

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07066

研究課題名(和文) 治療のないニーマン・ピック病C型肝炎変に対する画期的治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of a breakthrough treatment for Niemann-Pick disease type C liver lesions

研究代表者

石塚 洋一 (Ishitsuka, Yoichi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授

研究者番号：70423655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ニーマン・ピック病C型(NPC)は遺伝難病で、脂質蓄積を伴う肝障害が問題となる。本研究では、NPC肝障害の病態機序解明と治療薬開発を目指し検討を行った。NPCモデルマウスにHPBCDを微量脳室内投与する実験結果からNPCの中樞神経障害と肝障害の病態連関が示唆され、この機序に関与する分子を同定し、この病態機序解明の更なる研究の足がかりを見出した。HPBCDに代わる新規治療薬候補マルトシル-シクロデキストリンを見出し、特許出願・論文発表を行った。アセトアミノフェンによる薬剤性肝障害におよぼすNPC1遺伝子変異の影響をマウスと培養細胞で調べたが肝障害が増悪するような知見は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未だ病態が解明されておらず治療薬開発が急務な疾患であるNPC肝障害における脳-肝臓連関があることを薬理学的検討から明らかにし、更に新規治療薬候補のG2GCDを見出し、それぞれ論文報告した点で、学術的にも社会的にも極めて意義のある成果である。また、NPCにおけるアセトアミノフェン肝毒性に関する情報を提供し、その臨床使用に際して有益な情報を提示するものであり、社会的意義のある研究成果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Niemann-Pick disease type C (NPC) is a recessive genetic disorder caused by mutations in NPC1 and NPC2 genes, resulting in liver damage and cholesterol buildup. This study aimed to evaluate the mechanisms of development NPC-related liver disorders and develop therapeutic agents. (1) Intracerebroventricular administration of hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD) to NPC model mice decreased serum transaminase levels and liver tissue's osteoactivin (GPNMB), indicating a link between CNS and liver damage. Identifying molecules involved in this brain-liver connection lays the groundwork for further research on liver pathogenesis. (2) Maltosyl-β-cyclodextrin (G2GCD), an alternative therapy to HPBCD, was discovered and patented. (3) Experiments with NPC-like cells and mice reported acetaminophen exacerbating hepatotoxicity. Thus, we examined the impact of NPC1 gene mutations on acetaminophen-induced hepatotoxicity, finding no evidence of worsened toxicity in vitro and in vivo models.

研究分野：応用薬理学

キーワード：ニーマン・ピック病C型 シクロデキストリン 肝障害 脳肝連関 薬剤性肝障害 アセトアミノフェン

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

ニーマン・ピック病 C 型 (NPC) は、**NPC1** または **NPC2** 遺伝子の常染色体劣性遺伝子の変異によって引き起こされるリソソーム貯蔵障害で、アンメットメディカルニーズが高い疾患である。リソソーム膜タンパク質である **NPC1** と内腔タンパク質である **NPC2** は、リソソームから小胞体へのコレステロールの輸送を仲介するために協働し細胞機能を維持している。一方、これらのタンパク質が遺伝的に欠損すると、細胞内のコレステロール輸送が阻害され、リソソームに遊離型コレステロールが異常蓄積し、他のオルガネラではエステル型コレステロールが不足するようになる。これにより生命維持に関わる中枢神経障害や肝腫大を伴う肝障害 (NPC 肝障害) を発症する。中枢神経障害に対し、スフィンゴ脂質類生合成経路を阻害するミグルスタットが本邦でも保険適用されるなど、治療法の進歩が見られている。なお、ミグルスタットは NPC 肝障害には無効であることが報告されている。一方、NPC 肝障害は、若年期や青年/成人期では、肝障害が重症化することなく生命予後に影響しないため、中枢神経障害と比較して軽視されている。しかし、幼児期の NPC では、ほとんどの患者が神経症状に先行して重度な肝腫大を呈し、現場の医療者はこの治療に難渋している。さらに、胆汁うっ滞を伴う劇症肝障害を発症し、肝移植を余儀なくされる症例や中枢神経症状を発症する前に死に至る症例など、重症症例も多数報告されている。したがって、中枢神経障害に加えて、NPC 肝障害の病態機序を明らかにすることは学術的にも社会的にも極めて重要である。

