

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02645

研究課題名（和文）内因的アルブミン輸送システムの理解に基づく革新的アルブミンDDSキャリアの構築

研究課題名（英文）Development of albumin DDS carrier based on an understanding of the endogenous albumin transport system

研究代表者

異島 優（Ishima, Yu）

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00457590

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：生体には、多様なアルブミン受容体が各臓器でそれぞれ発現しており、そのアルブミンに対する認識性には違いがある。我々は、このアルブミン受容体のアルブミン認識性を明らかにすることにより、様々な組織移行性をもつアルブミンの開発が出来ると考え、本研究課題を開始した。結果として、様々なストレスをアルブミンに加えたところ、アルブミンが3つのパターンに構造変化し、その構造変化パターン依存的な臓器移行性を示すことが明らかとなった。例えば、熱処理アルブミンは、脾臓への移行性が顕著に高まること、酸処理アルブミンではがん組織特異的に集積する性質を獲得していた。今後のワクチン開発や効率的ながん治療に繋がる成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来より薬物の生体内輸送を担っているアルブミンを基盤にして、変性や酸化、化学的修飾を人為的に導入する臓器ターゲティング能を付与する技術は、これまでにない研究成果である。特に学術的な意義は、変性や酸化、あるいは化学的修飾を人為的に導入したアルブミンの体内動態を解明することで、各組織のアルブミン認識性の理解が深まり、組織網羅的なデータ収集を行うことでドラッグデリバリー研究に大いに貢献できると考える。また社会的意義として、本研究成果に基づく製剤開発は、様々な薬の組織選択的移行性を高めることから、副作用の少ない安全な薬物治療が可能になり、使用する薬剤の投与量の削減による医療経済的効果も期待できる。

研究成果の概要（英文）：In human body, various albumin receptors are expressed in each organ, and their recognition of difference part in albumin. We started this research project with the idea that by clarifying the albumin recognition of these albumin receptors, we may be able to develop albumins with various tissue migration properties. As a result, it was revealed that when various stresses were applied to albumin, albumin changed structure into three patterns, and showed organ migration dependent on the pattern of structural change. For example, heat-treated albumin significantly increased its migration to the spleen, and acid-treated albumin acquired the property of accumulating specifically in cancer tissue. This result will lead to the development of vaccines and efficient cancer treatment in the future.

研究分野：薬剤学

キーワード：アルブミン ドラッグデリバリー アルブミン受容体 ストレス がん治療 ワクチン

1. 研究開始当初の背景

アルブミンのドラッグデリバリーシステム (DDS) キャリアとしての応用研究は、すでに 1970 年代後半から開始されており、50 年近く経過している。しかしながら、アルブミンを活用するアドバンテージとして、「高い生体適合性」や「長い血中半減期」、あるいは「多様な薬物結合特性」といったアルブミンそのものの物理学的特性に着眼したもののばかりである。事実、アルブミン遺伝子融合技術を用いた成長ホルモンとアルブミンを融合体 Albutropin は、アルブミンの長い血中半減期を活用したものであり、Abraxane®は、アルブミンの薬物結合特性を活用したものである。もちろん、このようなアルブミンの物理学的特性が DDS キャリアとして極めて有益であることは、上述した製剤開発・臨床使用状況のみならず、現在 1,000 を超えるアルブミン関連の臨床治験が世界中で行われていることから明らかであり、アルブミン融合化あるいは、アルブミンを薬物キャリアとして用いる新薬開発は今後益々加熱していくことが期待されている。

