

令和 5 年 10 月 23 日現在

機関番号：34401
研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）
研究期間：2017～2022
課題番号：16KK0203
研究課題名（和文）動脈硬化治療に向けたapoA-I/HDL結合タンパク質の機能解明研究（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Functional analysis of ApoA-I/HDL binding protein for the treatment of atherosclerosis(Fostering Joint International Research)

研究代表者
奥平 桂一郎 (Okuhira, Keiichiro)

大阪医科薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10425671
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,500,000円
渡航期間： 4ヶ月

研究成果の概要（和文）：心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患に対して、高密度リポタンパク質（HDL）は病変からの脂質の引き抜き作用や炎症を抑える効果によって、動脈硬化を改善することが知られている。本研究では、HDLと結合するタンパク質ApoA-I binding protein (AIBP) が抗炎症作用を有すること、さらに、微生物によって作成されたAIBPタンパク質が動脈硬化に対する予防や治療に利用できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HDLが動脈硬化に対して予防的・抑制的に働くことは知られているが、HDLを利用することによって動脈硬化を治療する薬はまだ実現していない。本研究によって得られた研究成果の学術的・社会的意義は、HDLの作用を増強すると考えられるAIBPの機能が明らかとなり、微生物によって作成されたAIBPタンパク質が動脈硬化に対する予防や治療に利用されることが示されたという点にある。

研究成果の概要（英文）：High-density lipoprotein (HDL) is known to show preventive effects against atherosclerotic diseases such as myocardial infarction and ischemic stroke by releasing lipids from lesions and suppressing inflammation. In this study, we demonstrated that ApoA-I binding protein (AIBP), a protein that binds to HDL, has anti-inflammatory effects, suggesting that recombinant AIBP protein can be used as a therapeutic agent against atherosclerosis.

研究分野：生化学

キーワード：動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

「善玉」と呼ばれる HDL は、血中濃度が高いほど動脈硬化性疾患のリスクが減少するとされ、その本態は、HDL が末梢組織（動脈硬化巣）に蓄積したコレステロールを含む余剰脂質を引き抜き、最後は肝臓へと運ばれ異化されるという、いわゆる「コレステロール逆転送」活性にある。人工 HDL 様粒子の投与により、動脈硬化病変が縮小したという臨床知見が報告されており、HDL には積極的な病態治癒効果があることが証明されている。ApoA-I binding protein (AIBP) は、HDL の構成タンパク質であるアポリポタンパク質 A-I (apoA-I) に結合するタンパク質であるが、最近、AIBP タンパク質が血管内皮細胞から HDL への脂質搬出量を増加させることが報告され (Nature,498,118-122,2013)、生理的な動脈硬化抑制因子としての機能が示唆された。その分子メカニズムはほとんど解明されていなかったが、基課題（基盤研究）においては、AIBP が細胞から分泌される機構を解析し、AIBP による HDL 脂質搬出活性亢進の構造的基盤を明らかにすることを目的とした。一方で、AIBP のリコンビナントタンパク質が HDL 上の apoA-I に結合し、HDL の脂質搬出反応を促進することから、AIBP のリコンビナントタンパク質やその機能ドメインペプチド等が、HDL の脂質搬出活性を促進し動脈硬化の治療を実現するリード化合物となる可能性が示唆された。

2. 研究の目的

HDL は脂質搬出活性だけでなく抗炎症作用を示すことで、動脈硬化に対して予防的・抑制的に機能する。AIBP は HDL の抗炎症作用を増強することが示唆されており、動脈硬化が進んで血管壁で慢性的に炎症が起こっている場合に、それらを抑制する反応に関与することが予想された。そこで本研究では、AIBP による HDL 炎症活性増強機能の評価、および、AIBP をマウスに投与することによる抗炎症作用の検証、抗動脈硬化作用の評価を行うことを目的とした。AIBP のリコンビナントタンパク質やその機能ドメインペプチド等の抗動脈硬化作用について、国際共同研究機関（Harvard Medical School/Massachusetts General Hospital）とともに研究を進めた。