2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPBCD) は、コレステロールを含む親油性化合物との環状オリゴ糖包接体であり、食品添加物や医薬品の可溶化剤として広く使用されている。これまでの研究では、**HPBCD** が細胞および動物モデルにおいて NPC の神経症状や肝障害に対して潜在的な効果を持つことが示され、NPC 患者に対して **HPBCD** は人道的使用として投与されている。現在、米国と欧州で臨床試験が進行中であり適応取得が期待されているが、有害反応として聴覚障害が頻発しており、有効かつ安全性の高い新しい治療薬候補の探索が求められている。

2. 研究の目的

本研究では NPC 肝障害に対する治療薬の開発ならびに病態発症機序の解明を目的として、主に以下の 3 点について検討を行うこととした。シクロデキストリン誘導体 **HPBCD** の微量脳室内投与時のモデルマウス肝病変の変化を調べる。培養細胞および病態モデルマウスを用いて、新規治療薬候補化合物の有効性評価を行う。小児科領域で汎用されるアセトアミノフェンなどの肝障害惹起薬物の NPC における安全性を評価することで、NPC 患者に対し薬剤性肝障害の回避に資する情報を収集する。

3. 研究の方法

実験材料：**HPBCD** および **mono-6-O- α -maltosyl- γ -CD (G2GCD)** は、それぞれ日本食品化工株式会社および塩水港精糖株式会社より恵与された。**4%** 中性緩衝パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液は、和光純薬工業株式会社から購入した。**Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)**、ペニシリンストレプトマイシン、トリプシンは **Gibco-Life Technologies** から購入した。**Fetal bovine serum (FBS)** は **Biowest** から購入した。リン酸緩衝液は和光株式会社から購入した。アセトアミノフェンおよび **filipin complex** は **SIGMA Life Science** から購入した。NanoCulture® Plate は **SCIVAX** 社から購入した。研究全体を通じて、脱イオン蒸留されたバイオピュアグレードの水を使用した。他のすべての試薬および溶媒は試薬グレードのものを用いた。

動物実験：病態モデルマウスである **Npc1** 遺伝子欠損マウス (BALB/cNctr-Npc1^{min}) を使用した。マウスは、12 時間の明暗サイクルで一定の室温 (24) の制御された条件下で維持され、食物と水は自由に与えられた。組織学的分析が行われるまで、マウスの体重を毎週測定した。脳サンプルは生後 8 週目に採取され、カルピンジンの免疫組織化学的染色が行われました。すべての実験は熊本大学動物実験倫理委員会の動物使用ガイドラインに準拠しました。

病態モデルマウスへの **HPBCD** 脳室内投与に用いる薬液は、**HPBCD** を水に溶解し、**320.8 mM** に調製した。その後、**pH 7.2-7.4** に調整し、滅菌濾過を行い投与した。**3** 種類の混合麻酔薬 (メドミジン **0.3 mg/kg**、ミダゾラム **4.0 mg/kg**、ブトルファノール **5.0 mg/kg**) を腹腔内注射した後、小動物用定位固定装置 (**IMPACT-1000C** および **STEREOTAXIC**) に固定しました。インジェクター **KDS 310 Plus** を使い、針を左側脳室から頭蓋骨の穿孔に挿入し、生理食塩水または **HPBCD** を投与した。なお、術中はマウスの体温を **37** に維持するためにヒータを用いて保温した。なお、**G2GCD** は全身投与 (皮下投与) によりその有効性評価を行った。

