

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790043

研究課題名（和文） 2 型糖尿病治療を指向した新規機能性ペプチド吸入製剤の戦略的開発

研究課題名（英文） Formulation studies on neuropeptides for type-2 diabetes treatment

研究代表者

尾上 誠良（ONOUE SATOMI）

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：00457912

研究成果の概要（和文）：2 型糖尿病の罹患率は非常に高く、その本質的な治療は急務な課題の一つである。本研究では 2 型糖尿病治療を指向した新規機能性ペプチド誘導体を創製するためにグルカゴンセクレチンファミリーペプチドの生物化学的ならびに各種構造活性相関研究を実施した。さらに、見出した新規誘導体の効果的な投与方法として非侵襲的な投与を可能にする徐放性粉末吸入製剤を考案し、モデルペプチドを使用して各種検討を推進した。

研究成果の概要（英文）：The present study aimed to develop new therapeutic agent to treat type 2 diabetes with a focus on glucagon-secretin family neuropeptides. Biochemical studies and structure-activity relationship studies were undertaken to provide new promising derivatives of neuropeptides. To improve therapeutic compliance for neuropeptides, sustained-release dry powder formulation system was also established with use of biodegradable polymer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：ドラッグデリバリー

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は遺伝要因と環境要因が複雑に絡んだ代謝疾患の一つであり、国際糖尿病連合（IDF）の報告によれば世界の糖尿病患者数は 2 億 3000 万人以上（成人の 6% に相当）、糖尿病に関連した疾患による死亡数は全世界で毎年 300 万人以上となっている。悪性腫瘍による総死亡者数が約 620 万人であることを考慮すれば、この数字は極めて深刻な事態を示すものと言えよう。糖尿病の脅威として循環器系疾患、神経障害、腎不全、失明などの各種合併症があり、これらは身体障害の増加、平均余命短縮および莫大な医療費を

生む結果となり、事実全世界の 2007 年の糖尿病と合併症の医療費は約 30 兆円にも達している。IDF によれば、糖尿病による死亡率は今後 10 年間で 25% 程度増加すると予測され、世界保健機関（WHO）による最新の推計でも全世界の糖尿病患者数は 2025 年に 3 億人を超えるとされ、医療経済学的にも深刻な課題となっているのである。

本疾患を病態学的に大別すると、インスリンの絶対量不足に起因する「1 型糖尿病（インスリン依存型糖尿病）」とインスリンの作用不足に起因する「2 型糖尿病（インスリン非依存型糖尿病）」がある。特に、2 型糖尿病

が世界中の全糖尿病患者の約 90% を占め、本邦では約 95% 以上にも達する。1 型糖尿病は自己免疫の破綻により膵臓 β 細胞が破壊されてインスリン産生不能のため、補充的インスリン投与が最適な治療法となる。一方、2 型糖尿病ではインスリン分泌障害あるいはインスリン抵抗性を示すことから、治療薬としては様々な作用機序を有したものが考案されている。例えばスルホニル尿素薬、速攻性インスリン分泌薬、ビッグアニド薬、チアゾリジン誘導体等が該当するが、これら薬物治療にもかかわらず長年月の治療を経て血糖コントロールが損なわれ更なる高血糖状態へと進行する患者も少なくない。これらの観点から、2 型糖尿病に対してより優れた治療効果を有する医薬候補物質の探索・創製が強く望まれているのである。

2 型糖尿病におけるインスリン分泌不全は膵 β 細胞の機能低下が一つの原因とされ、膵 β 細胞の機能低下にアポトーシスが関与していると考えられている。アポトーシス誘導因子として重要な役割を果たしているのは慢性的な高血糖状態による糖毒性であり、グルコースが膵 β 細胞で代謝される際に生じるラジカル種が膵 β 細胞に炎症や障害を与える。2 型糖尿病では高血糖状態による膵 β 細胞障害がインスリン分泌低下を招き、さらに高血糖状態を誘導するという悪循環に陥る。このように膵 β 細胞の機能低下に着目した 2 型糖尿病の病態については明らかにされているが、現時点において、膵 β 細胞保護による 2 型糖尿病の予防・根本的治療薬はほとんどない。

