

崇城大学DDS研究所紀要

第3巻 2019年

DDS 研究所紀要発刊に寄せて

特別講演会報告

研究グループと研究テーマ

論文抄録

研究発表

SOJO UNIVERSITY

崇城大学D D S 研究所紀要

第 3 卷 2019 年

SOJO UNIVERSITY

— 目 次 —

第3巻

2019年12月

DDS 研究所紀要発刊に寄せて 1

山崎 啓之

特別講演会報告 2

山崎 啓之

研究グループと研究テーマ 3

山崎 啓之・池田 剛

論文抄録 5

研究発表 43

DDS 研究所紀要発刊に寄せて

DDS 研究所所長 山崎 啓之

この度、崇城大学 DDS 研究所初代小田切優樹先生、第2代平山文俊先生の後を受けて、第3代研究所長を務めることになりました。これまでの研究所長の基で蓄積した多くの経験や実績を基盤として、DDS 研究をさらに発展させる所存ですので、宜しくお願い致します。

さて、崇城大学 DDS 研究所は、本学薬学部の「次世代型 DDS 製剤の開発評価研究拠点を形成する研究プロジェクト」が文部科学省の平成 22 年私立大学戦略的研究基盤形成事業に採択され、その中核をなす研究所として平成 23 年 3 月に設置されました。設置 6 年が経過したのを契機に、平成 29 年 4 月より研究組織を再編成しております。

最近、Precision medicine（高精度医療あるいは個別化医療）が注目されています。患者の遺伝子情報を含めた膨大な生体情報に基づいて、精密な診断、最適な治療や薬物選択を行うことを目指すものです。このような医療の方向性を反映して、創薬科学分野においても、生体中の酵素、受容体、トランスポーターの立体構造に基づいた薬物の精密設計が活発に行われています。また、生体のシグナルを精密に制御して治療を行うための、ペプチド、タンパク質、抗体、核酸などバイオ医薬の開発も盛んに行われています。このように精密に設計開発された薬物の治療効果を最大化させるうえで DDS の利用は不可欠となっています。

このような背景のもと、①DDS 機能性素材探索グループ、②DDS 設計、評価グループ、③代替医療マテリアル開発・評価グループから構成される研究組織に、生体分子の構造や機能、精密合成化学や天然物化学、分子レベルでの薬効・生理活性の評価、サプリメントや医療用マテリアルの設計・臨床評価に精通した若手研究者と経験豊かな研究者が参画し、将来の医療の発展に貢献する DDS 研究を推進しております。

また、大学院薬学研究科博士課程（薬学専攻）における教育研究活動とも連携し、本研究所の研究・教育活動が、我が国の創薬・創剤研究の発展や薬学研究者の育成、ひいては創薬マインドを有する薬剤師の育成に寄与できれば望外の喜びです。

今後とも、本研究所発展のため、従来にも増して温かいご支援、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

特別講演会報告

山崎 啓之

特別講演会（DDS 研究所および崇城大学大学院薬学研究科主催）を 2019 年 1 月 24 日（木）ならびに 2019 年 7 月 30 日（木）に DDS 研究所多目的ホールで開催した。バイオミメティック・ケミストリーを利用した機能性素材の開発、PEG 化製剤やリポソーム製剤の課題と将来、さらには製剤素材の機能解析など、分野横断的に多岐にわたる話題を提供いただいた。今回の講演会で得た情報が、崇城大学初の DDS の創製につながれば幸いである。

以下に講演内容を紹介する。

2019 年 1 月 24 日（木）特別講演会

1. 北岸 宏亮 先生（同志社大学理工学部）

「生命科学領域に切り込むシクロデキストリン・バイオミメティック化学」

シクロデキストリン誘導体の合成化学を基盤とした人工ヘモグロビンの構築から、これらを用いた生命科学領域研究への展開について、最近の成果をわかりやすく紹介する。

2. 石田 竜弘 先生（徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野）

「PEG 修飾製剤に対する免疫反応：ABC 現象からワクチンに至るまで」

本講演では、我々が検討を続けている ABC 現象にかかわる過去、現在について、また、この ABC 現象の誘導機構を利用したがんワクチンの創成についてお示しする。

2019 年 7 月 30 日（火）特別講演会

1. 岩尾 康範 先生（静岡県立大学薬学部 創剤科学分野 創剤工学研究室）

「機能性粉体の創製と微細構造解析」

医薬品製剤の物性・機能性を評価する上で、非破壊的に製剤試料の内部構造を解析することが必要不可欠となる。本講演では、X 線 Computed Tomography (CT) 法を活用した一例について、最近の知見を紹介する。

2. 奥 直人 先生（帝京大学薬学部 医薬品分析学教室）

「膜脂質の利点を生かしたリポソーム DDS」

リポソーム DDS の研究において、膜脂質の流動性や変形性など多くの要素がリポソーム DDS に有利に働いていると考えられる。そのような視点を加えて、これまでの研究を振り返ってみたい。

研究グループと研究テーマ

DDS 研究所所長 山崎 啓之

DDS 研究所副所長 池田 剛

1. DDS 機能性素材探索グループ

池田 剛	終末糖化生成物の生成を抑制する天然薬物の探索
平山 文俊	環状オリゴ糖シクロデキストリンの医薬への応用
山崎 啓之	血清タンパク質の構造・機能の解析と医薬への応用
井本 修平	B 型肝炎治療薬を目指したヌクレオシド・ヌクレオチドの合成 塩基配列特異的な化学修飾能を持つオリゴヌクレオチドの合成
庵原 大輔	シクロデキストリンを利用した薬物、炭素材料および高分子増粘剤の 物性・機能性の改善
山口 幸輝	連続周辺環状反応を利用した分子設計

2. DDS 設計、評価グループ

小田切 優樹	多機能性アルブミンの設計と DDS への展開
國安 明彦	特異的リガンドによるターゲティングおよび分子イメージング
下野 和実	薬物トランスポーターを利用した薬物動態制御
竹下 啓蔵	磁気共鳴画像化法 (MRI) の薬物動態解析への応用並びに治療効果を 付与した多機能 MRI 造影剤の開発
武知 進士	糖尿病合併症における糖化反応物の作用機序の解明
原武 衛	がん治療に資するナノベシクル型グルタチオンペルオキシダーゼ様 酵素機能の創製
大栗 誉敏	抗体医薬 Fab フラグメントの安定化と血中半減期の延長

3. 代替医療マテリアル開発、評価グループ

安楽 誠	機能性多糖類を用いた医療用マテリアルの設計と評価
門脇 大介	医薬品の抗酸化作用解析を基盤とした腎疾患治療への応用
瀬尾 量	サプリメントおよびジェネリック医薬品の品質評価
松倉 誠	遺伝性疾患の再生治療の開発
横溝 和美	ヘルペス性疾患に対する治療薬の開発
内田 友二	SLRP family 分子による自然免疫調節機構の解明

論文抄録

Abstract of published papers

2018年10月1日～2019年9月1日発表分

1. DDS 機能性素材探索グループ

Self-assembly of [Au(CN)₂]⁻ complexes with tomato (*Solanum lycopersicum*) steroidal alkaloid glycosides to form sheet or tubular structures

遠原颯太 (崇城大学)

田中泰彬 (崇城大学)

櫻井伸一 (京都工芸繊維大学)

池田 剛 (崇城大学)

田中一生 (京都大学)

権 正行 (京都大学)

中條善樹 (京都大学)

黒岩敬太 (崇城大学)

Chemistry Letters, Vol. 47, pp. 1010-1013

2018 (平成 30 年)

DOI: 10.1246/cl.180320

Composites were prepd. using [Au(CN)₂]⁻ complexes and steroidal alkaloid glycosides (SAGs) from tomato, including hydrophilic sugar and hydrophobic aglycon groups. Supramol. sheet, tubular and unique structures were obtained, depending on the mol. structure of the SAG. Polymeric [Au(CN)₂]⁻_n units in these supramol. structures resulted in aurophilic interactions that produced luminescent aggregates, depending on the SAG.

(池田 剛)

A natural anti-periodontitis agent, epimedokoreanin B, inhibits virulence activities of gingipains from *Porphyromonas gingivalis*

狩生 徹 (尚絅大学)

池田 剛 (崇城大学)

中嶋圭輔 (崇城大学)

Potempa Jan (University of Louisville)

今村隆寿 (熊本大学)

Biosci. Biotech. Biochem., Vol. 83 pp.1382-1384

2019 (平成 31 年)

DOI: 10.1080/09168451.2019

Gingipains are potent virulence cysteine proteases secreted by *Porphyromonas gingivalis*, a major pathogen of periodontitis. We previously reported that epimedokoreanin B inhibits the activities of gingipains. In this report, we show that epimedokoreanin B inhibits the virulence of gingipains-contg. *P. gingivalis* culture supernatants, indicating the potential use of this prenylated flavonoid as a new agent to combat against periodontal pathogens.

(池田 剛)

On the constituents of garlic sprouts grown in water

野原稔弘 (崇城大学)

小野政輝 (東海大学)

山口幸輝 (崇城大学)

阪本直貴 (東海大学)

藤原章雄 (熊本大学)

池田 剛 (崇城大学)

中根 寛 (九州農園)

中野大輔 (福岡大)

金城順英 (福岡大)

Current Topics Phytochem., Vol. 14, pp. 33-38

2018 (平成 30 年)

Garlic sprouts were prepared using the water cultivation method and the constituents of their organ parts were examined. From the cloves, we obtained garlicin B₁, which is believed to show an antitumor effect, together with *E*-ajoene and the γ -hydroxybutenolide derivative. The last one was also obtained from the aerial parts and roots, and this was not so far obtained from the native garlics. Garlic sprouts can be considered as useful vegetables as they contain garlicin B₁ which is presumed to have antitumor effects.

(池田 剛)

Two new cyclic sulfides, onionins B1 and B2, from onion

野原稔弘 (崇城大学)

小野政輝 (東海大学)

池田 剛 (崇城大学)

藤原章雄 (熊本大学)

中野大輔 (福岡大)

金城順英 (福岡大)

Current Topics Phytochem., Vol. 14, pp. 71-75

2018 (平成 30 年)

To obtain antitumor sulfur-containing compounds, we investigated the acetone extracts of onion bulbs and isolated two new cyclic sulfides namely onionin B₁ and onionin B₂ along with kujounin A₂ and its derivative.

(池田 剛)

Major constituents of garlic: antitumor thiolane-type sulfoxides

野原稔弘 (崇城大学)

藤原章雄 (熊本大学)

小野政輝 (東海大学)

池田 剛 (崇城大学)

Mona El-Aasr (タンタ大学)

中野大輔 (福岡大)

金城順英 (福岡大)

Current Topics Phytochem., Vol. 14, pp. 87-98

2018 (平成 30 年)

In this paper, we review our earlier work wherein we examined the sulfides in the acetone extract of garlic (*A. sativum* L.), and obtained new major sulfoxides of 3,4-dimethyl- thiolane-type (representative: garlicnin B₁), together with new sulfides of acyclic type, 2-methylthiolane (and thiane)-type, 1,2-dithiane-type, 2-oxothiolane-type, and kujounin A₁ derivatives, and known (*E*)-ajoene. The isomer of garlicnin B₁, onioninA₁, obtained from onion showed the potential in inhibiting the polarization of M2-activated macrophages that was capable suppressing tumor cell proliferation. In this study, the effects of onionin A₁ on tumor progression and metastasis in both osteosarcoma and ovarian cancer-bearing mouse models were also examined. Tumor proliferation was depressed, and tumor metastasis was controlled by regulating macrophage activation. These results showed that onionin A₁ was an effective agent for controlling tumor in both *in vitro* and *in vivo* models, and that the antitumor effects observed *in vivo* were likely caused by reversing the antitumor immune system. Activation of the antitumor immune system by onionin A₁ might be an effective adjuvant

therapy for patients with osteosarcoma, ovarian cancer and other malignant tumors.

(池田 剛)

Physiologically Stable Hydrophilic C60 Nanoparticles for Photodynamic Therapy

D. Iohara (崇城大学)

F. Hirayama (崇城大学)

M. Anraku (崇城大学)

K. Uekama (崇城大学)

ACS Appl. Nano Mater., Vol.2, pp.716-725

2019 (平成 31 年)

DOI: 10.1021/acsanm.8b01862

Hydrophilic C60 nanoparticles that are highly stable in living systems were prepared with sugammadex, an anionic γ -cyclodextrin derivative, via a simple procedure for use in biological applications. The prepared C60/sugammadex nanoparticles showed outstanding stability under physiological conditions and even in much harsher conditions. The stable C60/sugammadex nanoparticles showed a significantly different biological behavior compared to less stable C60 nanoparticles after intravenous administration. Most of the C60 particles accumulated and remained in organs of the reticuloendothelial system (RES) after administration, which are susceptible to forming aggregates in physiological conditions. On the other hand, the C60/sugammadex nanoparticles showed a completely different biological behavior, i.e. longer blood circulation, low RES uptake and elimination with time from organs. The photodynamic activity of C60/sugammadex nanoparticles was evaluated both *in vitro* and *in vivo*, and an outstanding antitumor effect was achieved based on the generation of reactive oxygen species under light irradiation. We envision that such stable C60 nanoparticles would be a desirable approach for extending the biological applications of these materials and the precise evaluation of C60 activity in living systems.