NPC 病態モデルマウスの中枢神経障害の評価：**NPC** の神経変性の影響は、小脳プルキンエ細胞の病理評価により実施した。プルキンエ細胞のマーカーである抗カルピンジン **D28K** 抗体 (**N-18**) による免疫染色を実施し、Histofine® SimpleStain MAX PO および **Mayer** のヘマトキシリンで発色させた。**Biorevo BZ-9000** 顕微鏡システムを使用して組織病理学的変化を画像

化し、小脳全体で発現したカルビンジン陽性細胞の数を測定した。

NPC 病態モデルマウスの肝障害の評価： NPC 肝機能障害を調べるため、血清トランスアミナーゼ値および肝病理学的変化を評価した。血液は下大静脈から採取し血清を採取した。血清 ALT 値は、自動分析装置 (FUJI DRI-CHEM 7000 V) を用いて測定した。NPC 肝病変の影響については、肝サンプルは直ちに重量を測定し 4%PFA で固定し、パラフィン包埋切片とし、ヘマトキシリン・エオシン (H&E) 染色を行い、Biorevo BZ-9000 顕微鏡システムを使用して組織病理学的変化を画像化して評価した。

細胞培養： ヒト肝癌由来細胞 HepG2 細胞は RIKEN BioResource Center 製 (RCB1648) のものを用いた。細胞はインキュベータ内で 5%CO₂、37 °C に維持され、10%FBS、100 U/mL penicillin、100 µg/mL streptomycin を含む DMEM 培地を用いて NanoCulture® Plate に播種して培養を行った。実験に使用しない維持目的の細胞は 3-4 日に 1 回継代を行った。HepG2 細胞を 1.0 × 10⁴ cells/well の濃度で NanoCulture® Plate に各濃度の U18666A を含む DMEM で播種し、48 時間インキュベーションしてアセトアミノフェン添加を行った。また HPBCD を用いた実験では播種から 42 時間後に各種試薬添加を行い、その 6 時間後に各試薬に置換を行った。細胞生存率は Cell counting kit にて WST-8 assay を行い、450 nm における吸光度をマイクロプレートリーダーにて測定し生細胞数を求めた。コントロールとして培地のみで培養した群の生細胞数を細胞生存率 100% とし、それに対する生細胞数の相対的な割合を算出し、各群の細胞生存率とした。

4. 研究成果

HPBCD の脳室内投与による小脳の神経障害の減弱の可能性を確認するために、*Npc1* 遺伝子欠損マウスでカルビンジン免疫染色を行った。その結果、HPBCD の脳室内注射 (21.4 µmol/kg を 4 および 6 週齢時に投与、合計 2 回投与) により、体重の減少が抑制された。マウス小脳のブルキンエ細胞消失の組織学的評価において、カルビンジン免疫染色を行った。生理食塩水処理した *Npc1* 遺伝子欠損マウスでは、8 週齢時に行った観察で、生理食塩水処理した野生型群のレベルに比べ、カルビンジン陽性細胞はほとんど認められなかった。一方、HPBCD 処理群では、生理食塩水処理群とは有意に異なるカルビンジン陽性細胞が多数検出されたことから、本実験条件下において、HPBCD では顕著な神経障害抑制効果が見られた。

このとき *Npc1* 遺伝子欠損マウスの HPBCD 脳室内投与したときの肝状態におよぼす影響を評価した。生理食塩水を投与した *Npc1* 遺伝子欠損マウスでは血清トランスアミナーゼレベルの異常な増加観察されたが、この増加は HPBCD 処理によって顕著に抑制された (図 1A)。さらに、*Npc1* 遺伝子欠損マウスの肝臓の病理組織像 (H&E 染色) において、生理食塩水で処理した *Npc1* 遺伝子欠損マウスでは、広範な空胞化した肝細胞とクッパー細胞が観察された。興味深いことに HPBCD を脳室内投与すると、これらの肝臓の病理学的変化の少なくとも一部が改善された (図 1B)。更に、薬理学的解析を行った結果、この HPBCD 脳室内投与の NPC 肝障害抑制効果に関与する因子として生体内物質 X を見出した。以上の結果と、これまで申請者が行ってきた結果を総合的に勘案すると、HPBCD は中枢神経障害を軽減し、生体内物質 X の産生不全を改善することで、肝障害を軽減したことが示唆され、今後、この機序を精査することで、NPC 肝障害の発症機序が明らかになると期待され、新たな治療法開発にもつながると考える。

