

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14961

研究課題名（和文）肺胞再生を目指した分化誘導と時間治療による肺がん併発型COPD根治療法の開発

研究課題名（英文）Development of COPD curative treatment with pulmonary carcinoma by differentiation-inducing and chronotherapy aiming at alveolar regeneration.

研究代表者

秋田 智后（Akita, Tomomi）

東京理科大学・薬学部薬学科・助教

研究者番号：60801157

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：肺がん併発のCOPDモデルマウスにおける腫瘍が肺気腫に与える影響と、両疾患併発時におけるAm80の肺胞再生治療薬としての有用性を、時間治療の可能性とともに明らかにし、臨床応用をより現実的なものとするを旨とした。Am80の分化誘導効果には作用点である核内受容体の発現リズムが関与している可能性が示唆された。また、Am80の肺胞修復効果において、肺胞修復効率が高くなる傾向の投与時刻の存在を明らかにして時間治療の可能性を見出すことができ、臨床応用可能なAm80粉末吸入剤を作製できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、肺がん併発型のCOPDモデルマウスを作製することでCOPD治療薬の肺がんへの効果及び抗がん剤を含む肺がん治療薬のCOPDへの影響を検討することができる。臨床病体を見据えた研究成果となるとともに、COPDにおける治療効果に対する概日リズムの関与を明らかにできることから、肺胞再生治療において概日リズムを考慮した治療方法の提案につなげることが可能になると期待される。また、呼吸機能が低下した高齢COPD患者においても十分吸入可能なシステムでの製剤開発により、臨床応用時にも病変部位である肺への局所的な薬物送達を可能にできる。

研究成果の概要（英文）：We aimed to that; the effect of tumors on emphysema in COPD model mice with lung cancer and the usefulness of Am80 as an alveolar regeneration therapeutic drug in the case of both diseases will be clarified along with the possibility of chronotherapy, and clinical application will be more realistic. It was suggested that the expression rhythm of the nuclear receptor, which is the site of action of Am80, is involved in the differentiation-inducing effect of Am80. In addition, regarding the alveolar repairing-effect of Am80, the existence of the administration time that tends to increase the efficiency of alveolar repairing was clarified, and we showed the possibility of chronotherapy of COPD by Am80. And formulation of Am80 for dry powder inhalation that was clinically applicable could be prepared.

研究分野：薬系分析および物理化学関連

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 再生医療 DDS

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) は世界の死亡原因の第3位であるが、破壊された肺胞を修復する有効な根治的治療法は未だ存在していない。申請者らは、これまでの研究により、難治性肺疾患である COPD および肺がんを同薬剤で治療できる可能性を示唆してきた。COPD 患者は肺がんを併発していることが比較的多く、治療薬には肺がんを悪化させないことが必要条件である。一方で、COPD の治療において肺がんが併発している場合、分化誘導剤がどの程度の治療効果を示すのかについて十分な検討はできておらず、実用化に繋げるためには、両疾患を併発した動物モデルを用いた評価が必要である。また、近年、がん治療において、正常細胞とがん細胞の生体リズムの差を利用して抗がん剤の投与時刻を調節する、時間治療の有用性が報告されている。呼吸器疾患に関しては、喘息治療に対し、概日リズムを利用した時間治療が臨床で用いられているが、COPD では未だ臨床応用されておらず、治療効果に対する概日リズムの関与は明らかにされていない。

本研究では、臨床病態を考慮した肺がん併発型の COPD モデルマウスを作製し、分化誘導剤 Am80 による肺気腫の効率的な治療方法を明らかにすることを旨として検討を進めた。

2. 研究の目的

本研究では、これまでにない肺胞再生を作用点とした COPD の根治的治療法を開発するために、肺がん併発型の COPD モデルマウスの作製を目指し、Am80 の肺気腫治療における時間治療の有用性を解明すると共に、臨床用粉末吸入システムを開発することを目的にしている。

- 1) 臨床病態を考慮した肺がん併発 COPD モデルマウスの作製
- 2) 分化誘導剤 Am80 の肺胞再生効果に対する時間治療が与える影響の解明
- 3) 臨床応用可能な吸入製剤の開発