こうした背景の下、本研究はアルブミンの DDS キャリアとしての新たな概念を提唱する。本概念は、これまでのアルブミン自体の物理学的特性ではなく、アルブミンが作用する「アルブミン受容体」の特性に着目したものであり、これまでのアルブミン DDS 研究とは一線を画す。そのきっかけとなった研究は、生体内アルブミンの体内動態解析であった。アルブミンは、通常肝臓で生合成され、タンパク栄養源として、ほぼ全ての臓器・生体液中を介して運搬される。ところが、それぞれの臓器や生体液中に分布しているアルブミンの質の評価を詳細に行ってみたところ、大変興味深い知見が得られた。それは、脊髄液中のアルブミンには、酸化修飾体がほとんど検出されず、非常に質が高く、抗酸化活性が高いアルブミンであった一方で、尿中に排泄されるアルブミンには、そのほとんどが酸化修飾体であり、抗酸化活性が低いアルブミンであった。このことは、中枢である脊髄液には選択的に高品質なアルブミンが分布しており、腎臓を介して尿中に排泄されたアルブミンは、選択的に低品質なアルブミンが排泄されたことを示唆している。これらの知見は、生体内にはアルブミンの「質」を見極めるアルブミン受容体の存在を示唆するものであると考えられる。

実際に、これまでの申請者らの予備実験に加え、本研究に関連する知見を精査したところ、「アルブミンには多くの受容体が存在すること」や「その受容体の発現には臓器特異性が認められること」、加えて「それぞれの受容体のアルブミン認識性(正常 or 修飾アルブミン)が異なること」が明らかとなってきた。すなわち、これらのアルブミン受容体による精密な『内因的アルブミン輸送システム』を詳細に把握することで臓器特異的なアルブミンデリバリーが可能になるとの発想に至り、本研究課題を着想した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「内因的アルブミン輸送システムの理解に基づく次世代型アルブミンドラッグデリバリーシステムの構築」である。我々は、この内因的アルブミン輸送システムを制御しているものが上述してきた各種アルブミン受容体であると考えており、まずは様々な修飾アルブミンの作製を行い、それらの構造特性並びに物性評価を行う。次に、それら各修飾アルブミンの体内動態特性を評価する。その動態特性より得られた臓器移行性の結果に従って、その臓器移行性メカニズムの解明として、その臓器細胞膜上の相互作用タンパク質解析を行う。その後、これら知見を生かした各種アルブミン受容体への高い親和性を有するアルブミンキャリアの創製を行う。

アルブミン取り込み解析を行った研究として、血管内皮細胞など単一細胞を用いた細胞特異的な解析や糖尿病疾患時の腎切片を用いた解析などはすでに報告されているものの、*in vivo* 全体を対象としたアルブミン受容体の発現解析やそのアルブミン認識性・分布評価は皆無であり、ましてや、それぞれのアルブミン受容体の親和性を制御したアルブミンを創製し、DDS キャリアとして応用した実施例は全くないことから、本研究は極めて学術的独創性に溢れている。また、このようなアルブミン受容体認識性を高めた臓器特異的移行性を有するアルブミンが創製できれば、これまでの DDS 原料として用いられてきた正常アルブミンとは異なり、内因的アルブミンの競合的阻害の影響を受けにくいキャリア特性を有し、送達効率の高い画期的な次世代アルブミンキャリアとして、アルツハイマー病などの脳疾患や膵がんなどのデリバリー困難な組織にも送達でき、極めて創造性に富んだ類を見ない DDS 研究になると考えられる。

3. 研究の方法

(I) 様々な修飾アルブミンの作製

・変性剤による変性

凍結乾燥処理後の FITC-Normal アルブミン (4 mg/mL) を、変性剤 (メタノール、2-プロパノール、硫酸、塩酸、ギ酸、ジチオトレイトール、アセトン、クロロホルム、酢酸エチル、ホルムアミド、アセトニトリル、クロロホルムとメタノールの混合溶媒) を 1-50v/v% の範囲で混合し、直ちに常温で 30 分間激しく攪拌した。その後、4℃ 条件下で変性剤を取り除くため透析を行い、

凍結乾燥した。

・熱による変性

凍結乾燥処理後の FITC-Normal アルブミン (4 mg/mL) を、65、70、75、80、85、90、95°C で 10、20、30、40、50、60 分間加熱した。その後、凍結乾燥した。

(II) 修飾アルブミンの構造特性並びに物性評価

・蛍光プローブによる薬物結合サイトの解析

BD140 (3 μM)、DNSA (10 μM)、アルブミン (10 μM) を 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.3) 中で室温にて全量が 1 mL になるように反応させた。試料をガラスセルに移し、蛍光分光光度計 (FP-6600、日本分光) を用いて、365 nm で励起した際の蛍光をスキャンモードにて測定した。