2. 研究の目的

我々はこれまでに多くの化学合成した神経ペプチド類、特に vasoactive intestinal peptide (VIP) や pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) 誘導体群が強い抗炎症作用を有することを見出し、炎症性疾患に対して改善をもたらせることを *in vitro/in vivo* モデル実験において実証している。これに加えて、ラジカル発生剤、タバコ煙、プリオン、 β -アミロイドなどの多くの内因性・外因性有害物質によるアポトーシスを VIP や PACAP が強力に抑制すること並びにその機序を明らかにした。特筆すべきことに、膵 β 細胞を用いた実験において PACAP は 10^{-9} M という極めて低い濃度でアポトーシス関連蛋白・遺伝子の発現抑制を介した強い神経保護・再生作用を示し、さらに PACAP は強力なインスリン分泌促進機能をも示した。これらの観点から、PACAP や同属ペプチドの 2 型糖尿病治療薬としての可能性が期待される場所であるが、実際の医薬応用に際しては少なくとも 2 つの大きな解決すべき重要な課題があり、これらは

(1) 神経ペプチド類の迅速な代謝による活性低下を改善する、(2) 治療コンプライアンスとバイオアベイラビリティが高い投与方法の開発であると判断された。我々が過去に得てきた構造活性相関情報は、更なる安定かつ高活性な誘導体開発において有用であり、活性の減弱なく安定化をもたらせることが可能であると期待する。具体的には受容体選択性に寄与する C 末端ヘリックス構造を保持したまま PACAP 分子の塩基性を向上させることによって生体内安定性向上をもたらすことを既に確認しているが、これに加えて更なる構造改変、例えば (1) 3, 4 位のアミノ酸を他のアミノ酸に種々置換し、トランスペプチドーションを抑制することで更なる安定化、(2) C 末端のポリエチレングリコールとの結合による代謝安定化し、2 型糖尿病治療において効果的な作用持続型の高安定誘導体を獲得可能と判断した。また、一般的にペプチド・タンパク質製剤は胃酸による著しい分解のため経口投与が極めて難しく、それ故注射剤としての臨床使用が最も多いが、近年、欧米の製薬企業を中心としてペプチド性医薬品の粉末吸入製剤技術開発が推進されている。既に我々はペプチド性医薬品の吸入製剤技術開発に着手し、吸入促進剤、ナノ結晶技術、非晶質固体分散体技術、徐放製剤技術等を利用した新規粉末吸入製剤の開発に成功し、本製剤技術が多くの生理活性ペプチドに適用可能であることを検証している。これらは PACAP 誘導体にも適用可能と考えられ、我々が考案する新規誘導体と粉末吸入製剤の組み合わせは 2 型糖尿病治療において新たな治療方法開発に繋がるものと作業仮説を立て、ここに提示した戦略的創薬・創剤研究を遂行する。

すなわち、本研究は日本人糖尿病患者の 95% 以上が該当する 2 型糖尿病に対して有効かつ安全な治療法開発を目指すものである。強力なインスリン分泌機能ならびに神経保護作用を有する新規機能性ペプチド誘導体を戦略的に開発し、それを粉末吸入製剤として実験的 2 型糖尿病モデル動物に気道内投与することで、「インスリン分泌促進による血糖コントロール」ならびに「抗アポトーシス活性による膵 β 細胞疲弊抑制」の 2 者を同時に達成するとともに、治療プライアンスが高い吸入療法を主軸とした新規治療方法開発に寄与しようとするものである。

3. 研究の方法

本研究では、まず過去の構造活性相関データを基に、さらなる高安定性・高機能性 PACAP 誘導体開発を行い、これら誘導体の物理化学的特性 (安定性、高次構造) や各種活性を指標に、もつとも治療効果が期待できる誘導体を選定する。これと同時に、2 型糖尿

病の病態をより反映した実験的モデル動物作製を目指して、新生児ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病モデルラットを改良しつつ構築する。第 2 段階として、選定された新規機能性ペプチドを我々が開発した新規粉末吸入製剤技術、特に吸収促進剤や徐放製剤を用いた高いバイオアベイラビリティを示す製剤を提案し、本品の薬物動態学的挙動を効果・安全性の面から精査することとする。