(庵原 大輔、安楽 誠、平山 文俊)

In Vitro and In Vivo Evaluation of 6-O- α -Maltosyl- β -cyclodextrin as a Potential Therapeutic Agent against Niemann-Pick Disease Type C

N. Yasmin (熊本大学)

Y. Ishitsuka (熊本大学)

M. Fukaura (熊本大学)
Y. Yamada (熊本大学)
S. Nakahara (熊本大学)
Y. Kondo (熊本大学)
T. Takeo (熊本大学)
N. Nakagata (熊本大学)
K. Motoyama (熊本大学)
T. Higashi (熊本大学)
Y. Okada (武庫川女子大学)
J. Nishikawa (武庫川女子大学)
A. Ichikawa (武庫川女子大学)
D. Iohara (崇城大学)
F. Hirayama (崇城大学)
K. Higaki (鳥取大学)
K. Ohno (山陰労災病院)
M. Matsuo (佐賀大学)
T. Irie (熊本大学)
Int. J. Mol. Sci., Vol.20, pp.1-18
2019 (平成 31 年)

DOI: 10.3390/ijms20051152

Niemann-Pick disease Type C (NPC) is a rare lysosomal storage disease characterized by the dysfunction of intracellular cholesterol trafficking with progressive neurodegeneration and hepatomegaly. We evaluated the potential of 6-O- α -maltosyl- β -cyclodextrin (G2- β -CD) as a drug candidate against NPC. G2- β -CD attenuated dysfunction of intercellular cholesterol trafficking and lysosome volume in *Npc1* deficient CHO cells in a concentration dependent manner. Weekly subcutaneous injections of G2- β -CD (2.9 mmol/kg) ameliorated abnormal cholesterol metabolism, hepatocytomegaly, and elevated serum transaminases in *Npc1* deficient mice. In addition, a single cerebroventricular injection of G2- β -CD (21.4 μ mol/kg) prevented Purkinje cell loss in the cerebellum, body weight loss, and motor dysfunction in *Npc1* deficient mice. In summary, G2- β -CD possesses characteristics favorable for injectable formulations and has therapeutic potential against in vitro and in vivo NPC models.

(庵原 大輔、平山 文俊)

The Use of Enteric Capsules for Releasing a Fragrance over an Extended

Period of Time

T. Ishiguro (崇城大学)

Y. Sakata (熊本大学)

H. Arima (熊本大学)

D. Iohara (崇城大学)

M. Anraku (崇城大学)

K. Uekama (崇城大学)

F. Hirayama (崇城大学)

Chem. Pharm. Bull., Vol.67, pp.493-497

2019 (令和元年)

DOI: 10.1248/cpb.c18-00898

A system for releasing a fragrance, citral (CR) over an extended period of time using three types of enteric capsules is reported. The L- and M-type capsules released CR into media with a pH above 6, while the H-type capsule released CR at a pH above 7. The pH of the releasing medium was controlled by sodium borate (SB), i.e., by adding SB-methylcellulose (MC) prepared in different weight ratios (SB-MC 1:2, 1:1 and 2:1) to tablets and by compressing them at different pressures. When enteric capsules containing CR and the pH adjusting tablets were simultaneously added to a benzyl acetate (BA) solution, BA was released at a constant rate, while CR was released for different periods of time depending on the type of capsule used. The results suggest that fragrances could be released over different time frames by using enteric capsules and pH adjusting agents, for example, the release of fragrances with sedative effects at night time and with stimulating effects in the morning.

(庵原 大輔、安楽 誠、平山 文俊)

Modification of Drug Crystallization by Cyclodextrins in Pre-formulation Study

D. Iohara (崇城大学)

M. Anraku (崇城大学)

K. Uekama (崇城大学)

F. Hirayama (崇城大学)

Chem. Pharm. Bull., Vol.67, pp.915-920

2019 (令和元年)

DOI: 10.1248/cpb.c18-00752

This review focuses on the use of hydrophilic cyclodextrins (CDs) as additives for

controlling drug crystallization. CDs affect the crystallization of drugs in solution and in solid state based on a host–guest interaction. For example, 2,6-di-O-methyl- β -CD and 2-hydroxybutyl- β -CD suppressed solution-mediated transition of drugs during crystallization by the host–guest interaction; as a result, metastable forms selectively precipitated in solution. The use of CDs in crystal engineering provided an opportunity for the detection of a new polymorph by changing the crystallization pathway. It was also possible to modify crystal morphology (i.e., crystal habit) by selective suppression of crystal growth on a certain direction based on the host–guest interaction. For solid formulation, stable amorphous drug/CDs complex under humid conditions was prepared using two different CDs. An overview of some recent progress in the use of CDs in crystal engineering and in amorphous formulation is described in this review.

(庵原 大輔、安樂 誠、平山 文俊)

Enhanced dissolution and oral bioavailability of praziquantel by emulsification with human serum albumin followed by spray drying.

Yamasaki K (崇城大学)

Taguchi K (慶応義塾大学)

Nishi K (崇城大学)

Otagiri M (崇城大学)

Seo H (崇城大学)

Eur J Pharm Sci. Vol.139, pp.105064.

2019 (平成 31 年 / 令和元年)

DOI: 10.1016/j.ejps.2019.105064.

The goal of this study was to enhance the oral bioavailability of praziquantel through its conjugation with human serum albumin (HSA). Praziquantel-HSA particles were produced by spray drying an emulsion of an aqueous solution of HSA and a solution of praziquantel in oil. The particles were agglomerates of multiple smooth corrugated particles containing amorphous praziquantel nearly equivalent to the theoretical doses. The solubility of praziquantel in an aqueous medium was enhanced in both the produced particles and the physical mixture. In addition, the dissolution rate in an aqueous medium was enhanced in the case of particles, but not in a physical mixture. Thus, the inclusion of HSA by emulsification followed by spray drying appeared to contribute to the enhanced dissolution rate. In a pharmacokinetic study, the maximum plasma concentration (C_{max}) and the area under the concentration-time curve (AUC) for the produced particles (HSA/praziquantel = 1/1 w/w) were approximately two times higher

than the corresponding values for raw praziquantel. This increased oral bioavailability of the particles was considered to be due to the enhanced dissolution rate. This process for producing praziquantel-HSA particles could be useful in terms of improving the oral bioavailability of the other hydrophobic drugs.

(山崎啓之、小田切優樹)

Investigation of anti-tumor effect of doxorubicin-loaded human serum albumin nanoparticles prepared by a desolvation technique.

Kimura K (崇城大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Nishi K, (崇城大学)

Taguchi K (慶応義塾大学)

Otagiri M. (崇城大学)

Cancer Chemother Pharmacol. Vol.83, pp.1113-1120.

2019 (平成 31 年 / 令和元年)

DOI: 10.1007/s00280-019-03832-3

Nanoparticles of human serum albumin (HSA) prepared using a desolvation method possess sizes suitable for tumor accumulation. Here, we report on an investigation of the anti-tumor effects and biodistribution of doxorubicin-HSA nanoparticles in vitro and in vivo. The cytotoxicity of nanoparticles was evaluated in 2D and 3D colon 26 cell cultures. Furthermore, the biodistribution and the anti-tumor activity of nanoparticles in colon 26-bearing mice were investigated. Assessments on the effect on metastasis and the toxicity were also carried out. Doxorubicin-HSA nanoparticles showed cytotoxicity in colon 26 cancer cell cultures, although the cytotoxicity was less in the case of nanoparticles than in free doxorubicin. In vivo anti-tumor activity was more pronounced in nanoparticles despite the fact that their accumulation in tumors was not superior to that of free doxorubicin, suggesting that factors other than accumulation contribute to the enhanced anti-tumor activity of these nanoparticles. The administration of nanoparticles also resulted in the suppression of metastasis. The prepared nanoparticles appear to be effective for cancer therapy although further studies will be needed to clarify the details of anti-tumor activity and the toxicity of these nanoparticles.

(山崎啓之、小田切優樹)

Further Evidence Regarding the Important Role of Chlorine Atoms of

Aripiprazole on Binding to the Site II Area of Human Albumin.

Sakurama K (崇城大学)

Nishi K (崇城大学)

Imoto S (崇城大学)

Hashimoto M (崇城大学)

Komatsu T (中央大学)

Morita Y (中央大学)

Taguchi K (慶応義塾大学)

Otagiri M (崇城大学)

Yamasaki K. (崇城大学)

J Pharm Sci. pii: S0022-3549(18), pp.30795-0.

2018 (平成 30 年)

DOI: 10.1016/j.xphs.2018.11.045

Previously, we reported on the high-affinity binding of aripiprazole (ARP), an antipsychotic drug, to human albumin and the role of the chlorine atom of ARP on this binding. In this study, we investigated the binding mode of ARP to human albumin in detail using ARP derivatives and several animal-derived albumins. ARP bound strongly to human and dog albumin. The circular dichroism (CD) spectra of ARP bound to human and dog albumin were also similar. Deschloro-ARP bound less strongly to all of the albumin species compared to ARP, and the shapes of CD spectra were similar for all albumin species. CD spectra of dimethyl-ARP, for which chlorine atoms were substituted methyl groups, were quite similar to that of deschloro-ARP. In displacement experiments, competitive binding was observed between ARP and deschloro-ARP. These results suggest that the chlorine atoms in ARP are involved in the binding modes of ARP for human and dog albumins, whereas ARP and deschloro-ARP appear to share the same binding region in site II. The aforementioned results imply that compounds having a chlorine atom bind more strongly to plasma proteins, resulting in a long blood retention time. Therefore, findings reported here may provide the basically useful data for drug design.

(山崎啓之、小田切優樹)

Analysis of the Binding of Aripiprazole to Human Serum Albumin: The Importance of a Chloro-Group in the Chemical Structure

Sakurama K (崇城大学)

Kawai A (藤田保健衛生大学)

Tuan Giam Chuang V (Monash University)

Kanamori Y (崇城大学)

Osa M (崇城大学)

Taguchi K (慶応義塾大学)

Seo H (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Imoto S (崇城大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Otagiri M (崇城大学)

ACS Omega. Vol.3, pp.13790-13797.

2018 (平成 30 年)

DOI:10.1021/acsomega.8b02057

Aripiprazole (ARP), a quinolinone derivative, is an atypical antipsychotic drug that is used in the treatment of schizophrenia. ARP has an extensive distribution and more than 99% of the ARP and dehydro-ARP, the main active metabolite, is bound to plasma proteins. However, information regarding the protein binding of ARP is limited. In this study, we report on a systematic study of the protein binding of ARP. The interaction of ARP and structurally related compounds with human serum albumin (HSA) was examined using equilibrium dialysis, circular dichroism (CD) spectroscopy, fluorescent probe displacement, and an X-ray crystallographic analysis. The binding affinities (nK) for ARP and its main metabolite, dehydro-ARP with HSA were found to be significantly higher than other structurally related compounds. The results of equilibrium dialysis experiments and CD spectral data indicated that the chloro-group linked to the phenylpiperazine ring in the ARP molecule plays a major role in the binding of these ligands to HSA. Furthermore, fluorescent probe displacement results indicated that ARP appears to bind at the site II pocket in subdomain III. A detailed CD spectral analysis suggests that the chloro-group linked to the phenylpiperazine ring may control the geometry of the ARP molecule when binding in the site II binding pocket. X-ray crystallographic analysis of the ARP-HSA complex revealed that the distance between the chlorine atom at the 3-position of dichlorophenyl-piperazine on ARP and the sulfur atom of Cys392 in HSA was 3.4-3.6 Å. A similar halogen bond interaction has also been observed in the HSA structure complexed with diazepam, which also contains a chloro-group. Thus, the mechanism responsible for the binding of ARP to a protein elucidated here should be relevant for assessing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ARP in various clinical situations and for designing new drugs.

(山崎啓之、小田切優樹)

CMCdG, a Novel Nucleoside Analog with Favorable Safety Features, Exerts Potent Activity against Wild-Type and Entecavir-Resistant Hepatitis B Virus.