・円偏光二色性(CD)スペクトルの測定

JASCO J-820 型分光偏光計を用いた。タンパク質を PBS (pH 7.4) 中にて 10 μM の濃度になるよう調整した。近赤外領域の CD スペクトルは 10 mm セルを、遠赤外領域の CD は 1mm セルを用いてそれぞれ測定を行った。ヘリックス含量は Chen らの方法に従い、222 nm における $[\theta]$ を用いて、下記式により算出した。

$$\alpha\text{-helix contents (\%)} = -([\theta]_{222 \text{ nm}} + 2340) / 30300 \times 100$$

・トリプトファン由来の蛍光の測定

蛍光分光光度計 (日本分光、FP-8200) を用いた。タンパク質を PBS (pH 7.4) 中にて 10 μM の濃度になるよう調整した。10 mm セルを用いて測定を行った。励起波長 295 nm、蛍光波長 300-550 nm の蛍光強度を測定した。

・疎水性領域の測定

蛍光分光光度計 (FP-8200、日本分光) を用いた。タンパク質を PBS (pH 7.4) 中にて 10 μM の濃度になるよう調整した。さらに疎水領域探索プローブである Sypro orange 溶液を 500 倍希釈になるように加えた。10 mm セルを用いて測定を行った。励起波長 470 nm、蛍光波長 520-620 nm の蛍光強度を測定した。

(III) 各修飾アルブミンの体内動態特性

・Alexa750-アルブミン の調製

凍結乾燥処理後のアルブミンをイオン交換水に溶解させ、20 mg/mL に調整した。近赤外蛍光標識試薬である Alexa750 NHS Ester (10 mg/mL (in DMSO)) を、アルブミン溶液 1 mL に対し、50 μL 添加後、遮光条件室温で 1 hr 回転混和した。その後、Amicon Ultra-4 (NMWL : 10 kDa) を用いて、限外ろ過により未反応の Alexa750 を除去した。

・正常マウスにおける各種アルブミンの体内動態解析

正常マウスに Alexa750-Normal HSA (1 mg /mice) および Alexa750-Abraxane® アルブミン (1 mg /mice)、Alexa750-酸処理アルブミン (1 mg /mice)、Alexa750-熱処理アルブミン (1 mg /mice) を静脈内投与した。投与 24 hr 後に各臓器 (心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓) を摘出し、IVIS Spectrum により *ex vivo* imaging を行い、各臓器の蛍光強度の測定を行った。(Ex/Em : 745 nm/800 nm)

(IV) 脾臓膜上における熱処理アルブミンとの相互作用するアルブミン受容体の同定

マウスから採取した脾臓細胞 (1x10⁶ cells) をペレットにし、未処理アルブミンまたは 70°C、30 分の熱処理アルブミン溶液 (5 μM 150 μL) に懸濁した。直後に BS3 (8 mM) を加え 4°C で 30 分間反応した。その後トリス緩衝液 (pH 7.4) を加え、架橋反応を停止した。遠心分離 (4°C, 200 g, 7 分) により細胞のペレットを作製し RIPA バッファーを添加し、4°C で 15 分回転混和させた。その後細胞溶解物を遠心し、上清を回収した (10,000 g, 4°C, 10 分)。その後、共免疫沈降分析では、タンパク質量 2 mg の全細胞溶解物を 1 μg のヒトアルブミン特異的抗体 (A80-229A, Montgomery, USA) とプロテイン A/G PLUS アガロース (sc-2003, SCB, USA) 4°C で一晩振盪し反応させた。ビーズを遠心分離により回収した (3000 rpm, 4°C, 30 秒)。HEPES 緩衝液でビーズを 5 回洗浄後、還元試薬を含む SDS-PAGE サンプルバッファーに溶解し、SDS-PAGE で泳動し、銀染色キット (24600, Thermo Scientific, 日本) を使用して銀染色した。その後、銀染色で得られたバンドを MS 解析によりタンパク質の同定を行った。

