

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H01861

研究課題名(和文) ネットワークトキシコロジーに基づくDDSキャリアの安全性評価体系の構築

研究課題名(英文) Development of safety evaluation system for DDS carrier based on network toxicology

研究代表者

橋田 充 (Hashida, Mitsuru)

京都大学・薬学研究科・名誉教授

研究者番号：20135594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,300,000円

研究成果の概要(和文)：DDS製剤の開発においてoff-target効果発現の分子機構についての議論が不足している。本研究は、分析科学、情報学、ゲノミクス/プロテオミクス解析技術を取り入れたトータルシステムとしてのDDS機能の評価体系の確立を目的とする。薬物誘発性肝障害および転写因子結合領域のデータベースを解析して、肝障害誘発に関係する転写調節因子を選出した。また、LC/MS/MSによりDDS製剤投与後の肝臓において発現変動が大きなリン酸化タンパク質を3つ同定した。それらのデータに基づきCREBのレポーターアッセイによる安全性評価系を確立し、DDS製剤の評価を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DDS開発において、体内動態制御と薬効エンドポイントのみが注目されて治療効果製剤機能の有効性の評価が優先がなされてきた。本研究の成果により、高感度・網羅的分析とシミュレーションを活用したによる治療システムの安全性評価に関する研究が進むことにより進展期待できる。また、がんや希少疾患など難治性疾患に対する治療戦略において、患者QOL・安心を考えた安全性保証と標的指向性を兼ね備えたDDS製剤の開発に貢献するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：In the development of DDS, the molecular mechanism of off-target effects has not been discussed enough. This project aims to establish an evaluation system for DDS based on analytical science, informatics, and genomics/proteomics analysis. Transcriptional factors were selected by analyzing databases of drug-induced liver injury and transcriptional factor binding sites. In addition, three proteins with a significant variation in phosphorylation in the liver after administration of DDS formulation were identified by LC/MS/MS. Based on the combinatory analysis of these data, we established CREB reporter assay system and evaluated DDS formulation by the system.