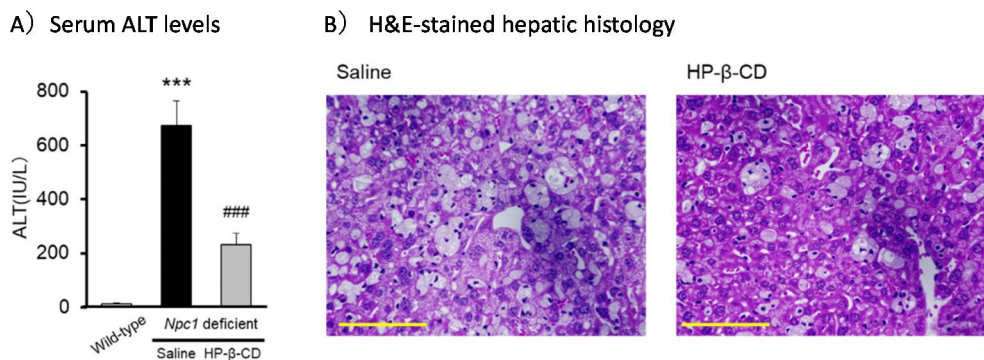


図 1. NPC 病態モデルマウスにおける HPBCD 微量脳室内投与による NPC 肝障害改善効果

A) 血清 ALT 値、B) 肝臓の病理学的評価

平均値 ± 標準誤差 (n = 8–11). *** $p < 0.001$ compared with the wild-type group. ### $p < 0.001$ compared with the saline group.

申請者らの投稿論文 *Int J Mol Sci*, 22, 452 (2021)より引用

次に、**HPBCD** に変わる治療薬候補として、**G2GCD** の **NPC** 治療効果を検証した。その結果、**Npc1** 遺伝子欠損マウスにおいて **NPC** 肝障害に対する抑制効果が見られた。**G2GCD** の全身投与では **HPBCD** で見られるような聴覚障害が見られないことから新規治療薬として有望である可能性が見出された。**G2GCD** は、生体適合性が高い **NPC** 肝障害治療として優れた化合物であることが示された。この発見を基盤にして、今後は新規 **NPC** 治療薬開発研究を進めており、あらたな研究成果を得ているところである。

