

Hb-V製造方法

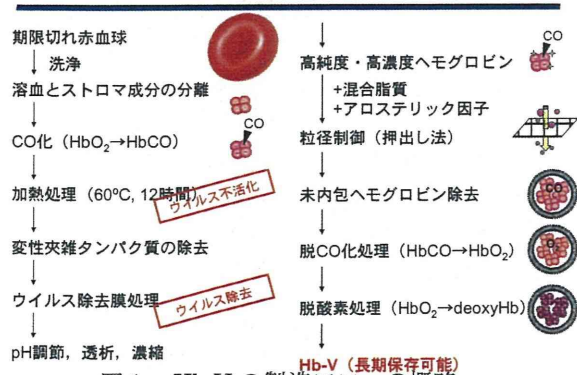


図1. Hb-Vの製造フローの概略

C. 結果及び考察

1. 精製工程

(1) 工程収率

表1に赤血球の洗浄から精製ヘモグロビンの精製までの収率の典型的な実施例を最初に仕込んだ赤血球製剤中のヘモグロビン量を100%として示した。一見最終ヘモグロビン量に2倍ほどの大きなロット間差があることがわかる。しかし、詳細に見ると工程ごとのヘモグロビン回収率には、赤血球の洗浄を除いてロット間差はあまりなく、むしろ安定していた。

この要因を調べたところ、期限切れ赤血球製剤の保存期間が相関していることがわかった。

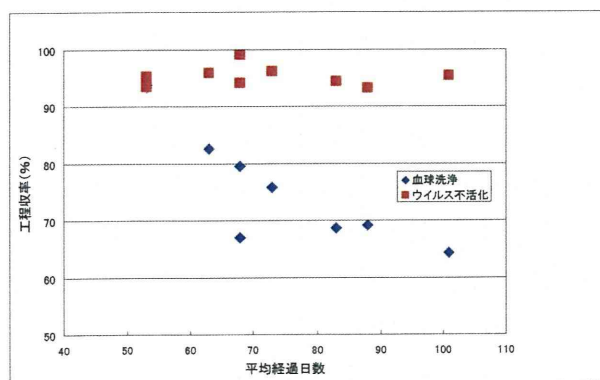


図2. 期限切れ赤血球製剤の保存期間と工程収率

最初の工程である血球洗浄とヘモグロビンに最も負荷をかけるウイルス不活化（加熱処理）とで工程収率を比較し、この状況を示したのが

図2である。前者は赤血球製剤の保存期間が長くなるに従い低下しているが、後者は期限切れ赤血球製剤の保存期間にかかわらず高い収率で安定していることがわかる。赤血球は冷蔵保存中に細胞内ATPレベルが低下し細胞膜が脆弱化することが知られているが、古い赤血球は洗浄の機械的刺激に耐えられなかったためと考えられる。

このように全工程を通してのヘモグロビン収率はこの洗浄工程での収率によってほぼ決まると考えられた。他ロットも含めた実績を見ると期限切れ後およそおおむね3ヶ月、のぞましくは採血から2ヶ月以内をひとつの目安に、洗浄処理を行うことが収率の安定には望ましいことがわかった。

ここに、入手可能な量に変動の大きい期限切れ赤血球製剤を有効に活用し、一方で製造工程を安定させるための設備設計上の要件が見て取れる。少なくとも赤血球洗浄の工程は小さいユニットを複数列用意し、期限切れ赤血球製剤必ず一定の保存期間内に処理を終え、後工程でロットサイズを大きくすることが良いと思われる。

(2) 長期貯留保管

精製ヘモグロビンはヒト血液に由来することから薬事法上の扱いは「特定生物由来製品」に該当するものと考えなければならない。その製造工程では、感染性因子とくにウイルスに留意してすでに技術的に確立した不活化・除去の工程が組み込まれたフローとなっている。これらの処理は他のバイオ医薬品に準じたものといえるが、血漿分画製剤の必要要件を参考にしてリスク管理を考えると長期貯留保管（採血から6ヶ月以上の原料保管）を工程に組み込むことが必要となろう。前記のように赤血球製剤のままの長期保存はまったく現実性がない。そこでどのように組み込むかこの点について考察した。