4. 研究成果

(1) セクレチンファミリーの細胞保護効果

RT-PCR 法を用いてラット膵臓由来 RIN-m5F 細胞における各種神経ペプチド受容体の mRNA 発現結果を示した。PAC1 受容体は 290 bp (PAC1 basic receptor) および 371/374 bp (hop 2/hip, hop 1 receptor) に相当する PCR 産物を認めた。また, secretin 受容体を除いて, VPAC1, VPAC2, GLP-1 および glucagon 受容体はそれぞれ 299, 326, 190, 407 bp に相当する PCR 産物を認めた (Fig. 1)。さらに, streptozotocin (STZ) 曝露後 48 時間における RIN-m5F 細胞における各種受容体発現は STZ 非曝露細胞と酷似した結果を示した。この結果から, glucagon-secretin family ペプチドを標的とした創薬アプローチの妥当性が示され, 同属ペプチドの誘導体化を基盤とした研究を遂行することとした。

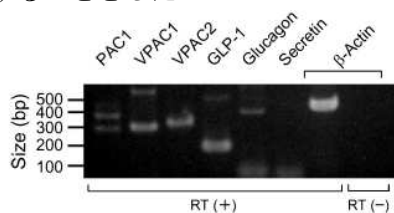


Fig. 1 RT-PCR analysis of neuropeptide receptor mRNAs in RIN-m5F cells. Total RNA was reverse transcribed in the absence (RT-) and presence (RT+) of reverse transcriptase and PCR amplified with primer pairs specific for the PAC1, VPAC1, VPAC2, GLP-1, glucagon and secretin receptors, and for β -actin (control).

STZ 曝露後, 各種ペプチドを添加した場合の 48 時間後における LDH 抑制率を Table 1 に示した。各種ペプチド処置群は 10-30% 程度の抑制率を示し, STZ 曝露群と比較して有意であった。特に, PACAP38 および PACAP27 はそれぞれ LDH 量を 33.7 ± 2.4 , $22.1 \pm 5.7\%$ 抑制した。本評価系におけるポジティブコントロールとして CoQ₁₀ (5×10^{-6} M) を用いた結果, 抑制率は $25.1 \pm 5.0\%$ であった。PACAP, VIP および CoQ₁₀ の用量曲線から, PACAP は用量依存的に LDH 量を抑

制する傾向を示し, また, 10^{-7} M における VIP の抑制率と比較して PACAP の抑制率は高値であった。さらに, PACAP は CoQ₁₀ と比較すると約 50 倍低い濃度で同程度の LDH 量を抑制していることが明確となった。

Table 1 Protective effect of glucagon-secretin family peptides in STZ-treated RIN-m5F cells

	Inhibition of LDH release (%)
<i>Neuropeptides (10^{-7} M)</i>	
PACAP38	33.7 ± 2.4 **
PACAP27	22.1 ± 5.7 **
VIP	7.3 ± 4.0 *
Secretin	12.9 ± 3.9 **
Glucagon	14.2 ± 3.0 **
Helodermin	14.9 ± 4.3 **
GLP-1	19.2 ± 5.3 **
GLP-1(7-37)	14.2 ± 7.1 *
<i>Control (5×10^{-6} M)</i>	
Coenzyme Q ₁₀	25.1 ± 5.0 *

PACAP の抗アポトーシス活性のメカニズムをアポトーシス関連タンパクの発現から精査した。哺乳類細胞において生存支持メンバーである Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 および A1 は 2 つのアポトーシス支持グループである Bax グループ (Bax, Bad および Bok) および BH3-only タンパクグループ (Bim, Bad, Bid, Bik, Bmf, Puma, Noxa および Hrk) と拮抗しており, それぞれアポトーシス誘導過程における調節因子として知られる。STZ 曝露によりアポトーシス促進に関与する Noxa および Bax の発現は増強され, 一方アポトーシス抑制に関与する Bcl-2 および Bcl-X_L の発現は減少したことから, STZ 曝露によるアポトーシス誘導は少なくともこれら 4 種のアポトーシス関連タンパクが関与していることが示された。アポトーシス誘導には様々な経路があるが, STZ による DNA 損傷の後, アポトーシス活性経路として Noxa 上昇, それに続く Bax 上昇が示唆される。また Bax 発現は Bcl-2 および Bcl-X_L からの調節も受けることが知られており, STZ のアポトーシス誘導においても Bcl-2 および Bcl-X_L の減少を示したことから, それが Bax の発現上昇に影響を及ぼしたといえる。PACAP を処置した細胞において Noxa, Bax, Bcl-2 の発現はコントロール群と同程度まで回復したことから, STZ によるアポトーシス誘導過程において PACAP は Noxa, Bcl-2 および Bax の発現調節に関与してアポトーシス抑制を示したと考える。