3. 研究の方法

リコンビナント AIBP タンパク質を野生型及び動脈硬化モデルマウスに静注し、炎症性サイトカイン量を測定した。また、マウス冠状大動脈における脂質の蓄積や病変の退縮を病理学的に分析した。当初は申請者が渡航して行う共同研究期間は 8 ヶ月を予定しており、マウスに投与するリコンビナントタンパク質の調整は申請者が国内で行い、動脈硬化モデルマウスの準備、及びマウスへの投与、血液中のリポタンパク質を含む脂質プロファイルの分析、サイトカインの測定、冠状動脈における脂質の沈着の評価、プラーク形成と血管壁肥厚部の測定等は、共同研究先に所属する研究員・ポストドクと申請者が共同で行うこととしていた。申請者は本研究期間内に計 4 回渡航して実際に共同研究先にて実験を行ったが、2021 年以降はコロナウィルス蔓延の影響で渡航できない期間が長期に及ぶこととなった。そのため、海外で実施する予定であった一部の実験については、やむなく国内で実施することにした。

4. 研究成果

まず、in vivo での AIBP の炎症抑制効果を調べるために、LPS を腹腔内投与して炎症を惹起したマウスにリコンビナント AIBP タンパク質を静脈内投与して、血中の炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6) の量を ELISA により測定した。細胞を使った実験においては、AIBP が TNF- α や IL-6 の量を著しく減少させたことから、マウスにおいても炎症を抑制する効果が観察されることが予想された。しかし、AIBP の投与により血液中の TNF- α や IL-6 の量は抑制される傾向にはあったが、その効果は限定的であった。そこで、AIBP 投与マウスの血液を経時的に採取してウェスタンブロッティングにより AIBP の血中滞留性を評価したところ、約 8 割の AIBP が投与から 4 時間で血中から消失していることが明らかになった (図 1)。AIBP が血中から速やかに代謝されることが分かったため、その改善を目的と

して、AIBP の C 末端にアルブミン結合ドメイン (ABD) を融合させた改変型リコンビナント AIBP (AIBP-ABD) を大腸菌にて作成し、精製リコンビナントタンパク質を取得した。ABD を有するタンパク質が血液中のアルブミンと結合することにより血中からの消失が抑制されることは、過去の研究から報告されている (Protein Eng Des Sel, 28, 385-393, 2015)。この新しく作成した改変型リコンビナント AIBP タンパク質をマウスに投与して、AIBP の血中量を測定したところ、24 時間後に投与量の約 7 割が残存していることが明らかとなった (図 1)。

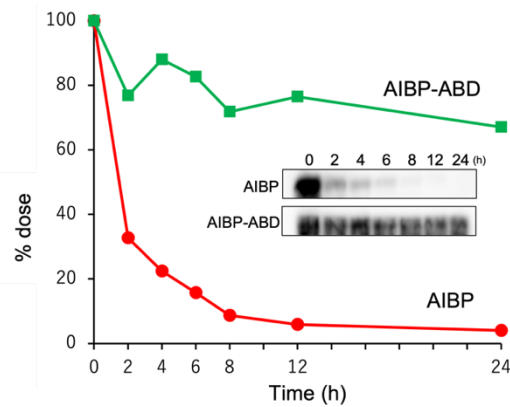


図1 リコンビナント AIBP の血中滞留性

すなわち、当初予想した通り、改変型 AIBP はアルブミンと結合することで血中滞留性が大幅に改善したと考えられる。この改変型 AIBP の炎症に対する効果について、マクロファージ細胞を用いて RT-PCR により調べたところ、LPS で誘導された TNF- α 、IL-6、IL-1 β の発現が抑制されることが分かった。また、その効果は野生型 AIBP とほぼ同程度であった (図 2)。このことは、改変型 AIBP が野生型 AIBP とほぼ同等の抗炎症活性を有していることを示している。そこで次に、マウスに改変型 AIBP を投与して、in vivo における抗炎症効果を検証した。LPS 投与によって誘導される血中炎症性サイト