4. 研究成果

(I) 各種修飾アルブミンの構造特性並びに物性評価

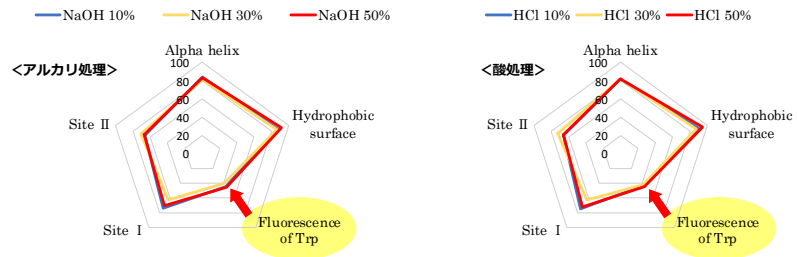
様々な物理化学的な処理を行い、アルブミンを修飾した後、各修飾アルブミンの構造特性並びに物性を評価した。まず、CD スペクトルを測定し、二次構造を反映する遠紫外領域スペクトルの変化を観察した。210-230 nm 付近のスペクトル変化から、酸処理アルブミンおよび熱処理アルブミンでは Normal アルブミンに比べ α-ヘリックス含有量の減少が観察された (data not shown)。次に、構造の変化を調査すべく アルブミン内部のトリプトファンの蛍光測定したところ、酸および熱処理により蛍光の消失が観察され、トリプトファンの露出が確認された。次に、

疎水面に結合して蛍光を示すプローブである Sypro orange を用いて評価した。Normal アルブミンおよび酸処理アルブミン、熱処理アルブミンと Sypro orange を反応させたところ、Normal アルブミンと反応した際の蛍光に対し、酸処理アルブミンおよび熱処理アルブミンとの反応により得られた蛍光が低かったことから、疎水面の被覆が示唆された。以後、詳細データは割愛するが、アルブミンの2つの薬物結合サイトの構造変化を測定し、すべての構造変化特性データをレーダー解析したところ、以下の3つの構造変化パターンが存在することを初めて明らかにした(図1)。以後、アルカリ処理と酸処理アルブミンの構造変化を Category 1、酸化と脂肪酸付加アルブミンの構造変化を Category 2、熱処理の構造変化を Category 3 とする。

構造変化 (Category 1)

<特徴>

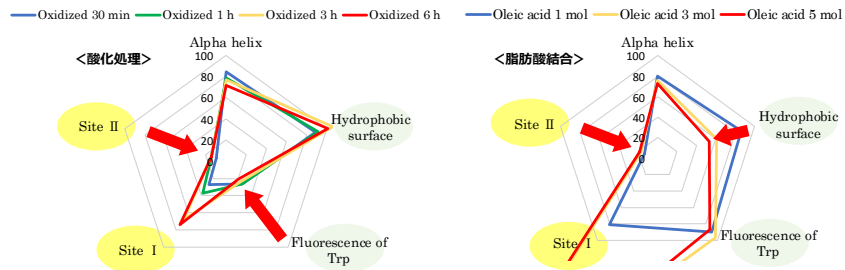
Trp 蛍光の減弱が著しい一方で、他のパラメーターの変動は小さい



構造変化 (Category 2)

<特徴>

Site II 結合能の減弱が著しい一方、Site I 結合能は一旦減少し、その後増大に転じる。表面の疎水性および Trp 蛍光の変動においては、それぞれの条件間で変化に差異が認められる。



構造変化 (Category 3)