更に、**NPC** 肝障害時に、アセトアミノフェンのような薬剤性肝障害を惹起する薬物投与の影響を調べた。**In vitro NPC** 病態モデル作成に使用される **U18666A** を **HepG2** 細胞に処理して、細胞内コレステロール蓄積が確認され、そのとき **U18666A** の濃度に依存してアセトアミノフェンの細胞障害性が増大し、**HPBCD** 処理により改善されたことが明らかとなった。一方で **NPC1** の **siRNA** によるノックダウン細胞を用いた検討では、細胞内コレステロール蓄積が確認されるものの、アセトアミノフェンの肝細胞障害性の増強は見られなかった。また、**Npc1** 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスと比較して血清 **ALT** 活性は低値を示し、アセトアミノフェン誘発肝障害において見られる小葉中心性壊死や **DNA** の断片化および酸化ストレスも軽度であった。以上より、**U18666A** 処理細胞では **NPC1** とは別な機序でアセトアミノフェン誘発細胞障害性を増強している可能性が考えられ、**NPC** 病態によるアセトアミノフェン肝障害性の増悪を示す明確な知見は得られていない。したがって、**NPC** 病態によるアセトアミノフェン肝障害性の増強は否定的であると考えているが、**NPC** を含む多くの遺伝性疾患患者でも使用されるアセトアミノフェンの肝毒性に関して、今後も更なる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamada Y, Miwa T, Nakashima M, Shirakawa A, Ishii A, Namba N, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H, Okada Y, Ichikawa A, Higaki K, Hayashi K, Minami K, Yoshikawa N, Ikeda R, Ishikawa Y, Kajii T, Tachii K, Takeda H, Orita Y, Matsuo M, Irie T, Ishitsuka Y	4. 巻 155
2. 論文標題 Fine-tuned cholesterol solubilizer, mono-6-0- -D-maltosyl- -cyclodextrin, ameliorates experimental Niemann-Pick disease type C without hearing loss	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 113698 ~ 113698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2022.113698	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 Okada By Yasuyo, Kuroiwa Sayako, Noi Ayaka, Tanaka Ayaka, Nishikawa Junichi, Kondo Yuki, Ishitsuka Yoichi, Irie Tetsumi, Higaki Katsumi, Matsuo Muneaki, Ichikawa Atsushi	4. 巻 137
2. 論文標題 Effects of 6-0- -maltosyl- cyclodextrin on lipid metabolism in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 239 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2022.09.007	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 Ishitsuka Yoichi, Irie Tetsumi, Matsuo Muneaki	4. 巻 191
2. 論文標題 Cyclodextrins applied to the treatment of lysosomal storage disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Drug Delivery Reviews	6. 最初と最後の頁 114617 ~ 114617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.addr.2022.114617	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 Yamada Y, Miwa T, Nakashima M, Shirakawa A, Ishii A, Namba N, Kondo Y, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kurauchi Y, Seki T, Katsuki H, Okada Y, Ichikawa A, Higaki K, Hayashi K, Minami K, Yoshikawa N, Ikeda R, Ishikawa Y, Kajii T, Tachii K, Takeda H, Orita Y, Matsuo M, Irie T, Ishitsuka Y	4. 巻 155
2. 論文標題 Fine-tuned cholesterol solubilizer, mono-6-0- -D-maltosyl- -cyclodextrin, ameliorates experimental Niemann Pick disease type C without hearing loss	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 113698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2022.113698	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 Okada By Yasuyo, Kuroiwa Sayako, Noi Ayaka, Tanaka Ayaka, Nishikawa Junichi, Kondo Yuki, Ishitsuka Yoichi, Irie Tetsumi, Higaki Katsumi, Matsuo Muneaki, Ichikawa Atsushi	4. 巻 137
2. 論文標題 Effects of 6-0- α -maltosyl- β -cyclodextrin on lipid metabolism in Npc1-deficient Chinese hamster ovary cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism	6. 最初と最後の頁 239 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgme.2022.09.007	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 Fukaura Madoka, Ishitsuka Yoichi, Shirakawa Seiichi, Ushihama Naoki, Yamada Yusei, Kondo Yuki, Takeo Toru, Nakagata Naomi, Motoyama Keiichi, Higashi Taishi, Arima Hidetoshi, Kurauchi Yuki, Seki Takahiro, Katsuki Hiroshi, Higaki Katsumi, Matsuo Muneaki, Irie Tetsumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Intracerebroventricular Treatment with 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Decreased