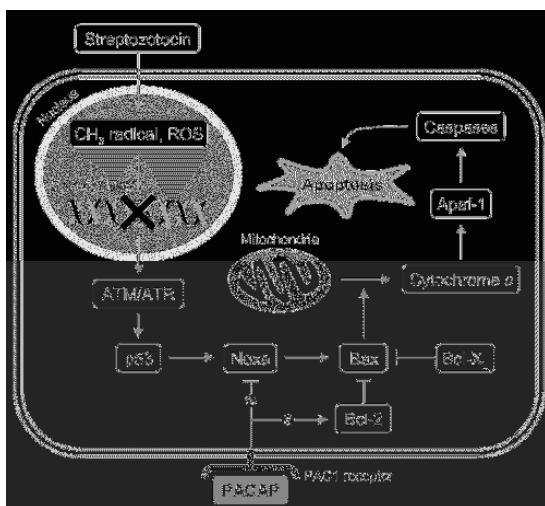


Fig. 2 Schematic summary of STZ-induced apoptotic signaling cascade in β -cells and its prevention by PACAP.

RIN-m5F 細胞における STZ のアポトーシス誘導に対する PACAP の細胞保護メカニズムについて、本知見から想定されるカスケードを Fig. 2 に示した。すなわち、STZ は DNA に障害を与え癌抑制遺伝子である p53 を活性化し、Noxa を活性化させてミトコンドリアにおける Bax の発現を上昇する。これにより、ミトコンドリアからシトクロム c が放出して caspases を活性化することによりアポトーシスを誘導する。この経路のうち、PACAP は受容体に作用した後アデニル酸シクラーゼを活性化し、Noxa および Bcl-2 の発現に影響を及ぼし、結果として Bax の発現を抑制することによりアポトーシスを抑制したと考える。これらの結果から、セクレチンファミリーの中で PACAP は β 細胞保護効果をもっとも強いものと考え、既知の同属ペプチド構造活性相関をベースにその誘導体を固相合成法によって化学合成した。STZ 曝露後、各種ペプチドを添加した場合の 48 時間後における LDH 抑制率を求めた。数種の PACAP 誘導体 (10^{-9} M) の LDH 抑制率は PACAP (10^{-9} M) のそれと比較して高値となった。特に、[Q²⁰, R²⁹, 32, 36]PACAP38, [R¹⁵, 20, 21, L¹⁷]PACAP38, [Q²⁰]PACAP27, [R¹⁵, 20, 21, L¹⁷]PACAP27-GKR において顕著に認められた。

(3) 新規 PACAP 誘導体の抗糖尿病効果

種々検討の結果、細胞保護作用を示した PACAP 誘導体のうち、強い代謝安定性を示した [R¹⁵, 20, 21, L¹⁷]-PACAP38 について *in vivo* 抗糖尿病効果を検証した。まず、新生児 STZ 誘発糖尿病モデルラットにおける膵 β 細胞保護機能を精査した。すなわち、生後まもなくのラットに STZ (100 mg/kg body

