

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659076

研究課題名(和文)新規抗菌薬 S - ニトロソ化 α - 1 - 酸性糖タンパク質の創製と多剤耐性菌治療への応用

研究課題名(英文) S-Nitrosated Alpha-1-acid Glycoprotein Kills Drug-resistant Bacteria and Aids Survival in Sepsis

研究代表者

丸山 徹 (Maruyama, Toru)

熊本大学・薬学部・教授

研究者番号：90423657

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000 円、(間接経費) 900,000 円

研究成果の概要(和文)：一酸化窒素(NO)は内因的な感染防御系の一つとして注目されている。ただし、NO 単独では生体内寿命が短く、安定性や体内動態における課題を残している。そこで、感染時に生合成が亢進するNOと α - 1 - 酸性糖タンパク質(AGP)の反応物であるS-ニトロソ化AGP(SNO-AGP)の新規抗菌剤としての可能性について検討した。その結果、SNO-AGPは、薬剤感受性菌のみならず、多剤耐性菌や結核菌に対しても優れた増殖抑制効果を発揮し、敗血症における生存率を有意に向上させた。これらの結果より、SNO-AGPは、多剤耐性菌に対しても有効性を示す新規作用機序の抗菌剤としての応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Treating infections with exogenous NO, with broad-spectrum antimicrobial activity, seems to be effective. Similar to NO biosynthesis, biosynthesis of alpha-1-acid glycoprotein variant A (AGPa), with a reduced cysteine, increases markedly during inflammation and infection. The purpose of this study was to determine whether S-nitrosated AGPa (SNO-AGPa) may be the first compound of this novel antibacterial class against multidrug-resistant bacteria. AGPa was incubated with activated RAW264.7 cells. Results indicated that endogenous NO generated by activated RAW264.7 cells caused S-nitrosation of AGPa at Cys149. SNO-AGPa strongly inhibited growth of Gram-positive, Gram-negative, and multidrug-resistant bacteria and was an extremely potent bacteriostatic compound. Treatment with SNO-AGPa markedly reduced bacterial counts in blood and liver in a mouse sepsis model. The sialyl residues of AGPa seem to suppress the antibacterial activity, since SNO-asialo AGPa was more potent than SNO-AGPa.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード： α -1酸性糖タンパク質 一酸化窒素 多剤耐性 抗菌活性

1. 研究開始当初の背景

WHO の報告では、人類の死亡原因の第一位は微生物感染症であり、世界が多くの感染症の脅威に曝されている。加えて、臨床現場で特定の抗菌薬が大量に使用される結果、メシチリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や多剤耐性肺炎球菌等の耐性菌が蔓延し、猛威をふるっている上、最近ではほとんどの抗菌薬が効かない多剤耐性緑膿菌、スーパー耐性結核菌など薬剤耐性菌への警戒感が強まっている。これらの菌に対する感染症の課題を克服するためには、既存の抗菌薬とは異なる新規作用機序、薬剤耐性克服効果、あるいは両者を併せ持つ難治性感染症対策用の新規抗菌剤、いわゆる First-in-Class 薬の開発が世界中で切望されている。しかしながら、抗菌薬の低い収益性が企業 (特にメガファーマ) の開発意欲を削ぎ、新規薬剤の開発速度は鈍化している。本邦でも、新規抗菌薬の候補は皆無であり、感染症対策は危機的状況にあるといっても過言ではない。

感染時には、シグナル分子である一酸化窒素 (NO) が過剰産生される。NO はユニークかつ多様な生物活性を有しているが、中でも抗菌作用は内因的な感染防御系の一つとして注目されている。また、NO は分裂期の菌だけでなく、定常期の菌に対しても効果を発揮する。ただし、NO 単独では生体内寿命が短く、標的部位への集積が乏しいなど、安定性や体内動態における課題を残し、これが臨床開発におけるボトルネックとなっている。

