

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H02569

研究課題名(和文)人工酸素運搬体及び類縁体を用いた呼吸・循環器不全に対する実験的治療

研究課題名(英文) Experimental approach to respiratory and circulatory failure using artificial oxygen carriers and their derivatives

研究代表者

川口 章 (KAWAGUCHI, Akira)

東海大学・医学部・客員教授

研究者番号：30195052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,500,000円

研究成果の概要(和文)：ヘモグロビン(Hb)を基にした人工酸素運搬体は赤血球代替物として広く研究されているが、本研究では赤血球と違った、1)微小サイズ(100-300 nm)、2)酸素親和性の可変性(P5002 5-50mmHg)などの物理的特徴を活かして虚血・再灌流障害(I/R)に対する実験的治療として検討してきた。動物実験の結果、I/Rの際のA)酸化ストレス低減、B)抗炎症作用、C)アポトーシス抑制の結果、臓器機能および形態の保護が明らかになった。一般的な薬剤や赤血球にはないこれらの効果は、微小Hb粒子が酸素のみならず一酸化炭素を末梢まで運搬することに由来するものと推測され、新たな治療薬として期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘモグロビンを基にした人工酸素運搬体は代用赤血球として研究されてきたが、本研究では赤血球と異なる物理的特徴を活かして少量で効果を発揮する虚血・再灌流に対する実験的治療として検討してきた。その結果、)脳梗塞、全脳虚血、突発性難聴、心筋梗塞など虚血・梗塞病態の軽減、)皮膚潰瘍、消化管、気管支などの治療促進、)抗腫瘍放射線および化学治療などの増感が明らかとなった。作用機序は、低酸素組織への酸素供給による代謝改善、抗炎症効果と、一酸化炭素(CO)による酸化ストレスやアポトーシスの低減によるものと考えられ、全く新たなカテゴリーに属する広汎な疾病の治療剤としての可能性が見込まれている。

研究成果の概要(英文)：Hemoglobin-based Oxygen carriers (HBOCs) have been studied to develop alternatives for red blood cell (RBC) transfusion. However, there is no single HBOC that is realized by now. Based on unique physical properties different from RBC, such as nanometer particle size (100-300 nm) and changeable oxygen affinity (P5002 5-50mmHg), we tested available HBOCs in experimental setting of ischemia/reperfusion in partial or whole brain, myocardium, cochlea and skin ulcer. Accelerated healing of skin ulcer, stomach and bronchus were also noted. Sensitization of cancer radiotherapy or chemotherapy was observed. The mechanisms of action are considered to include, A) ubiquitous O₂ as well as CO delivery, B) reduced oxidative stress, C) anti-inflammatory characteristics, D) anti-apoptotic property, resulting in E) preservation of organ/tissue function and morphology at the end. These unique therapeutic properties are considered to be promising and become therapeutics of a totally new category.

研究分野：人工臓器、人工酸素運搬体、呼吸・循環不全、微小循環

キーワード：ヘモグロビン 人工酸素運搬体 酸素 一酸化炭素 虚血再灌流障害 酸化ストレス アポトーシス 抗炎症作用

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、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化に伴う高齢者の増加は血液需要を増加させ()、若年者の減少は血液供給を減少()させるため、輸血用血液の需給は急速に悪化してきて改善のめどはたっていない。人工酸素運搬体の開発は、こうした一般的な医療用の血液需要¹のほか災害時や紛争時の外傷や失血性ショックに対する緊急輸血製剤として現代においても重要な課題の一つであり続けている。ただ、多くの人工酸素運搬体がヒト血色素 (**Hb**) に基づいたもの (**HBOCs: Hb-based oxygen Carriers**) であり、しかもその産生効率が極めて低いことは「人工酸素運搬体を赤血球の代替として輸血に用いる」という用途に矛盾することになる。しかも緊急時などに大量に輸血することから人工臓器として極めて完成度の高いものである必要がある³⁴。

本研究に先立つ科学研究費助成金による研究¹⁻²⁹の流れとして、輸血代替物としてではなく、赤血球にはない物理的特徴を活かし、自然にはない人工臓器としての機能を医学・医療に活用すべく研究を重ねてきた^{21,34}。すなわち、外呼吸・循環・内呼吸の全てに関係してエネルギー代謝に関与するため、呼吸不全・循環不全・エネルギー代謝障害・中毒などに向けた実験的治療への応用を目指して研究を継続してきた³⁰⁻⁴⁵。

2. 研究の目的

- (1) 赤血球にない人工酸素運搬体の以下の物理的特徴を用いた医学への応用、すなわち
 - A) 微小粒子径 (< **0.3 μm**) であり、赤血球とは異なった還流パターン^{4,18,27}をもち、
 - B) 酸素親和性が調節可能で、低酸素領域を目標とした酸素運搬が可能^{3,37}であり、
 - C) 単位血液当たりの酸素含有量を増やすことで⁴³、呼吸・循環の改善が見込まれ、
 - D) 細胞内呼吸、すなわち酸化的リン酸化および嫌氣的解糖によるエネルギー代謝に関連した研究¹³などより、低酸素環境での組織防衛や癌治療への応用^{7,14,26,33}を探った
- (2) エネルギー代謝からみた人工酸素運搬体の応用は、
 -) 外呼吸
 -) 循環すなわち体循環 (脳循環^{4,18,19,27}・冠循環^{39,44,45}) および肺循環
 -) 内呼吸^{13,40} . . . にかかわる研究を動物実験で展開した。

3. 研究の方法

- (1) 人工酸素運搬体およびその類縁体として新たな化合物を研究⁶・開発^{10,20,29-32,38}しつつ、入手または実験的に使用可能となった以下の化合物を用いて研究を進めた：
 - S-ニトロソヒトヘモグロビン (SNOHb: S-Nitrosylated PEGylated Hemoglobin)**⁶
 - リポゾーム封入ヒトヘモグロビン (LEH: Liposome-Encapsulated Hemoglobin)**²⁻²⁸
 - 一酸化炭素抱合ウシヘモグロビン (SG: Carboxylated Bovine Hemoglobin)**^{39,44,45}
 - イミダゾール・サイクロデキストリン (ImCD: Imidazole-CycloDextrin)**²²
 - ヘモ・サイクロデキストリン (HemoCD: Hemo-CycloDextrin)**^{8,41}を用いて、
- (2) 動物個体・疾病モデルにおいて実験的に評価した：
 - A) **臓器梗塞・虚血再灌流障害・損傷治療**
部分脳^{2,3}全脳²⁸・内耳^{11,17}・心筋^{39,44,45}・気管支²⁴・消化管²⁵・骨格筋^{13,40}・皮膚^{15,35}
 - B) **悪性腫瘍の代謝・診断・治療**
診断方法⁷・治療効果の判定^{7,33,36}・放射線療法¹⁴および化学療法²⁶の増感
 - C) **有毒ガス中毒の治療**
シアン (CN) 中毒²²・一酸化炭素 (CO) 中毒⁴¹
 - D) **エネルギー代謝への影響**
生体内骨格筋^{13,40}・動物個体全体への運動負荷⁴³
 - E) **生体内生理活性物質としての CO の生理機能と分布**^{41,43}
NO 供給体の **SNOPEGHb**⁶と並び²原子分子として **CO** の分布⁸と生理機能^{41,42,44,45}

