

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：37401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08261

研究課題名(和文) アルブミンの肺内動態制御による新規薬物デリバリー法の構築

研究課題名(英文) Development of novel drug delivery system by controlling of albumin disposition in lung

研究代表者

山崎 啓之 (Yamasaki, Keishi)

崇城大学・薬学部・教授

研究者番号：30435143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、アルブミンの肺内動態並びに薬物エスコート能の解明とそれらの制御を通して、アルブミンを薬物の輸送担体として肺局所及び全身性疾患の治療に応用するという、新規の薬物デリバリー法を構築することを目的として行われた。その結果、アルブミンの電荷や分子量、表面修飾状態が肺内動態に影響することが示された。なかでも、アルブミンのカチオン化体、ダイマーおよびマンノース化体は、それぞれ肺胞膜透過能、肺胞腔内滞留能およびマクロファージへの標的化能を有する可能性が示された。以上、本研究を通して、アルブミンの肺内動態制御による新規薬物デリバリー法の構築につながる基礎知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、アルブミンとその構造改変体の肺胞近傍動態および薬物のエスコート能が解析されたことで、精密な薬物の投与・治療が困難とされてきた肺を、有用な投与経路に設定できる可能性が示された。今後、アルブミンとその構造改変体を薬物の肺内動態の制御に利用した薬物デリバリー法が、全身性疾患としては糖尿病や自己免疫疾患等、局所疾患としては肺胞近傍の感染症、特発性肺線維症、肺高血圧症や肺胞蛋白症等の難治性肺疾患に対する、有効かつ安全な薬物療法に応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：This study was undertaken to develop novel drug delivery system by controlling of albumin disposition in lung. Through the research, charge, molecular weight and surface modification were identified as the factors which influence the disposition of albumins and co-administered drugs in lung. Among albumins investigated, cationic albumin, albumin dimer and mannose-modified albumin were suggested to possess the potential of alveolar cell penetration, retention in alveolar space, and macrophage targeting, respectively. Thus, fundamental but important results leading to the development of novel drug delivery system by controlling of albumin disposition in lung were obtained.

研究分野：薬物動態学

キーワード：アルブミン 肺内動態 吸入 ドラッグデリバリー タンパク結合

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬物の吸入投与は、呼吸器系への局所作用のみならず、全身作用を期待した投与方法としても注目されている。呼吸器系の局所疾患では、吸入投与により治療効果の最大化と全身性副作用の低減が期待できる。また、全身作用薬の中で消化管吸収性が悪い薬物にとっては、経口に替わる投与方法として吸入投与の利用が可能である。このように様々な治療における吸入投与の利用が期待されながらも、上市された製剤の多くは、インフルエンザや喘息の治療薬のように、呼吸器系のうち主に気道や気管支の上皮を標的としたものである。一方、全身疾患治療においては薬物吸収部位として、また、肺感染症等の難治性肺疾患においては治療対象部位として肺胞近傍を位置づけた製剤は少ない。この理由として、肺胞上皮細胞膜の透過性や肺胞局所の標的化が不十分であるというように、肺胞近傍での薬物動態の制御が困難であることが挙げられる。

2. 研究の目的

申請者は、血漿タンパク質であるアルブミンが、肺内において薬物をエスコートする機能を有し、この機能を用いて薬物の肺局所・全身動態をコントロールできるのではないかと考えた。そこで本研究では、アルブミンの肺内動態並びに薬物エスコート能の解明とそれらの制御を通して、アルブミンを薬物の輸送担体として肺局所及び全身性疾患の治療に応用するという、新規の薬物デリバリー法を構築することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究においては、肺胞近傍におけるアルブミンの薬物動態制御機能を利用した薬物デリバリー法を構築することを最終目的とし以下の検討を行った。

