

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02604

研究課題名（和文）腎指向性を付与した一酸化炭素送達システムの創製と致死性横紋筋融解症治療への展開

研究課題名（英文）Development of a renal carbon monoxide delivery system for treatment of lethal rhabdomyolysis

研究代表者

丸山 徹（Maruyama, Toru）

熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）・教授

研究者番号：90423657

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：災害、事故により惹起される横紋筋融解症は重篤化すると急性腎障害(AKI)を起点として多臓器不全に至る致死性病態であり、予後を改善する薬剤の開発が切望されている。横紋筋融解症AKI時には、腎ヘムオキシゲナーゼ-1が活性化し、それより派生する“一酸化炭素(CO)”がストレス応答防御機構として重要な役割を果たす。本研究では、災害時の多様な状況でも使用可能な横紋筋融解症AKIの新規治療薬を開発すべく、ヘモグロビンを担体とするCO放出ナノ製剤を作製し、さらに腎指向性ペプチドを搭載することで、“腎臓へのCOデリバリーシステム”を創製し、その予防・治療効果及び安全性を横紋筋融解症モデル動物を用いて実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

“クラッシュ症候群”は外傷性横紋筋融解症の一つである。阪神大震災や福知山列車事故など、本邦のように災害や事故が多発する状況下では、横紋筋融解症AKIに対する治療法の開発は重要かつ急務であるが、医療機関だけでなく、災害現場でも使用可能で予後を改善する有効な治療法は存在せず、現行では輸液や頻回な血液透析等の対処療法に留まっている。申請者は、熊本地震に被災した際に、この点を強く実感した。本邦のような災害・事故多発国において、横紋筋融解症の予後改善を企図とした薬剤を開発する意義は高い。

研究成果の概要（英文）：Severe rhabdomyolysis, which occurs in disasters and accidents, often complicates with acute kidney injury (AKI), leading to a fatal case of multiple organ failure. Thus, the development of drugs that improve the prognosis is eagerly desired. “Carbon monoxide (CO)” from renal heme oxygenase (HO)-1, which is activated by rhabdomyolysis-induced AKI, plays an important role as a stress response defense mechanism in kidney. In the present study, to develop a new therapeutic agent for rhabdomyolysis-induced AKI, we created a CO-releasing nano-formulation, that can be used in various situations such as disasters, using hemoglobin as a CO-carrier. We further loaded a renal-oriented peptide to the formulation and developed a “renal CO delivery system”. Finally, we demonstrated its preventive and therapeutic effect using rhabdomyolysis model animals.

研究分野：医療薬学

キーワード：一酸化炭素 バイオミメティック 赤血球 細胞療法 急性腎障害

## 1. 研究開始当初の背景

“致死性の横紋筋融解症”は、事故や負傷などの外傷的要因や、重度の脱水、薬剤投与による非外傷的要因により、骨格筋の急激かつ広範囲な破壊によるミオグロビンの漏出と虚血再灌流に伴う大量の活性酸素種や炎症により惹起される急性腎不全(AKI)を起点とした多臓器不全疾患である。また、地震や事故などの災害時に圧迫外傷を受け、救出後に発症する“クラッシュ症候群”は外傷性横紋筋融解症の一つである。阪神大震災や福知山列車事故など、本邦のように災害や事故が多発する状況下では、横紋筋融解症 AKI に対する治療法の開発は重要かつ急務であるが、医療機関だけでなく、災害現場でも使用可能で予後を改善する有効な治療法は存在せず、現行では輸液や頻回な血液透析等の対処療法に留まっている。申請者は、熊本地震を被災した際に、この点を強く実感した。

