイン(Hcy)はメチオニン代謝の中間産物であり、ビタミン B_{12}・葉酸依存性にメチオニン、ビタミン B_6 依存性にシステインに代謝されるので、これらビタミンの不足により、高 Hcy 血症をきたす。高 Hcy 血症は、脂質異常症とは独立した動脈硬化のリスクであり、近年さらに骨折など種々の疾患のリスクであることが報告されている。さらに最近我々は、ビタミン B_1 不足が高齢者心不全のリスクである可能性を報告した。

当然のことながら、不足回避に必要なビタミンの必要量は、欠乏対策に比べて多く、不足者の割合は非常に高い。特に高齢者はビタミン不足をきたす原因を複数持っている。ビタミン D 栄養状態の最も重要な規定因子は、魚摂取と日照による皮膚でのビタミン D 産生であるが、高齢者では皮膚でのビタミン D 産生能が低下している。またビタミン B_{12} は、胃酸により食品から遊離し、胃の壁細胞から分泌された内因子と結合して吸収される。このため高齢者では、胃粘膜萎縮のためビタミン B_{12} の吸収が低下する。胃食道逆流症のため、強力な胃酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害薬を長期服用する高齢者は多いが、それによりビタミンの吸収障害を起こす。

近年種々の疾患に対して画期的新薬が開発されているが、そのことはビタミン不足解消による高齢者の健康増進の意義を低下させるものではない。低～中リスク者に対する疾患の一次予防においては、副作用の懸念がないこと、費用対効果に優れることから、ビタミンをはじめとする栄養療法の意義はきわめて大きい。

【O-5】

高食塩摂取後の随時尿を用いた

1 日食塩摂取量推定式の有効性と酸化ストレスの検討

○筒井輪央、井出莉咲子、友藤楓、山下恵介、硲菜々子、大平英夫、眞本利絵、藤岡由夫
神戸学院大学　栄養学部　臨床栄養学部門

【目的】

高食塩食を摂取した後の随時尿のナトリウム（Na）排泄量を解析することで、どの時間帯の随時尿が 1 日食塩摂取量の推定に最適かを検討し、あわせて酸化ストレスについても検討する。

【方法】

対象は健常者 53 名（男性 25 名、女性 28 名）を対象とした。参加期間を 4 日間とし、1 日目の夕食から 4 日目の朝までそれぞれ食塩含有量約 2 g の食事を摂取し、2 日目の夕食のみ食塩含有量約 10 g の高食塩食を摂取した。参加期間中には、食後 1 時間の随時尿およびその他すべての随時尿を採取し測定に用いた。あわせて高食塩食摂取後から 24 時間にわたって尿を採取し(24 時間蓄尿）、随時尿および 24 時間蓄尿の尿中 Na、クレアチニン（Cr）、カリウム（K）を測定した。随時尿 Na 排泄量から Tanaka's method の式を用い、1 日の推定食塩摂取量を算出した。食前の血圧および各夕食前と 4 日目朝食前の体組成を測定した。さらに、10 例に関しては、高食塩食摂取後の尿中　8-hydroxy-2'-deoxyguanosine （8-OHdG）排泄量を測定した。

【結果】

2 時間毎の食塩排泄量は、高食塩食摂取後、約 4～8 時間後の就寝前にピークに達し、12～14 時間後の翌日朝、18～20 時間後の翌日昼にも増加した。Na/Cr 比は、18～20 時間後にあたる翌日の昼頃にピークに達した。24 時間蓄尿から推定される食塩摂取量は、平均 10.1±3.2 g/日であった。高食塩食摂取後、2 時間毎の推定食塩摂取量をみると、18～20 時間後にあたる翌日の昼頃が 24 時間蓄尿から推定される食塩摂取量に最も近く、22～24 時間後が実際の摂取量に最も近い値をとった。尿中 8-OHdG/Cr 比は、食塩排泄量と同様の変化がみられ、18～22 時間後にあたる翌日の昼頃に増加した。血圧は有意に低下し、体組成には変化はみられなかった。

【結論】

高食塩食摂取後の尿中食塩排泄量は、4～8 時間後にピークに達し、その後 12～14 時間後、18～20 時間後にも増加した。Na/Cr 比は 18～20 時間後にピークに達した。Tanaka's method から求めた推定食塩摂取量は、18～20 時間後で 24 時間蓄尿から推定される食塩摂取量に最も近く、22～24 時間後で実際の摂取量に最も近似した。尿中 8-OHdG/Cr 比は、食塩排泄量と同様の変化がみられた。

【O-6】

酢酸とトリアセチンの腸内細菌叢に対するポジティブな影響
The positive effects of acetic acid and triacetin on gut microbiota