研究分野：人間医工学、医療薬学

キーワード：安全性評価 DDS 薬物動態学

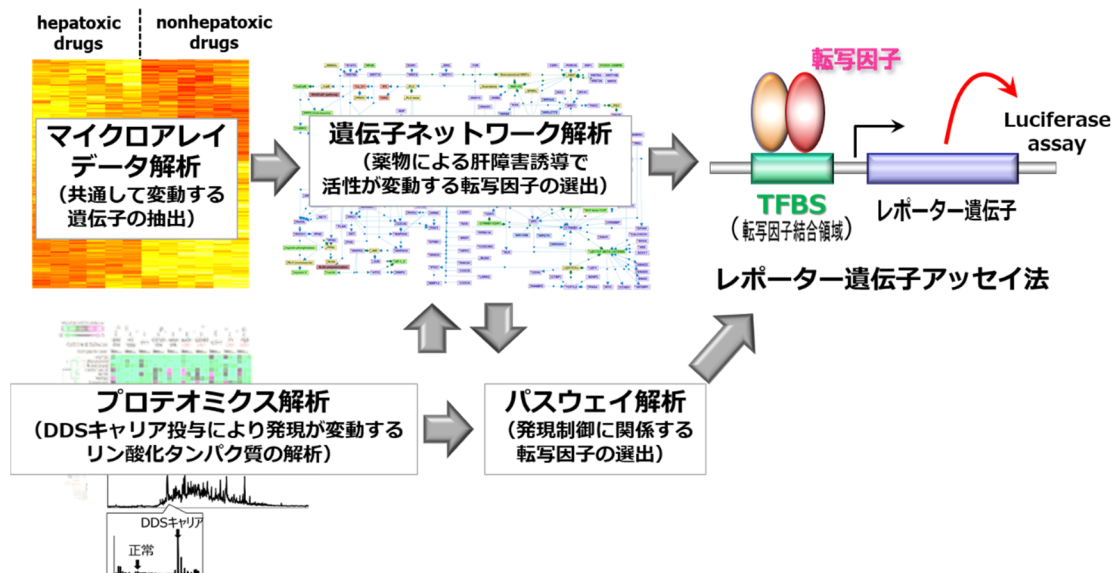
1. 研究開始当初の背景

DDSの開発研究は、薬物動態の精密な制御によって最高の治療効果を実現するという治療的
概念の下で展開される。したがって、開発した DDS の機能を検証するにあたって、体内動態を
詳細に評価することは設計概念に対する POC を得る上で不可欠で注意深く行われる。これに対
し、治療効果の評価に関しては薬効エンドポイントのみが注目され、組織分布後に薬理効果ある
いは off-target 効果が発現する分子機構の詳細まで議論がなされることはほとんどない。とりわ
け DDS 素材自身の安全性に関しては、生体物質あるいは生分解性生体適合材料の使用という点
が強調され、細胞や動物レベルでの一般毒性評価に留まる現状がある。申請者はヘパリンのナノ
粒子化により抗炎症作用が誘起されることを予期せず経験した (J Control Rel 2014a; ibid
2014b)。これはナノスケール化された材料が示す独特な生体影響を象徴するものであり、場合
によっては逆にナノ DDS による予期しない idiosyncratic な有害反応も起こり得ることを示唆
するものである。DDS に広く応用されているリポソームはリン脂質とコレステロール等で構成
されるが、これらの脂質は生体内で様々な生理作用を示すことが知られている。しかし、リポソ
ーム投与後の生体応答を詳細に検討した研究例は報告されていない。このような背景のもと、長
年、薬物や遺伝子のドラッグデリバリー技術の開発研究に従事してきた経験に基づき、申請者は、
生体分子ネットワークに立脚した DDS 機能評価技術の確立が DDS 研究で新たなブレイクスルー
として必要であると考えてに至った。

本研究では、昨今の分析科学、情報学の進歩に鑑み、ゲノミクス/プロテオミクス解析技術を取
り入れたトータルシステムとしての DDS 機能の評価体系を確立する。特にターゲティング型
DDS 製剤の多くが代謝臓器である肝臓から消失することを考え、DDS 製剤が肝臓に与える生体
反応を高感度にかつ効率よく測定可能な評価法を確立する。一般に薬剤性肝障害は、臨床で様々
な患者に使用され長期曝露されることではじめて顕在化する場合が多い。DDS 素材は基本的に
安全とされるものが使用されるが、長期曝露による影響までは不明である。そこで、臨床使用さ
れ肝障害性を示しうる医薬品の体系的な情報解析を通じて結果と照合することによって、DDS
素材の肝毒性シグナルを鋭敏に検出するスクリーニングシステムを開発する。近年、医薬品開発
においてバイオ医薬が主流になってきたことにも注目すべきである。抗体医薬品等は膜透過の
問題により創薬ターゲットは細胞膜上の生体分子に限られる。その結果、バイオ医薬自体の標的
も枯渇しつつあるのが現状であり、DDS 技術開発への期待が一層高まっている。世界に先駆け
て DDS 研究領域でのシステムトキシコロジー研究を展開し、DDS 機能の評価体系を確立する
道を拓くことは、レギュラトリーサイエンスの考えを世界に発信した日本の創薬・医薬品行政を
支える上でも極めて意義深い。

2. 研究の目的

DDS は生体内物質や生体適合材料を用いて調製される。しかしながらナノスケール・システ
ムは素材を超えた固有の機能を持つために、長期使用により idiosyncratic な副作用が発現する
可能性がある。これを予見し DDS を確固たる治療システムとして位置付けるためには、生体ネ
ットワークレベルで起こる微弱な反応を検知し、その異常性をシステム論的に把握することが
必要と考えた。そこで、本研究では、リポソーム製剤の動態・有効性・毒性の連関をシステム薬
理学的アプローチにより解析することを目的とし、昨今の分析科学、情報学の進歩に鑑み、ゲノ
ミクス/プロテオミクス解析技術を取り入れて、トータルシステムとしてのドラッグデリバリー
システム (DDS) の安全性評価体系を構築する。



