

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23406005

研究課題名(和文) 抗がん剤・耐性克服剤開発のためのタイ国産植物の調査・試料収集と薬効の科学的検証

研究課題名(英文) Research on the anticancer effects and multidrug-resistance modulating effects of Thai plants

研究代表者

高野 幹久 (Takano, Mikihisa)

広島大学・医歯薬保健学研究院(薬)・教授

研究者番号：20211336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)： 抗がん作用あるいは多剤耐性克服作用(抗がん剤排出ポンプであるP-glycoprotein (P-gp)に対する阻害作用)を持つ物質の探索を目的に、バンレイシ科、ミカン科およびショウガ科に属するタイ植物10種の抽出物入手した。それらの中で*Ellipeiopsis cherrevensis*の抽出物は、*in vitro*、*in vivo*で強い抗がん作用を示し、その作用はネクロシス誘発によるものであった。一方、P-gp阻害作用は用いた10種の抽出物全てで観察されたが、特に、*Curcuma comosa*および*Kaempferia marginata*の抽出物が強い阻害作用を示した。

研究成果の概要(英文)： Ten extracts from Thai plants belonging to the families of Annonaceae, Rutaceae, and Zingiberaceae were obtained, in order to test anticancer effects and multidrug-resistance modulating (P-glycoprotein inhibiting) effects. The extract from *Ellipeiopsis cherrevensis* showed potent anticancer effects under *in vitro* as well as *in vivo* conditions, and the extract was found to induce necrosis in cancer cells. The extracts from *Curcuma comosa* and *Kaempferia marginata* showed potent P-glycoprotein inhibitory effects. These Thai plants would be a useful source to search for new anticancer drugs and multidrug-resistance modulators.

研究分野：薬学

キーワード：薬学 タイ植物 がん治療 抗がん作用 耐性克服作用

1. 研究開始当初の背景

タイ国では、いわゆる伝承療法において、様々な天然植物由来の医薬品、健康食品、サプリメントの類が利用されている。タキサン系抗がん剤など現代の医療に重要な医薬品が天然植物から見出されてきていることは周知の事実であり、タイ植物は新規抗がん剤探索のためのシーズとして有用な資源と考えられる。

一方、がん化学療法においてがん細胞の多剤耐性化は大きな問題である。P-糖タンパク質 (P-gp) は、がん細胞の抗がん剤多剤耐性を担う薬物排出ポンプであり、細胞内の薬物濃度を下げることによってがん細胞に薬剤耐性を付与する膜タンパク質である。P-gp 機能を阻害することでがん細胞の多剤耐性を克服できる可能性があることから、基礎、臨床の両面から安全、有効な P-gp 阻害物質の探索が進められている。

著者らは既にタイ国研究者とともに、タイ国産植物の P-gp 阻害活性物質の探索を進めてきており、タイ国の伝承・民間医薬である *Kaempferia parviflora* の抽出物や含有成分に P-gp 阻害活性があることを明らかにしている。その後さらにコンケン大学、マヒドン大学の研究者とともに、タイ国産植物の抽出物について解析を進め、バンレイシ科、ミカン科およびショウガ科に属する植物が高い確率で抗がん作用や P-gp 阻害作用を示すことを見出した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下の3点である。

(1) タイ国の研究者と討議の上、バンレイシ科、ミカン科およびショウガ科に属するタイ植物で伝承医薬・民間医薬として用いられている植物に関する情報・試料収集を行う。

(2) モン族はチェンマイのドイ・ブイに暮らす山岳少数民族であり、病気の治療に天然植物を利用してきた長い歴史を持つ。そこでタイ国研究者または通訳とともにドイ・ブイを訪れ、モン族の伝承医薬使用状況を調査する。また可能であれば同地区に特有のタイ植物試料を収集する。