Higashi-Kuwata N (国立国際医療研究センター)

Hayashi S (名古屋市立大学)

Das D (National Institutes of Health)

Kohgo S (国立国際医療研究センター)

Murakami S (名古屋市立大学)

Hattori SI (国立国際医療研究センター)

Imoto S (崇城大学)

Venzon DJ (National Institutes of Health)

Singh K (Emory University)

Sarafianos SG (Emory University)

Tanaka Y (名古屋市立大学)

Mitsuya H (国立国際医療研究センター)

Antimicrob Agents Chemother

Vol.63 (4), pii: e02143-18

2019 (平成 31 年)

DOI: 10.1128/AAC.02143-18

We designed, synthesized, and characterized a novel nucleoside analog, (1S,3S,5S)-3-(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)-5-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-methylene-cyclopentanecarbonitrile, or 4'-cyano-methylenecarbocyclic-2'-deoxyguanosine (CMCdG), and evaluated its anti-hepatitis B virus (anti-HBV) activity, safety, and related features. CMCdG's in vitro activity was determined using quantitative PCR and Southern blotting assays, and its cytotoxicity was determined with a 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide assay, while its in vivo activity and safety were determined in human liver-chimeric mice infected with wild-type HBV genotype Ce (HBVWT Ce) and an entecavir (ETV)-resistant HBV variant containing the amino acid substitutions L180M, S202G, and M204V (HBVETV-R L180M/S202G/M204V). CMCdG potently inhibited HBV production in HepG2.2.15 cells (50% inhibitory concentration [IC₅₀], ~30 nM) and HBVWT Ce plasmid-transfected Huh7 cells (IC₅₀, 206 nM) and efficiently suppressed ETV-resistant HBVETV-R L180M/S202G/M204V (IC₅₀, 2,657 nM), while it showed no or little cytotoxicity (50% cytotoxic concentration, >500 μM in most hepatocytic cells examined). Two-week peroral administration of CMCdG

(1 mg/kg of body weight/day once a day [q.d.]) to HBVWT Ce-infected human liver-chimeric mice reduced the level of viremia by ~2 logs. CMCdG also reduced the level of HBVETV-R L180M/S202G/M204V viremia by ~ 1 log in HBVETV-R L180M/S202G/M204V-infected human liver-chimeric mice, while ETV (1 mg/kg/day q.d.) completely failed to reduce the viremia. None of the CMCdG-treated mice had significant drug-related changes in body weights or serum human albumin levels. Structural analyses using homology modeling, semiempirical quantum methods, and molecular dynamics revealed that although ETV triphosphate (TP) forms good van der Waals contacts with L180 and M204 of HBVWT Ce reverse transcriptase (RT), its contacts with the M180 substitution are totally lost in the HBVETV-R L180M/S202G/M204V RT complex. However, CMCdG-TP retains good contacts with both the HBVWT Ce RT and HBVETV-R L180M/S202G/M204V RT complexes. The present data warrant further studies toward the development of CMCdG as a potential therapeutic for patients infected with drug-resistant HBV and shed light on the further development of more potent and safer anti-HBV agents.

(井本修平)

Selective Monoacylation of Diols and Asymmetric Desymmetrization of Dialkyl meso-Tartrates Using 2 - Pyridyl Esters as Acylating Agents and Metal Carboxylates as Catalysts

Hashimoto Y (崇城大学, 熊本大学)

Michimuko C (熊本大学)

Yamaguchi K (崇城大学)

Nakajima M (熊本大学)

Sugiura M (崇城大学)

J. Org. Chem., Vol.84, pp.9313-9321

2019 (令和元年)

DOI: 10.1021/acs.joc.9b00827

With 2-pyridyl benzoates as acylating agents and Zn(OAc)₂ as a catalyst, 1,2-diols, 1,3-diols, and catechol were selectively monoacylated. Furthermore, the highly enantioselective desymmetrization of meso-tartrates was achieved for the first time, utilizing 2-pyridyl esters and NiBr₂/AgOPiv/Ph-BOX in CH₃CN or CuCl₂/AgOPiv/Ph-BOX in EtOAc catalyst systems (up to 96% ee). The latter catalyst system was also effective for the kinetic resolution of dibenzyl dl-tartrate.

(山口 幸輝)

Lewis Base-Catalyzed Enantioselective Conjugate Reduction of α,β -Disubstituted α,β -Unsaturated Ketones with Trichlorosilane: E/Z-Isomerization, Regioselectivity, and Synthetic Applications

Sugiura M (崇城大学)

Ashikari Y (熊本大学)

Ashikari Y (熊本大学)

Yamaguchi K (崇城大学)

Kotani S (熊本大学)

Nakajima M (熊本大学)

J. Org. Chem., Vol.84, pp.11458-11473

2019 (令和元年)

DOI: 10.1021/acs.joc.9b01298

The chiral bisphosphine dioxide-catalyzed asymmetric conjugate reduction of acyclic β,β -disubstituted α,β -unsaturated ketones with trichlorosilane affords saturated ketones having a stereogenic carbon center at the carbonyl β -position with high enantioselectivities. Because the E/Z-isomerizations of enone substrates occur concomitantly, reduction products with the same absolute configurations are obtained from either (E)- or (Z)-enones. Conjugate reduction is accelerated in the presence of an electron-rich aryl group at the β -position of the enone owing to its carbocation-stabilizing ability. Computational studies were also conducted in order to elucidate the origin of the observed enantioselectivity. The regio- and enantioselective reductions of dienones were realized and applied to the syntheses of ar-turmerone, turmeronol A, mutisianthol, and jungianol, which are optically active sesquiterpenes..

(山口 幸輝)

2. DDS 設計、評価グループ

Interaction of Aripiprazole with Human α_1 -Acid Glycoprotein

Nishi K (崇城大学)

Sakurama K (崇城大学)

Kobashigawa Y (熊本大学)

Morioka H (熊本大学)

Udo N (崇城大学)

Hashimoto M (崇城大学)

Imoto S (崇城大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Otagiri M (崇城大学)

J Pharm Sci. pii: S0022-3549, pp.30568-4.

2019 (平成 31 年 / 令和元年)

DOI: 10.1016/j.xphs

We recently reported that aripiprazole binds strongly to human albumin. In continuing our investigations, we investigated the mechanism responsible for the binding and the related interactions of aripiprazole with α_1 -acid glycoprotein (AGP). The extrinsic Cotton effects for the binding of aripiprazole and its derivatives to AGP were generated but the magnitudes of the induced CD intensities did not correlate with the those for the binding affinities. It therefore appears that the binding mode of aripiprazole with AGP is somewhat complicated, compared with that of albumin. Isothermal titration calorimetry (ITC) data obtained for the binding of aripiprazole with AGP were different from that for albumin systems in that the three driving reactions, entropy driven, enthalpy-driven and the entropy-enthalpy mixed type were all found for the AGP system, but not albumin. Moreover, the weak binding mode of aripiprazole with the two proteins were supported by a molecular docking model analysis. The concentration of albumin in plasma is about 50 times higher than those of AGP but AGP levels in plasma are increased by about 10 times under inflammatory disease. Therefore, the involvement of these two plasma proteins should be considered in more depth for understanding the pharmacokinetics of aripiprazole.

(小田切優樹、山崎啓之)

α_1 -Acid Glycoprotein Has the Potential to Serve as a Biomimetic Drug Delivery Carrier for Anti-Cancer Agents

Matsusaka K (熊本大学)

Ishima Y (徳島大学)

Hitoshi M (熊本大学)

Kinoshita R (熊本大学)

Ichimizu S (熊本大学)

Taguchi K (慶応義塾大学)

Giam Chuang VT (Monash University Malaysia)

Nishi K (崇城大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Otagiri M (崇城大学)

Watanabe H (熊本大学)

Maruyama T (熊本大学)

J Pharm Sci. 2019 Jul 6. pii: S0022-3549(19)30434-4.

DOI: 10.1016/j.xphs.2019.07.002

Nanosize plasma proteins could be used as a biomimetic drug delivery system (DDS) for cancer treatment when loaded with anticancer drugs based on the fact that plasma proteins can serve as a source of nutrients for cancer cells. This prompted us to investigate the potential of α_1 -acid glycoprotein (AGP) for this role because it is a nanosize plasma protein and binds a variety of anticancer agents. Pharmacokinetic analyses indicated that AGP is distributed more extensively in tumor tissue than human serum albumin, which was already established as a cancer DDS carrier. AGP is possibly being incorporated into tumor cells via endocytosis pathways. Moreover, a synthetic AGP-derived peptide which possesses a high ability to form an α -helix, as deduced from the primary structure of AGP, was also taken up by the tumor cells. AGP loaded with anticancer agents, such as paclitaxel or nitric oxide, efficiently induced tumor cell death. These results suggest that AGP has the potential to be a novel DDS carrier for anticancer agents.

(小田切優樹、山崎啓之)

Preparation, Characterization, and in Vitro/in Vivo Evaluation of Paclitaxel-Bound Albumin-Encapsulated Liposomes for the Treatment of Pancreatic Cancer

Okamoto Y (崇城大学)

Taguchi K (慶応義塾大学)

Sakuragi M (崇城大学)

Imoto S (崇城大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Otagiri M. (崇城大学)

ACS Omega, Vol.4, pp.8693-8700.

2019 (平成 31 年 / 令和元年)

DOI: 10.1021/acsomega.9b00537

Paclitaxel (PTX)-loaded liposomes were developed with the goal of enhancing the effects of cancer treatment. Although loading substances into the lipid membrane of liposome cause some destabilization of the lipid membrane, PTX was nearly exclusively embedded in the lipid membrane of liposomes, due to its low water solubility. Hydrophobic drugs can be encapsulated into the inner core of bovine serum albumin (BSA)-encapsulated liposomes (BSA-liposome) via noncovalent binding to albumin. Since PTX is able to noncovalently bind to albumin, we attempted to prepare PTX-loaded BSA-liposome (PTX-BSA-liposome). The amount of PTX loaded in the BSA-liposome could be increased substantially by using ethanol, since ethanol increases PTX solubility in BSA solutions via prompting the binding PTX to BSA. On the basis of the results of transmission electron microscopy and small-angle X-ray scattering, PTX-BSA-liposome formed unilamellar vesicles that were spherical in shape and the PTX was encapsulated into the inner aqueous core of the liposome as a form of PTX-BSA complex. In addition, the PTX-BSA-liposome, as well as nab-PTX, showed cytotoxicity against human pancreatic cancer cells, AsPC-1 cells, in a PTX concentration-dependent manner. The in vivo antitumor effect of PTX-BSA-liposomes was also observed in a mouse model that had been subcutaneously inoculated with pancreatic cancer cells by virtue of its high accumulation at the tumor site via the enhanced permeability retention effect. These results suggest that PTX-BSA-liposomes have the potential for serving as a novel PTX preparation method for the treatment of pancreatic cancer.

(小田切優樹、山崎啓之)

Glutamine Deprivation Enhances Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor-induced Death of Human Pancreatic Cancer Cells

Nishi K (崇城大学)

Suzuki M (横浜薬科大学)

Yamamoto N (横浜薬科大学)

Matsumoto A (横浜薬科大学)

Iwase Y (横浜薬科大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Otagiri M (崇城大学)

Yumita N (横浜薬科大学)

Anticancer Res.Vol.38, pp.6683-6689.

2018 (平成 30 年)

DOI: 10.21873/anticanres.13036

Acetyl-CoA carboxylase (ACC) is a rate-limiting enzyme in fatty acid synthesis. In this study, we investigated the effect of ACC inhibition on survival of pancreatic cancer cells. AsPC-1, BxPC-3 and PANC-1 were used as human pancreatic cancer cell lines. 5-(etradecyloxy)-2-furoic acid (TOFA) and bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl) ethyl sulfide (BPTES) were used as inhibitors of ACC and glutaminase (GLS) respectively. Apoptotic and live cells were distinguished by annexin-V staining. The activity of caspase-3 was evaluated by measuring the fluorescence intensity of the degradation product of the substrate, N-acetyl-Asp-Glu-Val-Asp-7-amido-4-trifluoromethylcoumarin. TOFA increased the number of annexin V-positive cells and enhanced caspase-3 activity in AsPC-1 and BxPC-3, but not in PANC-1 cells. The number of PANC-1 cells increased after 48 h in Earle's balanced salt solution. Interestingly, proliferation of PANC-1 cells was drastically suppressed by glutamine deprivation, but not by inhibition of glycolysis. BPTES also induced cell death to the same extent as glutamine deprivation. In addition, TOFA induced cell death of PANC-1 cells, both in the presence of BPTES and with glutamine deprivation, suggesting that inhibition of glutaminolysis causes cell death and enhances the effect of TOFA in PANC-1 cells. These findings suggest that glutaminolysis is important for the survival of pancreatic cancer cells showing tolerance to nutrient starvation such as PANC-1 cells, and use of a combination of inhibitors of ACC and GLS may be a new strategy for treatment of pancreatic cancer.

(小田切優樹、山崎啓之)

Development of Kupffer cell targeting type-I interferon for the treatment of hepatitis via inducing anti-inflammatory and immunomodulatory actions

Minayoshi Y (熊本大学)

Maeda H (熊本大学)

Yanagisawa H (熊本大学)

Hamasaki K (熊本大学)
Mizuta Y (熊本大学)
Nishida K (熊本大学)
Kinoshita R (熊本大学)
Enoki Y (熊本大学)
Imafuku T (熊本大学)
Chuang VTG (Monash University Malaysia)
Koga T (熊本大学)
Fujiwara Y (熊本大学)
Takeya M (熊本大学)
Sonoda K (熊本大学)
Wakayama T (熊本大学)
Taguchi K (熊本大学)
Ishima Y (徳島大学)
Ishida T (徳島大学)
Iwakiri Y (Yale University)
Tanaka M (熊本大学)
Sasaki Y (熊本大学)
Watanabe H (熊本大学)
Otagiri M (崇城大学)
Maruyama T (熊本大学)
Drug Deliv, Vol .25(1), pp. 1067-1077
2018 (平成 30 年)

DOI: 10.1080/10717544.2018.1464083

Because of its multifaceted anti-inflammatory and immunomodulatory effects, delivering type-I interferon to Kupffer cells has the potential to function as a novel type of therapy for the treatment of various types of hepatitis. We report herein on the preparation of a Kupffer cell targeting type-I interferon, an albumin-IFN α 2b fusion protein that contains highly mannosylated N-linked oligosaccharide chains, Man-HSA(D494N)-IFN α 2b, attached by combining albumin fusion technology and site-directed mutagenesis. The presence of this unique oligosaccharide permits the protein to be efficiently, rapidly and preferentially distributed to Kupffer cells. Likewise IFN α 2b, Man-HSA(D494N)-IFN α 2b caused a significant induction in the mRNA levels of IL-10, IL-1Ra, PD-L1 in RAW264.7 cells and mouse isolated Kupffer cells, and these inductions were largely inhibited by blocking the interferon receptor. These data indicate that Man-HSA(D494N)-IFN α 2b retained the biological activities of type-I interferon. Man-

HSA(D494N)-IFN α 2b significantly inhibited liver injury in Concanavalin A (Con-A)-induced hepatitis model mice, and consequently improved their survival rate. Moreover, the post-administration of Man-HSA(D494N)-IFN α 2b at 2 h after the Con-A challenge also exerted hepato-protective effects. In conclusion, this proof-of-concept study demonstrates the therapeutic effectiveness and utility of Kupffer cell targeting type-I interferon against hepatitis via its anti-inflammatory and immunomodulatory actions.