3. 研究の方法

TG-GATEs と FDA の公開する LTKB-BD に掲載される肝障害誘発性薬物のマッチングを行い、有害事象自発報告システム (FARES) を活用して薬物を肝障害誘発性の程度によって分類した。分類された薬物に対し Multi-Array Average (RMA) 法を用いたマイクロアレイデータを正規化して遺伝子発現変動率 (logFC 値) を算出し、薬物の示す肝障害誘発性との相関を解析した。さらに、各遺伝子のプロモーター領域に存在する転写因子結合領域 (transcriptional factor binding sites, TFBS) の情報から対応する転写調節因子を同定した。肝障害誘発性の程度の異なる薬物を HepG2 細胞に添加し、同定した転写因子の活性をレポーターアッセイにより測定し、薬剤性肝障害の評価に利用可能な転写因子を選出した。選出された転写活性のレポーターアッセイ評価が可能な HepG2 細胞株を構築し、薬物を添加して 8 時間後にルシフェラーゼ活性を測定した。

カチオン性リポソーム (DOTAP: Cholesterol = 1: 1) は薄膜法で調製し、プラスミド DNA と混合してリポプレックスを準備した。マウスの尾静脈より投与し、6 時間後に肝臓を摘出した。摘出した組織片を液体窒素で凍結し、マグネットビーズで破砕してタンパク質を得た。得られたタンパク質をプロテアーゼ阻害剤およびフォスファターゼ阻害剤存在下で Lys-C およびトリプシンで切断した後、ヒドロキシ酸修飾酸化金属クロマトグラフィーでリン酸化ペプチドを抽出して LC/MS/MS で解析をした。発現変動の大きなタンパク質を選出し、肝臓から抽出したタンパク質に対するウェスタンブロッティング法で同定した。我々が作製した Creb-luc HepG2 細胞に、リポプレックス、リポソーム、プラスミド DNA を添加して 8 時間後にルシフェラーゼ活性を測定した。

4. 研究成果

TG-GATEs に記載される薬物を LTKB-BD で Most-, Less-, No-DILI-concern drugs の 3 つのカテゴリに分類されている 287 種類の薬物とマッチングしたところ、Most-, Less-DILI-concern drugs はそれぞれ 33 種類及び 31 種類の薬物が見つかった。しかしながら、No-DILI-concern drugs は 1 種類しか見つからなかった。そこで、FARES を活用して肝障害に関する報告がほとんどない肝障害陰性薬物を選ぶことにした。2005~2014 年に登録された 5,684,886 件のレポートから、テキストマイニングを用いて症例の重複したレポートを削除すると 4,316,841 件になった。さらに、TG-GATEs に記載され FARES での有害事象報告があり LTKB-BD 中に記載のなかった 33 種類の薬物について、MedDRA version18.1 に登録される 268 種類の肝障害を示す基本語 ([HLGT] 10019654 / 「肝及び肝胆道系障害」の下層に存在する 263 種類の基本語及び AST, ALT, TBIL 増加を示す 5 種類の基本語) を用いて、肝障害の報告件数を調べ、最も検出感度が高い Reporting Odds Ratio (ROR) 法でもヒットしない陰性薬物を 22 種類見つけた。