weight) を腹腔内投与し、その後 6 週間飼育することで新生児 STZ 誘発糖尿病モデルラットとした。また、STZ 投与後に [R¹⁵, 20, 21, L¹⁷]-PACAP38 (400 \cdot g/kg body weight) を 1 回/日継続して腹腔内投与して、膵臓組織の病態変化を HE 染色ならびに TUNEL 染色を用いて組織化学的に評価した。新生児 STZ 誘発糖尿病モデルラットでは膵 β 細胞の縮小とアポトーシス誘発を認めたが、PACAP 誘導体処理群では膵 β 細胞の正常化を示唆した。さらに、これらのモデル動物における血糖値調整能についても intraperitoneal glucose tolerance testing (IPGTT) によって精査した。正常ラット並びに新生児 STZ 誘発糖尿病モデルラットでは糖負荷によって速やかに血糖値が上昇し、その後、正常ラットでは速やかに血糖低下を認めたものの、新生児 STZ 誘発糖尿病モデルラットでは非常に緩やかであった。一方、PACAP 誘導体処理群ではコントロールと同等の血糖調整能を認め、PACAP 投与による膵機能の正常化が本結果をもたらしたものと考える。

(4) 生理活性ペプチドの粉末吸入製剤

PACAP 誘導体は糖尿病における血糖コントロール機能と膵 β 細胞保護の双方において魅力的な医薬候補化合物として有用である。しかしながら、生理活性ペプチドの医薬応用に際しては投与ルートが課題が残っており、治療コンプライアンスの低下が非常に強く懸念される。そこで、本研究では生理活性ペプチドを簡便に投与可能な粉末吸入製剤に着手した。PACAP 誘導体は大量生産の道が開けていないために、本検討では同属ペプチドで医薬応用されている glucagon を入手し、モデル化合物として粉末吸入製剤を試作した。

Poly(D, L-lactide-co-glycolide); PLGA は加水分解により最終的に水と二酸化炭素に分解するため、安全性の高い生体適合性の高分子材料であることが知られている。乳酸とグリコール酸の分子量および組成比率を変化させることで分解速度が変化することから、ペプチドやタンパク質の放出制御製剤に利用されている。PLGA を適用した生理活性ペプチドの粉末吸入製剤システムは作用時間の延長が期待できるが、PLGA デバイス中において、含有したタンパク質やペプチドの化学分解が起きることもある。例えば、PLGA のエステル結合は求核反応しやすいため、ポリマー加水分解産物の蓄積により内部のタンパク質やペプチドは不安定になる。アスパラギン残基のジアミノ化によって起こる PLGA の加水分解、ペプチド結合の加水分解、タンパク質の第 1 級アミンのアシル化が、分解した PLGA 製剤中で起こってしまう。さらに PLGA nanosphere 調製過程や保存中

に、アミロイド性のタンパク質やペプチドが α ヘリックスから β シートへ構造変化し、不溶性のフィブリルを形成するかもしれない。特に、glucagon フィブリルは神経細胞や肺胞上皮細胞において細胞毒性を示すことから、フィブリル形成の回避は安全な徐放性 glucagon 粉末吸入製剤を調製するうえで非常に重要である。そこで安全な glucagon 封入 PLGA nanospheres (GLG/NS) 粉末吸入製剤 (GLG/NS-RP) を提供するため、まず、GLG/NS を調製し、GLG/NS 中における glucagon のアミロイド産生を β シート特異的染色法である ThT binding assay より評価した。次に、GLG/NS の電子顕微鏡観察、Dynamic light scattering (DLS) による粒子径測定、溶出試験から、その物理化学的特性を評価した。そして、ジェットミルにより微細化した GLG/NS、エリスリトール混合物とラクトースキャリアから GLG/NS-RP を調製し、電子顕微鏡による表面形態の観察、レーザー回折により粒度分布測定、カスケードインパクトによる *in vivo* 吸入特性の予測を行った。