(小田切優樹)

Cell-penetrating mechanism of intracellular targeting albumin: Contribution of macropinocytosis induction and endosomal escape

Ichimizu S (熊本大学)

Watanabe H (熊本大学)

Maeda H (熊本大学)

Hamasaki K (熊本大学)

Ikegami K (熊本大学)

Chuang VTG (Monash University Malaysia)

Kinoshita R (熊本大学)

Nishida K (熊本大学)

Shimizu T (徳島大学)

Ishima Y (徳島大学)

Ishida T (徳島大学)

Seki T (熊本大学)

Katsuki H (熊本大学)

Futaki S (京都大学)

Otagiri M (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

J Control Release, Vol .304, pp. 156-163

2019 (令和元年)

DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.05.015

We recently developed a cell-penetrating drug carrier composed of albumin (HSA) combined with palmitoyl-cyclic-(D-Arg) $_{12}$. While it is possible that the palmitoyl-cyclic-(D-Arg) $_{12}$ /HSA enters the cell mainly via macropinocytosis, the mechanism responsible for the induction of macropinocytosis and endosomal escape remain unknown. We report herein that palmitoyl-cyclic-(D-Arg) $_{12}$ /HSA might interact with heparan sulfate proteoglycan and the chemokine receptor CXCR4 followed by multiple activations of the

PKC/PI3K/JNK/mTOR signaling pathways to induce macropinocytosis. This result was further confirmed by a co-treatment with 70 kDa dextran, a macropinocytosis marker. Using liposomes that mimic endosomes, the leakage of 5,6-carboxyfluorescein from liposome was observed in the presence of palmitoyl-cyclic-(D-Arg)¹²/HSA only in the case of the anionic late endosome-like liposomes but not the neutral early endosome-like liposomes. Heparin largely inhibited this leakage, suggesting the importance of electrostatic interactions between palmitoyl-cyclic-(D-Arg)¹²/HSA and the late-endosomal membrane. Immunofluorescence staining and Western blotting data indicated that the intact HSA could be transferred from endosomes to the cytosol. These collective data suggest that the palmitoyl-cyclic-(D-Arg)¹²/HSA is internalized via macropinocytosis and intact HSA is released from the late endosomes to the cytoplasm before the endosomes fuse with lysosomes. Palmitoyl-cyclic-(D-Arg)¹²/HSA not only functions as an intracellular drug delivery carrier but also as an inducer of macropinocytosis.

(小田切優樹)

A method to induce hen egg lysozyme-specific humoral immune tolerance in mice by pre-exposition with the protein's oligomers

Ohkuri T (崇城大学)

Yuge N (九州大学)

Sato K (九州大学)

Ueda T (九州大学)

Biochem Biophys Rep, Vol.20, 100679

2019 (令和元年)

DOI: 10.1016/j.bbrep.2019.100679

During treatment with protein therapeutics, such as monoclonal antibodies, the development of anti-drug antibodies is a serious side-effect of modern pharmacology. Anti-drug antibodies are produced as the number and exposure to therapeutic proteins increase. In this context, less immunogenic responses could diminish these noxious effects. Biophysical characterization of antigens, that is size, chemical composition, physical form, and degradability, are known to influence the outcome of immune responses. Here, using chemical modification, we have prepared oligomers of hen egg lysozyme (HEL), 3- to 5-mer, as a typical antigen in immunology and evaluated the efficacy as a tolerogen in HEL-specific antibody responses. Our results clearly demonstrated that pre-exposed the HEL-oligomers into mice effectively suppressed HEL-specific IgG responses

regardless of the cross-linking mode. Therefore, the oligomerization is a method to induce tolerogenicity of proteins and may emerge as a promising strategy to control the production of undesirable anti-protein drug antibodies.

(大栗誉敏)

Transport of 2,4-dichloro phenoxyacetic acid by human Na⁺-coupled monocarboxylate transporter 1 (hSMCT1, SLC5A8)

Sugio, K. (東邦大学)

Inoda, D. (東邦大学)

Masuda, M. (東邦大学)

Azumaya, I. (東邦大学)

Sasaki, S. (東邦大学)

Shimono, K. (崇城大学)

Ganapathy, V. (テキサス工科大学)

Miyauchi, S. (東邦大学)

Drug Metab. Pharmacokinet., Vol.34(1),pp.95-103

2019 (平成 31 年 / 令和元年)

DOI: 10.1016/j.dmpk.2018.10.004

Using *X. laevis* oocyte expression system, we investigated whether human Na⁺-coupled monocarboxylate transporter1 (SLC5A8, hSMCT1) is involved in 2,4-dichlorophenoxyacetate (2,4-D) uptake by the renal tubular epithelial cells. 2,4-D is a herbicide that causes nephrotoxicity. Heterologous expression of hSMCT1 in *X. laevis* oocytes conferred the ability to take up 2,4-D; the induced uptake process was Na⁺-dependent and electrogenic. The Na⁺-dependent uptake of 2,4-D was inhibited not only by known hSMCT1 substrates, but also by many structural analogs of 2,4-D. The currents induced by 2,4-D, 4-chlorophenoxyacetate (4-CPA) and 2-methyl-4-chlorophenoxyacetate (MCPA) were saturable: the rank order of the maximal induced current and the affinity for hSMCT1 was 2,4-D > 4-CPA > MCPA. The relationship between the structures of the derivatives and their transport activity implied specific structural features in a compound for recognition as a substrate by hSMCT1. Furthermore, we have demonstrated using purified rabbit renal brush-border membrane vesicles that 2,4-D potently inhibited the Na⁺-dependent uptake of pyroglutamate, a typical substrate for Smct1, and that 2,4-D uptake process was Na⁺-dependent, saturable and inhibitable by a potent blocker, ibuprofen. We conclude that hSMCT1 is involved partially in the renal reabsorption of 2,4-D and its derivatives and their

nephrotoxicity.

(下野和実)

Hepatic Expression of Selenium Binding Protein (SelenBP) in Female Mice and Its Inducibility by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Study with SelenBP1-Knockout Mice

Yingxia Song (九州大学)

Keiko Fujimoto (九州大学)

Atsushi Kurose (九州大学)

Takumi Ishida (崇城大学)

Takayuki Koga (第一薬科大学)

Ren-shi Li (九州大学)

Tomoki Takeda (九州大学)

Shinji Takechi (崇城大学)

Hideyuki Yamada (九州大学)

Yoshitaka Tanaka (九州大学)

Yuji Ishii (九州大学)

Fukuoka Acta Medica, Vol.110(2), pp.128-132

2019 (令和元年)

Hepatic expression of selenium binding protein (SelenBP) in female mice and its inducibility by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) was studied using wild-type (WT) C57BL/6J and SelenBP1-knockout mice. Female WT mice (4 weeks old) received TCDD at the dose of 100 mg/kg (i.p.). The control group received the vehicle, corn oil. In addition, SelenBP1-KO mice received TCDD at the same dose as the WT. A control group of SelenBP1-KO mice received the vehicle, corn oil. Five days after treatment, livers were removed and homogenized. The level of SelenBP in the liver homogenate was compared between the control and TCDD-treated groups by immunoblotting using anti-human SelenBP1 antibody as the primary antibody. It has been discovered that there are two SelenBP isoforms in mice, SelenBP1 and SelenBP2. The antibody used was expected to recognize both SelenBP1 and SelenBP2 in mice. The level of SelenBP in the livers of female SelenBP1-KO mice was far lower than those in WT mice. In addition, the level of SelenBP in WT mice was induced to approximately 5 times by TCDD treatment while there was no substantial increase in SelenBP level in SelenBP1-KO mice. Therefore, SelenBP1 is constitutively expressed as the predominant SelenBP isoform in the liver of female WT mice whereas the level of SelenBP2 remains low. In addition, the SelenBP2

is barely induced in the liver of female mice by TCDD. These results suggest that the induction of hepatic SelenBP at the protein level in female mice by TCDD is mainly due to the induction of SelenBP1.

(武知進士)

Atypical Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis with Slowly Progressing Lower Extremities-predominant Late-onset Muscular Weakness and Atrophy

Jumpei Togawa (国立病院機構京都医療センター)

Takekazu Ohi (宇治病院)

Jun-Hui Yuan (鹿児島大学)

Hiroshi Takashima (鹿児島大学)

Hirokazu Furuya (高知大学)

Shinji Takechi (崇城大学)

Junko Fujitake (京都市立病院)

Saki Hayashi (宇治病院)

Hiroyuki Ishiura (東京大学医学部附属病院)

Hiroya Naruse (東京大学医学部附属病院)

Jun Mitsui (東京大学医学部附属病院・東京大学)

Shoji Tsuji (東京大学医学部附属病院・東京大学・国際医療福祉大学)

Internal Medicine, Vol.58(3), pp.1851-1858

2019 (令和元年)

DOI: 10.2169/internalmedicine.2222-18

Objective: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult-onset neurodegenerative disease characterized by the progressive loss of the upper and lower motor neurons that progresses to paralysis of almost all skeletal muscles of the extremities, bulbar, and respiratory system. Although most ALS cases are sporadic, about 10% are dominantly inherited. We herein report an atypical phenotype of familial ALS (fALS). To elucidate the phenotype-genotype correlation of this atypical phenotype of fALS, clinical and genetic investigations were performed.

Methods and Patients: Five sibling patients (three men, two women) from a Japanese family and one healthy sibling (a woman) were clinically interviewed and examined. Genetic analyses, including genome-wide linkage analyses and whole-exome sequencing, were performed using genomic DNA extracted from the peripheral blood samples of these siblings. Results The clinical features of fALS are characterized by slow progression

(mean duration of the disease± standard deviation [SD]: 19.6±3.9 years) and lower extremities-predominant late-onset muscular weakness (mean onset of muscular weakness±SD: 52.8±2.6 years). Genetic analyses revealed novel heterozygous missense mutations of c.2668C>T, p.R890C in the PLEC gene and c.421G>C, p.V141L in the ST3GAL6 gene in all affected siblings.

Conclusion: A new atypical fALS family with a benign clinical course is herein reported. We identified two candidate gene mutations of PLEC and ST3GAL6 linked to this phenotype.

(武知進士)

In vitro assessment of bioavailability of selenium from a processed Japanese anchovy, Niboshi

Yoshida S (長崎大学)

Iwataka M (長崎大学)

Fuchigami T (長崎大学)

Haratake M (崇城大学)

Nakayama M (長崎大学)

Food Chem., Vol. 269, pp.436-441

2018 (平成 30 年)

DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.07.033

Niboshi is a commonly used foodstuff that is processed from Japanese anchovy (*Engraulis japonicus*) in Japanese cuisine. It was previously demonstrated that Niboshi and its water extract contained highly bioavailable selenium for selenium deficient mice. In this study, we assessed the selenium bioavailability from the extract of the Niboshi, using cultured cells. The activity of selenium-dependent glutathione peroxidase (GPx) of rat dorsal ganglion cells and human cervical carcinoma cells incubated with selenium from the Niboshi extract was over 2 times of that of the extract-free control cells and comparable to that of cells incubated with selenious acid of the same selenium concentration. These results suggest that selenium from the Niboshi extract was utilized for synthesis of the selenoprotein. Such in vitro selenium bioavailability was consistent with our previous results of in vivo assessment in mice.

(原武 衛)

Superior Penetration and Cytotoxicity of HPMA Copolymer Conjugates of Pirarubicin in Tumor Cell Spheroid

Nakamura H (崇城大学)

Koziolová E (Czech Academy of Sciences)

Chytil P (Czech Academy of Sciences)

Etrych T (Czech Academy of Sciences)

Haratake M (崇城大学)

Maeda H (熊本大学、バイオダイナミックス研究所)

Mol Pharm, Vol.16,pp.3452-3459

2019 (令和元年)

DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00248

N-(2-Hydroxypropyl)methacrylamide copolymer conjugates of pirarubicin (THP), P-THP, accumulates selectively in solid tumor tissue by the enhanced permeability and retention (EPR) effect. Despite of high accumulation in solid tumors, some macromolecular antitumor agents show poor therapeutic outcome because of poor tissue diffusion into the tumor as well as obstructed tumor blood flow. Here, we confirmed that cellular uptake of P-THP was 25 times less than that of free THP at 1-4 h incubation time in vitro. The passage of P-THP through the confluent tight-monolayer cells junction was 12 times higher than free THP, and P-THP penetrated deeper into the tumor cell spheroid (1.3-1.7-fold) than free THP in 4 h. In addition, P-THP showed cytotoxicity comparable to that of free THP to tumor-cells in spheroid form, despite of 7 times lower cytotoxicity of P-THP to the monolayer cells to that of free THP in vitro. These results indicate that P-THP administration can exhibit deeper diffusion into the tumor cell spheroid than free THP. As a consequence, P-THP exhibits more efficient antitumor activity than free THP in vivo, which is also supported by better pharmacokinetics and tumor accumulation of P-THP than free THP.