肝障害誘発性の程度によって分類された合計 87 種類の薬物に対し、Multi-Array Average (RMA) 法を用いたマイクロアレイデータの正規化を行い、さらに、合計 19669 種類の遺伝子について遺伝子発現変動率 (logFC 値) を算出し、薬物の示す肝障害誘発性との間の相関を解析した。一般的な相関解析ではピアソンの相関係数が用いられるが、今回の場合は肝障害ラベルが 3 段階の順序変数であり、定性的であることに注意が必要である。そこで、順序データの背後に連続的な関係を仮定し数量化を行うポリシリアル相関係数を採用して、遺伝子発現データとの関係を解析した。データ数が多い場合、個々の遺伝子に対する相関係数には偶然の相関も含まれる可能性が高いので、Gene set enrichment analysis (GSEA) により遺伝子セットで解析した。各遺伝子のプロモーター領域に存在する転写因子結合領域 (transcriptional factor binding sites, TFBS) の情報に基づいて作成された遺伝子セットを用いて、算出した相関係数の高いものから順に 19669 個の遺伝子を並び替え、上位もしくは下位に位置する遺伝子を多く含む遺伝子セットを明らかにした。ここでは、GSEA で推奨される基準に従い、False discovery rate (FDR) q-value が 0.25 以下の遺伝子セットを有意なものとした。高濃度の薬物を 8 時間または 24 時間処置した場合に、統計学的に有意と見なされる TFBS が 9 種類同定され、これらに対応する転写因子は、CREB, ELK1, ETS1, NRF2, SRF, STAT3 の 6 つであった。このことから、肝障害誘発性の薬物処置時には、これらの転写因子が活性化している可能性が示唆された。

次に、同定した転写因子のレポーターアッセイ評価を薬剤性肝障害の評価に利用できるか検討した。STAT3 については、Ingenuity® Pathway Analysis (IPA®) により、それら転写因子の活性化に関与するシグナル経路が CREB と似ていたことから、Middle dose のデータにおいても有意な結果が得られた CREB の活性を優先的に測定することとした。Fujimoto らの報告 (Fujimoto K. et al. *Chemico-Biological Interactions.*, 188, 404-411, 2010) に基づき、Withdrawn/Black box Warning, Warning, Safe カテゴリからそれぞれ、高濃度でも細胞毒性の少ない、3 種類、4 種類、3 種類の計 10 種類の薬物を選択してヒト肝由来細胞株 HepG2 細胞に処置しレポーターアッセイを行った。その結果、ELK1 及び ETS1 の活性化は認められなかったが、SRF および NRF2 では、肝障害性の薬物において発光が高かった。しかしながら、陰性薬物においても同様に発光が見られ、肝障害との相関はあまり認められなかった。一方、CREB においては、ワルファリン以外の薬物で、肝障害性の高い薬物と陰性薬物を比較すると発光量において有意な相関が認められた。

リポソーム製剤の細胞障害性の評価を目的に、E-selectin と親和性が高いシアリルルイス X を標識したリポソームを調製し、TNF α 処理してE-selectin 発現を誘導した血管内皮細胞に添加した後、細胞を回収し、LC/MS/MS で変動するタンパク質およびタンパク質のリン酸化を網羅的に解析したところ、発現量が変動するタンパク質が認められたがその変化は小さかった。そこで、既に体内動態および炎症性サイトカイン産生を誘発することが知られる、カチオン性リポソーム (DOTAP/cholesterol) とプラスミド DNA の複合体 (リポプレックス) を対象にすることにした。さらに、リン酸化がタンパク質の機能調整や細胞内シグナル伝達において主要なメカニズムを担っていることに着目し、リン酸化タンパク質の発現量を網羅的に解析することにした。リポプレックスをマウスの尾静脈より投与した後、摘出した肝臓におけるリン酸化タンパク質の発現量の変動を LC/MS/MS で解析した。その結果、リポプレックスを投与したマウス群において、共通して発現量が増大する 3 種類のタンパク質 (IFIT1, IFIT2, CHIL3) を同定した。これらのタンパク質は、カチオン性リポソームを投与したマウス群においては、発現の増大が認められなかった。そこで、カチオン性リポソームまたはリポプレックスを投与して 6 時間後のマウスの肝臓、および未処置のマウスの肝臓を摘出し、ウェスタンブロット法で 3 種類のタンパク質の発現を確認したところ、IFIT1 および CHIL3 については、未処置群およびカチオン性リポソーム投与群ではほとんどバンドが検出されなかったが、リポプレックス投与群に置いて濃いバンドが検出された。一方、IFIT2 については、いずれの群においても発現がほとんど認められなかった。ウェスタンブロット法で IFIT1 および CHIL3 の発現量の経時的な変化を評価したところ、IFIT1 は 1 時間後に発現が増大し 6 時間後まで続いたのに対し、CHIL3 は 6 時間後の発現は 1 時間後の発現よりやや増大していた。さらに、リポプレックスを投与したマウスの肝臓において IFIT1 および CHIL3 の発現が切片の免疫染色でも確認できた。これらのタンパク質の関係するシグナルパスウェイを解析したところ、LPS やインターフェロンの刺激の下流で、それらの刺激により発現が促進されるタンパク質であることが明らかとなった。また、IFIT1 および CHIL3 のシグナルパスウェイから、その上流にある転写調節因子 CREB および NF κ B のほか、いくつかの転写調節因子をリポプレックスによる毒性評価のマーカー分子の候補として選出した。