3. 研究の方法

1) COPD および肺がん併発モデル作製のための予備検討として、同所性の肺がんを単独発症させたモデルを作製し、肺がん併発時の COPD 治療を検討できるモデルマウス作製の可能性を見出すことを目指して検討を進めた。マウス肺がん細胞株を ICR マウスへ尾静脈内投与し、肺への生着と腫瘍の形成能を検討した。加えて、より併発モデルの作製に適した細胞移植方法を決定することを目的に、より肺特異的にがんを生着させる目的で経肺投与による移植方法を検討した。

また、肺がん細胞をマウスに尾静脈内投与して同所性の肺がんモデルマウスを作製し、Am80 の経肺投与による肺がん治療効果を評価した。

2) Am80 の作用点である RAR 遺伝子の日内変動を解析し、Am80 の分化誘導効果に生体リズムが関わるか解明することを目的に検討を行った。肺細胞にデキサメタゾン処置してリズムを同調させた後、時計遺伝子 (BMAL1、PER2) および RAR の 4 時間ごとの mRNA 発現量を RT-PCR 法で測定し、明期開始時の値を 1 として経時的な相対発現量を解析した。続いて、RAR の最大発現時刻と最小発現時刻に Am80 を処置し、分化誘導効果に違いが見られるか免疫染色法により評価した。

3) Am80 の至適投与時刻を推定することを目的に、24 時間の明暗周期条件下、マウスにおける時計遺伝子 (Bmal1、Per2) および RAR の 4 時間ごとの mRNA およびタンパク質発現量をそれぞれ RT-PCR 法およびウエスタンブロット法で測定し、明期開始時の値を 1 として経時的な相対発現量を解析した。エラストーゼ誘発性 COPD モデルマウスにおいても同様に評価した。Am80 の肺胞再生効果に生体リズムが関わるか解明することを目的に、Rar の最大発現時刻と最小発現時刻を含む複数のタイムポイントにおいて Am80 を経肺投与し、治療に最適な時刻が存在するか検討を行った。

4) 既に臨床で経口製剤として急性前骨髄性白血病に使用されている Am80 は、投与後の肺での薬物濃度が血中より低いことが報告されている。さらに、高用量投与では副作用の発現が報告されていることから、Am80 を COPD 治療に用いるためには、病変部位である肺への局所的な薬物送達可能な製剤の開発が必要である。そこで、凍結乾燥機を使用し、疎水性アミノ酸を添加した Am80 粉末吸入製剤を作製した。外観評価と粒度分布測定により、吸入製剤に適した処方（スクリーニングを行い、最適処方候補を選別した後、人工肺モデルを用いて肺胞到達効率 (5 μm 以下の微粒子割合%) を算出し、最適処方を決定した。

4. 研究成果

1) 尾静脈内投与により作製した肺がんモデルマウスは肺以外の臓器への生着が認められたものの肺へのがん細胞の生着とマウスの一定期間の生存が認められた。特に、移植細胞数の多い群ほど脾臓や肝臓への生着が認められた。一方、経肺投与による検討では組織染色画像にて一部生着様の染色像がみられたものの、肺重量の増加などは認められず、投与細胞数が少なかったことによりモデルマウスの作製には至らなかったと考えられる。よって、今後の検討においては尾静脈内投与により肺がんモデルマウスの作製を行うこととした。また、尾静脈内投与により作製した肺がんモデルマウスに対して Am80 を経肺投与したところ、肺重量および腫瘍結節数を減少させて抗腫瘍効果を示し、併発モデルにおいても同時期に治療できる可能性を見出すことができた。

2) 未分化性肺細胞において、時計遺伝子である BMAL1 および PER2 の遺伝子発現は逆位相のリズムを示していることが確認された。RAR の遺伝子発現についてもリズムが認められ、最大発現量と最小発現量の間には有意な差が認められた。RAR の最大発現時刻および最小発現時刻における Am80 の分化誘導効果を評価した結果、最小発現時刻では分化誘導効果が認められなかったのに対し、最大発現時刻では未分化マーカーが有意に減少し、分化マーカーが有意に増加した。よって、Am80 の分化誘導効果には RAR 発現量が関与する可能性が示唆された。