(3) 得られたタイ植物試料について、抗がん活性、P-gp 阻害活性、抗がん剤耐性克服活性について解析する。

これらの検討によって、新たな抗がん剤、抗がん剤耐性克服剤のシーズとして有望なタイ植物を同定する。

3. 研究の方法

(1) タイ国産植物に関する情報・試料収集 (バンコック地区・コンケン地区): バンレイシ科、ミカン科およびショウガ科に属する植物に関してタイ国の研究協力者 (マヒドン大学、コンケン大学の薬学研究者) と協議し、バンコック地区、コンケン地区にて、大学所有の試料提供依頼も含めて試料の収集に当たる。この際、これまで著者らが得ているデ

ータについて充分討議し、がん治療におけるこれら植物の類縁植物の有用性について相互理解を深めた上で、収集対象試料を選定する。

(2) チェンマイのドイ・ブイ地区訪問と情報・資料収集: モン族の伝承医薬使用状況の調査および同地区に特有のタイ植物試料を収集する。なお現地では英語が通用しないため、モン族からの情報収集は、タイ国の研究者または通訳を介して行う。

(3) タイ国産植物試料の効果に関する科学的検証

P-gp 阻害活性 (in vitro): 培養がん細胞と P-gp 基質をタイ国産植物抽出物・精製物 (以下、検査試料) 存在下、非存在下でインキュベートし、基質の細胞内蓄積の増加の程度から、P-gp 阻害活性を評価する。基質の細胞内蓄積は、蛍光分光光度計、あるいは共焦点レーザー顕微鏡を用いて評価する。

抗がん剤耐性克服活性 (in vitro): 培養がん細胞のバイアビリティに対する抗がん剤 (P-gp 基質) の影響について、検査試料存在下、非存在下で XTT アッセイを用いて検討し、抗がん剤の IC₅₀ 値の変化から抗がん剤耐性克服活性を評価する。

P-gp 発現に対する影響解析: がん細胞を検査試料で長時間処置後、P-gp の mRNA 発現を Real-time PCR により解析する。

抗がん活性 (in vitro): 培養がん細胞のバイアビリティに対する検査試料の影響を XTT アッセイで評価する。

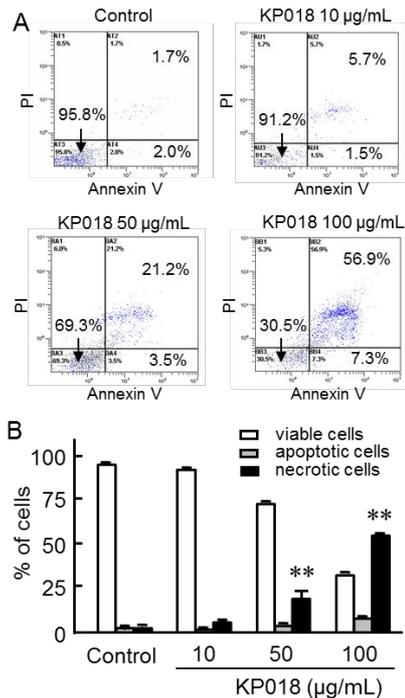
がん細胞の細胞死の解析 (in vitro): Anexin V および propidium iodide を蛍光試薬として用い、フローサイトメトリーによって、検査試料によるがん細胞死が、アポトーシスの経路をたどるのか、ネクローシスの経路をたどるのか解析する。