- (1) 肺胞上皮培養細胞系を用いて、アルブミンと構造改変体(カチオン化体とアニオン化体)ならびに薬物混合系の透過実験を行い、局所での薬物動態を制御するツールとしてのアルブミン及び構造改変体の可能性を検討した。
- (2) 構造改変体としてダイマーとマンノース化体ならびに薬物混合系について、肺胞上皮細胞透過性に加え、マクロファージへの取り込み実験を行い、肺胞透過、マクロファージ取り込み並びに肺胞腔滞留に要求されるアルブミンの構造特性を確認した。
- (3) 以上の検討で、肺胞透過、マクロファージへの取り込み並びに肺胞腔滞留が示唆されたアルブミン(または構造改変体)-薬物の混合系について、動物を用いた肺への投与実験を行い、予測動態との比較により、薬物デリバリー法としての実用性を検証した。

4. 研究成果

(1) 肺胞上皮細胞の透過性に及ぼすアルブミンの電荷の影響

アルブミンの構造改変体としてカチオン化体およびアニオン化体を調製した。カチオン化体はエチレンジアミンにより、また、アニオン化体は無水コハク酸によりアルブミンを化学修飾し調製した。これらを Cy5 で標識した後、ラット初代培養肺胞細胞単層膜透過性を確認し、アルブミン単独のデータと比較した。その結果、カチオン化体はアルブミン以上の膜透過性を示し、エチレンジアミンによる修飾率が高いものほど透過性が良い傾向を示した。一方、アニオン化体はアルブミンと同程度かそれ以下の透過性を示した。このように、アルブミンの電荷の調整によって透過性を制御できる可能性が示唆された。

次に、アルブミンに高い結合性を示す薬物のスクリーニングを行い、その中で高い結合性を示したインスリンデテミルを用い、その結合性を構造改変体でも確認した。その結果、用いた構造改変体へのインスリンデテミルの結合はアルブミンに比べ弱いことが確認された。さらに、インスリンデテミル単独とアルブミンあるいは構造改変体共存下での膜透過性を検討したところ、アルブミンあるいは構造改変体共存下での透過性が高いことが明らかになり、中でもカチオン化体での透過性が高かった。このように、薬物の肺胞透過におけるデリバリーキャリアとしてアルブミンが有用であり、さらにアルブミンの電荷の調整によりデリバリー効率を制御できる可能性が示唆された。

一方、以上の初代培養肺胞細胞単層膜を用いた検討では、結果のばらつきが大きかった。このため、A549 細胞を用いた検討を加えたところ、透過性はいずれの系でも、初代培養肺胞細胞の系よりかなり高くなったが、透過性の相対比較の結果は、初代培養肺胞細胞系での結果・考察を指示するものであった。

(2) 肺胞上皮細胞の透過性とマクロファージへの取り込みに及ぼすアルブミンの多量化ならびに表面修飾の影響

アルブミンの構造改変体としてダイマーおよびマンノース化体を調製し、これらを Cy5 で

標識した後、ラット初代培養肺胞細胞単層膜の透過性を確認し（別途、A549 細胞単層膜透過性も確認）アルブミン単独のデータと比較した。その結果、いずれの構造改変体もアルブミンより低い膜透過性を示すことが明らかとなった。本実験と並行して、ラット由来肺胞マクロファージ（NR8383）を用いた取り込み実験を行ったところ、マンノース化体ではアルブミンおよび他の構造改変体に比べマクロファージへの取り込みが高いことが示唆された。このように、（１）項記載のアルブミンの電荷の調整に加え、アルブミンの多量体化あるいは表面修飾によって、肺胞膜透過性、肺胞腔内滞留性さらにはマクロファージへの標的化等、薬物の肺内動態を制御できる可能性が示唆された。

次に、ミカファンギンを用いてアルブミンあるいはダイマー共存下での肺胞細胞膜透過性を検討したところ、ダイマー共存下での透過性がアルブミン共存下の場合よりも低いことが明らかになり、呼吸器真菌症などの肺局所の疾患に適用できる可能性が示された。さらに、リファブチンを用いてマンノース化体共存下での肺胞マクロファージへの取り込みを検討したところ、有意ではないもののアルブミン共存下以上の取り込みが示され、肺結核などの疾患への利用が期待された。