Cerebellar and Hepatic Glycoprotein Nonmetastatic Melanoma Protein B (GPNMB) Expression in Niemann-Pick Disease Type C Model Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22010452	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 Yamada Y, Ishitsuka Y, Kondo Y, Nakahara S, Nishiyama A, Takeo T, Nakagata N, Motoyama K, Higashi T, Arima H, Kamei S, Shuto T, Kai H, Hayashino Y, Sugita M, Kikuchi T, Hirata F, Miwa T, Takeda H, Orita Y, Seki T, Ohta T, Kurauchi Y, Katsuki H, Matsuo M, Higaki K, Ohno K, Matsumoto S, Era T, Irie T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Differential mode of cholesterol inclusion with 2 hydroxypropyl cyclodextrins impacts safety margin in treating Niemann Pick disease type C	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15464	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 Abdullah-Al-Shoeb Mohammad, Sasaki Kenta, Kikutani Saori, Namba Nanami, Ueno Keiichi, Kondo Yuki, Maeda Hitoshi, Maruyama Toru, Irie Tetsumi, Ishitsuka Yoichi	4. 巻 9
2. 論文標題 The Late-Stage Protective Effect of Mito-TEMPO against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mouse and Three-Dimensional Cell Culture Models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9100965	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 白川 愛奈, 山田 侑世, 近藤 悠希, 西山 麻美, 河田 達哉, 三輪 徹, 竹田 大樹, 折田 頼尚, 竹尾 透, 中潟 直己, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志, 池田 龍二, 檜垣 克美, 松尾 宗明, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型治療における2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin脳室内投与療法の有効性および聴覚毒性評価を企図した逆向き橋渡し研究
3. 学会等名 第74回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井 亮良, 片山 莉乃, 近藤 悠希, 山田 侑世, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 檜垣 克美, 松尾 宗明, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型治療薬候補としての2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin の有効性と安全性に対する置換度の影響
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河田 達哉, 西澤 まど香, 近藤 悠希, 山田 侑世, 竹尾 透, 中潟 直己, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 関 貴弘, 太田 智子, 倉内 祐樹, 香月 博志, 亀井 峻輔, 首藤 剛, 甲斐 広文, 伊藤 慎悟, 緒方 星陵, 大槻 純男, 檜垣 克美, 松尾 宗明, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型における2-hydroxypropyl-β-cyclodextrinの脳-肝関連の作用点の探索
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 難波 七海, 柚木崎 美織, 近藤 悠希, 山田 侑世, 竹尾 透, 中潟 直己, 江良 択実, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 関 貴弘, 倉内 祐樹, 香月 博志, 松尾 宗明, 檜垣 克美, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann Pick 病 C 型患者にアセトアミノフェンを使用する際の肝障害リスクに関する基礎的検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石塚洋一, 近藤悠希, 門脇大介
2. 発表標題 システマティックレビューおよび医療ビッグデータ解析に基づくアセトアミノフェンの動脈管におよぼす薬理作用の一考察
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白川 愛奈, 山田 侑世, 近藤 悠希, 西山 麻美, 三輪 徹, 竹田 大樹, 折田 頼尚, 竹尾 透, 中潟 直己, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 倉内 祐樹, 関 貴弘, 香月 博志, 池田 龍二, 檜垣 克美, 松尾 宗明, 入江 徹美, 石塚洋一
2. 発表標題 Niemann-Pick病C型治療における2-hydroxypropyl-β-cyclodextrinの聴覚障害回避を目的とした至適投与条件の検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 難波 七海, 柚木崎 美織, 近藤 悠希, 山田 侑世, 竹尾 透, 中潟 直己, 江良 択実, 東 大志, 本山 敬一, 有馬 英俊, 関 貴弘, 倉内 祐樹, 香月 博志, 松尾 宗明, 檜垣 克美, 入江 徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 Niemann Pick 病C型患者に対するアセトアミノフェン使用の肝障害リスク評価を目的とした基礎的検討
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田 拓実, 横山 龍馬, 小野寺 理沙子, 東 大志, 竹尾 透, 中潟 直己, 深浦 まど香, 山田 侑世, 石塚 洋一, 近藤 悠希
2. 発表標題 脳移行性を有するニーマン・ピック病C型治療薬の開発
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日比野 光恵, 山田 勇磨, 真栄城 正寿, 渡慶次 学, 石塚 洋一, 原島 秀吉
2. 発表標題 コエンザイムQ10封入ミトコンドリア標的型DDSの開発およびアセトアミノフェン肝障害モデルへの治療効果の検証
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術大会
4. 発表年 2020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

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