横紋筋融解症 AKI 時には、腎臓の HO-1 が活性化し、それより派生する“生理活性ガスの一酸化炭素(CO)”がストレス応答防御機構として重要な役割を果たす。CO は、化学的安定性に優れた生理活性ガスであり、近傍並びに遠隔臓器へ伝播、拡散し、脂質二重膜を通過して標的分子に作用する特異なシグナル分子である。古くから、CO は“細胞内窒息を起こす有毒なガス”として広く認知されてきたが、近年では、生体内でヘムを基質としてヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)から産生され、生体内ストレスへ過敏に反応し、抗酸化、抗炎症、抗アポトーシス、ヘム不活性化、血管弛緩、イオンチャネル阻害作用などの多面的な機能を有し、優れた臓器保護効果を有することから創薬シーズとして注目を集めている。このような CO の生物活性は、横紋筋融解症の病態形成機序を考慮すると、本疾患に対する治療薬としての可能性を大いに期待させる。ただし、致死性の有毒ガスである CO の活性を制御し、横紋筋融解症の予後を改善するためには、酸素結合型ヘモグロビン(Hb)濃度を低下させずに、腎臓へ効率良く CO を送達する必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究の最終目的は、医療機関や災害時等の多様な状況下でも使用可能な致死性の横紋筋融解症 AKI に対する新規治療薬の開発である。近年、CO の多様な生物活性と優れた臓器保護作用が創薬シーズとして注目されるようになり、医療への応用が積極的に試みられるようになってきたが、CO に関する DDS 研究は限られており、特に、特定の臓器を標的化する能動的デリバリー戦略は見当たらない。申請者は、ここ十年来、Hb を担体とした CO 放出ナノ製剤を開発し、本製剤が呼吸抑制などの有害性を示さずに、特発性肺線維症や致死性の炎症性腸炎モデル動物に対して優れた治療効果を発揮することを明らかにしてきた (*Biomaterials* (2014), *J Control Release* (2016), *Int J Nanomedicine* (2016))。その過程で、CO 放出ナノ製剤の治療効果は標的臓器への CO 送達能に依存することを見出した。残念ながら、これまで用いてきた CO 放出ナノ製剤の場合、腎臓への CO 送達効率が低く、横紋筋融解症 AKI の治療薬としては適していないため、本製剤に腎臓標的化能を付与する必要があると考えた。

申請者は、*in vivo* ファージディスプレイ法により、腎臓の尿細管へ選択的に分布するペプチドを見出し、それをヒト血清アルブミン(HSA)に搭載することで、HSA の腎臓移行性を顕著に増加させ、腎臓標的化 DDS 担体として機能することを実証している(腎指向型 HSA)(特開 2013-224283)。本研究では、腎指向型 HSA と CO 化 Hb をハイブリッド化することにより、腎指向型 CO デリバリーシステムの構築を試みる。その際、CO 化 Hb の 4 量体を 4 ヶ所ピオチン化し、それを取り囲むように 4 つの HSA-ニュートロアビジン融合体がアビジン・ピオチン結合を介して自己会

合した“コア-シェル型の CO-Hb-HSA ハイブリッド体”を作製する。このハイブリッド体は、CO と酸素の両者を結合することができ、それらを環境に応じて放出する dual ガス担体として機能するため、CO ガス中毒時に観察される酸素運搬能の低下を惹起しない。また、ハイブリッド体の HSA 部分に腎指向性ペプチドを複数搭載した腎指向型 CO デリバリーシステムは、様々なタイプの横紋筋融解症 AKI に対する救命効果が期待できるうえ、室温保存による備蓄が可能のため、医療現場だけでなく、災害・事故現場でも活用できる利点がある。加えて、CO-Hb-HSA ハイブリッド体の場合、HSA 部分に認識素子を組み込むことで、臓器や細胞を標的化することが可能になる。その結果、標的臓器や細胞で、CO の多様な生理活性を発揮できるようになるため、酸化ストレス、炎症を基盤とする難治性疾患、遊離ヘム介在性疾患や臓器線維性疾患など様々な病態への展開が期待される。

### 3. 研究の方法

#### 1) 腎指向型 CO デリバリーシステムの構築

アルブミン融合技術を駆使して HSA-ニュートロアビジン融合体の cDNA を設計し、それを CHO 細胞発現系で産生した後、上清中に分泌された融合体を HSA 抗体化アフィニティクロマトグラフィー及び疎水性クロマトグラフィーで精製した。次いで、ビオチン化キットにより CO 化 Hb(ウシ由来)をビオチン化する。融合体と Hb 誘導体を混合することにより、アビジン・ビオチン結合を介して Hb-HSA ハイブリッド体を作製した。さらに、Hb-HSA ハイブリッド体とパルミトイル化腎指向性ペプチドを混合することにより、HSA にパルミトイル化腎指向性ペプチドが複数結合した複合体(CO-Hb-HSA/腎ペプチド)を簡便かつ効率良く作製した。

