

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07056

研究課題名(和文) 亜鉛要求酵素の活性変動を分子基盤とした炎症性腸疾患の病態解析と新規治療戦略の探索

研究課題名(英文) Pathological analysis and new therapeutic development for inflammatory bowel disease on the molecular basis of fluctuant activity of zinc-requiring enzyme

研究代表者

安井 裕之 (Yasui, Hiroyuki)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20278443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： 実験動物としてC57black/6Jマウスを用い、DSS水を自由摂取させて潰瘍性大腸炎に基づく炎症性腸疾患(IBD)モデルを作成した。治療薬候補として、大腸送達性を考慮した PGA-亜鉛錯体を合成した。

無処置群と比較してIBD群の大腸上皮の炎症は、加齢と共に元来から炎症が観測された。IBD群で血漿中ALP活性は加齢に伴い低下したが、大腸IAP活性は加齢に伴い上昇し、この原因は好中球の炎症組織内浸潤によるものであった。大腸組織の亜鉛含量が加齢に伴い低下し、IBD発症により更に消費された事実から、モデルマウスにPGA-亜鉛錯体を連日経口投与したところ、IBDの諸症状は顕著に治癒された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢に伴う代謝機能が炎症性腸疾患(IBD)の発症に関与する可能性を検証するため、標的分子として消化管の亜鉛要求酵素であるintestinal alkaline phosphatase (IAP)に注目した。加齢と共に消化管組織の亜鉛レベルが低下しIAP活性が低下するなら、上皮細胞から細胞外に漏出したATPや、腸内細菌から放出されたLPSがIAPによる分解を回避して管腔内を移動し大腸に集積することで炎症が発生する筈である。この作業仮説に基づいて、大腸送達性のポリ-グルタミン酸-亜鉛錯体による治療効果を疾患モデルマウスで種々検討し、改善効果を見出した。本亜鉛錯体をIBDの治療薬候補として提案する。

研究成果の概要(英文)： Inflammatory bowel disease (IBD) model mice were produced by freely drinking water with 2% DSS using C57black/6J mice. As a candidate among new therapeutics, the PGA-zinc complex was designed and synthesized for taking account of colon delivery after oral administration.

As age of mice, inflammation in colon of IBD mice was increased in comparison with control mice where plasma ALP activity was decreased, while IAP activity in colon was increased by migration of neutrophil into inflammation sites. From results for both age-dependent decrease of zinc amounts in colon and its more consumption by pathogenesis of IBD, the poly- γ -glutamic acid (PGA)-zinc complex was synthesized and examined to be daily administered by oral gavage to IBD model mice, and thus several symptoms of IBD were found to become clearly improved and cured after treatments. Therefore, it was concluded that the PGA-zinc complex was proposed as a new candidate of therapeutic agent for treatment of IBD.

研究分野：医薬品分析化学

キーワード： 亜鉛要求酵素 亜鉛不足による代謝変動 加齢による炎症応答変動 亜鉛輸送機構 腸アルカリホスファターゼ 好中球浸潤 生命金属マーカー PGA-亜鉛錯体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢による現象は、全身における細胞機能の全般的な低下を特徴とし、これらの変化は最終的に全身の恒常性に影響を及ぼす。DNA の物理的損傷と酸化ストレスによる組織障害は、あらゆる側面で加齢を促進する方向に寄与する。その中でも、酵素活性の低下に伴う代謝機能障害は、少なくとも哺乳動物の加齢の一般的な特徴である。加齢により活性が低下する酵素群の中には、補因子であるビタミンや活性中心に結合する生体必須金属(バイオメタル)の減衰が最大の要因となっている場合があり、近年では、このような体内に微量にしか存在しない栄養素(マイクロニュートリション)の重要性にも大きな注目が集まっている。