ポリマー溶液中の glucagon 濃度を変化させた GLG/NS (1-10 mg/mL) を油中エマルジョン溶媒拡散法により調製した。それぞれの GLG/NS を 20 mM NaPB (pH7.4) 中に再分散し、DLS より粒子径を測定したところ、どの濃度の GLG/NS も単一の粒度分布を示し、平均粒子径は 280-360 nm、多分散指数は 0.8 以下であった。また、nanospheres の回収率および glucagon の含有率を測定したところ、ポリマー溶液中 glucagon 濃度を 1, 5, 10 mg/mL で調製したとき、nanospheres の回収率はそれぞれ 58, 42, 35% であり、glucagon の含有率はそれぞれ 0.62 ± 0.030 , 7.6 ± 0.030 , $13 \pm 0.71\%$ であり、それぞれ濃度依存性を示した。GLG/NS 調製過程における glucagon の構造変化を ThT binding assay により評価した。1, 5 mg/mL で調製した製剤中の glucagon はエージングしていない glucagon 溶液であるコントロールと比較して ThT 結合活性に有意な差が見られなかった。しかし、10 mg/mL で調製した製剤中の glucagon はコントロールと比較して約 5 倍高い蛍光値を示した。この結果および製剤中の薬物含量などを考慮して以降の実験では 5 mg/mL の glucagon 溶液で調製した GLG/NS を用いることとした。

GLG/NS は水溶液中で簡単に振盪することですぐに分散した。DLS の結果より GLG/NS は約 280 nm の平均粒子径を示し、これは TEM で観察した GLG/NS の粒子径と一致し、200-300 nm の均一な球形粒子であった。また、水中において GLG/NS は -41 ± 0.8 mV のゼータ電位を示した。次に、各タイムポイントにおける GLG/NS 中の glucagon から、*in*

vitro における PLGA nanospheres の薬物放出特性を調べた。GLG/NS は、初期バーストおよび徐放性放出からなる 2 相性の薬物放出を示した。また、今回、製剤調製の最適化を行う以前では、最初の 30 分以内に約 75% の glucagon が放出されていたが、製剤の調製過程において、洗いの時間および洗いに用いる溶液量を増やし、各過程における溶液への再分散を十分に行なったところ、初期バーストを最初の 30 分以内で 32% まで抑えることができた。一方で、この操作により GLG/NS の薬物含有率は 8.7% から 7.6% まで減少してしまった。GLG/NS は初期バーストにより 30 分以内に 32% の glucagon を放出し、その後の徐放性放出により、24 時間までに約 70% の glucagon を放出した。

GLG/NS とエリスリトールの凍結乾燥混合物をジェットミルにより微細化し、ラクトースキャリアである Respitose と混合することで GLG/NS-RP を得た。SEM を用いて GLG/NS-RP を観察したところ、約 50 μ m の大きさをもつラクトースキャリア表面に微細化した GLG/NS が付着していることが確認できた。SEM 画像より、特に顕著な凝集物を認めず、微細化粒子は均一にキャリア表面に分散していた。次に、レーザー回折により GLG/NS-RP の粒度分布を測定した。0.25 MPa の乾燥空気により GLG/NS-RP を分散させたところ、2 つの異なる粒度分布を有するピークが観察できた。0.2-13 μ m のピークは 5.3 μ m の平均粒子径を示し、13-120 μ m のピークは 54 μ m の平均粒子径を示した。ラクトースキャリアが約 50 μ m であることから、小さい粒子群が GLG/NS とエリスリトールの微細化混合物、大きい粒子群がラクトースキャリアに該当すると考えられる。さらに、カスケードインパクトを用いて GLG/NS-RP の *in vitro* における吸入特性を評価した。Stage 2 から Stage 7 に分布している薬物は、理論的に気道から肺胞に到達すると考えられる空気力学的粒子径を持つ粒子であり、全体に対するこれら粒子の割合は FPF (Fine Particle Fraction) value と定義され粉末吸入製剤の吸入特性評価によく用いられる。GLG/NS-RP は 21% の FPF を示し、カプセルからの放出量である Emitted dose は 99% と非常に高い値を示した。以上の結果から、粘着性の高い PLGA ポリマーを用いているにも関わらず、GLG/NS-RP は粉末吸入製剤として適切な吸入特性を持つことを示唆し、PACAP 誘導体への発展的応用が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 6 件)