4. 研究成果 (右番号は引用文献)

Hb を基にした人工酸素運搬体は従来主に代用赤血球として研究されてきた。確かに現行の輸血医療を画期的に変革する可能性¹はきわめて大きく、ヒトに使用したとしても免疫機能⁵や抗原認知機能¹²に支障はないと予想されるが、それを可能とする人工酸素運搬体は未だ認可される状況にない³⁴。本研究では、**HBOCs** の物理的特徴を活かして少量で赤血球にはない効果が期待される以下の疾病・状況について実験的に検証してきた¹⁻⁴⁵：

) 臓器梗塞・虚血・再灌流障害：

最も有効であろうと予測された脳梗塞および虚血・再灌流については、ラット^{2,3}およびサル^{9,19}において梗塞域の減少^{2,3}と酸素代謝^{9,19}の改善を認めた。心停止・心蘇生の際に見られる全脳虚血再灌流のモデルラット²⁸においても、高次神経機能と神経組織の保存がみとめられた。突発性難聴^{11,17}のモデルとして砂ネズミの脳底動脈閉塞再灌流モデルにおいても **LEH** は有効であったが、特筆すべきは虚血再灌流の発生に対して治療開始の遅れ⁽¹

時間)が効果の減弱を伴わないことであった¹⁷。同様に心筋の虚血再灌流においても **LEH** 投与時期が明らかな問題とならないことは、**LEH** の作用機序を推測する手掛りとして重要であった。**LEH** の効果発現も障害後早期ではなく⁴⁴、**1** 週¹⁹、**2** 週間および**4** 週後³⁹に初めて明確となった。人工酸素運搬体の効果的な酸素親和性の検討では、親和性が高い ($P_{50O_2}=10\text{mmHg}$)³ もの方が親和性の低い ($P_{50O_2}=50\text{mmHg}$)³⁷ ものよりも有効であるとの結果がラット³ やサル³⁷ における脳虚血再灌流モデルで見られている。

循環不全や虚血再灌流後の組織の再構築・治癒促進²³ という観点でみると、消化管²⁵、皮膚潰瘍¹⁵、気管支²⁴ などの損傷後の治癒過程が促進されていることが認められた。注目すべきは、創傷治癒を遅延することが知られている危険因子、すなわち皮膚潰瘍においては糖代謝異常³⁵ 気管支吻合においては術前の放射線照射²⁴ などの創傷治癒の遅延効果が **LEH** により抑制・解消していることであった。これらの効果は循環不全時や虚血下の酸素供給よりも、再灌流後に発生する再灌流障害、炎症反応の低減²³、酸化ストレスの抑制^{23,44} とアポトーシスの低減^{39,44,45} にあることを物語っている。

) 抗腫瘍放射線および化学治療の増感

低酸素環境が悪性腫瘍の特徴であり、放射線療法や化学療法の抗腫瘍効果を低減している要因とされてきた。高酸素親和性の人工酸素運搬体はそのような低酸素環境に特異的に酸素を供給する「**Targeted Delivery**」で抗腫瘍治療の効果増強 = 増感作用を発揮するものと予想された¹⁴。担癌マウスモデルで放射線療法、化学療法に **LEH** を投与して増感効果の有無を比較するといずれのモデルにおいても **LEH** 投与群において抗腫瘍効果の増強¹⁴ や転移巣の減少²⁶ がみられ、酸素供給量の増加と並行³⁶ していることが認められた。特記すべきは、**LEH** 単独投与²⁶ でもこのような抗腫瘍効果がみられたことであり、酸素代謝が腫瘍の発育 = エネルギー代謝や転移のメカニズムに大きく寄与していることがうかがわれた²⁶。こうした観点から、腫瘍のエネルギー代謝の特徴を酸化的リン酸化の酵素を標識する^{7,33} ことで、放射線療法の効果を早期に判定する方法を考案し、新たな **PET** プローブ^{7,33} として検証した。

) 有毒ガス中毒の治療・解毒作用：

一般に有毒ガスとされる**2** 原子分子は、外呼吸・循環・内呼吸のうち、一酸化炭素(**CO**) は血色素と結合して酸素運搬を阻害し、シアン(**CN**) は細胞内に入りミトコンドリア内の酸化的リン酸化の酵素活性を阻害することで毒性を発揮するとされている。**CN** 分子を強力に吸着するイミダゾールサイクロデキストリン(**ImCD**)は **CN** 中毒マウスで呼吸抑制を緩和し生存率を向上させた²²。**HemoCD** は **400ppm** の **CO** ガス吸入による **CO** 中毒モデルラットで組織 **CO** 含有量を脳組織において強力に低減していることが認められた⁴¹。**CO** 中毒の治療法としては酸素換気や高圧酸素療法が行われているが、一時的には救命できても約**1** ~ **4** 割の症例で慢性期に脳症が発生し社会的損失となっている。**HemoCD** は **CO** 中毒の後の脳症を抑制するとともに機序解明の一助となるものと期待される。

) エネルギー代謝への影響

人工酸素運搬体およびその類縁体は外呼吸・循環・内呼吸に多大な影響を及ぼし、多くは病的な状況を緩和する効果が動物実験で認められた。しかし、全身のエネルギー代謝の調節(ことに循環系)は自律的に恒常性が保たれていて、人工酸素運搬体投与の影響が直ちに現れることがない。すなわち麻酔下の臓器機能、生化学的指標や形態学的な変化でも、様々な液性・神経性因子が介在して恒常性を保つため、人工酸素運搬体の効果として直には同定しにくい。このことは生体内での骨格筋^{13,40} のエネルギー代謝においても同様で、全体としての変化の乏しさが結果の解釈を困難にしている。そこで人工酸素運搬体の効果を覚醒下の動物個体全体としての運動耐容能を比較する実験を行った⁴³。結果は軽い運動負荷に対して **LEH** 投与下では、個体の酸素消費量 (VO_2) の増加と心拍数 (**HR**) の抑制がみられ、その結果 VO_2/HR すなわち **Oxygen-Pulse** の増加が有意に認められた。これは一回拍出量 (**SV**) の増加に相当するが、同量の血色素を含む赤血球輸血や非血液の投与下ではみられなかったことから⁴³、**LEH** が血中に存在することで単位血液当たりの酸素含量を増加¹⁶ と末梢循環の改善^{4,18,27} の両方が関与していると考えられた。こうした覚醒下の個体全体への影響は、人工酸素運搬体の用途として呼吸不全・心不全疾患への応用、ドーピングなどスポーツ医学の分野などにおいて今後検討に値する課題である。