抗がん活性 (in vivo): がん細胞を移植した担がんマウスを作成し、検査試料腹腔内投与によるがん増殖抑制効果および安全性について解析する。

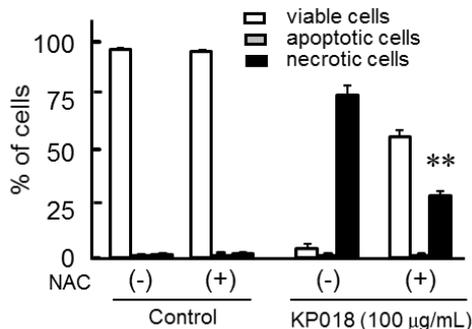
4. 研究成果

(1) *Ellipeiopsis cherrevensis* (バンレイシ科) 抽出物 (KP018) の抗がん作用のメカニズム解析: *Ellipeiopsis cherrevensis* の抽出物である KP018 をコンケン大学から供与いただいた。KP018 は P-gp 阻害活性も有するが、それ自体の抗がん作用が強く見られたため、そのメカニズムについて解析を行った。株化がん細胞としては、HepG2 細胞を抗がん剤であるパクリタキセル (PTX) で長期間処置することにより耐性化させた PTX 耐性 HepG2 (PR-HepG2) 細胞やマウス結腸がん由来である colon-26 細胞を用いた。まず細胞死の経路について、アポトーシス、ネクローシスに注目してフローサイトメトリーで解析した。その結果、KP018 は PR-HepG2 細胞に対して、主にネクローシスを引き起こして細胞死を誘発することが明らかとなった。同様

の効果は、colon-26 細胞でも認められた。下の図に具体的なデータを示す。A に示される 4 分割の領域において、正常な細胞は左下、アポトーシス細胞は右下、ネクローシス細胞は右上に観察される。B は、各細胞の割合を棒グラフで示したものであり、KP018 は処置濃度依存的にネクローシス細胞を増加させることが分かる。

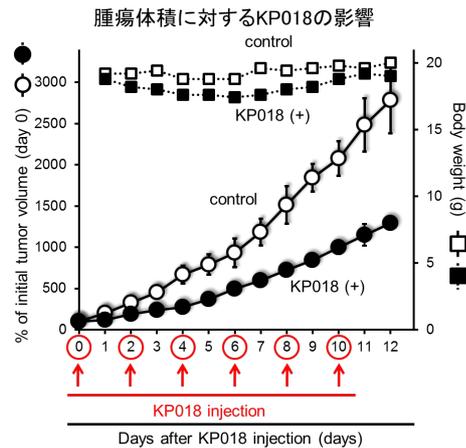


抗がん剤の示す細胞毒性に活性酸素 (ROS) の関与が多く報告されている。そこで KP018 が示す細胞毒性にも ROS が関与するか否か検討した。下の図は KP018 が誘発するネクローシスに対する抗酸化剤 N-acetylcysteine (NAC) の影響について検討した結果である。NAC の添加によって、ネクローシス細胞の割合が有意に低下し、KP018 によるネクローシス誘発には、少なくとも一部、ROS が関与することが示唆された。NAC の効果は、colon-26 細胞でも認められた。



(2) *Ellipeiopsis cherrevensis* 抽出物 KP018 の抗がん作用の in vivo 解析: in vitro において KP018 が 2 種の培養がん細胞に対して抗がん作用を示すこと、KP018 はがん細胞にネクローシスを引き起こし、その一部には

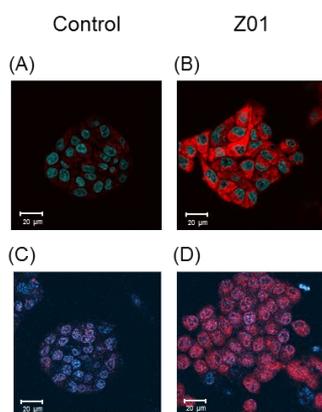
ROS が関与することが明らかになったので、次に in vivo における KP018 の抗がん作用について検討した。balb/c マウスの左鼠けい部に colon-26 細胞を移植し、固形がんを形成させた。その後、KP018 をマウスの腹腔内に投与し、腫瘍体積に及ぼす影響を観察した。下の図に示すように KP018 の投与によって腫瘍体積増加の抑制効果が認められた。一方、体重に大きな変化はなく、その他の有害反応 (下痢など) も認められなかった。従って、KP018 は in vivo においても抗がん作用を発揮することが示された。