(原武 衛)

3. 代替医療マテリアル開発、評価グループ

Knowledge and awareness of nonpharmacist salespersons regarding over-the-counter drug use in patients with chronic kidney disease in Japan.

Kondo Y (熊本大学)

Ishitsuka Y (熊本大学)

Kawabata N (鹿児島県薬剤師会)

Iwamoto N (鹿児島県薬剤師会)

Takahashi R (熊本大学)

Narita Y (熊本大学)

Kadowaki D (崇城大学)

Hirata S (熊本大学)

Uchino S (鹿児島県薬剤師会)

Irie T (熊本大学)

PLoS One. 14(3):e0213763.

2019 (平成 31 年/令和元年)

DOI: 10.1371/journal.pone.0213763.

INTRODUCTION: Patients with chronic kidney disease (CKD) depend on advice from healthcare professionals to avoid using unsuitable over-the-counter (OTC) drugs. Recently, qualified, registered nonpharmacist salespersons became licensed to sell OTC drugs in Japan. However, registered salespersons' knowledge and awareness of precautions regarding unsuitable OTC drugs for use in patients with CKD are unclear.

OBJECTIVES: This study aimed to clarify the awareness, knowledge, and implementation of precautions by registered salespersons regarding OTC drugs used by patients with CKD. Additionally, we evaluated the change of registered salespersons' knowledge and awareness of this topic generated by a pharmacist intervention.

METHODS: A questionnaire survey and pharmacist intervention were applied to 175 registered salespersons. The intervention comprised a 50-minute lecture imparted by a pharmacist who was trained in nephrology. The knowledge, awareness, and implementation of precautions by participants with respect to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antacids were evaluated before and after the intervention.

RESULTS: Approximately half of the registered salespersons reported previous experience with selling OTC drugs that were inappropriate for patients with CKD

(NSAIDs, 48.0%; antacids, 39.7%). Few participants recognized the need to check renal function when selling those drugs to such patients (NSAIDs, 25.7%; antacids, 47.5%). The registered salespersons' awareness and knowledge were significantly higher after the intervention than before it.

CONCLUSION: The results indicate that before the intervention, the registered salespersons had low levels of awareness and knowledge regarding OTC drug use in patients with CKD despite having prior experience selling unsuitable OTC drugs. However, the pharmacist intervention improved the registered salespersons' awareness and knowledge. The educational program for registered salespersons might be necessary to prevent inappropriate OTC drug use by patients with CKD.

(門脇大介)

Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats

Sueyoshi M (熊本大学)

Fukunaga M (熊本大学)

Mei M (熊本大学)

Nakajima A (三和化学研究所)

Tanaka G (三和化学研究所)

Murase T (三和化学研究所)

Narita Y (熊本大学)

Hirata S (熊本大学)

Kadowaki D (崇城大学)

Clin Exp Nephrol. 23(7):908-919.

2019 (平成 31 年/令和元年)

DOI: doi: 10.1007/s10157-019-01727-4.

BACKGROUND: Constipation is frequently observed in patients with chronic kidney disease (CKD). Lactulose is expected to improve the intestinal environment by stimulating bowel movements as a disaccharide laxative and prebiotic. We studied the effect of lactulose on renal function in adenine-induced CKD rats and monitored uremic toxins and gut microbiota.

METHODS: Wistar/ST male rats (10-week-old) were fed 0.75% adenine-containing diet for 3 weeks to induce CKD. Then, they were divided into three groups and fed as follows: control, normal diet; and 3.0- and 7.5-Lac, 3.0% and 7.5% lactulose-containing diets, respectively, for 4 weeks. Normal diet group was fed normal diet for 7 weeks. The rats

were observed for parameters including renal function, uremic toxins, and gut microbiota.

RESULTS: The control group showed significantly higher serum creatinine (sCr) and blood urea nitrogen (BUN) 3 weeks after adenine feeding than at baseline, with a 8.5-fold increase in serum indoxyl sulfate (IS). After switching to 4 weeks of normal diet following adenine feeding, the sCr and BUN in control group remained high with a further increase in serum IS. In addition, tubulointerstitial fibrosis area was increased in control group. On the other hand, 3.0- and 7.5-Lac groups improved sCr and BUN levels, and suppressed tubulointerstitial fibrosis, suggesting preventing of CKD progression by lactulose. Lac groups also lowered level of serum IS and proportions of gut microbiota producing IS precursor.

CONCLUSION: Lactulose modifies gut microbiota and ameliorates CKD progression by suppressing uremic toxin production.

(門脇大介)

Coefficient of Determination between Estimated and Measured Renal Function in Japanese Patients with Sarcopenia May Be Improved by Adjusting for Muscle Mass and Sex: A Prospective Study

Nakatani S (熊本大学)

Maeda K (愛知医科大学)

Akagi J (玉名地域保健医療センター)

Ichigi M (熊本大学)

Murakami M (熊本大学)

Harada Y (熊本大学)

Utsumi S (熊本大学)

Fukunaga M (熊本大学)

Narita Y (熊本大学)

Kondo Y (熊本大学)

Ishitsuka Y (熊本大学)

Irie T (熊本大学)

Kadowaki D (崇城大学)

Hirata S (熊本大学)

Biol Pharm Bull. 42(8):1350-1357.

2019 (平成 31 年/令和元年)

DOI: 10.1248/bpb.b19-00154.

Creatinine (Cr) levels are strongly affected by muscle mass, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR), a measure based on serum creatinine (SCr), is often overestimated in patients with sarcopenia. To evaluate the coefficient of determination (R²) between eGFR and the actual measured value, we performed a linear regression analysis of a modified GFR (mGFR: measured Cr clearance × 0.715) and various renal function estimates adjusted for muscle mass in 19 patients with sarcopenia. The eGFR values based on SCr (eGFR_{cr}) were higher than those based on mGFR, although a high R² (0.704; p < 0.001) was found between these values. There was no deviation between eGFR based on serum cystatin C (eGFR_{cys}) and mGFR, although the R² value 0.691 was equivalent to that of eGFR_{cr}. In the equation used to calculate eGFR_{cr} not adjusted for body surface area (mL/min), muscle mass parameters obtained from bioelectrical impedance analysis were used instead of actual body weight to recalculate the eGFR_{cr}. The R² between this eGFR_{cr} and mGFR did not improve, although there was less deviation. However, assuming that all patients were female by using female coefficients for all patients, the R² between eGFR_{cr-fcc} (eGFR_{cr} with female coefficient correction) and mGFR improved and was the highest (0.808) on substitution of appendicular skeletal muscle mass. The correlation between eGFR_{cr-fcc} and mGFR improved over eGFR_{cys} when muscle mass was substituted for body weight in the equation used to estimate eGFR in patients with sarcopenia and sex differences were removed.

(門脇大介)

Edoxaban Exerts Antioxidant Effects Through FXa Inhibition and Direct Radical-Scavenging Activity

Narita Y (熊本大学)

Hamamura K (熊本大学)

Kashiyama M (熊本大学)

Utsumi S (熊本大学)

Kakizoe Y (熊本大学)

Kondo Y (熊本大学)

Ishitsuka Y (熊本大学)

Jono H (熊本大学)

Irie T (熊本大学)

Mukoyama M (熊本大学)

Saito H (熊本大学)

Kadowaki D (崇城大学)

Hirata S (熊本大学)

Kitamura K (山梨大学)

Int J Mol Sci. 20(17). pii: E4140.

2019 (平成 31 年/令和元年)

DOI: 10.3390/ijms20174140.

The interplay between oxidative stress, inflammation, and tissue fibrosis leads to the progression of chronic kidney disease (CKD). Edoxaban, an activated blood coagulation factor Xa (FXa) inhibitor, ameliorates kidney disease by suppressing inflammation and tissue fibrosis in animal models. Interestingly, rivaroxaban, another FXa inhibitor, suppresses oxidative stress induced by FXa. Thus, FXa inhibitors could be multitargeted drugs for the three aforementioned risk factors for the progression of CKD. However, the exact mechanism responsible for eliciting the antioxidant effect of FXa inhibitors remains unclear. In this study, the antioxidant effect of edoxaban was evaluated. First, the intracellular antioxidant properties of edoxaban were evaluated using human proximal tubular cells (HK-2 cells). Next, direct radical scavenging activity was measured using the electron spin resonance and fluorescence analysis methods. Results show that edoxaban exhibited antioxidant effects on oxidative stress induced by FXa, indoxyl sulfate, and angiotensin II in HK-2 cells, as well as the FXa inhibitory activity, was involved in part of the antioxidant mechanism. Moreover, edoxaban exerted its antioxidative effect through its structure-specific direct radical scavenging activity. Edoxaban exerts antioxidant effects by inhibiting FXa and through direct radical-scavenging activity, and thus, may serve as multitargeted drugs for the three primary risk factors associated with progression of CKD.

(門脇大介)

Sacran, a High-molecular Weight Polysaccharide Inhibits Renal Injury and Oxidative Stress in Chronic Renal Failure Model Rats

M. Goto (崇城大学)

D. Iohara (崇城大学)

S. Kaneko (グリーンサイエンス・マテリアル)

T. Higashi (熊本大学)

K. Motoyama (熊本大学)

T. Maruyama (熊本大学)

K. Uekama (崇城大学)

F. Hirayama (崇城大学)

M. Otagiri (崇城大学)

M. Anraku (崇城大学)

J. Nutri. Bio., Vol.4, pp.267-275

2018 (平成 30 年)

DOI: 10.18314/jnb.v4i2.1380

The administration of a high-molecular polysaccharide Sacran results in a significant decrease in renal injury and oxidative stress, compared with that for the oral carbonaceous adsorbent, AST-120 (Kremezin®) or a non-treatment group in 5/6 nephrectomized rats. An oral administration of Sacran (20 mg/day) over a 4 week period resulted in a significant decrease in serum indoxyl sulfate, creatinine and urea nitrogen levels, compared with a similar treatment with AST-120 or the non-treatment group. Sacran treatment also resulted in antioxidant potential being maintained, compared with that for AST-120 or the non-treatment group. Immuno-histochemical analyses also demonstrated that CRF rats, when treated with Sacran, showed a decrease in the level of accumulated renal fibrosis and 8-OHdG compared with AST-120 or the non-treatment group. These results suggest that the ingestion of Sacran results in a significant reduction in the levels of prooxidants, such as uremic toxins, in the gastrointestinal tract, thereby inhibiting the subsequent development of oxidative stress in the systemic circulation.

(庵原 大輔、安楽 誠、平山 文俊)

Preparation and Evaluation of Freeze Dried Surface-Deacetylated Chitin Nanofiber/Sacran Pellets for Use as an Extended-Release Excipient

M. Goto(崇城大学)

S. Ifuku (鳥取大学)

K. Azuma (鳥取大学)

H. Arima (熊本大学)

S. Kaneko (グリーンサイエンス・マテリアル)

D. Iohara (崇城大学)

F. Hirayama (崇城大学)

M. Anraku, (崇城大学)

Int. J. Biol. Macromol., Vol.124, pp.888-894

2019 (平成 31 年)

DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.225

Pelleted preparations were formulated from sacran (Sac), an anionic, sulfated, carboxyl-containing polysaccharide, which is extracted from the Japanese indigenous

cyanobacterium *Aphanothece sacrum*, and surface-deacetylated chitin nanofibers (SDACNF). The use of this material as an extended-release excipient for tetrahydrocurcumin (THC), a model drug that is used to treat wounds via its radical scavenging ability was examined. The THC used in the study was complexed with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD), which increases its water solubility. The radical scavenging activity of the THC/HP- β -CD complex (molar ratio of 1:1) was significantly higher than the values for SDACNF or Sac alone. The rate of release of THC from the Sac/SDACNF pellets containing the THC/HP- β -CD complex decreased with increasing Sac content in the pellet, suggesting that Sac/SDACNF (1:1) and Sac alone pellets function as extended-release excipients for THC. In view of the above experimental outcomes, i.e. wound healing efficacy, fluid absorption, retention and the extended drug release of the system indicates that this preparation, in the appropriate ratios, has the potential for use as a controlled-release drug in wound healing.