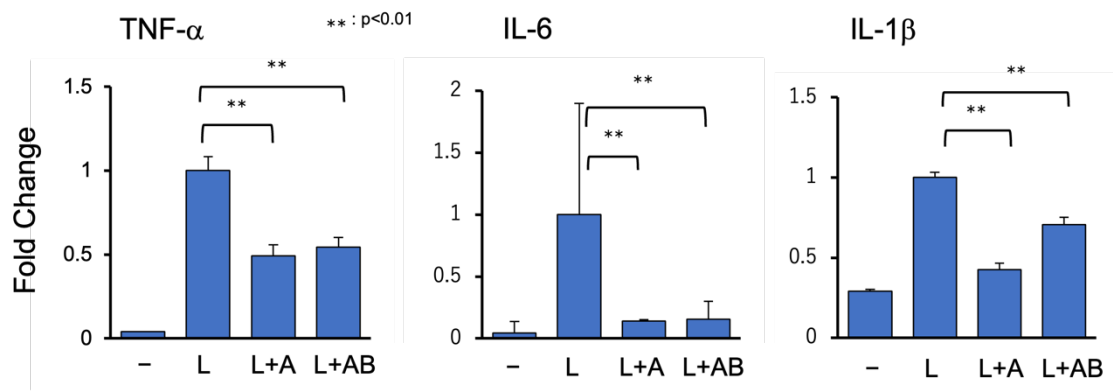


図2 リコンビナント AIBP のマクロファージにおける抗炎症効果

L: LPS, L+A: LPS+AIBP, L+AB: LPS+AIBP-ABD

カインへの影響を調べたところ、AIBP-ABD の投与によって、血中 TNF- α 、IL-6 量は、LPS 単独投与時と比較してほとんど変化がなかった。さらに、高脂肪食を負荷した動脈硬化モデルマウスに対して、野生型 AIBP 及び改変型 AIBP を投与して動脈硬化形成における効果を確認した。マウスの心臓切片を作成して動脈硬化のプラークサイズを測定したところ、プラークの減少は観察されなかった (図 3)。このことは、in vivo で AIBP が効果を示すためには、今回作成した野生型の AIBP 及び改変型 AIBP では不十分であることを示している。野生型 AIBP は、血中での滞留時間が短すぎることでその効果を示すことができない原因であると考えられ、血中滞留性が改善された改変型 AIBP は in vitro では炎症抑制効果を示すものの、in vivo では効果を示さないことが明らかとなった。このことは、単純に AIBP の血中滞留性を上昇させるだけでは十分ではないことを示している。つまり、AIBP は血中で HDL と結合して機能することが重要であることを示唆しているかもしれない。現在は AIBP と HDL との結合性について詳細に調べている。

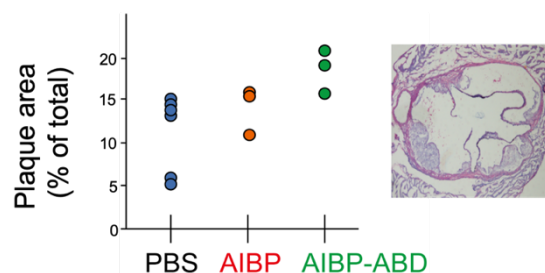


図3 動脈硬化形成に対する AIBP の効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24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 Kinoshita Ryo, Ishima Yu, Chuang Victor T. G., Watanabe Hiroshi, Shimizu Taro, Ando Hidenori, Okuhira Keiichiro, Otagiri Masaki, Ishida Tatsuhiro, Maruyama Toru	4. 巻 13
2. 論文標題 The Therapeutic Effect of Human Serum Albumin Dimer-Doxorubicin Complex against Human Pancreatic Tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13081209	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 Hirakawa Naoki, Ishima Yu, Kinoshita Ryo, Nakano Ryuto, Chuang Victor Tuan Giam, Ando Hidenori, Shimizu Taro, Okuhira Keiichiro, Maruyama Toru, Otagiri Masaki, Ishida Tatsuhiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Reduction-Responsive and Multidrug Deliverable Albumin Nanoparticles: An Antitumor Drug to Abraxane against Human Pancreatic Tumor-Bearing Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 4302 ~ 4309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsabm.1c00110	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 Sakuma Satoru, Yabuuchi Midori, Yoshizumi Ayumi, Okajima Yui, Fujimoto Yohko, Okuhira Keiichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Comparative Effects of Luteolin and Quercetin on Adipogenesis in 3T3-L1 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences	6. 最初と最後の頁 65 ~ 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.29169/1927-5951.2021.11.09	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 Sakuma Satoru, Yasuda Kana, Kitahara Risa, Tsujimoto Kaho, Yamashita Kishiko, Hoshino Naohiro, Fujimoto Yohko, Okuhira Keiichiro	4. 巻 2022
2. 論文標題 Comparative Effects of Sulforaphane and Allyl Isothiocyanate on 3T3-L1 Adipogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/8705163	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 Ueda Masahiro, Komiya Chiaki, Arie Sayuki, Kusumoto Kohshi, Denda Masaya, Okuhira Keiichiro, Shigenaga Akira, Otaka Akira	4. 巻 68
2. 論文標題 Sequence-Independent Traceless Method for Preparation of Peptide/Protein Thioesters Using CPaseY-Mediated Hydrazinolysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1226 ~ 1232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00674	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 Ishima Yu, Mimono Ai, Tuan Giam Chuang Victor, Fukuda Tetsuya, Kusumoto Kohshi, Okuhira Keiichiro, Suwa Yoshiaki, Watanabe Hiroshi, Ishida Tatsuhiro, 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 2020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 -