) 二原子分子としての一酸化炭素とその測定

血色素 (**Hb**) は酸素はもとより一酸化炭素 (**CO**) にもより強く抱合して **CO-Hb** となって血中では酸素運搬を抑制し、細胞内ではミトコンドリアにおける代謝酵素を阻害する有毒ガスとして認識されてきた。しかし近年の研究により、微量で生体内に広汎に存在して生理的機能を発揮する二原子分子としての機能が知られてきた⁸。血色素 (**Hb**) に基づいた人工酸素運搬体 (**Hb-based O₂-Carrier: HBOCs**) は、従って酸素はもとより一酸化炭素 (**CO**) にも反応して **CO-Hb** となって循環している³⁹。特筆すべきは、血液内分布は酸素と同様に動脈血で高く静脈血で低いことであった^{39,43,45}：**CO** 濃度 (**CO-Hb 5%**) は酸素 (**O₂-Hb**

95%)よりも圧倒的に低いものの、動脈血で高く(**CO-Hb 5%**)静脈血で低い(**CO-Hb 2%**)^{39,44,45}。**CO**の機能として抗炎症、血管拡張、抗酸化ストレス、抗アポトーシスなどが知られており、従来酸素運搬体または**HBOCs**により運搬された酸素の効果とされてきた様々な効果の少なくとも一部は**CO**の寄与があるのではないかと考えられる。**HBOCs**ではない人工酸素運搬体の効果が明確ではないこと、また**Hb**そのものの効果と考えられてきた効果も**CO**によるものとも考えることができる。

本研究では、**HemoCD**を用いて正常時および**CO**吸入時の血中および組織中の**CO**含有量を測定(**HemoCD**アッセイ)することが可能となった。**CO**吸入を持続していくと血中**CO-Hb**は増加しても、組織濃度はプラトーに達してしまうことが判ってきた。また、**CO**吸入後に酸素換気を行うことで空気換気するよりも早く組織中の**CO**含有量を低減させることができるが、**HemoCD**の静脈内投与がさらに急速に体外排泄を促進することも判明してきた。中でも脳組織への貯蔵がみられるが、**HemoCD**により急速に正常化することが判り、**CO**中毒後に救命した後にも高率に発生する神経合併症の治療への道筋が示された。本研究では、**CO**供給剤としての**SG**^{39,44,45}、**CO**測定および**CO**キレート剤としての**HemoCD**⁴¹を用いることが可能となっており、**CO**研究の基礎的研究がなされてきた。今後の展開が期待されることである。

まとめ

人工酸素運搬体の作用機序として考えられるのは、低循環組織・低酸素組織への「酸素供給」による、代謝改善、抗炎症効果と²³、「一酸化炭素供給」による、酸化ストレス低減⁴⁴ アポトーシスの低減^{39,44} によるものと考えられ、ヘモグロビンに基づく人工酸素運搬体(**HBOCs**)は全く新たなカテゴリーに属する広汎な疾病の治療剤としての可能性が見込まれる^{16,21,23}。

<引用文献> 下線は本研究の代表・分担研究者 (イタリックは出版前状態)

- 1 **Yoshida F**, Kawaguchi AT, et al. Possible role of artificial oxygen carrier in transfusion medicine: A retrospective analysis. *Artif Organs* 2009;33:127-132.
- 2 Kawaguchi AT, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin (LEH) alleviates brain edema after permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *Artif Organs* 2009;33:153-158.
- 3 Fukumoto D, Kawaguchi AT, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin reduces the size of cerebral infarction in the rat: Effect of oxygen affinity. *Artif Organs* 2009;33:159-163.
- 4 Urakami T, Kawaguchi AT, et al. In vivo distribution of liposome-encapsulated hemoglobin determined by positron emission tomography. *Artif Organs* 2009;33:164-168.
- 5 Kawaguchi AT, Kametani Y, Habu S, et al. Effects of LEH on human immune system: Evaluation in immunodeficient mice reconstituted with human cord-blood stem cells. *Artif Organs* 2009;33:169-176.
- 6 Kawaguchi AT, Nakai K, et al. S-nitrosylated pegylated hemoglobin reduces the size of cerebral infarction in the rat. *Artif Organs* 2009;33:183-188.
- 7 Murayama C, Kawaguchi AT, Tsukada H et al. Evaluation of D-18F-FMT, 18F-FDG, L-11C-MET, and 18F-FLT for monitoring the response of tumors to radiotherapy in mice. *J Nucl Med*. 2009;50:290-295.
- 8 Kitagishi H, Kawaguchi AT, Kano K. A diatomic molecule receptor that removes CO in a living organism. *Angew Chem Int Ed* 2010;49:1312-5.
- 9 Kawaguchi AT, Tsukada H, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates ischemic stroke in nonhuman primates: An acute study. *J Pharm Exp Ther* 2010;332:429-436.
- 10 Neya S, Kawaguchi AT. Inherently distorted heme as a novel tool for myoglobin-based oxygen carrier. *Artif Organs* 2012;36: 220-3.
- 11 Okada M, Kawaguchi AT, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin alleviates hearing loss after transient cochlear ischemia and reperfusion in the gerbil. *Artif Organs* 2012;36: 178-184.
- 12 Kawaguchi AT, Kametani Y, et al. Effect of liposome-encapsulated hemoglobin on antigen-presenting cells in mice. *Artif Organs* 2012;36(2): 194-201.
- 13 Kurita D, Kawaguchi AT, et al. LEH improves energy metabolism in skeletal muscle ischemia and reperfusion in the rat. *Artif Organs* 2012;36:185-193.
- 14 Murayama C, Kawaguchi AT, et al. LEH ameliorates tumor hypoxia and enhances radiation therapy to suppress tumor growth in mice. *Artif Organs* 2012;36:170-177.
- 15 Fukui T, Kawaguchi AT, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates skin wound healing in mice. *Artif Organs* 2012;36:161-169.
- 16 Kawaguchi AT. Artificial oxygen carrier - clinical point of view. *Artif Organs* 2012;36: 127-9.
- 17 Okada M, Kawaguchi AT, et al. LEH alleviates hearing loss after transient cochlear ischemia: An experimental study in the gerbil. *Neurosci Lett* 2013;553:176-180.
- 18 Ishii T, Kawaguchi AT, et al. Nanoparticles accumulate in ischemic core and penumbra region even when cerebral perfusion is reduced. *Biochem Bioph Res Co* 2013;430:1201-1205.
- 19 Kawaguchi AT, Tsukada H, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates ischemic stroke