<特徴>

Trp 蛍光の変動は小さい一方、他の全パラメーターが徐々に減少する。表面の疎水性は、一旦減少し、その後増大に転じる。

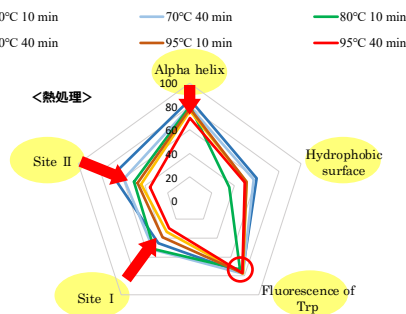


図1 各種修飾アルブミンの構造変化パターン解析

(II) 各修飾アルブミンの体内動態特性

次に、これら修飾アルブミンの体内動態特性を解析したところ、Normal アルブミンと比較し、Category 1 のアルブミンの臓器移行性に有意な差はなかった一方で、Category 2 のアルブミンの臓器移行性は、肝臓と腎臓への有意な移行性が観察された。また、Category 3 のアルブミンの臓器移行性は、肝臓と脾臓移行性に有意な差が観察された(図2)。この結果より、修飾アルブミンの Category 別に異なる臓器移行性があることを初めて突き止めた。また、結果は示さないが、Category 1 のアルブミンは、担がんモデルマウスにて同様の体内動態実験を行ったところ、がん局所への集積性が有意に高いことも突き止めている。今後、これらの Category 別のアルブミンを活用し、それぞれの臓器キャリアとしての有用性をモデル動物にて検証していく予定としている。

(II) 脾臓膜上における熱処理アルブミンとの相互作用するアルブミン受容体の同定

特に脾臓集積性の高い Category 3 のアルブミンである熱処理アルブミンを用いて、脾臓膜上における相互作用するアルブミン受容体の探索を試みた。その結果、Normal アルブミンとは相互作用しない複数のタンパク質が検出され、その一つは、Ezrin というタンパク質であることを MS 解析より同定した。興味深いことに、この Ezrin は糖化 HSA と N 末端ドメインで結合することが報告されており、構造変化が起きた HSA 認識能を持つことがすでに報告されており、熱処理 HSA の脾臓への取り込みに関与した可能性は十分に起こり得ると推察される。今後、この

