

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02587

研究課題名(和文) 内因的アルブミンの膵臓がん取り込み機構に基づく新規多機能ナノ粒子の開発

研究課題名(英文) Development of novel multifunctional nanoparticles based on uptake mechanism of endogenous albumin by pancreatic cancer cells

研究代表者

異島 優 (ISHIMA, Yu)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・准教授

研究者番号：00457590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：難治性の膵臓がんなどに観察されるがん微小環境は、がん細胞をはじめ、免疫細胞や血管内皮細胞など多くの細胞種が不均一に存在し、さらに低酸素や低栄養状態がそれぞれの細胞の表現型を多様化させる。こうしたカオスながん微小環境に対して、殺細胞効果を有する抗がん剤を送達させることの難しさは容易に想像できる。そこで、膵臓がん治療のための効率的デリバリー担体の開発を本研究の目的とし、検討を行ったところ、アルブミンを脱溶媒和法にてナノ粒子化し、そのサイズが30nmのものに高い膵臓がんへの集積性が認められた。このキャリアに抗がん剤を搭載したところ、非常に高い抗腫瘍効果が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、治療満足度の低い膵臓がんを対象としたものであり、膵臓がんへの特異的デリバリーを可能にするキャリアの開発に成功した。このキャリアは人の体に従来から存在するアルブミンを原料としていることから、免疫原性や副反応も少ない安全なものであり、アルブミンの様々な薬物を結合する特性から、複数種類の抗がん剤の搭載も可能である。臨床応用されることで、現状の膵臓がんの治療満足度の改善が見込められ、学術的意義のみならず、社会的意義も大きいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Many nano antitumor drugs were developed based on the enhanced permeability and retention (EPR) effect. However, these EPR effect-based therapeutic systems are less effective in malignant tumors with low vascular permeability, such as pancreatic tumors. Since the EPR effect depends on nanoparticles' size, we first determined nanoparticles' size associating with a high tumor-targeting rate in a human pancreatic tumor xenograft model with low vascular permeability. The tumor-targeted delivery and antitumor activity of PTX loaded albumin nanoparticles were significantly improved by optimizing the mean nanoparticle diameter to 30 nm. Furthermore, the nitric oxide-PTX loaded 30 nm-albumin nanoparticles treatment on model mice achieved a significantly higher survival rate than conventional therapy. These findings suggest that 30 nm-albumin nanoparticles have a high therapeutic effect against human pancreatic tumors.

研究分野：薬剤学、薬物送達学

キーワード：アルブミン 膵臓がん

1. 研究開始当初の背景

難治性の膵臓がんなどに観察されるがん微小環境は、がん細胞をはじめ、免疫細胞や血管内皮細胞など多くの細胞種が不均一に存在し、さらに低酸素や低栄養状態がそれぞれの細胞の表現型を多様化させる。こうしたカオスながん微小環境に対して、殺細胞効果を有する抗がん剤を送達させることの難しさは容易に想像できる(図1)。これまでに、がん化学療法における抗がん剤の腫瘍ターゲティングとして、『能動的』または『受動的』ターゲティングが試みられてきた。『能動的』ターゲティングは、そのターゲットが限られた細胞にのみ発現しているため、結果として、耐性化細胞集団の形成に繋がる。一方、『受動的』ターゲティングは、その理論の礎である Enhanced permeability and retention (EPR)効果により、比較的幅広いがん種に適応できる。しかし、その腫瘍集積性は投与量のわずか10%との臨床データも存在し、満足な結果が得られることが少ないため、ヒトにおける EPR 効果の存在そのものが議論され始めている。つまり、『能動的』または『受動的』ターゲティングを生かした高分子抗がん剤が上市されるもその奏効率は決して高くない現状がある(研究背景)。この現状に対し、高分子抗がん剤を効率的に腫瘍全体へ送達するためにどうすべきか、という『学術的問い』は臨床現場からも強く求められている状況であった。

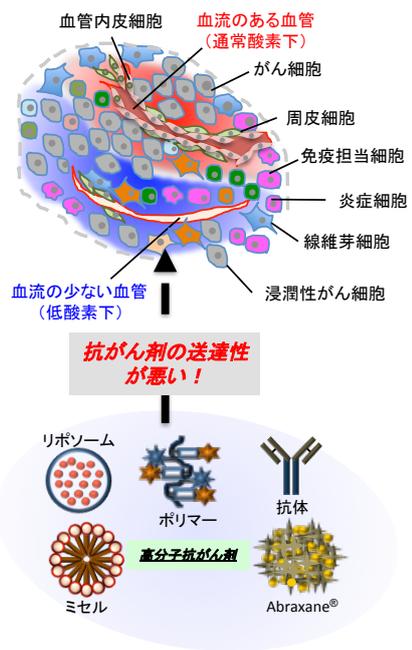


図1 カオスながん微小環境

2. 研究の目的

そこで本研究は、様々ながん種の中でも、極めて高い難治性である膵臓がんを焦点を当て、『膵臓がん治療のための効率的デリバリー担体の開発』を目的とした。方策として、不均一かつ難治性を生み出す低酸素領域を改善し、血流の少ない領域への送達性向上を図るべく、血管内皮弛緩因子として知られる一酸化窒素 (NO) の応用を考案した。また、その NO キャリアとして、ヒト血清アルブミン (HSA)

を選択した。HSA は内因的な NO リザーバーである SNO-HSA として機能していること、加えて、腫瘍がこの HSA を栄養源として積極的に取り込むことから、NO と HSA の結合体が不均一ながん微小環境を改善できる可能性が高い(図2)。

すなわち本研究は、HSA により NO を効率的に腫瘍組織全体に送達させ、『一過的』に血流を増大させ EPR 効果増強を引き起こし、その後の抗がん剤の移行を増大させようとする戦略である。これまでに、NO 付加 HSA 二量体 (SNO-HSA-Dimer) が、NO を腫瘍選択的に供給し、投与後3時間にわたる EPR 効果増強を確認している。

このように抗がん剤治療のための前処理として腫瘍組織環境を『一過的』に制御することは極めて学術的独自性が高く、がんの新しい薬物療法の発展に寄与できるものと確信している。『一過的』な制御のメリットは、『血流増大による腫瘍成長への影響を最小限に留める点』と『腫瘍間質に漏れ出した高分子抗がん剤が血管側に逆流することを防ぐ点』において、極めて有効な方法論であり、超音波などの非可逆的な物理的破壊による血管漏出法による EPR 増強を目的とした類似した研究とは一線を画すものである。

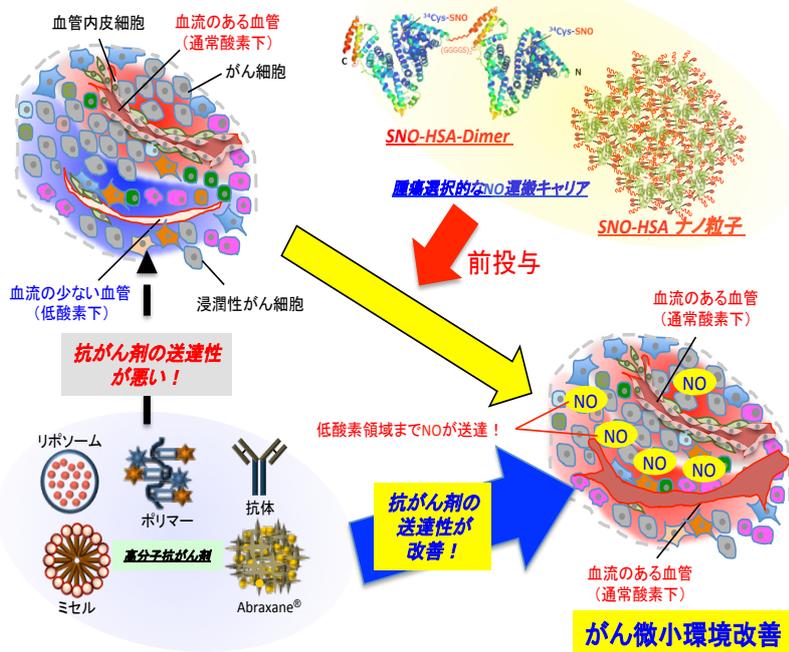


図2 がん微小環境に対するアルブミンナノ粒子の戦略

すでに上記の戦術により、リポソーム製剤のドキシル®やミセル製剤の腫瘍移行性が3～6倍に増大すること、さらに極めてヒト膵臓癌の病態に近いモデルとして知られるヒト膵臓癌同所移植モデルにおいて、アルブミン結合医薬のアブラキサン®の腫瘍移行性・治療効果を高めることに成功した。また、現在開発が盛んに進められている多くの抗がん剤は、ニボルマブ(anti-PD-1 ab)などの抗体のような高分子製剤が多いことから、本研究でも anti-PD-1 ab との併用に着手している。その結果、本戦術により抗体製剤の治療効果も増強できることを確認した。先述の成果から、SNO-HSA Dimer 前処理によるがん微小環境改善作用は、リポソーム製剤やミセル製剤、抗体製剤といった幅広い高分子抗がん剤に対し有効であることが明らかとなり、本研究の波及効果は極めて大きく、多くの DDS 製剤の可能性を広げるものであると確信している。本研究の臨床応用は、抗がん剤の腫瘍集積性上昇に伴う正常組織への移行量減少により、がん治療の効率化・短縮化に繋がり、副作用の軽減や患者 QOL の向上をもたらすと考えられる。すなわち、副作用軽減を介した患者様の『心身的負担』と、がん治療の短縮化を介した『経済的負担』をとともに軽減することができる。加えて、抗体製剤などの高額な医薬品による医療費増大は、国家レベルの財政破綻に繋がる可能性があり、抗体製剤を含む高分子抗がん剤の使用量削減に繋がる本研究は極めて喫緊な研究であり、医療経済的にも必要性が高いと考えられる。

3. 研究の方法

研究代表者は、ヒト膵臓がんの臨床病態を反映したヒト膵臓がん SUIT 2 細胞をヌードマウスの膵臓に移植したヒト膵臓がん同所移植モデルの作成に成功しており、ヒト病態と実験モデルとの乖離を可能な限りなくし、極めて難治性のモデルでの有効性を見極めてきた。その一方で、EPR 増強作用を介したがん微小環境改善作用を持つ SNO-HSA Dimer に関しては、最適化の余地がある。このような研究経過の下、本申請では、がん微小環境改善作用を最大限に引き出すために NO-HSA ナノキャリアの最適化を行い、臨床試験に向けた基礎的知見を収集する。具体的には、『サイズの最適化』、『取り込み効率の最適化』を検討した。主な具体的な方法は以下の通りである。

(1) SUIT-2 ヒト膵臓がん同所移植モデル

日本 SLC より購入した Balb/c-nu/nu マウス (female, 5 weeks-old) を実験に供した。イソフルラン麻酔下、マウスを開腹し、SUIT-2-Gluc 細胞懸濁液 (1.0×10^5 cells/10 μ L PBS free DMEM) を膵体部に膵管腺に沿って投与し、開腹部を縫合することで SUIT-2 担がん (同所移植) マウスを作成した。

(2) HSA ナノキャリア (HSAnp) の調製

凍結乾燥処理後の HSA をイオン交換水に溶解させ、20 mg/150-1600 μ L に調製したものに、GSH 溶液を下記の終濃度となるように添加し、37°C で 1 h 反応した。

HSAnp1 : HSA ; 80 mg/ml, GSH ; 100 mM

HSAnp2 : HSA ; 40 mg/ml, GSH ; 50 mM

HSAnp3 : HSA ; 20 mg/ml, GSH ; 25 mM

HSAnp4 : HSA ; 10 mg/ml, GSH ; 12.5 mM

Dialysis Membrane, Size 36 を用いて透析 (4°C, 12 h) を行い、GSH を除去した。回収したサンプルにエタノール (1 eq (volume)) を加え、脱溶媒和を行った。0.5 h 回転混和した後、アミコンウルトラ-4 (NMWL: 10 kDa) を用いて限外ろ過を行い、エタノールを除去後、ZETASIZER NANO (Malvern) を用いて動的光散乱法 (DLS) により粒子径の測定を行った。調製した HSAnp を真空凍結乾燥機 (朝日ライフサイエンス株式会社) 及び直結型油回転真空ポンプ (アルバック機工株式会社) を用いて -40°C 以下、圧力 0.133 mBar 以下で凍結乾燥し、凍結乾燥品は -30°C で保存した。なお、HSA に関しては、Bradford 法により定量した。

(3) HSAnp の安定性評価

①濃度変化による粒子安定性評価

凍結乾燥処理後の HSAnp 及び nab-PTX を PBS で再懸濁し 0.5 mg (HSA)/mL に調整した。その後 PBS を用いて段階希釈を行い、各濃度 (0.0625、0.125、0.25、0.5 mg (HSA)/mL) における粒子径を、ZETASIZER NANO を用いて測定した。

②疑似血清中下における粒子安定性評価

凍結乾燥処理後の HSAnp を PBS で再懸濁し 0.5 mg (HSA)/mL (containing 10 % FBS) に調整し、24 h 反応した。0、6、12、24 h の各時間における粒子径を ZETASIZER NANO を用いて測定した。

③GSH 存在下における粒子安定性評価

凍結乾燥処理後の HSAnp を PBS で再懸濁し、終濃度 GSH : 0.1 mM, HSA : 0.5 mg/mL とするよう GSH 溶液を添加し、1 h 反応した。反応終了後の粒子径を ZETASIZER NANO を用いて測定した。

(4) PTX 搭載 HSAmp (HSAmp1/PTX) の調製

HSAmp1 を PBS で 5 mg (HSA)/mL となるよう再懸濁した。1 ml に対しエタノールに溶解させた PTX を 20 eq (mol)/50 μ L 添加し、室温で 30 min 回転混和した。サンプル回収後、ZETASIZER NANO を用いて粒子径の測定を行った。調製した HSAmp1/PTX を真空凍結乾燥機及び直結型油回転真空ポンプを用いて-40°C以下、圧力 0.133 mBar 以下で凍結乾燥し、凍結乾燥後は-30°Cで保存した。

(5) HSAmp1/PTX の細胞障害性評価

調製した HSAmp1/PTX (HSAmp1 : 5 mg/mL, PTX : 20 eq (mol)) の細胞傷害性を MTT (Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide) を用いて評価した。細胞は SUIT-2 を用いた。SUIT2 細胞懸濁液を調製後、96 well プレートに細胞懸濁液を 1.0×10^4 cells/100 μ L/well となるように加え、さらに HSAmp1/PTX を PTX 終濃度 0.3-300 ng/mL となるように調整 (sample : Medium = 1 : 4 (volume)) したものを 100 μ L/well 加え、48 h 反応した (37 °C, 5 %CO₂)。反応後、培地を除去し PBS (200 μ L) で wash した後 DMSO (200 μ L) を添加し、遮光条件で 500 rpm, 30 min 振盪した。その後吸光度計 (TECAN) を用いて吸収波長 540 nm の吸光度を測定した。

(6) HSAmp1/PTX の細胞内移行性評価

HSAmp1/PTX の PTX 細胞内移行性を HPLC (SHIMADZU) を用いて評価した。SUIT-2 細胞懸濁液を調製後、24 well プレートに SUIT2 細胞懸濁液を 3.0×10^4 cells/300 μ L/well となるように加え、37 °C、5% CO₂条件下で 24 h 反応した。反応後上清を除去し、HSAmp1/PTX を終濃度 300 ng (PTX)/mL となるように調整 (Sample : Medium = 1 : 4 (volume)) 500 μ L/well 加え、37°C、5% CO₂条件下で 1 h 反応した。反応後、上清を除去し、トリプシン 100 μ L で処理した。処理したトリプシン溶液を 200 μ L のアセトニトリルと混合し、4°C、10 min、10,000 g の条件で遠心した。採取した上清を 200 μ L と 60 %アセトニトリル溶液 (60 : 40 v/v アセトニトリル : イオン交換水) 200 μ L を混合し HPLC を用いて PTX 濃度を測定した。

4. 研究成果

HSAmp の調製法は「脱溶媒和法」を選択し、既報に従い検討を進めた。具体的には、還元型グルタチオン (GSH) を用いて HSA 分子内のジスルフィド結合を開裂させ、次いでエタノールを添加することで脱溶媒和反応を引き起こし、分子内・分子間でジスルフィド結合を再形成させることで共有結合型のナノ粒子を作製した。GSH 添加濃度を固定し、HSA 調製濃度を変化させ、粒子径 に及ぼす影響を検討したところ、HSA の濃度低下に従って粒子径が増大した。さらに条件の最適化を行い、HSAmp の粒子径を 30-120np の範囲で制御することに成功した。作成した HSAmp は、サイズ別に HSAmp1 (30 nm)、HSAmp2 (60 nm)、HSAmp3 (90 nm)、HSAmp4 (120 nm) と記載することとする。

次に、各 HSAmp の安定性について検討を行った。まず既に上市されている Abraxane® との差別化を図るべく、希釈による崩壊性を評価した。その結果、これまでの報告通り、Abraxane® は希釈に伴い、粒子径の崩壊が観察された一方で、HSAmp は、HSAmp4 は若干の崩壊を見せたものの、ほとんど粒子サイズを維持したままであり、希釈による崩壊は観察されなかった (図3)。次に、循環血中での安定性を想定した血清中での安定性を評価したところ、HSAmp4 は、有意に粒子サイズの減少が観察され、一部は崩壊していることが示唆されたものの、その他の HSAmp に関しては、ほとんど血清の影響を受けず、粒子の状態を維持することが観察された (図3)。最後に、細胞内に取り込まれた状況を想定した還元剤グルタチオン (GSH) の共存下での安定性を検討した。その結果、いずれの HSAmp も GSH の濃度依存的に粒子の崩壊が観察された (図3)。以上より、今回作製した HSAmp は、Abraxane® と異なり、投与後崩壊せずに、粒子の状態を循環血中を滞留し、細胞に取り込まれた後、直ちに崩壊することが強く示唆された。また、血中滞留性評価の結果から、HSAmp1 が最も滞留性が高かったことから、以後の検討は、HSAmp1

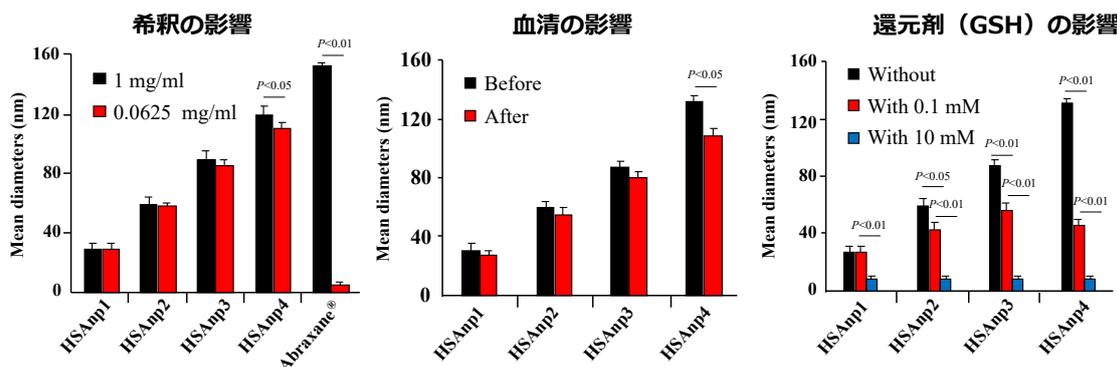


図3 希釈や血清、還元剤によるHSAmpの粒子サイズの変動

を採用することとした。

次に Abraxane® 同様、HSAnp1 にパクリタキセル (PTX) を搭載した HSAnp1/PTX を作製し、ヒト膵臓がん SUIT2 細胞を用いた細胞取り込みと細胞毒性を Abraxane® と比較検討した。

その結果、Abraxane® と比較し、より高い細胞取り込み性と殺細胞作用が認められた (図4)。細胞取り込みに関して、キャリアである HSAnp1 の取り込み量も上昇していたことから、ナノ粒子化したことで、従来の HSA 単量体が持つ取り込み活性が増強することが示唆された。それを裏付けるように、搭載した PTX も取り込みが増大していた (図4)。本知見は、HSA のサイズや構造を変化することで、細胞の取り込みを制御できる可能性を示すものであり、内因的なタンパク質である HSA の巧みな取り込み機構の存在を推察させる現象であると考えられている。

ここまでの *in vitro* の知見より、HSAnp1 は、安定に血中を滞留し、腫瘍部位に効率的に送達し、膵臓癌細胞に取り込まれることで、粒子を崩壊させ、抗がん剤である PTX を放出する可能性が示唆された。つまり、当初予定していた『サイズの最適化』、『取り込み効率の最適化』が HSAnp1/PTX によって達成できたと考えられる。

そこで、EPR 増強作用を持つ NO を HSAnp1/PTX にさらに搭載した SNO-HSAnp1/PTX を作製し、ヒト膵臓がん同所移植モデルを用い、Abraxane® と比較検討した。その結果、Abraxane® も無治療群と比較し、ある程度の延命効果を認めたが、その効果は極めて限定出来であったことから、本モデルの難治性が極めて高いことがわかる (図5)。その状況下でも、SNO-HSAnp1/PTX は、有意に生存率を改善させ、平均生存期間を 20 日以上延長させた。この難治性がんモデルにおいて、ここまで平均生存期間を延長させたものはこれまでになく、SNO-HSAnp1/PTX の高いがん治療効果が確認された。

以上のことから、現在臨床で使用されている Abraxane® と比較においても有意に高い治療効果を認めた SNO-HSAnp1/PTX の臨床応用が期待できるとともに、研究当初予期していなかったナノ粒子化による新たな細胞到達メカニズムがあることが判明したことから、HSA のサイズや構造を改変することによる体内動態制御という新たな研究テーマが期待できると考えられた。

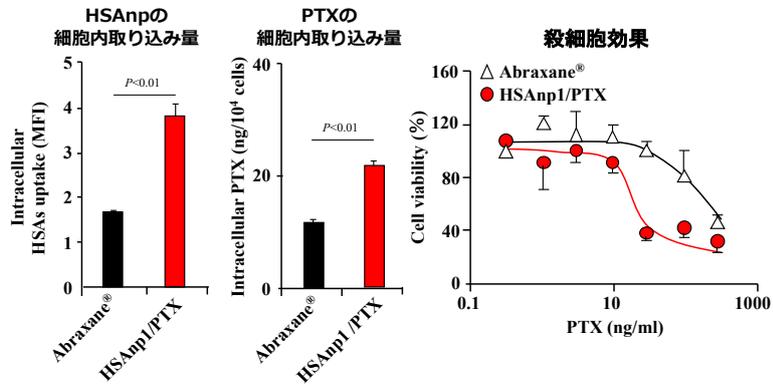


図4 HSAnpおよびPTXの細胞内取り込み量と殺細胞効果

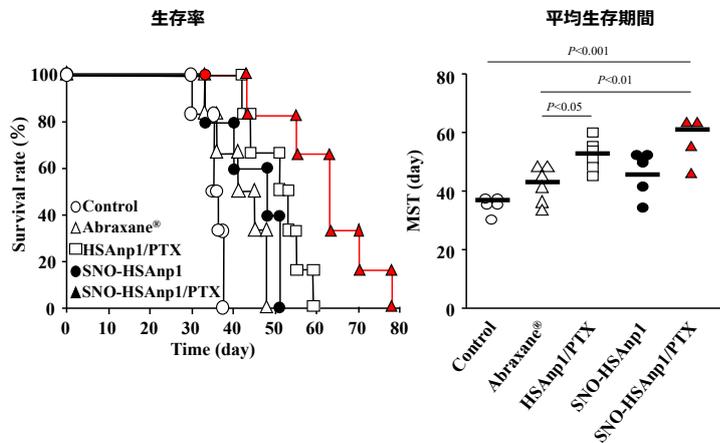


図5 ヒト膵臓がんモデルにおけるSNO-HSAnp1/PTXの抗腫瘍効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ishima Yu, Watanabe Kaori, Chuang Victor T. G., Takeda Iyo, Kuroda Teruo, Ogawa Wakano, Watanabe Hiroshi, Iwao Yasunori, Ishida Tatsuhiko, Otagiri Masaki, Maruyama Toru	4. 巻 1
2. 論文標題 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 2019年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 137 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.1018	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 Ishima Yu, Mimono Ai, Tuan Giam Chuang Victor, Fukuda Tetsuya, Kusumoto Kohshi, Okuhira Keiichiro, Suwa Yoshiaki, Watanabe Hiroshi, Ishida Tatsuhiko, Morioka Hiroshi, Maruyama Toru, Otagiri Masaki	4. 巻 72
2. 論文標題 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 2019年
3. 雑誌名 IUBMB Life	6. 最初と最後の頁 641 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iub.2203	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 該当する
1. 著者名 Ichimizu Shota, Watanabe Hiroshi, Maeda Hitoshi, Hamasaki Keisuke, Ikegami Komei, Chuang Victor Tuan Giam, Kinoshita Ryo, Nishida Kento, Shimizu Taro, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiko, Seki Takahiro, Katsuki Hiroshi, Futaki Shiroh, Otagiri Masaki, Maruyama Toru	4. 巻 304
2. 論文標題 Cell-penetrating mechanism of intracellular targeting albumin: Contribution of macropinocytosis induction and endosomal escape	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 156 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.05.015	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 Ikeda Mayumi, Ishima Yu, Chuang Victor T. G., Sakai Maki, Osafune Hiroki, Ando Hidenori, Shimizu Taro, Okuhira Keiichiro, Watanabe Hiroshi, Maruyama Toru, Otagiri Masaki, Akaike Takaaki, Ishida Tatsuhiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Distribution of Polysulfide in Human Biological Fluids and Their Association with Amylase and Sperm Activities	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1689 ~ 1689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24091689	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 Tanaka Ken-Ichiro, Shimoda Mikako, Kasai Misato, Ikeda Mayumi, Ishima Yu, Kawahara Masahiro	4. 巻 169
2. 論文標題 Involvement of SAPK/JNK Signaling Pathway in Copper Enhanced Zinc-Induced Neuronal Cell Death	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 293 ~ 302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/toxsci/kfz043	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 Ikeda Mayumi, Ishima Yu, Kinoshita Ryo, Chuang Victor T.G., Tasaka Nanami, Matsuo Nana, Watanabe Hiroshi, Shimizu Taro, Ishida Tatsuhiro, Otagiri Masaki, Maruyama Toru	4. 巻 14
2. 論文標題 A novel S -sulfhydrated human serum albumin preparation suppresses melanin synthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 354 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2017.10.007	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 Tanaka Ken-ichiro, Shimoda Mikako, Chuang Victor T.G., Nishida Kento, Kawahara Masahiro, Ishida Tatsuhiro, Otagiri Masaki, Maruyama Toru, Ishima Yu	4. 巻 535
2. 論文標題 Thioredoxin-albumin fusion protein prevents copper enhanced zinc-induced neurotoxicity via its antioxidative activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 140 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2017.11.012	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 該当する

1. 著者名 Minayoshi Yuki, Maeda Hitoshi, Yanagisawa Hiroki, Hamasaki Keisuke, Mizuta Yuki, Nishida Kento, Kinoshita Ryo, Enoki Yuki, Imafuku Tadasi, Chuang Victor Tuan Giam, Taguchi Kazuaki, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiro, Iwakiri Yasuko, Tanaka Motohiko, Sasaki Yutaka, Watanabe Hiroshi, Otagiri Masaki, Maruyama Toru	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of Kupffer cell targeting type-I interferon for the treatment of hepatitis via inducing anti-inflammatory and immunomodulatory actions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Delivery	6. 最初と最後の頁 1055 ~ 1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10717544.2018.1464083	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 Ichimizu Shota, Watanabe Hiroshi, Maeda Hitoshi, Hamasaki Keisuke, Nakamura Yuka, Chuang Victor Tuan Giam, Kinoshita Ryo, Nishida Kento, Tanaka Ryota, Enoki Yuki, Ishima Yu, Kuniyasu Akihiko, Kobashigawa Yoshihiro, Morioka Hiroshi, Futaki Shiro, Otagiri Masaki, Maruyama Toru	4. 巻 277
2. 論文標題 Design and tuning of a cell-penetrating albumin derivative as a versatile nanovehicle for intracellular drug delivery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 23 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2018.02.037	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 該当する

1. 著者名 Oshiro Shun, Ishima Yu, Maeda Hitoshi, Honda Naoko, Bi Jing, Kinoshita Ryo, Ikeda Mayumi, Iwao Yasunori, Imafuku Tadashi, Nishida Kento, Miyamura Sigeyuki, Watanabe Hiroshi, Otagiri Masaki, Maruyama Toru	4. 巻 107
2. 論文標題 Dual Therapeutic Effects of an Albumin-Based Nitric Oxide Donor on 2 Experimental Models of Chronic Kidney Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 848 ~ 855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.10.023	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27件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ikeda, M., Ishima, Y., Watanabe, H., Maruyama, T., Otagiri, M., Ishida, T.
2. 発表標題 Functional Elucidation of Polysulfides In Serum Albumin and Development of Biomimetic Donor of Polysulfides.
3. 学会等名 2019 CRS Annual Meeting & Exposition. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishima, Y.
2. 発表標題 Quantitative determination of polysulfide in plasma proteins and biological human fluids using a novel Sulfide elimination from polysulfide (SEP) method.
3. 学会等名 The 1st International Conference on Persulfide and Sulfur Metabolism in Biology and Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Otagiri, M., Ishima, Y., Taguchi, K., Maruyama, T.
2. 発表標題 Human albumin based drug delivery: SNO-albumin dimer for cancer therapeutic application.
3. 学会等名 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田真由美、異島優、清水太郎、安藤英紀、奥平桂一郎、渡邊博志、丸山徹、小田切優樹、石田竜弘
2. 発表標題 血清アルブミンの酸化ストレス応答を模倣した新規抗酸化剤の設計
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 平川尚樹、異島優、木下遼、清水太郎、丸山徹、奥平桂一郎、石田竜弘
2. 発表標題 難治性膵臓がんへの高い移行性を有するアルブミンナノ粒子の開発
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 池田真由美、異島優、酒井真紀、清水太郎、安藤英紀、渡邊博志、丸山徹、小田切優樹、石田竜弘
2. 発表標題 ヒト血清アルブミンに存在するポリスルフィドによるユニークな酸化ストレス応答
3. 学会等名 第19回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中健一郎、下田実可子、廣木美果、久保田真帆、池田真由美、異島優、川原正博
2. 発表標題 亜鉛(Zn)/銅(Cu)の神経細胞死におけるSAPK/JNK経路の関与
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆吉勇紀、前田仁志、渡邊博志、異島優、小田切優樹、丸山徹
2. 発表標題 慢性肝障害治療に対する肝クッパー細胞指向性1型インターフェロンの有用性評価
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 異島優、木下遼、池田真由美、丸山徹、小田切優樹、石田竜弘
2. 発表標題 抗体医薬を用いたがん治療に対するEPR増強剤SNO-HSA-dimerの効果
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 一水翔太、渡邊博志、前田仁志、清水太郎、異島優、石田竜弘、二木史朗、小田切優樹、丸山徹
2. 発表標題 細胞膜透過型アルブミンの細胞内移行機序の解明～マクロピノサイトーシス誘導とエンドソーム脱出経路～
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 異島優
2. 発表標題 アルブミン研究の新展開～新たな生体防御機構解明へ～
3. 学会等名 九重セミナー第43回西日本薬剤学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 異島優、木下遼、平川尚樹、石田竜弘、小田切優樹、丸山徹
2. 発表標題 難治性膵臓がんにおけるアルブミンナノ粒子のサイズ最適化の検討
3. 学会等名 第30回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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 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 第30回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水田夕稀、前田仁志、皆吉勇紀、一水翔太、木下遼、異島優、渡邊博志、小田切優樹、馬場秀夫、丸山徹
2. 発表標題 Development of a novel tumor microenvironment-targeted drug deliver carrier
3. 学会等名 第30回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 異島優
2. 発表標題 内因性アルブミン輸送システムを介した膵臓がんへのアルブミン標的化
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikeda, M., Tasaka, N., Shimizu, T., Ishima, Y., Ishida, T.
2. 発表標題 A Novel S-Sulfhydrated Human Serum Albumin Preparation Suppresses Melanin Synthesis.
3. 学会等名 5th World Congress on Hydrogen Sulfide in Biology&Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 酒井真紀、池田真由美、今福匡司、清水太郎、丸山徹、小田切優樹、異島優、石田竜弘
2. 発表標題 アルブミン製剤中のサルフェン硫黄含有量の差異と抗酸化能の評価
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会・第18回日本N0学会合同学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長船裕輝、池田真由美、酒井真紀、清水太郎、異島優、石田竜弘
2. 発表標題 生物由来健康食品に含まれる活性イオウ分子種の検出
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会・第18回日本N0学会合同学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田真由美、清水太郎、丸山徹、小田切優樹、異島優、石田竜弘
2. 発表標題 ポリスルフィド付加血清アルブミンによるメラニン産生の抑制
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会・第18回日本N0学会合同学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木下遼、異島優、渡邊博志、清水太郎、石田竜弘、小田切優樹、丸山徹
2. 発表標題 新規腫瘍DDSキャリアである共有結合型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33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 異島優、渡辺佳織、小田切優樹、石田竜弘、丸山徹
2. 発表標題 新規抗菌剤SNO-AGPの多剤耐性菌に対する克服効果
3. 学会等名 日本薬学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 異島優
2. 発表標題 アルブミン付加製剤の基礎と未来
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平川尚樹、木下遼、異島優、清水太郎、丸山徹、奥平桂一郎、石田竜弘
2. 発表標題 共有結合型アルブミンナノ粒子をキャリアとしたナノDDS抗がん剤の開発及び有用性評価
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 異島優、石田竜弘、金城雄樹、丸山徹、小田切優樹
2. 発表標題 多剤耐性菌および真菌に対するS-ニトロソ化Alpha1-酸性糖蛋白質の効果
3. 学会等名 医療薬学フォーラム 2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田真由美、異島優、渡邊博志、赤池孝章、丸山徹、小田切優樹、石田竜弘
2. 発表標題 生体液中の活性イオウ分子種の検出と機能解明
3. 学会等名 第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平川尚樹、異島優、木下遼、清水太郎、丸山徹、奥平桂一郎、石田竜弘
2. 発表標題 共有結合型アルブミンナノ粒子を用いたセラノスティックナノDDS抗がん剤の開発
3. 学会等名 第57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
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 異島優、木下遼、池田真由美、丸山徹、小田切優樹、石田竜弘
2. 発表標題 一酸化窒素を利用した血管透過性制御とがん治療応用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

徳島大学薬学部 薬物動態制御学ホームページ https://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/ykz/
--

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
研究分担者	石田 竜弘 (ISHIDA Tatsuhiko) (50325271)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授 (16101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	小田切 優樹 (OTAGIRI Masaki) (80120145)	崇城大学・薬学部・特任教授 (37401)	

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		
マレーシア	Monash University Malaysia	International Medical University	