現製造方法の特徴は、一酸化炭素(CO)を付加することによりヘモグロビンの熱力学的な安

定性を向上させ、ウイルス不活化にもっとも確度の高い加熱処理を可能とし、さらに精製後長期間の保存をも可能としている点にある。

このことを踏まえると、CO付加後の加熱処理前後の段階で一旦工程を止め、長期間保存することが第1案として考えられる。加熱処理時の均一性を考慮するとここでのバッチサイズもあまり大きくせず、この次工程以降でバッチ混合するほうが製造管理や品質管理面でもよいと考えられる。

第2案には、まだ技術的な検討を要するものの、洗浄済み赤血球の凍結保存も考えられる。凍結融解での溶血は後工程に本質的な影響がないことと、最近のバイオ医薬品製造用のタンパク質溶液の凍結融解システムなどを念頭に置けば十分に可能性はあるであろう。

2. 製剤工程

Hb-Vの製剤化において最も大きな課題はその無菌性保証にある。すでにリポソーム製剤は少なからず上市されているが、これらに比べ、Hb-Vは、有効成分（タンパク質）、脂質組成・濃度、粒子径などの製剤上の特性から、リポソーム調製後に無菌化することが困難となっている。またこれまであまり指摘されてこなかったが、無菌性に関する評価方法、たとえば無菌試験なども常法のままでは適応しがたく、工程の評価もままならない。

これまでに十分な解決方法が見出せたとはいえないが、いくつかの点についてその方向性を示したい。

Hb-V製剤は、最終滅菌が困難であることから、ヘモグロビン溶液への脂質の添加前にそれぞれの無菌化をはかり、後工程を無菌操作および完全閉鎖系にて組み立てる以外にない(図3)。

Hb-V製造工程

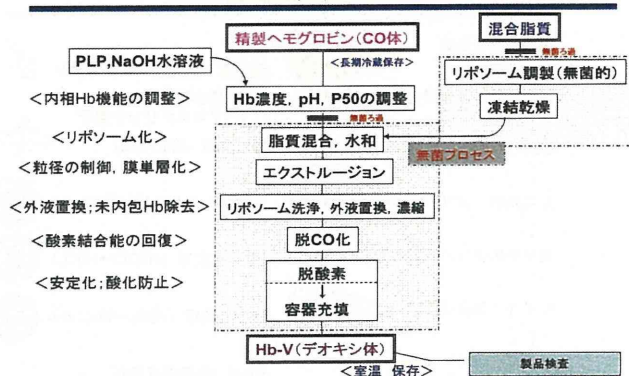


図3. Hb-V製剤化工程

ヘモグロビン溶液の場合、濃度やpHの調製後に無菌ろ過操作を組み込むことができる。タンパク質濃度が非常に高いので、バリデーションとしての微生物負荷試験においては試験の成立のため細部に押さえるべき点もあるが、原理的に問題は少ない。

なお、pH調製には粘度のある高濃度タンパク質溶液にNaOH溶液を添加するため、タンパク凝集が生じやすく、この操作法を十分に標準化しておかないと、直後のろ過操作に破綻をきたす可能性が小さくない。ゆとりのあるフィルター面積の設定とプレフィルター導入なども無菌ろ過の再現性確保には必要となる。このような製造管理上の配慮がロットごとの無菌性担保に重要である点は意識すべきである。

リポソーム原料の脂質も製剤ごとの脂質組成物が無菌原料として供給されることはまだ一般的ではない。Hb-V製剤のようにやや特殊な脂質組成では、製剤化の準備工程において無菌化調製を行う必要がある。

脂質単独の場合、有機溶媒に溶解し無菌ろ過が原理的にも可能であるが、ヘモグロビン溶液との混合は乾燥粉体を添加するため、脂質も一旦乾燥する必要がある。幸い最近では、特殊とはいえ、無菌的なスプレードライ装置や凍結乾燥用のディスポーザブルトレイなども見られるよう