(3) ドイ・ブイ地区における伝承医療に関する情報・試料の収集: 同地区を訪問しモン族が使用している伝承医薬について調査したところ、ショウガ科の *Kaempferia parviflora* は、この地区でも汎用されていることが判明した。またタイ国内でも主にドイ・ブイ地区に生育する希少植物 (現地の人によるとシュアパンという名称) の乾燥品を入手した。がんの効果があるとのことであったので、これについても抽出物を作成し、抗がん活性や P-gp 阻害活性を検討したが、強い活性は認められなかった。

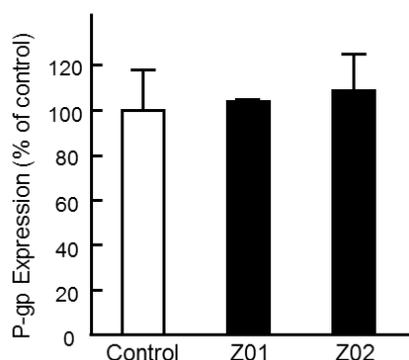
(4) バンレイシ科、ミカン科およびショウガ科に属する植物の資料収集と P-gp 阻害活性の検討: コンケン大学の研究者と討議し、バンレイシ科、ミカン科、ショウガ科に属する 9 種の植物の抽出物を新たに入手した。これら 9 種の抽出物は PTX、ローダミン 123、ドキシソルピシン (いずれも P-gp 基質) の細胞内蓄積を増加させ、期待通り、P-gp 阻害活性を持つことが明らかとなった。中でも *Curcuma comosa* の抽出物 (Z01) および *Kaempferia marginata* の抽出物 (Z02) は強い作用を示した。これら基質の定量は、PTX はシンチレーションカウンター (^3H 標識体)、ローダミン 123 およびドキシソルピシンは蛍光分光光度計によって測定した。そこでさらに Z01 および Z02 の効果を視覚的に確認するために、共焦点レーザー顕微鏡を用いてローダミン 123 およびドキシソルピシンの細胞内蓄積

に対する影響を観察した。その結果、Z01、Z02ともに両P-gp基質の蓄積を増加させることが示された。下の図は、Z01の結果を示したものである。(A)、(B)はローダミン123、(C)、(D)はドキシソルピシンを示しているが、いずれの場合もZ01共存によって細胞内の基質濃度(赤色蛍光の強度)が高くなっていることが分かる。



またZ01、Z02はPR-HepG2細胞のバイアビリティに対するPTXのIC₅₀値を低下させたことから、抗がん剤耐性克服作用を持つことも確認できた。

(5) P-gp発現に及ぼすZ01およびZ02の影響：耐性克服剤を用いることでP-gpの発現が上昇した場合、耐性克服作用に拮抗することになり、望ましくない。そこでPR-HepG2細胞をZ01およびZ02で48時間処理し、P-gpのmRNA発現に対する影響を検討した。下の図に示すように、Z01、Z02はいずれもP-gp発現には影響しないことが明らかとなった。



以上、タイ植物、特にバンレイシ科、ミカン科およびショウガ科に属する植物には、抗がん作用、抗がん剤耐性克服作用(P-gp阻害作用)を示す成分が含まれる場合が多いことが判明した。今後は、これらの科に属する植物の中で、タイ国で広く汎用されており入手しやすい植物を選ぶことで、植物中に含まれる有効成分の単離・同定につながればと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 13件)