1. 著者名 Tsujita Maki, Vaisman Boris, Chengyu Liu, Vickers Kasey C., Okuhira Keiichiro, Braesch Andersen Sten, Remaley Alan T.	4. 巻 595
2. 論文標題 Apolipoprotein A I in mouse cerebrospinal fluid derives from the liver and intestine via plasma high density lipoproteins assembled by ABCA1 and LCAT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 773 ~ 788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13950	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 Kawahara Haruka, Miyashita Naoki, Tachibana Koki, Tsuda Yusuke, Morimoto Kyohei, Tsuji Kohei, Shigenaga Akira, Otaka Akira, Ishida Tatsuhiro, Okuhira Keiichiro	4. 巻 42
2. 論文標題 A Photo-Activatable Peptide Mimicking Functions of Apolipoprotein A-I	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1019 ~ 1024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00114	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 Ando Hidenori, Abu Lila Amr S., Fukushima Masakazu, Matsuoka Rie, Shimizu Taro, Okuhira Keiichiro, Ishima Yu, Huang Cheng-Long, Wada Hiromi, Ishida Tatsuhiko	4. 巻 564
2. 論文標題 A simplified method for manufacturing RNAi therapeutics for local administration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 256 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.04.054	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 Tatsuhiko	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 Emam Sherif E., Abu Lila Amr Selim, Elsadek Nehal E., Ando Hidenori, Shimizu Taro, Okuhira Keiichiro, Ishima Yu, Mahdy Mahmoud A., Ghazy Fakhr-eldin S., Ishida Tatsuhiko	4. 巻 145
2. 論文標題 Cancer cell-type tropism is one of crucial determinants for the efficient systemic delivery of cancer cell-derived exosomes to tumor tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	6. 最初と最後の頁 27 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejpb.2019.10.005	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 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 -