1. Misaka Shingen, Yosuke Aoki, Shin-ichiro Karaki, Atsukazu Kuwahara, Satomi Onoue, Shizuo Yamada: Inhalable powder formulation of a stabilized vasoactive intestinal peptide (VIP) derivative: anti-inflammatory effect in experimental asthmatic rats, *Peptides*, **31**: 72-78 (2010)
2. Satomi Onoue, Shingen Misaka, Yosuke Aoki, Shinichiro Karaki, Atsukazu Kuwahara, Asami Ohide, Takahiro Mizumoto, and Shizuo Yamada: Inhalable powder formulation of vasoactive intestinal peptide derivative, [R^{15,20,21}, L¹⁷]-VIP-GRR, attenuated neutrophilic airway inflammation in cigarette smoke-exposed rats. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **41**: 508-514 (2010)
3. Satomi Onoue, Junko Hanato, Kazuki Kuriyama, Takahiro Mizumoto, Shizuo Yamada: Development of PACAP38 Analogue with Improved Stability: Physicochemical and In Vitro/In Vivo Pharmacological Characterization. *J. Mol. Neurosci.*, **43**, 85-93 (2011)
4. Shingen Misaka, Hideyuki Sato, Yosuke Aoki, Takahiro Mizumoto, Satomi Onoue, Shizuo Yamada: Novel vasoactive intestinal peptide derivatives with improved stability protect rat alveolar L2 cells from cigarette smoke-induced cytotoxicity and apoptosis. *Peptides.*, **32**, 401-407 (2011)
5. Satomi Onoue, Kazuki Kuriyama, Atsushi Uchida, Takahiro Mizumoto, Shizuo Yamada: Inhalable sustained-release formulation of glucagon: in vitro amyloidogenic and inhalation properties, and in vivo absorption and bioactivity. *Pharm. Res.*, **28**, 1157-1166 (2011)
6. Satomi Onoue, Yoshiki Aoki, Takuya Matsui, Yoshiki Kojo, Shingen Misaka, Takahiro Mizumoto, Shizuo Yamada: Formulation design and in vivo evaluation of dry powder inhalation system of new vasoactive intestinal peptide derivative ([R^{15,20,21}, L¹⁷, A^{24,25}, des-N²⁸]-VIP-GRR) in experimental asthma/COPD model rats. *Int J Pharm.*, **410**, 54-60 (2011)

〔学会発表〕 (計 6 件)

1. Satomi Onoue: Neurotrophic activities of newly developed pituitary adenylate cyclase activating polypeptide derivatives in central and peripheral nervous systems. *The 3rd IANRAC hosted by International Association of Neurorestoratology* (Beijing, China). Abst. 64, April 23-25, 2010
2. Kazuki Kuriyama, Atsushi Uchida, Takahiro

Mizumoto, Satomi Onoue and Shizuo Yamada: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucagon-loaded PLGA nanospheres for inhalation therapy. 25th JSSX Annual Meeting in Tokyo. (Tokyo), Abstr. P.238, Oct7-9, 2010

3. Yosuke Aoki, Shingen Misaka, Takahiro Mizumoto, Satomi Onoue: Inhalable powder formulation of vasoactive intestinal peptide derivative, [R^{15, 20,21}, L¹⁷]-VIP-GRR, attenuated neutrophilic airway inflammation in cigarette smoke-exposed rats. 5th International peptide symposium (Kyoto), Abstr. P. 212, Dec 4-9, 2010
4. Yoshiki Kojo, Yosuke Aoki, Shingen Misaka, Takuya Matsui, Takahiro Mizumoto, Satomi Onoue: Inhalable powder formulation of stabilized vasoactive intestinal peptide derivative (IK312548). 5th International peptide symposium (Kyoto), Abstr. P. 211, Dec 4-9, 2010
5. Kazuki Kuriyama, Atsushi Uchida, Takahiro Mizumoto, Satomi Onoue: Development of glucagon-loaded PLGA nanospheres for inhalation therapy with improved pharmacokinetics and pharmacodynamics. 5th International peptide symposium (Kyoto), Abstr. P. 212, Dec 4-9, 2010
6. Satomi Onoue, Kazuki Kuriyama, Atsushi Uchida, Takahiro Mizumoto, Shizuo Yamada: Development of Inhalable Sustained-Release Formulation of Glucagon. The 2011 AAPS Annual Meeting and Exposition. (Washington D.C., US), Oct 25, 2011

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページにおいて研究成果報告

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~yakuzai/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾上 誠良 (ONOUE SATOMI)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：00457912