（３） ラットにおける体内動態の検証

（１）及び（２）項の *in vitro* での検討により、肺内動態制御能を有することが示唆されアルブミンの構造改変体を用いて、*in vivo* 実験による検証を行った。構造改変体としては、カチオン化体、ダイマーおよびマンノース化体を用い、それぞれ肺胞膜透過能、肺胞腔内滞留能およびマクロファージへの標的化能を示すかを、ラット肺へのリファブチンとの併用投与によって検証した。その結果、アルブミンやカチオン化体との併用投与では、薬物単独投与に比べ薬物の血中濃度が高くなり、その効果はカチオン化体で強い傾向であった。マンノース化体では、薬物単独投与やアルブミン併用投与より、肺胞マクロファージに薬物とともに移行している傾向が示された。ダイマーは薬物とともに肺胞上皮被覆液層画分中に存在していたが、肺内動態ならびに血中濃度推移にアルブミンの場合と大きな差は認められなかった。このように、アルブミンやカチオン化体（図 1- ）は全身への薬物移行性の向上に、マンノース化体（図 1- ）は肺胞マクロファージへの標的による局所療法に应用が可能であることが示唆された。一方、*in vitro* での検討で肺胞腔内滞留性の向上が示唆されたダイマー（（図 1- ））については、*in vivo* ではアルブミンとの違いが明らかにならなかった。今後、分子量（多量体化）と肺胞腔内滞留能の関係を明確にする検討を行い、肺胞腔内滞留能を有する構造改変体の開発につなげる予定である。