代謝機能を除いて、見た目にも健康な老齢マウスにおける代謝変化の包括的評価が近年、詳細に検討されており、若齢のマウスと 2 年齢のマウスの代謝パラメーターが比較された結果、老化に伴う代謝機能の顕著な変化は肝臓と筋肉における糖代謝と脂肪酸代謝、および酸化還元恒常性で見出された。これらの変化は、ビタミンであるカルニチンの減少および遊離脂肪酸レベルの増加、ならびに血漿中の種々のアミノ酸の顕著な減少によって特徴づけられた。しかしながら、既存の研究対象では、動物個体のインビボ表現型を説明するために、遺伝子発現、生化学的分析、有機低分子の代謝産物を統合的に結びつける手法は取られているが、前述した微量なバイオメタルは全く考慮されていない。

そこで、申請者はバイオマーカーとしての生体必須金属(バイオメタルマーカー)に注目し、加齢に伴うバイオメタル分布(メタロバランス)の変動や破綻が、活性中心に金属元素を必要とする酵素の活性低下と連動して代謝機能障害を引き起こす要因になりうるとの仮説を提案している。これを検証するために、生体中の全金属元素を分析するメタロミクスの研究手法を病態解析のツールとして導入し、がんを始めとする難治性疾患患者や炎症性疾患の実験動物から得た血液、尿、糞便を生体試料として疾患メタロミクス解析の研究を実施してきた。これを実証、実現できれば、リポドミクスとメタボロミクスにより見出される有機代謝産物とメタロミクスにより見出される無機代謝産物に当たるバイオメタルの両側面から、より完全形に近い包括的評価が可能となる。その結果として変動が見出された代謝産物は、加齢と健康維持のためのより高精度のバイオマーカーとして役立つことになるはずである。

2. 研究の目的

本申請の研究対象として、わが国における難治性疾患の 1 つであり、病因の確定が未完であると共に、効果の高い治療法が確立されていない疾患である炎症性腸疾患(IBD)を取り上げた。IBD には大きく分けてクローン病と潰瘍性大腸炎が存在するが、ヒトにおける病態を精密に模倣できる実験モデル動物を確立できるかどうかの側面から、今回は潰瘍性大腸炎について調査することとした。

加えて、ヒトにおける潰瘍性大腸炎の発症過程を、酵素活性の低下に伴う代謝機能障害と結びつけて考察している研究例は過去にほとんど見当たらない。すなわち、加齢と共に変化する代謝機能が、潰瘍性大腸炎の発症に大きく関与しているのではないかと、この新たな仮説を立てた。それを実証するための標的分子として、小腸から大腸まで消化管の広範囲に発現する亜鉛要求酵素である intestinal alkaline phosphatase (IAP) に着目した。IAP はその名の由来通りにリン酸エステルを無機リン酸に分解する活性を持つが、タンパク質構造中のアンカー部位を介して消化管の上皮細胞膜上に固定されているため、肝臓から血液中に分泌され循環血液中を巡る alkaline phosphatase (ALP) とは異なり、腸の部位ごとの酵素活性を反映し、腸内亜鉛レベルに連動した酵素活性の増減が鋭敏に現れる。仮に、加齢と共に腸内亜鉛レベルが低下し IAP 活性も低下するならば、上皮細胞の新陳代謝が速く、腸内細菌が共存する消化管組織では細胞外に漏出した ATP や細菌由来のリポ多糖(LPS) が IAP による分解反応を回避して腸管腔内を小腸側から大腸側へと移動し、最終的には大腸部位に集積することが想定される。ATP や LPS は細胞外からそれぞれの受容体を介して作用する炎症惹起物質であるため、大腸管腔部位に蓄積した結果として、大腸の上皮細胞に炎症が発生することになる訳である。

そこで、ヒトにおける潰瘍性大腸炎の発症過程を具体的に設定するための実験デザインとして、複数の異なる週令のマウスを用いて実験を行う事とした。最近の文献によると、マウスとヒトの生涯の比較研究がなされており、マウスがいつ頃に「老齢」となるのが評価されている。それによると、4-26 週令がヒトの若年層(20-30 歳)、40-60 週令がヒトの中年層(38-47 歳)、78-104 週令がヒトの老年層(56-69 歳)に対応することが記されている。これにしたがって、9、40 および 72 週令の C57black/6J マウスを購入し、1 週間の馴化後に 2% の DSS を含む飲料水を 1 週間自由摂取させることにより潰瘍性大腸炎の実験モデル動物を作成した。この実験系を用いて、疾患の病態解析およびメタロミクス解析を行った。