2. 研究の目的

上記背景を踏まえると、感染部位で NO を持続的に放出するシステムを構築できれば、従来にないユニークかつ多面性をもった抗菌剤となり得る。

1-酸性糖タンパク質 (AGP) は、183 個のアミノ酸と 5 本の N-結合型糖鎖からなる分子量 40 kDa の血清糖タンパク質である。AGP は代表的な急性期タンパク質の一つであり、健常時において 10~20 μM の血漿中濃度が、感染症や炎症時などに血液中において約 2~5 倍増加するとともに、炎症組織中においても主に単球やマクロファージにより産生され、局所的に高い濃度となる。本研究では、感染時に生合成が亢進する NO と AGP の反応物である S-ニトロソ化 AGPa (SNO-AGPa) のユニークな生物活性を基盤とした多剤耐性菌に対する新規抗菌剤の開発を最終目的とし、その基礎情報となる抗菌作用の特性を *in vitro* 及び *in vivo* で解析した。

3. 研究の方法

(1) SNO-AGPa の作製

まず、AGP の A 体に存在する遊離型システイン (Cys) 残基の-SH 還元を目的とし、タンパク濃度の 3 倍量の 1,4-dithiothreitol (DTT) を加え、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5min 反応させた。DTT 処理によるタンパク質の SH 基還元を確認するた

め、タンパク質と DTT 等の不純物を Sephadex G-25 ゲルろ過カラムにて分離した後、5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) 法を用いて、SH の定量を行い、A 体に存在するすべての遊離型 Cys 残基の SH 基が還元されていることを確認した。

次に、DTT 処理 AGPa を S-ニトロソ化するために、タンパク質の 10 倍量の S-Nitrosoglutathione (GS-NO) を加え、37 $^{\circ}\text{C}$ 、30 min 反応させた。この時、S-ニトロソタンパク質は光照射により S-ニトロソ基の脱離の可能性があるため、これ以降の操作はすべて遮光して行った。その後、Sephadex G-25 ゲルろ過カラムにて過剰な GS-NO を除去し、-80 $^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。このように調製した SNO-AGPa を用いて、以後の実験を行った。

(2) SNO-AGPa の抗菌活性評価 (グラム陽性細菌、グラム陰性細菌)

Escherichia coli、*Salmonella typhimurium* LT2、*Bacillus subtilis*、*Streptococcus pyogenes*、*Pseudomonas aeruginosa* PAO1、*Klebsiella pneumoniae* MGH78578、*Staphylococcus aureus* OM481、*S. aureus* OM584、*S. aureus* OM505 および *S. aureus* OM623 に対する抗菌活性を評価した。培養にはグラム陰性菌では M9 (Na_2HPO_4 12 g, KH_2PO_4 6 g, NaCl 1 g, NH_4Cl 2 g/L) + 2 mM MgSO_4 , 0.2 % glucose, 0.2 mM CaCl_2 , 0.02 % Vitamin B1 を、グラム陽性菌では上記培地にさらに 0.1% ペプトンを加えたものを使用した。M9 培地中で、細菌を $\text{OD}_{630} = 0.05 \pm 0.01$ に調製し、実験に供した。各 sample 25 μM を培地上清に加え、37 $^{\circ}\text{C}$ 、9 h 反応後、その濁度 (OD_{630}) を測定し、PBS を加えた群と比較することで濁度率 (%) を算出した。

さらに、今回観察された抗菌活性が SNO-AGPa 本体による作用であることを確かめるため、以下の実験を行った。まず、60 nM SNO-AGPa に UV を 2 h 照射し、S-NO 基を特異的に分解させた。その後、*E. coli* ATCC 株と 9 h インキュベートさせ、その抗菌活性を UV 照射前の SNO-AGPa と比較した。

(3) 細菌内 NO の検出

M9 培地中にて大腸菌を $\text{OD}_{630} = 0.05 \pm 0.01$ に調製し、各 RS-NOs を培地上清に加え、37 $^{\circ}\text{C}$ 、7 h 反応させた。その後、DAF-FM DA (10 μM) を加え、37 $^{\circ}\text{C}$ 、1 h 反応させた後、遠心にて上清を除去した。大腸菌を M9 培地にて再懸濁し、蛍光強度及び OD_{630} を測定した。測定には、SPECTRA FLUOR XFluor 4 (TECAN) を用い、励起波長 485 nm、蛍光波長 535 nm でモニタリングした。

(4) SNO-AGP の抗菌活性評価 (*in vivo*)