以上のように、薬物の肺内動態制御を目的としたデリバリーキャリアとしてのアルブミンの利用に向けての基盤情報を得ることができた。

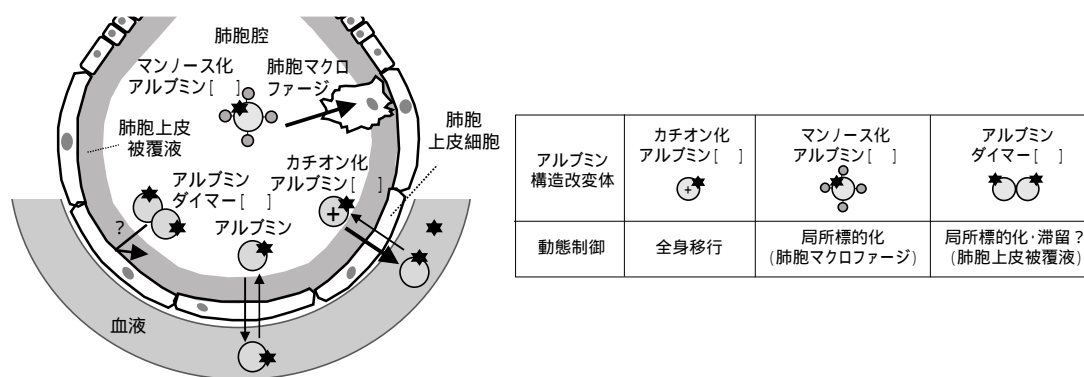


図 1 . 肺胞腔内におけるアルブミンおよび構造改変体ならびに薬物の動態と動態制御の可能性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Taguchi K, Nagao S, Maeda H, Yanagisawa H, Sakai H, Yamasaki K, Wakayama T, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 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 2018年 |
| 3. 雑誌名 Drug Deliv | 6. 最初と最後の頁 1266-1274 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10717544.2018.1477860 | 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 Yamasaki K, Nishi K, Anraku M, Taguchi K, Maruyama T, Otagiri M | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Metal-catalyzed oxidation of human serum albumin does not alter the interactive binding to the two principal drug binding sites. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep | 6. 最初と最後の頁 155-160 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2018.05.002 | 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 M, Taguchi K, Ishiguro T, Kohgo S, Imoto S, Yamasaki K, Mitsuya H, Otagiri M | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Pharmacokinetic properties of a novel inosine analog, 4'-cyano-2'-deoxyinosine, after oral administration in rats. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 PLoS One | 6. 最初と最後の頁 e0198636 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0198636 | 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 Nishi K, Suzuki M, Yamamoto N, Matsumoto A, Iwase Y, Yamasaki K, Otagiri M, Yumita N | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Glutamine deprivation enhances acetyl-CoA carboxylase inhibitor-induced death of human pancreatic cancer cells. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Res | 6. 最初と最後の頁 6683-6689 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.13036 | 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 Sakurama K, Kawai A, Tuan Giam Chuang V, Kanamori Y, Osa M, Taguchi K, Seo H, Maruyama T, Imoto S, Yamasaki K, Otagiri M | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Analysis of the binding of aripiprazole to human serum albumin: The importance of a chloro-group in the chemical structure. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 ACS Omega | 6. 最初と最後の頁 13790-13797 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.8b02057 | 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 Yamasaki K, Enokida T, Taguchi K, Miyamura S, Kawai A, Miyamoto S, Maruyama T, Seo H, Otagiri M. | 4. 巻 106 |
| 2. 論文標題 Species Differences in the Binding of Sodium 4-Phenylbutyrate to Serum Albumin. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 J Pharm Sci | 6. 最初と最後の頁 2860-2867 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.04.025. | 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 Kawai A, Chuang VTG, Kouno Y, Yamasaki K, Miyamoto S, Anraku M, Otagiri M. | 4. 巻 1865 |
| 2. 論文標題 Crystallographic analysis of the ternary complex of octanoate and N-acetyl-L-methionine with human serum albumin reveals the mode of their stabilizing interactions. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta | 6. 最初と最後の頁 979-984 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2017.04.004. | 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 Yamasaki K, Hyodo S, Taguchi K, Nishi K, Yamaotsu N, Hirono S, Chuang VTG, Seo H, Maruyama T, Otagiri M. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Long chain fatty acids alter the interactive binding of ligands to the two principal drug binding sites of human serum albumin. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 PLoS One | 6. 最初と最後の頁 1-15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0180404. | 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 Taguchi K, Yamasaki K, Sakai H, Maruyama T, Otagiri M | 4. 巻 106 |