になった。無菌脂質粉体を得る方法論が現実なものとなっている。

最近はいソレーター技術などの進歩により無菌環境や完全閉鎖系の工程組み立ては設備上も現実的なものとなっている。無菌保証の点では、操作時の環境やリポソーム洗浄液などプロセス液について、一般的な注射剤よりも緻密で重層的な微生物評価をロットごとに同時的に実施することが必要となる。

なお、環境の無菌化には、最近では過酸化水素や二塩化炭素などの酸化性ガスによる滅菌方法が多く利用されるようになってきたが、これらの成分はわずかながら設備のHEPAフィルターやコーキングなどの素材、さらに樹脂製の送液チューブ素材などには残留することがある。通常の薬物であれば問題とならない微量でも、デオキシ化されたヘモグロビンは非常に酸化されやすいので、微量の酸化性成分によるメトヘモグロビン化のリスクがあることには十分な注意が必要である。脱CO₂化工程以降は容器充填まで閉鎖系とする設備仕様とすることが必要となる。

微生物評価法について述べる。Hb-Vのリポソームは非常に安定で濃度の高い懸濁液であるため、一般的な無菌試験であるメンブランフィルター法は困難であった。微生物に影響の少ない可溶化（界面活性剤、超音波処理など）も種々試みたが、残念ながら満足の得られる条件は見出せなかった。

無菌試験は抜き取りサンプルにより非常に低い汚染レベルを調べるため本質的に感度が不十分で、この結果のみでロットの品質評価を行うことに無理があることはよく認識されている。そのため、最近では工程の微生物環境や滅菌操作に関するパラメーターがいっそう重要視されている。前述の重層的な工程評価の指摘はこれと関連したものである。

それでもなお製品やプロセス液の直接的な微生物評価法は不要とはいえない。そこで調べた範囲では、直接法による無菌試験法が限定的であるものの現在実施可能な手法として考えている。これは液体培地（100mL）へのHb-V懸濁液（10mLを上限）の直接添加によるものである。添加と同時に濁るため、培養期間中液面上の変化以外では微生物発生を捉えることは難しい。そこで一定期間後、培地の一部（1~5mL）をさらに新鮮培地に植え継ぎでから判定を行う。リポソーム内部の評価のほか、検出感度、所要時間、検出可能な微生物などまだ検討の余地が少なくないが、一定の評価が得られよう。

また、いまだ公定書収載には至っていないが、最近開発されている手法（たとえば、微生物の増殖に伴うCO₂発生の検出など）もとくに工程中の評価には有望であろう。いずれにしても、どの方法も限界があることを理解したうえで、組み合わせにより製造工程の評価を行うことがこのHb-V製剤の製造には必要となる。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

山根恒彦, 山本尚志, 松田健作, 菊地武夫, 高野久輝, 小林紘一 / リポソーム化ヘモグロビンの臨床研究へ向けて その品質保証（製造法, 品質および安全性）のレギュラトリーサイエンスからの考察 / 第18回血液代替物学会年会シンポジウム / 北海道大学医学部学友会館フラテ / 2011. 10. 27-28

F. 知的財産権の出願, 登録情報（予定含む）

該当なし

2 2. 研究発表 (2009.4~2012.3)

A. 堀之内 宏久 (研究代表者)

小林 紘一 (研究分担者)