盲腸結紮穿孔 (CLP) モデルの作製
盲腸結紮穿孔モデルは、Hubbard らの方法に

準じて作成した(Hubbard WJ. Shock, 2005)。ICR系雄性マウス(6週齢, 約32g)の腹部を正中線に沿って開腹し、盲腸を内容物の進行を阻害しないように結紮し、21ゲージの注射針で2箇所を空けた。縫合後、皮下に生理食塩水を1mL/匹となるように注入した。その後、生存率の観察を行った。

(5) SNO-AGPaがバイオフィーム形成に及ぼす影響

バイオフィームは、96穴マイクロプレート(Cellstar 96 well cell culture plate, greiner bio-one)を用いて調製した。96穴マイクロプレートの各well内に入れたM9培地(100 μ L)中でOD630 = 0.05に調整した。そこに、各濃度のSNO-AGPaを培地上清に加え、9~48時間、37 $^{\circ}$ Cで静置培養した。培養後に培地を静かに取り除いた後にwell上に残ったものをバイオフィームとした。培養の後、培地を静かに取り除き、200 μ Lの2%(w/v)クリスタルバイオレット水溶液で30分間染色した。その後、クリスタルバイオレット溶液を静かに除き、250 μ L滅菌水を注入し、電動ピペッターで10回ピペッティングし、その後水を除いた。この操作を2回繰り返すことで洗浄とした。洗浄直後に200 μ Lの95%エタノールを添加し、室温で30分間静置することで脱色した。上清のエタノール100 μ Lを他の96穴マイクロプレートに移し、570nmにて吸光度を測定することでバイオフィームを定量した。

4. 研究成果

(1) SNO-AGPaの作製と抗菌活性評価

本研究により、AGPがRAW264.7細胞培養系にて産生される内因性NOによるS-ニトロソ化の標的分子となることを初めて見出した。また、pH8溶液中において、AGPの10倍量のGS-NOを30min反応させることで、A体のCys-149にNOが付加したSNO-AGPaを作製することに成功し、このときのNO付加率はA体の約40%であった。物理学的性質に関する検討より、作製したSNO-AGPaは、乾燥及び凍結状態での保存が可能であることが判明した。In vitro実験系で、AGPaはS-ニトロソ化により抗菌活性を新たに獲得することが明らかとなった。さらに、SNO-AGPaの抗菌活性は、これまでに報告されているS-ニトロソ化タンパク質の中で最も強力であった。SNO-AGPaは、薬剤感受性菌のみならず、多剤耐性菌や結核菌に対しても優れた増殖抑制効果を発揮した。

盲腸結紮穿孔による敗血症モデルマウスでの検討において、SNO-AGPaはモデル作成後3時間目の後投与においても生存率を向上させた。また、SNO-AGPa投与群において有意な血中及び肝臓中菌量の減少が確認された。これらの結果より、SNO-AGPaによる細菌増殖抑制作用がin vivoにおいても再

現されること、また、この細菌増殖抑制作用は感染症後の延命にも寄与することが示唆された。

抗菌活性メカニズムに関する検討より、AGPaの糖鎖末端のシアル酸をノイラミニダーゼにて酵素的に除去したアシアロAGPaのS-ニトロソ化体(SNO-asialo-AGPa)は、SNO-AGPaよりも約80倍強力な抗菌活性を示した。また、SNO-AGPsの抗菌活性は細菌内へのNO輸送能に依存することが認められた。さらに、このNO輸送メカニズムとして、SNO-AGPaから菌体表面のチオール基へのS-ニトロソ転移反応の関与が示唆された。細菌内へ輸送されたNOは、細菌におけるROS産生を誘導する可能性が示された。加えて、SNO-AGPaは細菌内ATPレベルを低下させた。また、NO消去剤であるCarboxy-PTIO処理によりこれらの作用は減弱し、同時にSNO-AGPaによる増殖抑制効果の低下が観察された。これらの結果から、菌内へのNO供給に伴い細菌で惹起されたROS産生およびATPレベルの低下が、SNO-AGPaの増殖抑制メカニズムに関与する可能性が示唆された。

(2) AGPによる多剤耐性克服効果

多剤耐性菌である肺炎桿菌(K. pneumoniae MGH78578)、緑膿菌(P. aeruginosa PAO1)、黄色ブドウ球菌(MRSA)(S. aureus OM623)に対するSNO-AGPaの抗菌活性を既存の抗菌剤(-ラクタム系; オキサシリン、イミペネム、セフェム系; セフメタゾール、フルオロキノロン系; ノルフロキサシン、マクロライド系; エリスロマイシン、アミノグリコシド系; カナマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール)と比較したところ、SNO-AGPaのIC50は上記3種の菌に対してそれぞれ0.06 μ M、3 μ M及び1 μ Mであり、他の抗菌剤と比較しても低濃度で細菌の増殖を抑制した。