#### 2) 横紋筋融解症誘発 AKI ラットに対する有効性・安全性評価

SD 系雄性ラットを予め 24 時間絶水し、その後に 50%グリセリン溶液を両下肢に投与することでグリセリン誘発横紋筋融解症 AKI モデルを作製した。次に、本病態モデルを HO-1 誘導剤(ヘミン)及び HO-1 阻害剤(SnP)で前処理した群と比較し、病態に及ぼす HO-1/CO 経路の保護的役割を確認した。①: 腎機能・腎障害、②: 血液と尿の所見及び生化学パラメータ、③: 免疫学的および病理学的所見、④: 生存率の 4 項目を病態の評価項目とした。本モデルの場合、グリセリン投与後 1 時間目で筋障害の指標となる血清 CPK 濃度がプラトーに達するため、病態の発症に影響しないグリセリン投与 3 時間後に CO-Hb-HSA/腎ペプチド・複合体を静脈内投与(単回)し、上述した 4 項目に基づき予防及び治療効果を評価した。

#### 3) 出血性ショック併発横紋筋融解症ラットに対する有効性・安定性評価

出血性ショック併発横紋筋融解症 AKI に対する治療効果を検討した。3)と同様にグリセリンを両下肢へ投与し、1 時間後から 40%の血液を脱血した。脱血後に CO-Hb-HSA/腎ペプチド・複合体を投与し、上述した 4 項目に基づき治療効果を評価した。

#### 4) クラッシュ症候群モデルラットに対する有効性・安全性評価

既報により、荷重付加(2 kg)により作製したゴムバンドをラットの両下肢に装着し、血流を 5 時間遮断した後、圧迫を解除することで虚血再灌流障害を生じさせ病態モデルを作製した。本モデルの場合、圧迫解除後の 1 時間目で血清 CPK 濃度がプラトーに達するため、その時点から CO-HSA-Hb/腎ペプチド・複合体を後投与(単回: 静脈内投与)し、上述した 4 項目に基づき治療効果を評価した。

#### 5) TRIlyzer を用いた CO ガスの測定

TRIlyzer mBA-3000 (TAIYO 社) は、奈良県立医科大学医学部化学教室から貸与頂いたものを使用した。カラム流速は 30.0 sccm に、カラム温度を 50.0 °C に設定した。SD 系雄性ラットに腎指向型 CO デリバリーシステムを単回尾静脈内投与し、投与直後、10、30、60、90、120、240 分後に血液を回収した。10 mL ガラスバイアルに PBS 480 µL と回収した全血 20 µL を添加し、さらにヘモグロビンから CO を解離させるためにサポニン硫酸溶液 (16.7 mg/ mL in 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 10 µL を添加し、直ちに密閉した。2 時間室温でインキュベートした後にヘッドスペースガス 1 mL を採取し、TRIlyzer にて CO 濃度を測定した。上記マウスと同様に腎指向型 CO デリバリーシステムの投与後 90 分経過時点で各組織を回収し、ガラスバイアルに入れた後、あらかじめ印をつけておいた 5 mL ラインまでサポニン硫酸溶液 (16.7 mg/ mL in 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) を充填した。バイアルを栓で密封し、4 時間室温でインキュベートした後にヘッドスペースガス 1 mL を採取し、TRIlyzer にて CO 濃度を測定した。