吉村征浩
栄養学部　栄養・教育学部門

近年の分子生物学的手法を用いた腸内細菌の解析から、哺乳類の腸管には約 1,000 種、あるいはそれ以上の細菌種が宿主と相互作用しながら増殖しており、これらは全体として腸内細菌叢と呼ばれている。近年、腸内細菌叢と宿主との関連において、腸内細菌叢が産生した短鎖脂肪酸（SCFA）が様々な機構を介して、非常に重要な役割を担うことが明らかとなってきている。腸内細菌叢によって腸内で生成した酢酸は、腸管粘膜における胸腺由来制御性T細胞の維持、好中球のアポトーシスの誘導、腸管上皮のバリア機能制御など宿主免疫の維持・制御・発達に重要な役割を担い、O157 大腸菌感染を防止するなど、多様な疾病を予防する食品由来成分として注目されている。また、酢酸は宿主の食欲や脂肪細胞、骨格筋に作用し、宿主の代謝機能に影響を及ぼすことから、生活習慣病予防としての機能も注目されている。そのメカニズムとしては、酢酸が細胞へ吸収されたあと、Acetyl-CoA 合成酵素により Acetyl-CoA へと代謝される過程で生じる AMP が細胞内の AMPK を活性化する経路と酢酸自体が短鎖脂肪酸受容体として知られている GPR43（FFAR2）を活性化し下流の反応を惹起する経路が考えられている。

発表者は、酢酸摂取が生活習慣病に与える影響を調べる過程で、摂取した酢酸が腸内細菌叢に影響を及ぼし、体に良い影響を与えているとの仮説から酢酸摂取が腸内細菌叢構成に及ぼす影響について調べ始めた。当初は、摂取した酢酸が大腸まで到達し、機能を発揮するものと考えていたが、摂取した酢酸は、その大半が上部消化管で速やかに吸収されることが分かり（先行研究でも示されており）、腸内細菌叢への影響は出ないと思っていた。しかし、実際に酢酸を摂取したラットの細菌叢構成を調べたところ、対照群のそれとは明確に異なることが分かり、細菌の 16S rRNA 遺伝子配列を利用した網羅的解析では、Lactobacillus 属のある細菌種が有意に増加していることが分かった。この細菌種は、ヒトには少ないことが知られているが、炎症性腸疾患（IBD）患者において近縁種が減少することが知られており、IBD 症状を緩和するプロバイオティクスとして注目されている。酢酸のこの効果を得るためには、酢酸を飲む必要があるが、酢の主成分であることから想像できるように、酢酸は大量には飲めない。また、下部消化管までは到達できないことから、酢酸より飲みやすく、腸で酢酸を生じ安全が担保されている化合物を食品添加物から探し、アセチル基が3つグリセロール骨格に結合する最小の中性脂肪であるトリアセチンに注目した。トリアセチンは、酢酸のような刺激性はなく、食品添加物として認可されていることからも安全な化合物である。ラットへ経口投与したところ、2 時間後をピークに血中酢酸濃度が上昇することから、トリアセチンは腸内で分解され、酢酸を生成することが示唆された。トリアセチンを摂取したラットの腸内細菌叢を調べたところ、酢酸を摂取した場合と同様に、Lactobacillus 属のある細菌種が有意に増加していることが分かった。将来的には、酢酸やトリアセチンの摂取により、なぜ腸内細菌叢が変化するのかメカニズムを調査するのと同時に、IBD の予防や症状緩和に効果があるのか調べる予定である。

【O-7】

医療連携研究における Modeling and Simulation (M&S)の応用と実践

Clinical application of Modeling and Simulation (M&S) in a translational research

○福島恵造、杉岡信幸
薬学部　臨床薬学部門　臨床薬物動態学研究室

種々の背景・疾患を持つ患者に適した治療が、疾患の重症化予防も含め健康状態への復帰力を促進するために必要なことは明らかである。薬物治療において、服薬から薬効発現までの過程は生体の薬物への応答（薬物動態学）および薬物の生体への応答（薬力学）に大別できる。適切な薬物治療とは、種々の背景・疾患による薬物体内動態および薬力学の異なる患者に対する投与設計の個別化である。一方、薬学領域における Modeling and Simulation (M&S)とは、一般に薬物動態あるいは薬力学を数理的に立式(modeling)し、構築したモデルを用いた simulation により結果を予測するものである。当研究室では、医療機関との連携を重視し、基礎・臨床の両面から Modeling and Simulation (M&S)の手法を用いて薬物療法を最適化することを目的とした研究を行っている。今回は、この目的を達成するために行った二つの医療連携研究の概要を紹介する。

抗がん剤 cisplatin (CDDP)の腎毒性軽減を目的とした M&S：CDDP は高い有用性が認められているが、重篤な副作用としての腎障害が主たる投与制限因子となっている。そこで我々は基礎研究として、CDDP の薬物動態と腎毒性の発現を数理的に説明するモデルを構築し、投与方法と腎毒性の関係を明らかにした。また、構築したモデルを用いた simulation により、腎毒性の回避が可能な投与方法を報告した。現在、基礎研究で得られた研究成果をヒトへと外挿する研究(translational research)として、CDDP の反復治療時における腎毒性の M&S を進めており、これにより患者における CDDP がん化学療法の最適化に貢献できると考えている。