- in nonhuman primates: longitudinal observation. *Artif Organs* 2013;37:904-912.
- 20 Neya S, Kawaguchi AT, et al. Relaxation analysis of ligand binding to the myoglobin reconstituted with cobaltic heme. *Inorg Chem* 2013;52:7387-93.
 - 21 Kawaguchi AT, Yamano M, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin: Potential clinical applications. Kim HW and Greenburg AG (eds), *Hemoglobin-Based Oxygen Carriers as Red Cell Substitutes and Oxygen Therapeutics*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013. 369-383.
 - 22 Yamagiwa T, Kawaguchi AT, Kitagishi H, Kano K, et al. Supramolecular ferric porphyrins and a cyclodextrin dimer as an antidote for cyanide poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2014; 33(4):360-368.
 - 23 Kawaguchi AT. Artificial oxygen carrier to regulate hypoxic signal transduction. *Artif Organs* 2014;38: 617-20.
 - 24 Takeichi H, Kawaguchi AT, et al. LEH accelerates bronchial healing after pneumonectomy in the rat without or with preoperative radiotherapy. *Artif Organs* 2014;38: 634-640.
 - 25 Kawaguchi AT, Okamoto Y, et al. Effects of liposome-encapsulated hemoglobin on gastric wound healing in the rat. *Artif Organs* 2014;38(8): 641-649.
 - 26 Murayama C, Kawaguchi AT, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin enhances chemotherapy to suppress metastasis in mice. *Artif Organs* 2014;38(8):656-661.
 - 27 Fukuta T, Kawaguchi AT, Oku N, et al. Real-time trafficking of PEGylated liposomes in the rodent focal brain ischemia analyzed by PET. *Artif Organs* 2014;38: 662-666.
 - 28 Kawaguchi AT, Yamano M, et al. Effects of LEH on learning ability in Tokai High-Avoider Rat after total brain ischemia and reperfusion. *Artif Organs* 2014;38: 667-674.
 - 29 Neya S, Yonetani S, Kawaguchi AT. Usefulness of myoglobin containing cobalt heme cofactor in designing a myoglobin-based artificial oxygen carrier. *Artif Organs* 2014;38:715-719.
 - 30 Neya S, Kawaguchi AT, et al. Porphyrinoid aromaticity by the interaction between oxidized and reduced pyridine subunits. *Eur J Org Chem.* 201517: 3824-3829.
 - 31 Neya S, Kawaguchi AT et al. Utility of heme analogues to intentionally modify heme-globin interactions in myoglobin. *Biochim Biophys Acta* 2016;1857(5)582–588.
 - 32 Neya S, Kawaguchi AT, et al. Synthesis of type III isomers of diacetyldeutero-, hemato-, and protoporphyrins with the use of Knorr's pyrrole. *Tetrahedron* 2016; 72, (27–28)4022–4026.
 - 33 Murayama C, Kawaguchi AT, et al. Monitoring mitochondrial complex-I activity using novel PET probe ¹⁸F-BCPP-EF allows early detection of radiotherapy effect in murine squamous cell carcinoma. *PLoS ONE* 2017 DOI: 10.1371/journal. January 26, 2017.
 - 34 Kawaguchi AT. Artificial oxygen carrier as therapeutics rather than blood substitute for transfusion. *Artif Organs* 2017;41(4):312-315.
 - 35 Fukui T, Kawaguchi AT, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates skin wound healing in diabetic dB/dB mice. *Artif Organs* 2017;41(4):319-326.
 - 36 Kawaguchi F, Kawaguchi AT, et al. LEH improves tumor oxygenation as detected by near-infrared spectroscopy in colon carcinoma in mice. *Artif Organs* 2017;41(4):327-335.
 - 37 Kawaguchi AT, Yamano M, et al. Effect of oxygen affinity of LEH on cerebral ischemia and reperfusion as detected by PET in nonhuman primates *Artif Organs* 2017;41(4):336-345
 - 38 Neya S, Kawaguchi AT, et al. Synthesis of 1,4,5,8-tetraethyl-2,3,6,7-tetravinylporphyrin from a Knorr's pyrrole analogue. *Tetrahedron* 2017;73 (48)6780–6785 (Knorr's pyrrole)
 - 39 Kawaguchi AT, Salybekov, et al. PEGylated carboxyhemoglobin bovine (SANGUINATE) ameliorates myocardial infarction in a rat model. *Artif Organs* 2018;42:1174-1184. (A series)
 - 40 Kawaguchi AT, Tamaki T. Artificial Oxygen carrier improves fatigue resistance in slow muscle but not in fast muscle in a rat in situ model. *Artif Organs* 2020; 44:72-80.

 - 41 Mao Q, Kawaguchi AT, Kitagishi H, Morrerlini R, Foresti R, et al. Highly sensitive quantification of carbon monoxide (CO) distribution in vivo reveals a protective role of circulating hemoglobin in CO poisoning. *J Am Chem Soc* 2020, submitted
 - 42 Kawaguchi AT, Tsukada H, et al. Arterial plasma content of carbon monoxide reversely correlates with cortical damage after focal cerebral ischemia and reperfusion in nonhuman primates. *Artif Organs* 2020;44: submitted. (Plasma)
 - 43 Kawaguchi AT, Endo H, Furuya T. (CPEX) Artificial oxygen carrier improves cardiopulmonary exercise reserve in the rat. *Artif Organs* 2020;44: submitted.
 - 44 Kawaguchi AT, Yamano M, Kitagishi H, et al. PEGylated carboxyhemoglobin bovine (SANGUINATE) ameliorates myocardial infarction through attenuated oxidative stress and in situ inflammation. *Artif Organs* 2020;44: Submitted (B study)
 - 45 Kawaguchi AT, Yamano M, Kitagishi H. (C study). EGylated carboxyhemoglobin bovine (SANGUINATE) ameliorates myocardial ischemia through attenuated oxidative stress and in situ inflammation. A simulation at percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Artif Organs* 2020;44: Submitted