3) ノーマルマウスにおいて時計遺伝子である Bmal1 および Per2 の遺伝子発現は逆位相のリズムを刻んでおり、RAR についてもリズムの存在が認められたが、エラスターゼ誘発性 COPD モデルマウスではそれぞれの発現リズムと発現量が大きく変化していた。RAR タンパク質ではノーマルマウスではリズムが見られなかったのに対し、COPD モデル化によりリズムが現れた。COPD モデルマウスに対し Am80 を経肺投与した結果、肺胞修復効率が高くなる傾向の投与時刻の存在が示唆された。これにより、Am80 の肺胞再生効果における至適投与時刻の存在が示唆された。

4) 添加剤としてアミノ酸単独処方検討を行ったところ、製剤の外観と微粒子化能を向上させるアミノ酸が異なることが明らかとなった。そこで、外観に優れたアミノ酸と微粒子化能に優れたアミノ酸を組み合わせた処方検討したところ、外観に優れ、なおかつ 5 μ m 以下の微粒子化割合が約 57%となる、Am80 を肺まで効率よく送達できる吸入製剤が開発できた。

これらの知見は、本研究の目標である肺胞再生を目指した分化誘導と時間治療による肺がん併発型 COPD 根治療法の開発に着実に貢献していると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kahori Miyamoto, Yuko Ishibashi, Tomomi Akita and Chikamasa Yamashita.	4. 巻 13
2. 論文標題 Systemic Delivery of hGhrelin Derivative by Lyophilizate for Dry Powder Inhalation System in Monkeys	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics13020233	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ryo Ohori, Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita.	4. 巻 61
2. 論文標題 Investigation of lyophilized formulation susceptible to the ramp rate of shelf temperature in the primary drying process	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Drug Delivery Science and Technology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jddst.2020.102285	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kahori Miyamoto, Hiroaki Taga, Tomomi Akita and Chikamasa Yamashita	4. 巻 12
2. 論文標題 Simple Method to Measure the Aerodynamic Size Distribution of Porous Particles Generated on Lyophilizate for Dry Powder Inhalation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics12100976	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tomomi Akita and Chikamasa Yamashita.	4. 巻 4
2. 論文標題 Alveolar-Repairing Effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mouse Model Based on Differentiation Inducing.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac and Pulmonary Rehabilitation.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yukinobu Kodama, Mikiro Nakashima, Tadayuki Nagahara, Natsuko Oyama, Junya Hashizume, Hiroo Nakagawa, Hitomi Harasawa, Takahiro Muro, Tomoaki Kurosaki, Chikamasa Yamashita, Mitsuru Hashida, Takashi Kitahara, Hitoshi Sasaki, Shigeru Kawakami, Tadahiro Nakamura	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of a DNA Vaccine for Melanoma Metastasis by Inhalation Based on an Analysis of Transgene Expression Characteristics of Naked pDNA and a Ternary Complex in Mouse Lung Tissues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12060540	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tomomi Akita#, Mai Hirokawa#, Chikamasa Yamashita.	4. 巻 201
2. 論文標題 The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on alveolar repair and bone mass in adiponectin-deficient mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2020.105696	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kazuya Takakuwa, Kaoru Mogushi, Min Han, Tomoaki Fujii, Masaki Hosoya, Arina Yamanami, Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita, Tetsu Hayashida, Shunsuke Kato, Shigeo Yamaguchi	4. 巻 10
2. 論文標題 A novel diagnostic system to evaluate epidermal growth factor receptor impact as a prognostic and therapeutic indicator for lung adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63200-7	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ryo Ohori, Sakurako Kiuchi, Shintaro Sugiyama, Kahori Miyamoto, Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita	4. 巻 581
2. 論文標題 Efficient optimization of high-dose formulation of novel lyophilizates for dry powder inhalation by the combination of response surface methodology and time-of-flight measurement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2020.119255	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yuki Oiso#, Tomomi Akita#, Daiki Kato, Chikamasa Yamashita	4. 巻 12