1. Takano, M., Yamamoto, C., Yamaguchi, K., Kawami, M. and Yumoto, R.: Analysis of TGF- β 1-and drug-induced epithelial-mesenchymal transition in cultured alveolar epithelial cell line RLE/Abca3. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 30 (1):111-118, 2015 (doi:10.1016/j.dmpk.2014.10.007)
2. Takano, M., Kakizoe, S., Kawami M., Nagai J., Patanasethanont D., Sripanidkulchai B. and Yumoto, R.: Modulation of P-glycoprotein function and multidrug resistance in cancer cells by Thai plant extracts. *Pharmazie*, 査読有, 69(11): 823-828, 2014 (doi: 10.1691/ph.2014.4619)
3. Issarachot, O., Suksiriworapong, J., Takano, M., Yumoto, R. and Junyaprasert, V.B.: Folic acid-modified methotrexate-conjugated PEGylated poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for targeted delivery. *J. Nanopart. Res.*, 査読有, 16:2276-2290 (2014) (doi: 10.1007/s11051-014-2276-7)
4. Yumoto, R., Kakizoe, S., Nagai, J., Patanasethanont, D., Sripanidkulchai, B. and Takano, M.: Flow cytometry analysis of cancer cell death induced by the extract of Thai plant *Ellipeiopsis cherrevensis*. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 28 (2), 159-163 (2013) (doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-NT-056)
5. Takano, M., Yamamoto, C., Sambuichi, K., Oda, K., Nagai, J., Shimamoto, A., Tahara, H. and Yumoto, R.: Introduction of a single transporter gene ABCA3 directs RLE-6TN to more type II-like alveolar epithelial cells. *Membrane*, 査読有, 38, 246-253, 2013 (doi: not applicable)
6. Takano, M., Horiuchi, T., Sasaki, Y., Kato Y., Nagai, J. and Yumoto, R.: Expression and function of PEPT2 during transdifferentiation of alveolar epithelial cells. *Life Sciences*, 査読有, 93, 630-636, 2013 (doi: 10.1016/j.lfs.2013.08.008)
7. Yumoto, R., Suzuka, S., Nishimoto, S., Nagai, J. and Takano, M.: Enhancing effect of poly(amino acid)s on albumin uptake in human lung epithelial A549 cells. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 28, 497-503, 2013 (doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-028)
8. Oda, K., Yumoto, R., Nagai, J. and Takano, M.: Modulation of insulin transport by D-glucose in alveolar epithelial cells. *Biomedicine & Aging Pathology*, 査読有, 3, 247-252, 2013

- (doi.org/10.1016/j.biomag.2013.09.003)
9. Nagai, J., Yamamoto, A., Yumoto, R. and Takano, M.: Albumin overload induces expression of hypoxia-inducible factor 1-alpha and its target genes in HK-2 human renal proximal tubular cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, 434, 670-675, 2013
(doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.140)
 10. Takano, M. Horiuchi, T., Nagai, J. and Yumoto, R.: Effect of cigarette smoke extract on insulin transport in alveolar epithelial cell line A549. *Lung*, 査読有, 190, 651-659, 2012 (doi: 10.1007/s00408-012-9413-9)
 11. Oda, K., Yumoto, R., Nagai, J., Katayama, H. and Takano, M.: Enhancement effect of poly(amino acid)s on insulin uptake in alveolar epithelial cells. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 27, 570-578, 2012 (doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-002)
 12. Yumoto, R., Suzuka, S., Oda, K., Imaoka, H. and Nagai, J. and Takano, M.: Endocytic uptake of FITC-albumin by human alveolar epithelial cell line A549. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 27, 336-343, 2012 (doi:10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-127)
 13. Oda, K., Yumoto, R., Nagai, J., Katayama, H. and Takano, M.: Mechanism underlying insulin uptake in alveolar epithelial cell line RLE-6TN. *Eur. J. Pharmacol.*, 査読有, 672, 62-69, 2011
(doi:10.1016/j.ejphar.2011.10.003)

〔総説〕(計 3件)

1. Takano, M., Aoki, A., Kawami, M. and Yumoto, R.: Receptor-mediated endocytosis of macromolecules and strategy to enhance their transport in alveolar epithelial cells. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 査読有, in press (2015)
(doi: 10.1517/17425247.2015.992778)
2. Takano, M., Kawami, M. and Yumoto, R.: Transport across the cell membrane and its regulation by vesicular transport, *Membrane*, 査読有, 40(1), 21-28 (2015) (doi: not applicable)
3. Takano, M. and Yumoto, R.: Transport of proteins and peptides and its regulation in alveolar epithelial cells. *Membrane*, 査読有, 36, 145-153, 2011 (doi: not applicable)

〔学会発表〕(計 31件)