上述した3種類の多剤耐性菌に対するSNO-AGPaと既存の抗菌剤の併用による増殖抑制効果が相乗的か否かをisobologram法を用いて判定した。SNO-AGPaとの併用で相乗効果が観察された抗菌剤を以下に示す。K. pneumoniae MGH78578; イミペネム、ノルフロキサシン、エリスロマイシン、テトラサイクリン

P. aeruginosa PAO1; オキサシリン、セフメタゾール、ノルフロキサシン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール

S. aureus OM623; オキサシリン、イミペネム

さらに、肺炎桿菌に関する検討で、SNO-AGPaは、自身が抗菌活性をほとんど示さない濃度において、テトラサイクリンやオキサシリン、イミペネム、ノルフロキサシン及びエリスロマイシンのIC50を、それぞれ約40、32、25、14、7倍まで回復させた。

これらの結果より、SNO-AGPa は上記の幅広い抗菌剤に対する多剤耐性を克服する可能性が示唆された。

SNO-AGPa は、多剤排出ポンプの基質であるローダミン 6G、EtBr およびノルフロキサシンの細菌内蓄積性を有意に上昇させ、この効果は SNO-AGPa が増殖抑制効果を示さない低濃度でも観察された。また、SNO-AGPa によるローダミン 6G 蓄積の上昇作用はインキュベーション後 3 時間目から観察され、6 時間目まで持続していたが、その後 9 時間目までには消失していた。これらの結果より、SNO-AGPa は、これらを基質とする多剤排出ポンプを制御する可能性が示唆された。

SNO-AGPa が多剤排出ポンプである AcrAB-TolC の排出活性に影響を及ぼすか否か明らかにするため、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae* ATCC10031) の AcrAB-TolC の構成成分である AcrAB 欠損株 (*K. pneumoniae* SKY2/pSTV28) 及び AcrAB 導入株 (*K. pneumoniae* SKY2/pKAC28) を使用した。その結果、SNO-AGPa は、AcrAB を発現する *K. pneumoniae* SKY2/pKAC28 においては、濃度依存的にローダミン 6G 蓄積を上昇させたのに対し、AcrAB を欠損した *K. pneumoniae* SKY2/pSTV28 に対しては効果を示さなかった。このことより、SNO-AGPa は多剤排出ポンプ AcrAB-TolC を抑制することで、基質の蓄積性を上昇させている可能性が示唆された。

SNO-AGPa は肺炎桿菌のバイオフィーム形成を有意に低下させた。さらに、各時間において SNO-AGPa 濃度を変化させて評価したところ、濃度依存的な形成抑制が確認され、これらの効果は AGPa 添加では観察されなかった。

本検討結果より、急性期に増加する AGP と NO の反応産物である SNO-AGPa が、炎症時における内因的な抗菌作用の一端を担っている可能性が示された。SNO-AGPa は菌体表面のシステイン残基を介して細菌内へ NO を供給し、細菌の ROS 産生誘導や細菌内 ATP レベルの低下を介して、薬剤感受性菌のみならず多剤耐性菌や結核菌に対しても増殖抑制作用を発揮する。さらに、SNO-AGPa は、致死性の敗血症モデルに対しても有効性を示した。加えて、SNO-AGPa は、多剤耐性菌のバイオフィーム形成や多剤排出ポンプ AcrAB-TolC を抑制し、併用する既存の抗菌剤の活性を相乗的に増強させ、耐性克服効果を発揮する可能性が示唆された。以上、SNO-AGPa は、多剤耐性菌による難治性の感染症治療における新規抗菌剤としての応用が期待できる。

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 11 件)