3. 研究の方法

上記の過程を設定する実験デザインとして、複数の異なる週令のマウスを用いて実験を行った。最近の文献から、マウスとヒトの生涯の比較研究がなされており、マウスがいつ頃に「老齢」となるのが評価されている。それによると、4-26 週令が若年層(20-30 歳)、40-60 週令が中

年層（38-47歳）、78-104週令が老年層（56-69歳）に対応すると示されている。したがって、9、40および72週令のC57black/6Jマウスを購入し、1週間の馴化後に2%のDSSを含む飲料水を1週間自由摂取させることにより潰瘍性大腸炎の実験モデル動物を作成した。この実験系を用いて、疾患の病態解析およびメタロミクス解析を行った。

加えて、メタロバランスの恒常性正常化を治療概念とした医薬品開発を志向して亜鉛錯体製剤の開発にも着手した。そこで、経口投与後の大腸送達特性を付与した高分子配位子による亜鉛錯体として、分子量40万のポリグルタミン酸-亜鉛錯体（PGA-亜鉛錯体）を合成し、その単離精製と物性評価を完遂した。経口治療薬候補として、本亜鉛錯体による治療効果実験を各週令のマウスで実施した。

4. 研究成果

無処置群と比較してDSS処置群で統計的な有意差が観測された項目を示す。体重減少（9、72週令）、DAIスコア増加（9、72週令で顕著、40週令で軽微）、大腸長の短縮（9、72週令で顕著、40週令は不変）、大腸上皮組織染色の炎症評価（9週令で顕著、40週令で軽微、72週令は不変で元来から炎症が相当度みられる）、大腸IAP活性の上昇（9、40週令で軽微、72週令で顕著、また無処置群では9-40週令で同レベルだが72週令で低下）、血漿中ALP活性の低下（9、40週令で顕著、72週令で軽微、また無処置群では9週令から40-72週令で低下）、腸中亜鉛濃度の増加（小腸上下部では72週令で軽微、大腸では未変化）、血漿中亜鉛濃度の低下（9、40週令で明確、72週令で顕著、また無処置群では9週令から40-72週令で低下）、大腸中マンガン濃度の低下（9、40、72週令で明確）、大腸中銅濃度の低下（9、40、72週令で明確、また無処置群でも9、40、72週令で順次低下）、血漿中マンガン濃度の低下（9週令から40-72週令で軽微、また無処置群でも同様）、血漿中銅濃度の上昇（9、40、72週令で明確、また無処置群でも9週令から40-72週令で明確）。

結果を要約すると、DSS処置により惹起される潰瘍性大腸炎は9週令で顕著、40週令では発症しても軽微もしくは発症しない、72週令は元来から炎症部位が相当度みられ不変であった。これと連動する様に、大腸IAP活性は、無処置群の9-40週令から72週令で低下、IBD群では9-40週令で軽微に上昇、72週令で顕著に上昇した。一方で、血漿中ALP活性は、無処置群の9週令から40-72週令で低下、IBD群の9-40週令で顕著に低下、72週令で軽微に低下した。同様に、血漿中亜鉛濃度は、無処置群の9週令から40-72週令で低下し、IBD群の9-40週令で明確に低下、72週令で顕著に低下した。これらは、DSSによる消化管粘膜損傷後の腸内細菌侵入、その後の白血球細胞による炎症応答反応が、加齢により変化することを示唆している。

申請者が想定していた通りに、健常時の体内及び大腸内の亜鉛含量は加齢により低下し、体内亜鉛はIBD発症により更に消耗されたが、一方で申請者の予想に反して、IBDを発症した大腸内の亜鉛含量は加齢によりむしろ増加し、大腸IAP活性も加齢により（すなわち炎症の増強に伴い）上昇した。追加調査の結果、IBD発症時においてのみ加齢により上昇する大腸IAP活性は、大腸組織由来ではなく、炎症を惹起した上皮細胞の内部に浸潤した白血球細胞由来である可能性を新たに見出した。加えて、IBD発症時の便中においては顕著なIAP活性が観測されることも見出し、IBD治療のバイオマーカーとしての可能性についても今後検討すべきと考えている。