1. 杉本奈津美, ヒト肺上皮由来 H441 細胞におけるペプチドトランスポーターPEPT2の発現と機能の解析, 日本薬学会第135年会, 2015年3月26~28日, 神戸学院大学(兵庫県・神戸市)
2. 青木彩子, 新たなマイクロアレイを用い

- た薬剤性肺障害予測システムの開発, 日本薬学会第135年会, 2015年3月26~28日, 神戸学院大学(兵庫県・神戸市)
3. 川見昌史, Evaluation of epithelial-mesenchymal transition associated with methotrexate-induced injury in cultured human alveolar epithelial cell line, 第8回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, Nov. 15-16, 2014, 熊本大学(熊本県・熊本市)
4. 歳森ふくこ, 消化管上皮細胞のトランスポーター機能に及ぼすタイ国産ショウガ科植物抽出物の影響解析, 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2014年11月8~9日, 広島国際会議場(広島県・広島市)
5. 山口晃輝, 培養肺上皮細胞 RLE/Abca3を用いた薬剤誘発性上皮間葉転換の解析, 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2014年11月8~9日, 広島国際会議場(広島県・広島市)
6. 猫本千波, TGF- β および肺障害性薬物による肺上皮II型細胞の上皮間葉転換とmiRNAの発現変動, 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2014年11月8~9日, 広島国際会議場(広島県・広島市)
7. 宮本未緒花, 培養肺上皮細胞 A549におけるメトトレキサートの輸送特性解析, 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2014年11月8~9日, 広島国際会議場(広島県・広島市)
8. Yumoto, R.: Effect of cigarette smoke extract on PEPT2 function in alveolar epithelial cells, JSSX-ISSX Joint Meeting, Oct. 18-23, 2014, San Francisco (USA).
9. Nagahiro, M., Transport of nicotine, an organic cation, in alveolar epithelial cells, JSSX-ISSX Joint Meeting, Oct. 18-23, 2014, San Francisco (USA).
10. 湯元良子, 肺上皮細胞の分化転換に伴うペプチドトランスポーターの発現・機能変化と喫煙関連物質の影響, 医療薬学フォーラム2014/第22回CPS, 2014年6月28~29日, ビッグサイトTFTホール(東京都)
11. 高野幹久, 肺上皮細胞の分化転換と薬物輸送機能, 日本薬学会第29年会, 2014年5月20~22日, 大宮ソニックシティビル(埼玉県・さいたま市)(招待講演)
12. 川見昌史, 肺障害性薬物によるヒト由来培養肺上皮細胞 A549 の上皮間葉転換の解析, 日本薬学会第29年会, 2014年5月20~22日, 大宮ソニックシティビル(埼玉県・さいたま市)
13. 杉本奈津美, ヒト肺上皮由来 H441 細胞の基本特性とペプチドトランスポーターPEPT2の発現・機能, 日本薬学会第134年会, 2014年3月27~30日, 熊本大学黒髪キ