脂肪乳剤投与後の血中 triglyceride (TG)の M&S：近年、脂肪乳剤は薬物中毒時における解毒療法(Lipid Rescue)として注目されている。しかしながら、この解毒療法としての脂肪乳剤の使用は適応外であり、安全性に関する知見は皆無である。そこで我々は基礎研究として、脂肪乳剤投与後の血中 triglyceride の濃度推移を数理的に説明するモデルを構築し、Lipid Rescue 療法における dose-response を明らかにすることで当該療法の安全性向上に関する知見を提供した。一方、必須脂肪酸の供給目的であっても、脂肪乳剤の投与速度が生体の脂質代謝能を超えると血中に脂肪乳剤が停滞し、有害事象を引き起こすと言われている。そこで、基礎研究で実証した当該モデルをヒトへと外挿し、種々の生理状態・疾患を持つ患者における脂肪乳剤の安全かつ効率の良い投与速度設計を目的とした臨床研究にも取り組んでいる。

（プロフィール：福島　恵造）

2003 年 3 月に京都薬科大学卒業後に薬剤師免許および博士課程進学後に薬学博士号取得。2007 年 4 月に同大学薬物動態学研究室助手として着任。2010 年 4 月に本学薬学部臨床部門講師（レクチャラー）として赴任後、2017 年 4 月より助教として勤務。本学では、抗がん剤、抗菌薬、免疫抑制薬などを対象に M&S および母集団薬物動態学的解析を用いた研究を行っている。

【O-8】

医療における革新的モダリティ創製に貢献する Drug Delivery System

武田真莉子
神戸学院大学薬学部　薬物送達システム学研究室

近年、創薬の主流は低分子医薬からバイオ医薬、すなわちペプチド、タンパク質、抗体へと急速にパラダイムシフトすると共に、核酸医薬や細胞医薬、再生医療の研究開発も活発化しており、医療におけるモダリティ（治療手段）の選択肢の幅が大きく広がっている。まさに“30 年前には夢だった医療”が患者に届く時代になったと言えよう。Drug Delivery System (DDS) 研究は、医療におけるモダリティの最適化に貢献している研究分野であり、これらの革新的モダリティ創製を幅広く支えているものである。本講演では、そのような DDS 研究の中で、特に演者が専門としている“生体膜透過性を改善する最先端 DDS 技術”を紹介し、その可能性と将来展望について議論したい。

以下に演者らの研究概要を紹介する。

バイオ医薬が新たなモダリティとして医療に活用され始めているが、上市されているバイオ医薬の90％以上が注射製剤であり、凍結乾燥製剤あるいは液剤化製剤として使用されている。注射投与に用いるデバイスは時代と共に大幅に改良されてきてはいるものの、注射という行為自体が患者にとって精神的にも物理的にも大きな負担であることは間違いない。このような負担を軽減し、かつ簡便に使用可能な自己投与剤形として経口や経鼻などの経粘膜投与型製剤が強く望まれているが、バイオ医薬は生体膜透過性が極めて低いため、経口経路から吸収させるのは難しい。また、薬効発現の観点においても、血管側からターゲット組織への移行、さらに細胞内ターゲットへのアクセスも極めて困難である。これと同様のことは、昨今研究の盛んなナノテクノロジーで創製されるナノ粒子製剤にも当てはまる。一方、近年、新薬候補化合物として開発される低分子医薬においても、経口 bioavailability の指標となる生物薬剤学分類システム（biopharmaceutics classification system: BCS）の分類において、易水溶性・難透過性薬物（BCS クラス3薬物）に分類される薬物が少なくない。生体膜透過性が低く経口吸収性が低い場合は、血中濃度の個体間および個体内変動が大きくなるため吸収性の向上が必須である。演者らは、このような創薬現場の課題を普遍的に解決できる方法として、生体膜透過性ブースティング素子：細胞膜透過ペプチド（CPPs）の利用を提案し、その基盤技術開発を進めている。

【プロフィール】

星薬科大学大学院修士課程修了。国立国際医療センター臨床薬理研究室・研究員、Thomas Jefferson University (USA) 医学部および Drexel University (USA) 工学部・客員講師、星薬科大学・准教授を経て 2012 年より神戸学院大学薬学部・教授、臨床薬学教育研究センター長兼任、国研）理化学研究所客員研究員

日本薬学会・理事（2019～）
日本くすりと糖尿病学会・理事、 2022 年度学術集会大会長
日本 DDS 学会機関誌・編集委員長、 2020 年度学術集会大会長

主な研究分野は薬物送達システム学、製剤学ならびに生物薬剤学、趣味は料理と研究とネコの世話