#### 6) ヒト近位尿細管細胞(HK-2)細胞を用いた腎保護メカニズムの解明

細胞溶解液は RIPA buffer により、核フラクションは NE-PERTM Nuclear and Cytoplasmic Extraction Reagents (Thermo Fisher Scientific)により回収した。回収した細胞溶解液を BCA 法によりタンパク定量し、サンプルを調製した。10%ポリアクリルアミドゲル、20 mA/枚 (定電流)SDS-PAGE (75 min) を行い、泳動後のゲルは、親水処理した PVDF 膜に 100 V (定電圧) で転写した (2 hr)。1% スキムミルクでブロッキング (RT, 1 hr) を行った後、AMPK 及び Nrf-2 抗体と反応 (4 °C, ON) 3 回洗浄、2 抗体と反応 (RT, 1 hr) させた後に 3 回洗浄し、発光試薬と反応させ、FUSION (M&S 機器) により画像を取得した。

### 4. 研究成果

SD 系雄性ラットを予め 24 時間絶水し、その後に 50%グリセリン溶液を両下肢に投与することでグリセリン誘発横紋筋融解症 AKI モデルを作製した。本病態モデルを HO-1 誘導剤であるヘミン及び HO-1 阻害剤である SnPP で前処理したところ、予想通り HO-1 誘導剤で病態が改善し、阻害剤で悪化した。そこで、同じ病態モデル動物に対して、本研究で開発した腎指向型 CO デリバリーシステムを投与し、病態改善効果を評価したところ、腎障害の抑制や腎機能の維持とそれに基づく生存率の回復が認められた。

外傷性横紋筋融解症モデルとして、40%脱血により誘発した出血性ショックモデルラットを用いて検討した。50%グリセロールをラットの両下肢に筋肉内投与し、その 1 時間後から、40%脱血を行った。この出血性ショック併発の横紋筋融解症 AKI 系に対して、腎指向型 CO デリバリーシステムを静脈内投与し、病態改善効果を検証した。その結果、saline 投与群では全てのラットが 9 時間以内に死亡したのに対して、腎指向型 CO デリバリーシステム投与群では 24 時間後でも 100%の生存が確認された。出血性ショックの標準治療である赤血球輸血を行ったが、24 時間後における生存率は 10%であった。また、腎機能及び腎障害を評価したところ、saline 投与群で観察された重度な腎障害が腎指向型 CO デリバリーシステム投与群では顕著に改善されていた。これらの結果から、腎指向型 CO デリバリーシステムによる生存率の改善は、本生理ガスデリバリーによる CO と酸素の供給によるためではないかと推察された。特に、腎保護効果には、腎臓への CO 供給が大きく寄与していることが示唆された。

クラッシュ症候群誘発 AKI モデルに対する腎指向型 CO デリバリーシステムの治療効果(生存

率、腎機能、腎障害、血液及び生化学パラメータ、尿所見)を検証した。ここでは、コントロール群として saline 群と腎指向性ペプチドを付与していない CO デリバリーシステムを用いた。その結果、saline 投与群では全てのラットが 5 時間以内に死亡したのに対して、腎指向性ペプチドを付与していない CO デリバリーシステムでは 48 時間後で 40%の生存を認め、腎指向型 CO デリバリーシステム投与群では 48 時間後でも 100%の生存が確認された。そこで、腎指向性ペプチドを付与していない CO デリバリーシステムが全例生存した 24 時間後における腎機能、腎障害、血液及び生化学パラメータ、尿所見を評価したところ、生存率の結果を反映し、いずれにおいても腎指向型 CO デリバリーシステム投与による改善効果を認めた。また、本モデルに対する CO 供給能を、血中 CO 濃度推移ならびに腎臓と他の臓器内濃度により評価した。その結果、血中 CO 濃度は静脈内投与後すみやかに減少し、90 分後でベースライン付近の値を示したことから、投与後 90 分以降では臓器への移行が完了したと判断した。投与後 90 分における腎臓中 CO 量は、肝臓と比較すると低値を示したものの、臓器重量で補正すると肝臓と同程度であり、肺や心臓と比較して高値であったことから、CO デリバリーシステムの腎指向性を確認した。最後に、CO による腎保護効果のメカニズムを、ヒト近位尿細管細胞を用いて検討した。低分子 CO 供与体である CORM の処理により、ATP 合成を促進することで組織修復を司る AMPK、生体内の抗酸化防御システムを担う Nrf-2 の活性化を認めたことから、腎指向型 CO デリバリーシステムによる腎障害の抑制メカニズムには、上記分子の関与が示唆された。以上から、当初の学術的目標をほぼ達成できた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 16件）