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計42件（うち査読付論文 41件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Shinjo T, Tanaka T, Okuda H, Kawaguchi AT, Ohhashi K, Terada Y, Isonishi A, Morita-Takemura S, Tatsumi K, Kawaguchi M, Wanaka A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Propofol induces nuclear localization of Nrf2 under conditions of oxidative stress in cardiac H9c2 cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone0196191	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 Salybekov AA, Kawaguchi AT, Masuda H, Vorateera K, Okada C, Asahara T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Regeneration-associated cells improve recovery from myocardial infarction through enhanced vasculogenesis, anti-inflammation, and cardiomyogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone0203244	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 Kawaguchi AT, Salybekov AA, Yamano M, Kitagishi H, Sekine K, Tamaki T.	4. 巻 42
2. 論文標題 PEGylated carboxyhemoglobin bovine (SANGUINATE) ameliorates myocardial infarction in a rat model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Artif Organs	6. 最初と最後の頁 1174-1184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13384	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 Narita Y, Shimizu K, Ikemoto K, Uchino R, Kosugi M, Maess MB, Magata Y, Oku N, Ogawa M.	4. 巻 302
2. 論文標題 Macrophage-targeted, enzyme-triggered fluorescence switch-on system for detection of embolism-vulnerable atherosclerotic plaques.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Control Release.	6. 最初と最後の頁 105-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.03.025.	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 Fukuta T, Ishii T, Asai T, Oku N.	4. 巻 42
2. 論文標題 Applications of Liposomal Drug Delivery Systems to Develop Neuroprotective Agents for the Treatment of Ischemic Stroke.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 319-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00683.	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 Q. Mao, H. Kitagishi	4. 巻 93
2. 論文標題 Optimized Synthesis of a Per-O-methylated β -Cyclodextrin Dimer Linked at the Secondary Face by a Pyridine Ligand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry	6. 最初と最後の頁 67-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10847-018-0839-4	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 S. Minegishi, I. Sagami, S. Negi, K. Kano, H. Kitagishi	4. 巻 8(11996)
2. 論文標題 Circadian Clock Disruption by Selective Removal of Endogenous Carbon Monoxide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30425-6	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 Kawaguchi Akira T.	4. 巻 41(4)
2. 論文標題 Artificial Oxygen Carrier as Therapeutics Rather Than Blood Substitute for Transfusion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artif Organs	6. 最初と最後の頁 312~315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.12917	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 Fukui T, Kawaguchi AT, Takekoshi S, Miyasaka M, Sumiyoshi N, Tanaka R.	4. 巻 41(4)
2. 論文標題 Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates skin wound healing in diabetic dB/dB mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artif Organs	6. 最初と最後の頁 319-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.12864	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 Kawaguchi F, Kawaguchi AT, Murayama C, Kamiyo A, Haida M.	4. 巻 41(4)
2. 論文標題 Liposome-encapsulated hemoglobin improves tumor oxygenation as detected by near-infrared spectroscopy in colon carcinoma in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artif Organs	6. 最初と最後の頁 327-335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.12825	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 Kawaguchi AT, Yamano M, haida M, Ohba H, Kakiuchi T, Tsukada H.	4. 巻 41(4)
2. 論文標題 Effect of oxygen affinity of liposome-encapsulated hemoglobin on cerebral ischemia and reperfusion as detected by positron emission tomography in nonhuman primates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artif Organs	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) 10.1111/aor.12905	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 Neya S, Yoneda T, Omori H, Hoshino T, Kawaguchi AT, Suzuki M	4. 巻 73 (48)
2. 論文標題 Synthesis of 1,4,5,8-tetraethyl-2,3,6,7-tetravinylporphyrin from a Knorr's pyrrole analogue	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 6780-6785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2017.10.035	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 H. Kitagishi, D. Shimoji, T. Ohta, R. Kamiya, Y. Kudo, A. Onoda, T. Hayashi, J. Weiss, J. A. Wytko, K. Kano	4. 巻 9
2. 論文標題 A water-soluble supramolecular complex that mimics the heme/copper hetero-binuclear site of cytochrome c oxidase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 1989-1995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7sc04732k	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 S. Minegishi, A. Yumura, H. Miyoshi, S. Negi, S. Taketani, R. Motterlini, R. Foresti, K. Kano, H. Kitagishi	4. 巻 139
2. 論文標題 Detection and Removal of Endogenous Carbon Monoxide by Selective and Cell-permeable Hemoprotein-model Complexes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 5984-5991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b02229	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 H. Kitagishi, Y. Sugaya, K. Komazawa, M. Tamaki, K. Kano	4. 巻 46
2. 論文標題 Participation of Hydroxyl Radical in the Formation of Verdoheme-type Compound in the Reaction of a Ferric Porphyrin with Hydrogen Peroxide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 509-512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.161161	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 H. Kitagishi, S. Minegishi	4. 巻 65
2. 論文標題 Iron(II)porphyrin-Cyclodextrin Supramolecular Complex as a Carbon Monoxide-Depleting Agent in Living Organisms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 336-340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c16-00767	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 H. Kitagishi, Q. Mao, N. Kitamura, T. Kita	4. 巻 41(4)
2. 論文標題 HemoCD as a Totally Synthetic Artificial Oxygen Carrier: Improvements in the Synthesis and O ₂ /CO Discrimination	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 372-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.12870	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 Tatsuya Fukuta, Tomohiro Asai, Yuri Kiyokawa, Takashi Nakada, Koji Bessho-Hirashima, Natsuki Fukaya, Kenji Hyodo, Kazuma Takase, Hiroshi Kikuchi, Naoto Oku	4. 巻 524
2. 論文標題 Targeted delivery of anticancer drugs to tumor vessels by use of liposomes modified with a peptide identified by phage biopanning with human endothelial progenitor cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 364-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2017.03.059.	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 Naoto Oku	4. 巻 40
2. 論文標題 Innovations in Liposomal DDS Technology and Its Appliation for the Treatment of Various Diseases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 119-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b16-00857.	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 Fukuta Tatsuya, Asai Tomohiro, Yanagida Yosuke, Namba Mio, Koide Hiroyuki, Shimizu Kosuke, Oku Naoto	4. 巻 31
2. 論文標題 Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1879 ~ 1890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201601209R	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 福田達也、浅井知浩、奥 直人	4. 巻 17
2. 論文標題 脳梗塞治療におけるリポソームDDS製剤の有用性 (総説)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 オレオサイエンス	6. 最初と最後の頁 359-366
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 Neya S, Nagai M, Nagatomo S, Hoshino T, Yoneda T, Kawaguchi AT.	4. 巻 1857