2. 論文標題 Method for Pulmonary Administration Using Negative Pressure Generated by Inspiration in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12030200	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Chisato Suzuki, Kentaro Ushijima, Hitoshi Ando, Hiroko Kitamura, Michiko Horiguchi, Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita, Akio Fujimura.	4. 巻 36
2. 論文標題 Induction of Dbp by a histone deacetylase inhibitor is involved in amelioration of insulin sensitivity via adipocyte differentiation in ob/ob mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chronobiology International	6. 最初と最後の頁 955 ~ 968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07420528.2019.1602841	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ryo Ohori, Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita	4. 巻 564
2. 論文標題 Mechanism of collapse of amorphous-based lyophilized cake induced by slow ramp during the shelf ramp process	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 461 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.04.057	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ken Shimada, Kentaro Ushijima, Chisato Suzuki, Michiko Horiguchi, Hitoshi Ando, Tomomi Akita, Mizuki Shimamura, Junki Fujii, Chikamasa Yamashita, Akio Fujimura.	4. 巻 82
2. 論文標題 Pulmonary administration of curcumin inhibits B16F10 melanoma lung metastasis and invasion in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy Pharmacology	6. 最初と最後の頁 265 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-018-3616-6	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ryo Ohori, Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita.	4. 巻 130
2. 論文標題 Effect of temperature ramp rate during the primary drying process on the properties of amorphous-based lyophilized cake, Part 2: Successful lyophilization by adopting a fast ramp rate during primary drying in protein formulations.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Pharm Biopharm	6. 最初と最後の頁 83 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejpb.2018.06.010	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Shigeo Yamaguchi, Tomoaki Fujii, Yuki Izumi, Yuki Fukumura, Min Han, Hideaki Yamaguchi, Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita, Shunsuke Kato, Takao Sekiya.	4. 巻 9(12)
2. 論文標題 Identification and characterization of a novel adenomatous polyposis coli mutation in adult pancreaticoblastoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 10818 ~ 10827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24017	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計44件(うち招待講演 6件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 小田優介、木村玲良、島村美槻、山崎隼、永井美於、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 経鼻投与されたGLP-2誘導体はCSFを介さずに三叉神経を介して薬効を発現する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田浩暉、細野 薫、石井香佳、井川峻哉、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 COPD治療におけるAm80による時間治療の可能性の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手塚綾乃、島村美槻、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 学習記憶改善効果を有するGLP-1誘導体の細胞動態及びその有用性の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田早希、長岡佳帆、犬塚大翔、仲 桜々子、前嶋なつき、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 間葉系幹細胞製剤における処方の最適化とCells Alive Systemの有用性
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋田智后、山下親正
2. 発表標題 肺胞再生を目指したCOPD根治治療法の開発
3. 学会等名 東京理科大学薬学部DDSシンポジウム2020、オンライン開催/東京理科大学総合研究院 再生医療を加速する超細胞・DDS開発懇談会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小田和明、森田勇輝、加藤大貴、長島彰太、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 肺胞再生を目指したAm80封入ssPalMナノ粒子の最適化とその有用性検討