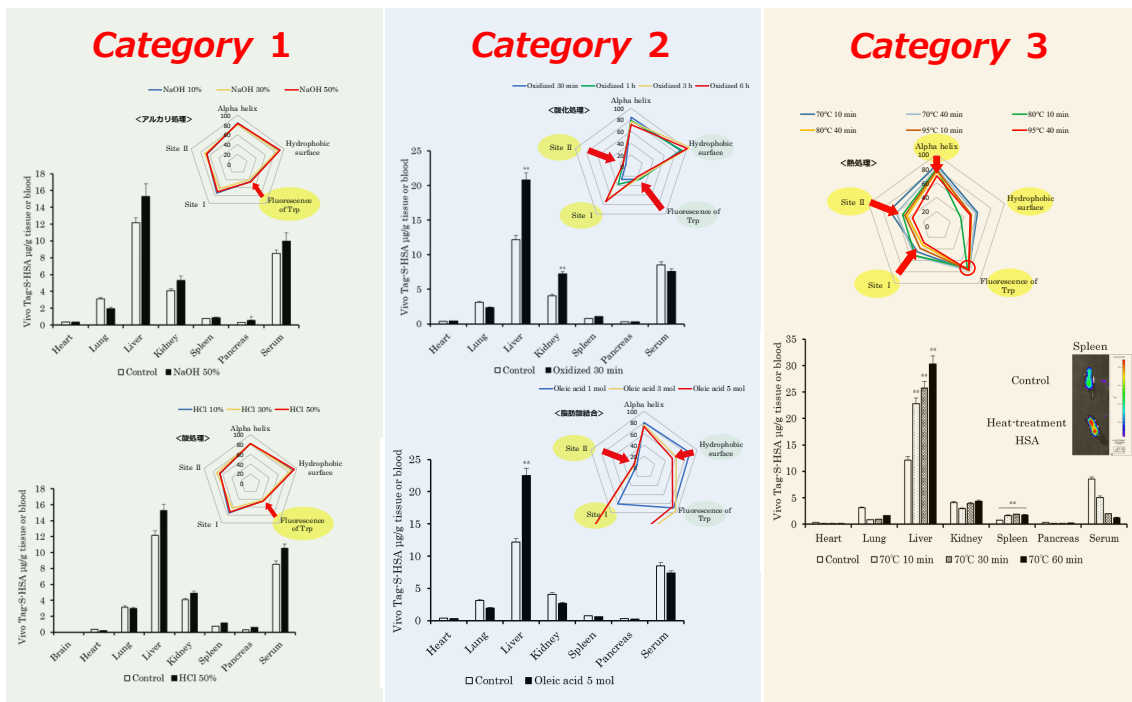


図2 各種修飾アルブミンの体内動態解析

Ezrin を含む相互作用するアルブミン受容体の解析を継続し、それらアルブミン受容体の寄与率を算出していく予定としている。

上述の結果より、様々なアルブミン受容体による修飾アルブミンの体内動態特性の制御が起り得ることを実証できたと考えられる。今後、それぞれのターゲット臓器別に疾患モデルを構築し、各修飾アルブミンキャリアを用いた効率的かつ副作用のない画期的な治療薬の開発が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ikeda-Imafuku Mayumi, Fukuta Tatsuya, Tuan Giam Chuang Victor, Sawa Tomohiro, Maruyama Toru, Otagiri Masaki, Ishida Tatsuhiko, Ishima Yu	4. 巻 17
2. 論文標題 Acute Kidney Injury Caused by Rhabdomyolysis Is Ameliorated by Serum Albumin-Based Supersulfide Donors through Antioxidative Pathways	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 128 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph17010128	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 Yasuda Kengo, Maeda Hitoshi, Kinoshita Ryo, Minayoshi Yuki, Mizuta Yuki, Nakamura Yuka, Imoto Shuhei, Nishi Koji, Yamasaki Keishi, Sakuragi Mina, Nakamura Teruya, Ikeda-Imafuku Mayumi, Iwao Yasunori, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiko, Iwakiri Yasuko, Otagiri Masaki, Watanabe Hiroshi, Maruyama Toru	4. 巻 17
2. 論文標題 Encapsulation of an Antioxidant in Redox-Sensitive Self-Assembled Albumin Nanoparticles for the Treatment of Hepatitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 16668 ~ 16681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.3c02877	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 Sakakibara Okina, Shimoda Mikako, Yamamoto Gaku, Higashi Youichirou, Ikeda-Imafuku Mayumi, Ishima Yu, Kawahara Masahiro, Tanaka Ken-ichiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Effectiveness of Albumin-Fused Thioredoxin against 6-Hydroxydopamine-Induced Neurotoxicity In Vitro	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9758 ~ 9758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24119758	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 Ishima Yu, Yamazaki Nio, Chuang Victor T. G., Shimizu Taro, Ando Hidenori, Ishida Tatsuhiko	4. 巻 45
2. 論文標題 A Maleimide-Terminally Modified PEGylated Liposome Induced the Accelerated Blood Clearance Independent of the Production of Anti-PEG IgM Antibodies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1518 ~ 1524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00389	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 Beppu Takuro, Nishi Koji, Imoto Shuhei, Araki Waka, Setoguchi Itaru, Ueda Ayaka, Suetsugi Naho, Ishima Yu, Ikeda Tokunori, Otagiri Masaki, Yamasaki Keishi	4. 巻 48
2. 論文標題 Novel nitric oxide donor, nitrated phenylbutyrate, induces cell death of human pancreatic cancer cells and suppresses tumor growth of cancer xenografts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 178 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2022.8393	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, Maruyama Toru, Otagiri Masaki, Chuang Victor T. G., Ishida Tatsuhiko	4. 巻 70
2. 論文標題 The New Delivery Strategy of Albumin Carrier Utilizing the Interaction with Albumin Receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 330 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-01024	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 Nishi Koji, Imoto Shuhei, Beppu Takuro, Uchibori Shotaro, Yano Ayana, Ishima Yu, Ikeda Tokunori, Tsukigawa Kenji, Otagiri Masaki, Yamasaki Keishi	4. 巻 42