また、CREB-luc2 発現細胞にリポプレックス、カチオン性リポソームまたはプラスミド DNA を添加し、CREB の活性をレポーターアッセイで評価した。リポプレックスを処置した細胞において CREB が活性化されたが、リポソームまたはプラスミド DNA を処置した細胞では CREB は活性化されなかった。また、リポプレックスによる CREB の活性は、肝障害性誘発性薬物であるネブラピンによる活性より有意に低く、陰性薬物であるプラバスタチンとほぼ同程度であった。

CREB は、本プロジェクトでトキシコゲノミクスデータベース解析により同定した薬物誘発肝障害マーカーであり、リポプレックスによっても同様に活性化されることが明らかとなった。また、ハイドロダイナミクス法を用いてマウスの肝実質細胞にレポーターベクターを導入し、in vivo で転写活性を評価する実験系を確立した。NF κ B-luc をハイドロダイナミクス法で投与した後 LPS を投与すると、6 時間後に肝臓でのルシフェラーゼ活性が顕著に増加することが確認された。そこで、この実験評価系を使って、リポプレックスをマウスに投与すると、肝臓において NF κ B の活性が増大することが示された。これまでに、静脈内投与されたリポプレックスはマクロファージに取り込まれること、クロドロネートの前処理によりマクロファージを枯渇したマウスにリポプレックスを投与すると IFN の産生が抑制されることが報告されている。マクロファージから産生されたサイトカインを介して肝実質細胞における NF κ B 活性化、IFIT1 および CHIL3 の産生が増大された可能性が推察される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hashida Mitsuru	4. 巻 -
2. 論文標題 Role of pharmacokinetic consideration for the development of drug delivery systems: A historical overview	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Drug Delivery Reviews	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.addr.2020.06.015	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 Chantarasrivong Chanikarn, Higuchi Yuriko, Tsuda Masahiro, Yamane Yuuki, Hashida Mitsuru, Konishi Miku, Komura Naoko, Ando Hiromune, Yamashita Fumiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Sialyl LewisX mimic-decorated liposomes for anti-angiogenic everolimus delivery to E-selectin expressing endothelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 20518 ~ 20527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9ra01943j	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 Rahimova Nilufar, Babazada Hasan, Higuchi Yuriko, Yamashita Fumiyoshi, Hashida Mitsuru	4. 巻 1866
2. 論文標題 Development of mK02 fusion proteins for real-time imaging and mechanistic investigation of the degradation kinetics of human I B in living cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research	6. 最初と最後の頁 190 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2018.10.018	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 Abdalkader Rodi, Unga Johan, Yamashita Fumiyoshi, Maruyama Kazuo, Hashida Mitsuru	4. 巻 42
2. 論文標題 Evaluation of the Theranostic Potential of Perfluorohexane-Based Acoustic Nanodroplets	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 2038 ~ 2044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00525	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 Babazada Hasan, Yanamoto Shinya, Hashida Mitsuru, Yamashita Fumiyoshi	4. 巻 552
2. 論文標題 Binding and structure-kinetic relationship analysis of selective TLR4-targeted immunosuppressive self-assembling heparin nanoparticles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 76 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2018.09.054	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 Ohta Takahisa, Hashida Yasuhiko, Higuchi Yuriko, Yamashita Fumiyoshi, Hashida Mitsuru	4. 巻 106
2. 論文標題 In?Vitro Cellular Gene Delivery Employing a Novel Composite Material of Single-Walled Carbon Nanotubes Associated With Designed Peptides With Pegylation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 792 ~ 802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2016.10.025	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 Chantarasrivong Chanikarn, Ueki Akiharu, Ohyama Ryutaro, Unga Johan, Nakamura Shinya, Nakanishi Isao, Higuchi Yuriko, Kawakami Shigeru, Ando Hiromune, Imamura Akihiro, Ishida Hideharu, Yamashita Fumiyoshi, Kiso Makoto, Hashida Mitsuru	4. 巻 14