(庵原 大輔、安楽 誠、平山 文俊)

Design and Evaluation of An Extended-Release Olmesartan Tablet Using Chitosan/Cyclodextrin Composites

M. Anraku (崇城大学)

R. Tabuchi (崇城大学)

M. Goto (崇城大学)

D. Iohara (崇城大学)

Y. Mizukai (日本化薬フード)

Y. Maezaki (日本化薬フード)

A. Michihara, (福山大学)

D. Kadowaki (崇城大学)

M. Otagiri (崇城大学)

F. Hirayama (崇城大学)

Pharmaceutics, Vol.11, pp.1-10

2019 (平成 31 年)

DOI: 10.3390/pharmaceutics11020082

Sustained-release olmesartan tablets (OLM) were prepared by the simple, direct compression of composites of anionic sulfobutyl ether- β -cyclodextrin (SBE- β -CD) and cationic spray-dried chitosan (SD-CS), and were evaluated for use as a sustained release preparation for the treatment of hypertension. An investigation of the interaction between OLM and SBE- β -CD by the solubility method indicated that the phase diagram

of the OLM/SBE- β -CD system was the AL type, indicating the formation of a 1:1 inclusion complex. The release of OLM from tablets composed of the SD-CS/SBE- β -CD composite was slow in media at both pH 1.2 and at 6.8. The in vitro slow release characteristics of the SD-CS/SBE- β -CD composite were reflected in the in vivo absorption of the drug after normal rats were given an oral administration of the preparation. Furthermore, the SD-CS/SBE- β -CD composite continuously increased the antihypertensive effect of OLM in hypertensive rats, compared with that of the drug itself. These results suggest that a simple mixing of SD-CS and SBE- β -CD can be potentially useful for the controlled release of a drug for the continuous treatments of hypertension.

(庵原 大輔、安楽 誠、門脇 大介、平山 文俊)

Anti-proliferative Activities towards Human Brain Glioma U251 Cells and Human Carcinoma Cells (KB3-1) of Some Twin-Drug Type Bivalent C2-Symmetrical Phenylboronic Acid Derivatives

Makoto Furutachi (福岡大学)

Toshiaki Gondo (福岡大学)

Ryuji Ikeda (福岡大学)

Naoki Yoshikawa (福岡大学)

Tsubasa Yokota (福岡大学)

Yasuo Takeda (福岡大学)

Kazumi Yokomizo (崇城大学)

Jian-Rong Zhou (崇城大学)

Nobuhiro Kashige (福岡大学)

Fumio Miake (福岡大学)

Kunihiro Sumoto (福岡大学)

Biol.Pharm.Bull., 42(5):833-836. Vol.42(5),pp.833-836

2019 (令和元年)

DOI: 10.1248/bpb.b18-00859

Derivatives of C2-symmetrical bivalent phenylboronic acid exhibit several remarkable biological activities such as anti-herpes simplex virus (HSV)-1 and cytotoxic activities against Vero cells and they can reverse the effect of anticancer drugs. Novel symmetrical bivalent molecules were synthesized and their biological activities were evaluated in vitro using a human brain glioma cell line (U251) and a human carcinoma cell line (KB3-1). Among the tested compounds (1a-i), bivalent C2-symmetrical

phenylboronic acid derivative 1g showed the highest anti-proliferative activity towards both U251 and KB3-1 cells. The values of 50% anti-proliferative activity (IC50) of this compound against the two cell lines (U251 and KB3-1) were 19.0 and 3.78 μ M, respectively. The anti-proliferative activity of compound 1g towards KB3-1 cells was higher than that of cisplatin. The bivalent C2-symmetrical compound 1g had a linear methylene linker in the molecule.

(横溝 和美)

Preparation of some novel trisubstituted 1,3,5-triazines and hybrid linker mode 1,3,5-triazine derivatives and their biological evaluation

Nobuko Mibu (福岡大学)

Kazumi Yokomizo (崇城大学)

Kanae Yamada (福岡大学)

Junko Matsuyama (福岡大学)

Syoko Tomonaga (福岡大学)

Izumi Sakai (福岡大学)

Ryo Sato (福岡大学)

Yuki Kawano (福岡大学)

Yumemi Matsumoto (福岡大学)

Yuka Fujita (福岡大学)

Yusuke Inoue (福岡大学)

Masaya Iida (福岡大学)

Kaneto Hashiguchi (福岡大学)

Jian-Rong Zhou (崇城大学)

Makoto Furutachi (福岡大学)

Kunihiro Sumoto (福岡大学)

Heterocycles, Vol.98(4),pp.489-508

2019 (令和元年)

DOI: 10.3987/COM-19-14052)

We report a new route to the preparation of C3-symmetrical multivalent hybrid-type molecules having a tris-aminoethylamine (TAEA) linker group and 1,3,5-triazine recognition moieties in the molecule and we also report the results of biological evaluation of their anti-herpes simplex virus type 1 (anti-HSV-1) activity and cytotoxic activity against Vero cells. Among the tested compounds, a new mid-size C2-symmetrical

multivalent hybrid-type molecule (10aq) showed a high level of anti-HSV-1 activity ($EC_{50} = 19.7 \mu\text{M}$) with low cytotoxicity ($CC_{50} > 200 \mu\text{M}$) against Vero cells. A new C2-symmetrical multivalent derivative (4ab) also showed high anti-HSV-1 activity ($EC_{50} = 1.77 \mu\text{M}$) with low cytotoxicity ($CC_{50} > 200 \mu\text{M}$). The hybrid-type C2-symmetrical multivalent mid-size molecule (10aq) seems to be an interesting (potential) new lead in the search for new hybrid-type symmetrical multivalent antiviral compounds.

(横溝 和美)

Competitive Inhibition of Mammalian Hyaluronidase by Tomato Saponin, Esculeoside A

Jian-Rong Zhou (崇城大学)

Souta Kimura (崇城大学)

Toshihiro Nohara (崇城大学)

Kazumi Yokomizo (崇城大学)

Nat. Prod. Commun., Vol.13(11),pp.1461-1463
2018 (平成 30 年)

DOI: 10.1177/1934578X1801301112

Esculeoside A, a glycoside of spirosolane-type, is identified as a major component in ripe tomato fruits. Our previous study showed that esculeoside A inhibited hyaluronidase activity in vitro and ameliorated experimental dermatitis in vivo. The aim of this present study is to investigate the inhibition mode on mammalian hyaluronidase by esculeoside A. Measured by a modified Morgan-Elson method, the present kinetic analysis of the hydrolysis reaction using hyaluronic acid revealed that no significant difference was observed in velocity maximum V_{max} , and Michaelis-Menten constant K_m was shown as 0.74 mM in the absence of esculeoside A, was increased as 1.32 and 1.98 mM with 3 and 30 μM of esculeoside A, respectively. Thus suggested that the inhibition mode on hyaluronidase by esculeoside A was competitive. This competitive inhibition on hyaluronidase activity may become valuable in the amelioration of mice experimental dermatitis by esculeoside A.

(横溝 和美)

漢方健康飲料による総合的美容効果

國香 清 (昭和学院短期大学)

周 建融 (崇城大学)

横溝 和美 (崇城大学)

J. Jpn. Hair Sci. Assoc., Vol.51(2), pp.42-48

2019 (令和元年)

7種漢方成分を含む健康飲料(漢方健康飲料)において、痩身、便秘改善、美白などの総合的美容効果を検討した。漢方健康飲料を飲用させたマウス群は、水飲用群より食餌量は多いが体重は少なかった。継続飲用の女性群では、非飲用群よりも体温が有意に高かった。これらより、継続飲用で基礎代謝の向上による痩身作用が期待された。漢方健康飲料の飲用マウス群では腸内細菌叢が改善し、継続飲用の女性群では便秘が改善された。漢方健康飲料により抗酸化物質やヒートショックプロテインの増加、メラニン色素産生抑制効果が認められたことから、肌のハリ・ツヤや美白効果も期待された。以上から、漢方健康飲料には総合的な美容効果が示唆された。

(横溝 和美)

薬学部生の喫煙状況と喫煙開始の契機となった環境 ～キャンパス禁煙下の薬学部生を対象とした調査～

内田友二 (崇城大学)

高野義久 (たかの呼吸器科内科クリニック)

豊岡真希 (崇城大学)

藤井 績 (崇城大学)

首藤恵子 (崇城大学)

徳富直史 (崇城大学)

瀬尾 量 (崇城大学)

松倉 誠 (崇城大学)

九州薬学会雑誌, Vol.72, pp.7-11

2018 (平成30年)

卒後に薬局や病院で患者への禁煙支援や地域住民への禁煙啓発活動を担う、崇城大学薬学部生の喫煙状況と喫煙を始める契機となった環境を調査した。現喫煙率は男性(194名)が13.4%、女性(282名)が1.8%、全体(476名)で6.5%であった。喫煙経験者(84名)が喫煙を始めた時期は、高校卒業後0%に対して、小・中学生が合わせて59.0%であった。この時期に禁煙教育を繰り返し行うことが、長期的にみれば、将来の大学生の喫煙率の低下に資する可能性が高い。児童・生徒の喫煙の開始には友人、親、学級担任など周囲の人的環境が影響していた。子ども達に喫煙を始めさせないためには、周囲の大人に対する禁煙教育・支援も並行して進めるべきである。現喫煙者のなかで、喫煙し続けている理由を「禁煙するきっかけ

けないから」とした回答が 40%以上あった。学生の卒煙を後押しするためには、個別相談体制の充実や卒煙した学生との交流など、卒煙支援プログラムの構築が必要であると考える。

(内田 友二)

新型タバコ煙はヒトマクロファージ由来のケモカイン産生を増加させる

内田友二 (崇城大学)

首藤恵子 (崇城大学)

堀尾福子 (崇城大学)

徳富直史 (崇城大学)

アレルギーの臨床, Vol.39, pp.691-695

2019 (令和元年)

新型タバコのうち国内での普及率が高い加熱式タバコ(IQOSR, PloomTECHR)の主流煙の抽出液を調製し、アレルギー反応や炎症反応で重要な役割を担うヒトマクロファージのモデル細胞に暴露させた。誘導されるケモカインを解析したところ、新型(加熱式)タバコ煙により産生量が著明に増加したのは、CXCL8/IL-8(IL-8)のみであった。同銘柄の紙巻き(燃焼式)タバコとの比較で、IQOSRは46%、PloomTECHRは33%のIL-8を誘導した。また、IL-8産生量はタバコ煙抽出液の濃度と暴露時間それぞれに依存性が認められた。新型(加熱式)タバコ煙にはケモカイン誘導作用があり、生体内で過剰な炎症反応を惹起し、健康被害を引き起こす可能性がある。

(内田 友二)

研究発表

Presentation records

2018年10月1日～2019年9月1日発表分

氏名	所属	表題	発表機関	発表年月
Daisuke Iohara	崇城大学	Preparation and evaluation of fullerene-based nanomedicine	International Conference on Drug Delivery & Nanomedicine (Stockholm, Sweden)	2018.10
山田 あやめ 後藤 美和 伊福 伸介 東 和生 有馬 英俊 金子 慎一郎 庵原 大輔 平山 文俊 安楽 誠	崇城大学 崇城大学 鳥取大学 鳥取大学 熊本大学 グリーンサイエンス ・マテリアル 崇城大学 崇城大学 崇城大学	テトアヒドロクルクミン含有サクラン/キトサンナノファイバーゲルの調製と評価	第10回サクラン研究会年次学術集会	2018.10
安楽 誠 後藤美和 東 大志 本山 敬一 有馬 英俊 金子 慎一郎 庵原 大輔 小田切 優樹 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 グリーンサイエンス ・マテリアル 崇城大学 崇城大学 崇城大学	慢性腎不全モデルラットにおけるサクランの抗酸化及び腎保護効果の検討	第10回サクラン研究会年次学術集会	2018.10
後藤 美和, 伊福 伸介 東 和生 有馬 英俊 金子 慎一郎 庵原 大輔, 平山 文俊 安楽 誠	崇城大学 鳥取大学 鳥取大学 熊本大学 グリーンサイエンス ・マテリアル 崇城大学 崇城大学 崇城大学	薬物持続型放出特性を有するサクラン/キトサンナノファイバー貼付剤の調製と評価(優秀発表賞受賞)	第10回サクラン研究会年次学術集会	2018.10
Makoto Anraku Shinsuke Ifuku Daisuke Iohara Toru Maruyama	崇城大学 鳥取大学 崇城大学 熊本大学	An Oral Absorbent, Surface-Deacetylated Chitin Nano-Fiber Ameliorates Renal Injury and Oxidative Stress in 5/6 Nephrectomized Rats	The American Society of Nephrology (ASN)/Kidney Week	2018.10
後藤 美和 庵原 大輔 東 大志 本山 敬一 有馬 英俊 金子 慎一郎 丸山 徹 小田切 優樹	崇城大学 崇城大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 グリーンサイエンス ・マテリアル 熊本大学	慢性腎不全モデルラットにおける硫酸化多糖体サクランの抗酸化及び腎保護効果の検討	第35回日本薬学会九州支部大会	2018.11

平山 文俊 安楽 誠	崇城大学 崇城大学 崇城大学			
庵原 大輔	崇城大学	フラーレンナノ粒子を基盤としたナノカーボン医薬の創製 (学術奨励賞受賞講演)	第35回日本薬学会九州支部大会	2018.11
下石 和樹 安楽 誠 庵原 大輔 平山 文俊 小田切 優樹 陣上 祥子	熊本赤十字病院 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 熊本赤十字病院	血液透析患者が服用する内服薬・サプリメント中の無機リン含有量に関する調査 (優秀演題賞受賞)	第28回日本医療薬学会年会	2018.11
安楽 誠 後藤 美和 東 大志 本山 敬一 金子 慎一郎 有馬 英俊 庵原 大輔 丸山 徹 小田切 優樹 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 熊本大学 熊本大学 グリーンサイエンス・マテリアル 熊本大学 崇城大学 熊本大学 崇城大学 崇城大学	慢性腎不全モデルラットにおける硫酸化多糖体サクランの腎保護効果について	日本薬学会第139年会	2019.3
宮田 千秋 庵原 大輔 大久保 尚徳 赤星 裕紀 安楽 誠 上釜 兼人 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース / シクロデキストリンヒドロゲルの製剤素材としての有用性評価	日本薬学会第139年会	2019.3
川越 友貴 庵原 大輔 白尾 祐樹 篠原 晋平 櫻田 有彩 安楽 誠 上釜 兼人 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	高温加湿下でも安定な薬物 / シクロデキストリン非晶質性複合体の調製	日本薬学会第139年会	2019.3
庵原大輔	崇城大学	ホスト-ゲスト相互作用に基づいた温度応答性ヒドロゲルの構築と製剤への応用	日本薬学会第139年会	2019.3
庵原 大輔 平山 文俊 安楽 誠 上釜 兼人	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	がん光線力学療法を企図した生理的条件下でも安定な親水性フラーレン C ₆₀ ナノ粒子	日本薬剤学会第34年会	2019.5