2. 論文標題 Utility of heme analogues to intentionally modify heme-globin interactions in myoglobin.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta	6. 最初と最後の頁 582,588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbabbio.2015.09.009	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 Neya S, Yoneda T, Hoshino T, Kawaguchi AT, Suzuki M	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis of type III isomers of diacetyldeutero-, hemato-, and protoporphyrins with the use of Knorr's pyrrole.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 4022,4026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2016.05.030	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 Kawaguchi AT, Collet JP, Cluzel P, Makri R, Laali M, DeFrance C, Furuya H, Murakami A, Leprince P.	4. 巻 41
2. 論文標題 Preoperative Risk Levels and Vascular Access in Transcatheter Aortic Valve Implantation-A Single-Institute Analysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artif Organs	6. 最初と最後の頁 130,138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.12754.	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 Kawaguchi F, Kawaguchi AT, Murayama C, Kamijo A, Haida M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Liposome-Encapsulated Hemoglobin Improves Tumor Oxygenation as Detected by Near-Infrared Spectroscopy in Colon Carcinoma in Mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artif Organs	6. 最初と最後の頁 327,335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.12825.	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 Murayama C, Kawaguchi AT, Kamijo A, Naito K, Kanazawa M, Tsukada H (BCPPef).	4. 巻 -
2. 論文標題 Monitoring mitochondrial complex-I activity using novel PET probe 18F-BCPP-EF allows early detection of radiotherapy effect in murine squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone0170911	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 Yuki Kanai, Ryu Nishimura, Kotaro Nishiyama, Tomokazu Shibata, Sachiko Yanagisawa, Takashi Ogura, Takashi Matsuo, Shun Hirota, Saburo Neya, Akihiro Suzuki, and Yasuhiko Yamamoto.	4. 巻 55
2. 論文標題 Effects of Heme Electronic Structure and Distal Polar Interaction on Functional and Vibrational Properties of Myoglobin	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Inorg. Chem.	6. 最初と最後の頁 1613,1622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.5b02520	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 Tomoki Yoneda, Takanori Soya, Saburo Neya, and Atsuhiko Osuka	4. 巻 22
2. 論文標題 [62] Tetradecaphyrin and its mono - and bis - Zn(II) complexes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 14518,14522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201603121	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 H. Kitagishi, Q. Mao, N. Kitamura, T. Kita	4. 巻 41
2. 論文標題 HemoCD as a Totally Synthetic Artificial Oxygen Carrier: Improvements in the Synthesis and O ₂ /CO Discrimination	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 372,380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.12870	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 H. Kitagishi, S. Kurosawa, K. Kano	4. 巻 11
2. 論文標題 Intramolecular Oxidative O-Demethylation of an Oxoferryl Porphyrin Complexed with a Per-O-methylated -Cyclodextrin Dimer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 3213,3219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201601097	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 H. Kitagishi, S. Minegishi, A. Yumura, S. Negi, S. Taketani, Y. Amagase, Y. Mizukawa, T. Urushidani, Y. Sugiura, K. Kano	4. 巻 138
2. 論文標題 Feedback Response to Selective Depletion of Endogenous Carbon Monoxide in the Blood	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 5417,5425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.6b02211	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 Sasabe T, Maeda S, Kishida K, Yamano M, Miwa Y, Sugiyama T.	4. 巻 10
2. 論文標題 The metabolism of methazolamide in immortalized human keratinocytes, HaCaT cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Drug Metabolism Letters	6. 最初と最後の頁 295,305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1872312811666170127160931	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 Tatsuya Fukuta, Tomohiro Asai, Takayuki Ishii, Hiroyuki Koide, Chiaki Kiyokawa, Masahiro Hashimoto, Takashi Kikuchi, Kosuke Shimizu, Norihiro Harada, Hideo Tsukada, Naoto Oku	4. 巻 6
2. 論文標題 Non-invasive evaluation of neuroprotective drug candidates for cerebral infarction by PET imaging of mitochondrial complex-1 activity	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep30127	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 Tatsuya Fukuta, Tomohiro Asai, Akihiko Sato, Mio Namba, Yosuke Yanagida, Takashi Kikuchi, Hiroyuki Koide, Kosuke Shimizu, Naoto Oku	4. 巻 506
2. 論文標題 Neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury by intravenous administration of liposomal fasudil	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 129,137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2016.04.046	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 Fukuta T, Asai T, Yanagida Y, Namba M, Koide H, Shimizu K, Oku N.	4. 巻 31
2. 論文標題 Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1879,1890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201601209R	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 Amino M, Yoshioka K, Furusawa Y, Tanaka S, Kawabe N, Hashida T, Tsukada T, Izumi M, Inokuchi S, Tanabe T, Ikari Y	4. 巻 40
2. 論文標題 Inducibility of Ventricular Arrhythmia 1 Year Following Treatment with Heavy Ion Irradiation in Dogs with Myocardial Infarction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pacing and Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 379,390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.13031	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 Nakagawa Y, Amino M, Inokuchi S, Hayashi S, Wakabayashi T, Noda T.	4. 巻 113
2. 論文標題 Novel CPR system that predicts return of spontaneous circulation from amplitude spectral area before electric shock in ventricular fibrillation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Resuscitation	6. 最初と最後の頁 8, 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resuscitation.2016.12.025	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 Umebachi R, Saito T, Aoki H, Namera A, Nakamoto A, Kawamura M, Inokuchi S.	4. 巻 131
2. 論文標題 Detection of synthetic cannabinoids using GC-EI-MS, positive GC-CI-MS, and negative GC-CI-MS.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Legal Medicine	6. 最初と最後の頁 143, 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00414-016-1428-y	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 Umebachi R, Aoki H, Sugita M, Taira T, Wakai S, Saito T, Inokuchi S.	4. 巻 54
2. 論文標題 Clinical characteristics of γ -pyrrolidinovalerophenone (γ -PVP) poisoning.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clinical Toxicology	6. 最初と最後の頁 563, 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3109/15563650.2016.1166508	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 Suzuki K, Inoue S, Kametani Y, Komori Y, Chiba S, Sato T, Inokuchi S, Ogura S.	4. 巻 46
2. 論文標題 Reduced Immunocompetent B Cells and Increased Secondary Infection in Elderly Patients With Severe Sepsis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 270, 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000000619	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 Tohru Daikoku, Masaya Takemoto, Yoshihiro Yoshida, Tomoko Okuda, Yasuaki Takahashi, Kanji Ota, Fumio Tokuoka, Akira T. Kawaguchi, Kimiyasu Shiraki	4. 巻 15
2. 論文標題 Decomposition of Organic Chemicals in the Air and Inactivation of Aerosol-Associated Influenza Infectivity by Photocatalysis	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Aerosol and Air Quality Research	6. 最初と最後の頁 1469,1484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4209	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 Saburo Neya, Masaaki Suzuki, Tomomi Mochizuki, Tyuji Hoshino, Akira T. Kawaguchi	4. 巻 17
2. 論文標題 Porphyrinoid Aromaticity Induced by the Interaction between Oxidized and Reduced Pyridine Subunits	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3824,3829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002	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51件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 22件)