3. 学会等名 東京理科大学薬学部DDSシンポジウム2020、オンライン開催/東京理科大学総合研究院 再生医療を加速する超細胞・DDS開発懇談会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小田優介、木村玲良、島村美槻、山崎隼、永井美於、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 経鼻投与されたGLP-2誘導体はCSFを介さずに三叉神経を介して薬効を発現する
3. 学会等名 東京理科大学薬学部DDSシンポジウム2020、オンライン開催/東京理科大学総合研究院 再生医療を加速する超細胞・DDS開発懇談会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 手塚綾乃、島村美槻、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 学習記憶改善効果を有するGLP-1誘導体の細胞動態及びその有用性の検討
3. 学会等名 東京理科大学薬学部DDSシンポジウム2020、オンライン開催/東京理科大学総合研究院 再生医療を加速する超細胞・DDS開発懇談会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田浩暉、細野 薫、石井香佳、井川峻哉、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 肺胞再生を目指したCOPD治療におけるAm80による時間治療の可能性検討
3. 学会等名 東京理科大学薬学部DDSシンポジウム2020、オンライン開催/東京理科大学総合研究院 再生医療を加速する超細胞・DDS開発懇談会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤雄哉、藏合順也、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 実験計画法を用いた新規間葉系幹細胞製剤設計
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細野薫里、石井香佳、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患におけるAm80の時間治療に関する可能性の検討
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋田智后、山下親正
2. 発表標題 成レチノイドAm80 を用いたCOPD根治治療薬の開発とそのDDSの構築
3. 学会等名 第5回東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門シンポジウム 第17回東京理科大学薬学部DDS研究センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小田和明、森田勇輝、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 COPD根治治療を目指したAm80封入ssPalme-P4-C2ナノ粒子の有用性の検討
3. 学会等名 第5回東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門シンポジウム 第17回東京理科大学薬学部DDS研究センターシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 犬塚大翔、近藤雄哉、藏合順也、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 実験計画法を用いた間葉系幹細胞製剤の新規処方検討
3. 学会等名 第5回東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門シンポジウム 第17回東京理科大学薬学部DDS研究センターシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田浩暉、井川峻哉、藤井純輝、廣川茉衣、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 アディポネクチン欠損COPDモデルにおける活性型Vitamin D3の有用性の検討
3. 学会等名 第5回東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門シンポジウム 第17回東京理科大学薬学部DDS研究センターシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋田智后
2. 発表標題 肺胞再生を目指したCOPD根治治療薬の開発とそのDDSの構築
3. 学会等名 第11回粉末吸入剤研究会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田勇輝、加藤大貴、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 COPD根治治療を目指したAm80封入環境応答性ナノ粒子によるDrug Delivery Systemの構築
3. 学会等名 日本レチノイド研究会第30回記念学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村玲良、永井美於、赤熊紗妃、秋田智后、岡 淳一郎、山下親正
2. 発表標題 経鼻投与された新規抗うつ薬GLP-2誘導体の中枢移行機構の解明
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤雄哉、藏合順也、犬塚大翔、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 実験計画法を用いた間葉系幹細胞製剤の新規処方検討
3. 学会等名 第63回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 隼、永井美於、赤熊紗妃、木村玲良、近藤雄哉、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 経鼻投与されたGLP-2誘導体は橋からCSFを介さずに薬効を発現する
3. 学会等名 第63回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井川峻哉、藤井純輝、廣川茉衣、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 アディポネクチン欠損COPDモデルにおける活性型Vitamin D3の有用性の検討
3. 学会等名 第63回日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高桑和也、山口茂雄、茂櫛 薫、加藤俊介、野崎由美、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 EGFR pathway dependency of expression profiles is a prognostic indicator for early-stage lung adenocarcinoma.
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村玲良、永井美於、赤熊紗妃、山崎 隼、近藤雄哉、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 経鼻投与されたGLP-2誘導体の中枢移行メカニズムの解明
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田勇輝、加藤大貴、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 COPD根治治療を目指したAm80封入ssPalme-P4-C2ナノ粒子の有用性の検討
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita.
2. 発表標題 INVESTIGATION FOR A RADICAL CURE OF COPD USING 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D3 AIMED AT ALVEOLAR REGENERATION
3. 学会等名 22st Workshop on Vitamin D (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋田智后、廣川茉衣、柳澤実里、金井綾香、藤井純輝、井川峻哉、山下親正