1. 著者名 Ando Hidenori, Abu Lila Amr S., Kawanishi Munehira, Shimizu Taro, Okuhira Keiichiro, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiko	4. 巻 270
2. 論文標題 Reactivity of IgM antibodies elicited by PEGylated liposomes or PEGylated lipoplexes against auto and foreign antigens	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 114 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2017.12.002	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 Ando Hidenori, Abu Lila Amr S., Tanaka Masao, Doi Yusuke, Terada Yasuko, Yagi Naoto, Shimizu Taro, Okuhira Keiichiro, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiko	4. 巻 15
2. 論文標題 Intratumoral Visualization of Oxaliplatin within a Liposomal Formulation Using X-ray Fluorescence Spectrometry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 403 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00762	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 Shimizu Taro, Abu Lila Amr S., Fujita Risako, Awata Mizuki, Kawanishi Munehira, Hashimoto Yosuke, Okuhira Keiichiro, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiko	4. 巻 127
2. 論文標題 A hydroxyl PEG version of PEGylated liposomes and its impact on anti-PEG IgM induction and on the accelerated clearance of PEGylated liposomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	6. 最初と最後の頁 142 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejpb.2018.02.019	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 Ohoka Nobumichi, Morita Yoko, Nagai Katsunori, Shimokawa Kenichiro, Ujikawa Osamu, Fujimori Ikuo, Ito Masahiro, Hayase Youji, Okuhira Keiichiro, Shibata Norihito, Hattori Takayuki, Sameshima Tomoya, Sano Osamu, Koyama Ryokichi, Imaeda Yasuhiro, Nara Hiroshi, Cho Nobuo, Naito Mikihiko	4. 巻 293
2. 論文標題 Derivatization of inhibitor of apoptosis protein (IAP) ligands yields improved inducers of estrogen receptor degradation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 6776 ~ 6790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA117.001091	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 Mizuguchi Chiharu, Nakamura Mitsuki, Kurimitsu Naoko, Ohgita Takashi, Nishitsuji Kazuchika, Baba Teruhiko, Shigenaga Akira, Shimanouchi Toshinori, Okuhira Keiichiro, Otaka Akira, Saito Hiroyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of Phosphatidylserine and Cholesterol on Membrane-mediated Fibril Formation by the N-terminal Amyloidogenic Fragment of Apolipoprotein A-I	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23920-3	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 Emam Sherif E., Ando Hidenori, Abu Lila Amr Selim, Shimizu Taro, Ukawa Masami, Okuhira Keiichiro, Ishima Yu, Mahdy Mahmoud A., Ghazy Fakhr-eldin S., Ishida Tatsuhiro	4. 巻 41
2. 論文標題 A Novel Strategy to Increase the Yield of Exosomes (Extracellular Vesicles) for an Expansion of Basic Research	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 733 ~ 742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00919	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 Emam Sherif E., Ando Hidenori, Abu Lila Amr Selim, Kobayashi Shinya, Shimizu Taro, Okuhira Keiichiro, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiro	4. 巻 41
2. 論文標題 Doxorubicin Expands in Vivo Secretion of Circulating Exosome in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1078 ~ 1083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00202	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 Emam Sherif E., Ando Hidenori, Lila Amr S. Abu, Shimizu Taro, Okuhira Keiichiro, Ishima Yu, Mahdy Mahmoud A., Ghazy Fakhr-eldin S., Sagawa Ikuko, Ishida Tatsuhiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Liposome co-incubation with cancer cells secreted exosomes (extracellular vesicles) with different proteins expressions and different uptake pathways	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32861-w	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 Shimizu Taro, Abu Lila Amr S., Awata Mizuki, Kubo Yukiyo, Mima Yu, Hashimoto Yosuke, Ando Hidenori, Okuhira Keiichiro, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiro	4. 巻 35
2. 論文標題 A Cell Assay for Detecting Anti-PEG Immune Response against PEG-Modified Therapeutics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-018-2505-3	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 Shimizu Taro, Abu Lila Amr S., Kawaguchi Yoshino, Shimazaki Yuna, Watanabe Yuki, Mima Yu, Hashimoto Yosuke, Okuhira Keiichiro, Storm Gert, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiro	4. 巻 201
2. 論文標題 A Novel Platform for Cancer Vaccines: Antigen-Selective Delivery to Splenic Marginal Zone B Cells via Repeated Injections of PEGylated Liposomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2969 ~ 2976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1701351	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 Ohoka N, Okuhira K, Ito M, Nagai K, Shibata N, Hattori T, Ujikawa O, Shimokawa K, Sano O, Koyama R, Fujita H, Teratani M, Matsumoto H, Imaeda Y, Nara H, Cho N, Naito M.	4. 巻 292
2. 論文標題 In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Erasers (SNIPERs).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 4556-4570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.768853.	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 Kinoshita R, Ishima Y, Chuang VTG, Nakamura H, Fang J, Watanabe H, Shimizu T, Okuhira K, Ishida T, Maeda H, Otagiri M, Maruyama T.	4. 巻 140
2. 論文標題 Improved anticancer effects of albumin-bound paclitaxel nanoparticle via augmentation of EPR effect and albumin-protein interactions using S-Nitrosated Human Serum Albumin Dimer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomaterials.	6. 最初と最後の頁 162-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2017.06.021.	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 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 立花 洸季、小川 真依、石田 竜弘、異島 優、奥平 桂一郎
2. 発表標題 免疫抑制剤フィンゴリモドによるABCトランスポーターの増加を介した泡沫化マクロファージへの脂質蓄積への影響
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川 真依、立花 洸季、石田 竜弘、奥平 桂一郎
2. 発表標題 多発性硬化症治療薬FTY720によるABCトランスポーターA1発現に対する影響とそのメカニズム
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Maki Tsujita, Juniki Yamamoto, Rinka Maehashi, Alan T Remaley, Chieko Mineo, Philip W Shaul, Shinji Yokoyama and Keiichiro Okuhira
2. 発表標題 SAA and conditional SR-BI null mice plasma
3. 学会等名 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻田麻紀、高瀬博嗣、奥平桂一郎、鐔木基成
2. 発表標題 磁場照射によるABCA1トランスポーター機能とマウス成体脳細胞新生への影響
3. 学会等名 第1回トランスポーター研究会関西西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東南 百花、佐久間 覚、奥平 桂一郎
2. 発表標題 3T3-L1細胞を用いた白色脂肪細胞のペーグ化関連遺伝子発現に対するスルフォラファンの影響
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥平 桂一郎
2. 発表標題 脂質トランスポーターABCA7の発現制御機構解明に向けた研究
3. 学会等名 第15回トランスポーター研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥平 桂一郎
2. 発表標題 動脈硬化性疾患を標的としたHDL創薬への挑戦
3. 学会等名 徳島大学大学院医歯薬学研究部・BRIGHT合同公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立花 洸季、小川 真依、石田 竜弘、異島 優、奥平 桂一郎
2. 発表標題 免疫抑制剤フィンゴリモドがマクロファージへの脂質蓄積に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐久間 寛、奥平 桂一郎
2. 発表標題 3T3-L1前駆脂肪細胞の分化誘導に対するスルフォラファン及びアリルイソチオシアネートの影響
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川真依, 立花洸季, 石田竜弘, 奥平桂一郎
2. 発表標題 多発性硬化症治療薬FTY720のアポリポタンパク質発現に対する影響
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内海彩花, 佐々木澄美、楠本嵩志, 吉田徳幸, 石田竜弘, 井上貴雄, 奥平桂一郎
2. 発表標題 アンチセンスのキャリア非依存性取り込み機構に寄与する膜タンパク質の検討
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有井紗由季, 上田将弘, 重永章, 大高章, 石田竜弘, 奥平桂一郎
2. 発表標題 プロテインノックダウン法を用いたチミジル酸合成酵素分解誘導剤開発
3. 学会等名 第58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 2019年