1. 発表者名 Kawaguchi AT, Salybekov AA, Yamano M, Kitagishi H, Sekine K, Tamaki T
2. 発表標題 PEGYLATED CARBOXYHEMOGLOBIN BOVINE AMELIORATES MYOCARDIAL INFARCTION IN A RAT MODEL
3. 学会等名 European Society for Artificial Organs (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本裕和、柳田洋翼、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 脳梗塞モデルラットを用いた血栓溶解療法におけるFasudil-Lipの脳保護効果の解析
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 沖嶋杏奈, 小出裕之, 清川千秋, 星野友, 三浦佳子, Kenneth J. SHEA, 奥直人, 浅井知浩
2. 発表標題 脳虚血再灌流障害治療へ向けた HMGB-1 結合ポリマーナノ粒子の設計
3. 学会等名 日本薬学会東海支部 合同学術大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroaki Kitagishi
2. 発表標題 Porphyrins Complexed with Per-O-methylated α -Cyclodextrin Derivatives
3. 学会等名 The 19th International Cyclodextrin Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北岸 宏亮
2. 発表標題 高親和性分子間相互作用がもたらす“擬ロックダウン法”の提案
3. 学会等名 第3回先端ケミカルバイオロジー研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroaki Kitagishi
2. 発表標題 Supramolecular porphyrin-cyclodextrin complexes as the versatile biomimetic chemical compounds
3. 学会等名 Supramolecular Chemistry of Nitrogen Ligands (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroaki Kitagishi
2. 発表標題 Synthetic analogues of heme enzymes in water
3. 学会等名 International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北岸 宏亮
2. 発表標題 生体内一酸化炭素の擬ノックダウン法による機能解明
3. 学会等名 第6回バイオ関連シンポジウム若手フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroaki Kitagishi
2. 発表標題 Detection and removal of endogenous CO in vitro and in vivo by an aqueous hemoprotein model complex
3. 学会等名 10th International Conference on Heme Oxygenase (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北岸 宏亮
2. 発表標題 生体で機能するヘムタンパク質モデルとしてのメチル化シクロデキストリン/鉄ポルフィリン包接錯体
3. 学会等名 第12回多糖の未来フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Kitagishi, M. Saito
2. 発表標題 Selective Detection of Cyclodextrin-Porphyrin Host-Guest Complexation System in the Biological Media (Serum, Urine, and Blood)
3. 学会等名 9th Asian Cyclodextrin Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 H. Kitagishi, S. Minegishi
2. 発表標題 Selective Removal of Endogenous Carbon Monoxide in vitro and in vivo by Aqueous Hemoprotein Model Complexes
3. 学会等名 14th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北岸宏亮
2. 発表標題 修飾シクロデキストリンを用いた機能性物質の創成
3. 学会等名 第66回高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水広介、成田雄大、Marten Maess、外村和也、間賀田泰寛、奥 直人、小川美香子
2. 発表標題 マクロファーシ標的化蛍光プローブによる動脈硬化不安定プラークの検出
3. 学会等名 日本薬学会第32年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 成田雄大、清水広介、間賀田泰寛、外村和也、小川美香子、奥 直人
2. 発表標題 近赤外蛍光アクチベータブルプローブとマクロファージ標的化DDSによる動脈硬化不安定プラークイメージング
3. 学会等名 第81回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水広介、成田雄大、Marten Maess、外村和也、間賀田泰寛、奥 直人、小川美香子
2. 発表標題 マクロファージ標的化アクチベータブル蛍光プローブによる動脈硬化不安定プラークの近赤外蛍光イメージング
3. 学会等名 第12回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 成田雄大、清水広介、間賀田泰寛、外村和也、小川美香子、奥 直人
2. 発表標題 動脈硬化不安定プラークの近赤外蛍光イメージングを目的としたマクロファージ標的化リポソームの開発
3. 学会等名 第12回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 成田雄大、清水広介、Maess Marten、間賀田泰寛、外村和也、小川美香子、奥 直人
2. 発表標題 アクチベータブル蛍光プローブDDS製剤による動脈硬化不安定プラークイメージング
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 Kosuke Shimizu, Yudai Narita, Marten Maess, Yasuhiro Magata, Mikako Ogawa, Naoto Oku
2. 発表標題 Development of enzyme-specific, macrophage-targeted near-infrared fluorescence probe for easy diagnosis of atherosclerosis
3. 学会等名 Controlled Release Society 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福田達也、浅井知浩、奥 直人
2. 発表標題 リポソームDDS製剤と血栓融解剤併用による新規脳梗塞治療法の開発
3. 学会等名 第26回DDSカンファランス (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yudai Narita, Kosuke Shimizu, Marten Maess, Kazuya Hokamura, Yasuhiro Magata, Mikako Ogawa, Naoto Oku
2. 発表標題 NIRF imaging vulnerable atherosclerotic plaques with activatable probe-encapsulated liposomes
3. 学会等名 Liposome Advances Progress in Drug and Vaccine Delivery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yosuke Yanagida, Tatsuya Fukuta, Tomohiro Asai, Kosuke Shimizu, Hiroyuki Koide, Naoto Oku
2. 発表標題 Combination therapy with liposomal fasudil and tissue plasminogen activator for ischemic stroke treatment
3. 学会等名 Liposome Advances Progress in Drug and Vaccine Delivery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoto Oku, Tatsuya Fukuta, Hiroyuki Koide, Kosuke Shimizu, Tomohiro Asai
2. 発表標題 Usefulness of liposomal neuro-protectants for the treatment of ischemic stroke
3. 学会等名 Liposome Advances Progress in Drug and Vaccine Delivery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoto Oku
2. 発表標題 Application of liposomal DDS for the treatment of ischemic stroke
3. 学会等名 Annual Meeting of the German Pharmaceutical Society - DPhG (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yudai Narita, Kosuke Shimizu, Marten Maess, Kazuya Hokamura, Yasuhiro Magata, Mikako Ogawa, Naoto Oku
2. 発表標題 NIRF imaging of atherosclerotic plaques with fluorescence activatable probe and macrophage-targeting DDS
3. 学会等名 AAPS Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Murayama C, Kawaguchi AT, Kamijyo A, Naito K, Kanazawa M, Tsukada H.
2. 発表標題 Monitoring mitochondrial complex-I using novel PET probe allow early detection of radiosensitivity.
3. 学会等名 35th Congress of European Society for Radiotherapy & Oncology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kawaguchi AT, Endo H, Yamano M, Fukuta T, Ishii T, Oku N.
2. 発表標題 Liposome-Encapsulated Tacrolimus Ameliorates Total Brain Ischemia and Reperfusion Injury in the Rat.
3. 学会等名 ASAIO 62th conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kawaguchi AT, Yamano M
2. 発表標題 Liposome-encapsulated Hemoglobin Protects Ischemic Myocardium by Preserving Hemodynamics and Oxygen Consumption in the Rat - A Concept of Biological Circulatory Support.
3. 学会等名 ASAIO 62th conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 根矢 三郎、米田 友貴、星野 忠次、鈴木 優章
2. 発表標題 ヘムタンパク質物理化学解析のための対称型ポルフィリンの新規合成法
3. 学会等名 第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 並木 孝介、柴田 友和、根矢 三郎、鈴木 秋弘、山本 泰彦
2. 発表標題 ヘムの化学修飾がメトアジドミオグロビンのスピン平衡に与える影響
3. 学会等名 第26回金属の関与する生体関連反応シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡邊美帆、金井佑生、西村龍、柴田友和、松尾貴史、廣田俊、鈴木秋弘、根矢三郎、山本泰彦
2. 発表標題 ミオグロビンの機能調節におけるヘムの電子構造の変化と遠位アミノ酸変異による影響
3. 学会等名 第43回生体分子科学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Saburo Neya, Tomoki Yoneda, Tyuji Hoshino, and Masaaki Suzuki.
2. 発表標題 Practical Synthesis of Symmetric Isomers of Diacetyl-, Hemo-, and Protoporphyrins
3. 学会等名 Ninth International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines. (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tomoki Yoneda, Taeyeon Kim, Takanori Soya, Saburo Neya, Juwon Oh, Dongho Kin, Atsuhiko Osuka
2. 発表標題 Conformational Fixation of a Rectangular Antiaromatic [28]Hexaphyrin Using Rationally Installed Peripheral Straps
3. 学会等名 Ninth International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines. (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 根矢 三郎、米田 友貴、星野 忠次、鈴木 優章
2. 発表標題 ヘムタンパク質の構造解析のための対称的天然型ポルフィリンの新規合成法
3. 学会等名 錯体化学会第66回討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 米田友貴、星野忠次、根矢三郎
2. 発表標題 メゾアリアル ベータアルキルハイブリッド型ペンタフィリンの合成とその物性
3. 学会等名 第27回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yasuhiko Yamamoto, Tomokazu Shibata, Yuya Katahira, Yusaku Nakayama, Hulin Tai, Toru Matsui, Kenji Morihashi, Akari Watanabe, Tomomi Nakao, Sachiko Yanagisawa, Takashi Ogura, Akihiro Suzuki, Saburo Neya.
2. 発表標題 Characterization of Complexes between Hemes and Parallel G-Quadruplex DNAs
3. 学会等名 8th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference. (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 根矢 三郎・星野忠次・米田 友貴
2. 発表標題 モノアザポルフィリンのpHに依存した吸光変化解析
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroaki Kitagishi, Atsuki Nakagami, Koji Kano
2. 発表標題 Oligoarginine-Conjugated Cyclodextrin as a Cell-Penetrating Host Molecule
3. 学会等名 18th International Cyclodextrin Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 北岸宏亮, 齋藤真依, 根木 滋, 喜里山暁子, 加納航治
2. 発表標題 13C標識メチル化シクロデキストリンによる生体内類似環境での包接現象の観測
3. 学会等名 第33回シクロデキストリンシンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroaki Kitagishi, Koji Kano
2. 発表標題 Induction of HO-1 Expression by Selective Removal of Endogenous CO
3. 学会等名 9th International Conference on Heme Oxygenase (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 峯岸彩夏, 北岸宏亮
2. 発表標題 血中に存在する内因性COの選択的除去により引き起こされる生体内反応
3. 学会等名 第23回日本血液代替物学会年次大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下司大貴, 北岸宏亮
2. 発表標題 水溶性のシトクロムcオキシダーゼ活性中心モデル錯体
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 T. Fukuta, Y. Yanagida, T. Asai, N. Oku
2 . 発表標題 Combination therapy with liposomal neuroprotective agents plus tissue plasminogen activator for the treatment of ischemic stroke
3 . 学会等名 2016 AAPS Annual Meeting and Exposition Final Program (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 C. Kiyokawa, H. Koide, K.J. Shea, N. Oku
2 . 発表標題 Development of synthetic polymer nanoparticles interacting with HMGB1 for the treatment of cerebral ischemia/reperfusion injury
3 . 学会等名 2016 AAPS Annual Meeting and Exposition Final Program (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Kawaguchi AT, Kawaguchi G, Okubo T, Yokoi R, Sato K
2 . 発表標題 Miniature cardiopulmonary bypass for rats to undergo hypothermic circulatory arrest.
3 . 学会等名 European Association for Artificial Organs
4 . 発表年 2015年