1. 論文発表

1. H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Hemoglobin-vesicles and red blood cells as carriers of carbon monoxide prior to oxygen for resuscitation after hemorrhagic shock in a rat model. *Shock* 31, 507-514 (2009).
2. K. Taguchi, T. Maruyama, Y. Iwao, H. Sakai, K. Kobayashi, H. Horinouchi, E. Tsuchida, T. Kai, M. Otagiri. Pharmacokinetics of single and repeated injection of hemoglobin-vesicles in hemorrhagic shock rat model. *J. Control. Release* 136, 232-239 (2009)
3. 宗 慶太郎、小峰 梨沙、酒井 宏水、小林 紘一、土田 英俊、村田 満. ヘモグロビン小胞体を含む血液検体の臨床検査. *人工血液* 17, 6-15 (2009)
4. K. Taguchi, Y. Urata, M. Anraku, T. Maruyama, H. Watanabe, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida, T. Kai, M. Otagiri. Pharmacokinetic study of enclosed hemoglobin and outer lipid component after the administration of hemoglobin-vesicles as an artificial oxygen carrier. *Drug Metab. Dispos.* 37, 1456-1463 (2009)
5. H. Sakai, M. Okamoto, E. Ikeda, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Histopathological changes of rat brain after direct injection of hemoglobin-vesicles (oxygen carriers) and neurological impact in an intracerebral hemorrhage model. *J. Biomed. Mater. Res.* 90A, 1107-1119 (2009).
6. K. Taguchi, Y. Urata, M. Anraku, H. Watanabe, D. Kadowaki, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida, T. Maruyama, M. Otagiri. Hemoglobin vesicles, polyethylene glycol (PEG)ylated liposomes developed as a red blood cell substitute, do not induce the accelerated blood clearance phenomenon in mice. *Drug Metab. Dispos.* 37, 2197-2203 (2009).
7. 堀之内宏久、小林紘一、酒井宏水、土田英俊. 人工酸素運搬体. 「からだと酸素の事典」酸素ダイナミクス研究会 編. 第5章:酸素の利用. pp.478-484, 2009, 朝倉書店, 東京.
8. E. Tsuchida, K. Sou, A. Nakagawa, H. Sakai, T. Komatsu, K. Kobayashi. Artificial oxygen carriers, hemoglobin vesicles and albumin-hemes, based on bioconjugate chemistry. *Bioconjugate Chem.* 20, 1419-1440 (2009).
9. H. Sakai, K. Sou, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Hemoglobin-vesicle, a cellular artificial oxygen carrier, that fulfils the physiological roles of the red blood cells structure. *Adv. Exp. Med. Biol.* 662 (Oxygen Transport to Tissue XXXI) 433-438 (2010).
10. 池田達彦, 堀之内宏久, 森岡秀夫, 矢部啓夫, 林雄一郎, 小林紘一. 胸骨の一部を含む胸壁全層切除を行い titanium reconstruction plate による再建を行った2例. *日本呼吸器外科学会雑誌* 23(6) 861-865 (2009)
11. K. Taguchi, M. Miyasato, H. Ujihara, H. Watanabe, D. Kadowaki, H. Sakai, E. Tsuchida, H. Horinouchi, K. Kobayashi, T. Maruyama, M. Otagiri. Hepatically-metabolized and -excreted artificial oxygen carrier, hemoglobin-vesicles, can be safely used under conditions of hepatic impairment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 248, 234-241 (2010)
12. K. Taguchi, Y. Iwao, H. Watanabe, D. Kadowaki, H. Sakai, K. Kobayashi, H.