1. 発表者名 楠本嵩志, 堂前純子, 田中直伸, 柏田良樹, 辻大輔, 伊藤孝司, 石田竜弘, 奥平桂一郎
2. 発表標題 天然物による膜トランスポーターABCA7の発現増強機構の解析
3. 学会等名 第58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 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 第58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 2019年

1. 発表者名 宮下直樹, 奥平桂一郎, 川原遥華, 津田雄介, 森本恭平, 辻耕平, 重永章, 大高章, 石田竜弘
2. 発表標題 動脈硬化治療を指向した光制御型HDL構成ペプチドの開発
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 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 宮下直樹、奥平桂一郎、石田竜弘
2. 発表標題 Xanthohumol を用いたDNAトランスフェクション効率の改善
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 立花洸季、田中保、小暮健太郎、石田竜弘、奥平桂一郎
2. 発表標題 HDL構成タンパク質分泌に対するスフィンゴシン-1-リン酸及びフィンゴリモドの影響
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
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 金山忠史、奥平桂一郎、大川内健人、清水太郎、重永章、大高章、石田竜弘
2. 発表標題 人工HDLの化学的性状と体内動態への影響に関する検討
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 立花洸季、田中保、小暮健太郎、石田竜弘、奥平桂一郎
2. 発表標題 HDL構成タンパク質分泌に対するスフィンゴシン-1-リン酸及びフィンゴリモドの影響
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 奥平桂一郎
2. 発表標題 抗動脈硬化性タンパク質を利用した創薬への挑戦
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 楠本嵩志、堂前純子、田中直伸、柏田良樹、辻大輔、伊藤孝司、石田竜弘、奥平桂一郎
2. 発表標題 膜タンパク質ABCA7を増加させる新規天然物
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 末永翔平、金山忠史、橘茉里奈、楠本嵩志、杉原涼、西辻和親、辻田麻紀、石田竜弘、奥平桂一郎
2. 発表標題 apoA-I結合タンパク質AIBPの抗炎症活性発現メカニズムの検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橘茉里奈、末永翔平、楠本高志、杉原涼、高田春風、西辻和親、辻田麻紀、石田竜弘、奥平桂一郎
2. 発表標題 炎症モデルマウスにおけるapoA-I結合タンパク質AIBPの抗炎症作用の検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tachibana, K., Tanaka, T., Kogure, K., Ishida, T., Okuhira, K.
2. 発表標題 Sphingosine-1-phosphate (S1P) affects the secretion of high density lipoprotein (HDL)-constituent protein.
3. 学会等名 12th International Symposium on Nanomedicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橘 茉里奈, 杉原 涼, 藤見 紀明, 西辻 和親, 坂下 直実, 辻田 麻紀, 石田 竜弘, 奥平 桂一郎
2. 発表標題 ヒトアポA-I結合タンパク質AIBPの新規機能解明
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	フィッツジェラルド マイケル (Fitzgerald Michael L.)	マサチューセッツ総合病院・CCIB・PI	

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			
米国	MGH / HMS			