2. 論文標題 Synthesis and Functional Characterization of Novel Sialyl LewisX Mimic-Decorated Liposomes for E-selectin-Mediated Targeting to Inflamed Endothelial Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1528 ~ 1537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00982	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 Yanamoto Shinya, Babazada Hasan, Sakai Shinya, Higuchi Yuriko, Yamashita Fumiyoshi, Hashida Mitsuru	4. 巻 40
2. 論文標題 Anti-inflammatory Effect of Self-assembling Glycol-Split Glycosaminoglycan-Stearylamine Conjugates in Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophages	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biological & Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 540 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b16-00928	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 Abdalkader R, Kawakami S, Unga J, Higuchi Y, Suzuki R, Maruyama K, Yamashita F, Hashida M	4. 巻 24
2. 論文標題 The development of mechanically formed stable nanobubbles intended for sonoporation-mediated gene transfection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Drug Delivery	6. 最初と最後の頁 320-327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10717544.2016.1250139.	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 樋口ゆり子	4. 巻 41
2. 論文標題 ステロイドと転写制御	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 1213-1220
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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 橋田 充
2. 発表標題 DDSの進歩と将来像：医薬品・医療機器・再生医療統制品の展開に向けて
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 Yuuki Yamane, Chanikarn Chantarasrivong, Ryosaku Ohta, Yuriko Higuchi, Mitsuru Hashida, Fumiyoshi Yamashita
2. 発表標題 Bio-distribution characteristics of liposomes bearing structurally simplified sialyl Lewis X
3. 学会等名 日本薬物動態学会第33回年会/MDO国際合同学会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋田 充
2. 発表標題 薬物投与技術の進歩と未来の医療
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋田 充
2. 発表標題 Progress in drug administration technology and the future of medicine
3. 学会等名 The Cutting Edge in Pharmaceutical Sciences -50 Years of Progress Celebrating Les Benet 's 80th Birthday Symposium（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 ○高見理沙、樋口ゆり子、佐々木明彦、山下富義、橋田 充
2. 発表標題 ユビキチン - プロテアソーム系によるリプレッサー分解を利用した新規遺伝子発現制御システムの構築
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 橋田 充
2. 発表標題 医療イノベーションを支えるサイエンス
3. 学会等名 日本薬剤学会第31年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Chanikarn Chantarasrivong, Akiharu Ueki, Hiromune Ando, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Yuriko Higuchi, Fumiyooshi Yamashita, Makoto Kiso, Mitsuru Hashida
2. 発表標題 Development and evaluation of sialyl lewis X mimic-coated liposomes
3. 学会等名 The 1st Workshop Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Chanikarn Chantarasrivong, Akiharu Ueki, Hiromune Ando, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Yuriko Higuchi, Fumiyooshi Yamashita, Makoto Kiso, Mitsuru Hashida
2. 発表標題 Functional Characterization of novel Sialyl Lewis X mimic coated-liposomes targeting to E-selectin
3. 学会等名 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山下富義
2. 発表標題 多階層生体機能モデリング・シミュレーション環境を利用した薬物間相互作用の動的シミュレーション
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017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
研究 分担者	山下 富義 (Yamashita Fumiyooshi) (30243041)	京都大学・薬学研究科・教授 (14301)	

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	樋口 ゆり子 (Higuchi Yuriko) (40402797)	京都大学・薬学研究科・准教授 (14301)	
研究 分 担 者	杉山 直幸 (Sugiyama Naoyuki) (50545704)	京都大学・薬学研究科・准教授 (14301)	