2. 発表標題 臨床応用を目指した活性型ビタミンD3によるCOPD根治治療薬としての有用性検討
3. 学会等名 本薬剤学会 第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長岡佳帆、小梶安椰、Douglas Osei-Hyiaman、大橋由明、秋田 智后、岡淳一郎、山下親正
2. 発表標題 うつ病バイオマーカーを用いたGLP-2誘導体の治療抵抗性うつ病における有用性の検討
3. 学会等名 日本薬学会 第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomomi Akita, Mai Hirokawa, Misato Yanagisawa, Ayaka Kanai, Junki Fujii, Shunya Igawa, Chikamasa Yamashita.
2. 発表標題 Investigation for a Radical Cure of COPD using 1,25-Digydroxyvitamin D3 Aimed at Alveolar Regeneration.
3. 学会等名 第2回Young investigator's Respiratory Symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋田智后、山下親正
2. 発表標題 肺胞再生を目指したCOPD根治治療薬の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本佳保里、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 粉末吸入剤における新規空気学的粒度分布測定方法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下親正、秋田智后
2. 発表標題 ヒト鼻粘膜構造に着目したペプチドの新規中枢デリバリー技術の開発
3. 学会等名 第4回東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門シンポジウム 第16回東京理科大学薬学部DDS研究センターシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本佳保里、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 粉末吸入剤における新規空気力学的粒度分布測定方法の開発
3. 学会等名 第4回東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門シンポジウム 第16回東京理科大学薬学部DDS研究センターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita.
2. 発表標題 Development of treatment for chronic obstructive pulmonary disease based on inducing differentiation by 1,25-dihydroxyvitamin D3
3. 学会等名 日本肺サーファクタント・界面医学会 第54回学術研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤熊紗妃、木村玲良、永井美於、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 効率的な中枢デリバリーを可能とするGLP-2誘導体の細胞内動態の解明
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤大貴、長島彰太、三浦可南子、秋田智后、田中浩揮、秋田英万、山下親正
2. 発表標題 COPD根治治療薬としてのAm80封入ssPalmaノ粒子の有用性の検討
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井純輝、廣川茉衣、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 COPD治療における活性型ビタミンD3の有用性の検討
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島村美槻、加藤大貴、熊谷春海、高桑和也、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 COPD治療におけるAm80の肺気腫および肺がんに対する影響について
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦可南子、大磯裕輝、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 COPD憎悪モデルマウスにおけるATRAとPDE4阻害剤併用による憎悪予防効果の検討
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木内桜子、大堀 良、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 凍結乾燥法を用いた新規粉末吸入システムの高用量化に向けた製剤設計
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomomi Akita, Chikamasa Yamashita.
2. 発表標題 THERAPEUTIC STRATEGY BASED ON INDUCING DIFFERENTIATION FOR INTRACTABLE PULMONARY DISEASE
3. 学会等名 6th INTERNATIONAL POSTGRADUATE CONFERENCE ON PHARMACEUTICAL SCIENCES (iPoPS) 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井美於、鷲頭加歩、木村玲良、秋田智后、岡 淳一郎、山下親正
2. 発表標題 経鼻投与されたGLP-2誘導体は三叉神経を介して抗うつ様作用を発現する
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村玲良、赤熊紗妃、永井美於、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 経鼻投与による中枢デリバリーにおけるPAS-CPP-GLP-2誘導体の有用性評価
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋田智后、長島彰太、加藤大貴、三浦可南子、田中浩揮、秋田英万、山下親正
2. 発表標題 COPD根治治療を目的としたAm80封入ssPalnナノ粒子の有用性
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤雄哉、蔵合順也、秋田智后、山下親正
2. 発表標題 Quality by Design を用いた幹細胞製剤の新規処方検討
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 秋田智后	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Reserch Papers of The Suzuken Memorial Foundation	5. 総ページ数 Vol.38(p243-245)
3. 書名 薬物輸送タンパク質に着目した慢性閉塞性肺疾患(COPD)に対するレチノイン酸誘導体の新規肺胞再生治療法の開発	

1. 著者名 秋田智后、山下親正	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌	5. 総ページ数 82(p44-45)
3. 書名 1,25-dihydroxyvitamin D3による分化誘導を基盤とした慢性閉塞性肺疾患の根治治療法の開発	

1. 著者名 秋田智后	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学フォーラム	5. 総ページ数 63(p58-59)
3. 書名 難治性肺疾患に対するレチノイン酸誘導体による新規治療方法の開発	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------