後藤 美和 安楽 誠 庵原 大輔 東 大志 本山 敬一 金子 慎一郎 有馬 英俊 丸山 徹 小田切 優樹 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 崇城大学 熊本大学 熊本大学 グリーンサイエンス ・マテリアル 熊本大学 熊本大学 崇城大学 崇城大学	慢性腎不全に対するサクランの腎保護効果について	日本薬剤学会第 34 年会	2019.5
安楽 誠 堂地 沙緒 上梶 友記子 寺尾 啓二 庵原 大輔 山崎 啓之 小田切 優樹 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 シクロケム シクロケム 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	ヒト血清アルブミンと α -リポ酸の相互作用について	日本薬剤学会第 34 年会	2019.5
高塚絢巳 池田 剛 平山 悟 泉福英信 成澤直規 中尾龍馬	日大院生物資源 崇城大学薬 国立感染症研究所 国立感染症研究所 日大院生物資源 国立感染症研究所	抹茶による <i>Porphyromonas gingivalis</i> に対する阻害活性のメカニズム	第 61 回 歯科基礎医学会 (東京)	2019.10
黒岩敬太 藤塚茉由子 庵原大輔 安楽 誠 池田 剛 平山文俊	崇城大学工ナノ 崇城大学工ナノ 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学薬	トマトの葉茎由来のステロイドアルカロイド配糖体/金属錯体複合体の創成と光線力学療法を指向したナノ構造体形成	第 68 回 高分子討論会 (福井)	2019.9
野原稔弘 藤原章雄 小野政輝 池田 剛 中野大輔 金城順英	熊本大院薬 熊本大院医 東海大学農 崇城大学薬 福岡大学薬 福岡大学薬	Garlic の主要 Sulfides の抗腫瘍作用と Onion, および黒ニンニク中の新規 Sulfides について	日本生薬学会第 66 回年会 (東京)	2019.9
池田 剛 浦 更紗 百武基樹 馬場結子 由比理紗子 宮下裕幸 吉満 斉 八田泰三 平賀靖英	崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学工ナノ 平田機工 (株)	ヤハズハハコ (<i>Anaphalis sinica</i> Hance) の機能性成分の探索研究	日本生薬学会第 66 回年会 (東京)	2019.9

藤塚菜由子 池田 剛 黒岩敬太	崇城大学工ナノ 崇城大学薬 崇城大学工ナノ	トマト由来のステロイド アルカロイド配糖体と金 属錯体の複合化によるナ ノ構造創成	第56回 化学関連 支部合同九州大会 (北九州)	2019.7
藤塚菜由子 池田 剛 黒岩敬太	崇城大学工ナノ 崇城大学薬 崇城大学工ナノ	トマト由来のステロイド アルカロイド配糖体と金 属錯体の複合化によるナ ノ構造創成	第68回 高分子学 会年次大会 (大阪)	2019.5
野原稔弘 小野政輝 阪本直貴 池田 剛 山口幸輝 藤原章雄 中根 寛 中野大輔 金城順英	崇城大学薬 東海大学農 東海大学農 崇城大学薬 崇城大学薬 熊本大院医 九州農園 (株) 福岡大学薬 福岡大学薬	Antitumor <i>Allium</i> Sulfo- xides の研究 Garlic Sprout の成分について	第36回日本薬学会 九州支部大会 (福 岡)	2018.11
平田哲也 上田太郎 渡辺光博 藤川隆彦 池田 剛 塚本佐知子 西部三省	小林製薬 (株) 小林製薬 (株) 慶応大院政策・メデ ィア 鈴鹿医療大学薬 崇城大学薬 熊本大院薬 北海道医療大学薬	杜仲葉の抗肥満作用と機 能性食品への応用	第22回天然薬物の 開発と応用シンポ ジウム (熊本)	2018.10
野原稔弘 藤原章雄 小野政輝 池田 剛 中野大輔 金城順英	崇城大学薬 熊本大院医 東海大学農 崇城大学薬 福岡大学薬 福岡大学薬	Antitumor <i>Allium</i> Sulfo- xides	第22回天然薬物の 開発と応用シンポ ジウム (熊本)	2018.10
池田 剛 田中泰彬 遠原颯太 藤塚菜由子 祝 和貴 草野裕貴 高木郁加 黒岩敬太	崇城大学薬 崇城大学工ナノ 崇城大学工ナノ 崇城大学工ナノ 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学薬 崇城大学工ナノ	トマト未利用資源のステ ロイドアルカロイド配糖 体と機能性金属錯体の複 合化と特異的ナノ構造の 創成	第22回天然薬物の 開発と応用シンポ ジウム (熊本)	2018.10
小田切優樹 榎田泰介 河合聡人 田口和明 丸山 徹 山崎啓之	崇城大学 崇城大学 藤田保健衛生大学 慶応義塾大学 熊本大学 崇城大学	4-フェニル酪酸ナトリウ ムの血清アルブミン結合 に関する構造化学的研究	日本血液代替物学 会 (旭川)	2018. 10
得能正裕 田口和明 山崎啓之	崇城大学 慶応義塾大学 崇城大学	出血性ショックラットに 対するヘモグロビン小胞 体投与が肝 Cytochrome	日本血液代替物学 会 (旭川)	2018. 10

酒井宏水 小田切優樹	奈良医科大学 崇城大学	P450 肝代謝薬物の体内動態に与える影響		
櫻間 啓基 井本 修平 河合 聡人 田口 和明 瀬尾 量 小田切 優樹 山崎 啓之	崇城大学 崇城大学 藤田保健衛生大学 慶応義塾大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	ヒト血清アルブミン分子上サイトⅡへのアリピプラゾール結合における塩素原子の重要性	日本薬学会 九州支部大会 (九州大学薬学部 / 福岡)	2018. 11
西川 紗綾 得能 正裕 田口 和明 山崎 啓之 酒井 宏水 小田切 優樹	崇城大学 崇城大学 慶応義塾大学 崇城大学 奈良医科大学 崇城大学	ヘモグロビン小胞体大量投与が薬物の体内動態に与える影響	日本薬学会 九州支部大会 (九州大学薬学部 / 福岡)	2018. 11
橋本 麻衣 田口 和明 井本 修平 山崎 啓之 満屋 裕明 小田切 優樹	崇城大学 慶応義塾大学 崇城大学 崇城大学 国立国際医療研究センター 崇城大学	B 型肝炎ウイルス新規候補治療薬 4'-CN-2'-deoxyguanosine の急性肝傷害モデルラットにおける体内動態解析	日本薬学会 139 年会 (幕張)	2019. 3
月川 健士 井本 修平 山崎 啓之 堤 敏彦 横山 祥子 小田切 優樹	九州保健福祉大学 崇城大学 崇城大学 九州保健福祉大学? 九州保健福祉大学? 崇城大学	血清アルブミンを活用した環境応答性高分子化抗がん剤の作製と評価	日本薬学会 139 年会 (幕張)	2019. 3
山崎 啓之 木村 虎太郎 西 弘二 田口 和明 小田切 優樹	崇城大学 崇城大学 崇城大学 慶応義塾大学 崇城大学	ドキシソルビシン封入ヒト血清アルブミンナノ粒子の in vitro および in vivo 機能評価	日本薬学会 139 年会 (幕張)	2019. 3
西 弘二 櫻間 啓基 井本 修平 山崎 啓之 小田切 優樹	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	ヒト α_1 - 酸性糖タンパク質に対するアリピプラゾールの結合特性評価	日本薬学会 139 年会 (幕張)	2019. 3
小田切 優樹 得能 正裕 山崎 啓之 大槻 純男 酒井 宏水 田口 和明	崇城大学 崇城大学 崇城大学 熊本大学 奈良医科大学 慶応義塾大学	健常ラット及び出血性ショックラットに対するヘモグロビン小胞体輸血が肝チトクローム P450 の発現量に与える影響	日本薬学会 139 年会 (幕張)	2019. 3

櫻間 啓基 西 弘二 井本 修平 河合 聡人 田口 和明 瀬尾 量 小松 晃之 小田切 優樹 山崎 啓之	崇城大学 崇城大学 崇城大学 藤田保健衛生大学 慶応義塾大学 崇城大学 中央大学 崇城大学 崇城大学	サイトⅡへの結合におけるアリピプラゾール構造中の塩素原子の重要性ー動物種アルブミンを用いた検討ー	日本薬剤学会第34年会(富山国際会議場・富山市民プラザ/富山)	2019.5
田口 和明 岡本 侑子 山崎 啓之 小田切 優樹	慶応義塾大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	パクリタキセルールアルブミン内包リポソームの乳癌治療への応用	日本薬剤学会第34年会(富山国際会議場・富山市民プラザ/富山)	2019.5
山崎 啓之 木村 虎太郎 西 弘二 猪原 彩希 大島 千佳 井本 修平 田口 和明 小田切 優樹	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 慶応義塾大学 崇城大学	脱溶媒和法により調製したドキシソルビシン封入ヒト血清アルブミンナノ粒子の抗腫瘍効果に関する検討	第35回日本DDS学会学術集会(パシフィコ横浜/神奈川)	2019.7
小田切優樹 山崎啓之	崇城大学 崇城大学	Recombinant human serum albumin dimer: Preclinical study and possible future therapeutic applications.	Advanced Clinical Research and Clinical Trials	2019.9
橋本勇輝 道向千愛季 山口幸輝 中島 誠 杉浦正晴	崇城大学、熊本大学 熊本大学 崇城大学 熊本大学 崇城大学	2-ピリジルエステルを利用するピバル酸アニオンを導入したCu(II)/Ph-BOX錯体触媒によるメソジオールの不斉非対称化	第35回日本薬学会九州支部大会(福岡)	2018.11
中村 仁美 木吉 真人 上田 直子 植田 正 大栗 誉敏	崇城大学 国立衛研 崇城大学 九州大学 崇城大学	抗体医薬アダリムマブ Fab の糖鎖付加変異体の解析	日本薬学会第139年会(千葉)	2019.3
吉川 萌香 財津 佑衣 中村 仁美 上田 直子 植田 正 大栗 誉敏	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 九州大学 崇城大学	ヒト抗体 Fab の定常領域へのアミノ酸変異による新規分子間SS結合の導入	日本生化学会九州支部例会(長崎)	2019.6
中村 仁美 上田 直子 植田 正 大栗 誉敏	崇城大学 崇城大学 九州大学 崇城大学	分子間SS結合を有した Fab のC末端特異的PEG修飾体の調製	第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会(神戸)	2019.6

中村 仁美 木吉 真人 安楽 誠 上田 直子 植田 正 大栗 誉敏	崇城大学 国立衛研 崇城大学 崇城大学 九州大学 崇城大学	ヒト型 Fab 定常領域への糖鎖配列の導入と糖鎖が及ぼす影響	第92回日本生化学会大会 (横浜)	2019.9
Masuda, M. Sugio, K. Sasaki, S. Shimono, K. Tsukamoto, I. Miyachi, S.	東邦大学佐倉病院 東邦大学佐倉病院 東邦大学 崇城大学 香川大学 東邦大学	Elucidation of a Transporter Involved in the Uptake of a Novel VEGF/NGF Mimic Nucleoside Analogue COA-Cl	2018 AAPS annual meeting (Washington D.C., USA)	2018.11
増田 雅行 府川 和樹 杉尾 和昭 佐々木 将太郎 下野 和実 宮内 正二	東邦大学佐倉病院 東邦大学佐倉病院 東邦大学佐倉病院 東邦大学 崇城大学 東邦大学	濃縮型核酸輸送担体 (CNT3, SLC28A3) の基質認識機構の解明	日本薬学会第139年会 (千葉)	2019.3
宮本 秀一 下野 和実	崇城大学 崇城大学	薬学専門科目における学習パフォーマンスの向上を目指した反転授業の導入とその評価	日本薬学会第139年会 (千葉)	2019.3
大森 明子 浅倉 祐未 佐々木 将太郎 下野 和実 宮内 正二	東邦大学 松山大学 東邦大学 崇城大学 東邦大学	熱力学的解析手法を用いた H ⁺ /オリゴペプチドトランスポーター YdgR の多様な基質認識に起因する相互作用の検討	日本薬学会第139年会 (千葉)	2019.3
菅野 美生 日改 祐太 増田 雅行 杉尾 和昭 佐々木 将太郎 下野 和実 宮内正二	東邦大学 東邦大学 東邦大学佐倉病院 東邦大学佐倉病院 東邦大学 崇城大学 東邦大学	H ⁺ /オリゴペプチド共輸送担体 PEPT1 の多彩な基質認識機構	日本薬学会第34年会 (富山)	2019.5
下野 和実 染谷 友美 白水 美香子 横山 茂之 宮本 秀一 宮内 正二	崇城大学 理化学研究所 理化学研究所 理化学研究所 崇城大学 東邦大学	大腸菌多剤排出トランスポーター EmrE における基質結合駆動エネルギーの pH 依存的転換メカニズム	第14回トランスポーター研究会年会 (札幌)	2019.7
大森明子 佐々木将太郎 下野和実 宮内正二 1	東邦大学 東邦大学 崇城大学 東邦大学	熱力学的解析手法を用いた大腸菌 H ⁺ /オリゴペプチドトランスポーター (YdgR) の有する多様な基質認識機構の解明	第14回トランスポーター研究会年会 (札幌)	2019.7