- Horinouchi, T. Maruyama, M. Otagiri. Repeated injection of high dose of hemoglobin encapsulated liposomes (hemoglobin-vesicles) induces accelerated blood clearance in a hemorrhagic shock rat model. *Drug Metab. Dispos.* 39, 484-489 (2011)
13. K. Taguchi, M. Miyasato, H. Watanabe, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida, T. Maruyama, M. Otagiri. Alteration in the pharmacokinetics of hemoglobin-vesicles in a rat model of chronic liver cirrhosis is associated with Kupffer cell phagocyte activity. *J. Pharmaceut. Sci.* 100, 775-783 (2011).
14. K. Taguchi, S. Ogaki, H. Watanabe, D. Kadowaki, H. Sakai, K. Kobayashi, H. Horinouchi, T. Maruyama, M. Otagiri. Fluid resuscitation with hemoglobin-vesicles prevents *Escherichia coli* growth via complement activation in a hemorrhagic shock rat model. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 337, 201-208 (2011)
15. D. Takahashi, H. Azuma, H. Sakai, K. Sou, D. Wakita, H. Abe, M. Fujihara, H. Horinouchi, K. Kobayashi, T. Nishimura, H. Ikeda. Phagocytosis of liposome particles by rat splenic immature monocytes makes them transiently and highly immunosuppressive. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 337, 42-49 (2011).
16. H. Sakai, N. Miyagawa, H. Horinouchi, S. Takeoka, M. Takaori, E. Tsuchida, K. Kobayashi. Intravenous injection of Hb-vesicles (artificial oxygen carriers) after hemodilution with a series of plasma expanders (water-soluble biopolymers) in a rat repeated hemorrhage model. *Polymers Adv. Technol.* 22, 1216-1222 (2011)
17. J. Nakajima, M. Bessho, T. Adachi, T. Yamagishi, S. Tokuno, H. Horinouchi, F. Ohsuzu. Hemoglobin vesicle improves recovery of cardiac function after ischemia-reperfusion by attenuating oxidative stress in isolated rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 58, 528-534 (2011).
18. H. Sakai, K. Sou, H. Horinouchi, E. Tsuchida, K. Kobayashi. Hemoglobin vesicle as an effective blood substitute and its removal from circulating blood. *Artif. Organs* 36, 202-209 (2012)
19. M. Yamamoto, H. Horinouchi, Y. Seishi, N. Sato, M. Itoh, K. Kobayashi, H. Sakai, Fluid resuscitation of hemorrhagic shock with Hemoglobin vesicles in Beagle dogs: pilot study. *Artif. Cells Blood Substitutes Biotechnol.* 40, 179-195 (2012)
20. Sasaki N, Horinouchi H, Ushiyama A, Minamiani H. A new method for measuring the oxygen diffusion constant and oxygen consumption rate of arteriolar walls. *Keio J. Med.* (in press)
21. Y. Seishi, H. Horinouchi, H. Sakai, K. Kobayashi. Effect of the cellular-type artificial oxygen carrier Hb-vesicle as a resuscitative fluid for pre-hospital treatment: Experiments in a rat uncontrolled hemorrhagic shock model. *Shock* (in press)
22. H. Sakai, H. Horinouchi, E. Tsuchida, K. Kobayashi. Hemoglobin-vesicles as a cellular type hemoglobin-based oxygen carrier. In: *Chemistry and Biochemistry of Oxygen Therapeutics: from Transfusion to Artificial Blood.* (Ed. by S. Bettati and A. Mozzarelli), Chapter 27, pp.381-390. John Wiley & Sons (2011)
2. 学会発表
1. 小林絃一、堀之内宏久、土田英俊、酒井宏水 / 人工酸素運搬体 / 日本医工学治療学会第25回學術大会 / 大阪国際会議場 / 2009.4.10