メタロミクス解析の結果から、当初に予想していた血中の亜鉛濃度の低下のみならず、大腸中及び血漿中のマンガンの低下、大腸中の銅の低下と血漿中の銅の上昇（血漿中の亜鉛低下を裏付けている）が、加齢やIBD発症に伴って顕著に変動することが明らかとなった。マンガンは亜鉛トランスポーターであるZip8やZip14を介して大腸組織内に取り込まれ、ZnT1を介して血中へと移行するため、亜鉛の大腸内輸送を反映している可能性が高い。また、銅は小腸内の亜鉛結合タンパク質であるメタロチオネインにより強く結合するため、亜鉛の血中移行が低下した状況下では銅の血中移行が上昇する。加えて、大腸内の銅も加齢やIBD発症に伴って低下している。一方、大腸中の亜鉛には変動が見られない。これらの事実を総括すると、加齢の状況下でのIBD発症に伴い、組織外から亜鉛（亜鉛要求酵素のIAPを含めて）のみが大腸内へと供給された可能性が高い。

そこで、メタロバランスの恒常性正常化を治療概念とした医薬品開発を志向して亜鉛錯体製剤の開発に着手した。経口投与後の大腸送達特性を付与した高分子配位子による亜鉛錯体として、分子量40万のポリグルタミン酸-亜鉛錯体（PGA-亜鉛錯体）を合成し、その単離精製と物性評価を完遂した。経口治療薬候補として、PGA-亜鉛錯体による治療効果実験を各週令のIBDモデルマウスに連日経口投与して検討したところ、IBDの諸症状は顕著に改善されることを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Akter Bakul, Khan Ariful Islam, Karmaker Subarna, Ghosh Pollob, Saha Soma, Polash Shakil Ahmed, Islam Zinia, Sarker Satya Ranjan, Hossain Md. Sharif, Yasui Hiroyuki, Saha Tapan Kumar	4. 巻 78
2. 論文標題 Chelation of zinc(II) with poly(-glutamic acid) in aqueous solution: kinetics, binding constant, and its antimicrobial activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymer Bulletin	6. 最初と最後の頁 1353 ~ 1377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00289-020-03165-9	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 該当する
1. 著者名 Hamano Fumie, Tokuoaka Suzumi M., Ishibashi Megumi, Yokoi Yasuto, Tourlousse Dieter M., Kita Yoshihiro, Sekiguchi Yuji, Yasui Hiroyuki, Shimizu Takao, Oda Yoshiya	4. 巻 11
2. 論文標題 Multi-Omics Analysis to Generate Hypotheses for Mild Health Problems in Monkeys	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 701 ~ 701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11100701	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 Kondo Yuto, Kimura Hiroyuki, Fukumoto Chiaki, Yagi Yusuke, Hattori Yasunao, Kawashima Hidekazu, Yasui Hiroyuki	4. 巻 64
2. 論文標題 Copper mediated radioiodination reaction through aryl boronic acid or ester precursor and its application to direct radiolabeling of a cyclic peptide	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 336 ~ 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jlcr.3925	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 Arimitsu Kenji, Iwasaki Hiroki, Kimura Hiroyuki, Yasui Hiroyuki	4. 巻 50
2. 論文標題 Strong Binding Affinity of <scp>d</scp>-Allulose and Allulosides to Boronic Acids and the Structural Characterization of Their Sugar-boronate Complexes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1470 ~ 1474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210181	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 Furukawa Takenori, Kimura Hiroyuki, Torimoto Hanae, Yagi Yusuke, Kawashima Hidekazu, Arimitsu Kenji, Yasui Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 A Putative Single-Photon Emission CT Imaging Tracer for Erythropoietin-Producing Hepatocellular A2 Receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1238 ~ 1244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.1c00030	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 Yasui Yukako, Yasui Hiroyuki, Suzuki Kumiko, Saitou Takako, Yamamoto Yoshiki, Ishizaka Toshihiko, Nishida Kouji, Yoshihara Shingo, Gohma Iwao, Ogawa Yoshihiko	4. 巻 100
2. 論文標題 Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment - relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19 -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 230 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2020.09.008	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 Kazuhiko Yamashita, Takashi Ogihara, Maho Hayashi, Takayuki Nakagawa, Yuma Ishizaki, Manabu Kume, Ikuko Yano, Riho Niigata, Jun Hiraoka, Hiroyuki Yasui, Tsutomu Nakamura	4. 巻 75