| 2. 論文標題 The Use of Hemoglobin Vesicles for Delivering Medicinal Gas for the Treatment of Intractable Disorders. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 J Pharm Sci | 6. 最初と最後の頁 2392-2400 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.04.006. | 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 Okamoto Y, Taguchi K, Yamasaki K, Sakuragi M, Kuroda S, Otagiri M. | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Albumin-Encapsulated Liposomes: A Novel Drug Delivery Carrier With Hydrophobic Drugs Encapsulated in the Inner Aqueous Core. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Pharm Sci. | 6. 最初と最後の頁 436-445 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.08.003. | 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 Matsushita S, Nishi K, Iwao Y, Ishima Y, Watanabe H, Taguchi K, Yamasaki K, Maruyama T, Otagiri M. | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Recombinant Human Serum Albumin Containing 3 Copies of Domain I, Has Significant in Vitro Antioxidative Capacity Compared to the Wild-Type. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Biol Pharm Bull | 6. 最初と最後の頁 1813-1817 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00528 | 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 Kawai A, Yamasaki K, Enokida T, Miyamoto S, Otagiri M. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Crystal structure analysis of human serum albumin complexed with sodium 4-phenylbutyrate. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep | 6. 最初と最後の頁 78-82 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2018.01.006. | 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 M, Taguchi K, Ishiguro T, Kohgo S, Imoto S, Yamasaki K, Mitsuya H, Otagiri M. | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Pharmacokinetics studies of 4'-cyano-2'-deoxyguanosine, a potent inhibitor of the hepatitis B virus, in rats. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Pharm Pharmacol | 6. 最初と最後の頁 723-731 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jphp.12897. | 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 Kimura K, Yamasaki K, Nakamura H, Haratake M, Taguchi K, Otagiri M. | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Preparation and in Vitro Analysis of Human Serum Albumin Nanoparticles Loaded with Anthracycline Derivatives. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Chem Pharm Bull | 6. 最初と最後の頁 382-390 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c17-00838. | 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 Nishi K, Yamasaki K, Otagiri M | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Interaction of Protizinic Acid with Human Serum Albumin: Site-to-Site Displacement of Protizinic Acid by Ibuprofen. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Acta Chim Pharm Indica | 6. 最初と最後の頁 1-9 |
| 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 Yamasaki K, Nishi K, Enokida T, Taguchi K, Otagiri M | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Effect of Endogenous Substances on the Binding of Sodium 4- Phenylbutyrate to Human Serum Albumin. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Acta Chim Pharm Indica | 6. 最初と最後の頁 1-6 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計31件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 小田切 優樹、櫻間 啓基、金森 陽子、長 美夕、井本 修平、田口 和明、瀬尾 量 |
| 2. 発表標題 ヒト血清アルブミン分子上サイト におけるアリピプラゾールの結合様式解明 |
| 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 山崎 啓之、櫻間 啓基、田口 和明、瀬尾 量、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 各種病態時におけるダプトマイシンのタンパク結合変化のin vitroでの予測 |
| 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 田口 和明、永尾 紗理、前田 仁志、酒井 宏水、山崎 啓之、丸山 徹、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 一酸化炭素結合型ヘモグロビン小胞体の抗炎症作用機序の解明と急性膵炎治療への応用 |
| 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 山崎 啓之、木村 虎太郎、田口 和明、中村 秀明、原武 衛、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 脱溶媒和法により調製したドキソルピシン封入ヒト血清アルブミンナノ粒子の機能評価 |
| 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 田口 和明、岡本 侑子、櫻木 美菜、山崎 啓之、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 パクリタキセル - アルブミン内包リポソームの膀胱がん治療への応用 |
| 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 西川 紗綾、得能 正裕、田口 和明、山崎 啓之、酒井 宏水、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 ヘモグロビン小胞体大量投与が薬物の体内動態に与える影響 |
| 3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 櫻間 啓基、井本 修平、河合 聡人、田口 和明、瀬尾 、小田切 優樹、山崎 啓之 |
| 2. 発表標題 ヒト血清アルブミン分子上サイト へのアリピプラゾール結合における塩素原子の重要性 |
| 3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 月川 健士、井本 修平、山崎 啓之、堤 敏彦、横山 祥子 、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 血清アルブミンを活用した環境応答性高分子化抗がん剤の作製と評価 |