2. H. Sakai, H. Horinouchi, E. Tsuchida, K. Kobayashi. / Hb-vesicles as O₂- and CO-carriers for cytoprotection at resuscitation from hemorrhagic shock / 55th-ASAIO-IFAO conference / Dallas / 2009. 5.28-30
3. H. Sakai, K. Sou, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. / Physicochemical characteristics of Hb-Vesicles as RBC substitutes / XII International Symposium on Blood Substitutes / Parma / Aug 25-28th, 2009
4. H. Horinouchi, Y. Seishi, K. Kobayashi, Y. Izumi, M. Kohno, H. Sakai, E. Tsuchida. / Resuscitation with hemoglobin-vesicle can improve survival in uncontrolled hemorrhage model in rats: hemorrhage from large vessel model / XII International Symposium on Blood Substitutes / Parma / Aug 25-28th, 2009
5. K. Taguchi, T. Maruyama, H. Watanabe, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida, M. Otagiri / Pharmacokinetic profiles of hemoglobin-vesicles as an artificial oxygen carrier / XII International Symposium on Blood Substitutes / Parma / Aug 25-28th, 2009
6. Y. Seishi, H. Horinouchi, H. Sakai, E. Tsuchida, K. Kobayashi / Effect of large volume resuscitation with the cellular type artificial oxygen carrier (Hb-vesicle) in rat model of uncontrolled hemorrhagic shock via a caudal artery. / XII International Symposium on Blood Substitutes / Parma / Aug 25-28th, 2009
7. Y. Seishi, H. Horinouchi, H. Sakai, E. Tsuchida, K. Kobayashi. / Effect of large volume resuscitation with the cellular type artificial oxygen carrier (Hb-vesicle) in rat uncontrolled hemorrhagic shock model caused by blunt kidney injury. / XII International Symposium on Blood Substitutes / Parma / Aug 25-28th, 2009
8. 酒井宏水、岡本紀子、池田栄二、堀之内宏久、小林紘一、土田英俊 / 脳内出血モデルによるHb小胞体の脳神経組織への影響に関する検討 / 第16回 日本血液代替物学会年次大会 / 慶應義塾大学北里講堂 / 2009. 10. 16-17.
9. 田口和明、渡邊博志、門脇大介、酒井宏水、堀之内宏久、土田英俊、小林紘一、丸山徹、小田切優樹 / 出血性ショックモデルラットにおけるヘモグロビン小胞体頻回投与時の体内動態解析 / 第16回 日本血液代替物学会年次大会 / 慶應義塾大学北里講堂 / 2009. 10. 16-17.
10. 勢司泰久、堀之内宏久、酒井宏水、土田英俊、小林紘一 / 制御不能尾動脈出血モデルを用いたヘモグロビン小胞体輸液蘇生の検討 / 第16回 日本血液代替物学会年次大会 / 慶應義塾大学北里講堂 / 2009. 10. 16-17.
11. 堀之内宏久、泉陽太郎、酒井宏水、小松晃之、土田英俊、小林紘一 / 実験腫瘍における腫瘍酸素分圧のマッピングと人工酸素運搬体投与による腫瘍の酸素加 / 第16回 日本血液代替物学会年次大会 / 慶應義塾大学北里講堂 / 2009. 10. 16-17.
12. 高橋大輔、東寛、脇田大功、藤原満博、宗慶太郎、酒井宏水、堀之内宏久、西村孝司、小林紘一、土田英俊、池田久實 / ヘモグロビン小胞体(HbV)が免疫系に及ぼす影響 / 第16回 日本血液代替物学会年次大会 / 慶應義塾大学北里講堂 / 2009. 10. 16-17.
13. 宮里麻友美、田口和明、渡邊博志、酒井宏水、堀之内宏久、土田英俊、小林紘一、丸山徹、小田切優樹 / 四塩化炭素誘発肝障害モデルラットにおけるヘモグロビン小胞体の体内動態の検討 / 第16回 日本血液代替物学会年次大会 / 慶應義塾大学北里講堂 / 2009. 10. 16-17.