2. 論文標題 Association between dexamethasone treatment and alterations in serum concentrations of trace metals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmazie	6. 最初と最後の頁 217 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1691/ph.2020.0341	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 Miya Namika, Uratani Asuka, Chikamoto Keita, Naito Yuki, Terao Keiji, Yoshikawa Yutaka, Yasui Hiroyuki	4. 巻 66
2. 論文標題 Effects of exercise on biological trace element concentrations and selenoprotein P expression in rats with fructose-induced glucose intolerance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 124 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.19-96	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 Miya Namika, Naito Yuki, Chikamoto Keita, Terao Keiji, Yoshikawa Yutaka, Yasui Hiroyuki	4. 巻 66
2. 論文標題 Bright and dark sides of exercise effects on biological responses such as energy metabolism and renal function in rats with renal failure and fructose-induced glucose intolerance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 198 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.19-131	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 Arimitsu Kenji, Yagi Yusuke, Koshino Kazuhiro, Nishito Yukina, Higuchi Takahiro, Yasui Hiroyuki, Kimura Hiroyuki	4. 巻 30
2. 論文標題 Synthesis of 18F-labeled streptozotocin derivatives and an in-vivo kinetics study using positron emission tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127400 ~ 127400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.127400	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 安井裕之、西藤有希奈	4. 巻 11
2. 論文標題 微量元素・総論 「生体金属の組織分布と元素間相互作用」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 115 ~ 127
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 無
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 Nagamatsu Shino, Nishito Yukina, Yuasa Hana, Yamamoto Nao, Komori Taiki, Suzuki Takuya, Yasui Hiroyuki, Kambe Taiho	4. 巻 12
2. 論文標題 Sophisticated expression responses of ZNT1 and MT in response to changes in the expression of ZIPs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7334 ~ 7346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10925-2	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 Nishino Azusa, Maoka Takashi, Yasui Hiroyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Preventive Effects of γ -Cryptoxanthin, a Potent Antioxidant and Provitamin A Carotenoid, on Lifestyle-Related Diseases? A Central Focus on Its Effects on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 43 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11010043	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 Hashimoto Yuki, Yoshizawa Katsuhiko, Kaido Yuka, Takenouchi Akiko, Terao Keiji, Yasui Hiroyuki, Yoshikawa Yutaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Exercise Performance Upregulatory Effect of R- α -Lipoic Acid with β -Cyclodextrin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 21 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14010021	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 Kondo Yuto, Kimura Hiroyuki, Sasaki Ichiro, Watanabe Shigeki, Ohshima Yasuhiro, Yagi Yusuke, Hattori Yasunao, Koda Manami, Kawashima Hidekazu, Yasui Hiroyuki, Ishioka Noriko S.	4. 巻 69
