

崇城大学D D S 研究所紀要

第 1 卷 2017 年

研究所長挨拶

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 1 卷 2017 年

SOJO UNIVERSITY

— 目 次 —

第1巻

平成29年9月

研究所長挨拶・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

平山文俊

研究グループと研究テーマ・・・・・・・・・・ 2

平山文俊・山崎啓之

論文抄録・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

研究発表・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

DDS 研究所長挨拶

平山 文俊

この度、崇城大学 DDS 研究所初代小田切優樹所長の後を受けて、第 2 代研究所長を務めることになりました。初代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ました。

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。例えば、がん細胞の誘発には少なからず遺伝子の変化が関与することから、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。創薬科学分野においても精密化が進んでおり、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設計や精密合成が活発に行われています。この波は DDS 分野にも必ず押し寄せてくるものと思われます。このような背景のもと、新組織は、1. DDS 機能性素材探索グループ、2. DDS 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、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が参画しました。これら若手研究者と経験豊かな研究者が共同して、次世代型 DDS 製剤の開発研究を大きく推進させるつもりです。

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にも大いに活用していただき、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。

皆様におかれましては、本研究所発展のため、従来にも増して暖かいご支援、ご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

研究グループと研究テーマ

DDS 研究所 所長 平山 文俊
DDS 研究所 副所長 山崎 啓之

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

Abstracts of published papers

1. DDS 機能性素材探索グループ

Onionin A inhibits ovarian cancer progression by suppressing cancer cell proliferation and the protumour function of macrophages.

坪木淳子 (熊本大学)
藤原章雄 (熊本大学)
ハラルド ハジタ (熊本大学)
白石大輔 (熊本大学)
野原稔弘 (崇城大学)
田山慎悟 (崇城大学)
本原武史 (崇城大学)
齋藤洋一 (崇城大学)
池田 剛 (崇城大学)
高石清美 (崇城大学)
田代宏典 (崇城大学)
米本幸広 (崇城大学)
片淵秀隆 (熊本大学)
竹屋元裕 (熊本大学)
菰原義弘 (熊本大学)

Scientific Reports, Vol. 6, pp. 29588

2016 (平成 28 年)

DOI: 10.1038/srep29588

It is well known that tumor-assocd. macrophages (TAMs) play an important role in tumor development by modulating the tumor microenvironment, and targeting of protumor activation or the M2 polarization of TAMs is expected to be an effective therapy for cancer patients. We previously demonstrated that onionin A (ONA), a natural low mol. wt. compd. isolated from onions, has an inhibitory effect on M2 macrophage polarization. In the present study, we investigated whether ONA had a therapeutic anti-ovarian cancer effect using in vitro and in vivo studies. We found that ONA reduced the extent of ovarian cancer cell proliferation induced by co-culture with human macrophages. In addn., we also found that ONA directly suppressed cancer cell proliferation. A combinatorial effect with ONA and anti-cancer drugs was also obsd. The activation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), which is involved in cell proliferation and chemo-resistance, was significantly abrogated by ONA in ovarian cancer cells. Furthermore, the administration of ONA suppressed

cancer progression and prolonged the survival time in a murine ovarian cancer model under single and combined treatment conditions. Thus, ONA is considered useful for the addnl. treatment of patients with ovarian cancer owing to its suppression of the protumor activation of TAMs and direct cytotoxicity against cancer cells.

(池田 剛)

Apoptosis induction of poly-S-nitrosated human serum albumin in resistant solid tumor under hypoxia can be restored by phosphodiesterase 5 inhibition

池田真弓 (熊本大学)

異島 優 (徳島大学)

Chuang, Victor T. G. (カーティン大学)

池田 剛 (崇城大学)

木下 亮 (熊本大学)

渡邊博志 (熊本大学)

石田達弘 (徳島大学)

小田切優樹 (崇城大学)

丸山 徹 (熊本大学)

Nitric Oxide, Vol. 69, pp. 28-34

2017 (平成 29 年)

DOI: 10.1016/j.niox.2017.04.005

Poly-S-nitrosated human serum albumin (Poly-SNO-HSA) delivered and accumulated nitric oxide (NO) in tumors and induces apoptosis. Tumor hypoxia is strongly assocd. with malignant progression and tumor resistance to therapy. In this study, we examd. the cytotoxic effect of Poly-SNO-HSA under hypoxia on the murine colon 26 adenocarcinoma (C26) cells in vitro and in vivo. Under hypoxia, at about 4 times LD₅₀ dose of Poly-SNO-HSA in vitro, the reactive oxygen species prodn. was hindered but apoptotic cells were induced via cGMP pathway as the effect was suppressed by a sol. guanylate cyclase inhibitor, NS2028. The apoptosis induction effect of low dose Poly-SNO-HSA on C26 cells in vitro under hypoxia can be restored by a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor, vardenafil. In C26-bearing mice, Poly-SNO-HSA /vardenafil combination treatment significantly suppressed the tumor vol. compared with Poly-SNO-HSA or vardenafil treatment alone. Furthermore, the core tumor tissues showed increased expression of caspase-3 than the non-core tissue. The

expression of caspase-3 appeared to overlap with the hypoxic zone of tumor tissues. Similar results were also obtained when the expts. were repeated using Epimedium ext., a natural herbal supplement with PDE5 inhibition activity. In conclusion, Poly-SNO-HSA/PDE5 inhibitors combination therapy is a promising approach for enhancing the anticancer therapeutic effects of Poly-SNO-HSA against not only anti-cancer drug resistance but also hypoxic stress related solid tumor resistance.

(池田 剛、小田切優樹)

Atypical cyclic sulfides, garlicnins G, I, and J, extracted from *Allium sativum*.

小野政輝 (東海大学)

藤原章雄 (熊本大学)

池田 剛 (崇城大学)

Cheng Pan (熊本大学)

E1-Aasr Mona (タンタ大学)

Jong-Hyun Lee (同徳大学)

中野大輔 (福岡大学)

金城順英 (福岡大学)

野原稔弘 (崇城大学)

Chem. Pharm. Bull., Vol. 65, pp. 102-106

2017 (平成 29 年)

DOI: 10.1248/cpb.c16-00648

Newly characterized, atypical sulfides, garlicnins G (1), I (2), and J (3), were isolated from the acetone exts. of garlic bulbs, *Allium sativum*. Their prodn. pathways are regarded as different from those of cyclic sulfoxides, 3,4-dimethyltetrahydrothiophene-S-oxide derivs. such as onionins A1-A3, garlicnins B1-B4, and C1-C3.

(池田 剛)

Antitumor *Allium* sulfides

野原稔弘 (崇城大学)

藤原章雄 (熊本大学)

E1-Aasr Mona (タンタ大学)

池田 剛 (崇城大学)

小野政輝 (東海大学)

中野大輔 (福岡大学)

金城順英 (福岡大学)

Chem. Pharm. Bull., Vol. 65, pp. 209-217

2017 (平成 29 年)

DOI: 10.1248/cpb.c16-00844

We examd. the sulfides in onion (*Allium cepa* L.), Welsh onion (*A. fistulosum* L.), and garlic (*A. sativum* L.), and obtained three new thiolane-type sulfides (onionins A1-A3) from onion; two new thiabicyclic-type sulfides (welsonins A1, A2), together with onionins A1-A3, from Welsh onion; and six new acyclic-type sulfides (garlicnins L-1-L-4, E, and F), ten new thiolane-type sulfides (garlicnins A, B1-B4, C1-C3, K1, and K2), and three new atypical cyclic-type sulfides (garlicnins G, I, and J) from garlic. Acetone exts. showed the potential of these sulfides in inhibiting the polarization of M2 activated macrophages that are capable of suppressing tumor-cell proliferation. The effect of the thiolane-type sulfide of a major component, onionin A1, on tumor progression and metastasis in both osteosarcoma and ovarian cancer-bearing mouse models was then examd. Tumor proliferation was depressed, and tumor metastasis was controlled by regulating macrophage activation. These results showed that onionin A1 is an effective agent for controlling tumors in both in vitro and in vivo models, and that the antitumor effects obsd. in vivo are 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. Based on these findings, pharmacol. investigations will be conducted in the future to develop natural and healthy foods and anti-cancer agents that can prevent or combat disease.

(池田 剛)

Hydrophobically Modified Polymer/ α -Cyclodextrin Thermoresponsive Hydrogels for Use in Ocular Drug Delivery

D. Iohara (崇城大学)

M. Okubo (崇城大学)

M. Anraku (崇城大学)

S. Uramatsu (大同化成工業株)

T. Shimamoto (大同化成工業株)

K. Uekama (崇城大学)

F. Hirayama (崇城大学)

Mol. Pharmaceutics, Vol.14, pp.2740-2748

2017 (平成 29 年)

DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00291

We report herein on the preparation of thermoresponsive hydrogels by taking advantage of the interaction of cyclodextrins (CDs) and a hydrophobically modified polymer. A hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose (HM-HPMC) gel formed thermoresponsive hydrogels when small amounts of α -CD were added to the solution. The HM-HPMC/ α -CD showed reversible sol–gel transition in the physiological temperature range. The use of HM-HPMC/ α -CD significantly improved the ocular absorption of a drug, diclofenac sodium, by virtue of the rapid formation of a gel on the ocular surface.

(庵原大輔、安楽 誠、平山文俊)

Species Differences in the Binding of Sodium 4-Phenylbutyrate to Serum Albumin.

Yamasaki K (崇城大学)

Enokida T (崇城大学)

Taguchi K (崇城大学)

Miyamura S (熊本大学)

Kawai A (崇城大学)

Miyamoto S (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Seo H (崇城大学)

Otagiri M (崇城大学)

J Pharm Sci., Vol.106(9), pp.2860-2867

2017 (平成 29 年)

doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.025

Sodium 4-phenylbutyrate (PB) is clinically used as a drug for treating urea cycle disorders. Recent research has shown that PB also has other pharmacologic activities, suggesting that it has the potential for use as a drug for treating other disorders. In the process of drug development, preclinical testing using experimental animals is necessary to verify the efficacy and safety of PB. Although the binding of PB to human albumin has been studied, our knowledge of its binding to albumin from the other animal species is extremely limited. To address this issue, we characterized the binding of PB to albumin

from several species (human, bovine, rabbit, and rat). The results indicated that PB interacts with 1 high-affinity site of albumin from these species, which corresponds to site II of human albumin. The affinities of PB to human and bovine albumins were higher than those to rabbit and rat albumin, and that to rabbit albumin was the lowest. Binding and molecular docking studies using structurally related compounds of PB suggested that species differences in the affinity are attributed to differences in the structural feature of the PB-binding sites on albumins (e.g., charge distribution, hydrophobicity, shape, or size).

(山崎啓之、瀬尾量、小田切優樹)

Long chain fatty acids alter the interactive binding of ligands to the two principal drug binding sites of human serum albumin.

Yamasaki K (崇城大学)

Hyodo S (崇城大学)

Taguchi K (崇城大学)

Nishi K (横浜薬科大学)

Yamaotsu N (北里大学)

Hirono S (北里大学)

Chuang VTG (カーティン大学)

Seo H (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Otagiri M (崇城大学)

PLoS One., Vol12(6), e0180404

2017 (平成29年)

doi: 10.1371/journal.pone.0180404

A wide variety of drugs bind to human serum albumin (HSA) at its two principal sites, namely site I and site II. A number of reports indicate that drug binding to these two binding sites are not completely independent, and that interactions between ligands of these two discrete sites can play a role. In this study, the effect of the binding of long-chain fatty acids on the interactive binding between dansyl-L-asparagine (DNSA; site I ligand) and ibuprofen (site II ligand) at pH6.5 was examined. Binding experiments showed that the binding of sodium oleate (Ole) to HSA induces conformational changes in the molecule, which, in turn, changes the individual binding of DNSA and ibuprofen, as well as the mode of interaction between these two ligands from a 'competitive-like' allosteric interaction in the case of the defatted HSA

conformer to a 'nearly independent' binding in the case of non-defatted HSA conformer. Circular dichroism measurements indicated that ibuprofen and Ole are likely to modify the spatial orientation of DNSA at its binding site. Docking simulations suggest that the long-distance electric repulsion between DNSA and ibuprofen on defatted HSA contributes to a 'competitive-like' allosteric interaction, whereas extending the distance between ligands and/or increasing the flexibility or size of the DNSA binding site in fatted HSA evokes a change in the interaction mode to 'nearly independent' binding. The present findings provide further insights into the structural dynamics of HSA upon the binding of fatty acids, and its effects on drug binding and drug-drug interactions that occur on HSA.

(山崎啓之、瀬尾量、小田切優樹)

The binding of silibinin, the main constituent of silymarin, to Site I on human serum albumin.

Yamasaki K (崇城大学)

Sato H (熊本大学)

Minagoshi S (崇城大学)

Kyubun K (崇城大学)

Anraku M (崇城大学)

Miyamura S (熊本大学)

Watanabe H (熊本大学)

Taguchi K (崇城大学)

Seo H (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Otagiri M (崇城大学)

Biol. Pharm. Bull., Vol.40, pp.310–317

2017 (平成29年)

doi: 10.1248/bpb.b16-00790

Silibinin is the main constituent of silymarin, an extract from the seeds of milk thistle (*Silybum marianum*). Because silibinin has many pharmacological activities, extending its clinical use in the treatment of a wider variety of diseases would be desirable. In this study, we report on the binding of silibinin to plasma proteins, an issue that has not previously been extensively studied. The findings indicated that silibinin mainly binds to human serum albumin (HSA). Mutual displacement experiments using ligands that primarily bind to sites I and II clearly revealed that

silibinin binds tightly and selectively to site I (subsites Ia and/or Ic) of HSA, which is located in subdomain IIA. Thermodynamic analyses suggested that hydrogen bonding and van der Waals interactions are major contributors to silibinin-HSA interactions. Furthermore, the binding of silibinin to HSA was found to be decreased with increasing ionic strength and detergent concentration of the media, suggesting that electrostatic and hydrophobic interactions are involved in the binding. Trp214 and Arg218 were identified as being involved in the binding of silibinin to site I, based on binding experiments using chemically modified- and mutant-HSAs. In conclusion, the available evidence indicates that silibinin binds to the region close to Trp214 and Arg218 in site I of HSA with assistance by multiple forces and can displace site I drugs (e.g., warfarin or iodipamide), but not site II drugs (e.g., ibuprofen).

(山崎啓之、安楽誠、瀬尾量、小田切優樹)

2. DDS 設計、評価グループ

Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction.

Enoki Y (熊本大学)

Watanabe H (熊本大学)

Arake R (熊本大学)

Fujimura (熊本大学)

Ishiodori K (熊本大学)

Imafuku T (熊本大学)

Nishida K (熊本大学)

Sugimoto R (熊本大学)

Nagao S (熊本大学)

Miyamura S (熊本大学)

Ishima Y (徳島大学)

Tanaka M (あけぼのクリニック)

Matsushita K (あけぼのクリニック)

Komaba H (東海大学)

Fukagawa M (東海大学)

Otagiri M (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Chronic kidney disease (CKD) patients experience skeletal muscle wasting and decreased exercise endurance. Our previous study demonstrated that indoxyl sulfate (IS), a uremic toxin, accelerates skeletal muscle atrophy. The purpose of this study was to examine the issue of whether IS causes mitochondria dysfunction and IS-targeted intervention using AST-120, which inhibits IS accumulation, or mitochondria-targeted intervention using L-carnitine or teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor which retains mitochondria function and alleviates skeletal muscle atrophy and muscle endurance in chronic kidney disease mice. The *in vitro* effect of IS on mitochondrial status was evaluated using mouse myofibroblast cells (C2C12 cell). The mice were divided into sham or 5/6-nephrectomized (CKD) mice group. Chronic kidney disease mice were also randomly assigned to non-treatment group and AST-120, L-carnitine, or teneligliptin treatment groups.

In C2C12 cells, IS induced mitochondrial dysfunction by decreasing the expression of PGC-1 α and inducing autophagy in addition to decreasing mitochondrial membrane potential. Co-incubation with an anti-oxidant, ascorbic acid, L-carnitine, or teneligliptine restored the values to their original state. In CKD mice, the body and skeletal muscle weights were decreased compared with sham mice. Compared with sham mice, the expression of interleukin-6 and atrophy-related factors such as myostatin and atrogin-1 was increased in the skeletal muscle of CKD mice, whereas muscular Akt phosphorylation was decreased. In addition, a reduced exercise capacity was observed for the CKD mice, which was accompanied by a decreased expression of muscular PGC-1 α and increased muscular autophagy, as reflected by decreased mitochondria-rich type I fibres. An AST-120 treatment significantly restored these changes including skeletal muscle weight observed in CKD mice to the sham levels accompanied by a reduction in IS levels. An L-carnitine or teneligliptin treatment also restored them to the sham levels without changing IS level.

Our results indicate that IS induces mitochondrial dysfunction in skeletal muscle cells and provides a potential therapeutic strategy such as IS-targeted and mitochondria-targeted interventions for treating CKD-induced muscle atrophy and decreased exercise endurance.

Improved anticancer effects of albumin-bound paclitaxel nanoparticle via augmentation of EPR effect and albumin-protein interactions using S-nitrosated human serum albumin dimer.

Kinoshita R (熊本大学)

Ishima Y (徳島大学)

Chuang VTG (カーティン大学)

Nakamura H (崇城大学)

Fang J (崇城大学)

Watanabe H (熊本大学)

Shimizu T (徳島大学)

Okuhira K (徳島大学)

Ishida T (徳島大学)

Maeda H (崇城大学)

Otagiri M (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Biomaterials, Vol.140, pp.162-169

2017 (平成 29 年)

doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.06.021

In the latest trend of anticancer chemotherapy research, there were many macromolecular anticancer drugs developed based on enhanced permeability and retention (EPR) effect, such as albumin bound paclitaxel nanoparticle (nab-PTX, also called Abraxane®). However, cancers with low vascular permeability posed a challenge for these EPR based therapeutic systems. Augmenting the intrinsic EPR effect with an intrinsic vascular modulator such as nitric oxide (NO) could be a promising strategy. S-nitrosated human serum albumin dimer (SNO-HSA Dimer) shown promising activity previously was evaluated for the synergistic effect when used as a pretreatment agent in nab-PTX therapy against various tumor models. In the high vascular permeability C26 murine colon cancer subcutaneous inoculation model, SNO-HSA Dimer enhanced tumor selectivity of nab-PTX, and attenuated myelosuppression. SNO-HSA Dimer also augmented the tumor growth inhibition of nab-PTX in low vascular permeability B16 murine melanoma subcutaneous inoculation model. Furthermore, nab-PTX therapy combined with SNO-HSA Dimer showed higher antitumor activity and improved survival rate of SUI2 human pancreatic cancer orthotopic model. In conclusion, SNO-HSA Dimer could enhance the therapeutic effect of nab-PTX even in low vascular permeability or intractable pancreatic cancers. The possible underlying mechanisms of action of SNO-HSA Dimer were discussed.

(小田切優樹)

Albumin-Encapsulated Liposomes: A Novel Drug Delivery Carrier With Hydrophobic Drugs Encapsulated in the Inner Aqueous Core.

Okamoto Y (崇城大学)

Taguchi K (崇城大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Sakuragi M (崇城大学)

Kuroda S (大阪大学)

Otagiri M (崇城大学)

J Pharm Sci., in press

2017 (平成 29 年)

doi: 10.1016/j.xphs.2017.08.003

Liposomes are clinically used in drug delivery, but loading hydrophobic substances is limited to the hydrophobic space of a lipid membrane, despite the fact that it is favorable to encapsulate substances into the inner aqueous core of liposome, from a drug stability of view. We report herein on the preparation of a liposome with bovine serum albumin encapsulated (BSA-liposome). Using this system, it is possible to encapsulate hydrophobic drugs in the inner aqueous core of the liposome based on the hypothesis that the water solubility of hydrophobic drugs is increased when bound to albumin. The physicochemical properties of the prepared BSA-liposomes could be easily regulated and the loading of hydrophobic drugs in the inner aqueous core of the liposome was dramatically improved by virtue of the drug-binding properties of albumin. An in vivo safety and pharmacokinetic study showed that BSA-liposomes possess favorable properties as a drug carrier, including biocompatibility and a stealth effect. This new type of hydrophobic drug carrier, an albumin-liposome, has the potential for use in delivering numerous hydrophobic drugs that typically bind to albumin.

(山崎啓之、小田切優樹)

Parathyroid hormone contributes to the down-regulation of cytochrome P450 3A through the cAMP/PI3K/PKC/PKA/NF- κ B signaling pathway in secondary hyperparathyroidism.

Watanabe H (熊本大学)

Sugimoto R (熊本大学)
Ikegami K (熊本大学)
Enoki Y (熊本大学)
Imafuku T (熊本大学)
Fujimura R (熊本大学)
Bi J (熊本大学)
Nishida K (熊本大学)
Sakaguchi Y (熊本大学)
Murata M (熊本大学)
Maeda H (熊本大学)
Hirata K (熊本赤十字病院)
Jingami S (熊本赤十字病院)
Ishima Y (徳島大学)
Tanaka M (あけぼのクリニック)
Matsushita K (あけぼのクリニック)
Komaba H (東海大学)
Fukagawa M (東海大学)
Otagiri M (崇城大学)
Maruyama T (熊本大学)
Biochem Pharmacol., in press
2017 (平成 29 年)
doi: 10.1016/j.bcp.2017.08.016

Chronic kidney disease (CKD), which affects, not only renal clearance, but also non-renal clearance, is accompanied by a decline in renal function. Although it has been suggested that humoral factors, such as uremic toxins that accumulate in the body under CKD conditions, could be involved in the changes associated with non-renal drug clearance, the overall process is not completely understood. In this study, we report on the role of parathyroid hormone (PTH), a middle molecule uremic toxin, on the expression of drug metabolizing or transporting proteins using rats with secondary hyperparathyroidism (SHPT) as models. In SHPT rats, hepatic and intestinal CYP3A expression was suppressed, but the changes were recovered by the administration of the calcimimetic cinacalcet, a PTH suppressor. Under the same experimental conditions, a pharmacokinetic study using orally administered midazolam, a substrate for CYP3A, showed that the AUC was increased by 5 times in SHPT rats, but that was partially recovered by a cinacalcet treatment. This was directly tested in rat primary hepatocytes and intestinal Caco-2 cells where the expression of the CYP3A protein was down-

regulated by PTH (1-34). In Caco-2 cells, PTH (1-34) down-regulated the expression of CYP3A mRNA, but an inactive PTH derivative (13-34) had no effect. 8-Bromo-cyclic adenosine monophosphate, a membrane-permeable cAMP analog, reduced mRNA expression of CYP3A whereas the inhibitors of PI3K, NF- κ B, PKC and PKA reversed the PTH-induced CYP3A down-regulation. These results suggest that PTH down-regulates CYP3A through multiple signaling pathways, including the PI3K/PKC/PKA/NF- κ B pathway after the elevation of intracellular cAMP, and the effect of PTH can be prevented by cinacalcet treatment.

(小田切優樹)

Quantitative determination of polysulfide in albumins, plasma proteins and biological fluid samples using a novel combined assays approach.

Ikeda M (徳島大学)

Ishima Y (徳島大学)

Shibata A (熊本大学)

Chuang VTG (カーティン大学)

Sawa T (熊本大学)

Ihara H (大阪大学)

Watanabe H (熊本大学)

Xian M (ワシントン州立大学)

Ouchi Y (同仁堂)

Shimizu T (徳島大学)

Ando H (徳島大学)

Ukawa M (徳島大学)

Ishida T (徳島大学)

Akaike T (東北大学)

Otagiri M (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Anal Chim Acta., Vol.969, pp.18-25

2017 (平成29年)

doi: 10.1016/j.aca.2017.03.027

Hydrogen sulfide (H₂S) signaling involves polysulfide (RSS_nSR') formation on various proteins. However, the current lack of sensitive polysulfide detection assays poses methodological challenges for understanding sulfane sulfur homeostasis and signaling. We developed a novel combined assay by modifying Sulfide Antioxidant

Buffer (SAOB) to produce an "Elimination Method of Sulfide from Polysulfide" (EMSP) treatment solution that liberates sulfide, followed with methylene blue (MB) sulfide detection assay. The combined EMSP-MB sulfide detection assay performed on low molecular weight sulfur species showed that sulfide was produced from trisulfide compounds such as glutathione trisulfide and diallyl trisulfide, but not from the thiol compounds such as cysteine, cystine and glutathione. In the case of plasma proteins, this novel combined detection assay revealed that approximately 14.7, 1.7, 3.9, 3.7 sulfide mol/mol released from human serum albumin, α_1 -anti-trypsin, α_1 -acid glycoprotein and ovalbumin, respectively, suggesting that serum albumin is a major pool of polysulfide in human blood circulation. Taken together with the results of albumins of different species, the liberated sulfide has a good correlation with cysteine instead of methionine, indicating the site of incorporation of polysulfide is cysteine. With this novel sulfide detection assay, approximately 8,000, 120 and 1100 μ M of polysulfide concentrations was quantitated in human healthy plasma, saliva and tear, respectively. Our promising polysulfide specific detection assay can be a very important tool because quantitative determination of polysulfide sheds light on the functional consequence of protein-bound cysteine polysulfide and expands the research area of reactive oxygen to reactive polysulfide species.

(小田切優樹)

Crystallographic analysis of the Ternary Complex of Octanoate and *N*-acetyl-L-methionine with Human Serum Albumin Reveals the Mode of their Stabilizing Interactions

Akito Kawai (崇城大学)

Victor TG Chuang (Curtin 大学)

Yosuke Kouno (崇城大学)

Keishi Yamasaki (崇城大学)

Shuichi Miyamoto (崇城大学)

Makoto Anraku (崇城大学)

Masaki Otagiri (崇城大学)

Biochim. Biophys. Acta, Vol.1865, pp.979-984
2017 (平成 29 年)

Sodium octanoate (Oct) and *N*-acetyl-L-methionine (N-AcMet) act as a thermal stabilizer and an antioxidant for human serum albumin (HSA), respectively. In this paper, we described the details of 3D structure of the HSA-Oct-N-AcMet complex and

discussed the molecular mechanism responsible for the HSA protective effect of Oct and N-AcMet based on the structure. The findings obtained from this study suggest that N-AcMet acts positively as useful stabilizer for albumin formulated products such as functionalized HSA and HSA fusion proteins.

(山崎啓之、安楽 誠、小田切優樹)

The use of Hemoglobin-vesicles for delivering medicinal gas for the treatment of intractable disorders.

Taguchi K (崇城大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Sakai H (奈良県立医科大学)

Maruyama T (熊本大学)

Otagiri M (崇城大学)

J Pharm Sci., Vol.106(9), pp.2392-2400

2017 (平成29年)

doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.006

Bioactive gaseous molecules, such as oxygen (O₂) and carbon monoxide (CO), are essential elements for most living organisms to maintain their homeostasis and biological activities. An accumulating body of evidence suggests that such molecules can be used in clinics as a medical gas in the treatment of various intractable disorders. Recent developments in hemoglobin-encapsulated liposomes, namely hemoglobin vesicles (HbV), possess great potential for retaining O₂ and CO and could lead to strategies for the development of novel pharmacological agents as medical gas donors. HbV with either O₂ or CO bound to it has been demonstrated to have therapeutic potential for treating certain intractable disorders and has the possibility to serve as diagnostic and augmenting product by virtue of unique physicochemical characteristics of HbV. The present review provides an overview of the present status of the use of O₂- or CO-binding HbV in experimental animal models of intractable disorders and discusses prospective clinical applications of HbV as a medical gas donor.

(山崎啓之、小田切優樹)

Apoptosis induction of poly-S-nitrosated human serum albumin in resistant solid tumor under hypoxia can be restored by phosphodiesterase 5 inhibition.

Ikeda M (徳島大学)

Ishima Y (徳島大学)
Chuang VTG (カーティン大学)
Ikeda T (熊本大学)
Kinoshita R (熊本大学)
Watanabe H (熊本大学)
Ishida T (徳島大学)
Otagiri M (崇城大学)
Maruyama T (熊本大学)
Nitric Oxide., Vol.69, pp.28-34
2017 (平成29年)
doi: 10.1016/j.niox.2017.04.005

Poly-S-nitrosated human serum albumin (Poly-SNO-HSA) delivered and accumulated nitric oxide (NO) in tumors and induces apoptosis. Tumor hypoxia is strongly associated with malignant progression and tumor resistance to therapy. In this study, we examined the cytotoxic effect of Poly-SNO-HSA under hypoxia on the murine colon 26 adenocarcinoma (C26) cells in vitro and in vivo. Under hypoxia, at about 4 times LD₅₀ dose of Poly-SNO-HSA in vitro, the reactive oxygen species production was hindered but apoptotic cells were induced via cGMP pathway as the effect was suppressed by a soluble guanylate cyclase inhibitor, NS2028. The apoptosis induction effect of low dose Poly-SNO-HSA on C26 cells in vitro under hypoxia can be restored by a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor, vardenafil. In C26-bearing mice, Poly-SNO-HSA/vardenafil combination treatment significantly suppressed the tumor volume compared with Poly-SNO-HSA or vardenafil treatment alone. Furthermore, the core tumor tissues showed increased expression of caspase-3 than the non-core tissue. The expression of caspase-3 appeared to overlap with the hypoxic zone of tumor tissues. Similar results were also obtained when the experiments were repeated using Epimedium extract, a natural herbal supplement with PDE5 inhibition activity. In conclusion, Poly-SNO-HSA/PDE5 inhibitors combination therapy is a promising approach for enhancing the anticancer therapeutic effects of Poly-SNO-HSA against not only anti-cancer drug resistance but also hypoxic stress related solid tumor resistance.

(小田切優樹)

Comparison of the Pharmacokinetic Properties of Hemoglobin-Based Oxygen Carriers.

Taguchi K (崇城大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Otagiri M (崇城大学)

J Funct Biomater. Vol.8(1), pii: E11

2017 (平成29年)

doi: 10.3390/jfb8010011

Hemoglobin (Hb) is an ideal material for use in the development of an oxygen carrier in view of its innate biological properties. However, the vascular retention of free Hb is too short to permit a full therapeutic effect because Hb is rapidly cleared from the kidney via glomerular filtration or from the liver via the haptoglobin-CD 163 pathway when free Hb is administered in the blood circulation. Attempts have been made to develop alternate acellular and cellular types of Hb based oxygen carriers (HBOCs), in which Hb is processed via various routes in order to regulate its pharmacokinetic properties. These HBOCs have been demonstrated to have superior pharmacokinetic properties including a longer half-life than the Hb molecule in preclinical and clinical trials. The present review summarizes and compares the pharmacokinetic properties of acellular and cellular type HBOCs that have been developed through different approaches, such as polymerization, PEGylation, cross-linking, and encapsulation.

(山崎啓之、小田切優樹)

Clinical Implications Associated With the Posttranslational Modification-Induced Functional Impairment of Albumin in Oxidative Stress-Related Diseases.

Watanabe H, (熊本大学)

Imafuku T (熊本大学)

Otagiri M (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

J Pharm Sci., Vol.106(9), pp.2195-2203

2017 (平成29年)

doi: 10.1016/j.xphs.2017.03.002

Recent research findings indicate that the posttranslational modification of human serum albumin (HSA) such as oxidation, glycation, truncation, dimerization, and carbamylation is related to certain types of diseases. We report herein on a simple

and rapid analytical method, using an electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry technique, that allows posttranslational modifications of HSA to be quantitatively and qualitatively evaluated with a high degree of sensitivity. In patients with chronic liver disease, chronic renal disease, and diabetes mellitus, an increase in the level of oxidized cysteine-34 (Cys-34) of HSA accompanied by a decrease in the level of reduced Cys-34 was observed. The redox status of Cys-34 was correlated with ligand binding and the antioxidative functions of HSA. Available evidence indicates that monitoring the redox state of Cys-34 not only could be a useful marker for evaluating the progression of disease and its complications but also would permit therapeutic efficacy to be predicted. The redox state of Cys-34 was also used as an index of the quality of HSA preparations. These data suggest that monitoring the posttranslational modifications of HSA can be important, because the function of HSA is related not only to its serum concentration but also to the preservation of its structural integrity under disease conditions.

(小田切優樹)

Down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism.

Sugimoto R (熊本大学)

Watanabe H (熊本大学)

Ikegami K (熊本大学)

Enoki Y (熊本大学)

Imafuku T (熊本大学)

Sakaguchi Y (熊本大学)

Murata M (熊本大学)

Nishida K (熊本大学)

Miyamura S (熊本大学)

Ishima Y (徳島大学)

Tanaka M (あけぼのクリニック)

Matsushita K (あけぼのクリニック)

Komaba H (東海大学)

Fukagawa M (東海大学)

Otagiri M (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Kidney Int., Vol.91(3), pp.658-670

2017 (平成29年)

doi: 10.1016/j.kint.2016.09.041

Hyperuricemia occurs with increasing frequency among patients with hyperparathyroidism. However, the molecular mechanism by which the serum parathyroid hormone (PTH) affects serum urate levels remains unknown. This was studied in uremic rats with secondary hyperparathyroidism where serum urate levels were found to be increased and urate excretion in the intestine and kidney decreased, presumably due to down-regulation of the expression of the urate exporter ABCG2 in intestinal and renal epithelial membranes. These effects were prevented by administration of the calcimimetic cinacalcet, a PTH suppressor, suggesting that PTH may down-regulate ABCG2 expression. This was directly tested in intestinal Caco-2 cells where the expression of ABCG2 on the plasma membrane was down-regulated by PTH (1-34) while its mRNA level remained unchanged. Interestingly, an inactive PTH derivative (13-34) had no effect, suggesting that a posttranscriptional regulatory system acts through the PTH receptor to regulate ABCG2 plasma membrane expression. As found in an animal study, additional clinical investigations showed that treatment with cinacalcet resulted in significant reductions in serum urate levels together with decreases in PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis. Thus, PTH down-regulates ABCG2 expression on the plasma membrane to suppress intestinal and renal urate excretion, and the effects of PTH can be prevented by cinacalcet treatment.

(小田切優樹)

Oral branched-chain amino acid granules improve structure and function of human serum albumin in cirrhotic patients.

Setoyama H (熊本大学)

Tanaka M (熊本大学)

Nagumo K (熊本大学)

Naoe H (熊本大学)

Watanabe T (熊本大学)

Yoshimaru Y (熊本大学)

Tateyama M (熊本大学)

Sasaki M (熊本労災病院)

Watanabe H (熊本大学)

Otagiri M (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Sasaki Y (熊本大学)

J Gastroenterol., Vol.52(6), pp.754-765

2017 (平成29年)

doi: 10.1007/s00535-016-1281-2

The aim of this study was to evaluate structural and functional alterations of human serum albumin (HSA), with a special focus on the oxidized and reduced forms, in patients with chronic liver disease. We also investigated whether oral branched-chain amino acid (BCAA) supplementation could induce structural changes and improve the functions of HSA. The proportion of reduced and oxidized HSA was determined in 16 healthy controls and in 20 chronic hepatitis and 100 cirrhotic patients with stable conditions. To evaluate the functional properties of HSA, this study focused on the antioxidant and binding functions. The radical scavenging activity and binding ability of purified HSA were measured in 68 participants. After BCAA administration for 6 months, 29 patients were evaluated for HSA structural changes, with 19 out of the 29 patients also analyzed for HSA functional changes.

There was a significant decrease in the amounts of reduced HSA in conjunction with liver disease progression. Receiver operating characteristic curve analysis demonstrated that the levels of reduced HSA had high accuracy in determining disease progression. Functional alterations were strongly correlated to the levels of reduced HSA. BCAA supplementation led to substantial increases in the amount of reduced HSA. The altered HSA was able to scavenge significantly more radicals and restore the binding ability.

This study describes structural alterations and functional disturbances of HSA in patients with chronic liver disease, and indicates that the levels of reduced HSA might reflect disease progression and the functional properties of HSA. Moreover, oral BCAA supplementation increases the amount of reduced HSA, thereby leading to the restoration of HSA function in cirrhotic patients.

(小田切優樹)

Carbon monoxide-bound hemoglobin vesicles ameliorate multiorgan injuries induced by severe acute pancreatitis in mice by their anti-inflammatory and antioxidant properties.

Nagao S (熊本大学)

Taguchi K (崇城大学)

Sakai H (奈良県立医科大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Watanabe H(熊本大学)

Otagiri M (崇城大学)

Maruyama T (熊本大学)

Int J Nanomedicine, Vol.11, pp.5611-5620

2016 (平成28年)

Carbon monoxide (CO) has attracted attention as a possible therapeutic agent for affecting anti-inflammatory and antioxidant activities. Previously, CO-bound hemoglobin vesicle (CO-HbV) was developed as a nanotechnology-based CO donor, and its safety profile and therapeutic potential as a clinically applicable carrier of CO were examined in vitro and in vivo. In the present study, the therapeutic efficacy of CO-HbV against severe acute pancreatitis was examined with secondary distal organ-injured model mice that were fed with a choline-deficient ethionine-supplemented diet. A CO-HbV treatment significantly reduced the mortality of the acute pancreatitis model mice compared to saline and HbV. Biochemical and histological evaluations clearly showed that CO-HbV suppressed acute pancreatitis by inhibiting the production of systemic proinflammatory cytokines, neutrophil infiltration, and oxidative injuries in pancreatic tissue. Interestingly, CO-HbV also diminished the subsequent damage to distal organs including liver, kidneys, and lungs. This could be due to the suppression of neutrophil infiltration into tissues and the subsequently enhanced oxidative injuries. In contrast, O₂-bound HbV, the inactive form of CO-HbV, was ineffective against both pancreatitis and distal organ injuries, confirming that CO was directly responsible for the protective effects of CO-HbV in acute pancreatitis. These findings suggest that CO-HbV has anti-inflammatory and antioxidant characteristics of CO and consequently exerts a superior protective effect against acute pancreatitis-induced multiorgan damage.

(山崎啓之、小田切優樹)

Long-Term Stored Hemoglobin-Vesicles, a Cellular Type of Hemoglobin-Based Oxygen Carrier, Has Resuscitative Effects Comparable to That for Fresh Red Blood Cells in a Rat Model with Massive Hemorrhage without Post-Transfusion Lung Injury.

Tokuno M (崇城大学)

Taguchi K (崇城大学)

Yamasaki K (崇城大学)

Sakai H (奈良県立医科大学)

Otagiri M (崇城大学)

PLoS One. Vol.11(10), e0165557

2016 (平成28年)

doi: 10.1371/journal.pone.0165557

Hemoglobin-vesicles (HbV), encapsulating highly concentrated human hemoglobin in liposomes, were developed as a substitute for red blood cells (RBC) and their safety and efficacy in transfusion therapy has been confirmed in previous studies. Although HbV suspensions are structurally and physicochemically stable for least 1-year at room temperature, based on in vitro experiments, the issue of whether the use of long-term stored HbV after a massive hemorrhage can be effective in resuscitations without adverse, post-transfusion effects remains to be clarified. We report herein on a comparison of the systemic response and the induction of organ injuries in hemorrhagic shock model rats resuscitated using 1-year-stored HbV, freshly packed RBC (PRBC-0) and by 28-day-stored packed RBC (PRBC-28). The six-hour mortality after resuscitation was not significantly different among the groups. Arterial blood pressure and blood gas parameters revealed that, using HbV, recovery from the shock state was comparable to that when PRBC-0 was used. Although no significant change was observed in serum parameters reflecting liver and kidney injuries at 6 hours after resuscitation among the three resuscitation groups, results based on Evans Blue and protein leakage in bronchoalveolar lavage fluid, the lung wet/dry weight ratio and histopathological findings indicated that HbV as well as PRBC-0 was less predisposed to result in a post-transfusion lung injury than PRBC-28, as evidenced by low levels of myeloperoxidase accumulation and subsequent oxidative damage in the lung. The findings reported herein indicate that 1-year-stored HbV can effectively function as a resuscitative fluid without the induction of post-transfused lung injury and that it is comparable to fresh PRBC, suggesting that HbV is a promising RBC substitute with a long shelf-life.

(山崎啓之、小田切優樹)

Application of a Compact Magnetic Resonance Imaging System with 1.5 T Permanent Magnets to Visualize Release from and the Disintegration of Capsule Formulations *in Vitro* and *in Vivo*.

Keizo Takeshita (崇城大学)

Shoko Okazaki (崇城大学)

Kyosuke Shinada (崇城大学)

Yuma Shibamoto (崇城大学)

Biol. Pharm. Bull., Vol. 40(8), pp.1268-1274

2017 (平成 29 年)

DOI: 10.1248/bpb.b17-00154

In the present study, the processes of *in vitro* and *in vivo* release in a gelatin capsule formulation model were visualized using a compact magnetic resonance imaging (MRI) system with 1.5T permanent magnets, which is more convenient than the superconducting MRI systems typically used for clinical and experimental purposes. A Gd-chelate of diethylenetriamine-N,N,N',N'',N'''-pentaacetic acid, a contrast agent that markedly enhances proton signals via close contact with water, was incorporated into capsule formulations as a marker compound. *In vitro* experiments could clearly demonstrate the preparation-dependent differences in the release/disintegration of the formulations. When capsule formulations were orally administered to rats, the release of the marker into the stomach and its transit to the duodenum were visualized. These results strongly indicate that the compact MRI system is a powerful tool for pharmaceutical studies.

(竹下啓蔵)

Nrf2-ARE-dependent alterations in zinc transporter mRNA expression in HepG2 cells

Takumi ISHIDA (崇城大学)

Shinji TAKECHI (崇城大学)

PLoS One., Vol. 11 (11), e0166100

2016 (平成 28 年)

DOI: 10.1371/journal.pone.0166100

Zinc transporters are solute carrier family members. To date, 10 zinc transporters (ZnTs) and 14 Zrt-, Irt-like proteins (ZIPs) have been identified. ZnTs control intracellular zinc levels by effluxing zinc from the cytoplasm into the extracellular fluid, intracellular vesicles, and organelles; ZIPs also contribute to control intracellular zinc levels with influxing zinc into the cytoplasm. Recently, changes in zinc transporter expression have been observed in some stress-induced diseases, such as Alzheimer's disease and diabetes mellitus. However, little is known regarding the mechanisms that regulate zinc transporter expression. To address this, we have investigated the effect of a well-established stress response pathway, the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)-antioxidant responsive element (ARE) pathway, on zinc transporter mRNA levels.

Exposure to 10^{-4} M *tert*-butylhydroquinone (*t*-BHQ), which activates Nrf2-ARE signaling, for 6 h significantly increases ZnT-1, ZnT-3, and ZnT-6 mRNAs levels, and significantly decreases ZnT-10 and ZIP-3 mRNA levels. These changes are not observed with 10^{-6} M *t*-BHQ, which does not activate Nrf2-ARE signaling. Furthermore, *t*-BHQ exposure does not affect metal responsive element transcription, a *cis* element that is activated in response to intracellular free zinc accumulation. From these results, we believe that the transcription of ZnT-1, ZnT-3, ZnT-6, ZnT-10, and ZIP-3 is influenced by the Nrf2-ARE signal transduction pathway.

(武知進士)

3. 代替医療マテリアル開発、評価グループ

An Oral Absorbent, Surface-deacetylated Chitin Nano-fiber Ameliorates Renal Injury and Oxidative Stress in 5/6 Nephrectomized Rats

M. Anraku (崇城大学)

R. Tabuchi (崇城大学)

S. Ifuku (鳥取大学)

T. Nagae (鳥取大学)

D. Iohara (崇城大学)

H. Tomida (福山大学)

K. Uekama (崇城大学)

T. Maruyama (熊本大学)

S. Miyamura (熊本大学)

F. Hirayama (崇城大学)

M. Otagiri (崇城大学)

Carbohydr. Polym., Vol.161, pp.21-25

2017 (平成 29 年)

DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.12.057

In this study, we report that surface-deacetylated chitin nano-fibers (SDACNFs) are more effective in decreasing renal injury and oxidative stress than deacetylated chitin powder (DAC) in 5/6 nephrectomized rats. An oral administration of low doses of SDACNFs (40 mg/kg/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 DAC or AST-120. The SDACNFs treatment also resulted in an increase in antioxidant potential, compared with that for DAC or AST-120.

(安楽 誠、庵原大輔、平山文俊、小田切優樹)

Surface-deacetylated Chitin Nanofibers Reinforced with a Sulfobutyl Ether β -Cyclodextrin Gel Loaded with Prednisolone as Potential Therapy for Inflammatory Bowel Disease

R. Tabuchi (崇城大学)

M. Anraku (崇城大学)

D. Iohara (崇城大学)

T. Ishiguro (崇城大学)

S. Ifuku (鳥取大学)

T. Nagae (鳥取大学)

K. Uekama (崇城大学)

S. Okazaki (崇城大学)

K. Takeshita (崇城大学)

M. Otagiri (崇城大学)

F. Hirayama (崇城大学)

Carbohydr. Polym., Vol.174, pp.1087-1094
2017 (平成 29 年)

DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.07.028

Surface-deacetylated chitin nanofibers (SDACNFs) reinforced with a sulfobutyl ether β -cyclodextrin (SBE- β -CD) (NFs-CDs) gel were developed to obtain a controlled release carrier of prednisolone (PD) for the treatment of colitis. We evaluated the therapeutic effects of the NFs-CDs gel containing PD on dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis model mice. The administration of the NFs-CDs gel at intervals of 3 days from the beginning of the DSS treatment resulted in a significant improvement, not only in colitis symptoms but also histopathological changes in colon tissue. In addition, the therapeutic effects of the NFs-CDs gel on colitis can be attributed to decreased levels of neutrophil infiltration and the development of oxidative stress.

(安楽 誠、庵原大輔、竹下啓蔵、小田切優樹、平山文俊)

A new resin glycoside from *Calystegia soldanella* and its antiviral activity towards herpes

Masateru Ono (東海大学)

Yukiyo Kanemaru (東海大学)

Shin Yasuda (東海大学)
Masafumi Okawa (福岡大学)
Junei Kinjo (福岡大学)
Hiroyuki Miyashita (崇城大学)
Kazumi Yokomizo (崇城大学)
Hitoshi Yoshimitsu (崇城大学)
Toshihiro Nohara (崇城大学)

Nat Prod Res. Jan 20:1-5. doi: 10.1080/14786419

2017 (平成29年)

A new resin glycoside, named calysolin XVIII (1), was isolated from the leaves, stems and roots of *Calystegia soldanella* Roem. et Schult. (Convolvulaceae). The structure of 1 was defined as 11*S*-jalapinic acid 11-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-*O*-(2-*O*-2*S*-methylbutyryl,4-*O*-3-hydroxy-2-methylenebutyryl)- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*-(3,4-di-*O*-2*S*-methylbutyryl)- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -*D*-quinovopyranoside, intramolecular 1,2'-ester on the basis of spectroscopic data. Compound 1 is the first known resin glycoside to feature 3-hydroxy-2-methylenebutyric acid as a component organic acid. In addition, 1 demonstrated an antiviral activity against herpes simplex virus type 1, with an IC₅₀ value 2.3 μ M.

(横溝 和美)

ANTIVIRAL ACTIVITIES OF SOME NEW 2,4,6-TRISUBSTITUTED 1,3,5-TRIAZINES HAVING ALKOXY AND/OR ALKYLAMINO GROUPS

Nobuko Mibu (福岡大学)
Kazumi Yokomizo (崇城大学)
Ai Yuzuriha (福岡大学)
Marie Otsubo (福岡大学)
Yuna Kawaguchi (福岡大学)
Marina Sano (福岡大学)
Izumi Sakai (福岡大学)
Keita Nakayama (福岡大学)
Jian-Rong Zhou (崇城大学)
Kunihiro Sumoto (福岡大学)

Heterocycles. Vol.94(9), pp.1653-1677.

2017 (平成 29 年)

We report the preparation of *C₃*- and *C_s*-symmetrical 2,4,6-trisubstituted 1,3,5-triazine

derivatives having alkoxy and/or alkylamino groups and results of biological evaluation of their anti-herpes simplex virus type 1 (anti-HSV-1) activity and cytotoxic activity against Vero cells. New targeted symmetrical molecules were obtained by using a method starting with 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (1). Among the synthesized compounds, *C*₃-symmetrical tri-aliphatic alkylamino-substituted compound 6s showed high anti-HSV-1 activity (EC₅₀ = 5.4 μM) and low cytotoxicity (CC₅₀ > 200 μM). The results of an SAR study suggested that the presence of two hydrogen bond donor protons of *sec*-amine functionality in the molecule is an important structural factor for expression of potential anti-HSV-1 activities.

(横溝 和美)

Novel *C*₂-Symmetrical Phenylboronic Acid Pinacol Esters with a Few Types of Linkers and Their Biological Activities

Makoto Furutachi (福岡大学)

Toshiaki Gondo (福岡大学)

Saho Goto (福岡大学)

Saho Fuchigami (福岡大学)

Kenta Ako (福岡大学)

Yuki Oowada (福岡大学)

Kazumi Yokomizo (崇城大学)

Jian-Rong Zhou (崇城大学)

Tomohiro Ishizaki (福岡大学)

Takahiro Koga (福岡大学)

Nobuhiro Kashige (福岡大学)

Fumio Miake (福岡大学)

Kunihiro Sumoto (福岡大学)

Heterocycles. Vol.94(9), pp.1748-1758.

2017 (平成 29 年)

We report the preparation of new *C*₂-symmetrical cyclic phenylboronic acid derivatives and their biological activities. New targeted *C*₂-symmetrical molecules (1) were obtained in good to excellent yields by a primitive amide bond formation reaction using the reported method starting with amino-substituted phenylboronic acid pinacol esters 2. A few *C*₂-symmetrical phenylboronic acid ester analogues such as 5 and 7 that have two urea groups in the linker junction were also prepared in order to evaluate antibacterial

and antiviral activities. The results of a structure-activity relationship study are also described.

(横溝 和美)

Effects of lycium and lycium-composed formula on the peripheral coldness induced by local cooling in mice

Jian-Rong Zhou (崇城大学)

Bunka Ishikawa (崇城大学)

Mihoko Nakashima (崇城大学)

Kazumi Yokomizo (崇城大学)

Int J Phytomed. Vol.8(3), pp.353-359

2016 (平成 28 年)

Background: Recently people appealing for peripheral coldness increase. Lycium fruits have a long tradition of use in nutrition and traditional medicine in East Asia, while its effect on peripheral coldness is not yet investigated. We study the effects of lycium and lycium-rich formula (*Ligustrum lucidum ait*, LLA) on the peripheral coldness induced by local cooling in mice. Methods: 7-week old male ddY mice were administered either water (control) or lycium or LLA for 2 weeks. After an aesthesia, the mouse body except for head was immersed into 10 °C water for 10 min. Then the skin surface and rectal temperature of mouse were measured with a thermocamera and a thermocouple thermometer, respectively. And two laser Doppler flow probes were set to measure the skin blood flow of plantar and tail, respectively. Results: In the case of 1-week administration on mice, 10% lycium- and 10% LLA-treatments showed good recovery of whole body surface temperature measured by a thermocamera. After 2-week administration on mice, there were not significant differences in the recovery rates of rectal temperature compared with those of the control group. And the 30 min- and 50 min-recovery rates of dorsal skin surface temperature by 1% and 10% lycium-treatment were significantly higher than those of the respective control. Further, the 30 min- and 50 min-plantar skin blood flow by 10% LLA-treatment were significantly higher than those of the respective control. The 50 min-tail skin blood flow by 10% LLA-treatment and 60 min-tail skin blood flow by 1% LLA-treatment were significantly higher than those of the control, respectively. Conclusion: It can be concluded that the administration of lycium or LLA on mouse led to an increase of peripheral blood flow, and thus a recovery of skin surface temperature.

(横溝 和美)

タバコ煙抽出液により誘導される炎症性サイトカインと PDEIV阻害薬による IL-8 産生抑制効果

内田友二 (崇城大学)

首藤恵子 (崇城大学)

財津孝希 (崇城大学)

田中玲奈 (崇城大学)

田上さゆり (崇城大学)

得能美由 (崇城大学)

山内春霞 (崇城大学)

徳富直史 (崇城大学)

アレルギーの臨床, Vol.37(11), pp.69-73

2017 (平成 29 年)

炎症反応やアレルギー反応で重要な役割を担うマクロファージのモデル細胞を用いて、タバコ煙抽出液(CSE)により誘導される炎症性サイトカインとその産生量の変化を解析した。その結果、CSEの濃度に依存的かつ著明なIL-8の産生増加が認められた。産生増加に寄与している細胞内シグナル分子を解析したところ、MAP kinase のひとつ ERK の関与が示唆された。さらに、CSE誘導性のIL-8の増加は、ホスホジエステラーゼ(PDE)IV阻害薬シロミラストによって抑制される傾向が認められた。

(内田友二)

研究発表

Presentations record

氏名	所属	表題	発表機関	発表年月
野原 稔弘 小野 政輝 藤原 章雄 池田 剛 中野 大輔 金城 順英	崇城大学薬学部 東海大学農学部 熊本大学医学部 崇城大学薬学部 福岡大学薬学部 福岡大学薬学部	抗腫瘍性 <i>Allium</i> Sulfides ニンニクか ら3種の新規 Sulfides	第33回日本薬 学会九州支部 大会(鹿児島)	2016.1 2
中嶋 圭介 宮下 裕幸 吉満 斉 藤原 章雄 永井 竜児 池田 剛	崇城大学薬学部 崇城大学薬学部 崇城大学薬学部 熊本大学医学部 東海大学農学部 崇城大学薬学部	終末糖化生成物の生 成を阻害する天然薬 物の探索研究ーロー ズレッドについてー	日本薬学会第 137年会(仙台)	2017.3
池田 剛	崇城大学薬学部	New prenylated flavonoids from epimedii herba and their inhibitory effects on advanced glycation end-products	The 7 th SOJO- UTP Joins Seminar on Nano and Bio Research (Kumamoto)	2017.8
徳山 智治 天方 奉子 稲葉 一郎 今里 泰 木戸 宏幸 湯川 栄二 庵原 大輔 平山 文俊	託麻中央薬局 (株)ハートフェルト (株)ハートフェルト ケミストアンドファーマシスト ケミストアンドファーマシスト ケミストアンドファーマシスト 崇城大学 崇城大学	プロパデルム®軟膏な らびにリンデロン®V 軟膏とヒルドイド®ソ フト軟膏混合状態に おける物性評価	第49回日本薬 剤師会学術大 会(愛知)	2016.1 0
田淵 良 安楽 誠 庵原 大輔 伊福 伸介 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 崇城大学 鳥取大学 崇城大学	キトサンナノファイ バー/シクロデキスト リンゲルの DSS 誘発 潰瘍性大腸炎への応 用	第33回日本薬 学会九州支部 大会(鹿児島)	2016.1 2
大久保 尚徳 庵原 大輔 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	Sangelose® Cyclodextrin ゲルの 温度応答性粘性変化 の機構解明と点眼剤 としての有用性評価	第33回日本薬 学会九州支部 大会(鹿児島)	2016.1 2
安楽 誠 田淵 良 庵原 大輔 伊福 伸介 小田切 優樹 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 崇城大学 鳥取大学 崇城大学 崇城大学	キトサンナノファイ バーゲルの滞留性を 利用した潰瘍性大腸 炎モデルマウスへの 応用	日本薬学会第 137年会(宮城)	2016.3
田淵 良 安楽 誠 伊福 伸介 庵原 大輔 小田切 優樹 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 鳥取大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	キトサンナノファイ バー/シクロデキスト リンゲルシートの調 製と物性評価	日本薬学会第 137年会(宮城)	2016.3

庵原 大輔 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	がん光線力学療法への応用を企図したC ₆₀ -プロトポルフィリン IX ハイブリットナノ粒子の調製	日本薬学会第137年会(宮城)	2016.3
田淵 良 安楽 誠 庵原 大輔 小田切 優樹 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	キトサン/シクロデキストリン複合体を利用したオルメサルタンメドキシミル徐放錠の設計と評価	日本薬剤学会第32年会(埼玉)	2017.5
庵原 大輔 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	非晶質性シクロデキストリンの結晶化挙動	日本薬剤学会第32年会(埼玉)	2017.5
大久保 尚徳 庵原 大輔 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	温度応答性 Sangelose®/Cyclodextrin ゲルの点眼剤への応用	日本薬剤学会第32年会(埼玉)	2017.5
D. Iohara M. Anraku K. Uekama F. Hirayama	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	Preparation of highly dispersible C ₆₀ nanoparticles by sugammadex, An anionic γ -cyclodextrin derivative for the photodynamic therapy	6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (Stockholm, Sweden)	2017.5
庵原 大輔	崇城大学	シクロデキストリンを利用した薬物および高分子増粘剤の物性・機能性の改善	第19回応用糖質科学ワークショップ(名古屋)	2017.5
Makoto Anraku	崇城大学	Biomaterials based on surface-deacetylated chitin nanofibers gel for clinical applications	13th International Conference of the European Chitin Society, 8th Symposium of the Iberoamerican Chitin Society (Seville, Spain)	2017.5
堂地 沙緒 安楽 誠 伊福 伸介 後藤 美和 庵原 大輔 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 鳥取大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	表面脱アセチル化キチンナノファイバーを利用した腎不全治療への応用	第31回日本キチン・キトサン学会大会(沖縄)	2017.8
中村 映美子 安楽 誠 伊福 伸介 横溝 和美	崇城大学 崇城大学 鳥取大学 崇城大学	表面脱アセチル化キチンナノファイバーを利用したタンパク質徐放ゲルの設計と	第31回日本キチン・キトサン学会大会(沖縄)	2017.8

庵原 大輔 小田切 優樹 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 崇城大学	評価		
田渕 良 安楽 誠 竹内 育 伊福 伸介 庵原 大輔 小田切 優樹 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 崇城大学 鳥取大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	クルクミン含有表面 脱アセチル化キチン ナノファイバーシー トの設計と評価	第 31 回日本キ チン・キトサ ン学会大会 (沖 縄)	2017.8
安楽 誠 田渕 良 加藤 麻衣 前崎 祐二 庵原 大輔 上釜 兼人 平山 文俊	崇城大学 崇城大学 崇城大学 日本化薬フーズテクノ(株) 崇城大学 崇城大学 崇城大学	キトサン/シクロデキ ストリン複合体を利用 した薬物徐放錠の 設計と評価	第 31 回日本キ チン・キトサ ン学会大会 (沖 縄)	2017.8
庵原 大輔 宮原 さなえ 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	シクロデキストリン 2 種類存在下における 薬物複合体の結晶化 挙動	第 34 回シクロ デキストリン シンポジウム (愛知)	2017.8
安楽 誠 田渕 良 庵原 大輔 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	Cyclodextrin/Chitosa n Nanofiber 複合ゲ ルによる潰瘍性大腸 炎治療への応用	第 34 回シクロ デキストリン シンポジウム (愛知)	2017.8
庵原 大輔 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	蛍光色素を利用した C ₆₀ /2-ヒドロキシプロ ピル-β-シクロデキス トリン ナノ粒子の光 増感能の制御	第 34 回シクロ デキストリン シンポジウム (愛知)	2017.8
大久保 尚徳 庵原 大輔 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	温度感受性 Sangelose®Cyclodext rin インジェクタブ ルゲルのタンパク質 持続放出システムへ の応用 (優秀ポスター賞受 賞)	第 34 回シクロ デキストリン シンポジウム (愛知)	2017.8
河合聡人 安楽誠 河野陽介 宮本秀一 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 崇城大学	立体構造に基づくヒ ト血清アルブミンに 対する N ⁶ アセチル-L- メチオニンの抗酸化 効果に関する考察	第17回 日本蛋 白質科学会 年 会 (仙台)	2017.6
山崎 啓之 榎田 泰介 河合 聡人 宮本 秀一 田口 和明 丸山 徹	崇城大学 崇城大学 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 分子上のサイトIIに おけるフェニル酪酸 ナトリウムの結合様 式	日本薬物動態 学会第 31 回年 会 (長野県 松本市/キッ セイ文化ホー ル)	2016.1 0

瀬尾 量 小田切 優樹	崇城大学 崇城大学			
酒井 宏水 小田切 優樹 東 寛 木下 学 高瀬 凡平 河野 光智 岩本 美智子 堀之内 宏久 高折 益彦 小林 紘一	奈良県立医科大学 崇城大学 旭川医科大学 防衛医科大学 防衛医科大学 東海大学 三愛病院 さいたま市立病院 川崎医科大学 慶應義塾大学	備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の実用化を目指す研究	第23回日本血液代替物学会年次大会（早稲田大学西早稲田キャンパス／東京都新宿区）	2016.1 1
丸山 徹 大柿 滋 永崎 太清 柳澤 洋輝 永尾 紗理 田口 和明 渡邊 博志 小田切 優樹	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 崇城大学	クラッシュ症候群モデルラットに対する一酸化炭素付加赤血球の有用性評価	第23回日本血液代替物学会年次大会（早稲田大学西早稲田キャンパス／東京都新宿区）	2016.1 1
榎田 泰介 山崎 啓之 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	フェニル酪酸ナトリウムの動物種アルブミンへの結合特性評価	日本薬学会九州支部大会（鹿児島大学／鹿児島県鹿児島市）	2016.1 2
木村 虎太郎 山崎 啓之 田口 和明 中村 秀明 原武 衛 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	抗がん剤封入アルブミンナノ粒子の調製と製剤	日本薬学会九州支部大会（鹿児島大学／鹿児島県鹿児島市）	2016.1 2
Kazuaki Taguchi Toru Maruyama Keitaro Sou Masaki Otagiri	崇城大学 熊本大学 早稲田大学シンガポール研究所 崇城大学	Therapeutic application of bone marrow-targeted liposome ~Encapsulation of erythropoietin for renal anemia treatment~	International Symposium on Drug Delivery and Pharmaceutical Sciences: Beyond the History (ISDDPS) (Kyoto Reserch Park / 京都府京都市)	2017.3
木村 虎太郎 山崎 啓之 田口 和明 中村 秀明 原武 衛 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	ヒト血清アルブミンを用いたドキシソルビン封入ナノ粒子の調製と評価	日本薬学会第137年会（仙台／宮城県仙台市）	2017.3

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 崇城大学 奈良県立医科大学 崇城大学	出血性ショックラットに対する長期保存ヘモグロビン小胞体投与時の有効性及び安全性評価	日本薬学会 第137年会 (仙台/宮城県仙台市)	2017.3
岡本 侑子 田口 和明 山崎 啓之 櫻木 美菜 黒田 俊一 小田切 優樹	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 産業科学研究所 崇城大学	アルブミン内包リポソームの新規難水溶性薬物キャリアとしての安全性評価	日本薬学会 第137年会 (仙台/宮城県仙台市)	2017.3
田口 和明 永尾 紗理 酒井 宏水 山崎 啓之 丸山 徹 小田切 優樹	崇城大学 熊本大学 奈良県立医科大学 崇城大学 熊本大学 崇城大学	一酸化炭素結合型ヘモグロビン小胞体の潰瘍性大腸炎に対する有用性評価	日本薬学会 第137年会 (仙台/宮城県仙台市)	2017.3
橋本 麻衣 田口 和明 石黒 貴子 山崎 啓之 向後 悟 満屋 裕明 小田切 優樹	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 国立国際医療研究センター 熊本大学 崇城大学	B型肝炎ウイルス新規候補治療薬の単独投与時及びエンテカビルと併用投与時の体内動態解析	日本薬学会 第137年会 (仙台/宮城県仙台市)	2017.3
山崎 啓之 佐藤 弘希 皆越 彩織 給分 かりん 安楽 誠 宮村 重幸 渡邊 博志 田口 和明 瀬尾 量 丸山 徹 小田切 優樹	崇城大学 熊本大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 熊本大学 熊本大学 崇城大学 崇城大学 熊本大学 崇城大学	シリマリンの主成分シリビニンのタンパク結合特性評価	日本薬学会 第137年会 (仙台/宮城県仙台市)	2017.3
榎田 介 山崎 之 田口 和明 宮本 秀一 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	フェニル酪酸ナトリウムの動物種アルブミンへの結合特性評価	日本薬剤学会 第32年会 (大宮ソニックシティ/埼玉県大宮市)	2017.5
山崎 啓之 河合 聡人 河野 陽介 宮本 秀一 田口 和明 安楽 誠 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 崇城大学	X線結晶構造解析に基づくオクタン酸ナトリウムおよびN-アセチル-L-メチオニンのヒト血清アルブミン安定化機構の解明	日本薬剤学会 第32年会 (大宮ソニックシティ/埼玉県大宮市)	2017.5
田口 和明 永尾 紗理 酒井 宏水 山崎 啓之 丸山 徹 小田切 優樹	崇城大学 熊本大学 奈良県立医科大学 崇城大学 熊本大学 崇城大学	急性膵炎に対する一酸化炭素結合型ヘモグロビン小胞体の有用性評価	日本薬剤学会 第32年会 (大宮ソニックシティ/埼玉県大宮市)	2017.5

Yuko Okamoto Kazuaki Taguchi Keishi Yamasaki Mina Sakuragi Shun'ichi Kuroda Masaki Otagiri	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 大阪大学 崇城大学	Preparation of albumin-encapsulated liposome as a novel DDS carrier	6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) Stockholm, Sweden	2017.5
Mai Hashimoto Kazuaki Taguchi Takako Ishiguro Keishi Yamasaki Satoru Kohgo Hiroaki Mitsuya Masaki Otagiri	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 国立国際医療研究センター 熊本大学 崇城大学	Pharmacokinetics analysis of novel candidate drugs against hepatic B virus	6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) Stockholm, Sweden	2017.5
Kotaro Kimura Keishi Yamasaki Kazuaki Taguchi Hideaki Nakamura Mamoru Haratake Masaki Otagiri	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	Preparation and evaluation of doxorubicin-loaded human serum albumin nanoparticles	6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) Stockholm, Sweden	2017.5
Masahiro Tokuno Kazuaki Taguchi Keishi Yamasaki Hiromi Sakai Masaki Otagiri	崇城大学 崇城大学 崇城大学 奈良県立医科大学 崇城大学	Therapeutic efficacy and safety of long-term stored hemoglobin-vesicles in a rat model of hemorrhagic shock	6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) Stockholm, Sweden	2017.5
Kazuaki Taguchi Keishi Yamasaki Hiromi Sakai Toru Maruyama Masaki Otagiri	崇城大学 崇城大学 奈良県立医科大学 熊本大学 崇城大学	Biological responsiveness and pharmacokinetic properties of cellular type hemoglobin based oxygen carrier (Hemoglobin-Vesicles) in hyperlipidemia model mice after massive intravenous injection.	6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) Stockholm, Sweden	2017.5

Masaki Otagiri Yu Ishima Toru Maruyama	崇城大学 徳島大学 熊本大学	S-Nitrosated human serum albumin dimer with superior antitumor activity, long blood retention and excellent EPR effect	16th World Nano Conference, Milan, Italy	2017.6
岡本 侑子 田口 和明 櫻木 美菜 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	パクリタキセル-アルブミン内包リポソームの作製と有用性評価	第33回 日本DDS学会学術集会 (京都市勧業館 みやこめっせ/京都)	2017.7
木村 虎太郎 山崎 啓之 田口 和明 中村 秀明 原武 衛 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	抗がん剤封入ヒト血清アルブミンナノ粒子の物性評価と in vitro 評価	第33回 日本DDS学会学術集会 (京都市勧業館 みやこめっせ/京都)	2017.7
Masaki Otagiri Makoto Anraku Keishi Yamasaki	崇城大学 崇城大学 崇城大学	Stabilization of albumin product by N-acetyl-L-methionine	Danube Vltava Sava Polymer Meeting (DVS PM): Vienna/Austria,	2017.9
岡崎 祥子 嘉悦 淑乃 北富 章子 佐藤 みづき 福田 惇 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	<i>In vivo</i> レドックスプローブ ACP で評価される敗血症モデルマウスの酸化ストレスと病態との関係	第70回酸化ストレス学会学術集会 (つくば)	2017.6
下野 和実 松田 佳祐 鈴木 翔子 矢嶋 香歩 山本 祥世 宮内 正二	崇城大学 東邦大学 東邦大学 東邦大学 東邦大学 東邦大学	多剤排出トランスポーターEmrEの基質結合に伴うエントロピー変化	第12回 トランスポーター研究会 年会 (仙台)	2017.7
河合 聡人 中村 照也 下野 和実 山縣 ゆり子 宮本 秀一	崇城大学 熊本大学 崇城大学 熊本大学 崇城大学	ファミリー4 ウラシルDNAグリコシラーゼとDNA複合体の結晶構造解析	第55回 日本生物物理学会 年会 (熊本)	2017.9
牧瀬 正樹 秀徳 優美 白石 梨花子 白川 裕貴 和田 曜 國安 明彦	崇城大学	核膜孔因子 Nup88 の過剰発現が誘導する細胞多核化に対するビメンチンの関与	日本薬学会第137年会(仙台)	2017.3

國安 明彦 牧瀬 正樹	崇城大学	Notch-1 断片ペプチドが誘導する白血病細胞選択的ネクローシスと PTEN 発現	日本薬学会第137年会(仙台)	2017.3
關 寛太 石田 卓巳 伊藤 俊治 武知 進士	崇城大学 崇城大学 関西医療大学 崇城大学	糖化反応中間体 dihydropyrazine 類によるタンパク質付加体の生体内分布の解析	第33回日本薬学会九州支部大会(鹿児島)	2016.12
武知 進士 石田 卓巳 伊藤 俊治	崇城大学 崇城大学 関西医療大学	Maillard 反応中間体 dihydropyrazine 類の生体内分布	第39回日本分子生物学会年会(横浜)	2016.12
石田 卓巳 武知 進士	崇城大学 崇城大学	Dihydropyrazine 類による亜鉛輸送タンパク質転写制御機構の解明	第16回分子予防環境医学研究会(熊本)	2017.2
石田 卓巳 武知 進士	崇城大学 崇城大学	亜鉛輸送タンパク質 mRNA の発現における Nrf2-ARE signaling の関与	日本薬学会第137年会(仙台)	2017.3
江崎 円香 石田 卓巳 武知 進士 伊藤 俊治 吉田 雅紀	崇城大学大学院 崇城大学 崇城大学 関西医療大学 長浜バイオ大学	糖化反応中間体 dihydropyrazine による炎症反応への影響	フォーラム2017 衛生薬学・環境トキシコロジー(仙台)	2017.9
J. Togawa T. Ohi J.H. Yuan H.Takashima H. Furuya S. Takechi J. Fujitake S. Hayashi H. Ishiura H. Naruse J. Mitsui S. Tsuji	京都大学大学院 京都博愛会病院 鹿児島大学大学院 鹿児島大学大学院 高知大学 崇城大学 京都市立病院 京都博愛会病院 東京大学 東京大学 東京大学 東京大学	New familial amyotrophic lateral sclerosis with benign progression and myoclonus in lower extremities	The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017) (Kyoto, Japan)	2017.9
T. Ohi K. Saita S. Takechi K. Nabeshima K. Shiomi S. Sugimoto T. Akematsu S. Hayashi T. Iwaki	京都博愛会病院 宮崎東病院 崇城大学 福岡大学 宮崎大学 宮崎東病院 市立加西病院 京都博愛会病院 九州大学	Long-term observation of benign familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) with a H46R mutation in superoxide dismutase1 gene (SOD1)	The XXIII World Congress of Neurology (WCN 2017) (Kyoto, Japan)	2017.9
中村 仁美 大栗 誉敏 植田 正 上田 直子	崇城大学 崇城大学 九州大学 崇城大学	抗体医薬アダリムマブ Fab の C 末端ジスルフィド結合が構造安定性に及ぼす影響	日本薬学会第137年会(仙台)	2017.3

中村 仁美 大栗 誉敏 植田 正 上田 直子	崇城大学 崇城大学 九州大学 崇城大学	アダリムマブ Fab の 新規分子間 SS 結合導 入による熱安定化	第 17 回日本蛋 白質科学会年 会 (仙台)	2017.6
中村 仁美 鶴木 元香 大栗 誉敏 千々岩 崇仁 大野 素徳 上田 直子	崇城大学 九州大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	幼蛇毒特異的に発現 するホスホリパーゼ A ₂ の遺伝子発現に関 する研究	第 64 回トキシ ンシンポジウ ム	2017.7
中村 仁美 鶴木 元香 服部 正策 大栗 誉敏 千々岩 崇仁 大野 素徳 上田 直子	崇城大学 九州大学 東京大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	ハブ幼蛇毒特異的に 発現するホスホリパ ーゼ A ₂ アイソザイム	第 41 回蛋白質 と酵素の構造 と機能に関す る九州シンポ ジウム	2017.8
周 建融 北原 希 吉田 帆奈海 木村 颯太 野原 稔弘 横溝 和美	崇城大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学 熊本大学 崇城大学	サイトカイン産生お よびヒアルロニダー ゼ阻害におけるトマ トサポニン・アグリコ ンの <i>in vitro</i> 解析	第 23 回日本未 病システム学 会学術総会 (福岡)	2016.1 1
周 建融 國香 清 横溝 和美	崇城大学 国際漢方研究所 崇城大学	Polyherb supplement 美露仙寿の抗未病効 果に関する考察	第 23 回日本未 病システム学 会学術総会 (福岡)	2016.1 1
古賀 貴大 周 建融 北原 希 吉田 帆奈海 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 崇城大学	T 細胞の分化増殖と サイトカイン産生に おけるトマトサボゲ ノール Esculeogenin B の影響	第 33 回日本薬 学会九州支部 大会 (鹿児島)	2016.1 2
壬生 伸子 横溝 和美 川口 裕奈 佐野 麻璃奈 酒井 いず美 杠 あい 大坪 万梨恵 周 建融 中山 敬太 須本 國弘	福岡大学 崇城大学 福岡大学 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	新規トリポードル受 容体型アルコキシお よびアミノ置換 1,3,5- トリアジン誘導体の 合成と生物活性	第 33 回日本薬 学会九州支部 大会 (鹿児島)	2016.1 2
古舘 信 後藤 早穂 権藤 寿明 赤穂 健太 淵上 紗穂 周 建融 中山 敬太 横溝 和美	福岡大学 福岡大学 福岡大学 福岡大学 福岡大学 崇城大学 崇城大学 崇城大学	糖鎖親和性を期待し た C2 対称性ボロン酸 誘導体の探索合成	第 33 回日本薬 学会九州支部 大会 (鹿児島)	2016.1 2

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			
古舘 信 後藤 早穂 権藤 寿明 赤穂 健太 淵上 紗穂 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 福岡大学 崇城大学 崇城大学 福岡大学 福岡大学 福岡大学	糖鎖親和性を期待した対称性ボロン酸誘導体の合成とその生物活性	日本薬学会第137年会(仙台)	2017.3
横溝 和美 川口 佳亮 堀 哲也 照崎 真帆	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	日本防菌防黴学会第44回年次大会(大阪)	2017.9
首藤 恵子 亀井 竣輔 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炎症抑制性 IL-37-SIGIRR axis の破綻	第69回日本薬理学会西南部会(松山)	2016.11
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	Poly(I:C)-dependent anti-inflammatory IL-37b-SIGIRR negative feedback loop is defective in cystic fibrosis airway epithelial cells.	15 th Cytokines & Inflammation Conference (San Diego, USA)	2017. 2

DDS 研究所報告

DDS Reports

2017 年 9 月 30 日 Copyright (C) Sept. 30, 2017, 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