14. 藤原満博、東寛、若本志乃舞、泉陽太郎、酒井宏水、堀之内宏久、土田英俊、小林紘一、武田純三、池田久實 / 第16回 日本血液代替物学会年次大会 / 慶應義塾大学北里講堂 / 2009. 10. 16-17.
15. H. Horinouchi, H. Sakai, E. Tsuchida, K. Kobayashi. / Research and development of hemoglobin vesicle, a cellular type artificial oxygen carrier / 20th Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion, Asia / 名古屋国際会議場 / 2009. 11. 14-18.
16. H. Sakai, H. Horinoichi, K. Kobayashi, E. Tsuchida / HEMOGLOBIN-VESICLES, ARTIFICIAL RED CELLS, AS O₂ AND CO CARRIERS FOR CYTOPROTECTION / The 5th SBE International Conference on Bioengineering and Nanotechnology / Biopolis, Singapore / 2010. 8. 1-4.
17. H. Sakai, H. Horinouchi, E. Tsuchida, K. Kobayashi / Nano dimension hemoglobin lipid vesicles as oxygen carriers for versatile clinical applications / The 2nd World Congress of the International Academy of Nanomedicine / Calista Luxury Resort, Antalya, Turkey / 2010. 10. 3-6.
18. 堀之内宏久、勢司泰久、泉陽太郎、酒井宏水、小林紘一 / Hb小胞体の動物投与の成績 / 第17回日本血液代替物学会年次大会 / 熊本市国際交流会館 / 2010. 10. 17-18.
19. 高橋大輔、東寛、藤原満博、酒井宏水、堀之内宏久、小林紘一、池田久實 / ラットのin vivoでの抗原特異的な二次免疫応答に対するヘモグロビン小胞体(HbV)投与の影響 / 第17回日本血液代替物学会年次大会 / 熊本市国際交流会館 / 2010. 10. 17-18.
20. 勢司泰久、堀之内宏久、酒井宏水、小林紘一 / ラット希釈性貧血モデルに対する一酸化炭素結合ヘモグロビン小胞体の効果 / 第17回日本血液代替物学会年次大会 / 熊本市国際交流会館 / 2010. 10. 17-18.
21. 田口和明、渡邊博志、酒井宏水、堀之内宏久、小林紘一、丸山徹、小田切優樹 / ヘモグロビン小胞体の出血性ショックモデルラットにおける大腸菌増殖抑制効果 / 第17回日本血液代替物学会年次大会 / 熊本市国際交流会館 / 2010. 10. 17-18.
22. Y. Tomita, M. Unekawa, H. Toriumi, K. Masamoto, H. Sakai, E. Tsuchida, H. Horinouchi, K. Kobayashi, I. Kanno, N. Suzuki / EFFECT OF INJECTION OF ARTIFICIAL RBCS ON HEMORRHAGIC HYPOTENSION IN MICE / XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function and the Xth International Conference on Quantification of Brain Function with PET / Barcelona, Spain, May 24 - 28, 2011
23. H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi / Characteristics of hemoglobin vesicles as a cellular type artificial oxygen carrier / XIII International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics / Boston, USA / 2011. July 27-29
24. Y. Seishi, H. Horinouchi, H. Sakai, K. Kobayashi / Fluid resuscitation using large volume of hemoglobin vesicle in rat continuous hemorrhage model (2nd report) / XIII International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics / Boston, USA / 2011. July 27-29
25. K. Taguchi, H. Watanabe, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi, T. Maruyama, M. Otagiri / Pharmacokinetic properties of hemoglobin encapsulated liposome (hemoglobin-vesicle) in a hemorrhagic shock rat model / XIII International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics / Boston, USA / 2011. July 27-29

26. H. Horinouchi, N. Sasaki, Y. Seishi, K. Kobayashi, H. Sakai. Influence of hemoglobin vesicle on oxygen diffusion constant of arteriolar wall in microcirculation of mouse dorsal skin window chamber / XIII International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics / Boston, USA / 2011. July 27-29
27. Y. Tomita, M. Unekawa, H. Toriumi, K. Masamoto, H. Sakai, E. Tsuchida, H. Horinouchi, K. Kobayashi, I. Kanno, N. Suzuki. Effect of injection of artificial RBCs on murine hemorrhagic hypotension model / XIII International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics / Boston, USA / 2011. July 27-29
28. 堀之内宏久、佐々木信彦、山本尚志、小松晃之、山崎真敬、饗庭了、富田裕、泉陽太郎、山本学、勢司泰久、酒井宏水、小林紘一 / 微小循環と酸素運搬体：酸素治療への展望 / 第18回日本血液代替物学会 / 北海道大学医学部学友会館フラテ / 2011. 10.27-28.
29. 勢司泰久、堀之内宏久、酒井宏水、小林紘一 / ラット制御継続出血ショックモデルを用いた生理食塩分散ヘモグロビン小胞体(Hb-vesicles)の検討 / 第18回日本血液代替物学会 / 北海道大学医学部学友会館フラテ / 2011. 10.27-28.
30. 藤原満博、東寛、大橋乃理子、酒井宏水、堀之内宏久、小林紘一、池田久實 / ヘモグロビン小胞体のラット免疫能への影響 - 遺伝子発現プロファイルの解析 / 第18回日本血液代替物学会 / 北海道大学医学部学友会館フラテ / 2011. 10.27-28.