増田雅行 杉尾和昭 佐々木将太郎 下野和実 宮内正二	東邦大学佐倉病院 東邦大学佐倉病院 東邦大学 崇城大学 東邦大学	濃縮型核酸輸送担体 (CNT3, SLC28A3)の基質 認識機構の解明	第14回トランスポ ーター研究会年会 (札幌)	2019.7
宮本 秀一 下野 和実	崇城大学 崇城大学	ICT を活用した物理化学 の反転授業による学習パ フォーマンスの向上	ICT 利用による教 育改善研究発表会 (東京)	2019.8
岡崎 祥子 有田 瑠名 山田 瑠依 平尾 誠 竹下 啓蔵	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	ケトプロフェンへの紫外 線照射によるリポソーム 膜内でのラジカル反応惹 起と膜傷害検出系の構築	第56回電子スピン サイエンス学会年 会 (札幌)	2018.11
竹下啓蔵 岡崎 華 塚本愛美 岡崎祥子	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	非侵襲磁気共鳴法のレド ックスプローブとして用 いられるピロリジン環ニ トロキシル (MCP, HMP) の マウス脳における動態解 析	日本薬学会第 139 年会 (千葉)	2019.3
岡崎祥子 有田瑠名 山田瑠依 竹元めぐみ 庄籠優佑 平田紋子 竹下啓蔵	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	紫外線照射によりケトプ ロフェンが惹起するリポ ソーム膜内ラジカル反応 と膜傷害	日本薬学会第 139 年会 (千葉)	2019.3
岡崎 祥子 岡崎 華 塚本 愛美 竹下 啓蔵	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	磁気共鳴法による非侵襲 的レドックス測定のため の五員環ニトロキシルプ ローブ (MCP, HMP) のマウ ス脳内動態解析	第72回酸化スト レス学会学術集会 (札幌)	2019.6
江崎 円香 石田 卓巳 武知 進士	崇城大学 崇城大学 崇城大学	糖化反応中間体 dihydropyrazine (DHP) による TLR4 を介したシ グナル伝達経路に及ぼす 影響	第35回日本薬学会 九州支部大会	2018.11
江崎 円香 石田 卓巳 武知 進士 伊藤 俊治 吉田 雅紀	崇城大学 崇城大学 崇城大学 関西医療大学 長浜バイオ大学	糖化産物曝露に伴う HepG2 細胞の抗炎症反応 における TLR4 の関与	第41回日本分子生 物学会年会	2018.11
江崎 円香 石田 卓巳 武知 進士	崇城大学 崇城大学 崇城大学	糖化産物中間体 dihydropyrazine (DHP) による TLR4 経路を介し た影響	日本薬学会第 139 年会	2019.3

石田 卓巳 武知 進士	崇城大学 崇城大学	β -ナフトフラボンによる 細胞内亜鉛ホメオスタシ スのかく乱	日本薬学会第 139 年会	2019.3
江崎 円香 伊藤 俊治 吉田 雅紀 別府 拓豪 石田 卓巳 武知 進士	崇城大学 関西医療大学 長浜バイオ大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	糖 化 反 応 中 間 体 Dihydropyrazine による 炎症性サイトカイン産生 抑制	フォーラム 2019 衛生薬学・環境ト キシコロジー	2019.9
別府 拓豪 江崎 円香 石田 卓巳 武知 進士	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	Dihydropyrazine による タンパク質修飾	フォーラム 2019 衛生薬学・環境ト キシコロジー	2019.9
Masaki Fukunaga Daisuke Kadowaki Yuki Narita Junji Saruwatari Ryota Tanaka Hiroshi Watanabe Keishi Yamasaki Kazuaki Taguchi Hiroki Ito ³ Toru Maruyama Masaki Otagiri Sumio Hirata	熊本大学 崇城大学 熊本大学 熊本大学 大分大学 熊本大学 熊本大学 慶應大学 大分大学 熊本大学 崇城大学 熊本大学	In vivo evaluation of drug dialyzability utilizing a rat model of hemodialysis	日本薬物動態学会 第 33 年会/MDO 国際合同学会 (石 川)	2018.10
門 脇 大 介 瀬 尾 量 宮 村 重 幸	崇城大学 崇城大学 崇城大学	臨床研究と教育における 課題	第 12 回日本腎臓病 薬物療法学会学術 集会・総会 2018 (静岡)	2018.10
長 谷 川 浩 三 松 本 拓 也 門 脇 大 介 宮 村 重 幸	のぞみ薬局 のぞみ薬局 崇城大学 崇城大学	薬局から発信する CKD シ ールを用いた腎機能情報 共有化の有用性	第 12 回日本腎臓病 薬物療法学会学術 集会・総会 2018 (静岡)	2018.10
明 渡 雄 司 門 脇 大 介 成 田 勇 樹 福 永 雅 樹 平 田 純 生	熊本大学 崇城大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学	スニチニブ併用時の腎細 胞癌に対する ARB の抗腫 瘍効果の検討	第 12 回日本腎臓病 薬物療法学会学 術集会・総会 2018 (静岡)	2018.10
Daisuke Kadowaki Yuki Narita Shigeyuki Miyamura Kohei Uchimura Kenichiro Kitamura Toru Maruyama Sumio Hirata Hakaru Seo	崇城大学 熊本大学 崇城大学 山梨大学 山梨大学 熊本大学 熊本大学 崇城大学	Evaluation of the antioxidant effects of benzbromarone in angiotensin II induced hypertension model	ASN Kidney Week 2018 (アメリカ)	2018.10

成田勇樹 門脇大介 平田純生	熊本大学 崇城大学 熊本大学	腎と遠隔臓器保護を目指して~臨床につながる視点~	第28回日本医療薬学会年会	2018.11
山本清子 門脇大介 森伸子	宇城総合病院 崇城大学 宇城総合病院	回復期リハビリテーション病棟における腎機能に応じた DOAC の薬学的管理	第28回日本医療薬学会年会	2018.11
長谷川浩三 西竜二郎 門脇大介 宮村重幸	のぞみ薬局 のぞみ薬局 崇城大学 崇城大学	保険薬局における CKD 患者の医薬品適正使用の問題点	第28回日本医療薬学会年会	2018.11
森伸子 森直樹 猿渡淳二 門脇大介	宇城総合病院 温石病院 熊本大学 崇城大学	ベンゾジアゼピン系薬剤の転倒リスク評価と適正使用に向けた取り組み	第28回日本医療薬学会年会	2018.11
門脇大介 成田勇樹 宮村重幸 内村航平 北村健一郎 丸山徹 小田切優樹 瀬尾量 平田純生	崇城大学 熊本大学 崇城大学 山梨大学 山梨大学 熊本大学 崇城大学 崇城大学 熊本大学	ベンズブロマロンの抗酸化作用とレニンアンジオテンシン系への効果	第54回高血圧関連疾患モデル学会学術総会	2018.12
緒方文香 成田勇樹 植田美紀 内村航平 柿添豊 水本輝彦 宮里賢和 森永潤 早田学 中川輝政 實吉拓 安達政隆 門脇大介 平田純生 向山政志 北村健一郎	熊本大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 崇城大学 熊本大学 熊本大学 山梨大学	カモスタットおよび RAS 阻害薬の併用療法による CKD 新規治療戦略の検討	第54回高血圧関連疾患モデル学会学術総会	2018.12
門脇大介	崇城大学	医薬品の抗酸化作用解析を基盤とした腎疾患治療への応用	日本薬学会第139年会	2019.3
Miyu Sueyoshi Masaki Fukunaga Mizue Mei Atsushi Nakajima Gaku Tanaka Takayo Murase	熊本大学 熊本大学 熊本大学 三和化学研究所 三和化学研究所 三和化学研究所	Renal Protective Effect of Lactulose Targeting of Gut-Kidney Axis	国際腎臓学会・世界腎臓学会議 (ISN WCN 2019)	2019.04

Yuki Narita Sumio Hirata Daisuke Kadowaki	熊本大学 熊本大学 崇城大学			
Daisuke Kadowaki Masaki Fukunaga Miyu Sueyoshi Kohei Uchimura Kenichiro Kitamura Yuki Narita Toru Maruyama Masaki Otagiri Hakaru Seo Sumio Hirata	崇城大学 熊本大学 熊本大学 山梨大学 山梨大学 熊本大学 熊本大学 崇城大学 崇城大学 熊本大学	Accumulation of acetaminophen metabolites exerts kidney protective effect in renal failure rat model.	国際腎臓学会・世界腎臓学会議 (ISN WCN 2019)	2019.04
内田朱美 福永雅樹 原岡なつみ 成田勇樹 丸山徹 平田純生 瀬尾量 門脇大介	崇城大学 熊本大学 崇城大学 熊本大学 熊本大学 熊本大学 崇城大学 崇城大学	ノイロトロピンの抗酸化作用の解析	第62回日本腎臓学会学術総会	2019.6.21-23
横溝 和美 周 建融 国香 清	崇城大学 崇城大学 国際漢方研究所 医療学術部門	枸杞子を主とした健康飲料のヒアルロニダーゼ阻害活性について	第25回未病システム学会 (東京)	2018.10
周 建融 貝原 健太 金納 成哲 野原 稔弘 横溝 和美	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	獲得免疫担当細胞におけるトマト成熟果実サポニンの作用解析	第25回未病システム学会 (東京)	2018.10
横溝 和美 周 建融 照崎 真帆 釘本 聖也 流矢 敦 橋本 知佳 山口 賢也	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	消毒薬クロルヘキシジン耐性菌の耐性化機構の解明 (3)	日本防菌防黴学会第45年次大会 (東京)	2018.11
周 建融 江崎 友里恵 佐藤 有莉 田中 恵理 横溝 和美	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	マウス骨髄由来樹状細胞における粘菌分化誘導因子の影響	第35回日本薬学会九州支部大会 (福岡)	2018.11
横溝 和美 照崎 真帆 周 建融	崇城大学 崇城大学 崇城大学	緑膿菌のクロルヘキシジン耐性化に及ぼすアミノ酸の影響	日本薬学会第139年会 (千葉)	2019.3

山田 華愛 壬生 伸子 横溝 和美 松山 純子 朝長 祥子 飯田 将也 橋口 兼人 周 建融 須本 國弘	福岡大学 福岡大学 崇城大学 福岡大学 福岡大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 福岡大学	新規トリポータル受容体 型 CS 対称性三置換 1,3,5- トリアジン誘導体および ハイブリッド型 C3 対称性 1,3,5-トリアジン誘導体の 合成と抗ウイルス活性	日本薬学会第 139 年会 (千葉)	2019.3
古舘 信 牛島 由紀子 池廣 裕馬 稲田 智美 周 建融 横溝 和美 鹿志 毛信広 見明 史雄 須本 國弘	福岡大学 福岡大学 福岡大学 福岡大学 崇城大学 崇城大学 福岡大学 福岡大学 福岡大学	トリバレント C3 対称性フ ェニルボロン酸の合成と 生物活性	日本薬学会第 139 年会 (千葉)	2019.3
横溝 和美 橋本 知佳 森 晋央	崇城大学 崇城大学 崇城大学	緑膿菌のクロルヘキシジ ン耐性化機構の解明	日本防菌防黴学会 第 46 年次大会 (大 阪)	2019.9
首藤 恵子 亀井 峻輔 内田 友二 甲斐 広文 徳富 直史 首藤 剛	崇城大学 熊本大学 崇城大学 熊本大学 崇城大学 熊本大学	嚢胞性線維症気道上皮細 胞における SIGIRR スプ ライスイソフォームの発 現上昇とその炎症調節に おける役割	第 71 回日本薬理学 会西南部会 (福岡)	2018.11
K. Ueno-Shuto S. Kamei MA. Suico H. Kai Y. Uchida N. Tokutomi T. Shuto	Sojo University Kumamoto University Kumamoto University Kumamoto University Sojo University Sojo University Kumamoto University	A splice switch in SIGIRR causes a defect of Poly(I:C)-dependent anti-inflammatory IL37b-SIGIRR negative feedback loop in cystic fibrosis airway epithelial cells.	第 92 回日本薬理学 会年会 (大阪)	2019.3

DDS 研究所報告

DDS Reports

2019 年 12 月 20 日 Copyright (C) Dec. 20, 2019,

by DDS Institute, Sojo University

編集・発行

崇城大学 DDS 研究所

〒860-0082 熊本市西区池田 4 丁目 22-1

印刷・製本

崇城大学 出版センター