1. Ishima Y, Kragh-Hansen U, Maruyama T, Otagiri M. Poly-s-nitrosated albumin as a safe and effective multifunctional antitumor agent: characterization, biochemistry and possible future therapeutic applications. *Biomed Res Int.* (査読有) 2013;2013:353892. doi: 10.1155/2013/353892.
2. Watanabe K, Ishima Y, Akaike T, Sawa T, Kuroda T, Ogawa W, Watanabe H, Suenaga A, Kai T, Otagiri M, Maruyama T. S-nitrosated α -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis. *FASEB J.* (査読有) 2013 Jan;27(1):391-8. doi: 10.1096/fj.12-217794.
3. Ishima Y, Hoshino H, Shinagawa T, Watanabe K, Akaike T, Sawa T, Kragh-Hansen U, Kai T, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. S-guanylation of human serum albumin is a unique posttranslational modification and results in a novel class of antibacterial agents. *J Pharm Sci.* (査読有) 2012 Sep;101(9):3222-9. doi: 10.1002/jps.23143.
4. Komori H, Watanabe H, Shuto T, Kodama A, Maeda H, Watanabe K, Kai H, Otagiri M, Maruyama T. α (1)-Acid glycoprotein up-regulates CD163 via TLR4/CD14 protein pathway: possible protection against hemolysis-induced oxidative stress. *J Biol Chem.* (査読有) 2012 Aug 31;287(36):30688-700. doi: 10.1074/jbc.M112.353771.
5. Komori H, Nishi K, Uehara N, Watanabe H, Shuto T, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Characterization of hepatic cellular uptake of α 1-acid glycoprotein (AGP), part 2: involvement of hemoglobin β -chain on plasma membranes in the uptake of human AGP by liver parenchymal cells. *J Pharm Sci.* (査読有) 2012 Apr;101(4):1607-15. doi: 10.1002/jps.23015.
6. Nishi K, Komori H, Kikuchi M, Uehara N, Fukunaga N, Matsumoto K, Watanabe H, Nakajou K, Misumi S, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M.

Characterization of the hepatic cellular uptake of $\alpha(1)$ -acid glycoprotein (AGP), part 1: a peptide moiety of human AGP is recognized by the hemoglobin β -chain on mouse liver parenchymal cells. J Pharm Sci. (査読有) 2012 Apr;101(4):1599-606. doi: 10.1002/jps.22804.

〔学会発表〕(計 32 件)

1. 多剤耐性菌に対する S-ニトロソ化 $\alpha(1)$ -酸性糖タンパク質の抗菌作用
渡邊佳織、異島優、黒田照夫、小川和加野、渡邊博志、甲斐俊哉、小田切優樹、丸山徹 日本薬学会第 134 年会 2014/3/27-30(熊本:くまもと森都心プラザ)
2. $\alpha(1)$ -酸性糖タンパク質バリエーション間のリガンド結合選択性機序解明
石井宏志、中村照也、小野知実、和泉実代子、渡邊博志、小田切優樹、山縣ゆり子、丸山徹 第 30 回日本薬学会九州支部大会 2013/12/7-8 (長崎国際大学)
3. S-nitrosated $\alpha(1)$ -acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis
Kaori Watanabe, Yu Ishima, Teruo Kuroda, Wakano Ogawa, Hiroshi Watanabe, Ayaka Suenaga, Toshiya Kai, Masaki Otagiri, and Toru Maruyama Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013 (Jeju, Korea)2013/11/21-22 (Ramada Plaza Jeju Hotel)
4. A human serum albumin-thioredoxin fusion protein prevents experimental contrast-induced nephropathy
Hiroshi Watanabe, Azusa Kodama, Ryota Tanaka, Hisae Tanaka, Victor Tuan Giam Chuang, Yu Ishima, Masafumi Fukagawa, Masaki Otagiri, Toru Maruyama Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013 (Jeju, Korea)2013/11/21-22 (Ramada Plaza Jeju Hotel)
5. S-NITROSATED $\alpha(1)$ -ACID GLYCOPROTEIN KILLS DRUG-RESISTANT BACTERIA AND AIDS SURVIVAL IN SEPSIS
Kaori Watanabe, Yu Ishima, Teruo Kuroda, Wakano Ogawa, Hiroshi Watanabe, Ayaka Suenaga, Toshiya Kai, Masaki Otagiri, Toru Maruyama 日本薬物動態学会 第 28 回年会 2013/10/9-11(東京:タワーホール船堀)
6. Poly-S-nitrosated Human Serum Albumin inhibits the Expression of P-glycoprotein Transporter in Human Multidrug-resistant Tumor
Yu Ishima, Marie Hara, Hiroshi Watanabe, Masaki Otagiri, Toru Maruyama The 5th Asian Arden conference 2013/8/6-7 (Aichi Gakuin University)
7. Long-acting human serum albumin-thioredoxin fusion protein suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis progression
Ryota Tanaka, Hiroshi Watanabe, Yu Ishima, Masaki Otagiri, Toru Maruyama The 5th Asian Arden conference 2013/8/6-7 (Aichi Gakuin University)
8. 高分子抗癌剤の腫瘍集積性を高める S-ニトロソ化アルブミンダイマーの EPR 効果増強作用
異島優、方軍、前田浩、渡邊博志、小田切優樹、丸山徹 第 13 回日本 NO 学会学術集会 2013/6/28-29 (沖縄県医師会館)
9. 尿毒症物質インドキシル硫酸の生物活性に及ぼす活性酸化窒素種の影響
成底徹、異島優、小谷俊介、中島誠、渡邊博志、小田切優樹、丸山徹 第 13 回日本 NO 学会学術集会 2013/6/28-29 (沖縄県医師会館)
10. クッパー細胞選択的チオール送達によるアセトアミノフェン肝障害治療法の開発
前田仁志、平田憲史郎、渡邊博志、異島優、末永綾香、小田切優樹、丸山徹 日本薬剤学会第 28 年会 2013/5/23-5/25 (愛知、ウインクあいち)
11. アルブミン-チオレドキシシン融合体によるシスプラチン腎症予防効果
小玉あずさ、田中遼大、渡邊博志、異島優、深川雅史、小田切優樹、丸山徹 日本薬剤学会第 28 年会 2013/5/23-5/25 (愛知、ウインクあいち)
12. 高分子抗癌剤の腫瘍集積性を高める S-ニトロソ化アルブミンダイマーの EPR 効果増強作用
異島優、方軍、前田浩、渡邊博志、小田切優樹、丸山徹 日本薬剤学会第 28 年会 2013/5/23-5/25 (愛知、ウインクあいち)
13. S-ニトロソ化に伴う $\alpha(1)$ -酸性糖タンパ