2. 論文標題 The Nitrated Form of Nateglinide Induces Apoptosis in Human Pancreatic Cancer Cells Through a Caspase-dependent Mechanism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1333 ~ 1338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.15601	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 El Sayed Marwa M., Shimizu Taro, Abu Lila Amr S., Elsadek Nehal E., Emam Sherif E., Alaaeldin Eman, Kamal Amal, Sarhan Hatem A., Ando Hidenori, Ishima Yu, Ishida Tatsuhiko	4. 巻 615
2. 論文標題 A mouse model for studying the effect of blood anti-PEG IgMs levels on the in vivo fate of PEGylated liposomes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 121539 ~ 121539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2022.121539	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 Nakajima Takaki, Nagano Kazuya, Fukuda Yuka, Ishima Yu, Shibata Hiroko, Isaka Ryo, Zhang Tianqi, Haga Yuya, Higashisaka Kazuma, Tsujino Hirofumi, Ishida Tatsuhiro, Ishii-Watabe Akiko, Tsutsumi Yasuo	4. 巻 111
2. 論文標題 Subvisible Particles Derived by Dropping Stress Enhance Anti-PEG Antibody Production and Clearance of PEGylated Proteins in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 1363 ~ 1369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2022.01.023	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 Tanaka Yoshiaki, Okuyama Hitomi, Nishikawa Miyu, Ikushiro Shin ichi, Ikeda Mayumi, Ishima Yu, Ukawa Yuichi, Oe Kenichi, Terao Junji, Mukai Rie	4. 巻 10
2. 論文標題 8 Prenylningenin tissue distribution and pharmacokinetics in mice and its binding to human serum albumin and cellular uptake in human embryonic kidney cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Food Science & Nutrition	6. 最初と最後の頁 1070 ~ 1080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/fsn3.2733	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 Hama Maichi, Ishima Yu, Chuang Victor Tuan Giam, Ando Hidenori, Shimizu Taro, Ishida Tatsuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Evidence for Delivery of Abraxane via a Denatured-Albumin Transport System	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 19736 ~ 19744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmi.1c03065	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 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 Maeda Hitoshi, Ishima Yu, Saruwatari Junji, Mizuta Yuki, Yasuda Kengo, Oshiro Shun, Taura Manabu, McConnell Matthew J., Oniki Kentaro, Sonoda Kayoko, Wakayama Tomohiko, Kinoshita Manabu, Shuto Tsuyoshi, Kai Hirofumi, Tanaka Motohiko, Sasaki Yutaka, Iwakiri Yasuko, Otagiri Masaki, Watanabe Hiroshi, Maruyama Toru	4. 巻 341
2. 論文標題 Nitric oxide facilitates the targeting Kupffer cells of a nano-antioxidant for the treatment of NASH	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 457 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.11.039	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 Hirakawa Naoki, Ishima Yu, Kinoshita Ryo, Nakano Ryuto, Chuang Victor Tuan Giam, Ando Hidenori, Shimizu Taro, Okuhira Keiichiro, Maruyama Toru, Otagiri Masaki, Ishida Tatsuhiko	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 該当する