2. 論文標題 Copper-mediated radioiodination and radiobromination via aryl boronic precursor and its application to $^{125}\text{I}/^{77}\text{Br}$ -labeled prostate-specific membrane antigen imaging probes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116915 ~ 116915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.116915	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 Sakurai Norihiro, Kawaguchi Hiroshi, Abe Junko, Kuwabara Gaku, Imoto Waki, Shibata Wataru, Yamada Koichi, Yasui Hiroyuki, Nakamura Yasutaka, Kakeya Hiroshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Population pharmacokinetics of linezolid and its major metabolites PNU 142300 and PNU 142586 in adult patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy	6. 最初と最後の頁 707 ~ 715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/phar.2719	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 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 安井裕之
2. 発表標題 血清亜鉛値とCOVID-19重症化との関連分析
3. 学会等名 第21回日本亜鉛栄養治療研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 嶋田佳子、安原亜美、西藤有希奈、天ヶ瀬紀久子、安井裕之
2. 発表標題 炎症潰瘍性大腸炎に対する「酢酸亜鉛 / アガベイヌリン」合剤による治療効果
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 赤木彩希、小森靖子、西藤有希奈、有光健治、安井裕之
2. 発表標題 亜鉛アスピリン錯体のUVB誘発性皮膚炎症に対する抑制効果
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 名倉萌菜子、西藤有希奈、山田航大、新川紘生、加藤亮太、安井裕之
2. 発表標題 ヒトに適用可能な亜鉛化合物のラットにおける消化管吸収性および加齢による影響
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 安井裕之、安井友佳子
2. 発表標題 血清亜鉛値はCOVID-19の重症化リスクを単独で判別予測できる臨床検査値である
3. 学会等名 日本医療検査科学会第53回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安井裕之
2. 発表標題 生体金属が関与する疾患メカニズムと治療戦略の新機軸
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 小森靖子、赤木彩希、西藤有希奈、有光健治、安井裕之
2. 発表標題 亜鉛アスピリン錯体のUVB誘発性皮膚炎症に対する抑制効果
3. 学会等名 第20回日本亜鉛栄養治療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安原亜美、嶋田佳子、西藤有希奈、天ヶ瀬紀久子、安井裕之
2. 発表標題 炎症潰瘍性大腸炎に対する「イヌリン/酢酸亜鉛」合剤による治療効果
3. 学会等名 第20回日本亜鉛栄養治療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石崎裕馬、荻原孝史、林 真穂、中川貴之、山下和彦、久米 学、矢野育子、平岡 純、安井裕之、中村 任
2. 発表標題 マウス血清中バイオメタル濃度に及ぼすシスプラチン、オキサリプラチンおよびデキサメタゾンの影響
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 有光健治、岩崎宏樹、木村寛之、山下正行、安井裕之
2. 発表標題 D-ブシコースから形成するボロン酸エステルの構造解析
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 面川真里奈、木村寛之、有光健治、安井裕之
2. 発表標題 新規糖連結型配位子の白金錯体によるがん治療薬の開発
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 根本久瑠見、宮 菜美華、内藤行喜、安井裕之、近本啓太、寺尾啓二、吉川 豊
2. 発表標題 亜鉛錯体によるグルコース代謝およびセレノプロテインP遺伝子発現の検討
3. 学会等名 生命金属に関する合同年会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚勇輝、來嶋ひな、中井梨華子、安井裕之、天ヶ瀬紀久子
2. 発表標題 NSAIDs誘起性小腸傷害における亜鉛の役割
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 葛原寛子、嶋田佳子、西藤有希奈、安井裕之
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎の年齢に依存した発症頻度と亜鉛動態との関連性評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上宇宿帆香、西藤有希奈、嶋田佳子、安井裕之
2. 発表標題 老化に伴う金属代謝異常に起因する神経変性疾患の病態発症・進行の分子メカニズムの解明
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukina Nishito, Shino Nagamatsu, Hiroyuki Yasui, Taiho Kambe
2. 発表標題 Sophisticate responses of ZNT1 and MT to alteration of ZIP protein expression
3. 学会等名 The International Conference of Trace Elements and Minerals 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本優希、義澤克彦、海渡祐香、竹之内明子、寺尾啓二、安井裕之、吉川 豊
2. 発表標題 -シクロデキストリン包接R- -リポ酸の運動パフォーマンス向上効果について
3. 学会等名 第31回金属の関与する生体関連反応シンポジウム
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 安井裕之	4. 発行年 2022年
2. 出版社 東京化学同人, 日本薬学会編	5. 総ページ数 374
3. 書名 スタンダード薬学シリーズ 2 物理系薬学 化学物質の分析 第2版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>京都薬科大学 代謝分析学分野 https://labo.kyoto-phu.ac.jp/taisya/</p>
--

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