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Fujimura, Watanabe H, Nishida K, Fujiwara Y, Koga T, Bi J, Imafuku T, Kobayashi K, Komori H, Miyahisa M, Maeda H, Tanaka M, Matsushita K, Wada T, Fukagawa M, Maruyama T | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>1-acid glycoprotein attenuates adriamycin-induced nephropathy via CD163 expressing macrophages induction  | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Kidney360  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-       |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Nishida K, Watanabe H, Miyahisa M, Hiramoto Y, Nosaki H, Fujimura R, Maeda H, Otagiri M, and Maruyama M  | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Systemic and sustained thio redoxin analogue prevents acute kidney injury and its-associated distant organ damage in renal ischemia reperfusion injury mice | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-       |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Oniki K, Nohara H, Nakashima R, Obata Y, Muto N, Sakamoto Y, Ueno-Shuto K, Imafuku T, Ishima Y, Watanabe H, Maruyama T, Otake K, Ogata Y, Suico MA, Kai H, Shuto T, and Saruwatari J | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>The DsbA-L gene is associated with respiratory function of the elderly via its adiponectin multimeric or antioxidant properties   | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-       |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Son K, Ueda M, Taguchi K, Maruyama T, Takeoka S, Ito Y.                                      | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Evasion of the accelerated blood clearance phenomenon by polysarcosine coating of liposomes | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>J Control Release  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-       |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Oniki K, Kawakami T, Nakashima A, Miyata K, Watanabe T, Fujikawa H, Nakashima R, Nasu A, Eto Y, Takahashi N, Nohara H, Suico MA, Kotani S, Obata Y, Sakamoto Y, Seguchi Y, Saruwatari J, Imafuku T, Watanabe H, Maruyama T, Kai H, Shuto T | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions   | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-       |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Taguchi K, Ogaki S, Nagasaki T, Yanagisawa H, Nishida K, Maeda H, Enoki Y, Matsumoto K, Sekijima H, Ooi K, Ishima Y, Watanabe H, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T | 4. 巻<br>372(3)        |
| 2. 論文標題<br>Carbon monoxide rescues the developmental lethality of experimental rat models of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury                                      | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>J Pharmacol Exp Ther   | 6. 最初と最後の頁<br>355-365 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1124/jpet.119.262485.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ishima Y, Watanabe K, Chuang VTG, Takeda I, Kuroda T, Ogawa W, Watanabe H, Iwao Y, Ishida T, Otagiri M, Maruyama T  | 4. 巻<br>1(3)          |
| 2. 論文標題<br>S-Nitrosated alpha-1-acid glycoprotein exhibits antibacterial activity against multidrug-resistant bacteria strains and synergistically enhances the effect of antibiotics | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>FASEB Bioadv  | 6. 最初と最後の頁<br>137-150 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1096/fba.1018  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Taguchi K, Matsumoto K, Maruyama T, Otagiri M.   | 4. 巻<br>140(2)        |
| 2. 論文標題<br>Strategy of Drug Development Based on the Bioactive Gas-carrying Capacity of Hemoglobin | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Yakugaku Zasshi.   | 6. 最初と最後の頁<br>141-146 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/yakushi.19-00187-1   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-             |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Maeda H, Minayoshi Y, Ichimizu S, Mizuta Y, Nagasaki T, Matsusaka K, Oshiro S, Oniki K, Saruwatari J, Ishima Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T | 4. 巻<br>43(1)        |
| 2. 論文標題<br>Repeated Administration of Kupffer Cells-Targeting Nanoantioxidant Ameliorates Liver Fibrosis in an Experimental Mouse Model.                    | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>Biol Pharm Bull.  | 6. 最初と最後の頁<br>93-101 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b19-00599.  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-            |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ishima Y, Mimono A, Tuan Giam Chuang V, Fukuda T, Kusumoto K, Okuhira K, Suwa Y, Watanabe H, Ishida T, Morioka H, Maruyama T, Otagiri M.  | 4. 巻<br>72(4)         |