ク質の抗菌機能獲得と感染症治療への応用
渡辺佳織、異島優、黒田照夫、小川和加野、渡邊博志、小田切優樹、丸山徹
日本動物実験代替法学会第 25 回
2012 年 12 月 7 日-9 日 慶應義塾大学
薬学部芝共立キャンパス

14. S-ニトロソ化に伴う 1-酸性糖タンパク質(AGP)の抗菌機能獲得と感染症治療への応用

渡辺佳織、異島優、赤池孝章、澤智裕、黒田照夫、小川和加野、渡邊博志、甲斐俊哉、小田切優樹、丸山徹
第 34 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2012 年 11 月 15 日-16 日 京都大学薬学部

15. S-ニトロソ化に伴う 1-酸性糖タンパク質(AGP)の抗菌機能獲得と感染症治療への応用

渡辺佳織、異島優、赤池孝章、澤智裕、黒田照夫、小川和加野、渡邊博志、甲斐俊哉、小田切優樹、丸山徹
第 12 回日本 NO 学会学術集会 2012 年 6 月 29 日-30 日 神戸国際会議場

16. S-ニトロソ化アルブミンにより抗アポトーシス効果を付与した改良型臓器保存液の開発

異島優、品川拓也、米重梓二、甲斐俊哉、赤池孝章、小田切優樹、丸山徹 第 12 回日本 NO 学会学術集会 2012 年 6 月 29 日-30 日 神戸国際会議場

17. S-ニトロソ化アルブミンダイマーは EPR 効果を増強する

井上亜希、異島優、方軍、前田浩、小田切優樹、渡邊博志、丸山徹 日本薬剤学会第 27 年会 2012 年 5 月 24 日-5 月 26 日 神戸国際会議場

〔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

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/Yakuzai/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

丸山 徹 (Maruyama Toru)

熊本大学・薬学部・教授

研究者番号：90423657

(2)研究分担者

異島 優 (Ishima Yu)

熊本大学・薬学部・助教

研究者番号：00457590

小田切 優樹 (Otagiri Masaki)

崇城大学・薬学部・教授

研究者番号：80120145

(3)連携研究者

なし