| 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 山崎 啓之、木村 虎太郎、西 弘二、田口 和明、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 ドキシルピシン封入ヒト血清アルブミンナノ粒子のin vitroおよびin vivo機能評価 |
| 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 西 弘二、櫻間 啓基、井本 修平、山崎 啓之、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 ヒト 1-酸性糖タンパク質に対するアリピプラゾールの結合特性評価 |
| 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 小田切 優樹、得能 正裕、山崎 啓之、大槻 純男、酒井 宏水、田口 和明 |
| 2. 発表標題 健常ラット及び出血性ショックラットに対するヘモグロビン小胞体輸血が肝チトクロームP450の発現量に与える影響 |
| 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 橋本 麻衣、田口 和明、井本 修平、山崎 啓之、満屋 裕明、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 B型肝炎ウイルス新規候補治療薬 4'-CN-2'-deoxyguanosine の急性肝傷害モデルラットにおける体内動態解析 |
| 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 山崎啓之, 河合聡人, 河野陽介, 宮本秀一, 田口和明, 安楽 誠, 小田切優樹 |
| 2. 発表標題 X線結晶構造解析に基づくオクタン酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-メチオニンのヒト血清アルブミン安定化機構の解明 |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第32年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 木村虎太郎, 山崎啓之, 田口和明, 中村秀明, 原武衛, 小田切優樹 |
| 2. 発表標題 抗がん剤封入ヒト血清アルブミンナノ粒子の物性評価とin vitro評価 |
| 3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本侑子, 田口和明, 櫻木美菜, 山崎啓之, 小田切優樹 |
| 2. 発表標題 パクリタキセル-アルブミン内包リポソームの作製と有用性評価 |
| 3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田口和明, 永尾紗理, 酒井宏水, 山崎啓之, 丸山徹, 小田切優樹 |
| 2. 発表標題 急性膵炎に対する一酸化炭素結合型ヘモグロビン小胞体の有用性評価 |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第32年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 榎田泰介、山崎啓之、田口和明、宮本秀一、小田切優樹 |
| 2. 発表標題 フェニル酪酸ナトリウムの動物種アルブミンへの結合特性評価 |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会 第32年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山崎啓之、榎田泰介、田口和明、宮村重幸、河合聡人、宮本秀一、丸山徹、瀬尾量、小田切優樹 |
| 2. 発表標題 4-フェニル酪酸ナトリウムの血清アルブミン結合における種差 |
| 3. 学会等名 薬物動態学会 第32年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田口和明、石黒貴子、山崎啓之、向後悟、井本修平、満屋裕明、小田切優樹 |
| 2. 発表標題 B型肝炎ウイルス治療に対する新規核酸アナログ薬の体内動態特性 |
| 3. 学会等名 薬物動態学会 第32年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Keishi Yamasaki, Taisuke Enokida, Akito Kawai, Shuichi Miyamoto, Kazuaki Taguchi, Toru Maruyama, Hakaru Seo, Masaki Otagiri |
| 2. 発表標題 Comparative study of sodium 4-phenylbutyrate binding to albumins from different species. |
| 3. 学会等名 AFPS2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Koji Nishi, Sadaharu Matsushita, Yasunori Iwao, Yu Ishima, Hiroshi Watanabe, Kazuaki Taguchi, Keishi Yamasaki, Toru Maruyama, Masaki Otagiri |
| 2. 発表標題 Antioxidative property of recombinant human serum albumin containing 3 copies of domain I in vitro. |
| 3. 学会等名 AFPS2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田口和明, 永尾紗理, 酒井宏水, 山崎啓之, 丸山 徹, 小田切優樹 |
| 2. 発表標題 ヘモグロビン小胞体の難治性炎症疾患治療薬としての応用使用 |
| 3. 学会等名 第24回日本血液代替物学会年次大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 得能正裕, 田口和明, 山崎啓之, 酒井宏水, 小田切優樹 |
| 2. 発表標題 人工酸素運搬体 (ヘモグロビン小胞体) 大量投与が Cytochrome P450 肝代謝薬物の体内動態に与える影響 |
| 3. 学会等名 第24回日本血液代替物学会年次大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 橋本 麻衣, 田口 和明, 井本 修平, 石黒 貴子, 山崎 啓之, 満屋 裕明, 小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 新規核酸アナログ製剤の開発に向けたヌクレオシドリン酸化体のLC-MSによる測定法の検討 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山田由依、橋本 麻衣、田口 和明、石黒 貴子、向後 悟、井本 修平、山崎 啓之、満屋 裕明、小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 B型肝炎ウイルス新規候補治療薬のLC/MSを用いた体内動態解析 |
| 3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 金森陽子、櫻間啓基、長美友、田口和明、瀬尾量、小田切優樹、山崎啓之 |
| 2. 発表標題 アリヒプラゾールのヒト血清アルブミン結合に関する検討 |
| 3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 櫻間啓基、田口和明、瀬尾量、小田切優樹、山崎啓之 |
| 2. 発表標題 ダプトマイシンのタンパク結合特性と生体内変動因子の影響 |
| 3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山崎桃子、木村虎太郎、山崎啓之、田口和明、中村秀明、原武衛、小田切優樹 |
| 2. 発表標題 抗がん剤封入アルブミンナノ粒子の調製とin vitro評価 |
| 3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田口 和明, 得能 正裕, 山崎 啓之, 大槻 純男, 酒井 宏水, 小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 ヘモグロビン小胞体大量投与が肝チトクロームP450に与える影響 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山崎 啓之, 木村 虎太郎, 中村 秀明, 原武 衛, 田口 和明, 小田切 優樹 |
| 2. 発表標題 抗がん剤用DDSキャリアとしてのアルブミンナノ粒子の有用性評価 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 櫻間 啓基, 田口 和明, 門脇 大介, 瀬尾 量, 小田切 優樹, 山崎 啓之 |
| 2. 発表標題 アルブミン分子上のアリピプラゾール結合サイトのマイクロ環境解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔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 |
| | | |