| 2. 論文標題<br>Albumin domain mutants with enhanced A binding capacity identified by phage display analysis for application in various peripheral A elimination approaches of Alzheimer's disease treatment | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>IUBMB Life.   | 6. 最初と最後の頁<br>641-651 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/iub.2203.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kono K, Fukuchi Y, Okawa H, Nunoya KI, Imawaka H, Watanabe H, Maruyama T.  | 4. 巻<br>16(10)          |
| 2. 論文標題<br>Unique Hydrolysis of an Ester-Type Prodrug of Levodopa in Human Plasma: Relay-Type Role Sharing between Alpha-1 Acid Glycoprotein and Human Serum Albumin | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Mol Pharm.   | 6. 最初と最後の頁<br>4131-4138 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.molpharmaceut.9b00435  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Matsusaka K, Ishima Y, Maeda H, Kinoshita R, Ichimizu S, Taguchi K, Giam Chuang VT, Nishi K, Yamasaki K, Otagiri M, Watanabe H, Maruyama T | 4. 巻<br>108(11)         |
| 2. 論文標題<br>1-Acid Glycoprotein Has the Potential to Serve as a Biomimetic Drug Delivery Carrier for Anticancer Agents.                               | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>J Pharm Sci.   | 6. 最初と最後の頁<br>3592-3598 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.xphs.2019.07.002.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ichimizu S, Watanabe H, Maeda H, Hamasaki K, Ikegami K, Chuang VTG, Kinoshita R, Nishida K, Shimizu T, Ishima Y, Ishida T, Seki T, Katsuki H, Futaki S, Otagiri M, Maruyama T | 4. 巻<br>304           |
| 2. 論文標題<br>Cell-penetrating mechanism of intracellular targeting albumin: Contribution of macropinocytosis induction and endosomal escape   | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>J Control Release.  | 6. 最初と最後の頁<br>156-163 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jconrel.2019.05.015.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Hirata K, Watanabe H, Toyoda M, Sugimoto R, Ikegami K, Imafuku T, Matsuzaka K, Ichimizu S, Maeda H, Uekihara S, Jingami S, Maruyama T           | 4. 巻<br>42(5)         |
| 2. 論文標題<br>Effect of Serum Parathyroid Hormone on Tacrolimus Therapy in Kidney Transplant Patients: A Possible Biomarker for a Tacrolimus Dosage Schedule | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Biol Pharm Bull.  | 6. 最初と最後の頁<br>786-791 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b18-00976   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Ikeda M, Ishima Y, Chuang VTG, Sakai M, Osafune H, Ando H, Shimizu T, Okuhira K, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M, Akaike T, Ishida T | 4. 巻<br>30          |
| 2. 論文標題<br>Distribution of Polysulfide in Human Biological Fluids and Their Association with Amylase and Sperm Activities                        | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Molecules  | 6. 最初と最後の頁<br>24(9) |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/molecules24091689.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-           |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Bi J, Watanabe H, Fujimura R, Nishida K, Nakamura R, Oshiro S, Imafuku T, Komori H, Miyahisa M, Tanaka M, Matsushita K, Maruyama T | 4. 巻<br>26;8(1)     |
| 2. 論文標題<br>A downstream molecule of 1,25-dihydroxyvitamin D3, alpha-1-acid glycoprotein, protects against mouse model of renal fibrosis      | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>17329 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-35339-x.  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-           |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Taguchi K, Nagao S, Maeda H, Yanagisawa H, Sakai H, Yamasaki K, Wakayama T, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T   | 4. 巻<br>25              |
| 2. 論文標題<br>Biomimetic carbon monoxide delivery based on hemoglobin-vesicles ameliorates acute pancreatitis in mice via the regulation of macrophage and neutrophil activity | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Drug Deliv  | 6. 最初と最後の頁<br>1266-1274 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/10717544.2018.1477860.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Oshiro S, Ishima Y, Maeda H, Honda N, Bi J, Kinoshita R, Ikeda M, Iwao Y, Imafuku T, Nishida K, Miyamura S, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T | 4. 巻<br>535           |
| 2. 論文標題<br>Dual therapeutic effects of an albumin-based nitric oxide donor on two experimental models of chronic kidney disease                         | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>J Pharm Sci   | 6. 最初と最後の頁<br>140-147 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.xphs.2017.10.023.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |

[学会発表] 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>丸山 徹、木下 遼、前田 仁志、渡邊 博志、小田切 優樹、異島 優   |
| 2. 発表標題<br>Co-treatment of EPR enhancer increases the anti-tumor effect of nab-paclitaxel against pancreatic cancer ; EPR増強剤の併用は膵臓癌に対するnab-パクリタキセルの治療効果を増強する |
| 3. 学会等名<br>第30回 日本消化器癌発生学会総会 (招待講演) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Toru Maruyama, Masaki Otagiri   |
| 2. 発表標題<br>Albumin fusion protein: next generation of albumin preparation                                      |
| 3. 学会等名<br>The 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (XVII-ISBS-2019) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大城 俊、異島 優、渡邊 博志、前田 仁志、深川 雅史、小田切 優樹、丸山 徹  |
| 2. 発表標題<br>腎線維化病態に対するバイオミメティックな一酸化窒素デリバリーシステムの有用性評価 |
| 3. 学会等名<br>日本薬剤学会 第33年会                             |
| 4. 発表年<br>2018年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>永崎 太清、柳澤 洋輝、大柿 滋、渡邊 博志、深川 雅史、丸山 徹   |
| 2. 発表標題<br>クラッシュ症候群誘発急性腎障害に対する一酸化炭素デリバリーの有用性評価 |
| 3. 学会等名<br>第61回日本腎臓学会学術総会                      |
| 4. 発表年<br>2018年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>永崎 太清、柳澤 洋輝、田口 和明、西田 健人、前田 仁志、酒井 宏水、渡邊 博志、深川 雅史、小田切 優樹、丸山 徹 |
| 2. 発表標題<br>急性腎障害に対する一酸化炭素デリバリーシステムの有用性評価                               |
| 3. 学会等名<br>第25回日本血液代替物学会   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>和田 直樹、柳澤 洋輝、田口 和明、前田 仁志、木下 学、酒井 宏水、渡邊 博志、小田切 優樹、丸山 徹 |
| 2. 発表標題<br>バイオミメティックな一酸化炭素デリバリーは脂肪肝の再生不全を改善する                   |
| 3. 学会等名<br>第25回日本血液代替物学会  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shun Oshiro, Yu Ishima, Hitoshi Maeda, Hiroshi Watanabe, Masaki Otagiri, Toru Maruyama                                     |
| 2. 発表標題<br>Albumin based nitric oxide delivery system ameliorates the kidney fibrosis in unilateral ureteral obstruction-treated mice |
| 3. 学会等名<br>米国薬学会 American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

〔図書〕 計1件

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T   | 4. 発行年<br>2020年   |
| 2. 出版社<br>Springer  | 5. 総ページ数<br>15-34 |
| 3. 書名<br>Molecular mechanism of muscle wasting in CKD. Recent advances of sarcopenia and frailty in CKD |                   |

〔出願〕 計2件

|  |              |               |
|--|--------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>効率的な抗原の細胞内送達とアジュバント活性を有する化合物を有効成分とする薬剤 | 発明者<br>2020  | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、特願2020-020192                    | 出願年<br>2020年 | 国内・外国の別<br>国内 |

|                               |              |               |
|-------------------------------|--------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>薬物送達用担体           | 発明者<br>丸山徹   | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、2018-099998 | 出願年<br>2018年 | 国内・外国の別<br>外国 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                         | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                         | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 渡邊 博志<br><br>(Watanabe Hiroshi)<br><br>(70398220) | 熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授<br><br><br><br>(17401) |    |

6. 研究組織（つづき）

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                        | 備考 |
|-------------------|--|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 前田 仁志<br><br>(Maeda Hitoshi)<br><br>(80791483) | 熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・助教<br><br><br><br>(17401) |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |