

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H05518・20K20440

研究課題名(和文)イオン液体を利用した創薬研究における新分野開拓

研究課題名(英文)Advanced Pharmaceutical Application of Ionic Liquids

研究代表者

後藤 雅宏(Goto, Masahiro)

九州大学・工学研究院・教授

研究者番号：10211921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、実際の製剤応用を目的に、生体由来の分子からなる生体適合性の高いイオン液体を開発した。生体適合性のイオン液体として、素材にコリン、アミノ酸、脂肪酸及びリン脂質を用いて構成したイオン液体が有効であることを確認した。また、これら生体適合性イオン液体を用いることで、がん抗原ペプチドの経皮ワクチン製剤及びインスリンなどの経皮ペプチド製剤の構築が可能となった。また、開発したイオン液体は低毒性であり皮膚刺激性の低い製剤であることを明らかにした。脂質誘導型のイオン液体によって、がん抗原の皮膚深部への浸透が達成され、皮膚樹状細胞への効率的送達が可能になることで、高い抗腫瘍効果が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

イオン液体の創薬応用が、最近注目されるようになったが、世界的にも臨床レベルでイオン液体が利用された例は少なく、創薬領域として大きく発展するまでには至っていないのが現状である。特に、イオン液体を用いた創薬研究においてポイントとなる、薬物利用が可能な安全性と安定性が確認されたイオン液体の開発が望まれている。本研究で開発された脂質誘導型のイオン液体は、生体毒性が低く、実際の臨床研究にも対応できることが示された。特に、イオン液体の高い溶解性は、これまで製剤化が困難であった難溶性薬物の利用に有効となる。創薬開発において、イオン液体の利用という新たな選択肢が提供できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, biocompatible ionic liquids composed of biologically derived molecules were developed for pharmaceutical application. As biocompatible ionic liquids, ionic liquids composed of choline, amino acids, fatty acids, and phospholipids as materials were confirmed to be effective. The biocompatible ionic liquids also made it possible to construct transdermal vaccine formulations of cancer antigen peptides and transdermal peptide formulations such as insulin. The developed ionic liquids were also found to be low toxicity and low skin irritation formulations. The lipid-based ionic liquids achieved deep skin penetration of cancer antigens and efficient delivery to cutaneous dendritic cells, confirming their high antitumor efficacy.

研究分野：生物化学工学

キーワード：イオン液体 DDS 経皮吸収 薬物キャリア 難溶性薬物 経皮免疫 花粉症ワクチン バイオ医薬品

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

新薬創生のスピードが落ち、従来型の新薬開発のアプローチにも、限界が見えはじめている。なかでも、溶解性の問題で製剤開発が困難であった、いわゆる難溶解性薬物に対する新たな製剤技術が望まれている。難溶解性薬物とは水やほとんどの有機溶媒へ溶解しない創薬候補の化合物である。通常は製剤化が難しく、大量の水で構成される体内への吸収性が悪く、本来の薬効が十分発揮できないという問題点が指摘されている。

イオン液体の画期的な特徴として、難溶解性薬物の可溶化力が挙げられ、これを利用したドラッグデリバリー技術が注目されている。しかしながら、イオン液体の安全性が懸念されており、その臨床応用は極めて限られているのが現状である。一方で、その可能性においては、非常に高く評価されている。さらに最近では、イオン液体の経皮吸収促進機能が明らかにされており、これまで経皮吸収が困難と考えられてきたバイオ医薬品への応用も有望視されている。このような状況下、医薬品に应用できる生体適合性の高いイオン液体の開発に今期待が寄せられている。

2. 研究の目的

“イオン液体”とは常温・常圧で液体の塩（えん）であり、水・有機溶媒に次ぐ第3の液体として注目されている（図1）。一方で水や多くの有機溶媒への溶解性が極めて低い難溶解性薬物は体内への吸収が悪く、本来の薬効が十分に発揮できないという問題がある。イオン液体は水や多くの有機溶媒に不溶な難溶解性薬物を可溶化できるという活気的な特徴をもつことから、ドラッグデリバリーという薬の送達方法の最適化に関する研究において大変注目されているが、その臨床例は乏しい。本研究の目的は、イオン液体のドラッグデリバリー研究に“生体適合性イオン液体の創生”というブレイクスルーを生み出すことであり、イオン液体の世界に創薬応用という新しい研究領域を開拓することを目的とした。

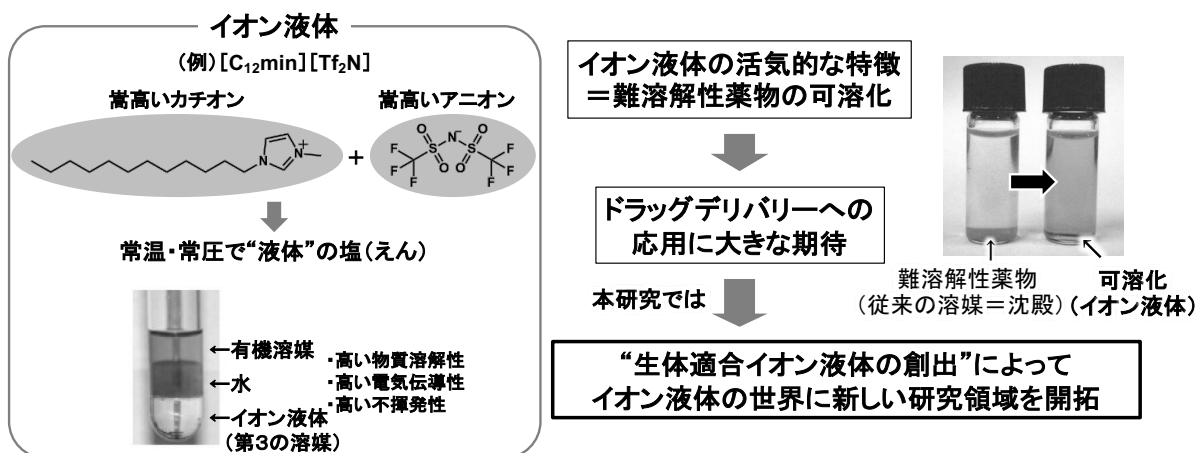


図1 イオン液体とドラッグデリバリー

3. 研究の方法

①生体適合性イオン液体による難溶解性薬物の製剤化

(A) 親水性イオン液体のエマルジョン製剤化

これまでの生体適合性イオン液体は全て親水性イオン液体であるが、我々は親水性イオン液体を界面活性剤によって油状基剤 (Oil) 中に分散させた Ionic liquid-in-oil (IL/O) エマルジョンが調製できることを見出している [Chem. Commun., 2010, 46, 1452]。本研究では、さらに、生体適合性イオン液体を組み込んだ IL/O エマルジョン製剤を開発した。

(B) “疎水性”の生体適合性イオン液体の創出

水と混和しない“疎水性”の生体適合性イオン液体は、水や塩が大量に存在する体内でもイオン液体として機能することが期待される。しかしながらイオン液体を調製可能な生体

由来のカチオンは、コリンとアミノ酸エステルに限定されており、現在までに“疎水性”の生体適合性イオン液体は存在しない。本研究では生体由来材料の中で高い疎水性を示す“リン脂質”をカチオンとした新規イオン液体の開発を試みた。具体的には1分子内にコリンカチオンとリン酸アニオンが存在するリン脂質のリン酸基をエタノールによってエステル化したエチルホスホコリンをカチオンとして利用した(図2)。エチルホスホコリンは遺伝子導入試薬として既に市販されており、合成方法も確立されている分子であるため、実用性も高いと考えた。また我々の既報の報

報告例のない“疎水性”の生体適合イオン液体の創出

リン脂質→エチルホスホコリン
(生体由来の疎水性カチオン)

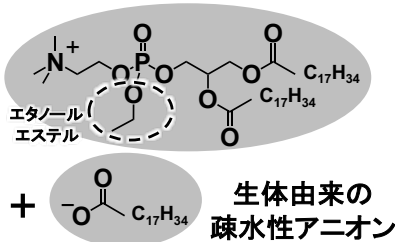


図2 開発したイオン液体

告によって、生体適合性イオン液体ではないが、疎水性のイオン液体[C₁₂min][Tf₂N] (図1)が経皮吸収促進効果を示すことを確認しており [MedChemComm, 2015, 6, 2124]、リン脂質をベースとした疎水性の生体適合性イオン液体の開発に成功すれば、それ自身が経皮吸収促進効果を示すことを期待して合成した。なお、イオン液体の創薬研究に関する研究手法は、それぞれの成果の項で説明する。

4. 研究成果

4.1 イオン液体の製剤利用

イオン液体(IL)は、難溶解性薬物の可溶化や結晶多形の回避、乳化剤としての利用等、主に既存の薬物の製剤改善に有用な材料として注目が集まっている。さらに近年、ILによる経皮促進効果の研究が報告されている。本研究では、ILを添加することで様々な薬物の経皮浸透性が向上することを明らかにした¹⁾。また、一般的なイミダゾール系のILでは細胞毒性が高く生体適合性が低いが、生体由来材料を用いることで低毒性なILの合成に成功した。経皮製剤へのILの応用に際しては、生体由来材料を用いた生体適合性ILの利用が有用であると考えられる。

4.2 イオン液体による難溶解性薬物の可溶化

本研究では、ILが難溶解性薬物を可溶化する性質に注目し、このような薬物の経皮送達にILが応用できないかと考えた。例えば、ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス薬として有効であるAcyclovir (ACV)は、水や一般的な有機溶媒にまったく不溶である。ACVの投与方法は現在主に経口投与が用いられており、その他にもクリーム剤、点滴として使用されている。しかしながら、ACVは経口吸収率が非常に低く、その改善が望まれている。これを受け本研究では、強い水素結合アクセプターとなるアニオンを有するILを用い、ACVの溶解性を大幅に向上させることに成功した。

4.3 Ionic Liquid-in-Oil (IL/O) エマルジョンの利用

ILを用いてACVを可溶化できることが明らかとなったため、さらにYucatan micro pig (YMP)皮膚に対してILに溶解させたACVを投与し、その吸収性を評価した。しかしながら、その経皮吸収量は著しく低く、IL単独での経皮投与は困難であった。この要因は、ACVを溶解させるILが親水性の高いものであり、疎水性の高い角層への分配が低いためであると推察された。そこで、本開拓研究では、IL-in-Oil (IL/O) エマルジョンを用いることで、ILで難溶解性薬物であるACVを油中に分散させ、経皮吸収性の向上を目指した。

IL/Oエマルジョンとは、W/Oエマルジョンの分散相である水がすべてILに置き換わった分散形態をさし、界面活性剤を含む油相に親水性のILを滴下することで形成される。つまり薬物のIL溶液をIL/Oエマルジョン化させることで、難溶解性薬物を油へと分散させることが可能となる。角層は疎水性が高い構造を有し、薬物を油中に分散させることで角層

への分配が促進されるため、これによって ACV の経皮吸収性が大きく向上した。

4.5 生体適合性イオン液体を用いた IL/O エマルジョン

生体に対して低毒性な生体適合性 IL を IL/O エマルジョンに利用することで、難溶性薬物を効率的かつ安全に経皮吸収できると考え生体適合性の改良に取り組んだ。これまで、ヒト培養細胞を対象にした生体適合性 IL の研究が盛んに行われ、近年では臨床応用の観点から、生体由来材料でありヒトへの投与実績がある Choline やアミノ酸、脂肪酸を用いた生体適合性 IL が多く報告されている。そこで本研究でも、まず Choline をカチオン、カルボン酸をアニオンとして用いた生体適合性 IL を独自に合成し、その経皮吸収応用を試みた。

Table 1 Solubility test of acyclovir (ACV) into various ILs and solvents (298K).

Solvent	Chemical structure	Solubility of ACV [mg/mL]
[Ch][Pro]		203 ± 12
[Ch][Lac]		208 ± 15
[Ch][Pro]		278 ± 18
IPM		0.03 ± 0.01
water		0.41 ± 0.08

Table 2 Contents of the emulsion formulations

Formulations	Dispersed phase	Weight ratio of surfactants		
		[Ch][Ole]	Tween80	Span20
Phys. mix.	-	-	2	1
W/O	water	-	2	1
IL/O 1	[Ch][Pro]	2	-	1
IL/O 2	[Ch][Pro]	1	-	1

Table 2 の組成からなる ACV 内包 IL/O エマルジョンについて、YMP 皮膚への浸透性評価を行った。その結果、コントロールとして使用した IPM や W/O エマルジョンと比べ、IL/O エマルジョンではるかに高い浸透量が確認された (図 3)²⁾。これは当初の戦略通り、油である IPM に薬物を分散させることで角層に対する分配比が向上したためだと推察される。さらに、調製した IL/O エマルジョンの毒性を評価するために、ヒト 3 次元培養表皮モデル (EPI-MODEL12) を用いて *in vitro* 皮膚刺激性試験を行った (図 4)。全ての IL/O エマルジョンの細胞生存率は 9 割を超え、その値は PBS, IPM および W/O エマルジョンと同程度であることが示された。イミダゾリウム系 IL である 1,3-Dimethylimidazolium dimethylphosphate ([C₁mim][DMP]) の細胞生存率は 15 %を下回ったことより、[Ch][Pro]は [C₁mim][DMP]よりも毒性が極めて低いことが確認された。このように生体適合性 IL を用いた IL/O エマルジョン製剤は、難水溶性薬物における有効な経皮吸収(TDDS)薬物キャリアとして期待される。

ACV を Choline formate ([Ch][For]), Choline lactate ([Ch][Lac]), Choline propionate ([Ch][Pro])に溶解させた結果、いずれの IL でも ACV の溶解性が有機溶媒や水と比較して飛躍的に向上することが判明した (**Table 1**)¹⁾。

この生体適合性 IL について、界面活性性を有する Choline oleate ([Ch][Ole]) Span20 および Tween80 を用い ACV 内包 IL/O エマルジョンを調製したところ、20~30 nm 程度の粒子径を有するエマルジョンの調製に成功した。

この IL/O エマルジョン中には最大 8 mg/mL の濃度で ACV を封入でき、常温で 2 ヶ月以上安定にその粒子径を維持できることが示された。さらに

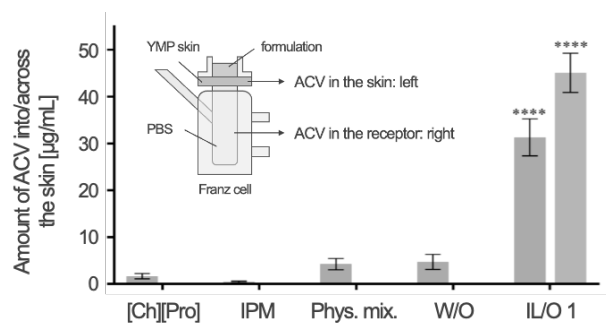


図 3 イオン液体による経皮吸収促進機能

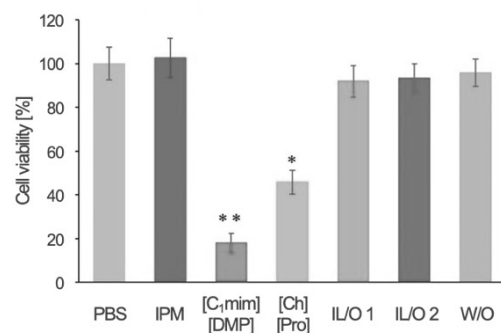


図 4 各種イオン液体の毒性評価

このように生体適合性 IL を用いた IL/O エマルジョン製剤は、難水溶性薬物における有効な経皮吸収(TDDS)薬物キャリアとして期待される。

コリン-アミノ酸からなるイオン液体は、カチオンとアニオンがどちらも生体内に存在する分子で構成されており、安全性の高いイオン液体として注目されている。2018年に我々は、コリン-アミノ酸からなるイオン液体によって、難水溶性の抗がん剤であるパクリタクセルが高溶解することを報告した³⁾。生体にも存在するアニオン分子としてはアミノ酸の他にも、脂肪酸や、塩化物イオンやリン酸イオンなどの多くの分子がイオン液体として利用可能であるが、これまで、生体由来のカチオン分子の報告例は少なかった。なかでも、コリンは、数少ない代表的な生体由来のカチオン分子である⁴⁾。本研究では、難溶解性の薬物としてアビガン（ファビピラビル）の経口デリバリーへの応用も試みた。アビガン-アミノ酸カチオンからなるイオン液体製剤(API-IL)を開発した⁵⁾。その結果、特にアビガン-βアラニンからなるイオン液体製剤が高い生体吸収率(Bio-availability)を示した。

一方、コリン-グリシンは親水性が高く単独での皮膚浸透性が低いことから、イオン液体とエタノール、経皮吸収促進剤である油の三成分を組み合わせることによって高浸透に皮膚透過することを明らかにした。特に、イオン液体、エタノール、経皮吸収促進剤である油からなる三成分系によって抗原ペプチドの経皮ワクチンデリバリーを検討した⁶⁾。本研究では、コリン-脂肪酸からなるイオン液体を用い、なかでも、コリン-オレイン酸が人工皮膚での細胞毒性も低く、抗原ペプチドの皮膚透過性が促進されることを示した。さらに、担がんマウスを利用した予防ワクチンの検討においても、この三成分からなる経皮ワクチンは、注射ワクチンに比較して効率よく腫瘍体積の増加を抑制したことから、非常に効率の良い経皮吸収促進技術であることが実証された(図5)。また、新しい生体分子由来のカチオンとして、リン脂質をカチオンとする疎水性イオン液体を利用したインスリンの経皮デリバリー⁷⁾や経皮ワクチン⁸⁾の有用性を、動物試験による薬物動態解析によって実証した。

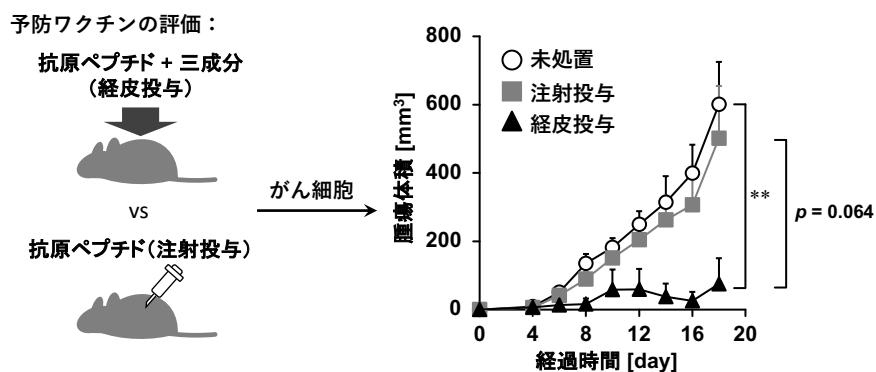


図5 経皮ワクチンへの応用 (** $p < 0.01$)⁶⁾

引用文献

- 1) M.R. Islam, CM. Raihan, R. Wakabayashi, Y. Tahara, N. Kamiya, M. Moniruzzaman, M. Goto: *Pharmaceutics* **12**, 1-18 (2020).
- 2) M.K. Ali, RM. Moshikur, R. Wakabayashi, Y. Tahara, N. Kamiya, M. Moniruzzaman, M. Goto: *J. Colloid Interface Sci.* **551**, 72-80 (2019).
- 3) M.R. Chowdhury, R.M. Moshikur, R. Wakabayashi, Y. Tahara, N. Kamiya, M. Moniruzzaman, M. Goto: *Mol. Pharm.* **15**, 2484-2488 (2018).
- 4) M.R. Islam, M.R. Chowdhury, R. Wakabayashi, Y. Tahara, N. Kamiya, M. Moniruzzaman, M. Goto: *Int. J. Pharm.* **582**, 119335 (2020).
- 5) R. M. Moshikur, M. K. Ali, R. Wakabayashi, M. Moniruzzaman, M. Goto: *Mol. Pharm.*, **18**(8), 3108-3115(2021).
- 6) Y. Tahara, K. Morita, R. Wakabayashi, N. Kamiya, M. Goto: *Mol. Pharm.* **17**, 3845-3856 (2020).
- 7) M. R. Islam, S. Uddin, Md. Raihan Chowdhury, R. Wakabayashi, M. Moniruzzaman, M. Goto: *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13**, 42461-42472 (2021).
- 8) S. Uddin, M. R. Islam, R. M. Moshikur, R. Wakabayashi, N. Kamiya, M. Moniruzzaman, M. Goto: *ACS Appl. Bio Mater.*, in press <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00061> (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 20件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimul Islam Md, Moshikur Rahman Md, Minamihata Kosuke, Moniruzzaman Muhammad, Kamiya Noriho, Goto Masahiro	4. 巻 349
2. 論文標題 Amino Acid Ester based Phenolic Ionic Liquids as a Potential Solvent for the Bioactive Compound Luteolin: Synthesis, Characterization, and Food Preservation Activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 118103 ~ 118103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2021.118103	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 Moshikur Rahman Md, Ali Md. Korban, Wakabayashi Rie, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 608
2. 論文標題 Methotrexate-based ionic liquid as a potent anticancer drug for oral delivery: In vivo pharmacokinetics, biodistribution, and antitumor efficacy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 121129 ~ 121129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.121129	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 Khan Huma Warsi, Reddy Ambavaram Vijaya Bhaskar, Bustam Mohamad Azmi, Goto Masahiro, Moniruzzaman Muhammad	4. 巻 176
2. 論文標題 Development and optimization of ionic liquid-based emulsion liquid membrane process for efficient recovery of lactic acid from aqueous streams	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 108216 ~ 108216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bej.2021.108216	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 Islam Md. Rafiqul, Uddin Shihab, Chowdhury Md. Raihan, Wakabayashi Rie, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Insulin Transdermal Delivery System for Diabetes Treatment Using a Biocompatible Ionic Liquid-Based Microemulsion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 42461 ~ 42472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.1c11533	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 Uddin Shihab, Islam Md. Rafiqul, Chowdhury Md. Raihan, Wakabayashi Rie, Kamiya Noriho, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Lipid-Based Ionic-Liquid-Mediated Nanodispersions as Biocompatible Carriers for the Enhanced Transdermal Delivery of a Peptide Drug	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 6256 ~ 6267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbm.1c00563	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 Moshikur Rahman Md, Ali Md. Korban, Wakabayashi Rie, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Favipiravir-Based Ionic Liquids as Potent Antiviral Drugs for Oral Delivery: Synthesis, Solubility, and Pharmacokinetic Evaluation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 3108 ~ 3115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00324	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 Ali Md. Korban, Moshikur Rahman Md, Wakabayashi Rie, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Biocompatible Ionic Liquid-Mediated Micelles for Enhanced Transdermal Delivery of Paclitaxel	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 19745 ~ 19755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmi.1c03111	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 Chowdhury Md. Raihan, Moshikur Rahman Md., Wakabayashi Rie, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 601
2. 論文標題 Biocompatible ionic liquids assisted transdermal co-delivery of antigenic protein and adjuvant for cancer immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 120582 ~ 120582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.120582	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 Kozaka Shuto, Hara Koki, Goto Masahiro	4. 巻 46
2. 論文標題 Recent Researches on Transdermal Drug Delivery by Emulsions ? Focusing on Utilizing Transdermal Enhancers and Ionic Liquids ?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MEMBRANE	6. 最初と最後の頁 91 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5360/membrane.46.91	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 Uddin Shihab, Chowdhury Md. Raihan, Wakabayashi Rie, Kamiya Noriho, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 56
2. 論文標題 Lipid based biocompatible ionic liquids: synthesis, characterization and biocompatibility evaluation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 13756 ~ 13759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc04491a	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 Moshikur Rahman Md, Ali Md. Korban, Wakabayashi Rie, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 320
2. 論文標題 Formation and potential application of micelles composed of biocompatible N-lauroyl-amino acid ionic liquids surfactant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 114424 ~ 114424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2020.114424	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 Tahara Yoshiro, Morita Kaho, Wakabayashi Rie, Kamiya Noriho, Goto Masahiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Biocompatible Ionic Liquid Enhances Transdermal Antigen Peptide Delivery and Preventive Vaccination Effect	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 3845 ~ 3856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00598	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 Md Moshikur Rahman, Chowdhury Md. Raihan, Fujisawa Hiroki, Wakabayashi Rie, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Design and Characterization of Fatty Acid-Based Amino Acid Ester as a New “Green” Hydrophobic Ionic Liquid for Drug Delivery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Sustainable Chemistry & Engineering	6. 最初と最後の頁 13660 ~ 13671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssuschemeng.0c03419	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 Islam Md. Rafiqul, Chowdhury Md. Raihan, Wakabayashi Rie, Kamiya Noriho, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Ionic Liquid-In-Oil Microemulsions Prepared with Biocompatible Choline Carboxylic Acids for Improving the Transdermal Delivery of a Sparingly Soluble Drug	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 392 ~ 392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12040392	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 Islam Md. Rafiqul, Chowdhury Md. Raihan, Wakabayashi Rie, Tahara Yoshio, Kamiya Noriho, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 582
2. 論文標題 Choline and amino acid based biocompatible ionic liquid mediated transdermal delivery of the sparingly soluble drug acyclovir	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 119335 ~ 119335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2020.119335	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 Moshikur Rahman Md, Chowdhury Md Raihan, Wakabayashi Rie, Tahara Yoshio, Kamiya Noriho, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 299
2. 論文標題 Ionic liquids with N-methyl-2-pyrrolidonium cation as an enhancer for topical drug delivery: Synthesis, characterization, and skin-penetration evaluation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 112166 ~ 112166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2019.112166	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 Md Moshikur Rahman, Chowdhury Md. Raihan, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Biocompatible ionic liquids and their applications in pharmaceuticals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Green Chemistry	6. 最初と最後の頁 8116 ~ 8139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0GC02387F	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 Chowdhury Md. Raihan, Moshikur Rahman Md, Wakabayashi Rie, Tahara Yoshiro, Kamiya Noriho, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Development of a novel ionic liquid?curcumin complex to enhance its solubility, stability, and activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 7737 ~ 7740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC02812A	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 Chowdhury Md. Raihan, Moshikur Rahman Md, Wakabayashi Rie, Tahara Yoshiro, Kamiya Noriho, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 565
2. 論文標題 In vivo biocompatibility, pharmacokinetics, antitumor efficacy, and hypersensitivity evaluation of ionic liquid-mediated paclitaxel formulations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 219 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.05.020	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 Ali Md Korban, Moshikur Rahman Md, Wakabayashi Rie, Tahara Yoshiro, Moniruzzaman Muhammad, Kamiya Noriho, Goto Masahiro	4. 巻 551
2. 論文標題 Synthesis and characterization of choline?fatty-acid-based ionic liquids: A new biocompatible surfactant	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Colloid and Interface Science	6. 最初と最後の頁 72 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcis.2019.04.095	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 Moshikur Rahman Md., Chowdhury Md. Raihan, Wakabayashi Rie, Tahara Yoshiro, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 278
2. 論文標題 Ionic liquids with methotrexate moieties as a potential anticancer prodrug: Synthesis, characterization and solubility evaluation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 226 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2019.01.063	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 Moshikur Rahman Md, Chowdhury Md Raihan, Wakabayashi Rie, Tahara Yoshiro, Kamiya Noriho, Moniruzzaman Muhammad, Goto Masahiro	4. 巻 299
2. 論文標題 Ionic liquids with N-methyl-2-pyrrolidonium cation as an enhancer for topical drug delivery: Synthesis, characterization, and skin-penetration evaluation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 112166 ~ 112166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2019.112166	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

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 田原義朗、後藤雅宏
2. 発表標題 イオン液体を利用した経皮DDS研究の進展
3. 学会等名 日本膜学会第43年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shuto Kozaka, Rie Wakabayashi, Noriho Kamiya, Masahiro Goto
2. 発表標題 Promoting percutaneous penetration of peptide antigen by glyceryl monolinoleate cubic liquid crystal
3. 学会等名 PacificChem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤雅宏
2. 発表標題 Solid-in-Oil化技術を用いた次世代経皮ワクチン技術
3. 学会等名 第25回日本ワクチン学会, (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原江希, 小坂秀斗, 後藤雅宏
2. 発表標題 生体由来材料を用いたイオン液体による経皮吸収液晶製剤の開発
3. 学会等名 日本膜学会第43年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kosuke Minamihata, Dani Permana, Noriho Kamiya, Masahiro Goto
2. 発表標題 Development of transdermal malaria vaccine
3. 学会等名 The 26th Symposium of Young Asian Biological Engineers ' Community (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原江希, 小坂秀斗, 後藤雅宏
2. 発表標題 生体適合性イオン液体液晶を用いた経皮吸収製剤の開発
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原江希, 神谷典穂, 後藤雅宏
2. 発表標題 イオン液体液晶キャリアを用いたアピガン経皮吸収剤の開発
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎祐典・神谷典穂・後藤雅宏
2. 発表標題 マテリアルズインフォマティクスに基づくイオン液体を用いた薬物経皮吸収促進剤の高効率開発
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎祐典、神谷典穂、後藤雅宏
2. 発表標題 機械学習に基づく生体適合性イオン液体の高効率スクリーニング
3. 学会等名 化学工学会第86回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原江希・小坂秀斗・神谷典穂・後藤雅宏
2. 発表標題 生体適合性イオン液体液晶を利用した経皮吸収剤の開発
3. 学会等名 化学工学会第86回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤雅宏
2. 発表標題 未来医療としての経皮ワクチンと創薬材料としてのイオン液体
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎祐典、神谷典穂、後藤雅宏
2. 発表標題 機械学習を利用した生体適合性イオン液体の分子設計とその毒性予測モデルの構築
3. 学会等名 化学工学会九州支部オンライン学生発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原 江希・小坂 秀斗・神谷 典穂・後藤 雅宏
2. 発表標題 生体適合性イオン液体を用いた経皮吸収液晶製剤の開発
3. 学会等名 化学工学会九州支部オンライン学生発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎祐典、神谷典穂、後藤雅宏
2. 発表標題 生体適合性イオン液体の分子設計を指向した機械学習による毒性予測モデルの構築
3. 学会等名 イオン液体ワークショップ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原 江希・小坂 秀斗・神谷 典穂・後藤 雅宏
2. 発表標題 イオン液体液晶を用いた経皮吸収剤の開発
3. 学会等名 膜シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤澤裕貴、若林里衣、神谷典穂、後藤雅宏
2. 発表標題 新規生体適合性イオン液体を用いた経皮ペプチドデリバリーの高効率化
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 後藤雅宏
2. 発表標題 医療革新をもたらす経皮ワクチンと創薬材料としてのイオン液体
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤澤裕貴、田原義朗、若林里衣、神谷典穂、後藤雅宏
2. 発表標題 イオン液体を利用した経皮ペプチドデリバリーにおけるアミノ酸カチオンの影響
3. 学会等名 化学工学会第83年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro Goto
2. 発表標題 Cancer Vaccine by Transdermal Drug Delivery System Utilizing Oil Based Ionic Liquid Carrier
3. 学会等名 12th AFOB Regional Symposium 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森田佳歩、田原義朗、若林里衣、神谷典穂、後藤雅宏
2. 発表標題 生体適合性のイオン液体を用いた経皮ペプチドがんワクチンの開発
3. 学会等名 第10回イオン液体討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大平功、田原義朗、原田耕志、後藤雅宏
2. 発表標題 リドカインの経皮吸収特性と麻酔効果の機構解明
3. 学会等名 膜シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 M. Goto, M. Moniruzzaman	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 242
3. 書名 Application of Ionic Liquids in Drug Delivery	

1. 著者名 M. Moniruzzaman and M. Goto	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 257
3. 書名 Application of Ionic Liquids in Biotechnology	

1. 著者名 A. Vijaya Bhaskar Reddy, M. Moniruzzaman and M. Goto	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 312
3. 書名 In Comprehensive Biotechnology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

次世代経皮吸収研究センター http://www.bioeng.cstm.kyushu-u.ac.jp/ksu_re_center/index.html 次世代経皮吸収研究センター http://www.bioeng.cstm.kyushu-u.ac.jp/ksu_re_center/index.html
--

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	田原 義朗 (TAHARA Yoshiro) (30638383)	同志社大学・理工学部・准教授 (34310)	

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	原田 耕志 (HARADA Kouji) (60253217)	山口大学・大学院医学系研究科・講師 (15501)	
研究分担者	若林 里衣 (WAKABAYASHI Rie) (60595148)	九州大学・工学研究院・助教 (17102)	

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	Universiti Teknologi PETRONAS		