

研究業績 （2003 年 4 月 1 日 － 2004 年 3 月 31 日）

・研究の概要

臨床におけるがん性疼痛治療において、モルヒネの反復投与による耐性・依存が形成されにくいとの報告がある。我々は慢性疼痛モデル動物を作成し、上記の現象を再現することに成功し、痛み刺激による κ オピオイド受容体 (κ 受容体) 機構の活性化や、protein kinase C (PKC) などによる受容体リン酸化の減少が耐性形成抑制を誘導する可能性を示唆してきた。さらに、慢性疼痛下におけるモルヒネの鎮痛効果に対する耐性形成抑制は、痛み刺激による κ 受容体機構の活性化が起ることによって cPKC 活性が減弱し、 μ 受容体リン酸化の減少、すなわちモルヒネ耐性形成の抑制を導く可能性を明らかにしている。

近年、細胞接着分子の一つである Neural Cell Adhesion Molecules (NCAM) が、モルヒネの μ 受容体刺激による PKC のリン酸化シグナル伝達機構の一部を共有し、さらに細胞レベルでは NCAM の発現量低下と μ オピオイド受容体の発現量低下が相関していることが報告されていることから、2003 年度は、新たな分子種として NCAM に焦点を当てて検討を加えた。NCAM に対する AS-ODN の処置によって、モルヒネの耐性形成は抑制された。さらに、モルヒネ耐性形成マウスの脳中枢部位における cPKC タンパク質の発現上昇も AS-ODN の処置によって薬物未処置の対照群レベルに回復した。さらに、モルヒネの耐性形成時には、NCAM タンパク質発現がモルヒネ投与後数時間で消失することが明らかになった。一方、慢性疼痛下のモルヒネ耐性不形成時には、NCAM タンパク質発現に変動はみられなかった。これらのことから、慢性疼痛下におけるモルヒネの鎮痛効果に対する耐性形成抑制には、NCAM の消失そのものに起因するのではなく、モルヒネ投与後に NCAM の急激な変動が起らないことが、cPKC 活性の上昇を抑制する機序において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。なお、2003 年度は「慢性疼痛下のモルヒネ反復投与によるオピオイド受容体情報伝達の変容と脱感作抑制現象」の課題名にて文部省科学研究費補助金基盤 (C) の支給を受けた。その他、2003 年度学内共同研究助成金 B およびハイテクリサーチセンタ研究助成金も同様のテーマにて支給されている。

また、予防医学の観点からサプリメントの有効利用や医薬品との相互作用等に関する研究も行っている (2003 年度健康科学研究助成金支給対象研究)。さらに、災害時における薬剤師活動に関する研究にも着手している。

・研究実績

1. 原著論文 (2003 年 4 月 1 日 - 2004 年 3 月 31 日)
 - 1) 久保鈴子、桑原健、加賀谷肇、永田泰造、中田栄子、増原慶壮、渋谷昌彦、張替ひとみ、植木明廣、高橋隆一、徳山尚吾、山元俊憲、内山 充
薬・薬連携の向上を目指した疾患別研修教材の試作とその評価 (続報)
医療薬学、29、427-437 (2003)
 - 2) Suzuko Kubo、Minoru Kajita、Shogo Tokuyama、Toshinori Yamamoto and Mitsuru Uchiyama
Support system for early detection of adverse effects through subjective complaints
J.J.Drug Inform. 5、149-158 (2003)
2. 著書・総説 (2003 年 4 月 1 日 - 2004 年 3 月 31 日)
 - 1) 徳山尚吾
各種疾患に対するサプリメント使用の影響と関連医薬品との相互作用 (4) - 骨粗鬆症を中心として -
臨床と薬物治療、エルゼビア・サイエンス ミクス、22、52-56 (2003)
 - 2) 徳山尚吾
整腸作用に関連するサプリメント摂取時の注意点と医薬品との相互作用
臨床と薬物治療、エルゼビア・サイエンス ミクス、22、146-150 (2003)
 - 3) 徳山尚吾
歯科疾患に関連するサプリメント摂取時の注意点
臨床と薬物治療、エルゼビア・サイエンス ミクス、22、480-483 (2003)
 - 4) 徳山尚吾
医薬品とサプリメントの相互作用 - リスク回避に向けて -
臨床と薬物治療、エルゼビア・サイエンス ミクス、22、600-604 (2003)
3. その他の著作物 (2003 年 4 月 1 日 - 2004 年 3 月 31 日)
 - 1) 山岡由美子、徳山尚吾、井口 伸、清水るみ子
薬学部 4 年生は薬局実習で何を学んだか？
兵庫県薬剤師会誌、568、16-18 (2003)
 - 2) 徳山尚吾
サプリメントの有効利用と医薬品との相互作用 - 特定保健用食品を中心として -
札幌薬剤師会会誌、49、14-26 (2003)

4. 学会発表（2003 年 4 月 1 日 － 2004 年 3 月 31 日）
- 1) 西垣陽子、中川知之、鳥居塚和夫、徳山尚吾、大村典子
福村基徳、堀 由美子、平井康昭、山元俊憲、伊田喜光
マウス受動的回避学習試験における漢方処方・加味逍遙散の効果
日本生薬学会第 50 回年会、2003 年 9 月（東京）
 - 2) 細見光一、室井延之、東 和夫、池田りき子、魚本智子
大川恭子、笠井眞二、河本由紀子、清原義史、金 啓二、沢崎高志、
小野達也、西田英之、福島昭二、徳山尚吾、大西憲明、平井みどり、
松山賢治
学生実習の受け入れをどう考えていくべきか
第 36 回日本薬剤師会学術大会、2003 年 10 月（福岡）
 - 3) 山岡由美子、徳山尚吾、井口 伸、清水るみ子
薬学部教育における実務実習の現状と課題
日本社会薬学会第 22 年会、2003 年 11 月（神戸）
 - 4) 内山武久、徳山尚吾
慢性疼痛下でのmorphine耐性形成抑制現象におけるPKCの変動とそれに対する
κ オピオイド受容体機構の関与
第 13 回神経行動薬理若手研究者の集い、2004 年 3 月（神戸）
 - 5) 内山武久、永江隆二、原田真理、徳山尚吾
モルヒネの鎮痛効果に対する耐性形成機構におけるNCAM の役割
第 77 回日本薬理学会年会、2004 年 3 月（大阪）
 - 6) 徳山尚吾、中川尚美、山中和子、内山武久
我が国における災害用医薬品の備蓄体制の現状と展望
日本薬学会第 124 年会、2004 年 3 月（大阪）
 - 7) 内山武久、清水映里、古谷雅人、徳山尚吾
特定保健用食品製造企業における消費者からの問い合わせ内容とその対応
日本薬学会第 124 年会、2004 年 3 月（大阪）