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 異島 優
2. 発表標題 アルブミン相互作用タンパク質を利用した新たな薬物輸送システム
3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本 愛子, 異島 優, 安藤 英紀, 石田 竜弘
2. 発表標題 アルブミンを基盤とした臓器特異的移行性を有するDDSキャリアの作製
3. 学会等名 第62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 2023年

1. 発表者名 橋本 愛子、異島 優、安藤 英紀、清水 太郎、石田 竜弘
2. 発表標題 Differential organ-specific distribution of human serum albumin denatured by various modifications
3. 学会等名 15th International Symposium on Nanomedicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平井 傑琉、田坂 菜々美、安藤 英紀、清水 太郎、石田 竜弘、異島 優
2. 発表標題 Biological roles of supersulfide in human hair
3. 学会等名 Redox Week in Sendai 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 異島 優、丸山 徹、赤池 孝章、小田切 優樹、石田 竜弘
2. 発表標題 The EPR effect and beyond: Drug delivery for refractory cancer therapy via an Endogenous Albumin Transport system
3. 学会等名 Redox Week in Sendai 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田 真由美、異島 優、丸山 徹、小田切 優樹、石田 竜弘
2. 発表標題 超硫黄分子のレドックス制御機構の解明と抗酸化剤への応用
3. 学会等名 第30回DDSカンファランス
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野 琉人、平川 尚樹、安藤 英紀、清水 太郎、石田 竜弘、異島 優
2. 発表標題 難水溶性薬物に対する溶解補助及び動態改善を企図した新規アルブミンナノ粒子の有用性評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第3回超分子薬剤学FGシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 異島 優、池田 真由美、酒井 真紀、長船 裕輝、岩尾 康範、丸山 徹、小田切 優樹、石田 竜弘
2. 発表標題 様々な生体液に含まれる超硫黄分子の生理的意義の解明
3. 学会等名 フォーラム2022: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平井 傑琉、清水 太郎、安藤 英紀、石田 竜弘、異島 優
2. 発表標題 毛髪中に含まれる超硫黄分子の検出および機能解明
3. 学会等名 フォーラム2022: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 十鳥 有希菜、平川 尚樹、木下 遼、清水 太郎、安藤 英紀、石田 竜弘、異島 優
2. 発表標題 スルホサリチル酸を用いた新規アルブミンナノ粒子化法の開発と敗血症への応用
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山出 莉奈、清水 太郎、平川 尚樹、安藤 英紀、異島 優、石田 竜弘
2. 発表標題 ヒト血清アルブミンナノ粒子(HSAnp)を利用したDDSの新規開発とがんワクチンへの展開
3. 学会等名 第38回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本 愛子、異島 優、安藤 英紀、石田 竜弘
2. 発表標題 アルブミンを基盤とした臓器特異的移行性を有するDDSキャリアの作製
3. 学会等名 第38回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 異島 優
2. 発表標題 アルブミンの体内動態特性に基づくDDSキャリアの開発に関する研究
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧真彦、異島優、安藤英紀、清水太郎、石田竜弘
2. 発表標題 アルブミン結合型パクリタキセル製剤Abraxaneの変性アルブミン受容体を介した薬物輸送メカニズム
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 福田 悠花、中島 崇樹、異島 優、安藤 英紀、清水 太郎、長野 一也、柴田 寛子、石田 竜弘
2. 発表標題 PEG修飾タンパクの凝集体形成が及ぼす抗PEG抗体産生・血中滞留性への影響
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 山出 莉奈、平川 尚樹、清水 太郎、安藤 英紀、異島 優、石田 竜弘
2. 発表標題 効率的な体液性免疫誘導に向けたアルブミンナノキャリアの開発
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 向井 愛菜、異島 優、安藤 英紀、清水 太郎、石田 竜弘
2. 発表標題 致死性エンドトキシンショックに対するヒト血清アルブミンの治療効果の機序解明
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 橋本 愛子、濱 眞吾、異島 優、安藤 英紀、清水 太郎、石田 竜弘
2. 発表標題 様々なヒト血清アルブミン受容体を介した薬物キャリアの開発
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 松尾 菜々、異島 優、安藤 英紀、清水 太郎、石田 竜弘
2. 発表標題 活性イオウ付加型ヒト血清アルブミンの腫瘍への送達は小疱形成を介した細胞死を誘導する
3. 学会等名 第29回DDSカンファランス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山出 莉奈、平川 尚樹、清水 太郎、安藤 英紀、異島 優、石田 竜弘
2. 発表標題 高い抗体産生誘導能を有する抗原搭載アルブミンナノ粒子の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会第2回超分子薬剤学FGシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 異島 優
2. 発表標題 活性硫黄化が織りなすタンパク質の新たな生体防御機構
3. 学会等名 第28回日本血液代替物学会年次大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本 愛子、異島 優、安藤 英紀、清水 太郎、石田 竜弘
2. 発表標題 アルブミンを基盤とした臓器特異的移行性を有するDDSキャリアの作製
3. 学会等名 第15回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾 菜々、異島 優、安藤 英紀、清水 太郎、石田 竜弘
2. 発表標題 Sulfane sulfur付加型HSAを用いた還元ストレス誘導を介するがん治療戦略
3. 学会等名 第60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 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>徳島大学薬学部 薬物動態制御学ホームページ https://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/ykz/ 京都薬科大学 薬剤学分野ホームページ https://labo.kyoto-phu.ac.jp/yakuzai/</p>
--

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	小田切 優樹 (Otagiri Masaki) (80120145)	崇城大学・薬学部・特任教授 (37401)	
研究分担者	石田 竜弘 (Ishida Tatsuhiko) (50325271)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授 (16101)	

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
---------	---------