1 . 発表者名 Kawaguchi AT, Endo H, Furuya H
2 . 発表標題 Effects of liposome-encapsulated hemoglobin on cardiopulmonary exercise testing in the rat.
3 . 学会等名 European Society for Artificial Organs
4 . 発表年 2015年

1. 発表者名 Fukui T, Kawaguchi AT, Saito N, Kawaguchi G, Miyasaka M, Tanaka R
2. 発表標題 Effects of liposome-encapsulated hemoglobin on skin wound healing in diabetic dB/dB mice.
3. 学会等名 European Society for Artificial Organs
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kawaguchi AT, Takizawa S, Ohnuki Y, Haida M
2. 発表標題 Liposome-encapsulated hemoglobin remains beneficial after cerebral ischemia and reperfusion in the rat.
3. 学会等名 European Society for Artificial Organs
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kawaguchi AT, Kawaguchi F, Kurita D, Murayama C, Ohashi M, Onuki Y, Takizawa S, Haida M
2. 発表標題 34-channel functional near-infrared spectroscopy to detect human cerebral aerobic and perfusion abnormality.
3. 学会等名 European Society for Artificial Organs
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kawaguchi AT, Tamaki T
2. 発表標題 Effects of liposome-encapsulated hemoglobin on rat skeletal muscle in situ contractility with or without ischemia
3. 学会等名 European Society for Artificial Organs
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Neya S, Yonetani T, Kawaguchi AT
2. 発表標題 Evaluation of myoglobin containing Co(III) or Co(II) heme to design myoglobin-based artificial oxygen carrier
3. 学会等名 17th international conference on biological inorganic chemistry
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規化合物、炎症性疾患の予防及び / 又は治療のための薬剤、又は、一酸化炭素送達物質	発明者 北岸宏亮, 高山実花子, Roberto Motterlini	権利者 同志社大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-040610号	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	玉木 哲朗 (TAMAKI Tetsuro) (10217177)	東海大学・医学部・教授 (32644)	
研究分担者	北岸 宏亮 (KITAGISHI Hiroaki) (60448090)	同志社大学・理工学部・准教授 (34310)	
研究分担者	山野 眞利子 (YAMANO Mariko) (80192409)	奈良県立医科大学・医学部・研究員 (24601)	
研究分担者	猪口 貞樹 (INOKUCHI Sadaki) (60160008)	東海大学・医学部・教授 (32644)	

6. 研究組織（つづき）

	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	奥 直人 (OKU Naoto) (10167322)	帝京大学・薬学部・特任教授 (32643)	
研究分担者	根矢 三郎 (NEYA Saburo) (10156169)	千葉大学・大学院薬学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	常重 アントニオ (TSUNESHIGE Antonio) (30409346)	法政大学・生命科学部・教授 (32675)	
研究分担者	白井 幹康 (SHIRAI Mikiyasu) (70162758)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (84404)	