- ャンパス (熊本県・熊本市)
14. Kakizoe, S., Multidrug-resistance modulating effects of Thai plant extracts in cancer cells. 第7回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 2013年11月23~24日, 東北大学(宮城県・仙台市)
 15. Yamamoto, A., Effect of albumin-bound fatty acids on the expression of HIF-1-alpha and its target genes in the human renal tubular epithelial cell line HK-2. 28th JSSX Annual Meeting in Tokyo, Nov. 9-11, 2013, Tower Hall Funabori (Tokyo)
 16. Yumoto, R., Expression and function of P-glycoprotein in alveolar epithelial cells and its modulation by cigarette smoke extract, 73th FIP World Congress, 31 Aug - 5 Sep 2013, Dublin (Ireland)
 17. 山口晃輝, 肺胞上皮細胞の上皮間葉転換と薬剤性肺傷害予測法の構築, 日本薬剤学会第28年会, 2013年5月23~25日, ウィンクあいち(愛知県・名古屋市)
 18. 小田啓祐, D-グルコースによるインスリンの肺胞上皮細胞輸送の制御, 第35回日本膜学会年会, 2013年5月20~21日, 早稲田大学(東京都)
 19. 佐々木佳寛, 肺胞上皮細胞のII型-I型分化転換に伴うペプチドトランスポーター Pept2 の発現・機能変動, 日本薬学会第133年会, 2013年3月28~30日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
 20. 柿添早紀, タイ国産植物抽出物 KP018 によって誘発されるがん細胞死のメカニズム解析, 医療薬学フォーラム 2012, 2012年7月14~15日, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)
 21. 小田啓祐, D-Glucose stimulates insulin uptake in cultured human alveolar epithelial cells. 第6回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 2012年11月23~24日, 京都大学(京都府・京都市)
 22. Yamamoto, C., Induction of phenotypical changes by transfection of a transporter gene Abca3 in cultured alveolar epithelial cell line RLE-6TN. 27th JSSX Annual Meeting in Tokyo, 20-22 Nov 2012, Tower Hall Funabori (Tokyo)
 23. Oda, K., Effect of D-glucose on insulin uptake in human alveolar epithelial cell line A549. 27th JSSX Annual Meeting in Tokyo, 20-22 Nov 2012, Tower Hall Funabori (Tokyo)
 24. 湯元良子, 肺胞上皮細胞におけるアルブミンの輸送とその制御, 膜シンポジウム 2012, 2012年11月6~7日, 神戸大学(兵庫県・神戸市)
 25. Yumoto, R., Mechanism underlying cytotoxic effect of the extract of Thai plant *ellipeiopsis cherrevensis* in cancer cells. 18th North American Regional ISSX Meeting, 14-18 Oct, 2012, Dallas (USA)
 26. Takano, M., Effect of transfection of a transporter gene Abca3 on the phenotype of cultured alveolar epithelial cells. 18th North American Regional ISSX Meeting, 14-18 Oct 2012, Dallas (USA)
 27. 湯元良子, 肺胞上皮細胞の型 型分化転換と生体膜トランスポーターの発現・機能, 日本膜学会第34年会, 2012, 5月8-9日, 早稲田大学(東京都)
 28. 湯元良子, 培養肺胞上皮細胞におけるインスリン輸送に及ぼすタバコ煙抽出物の影響, 日本薬学会第132年会, 2012年3月29~31日, 北海道大学(北海道・札幌市)
 29. Horiuchi, T., Effect of cigarette smoke extract (CSE) on insulin uptake in human alveolar epithelial cell line A549. 26th JSSX Annual Meeting in Hiroshima, 16-18 Nov 2011, International Conference Center Hiroshima (Hiroshima)
 30. 小田啓祐, 肺胞上皮細胞における albumin 取り込みの分子機構の解明, 日本薬剤学会第26年会, 2011年5月29日~31日, タワーホール船堀(東京都)
 31. 高野幹久, 肺胞上皮細胞におけるタンパク質・ペプチドの輸送とその制御, 日本膜学会第33年会, 2011年5月12~13日, 産業技術総合研究所臨海副都心センター(東京都)
- [図書](計 2件)
1. Nagai, J. and Takano, M.: Gp60-mediated transport of albumin in endothelial and non-endothelial cells. In "HUMAN SERUM ALBUMIN" ed. by Otagiri, M., Sojo University, Japan, 2013, pp.123-135
 2. 高野幹久, 湯元良子: 肺胞上皮細胞におけるアルブミンおよびインスリンの輸送機構の解析, 「遺伝子医学 MOOK 別冊 ペプチド・タンパク性医薬品の新規 DDS 製剤の開発と応用」, 山本 昌編, pp. 172-177, メディカルドゥ, 2011
6. 研究組織
- (1) 高野 幹久 (TAKANO MIKIHISA)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号: 20211336
 - (2) 連携研究者
湯元 良子 (YUMOTO RYOKO)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・講師
研究者番号: 70379915