B. 池田 久實 (分担研究者)

1. 論文発表

1. Yamaguchi M, Fujihara M, Wakamoto S, Sakai H, Takeoka S, Tsuchida E, Azuma H, Ikeda H. Biocompatibility study of hemoglobin vesicles, cellular-type artificial oxygen carriers, with human umbilical cord hematopoietic stem/progenitor cells using an in vitro expansion system. *ASAIO J* 55: 200-205, 2009.

2. Takahashi D, Azuma H, Sakai H, Sou K, Wakita D, Abe H, Fujihara M, Horinouchi H, Nishimura T, Kobayashi K, Ikeda H. Phagocytosis of liposome particles by rat splenic immature monocytes makes them transiently and highly immunosuppressive in ex vivo culture conditions. *J Pharmacol Exp Ther*. 337: 42-49, 2011

2. 学会発表

1. 高橋 大輔, 東 寛, 脇田 大功, 藤原 満博, 宗 慶太郎, 酒井 宏水, 堀之内 宏久, 西村 孝司, 小林 紘一, 土田 英俊, 池田久實. ヘモグロビン小胞体(HbV)が免疫系に及ぼす影響. 第16回日本血液代替物学会年次大会. 東京. 2009年10月.

2. 藤原満博, 東 寛, 若本志乃舞, 泉 陽太郎, 酒井宏水, 堀之内宏久, 土田英俊, 小林紘一, 武田純三, 池田久實. ヘモグロビン小胞体への薬剤の吸着の検討. 第16回日本血液代替物学会年次大会. 東京. 2009年10月.

3. 東 寛 Hb小胞体の免疫応答への影響 第17日本血液代替物学会年次大会 土田英俊教授メモリアルシンポジウム 熊本 2010年10月

4. 高橋大輔, 東 寛, 藤原満博, 酒井宏水, 堀之内宏久, 小林紘一, 池田久實. ラットのin vivoでの抗原特異的な二次免疫応答に対するヘモグロビン小胞体(HbV) 投与の影響. 第17日本血液代替物学会年次大会. 熊本 2010年10月.

5. 藤原満博. 人工赤血球が体に与える影響 (免疫

系への作用). 平成22年度政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業 研究成果発表会. 東京 2011年2月.

6. 池田久實. 血液の役割、献血と輸血. 平成22年度政策創薬総合研究推進事業研究成果等普及啓発事業 研究成果発表会. 東京 2011年2月.

7. 池田久實. 震災時の血液供給について. 第18回日本血液代替物学会年次大会. 札幌2011年10月.

8. 東 寛. LEHの輸血医療への期待. 第18回日本血液代替物学会年次大会. 札幌 2011年10月

9. 藤原満博, 東 寛, 大橋乃理子, 酒井宏水, 堀之内宏久, 小林紘一, 池田久實. ヘモグロビン小胞体(HbV) のラット免疫能への影響—遺伝子発現プロファイルの解析—. 第18日本血液代替物学会年次大会. 札幌 2011年10月.

C. 小田切 優樹 (分担研究者)

1. 論文発表

- 1 Iwao Y, Ishima Y, Yamada J, Noguchi T, Kragh-Hansen U, Mera K, Honda D, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Quantitative evaluation of the role of cysteine and methionine residues in the antioxidant activity of human serum albumin using recombinant mutants. *IUBMB Life*. (2012) in press
- 2 Komori H, Nishi K, Uehara N, Watanabe H, Shuto T, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Characterization of hepatic cellular uptake of α 1-acid glycoprotein (AGP), part 2: Involvement of hemoglobin β -chain on plasma membranes in the uptake of human AGP by liver parenchymal cells. *J Pharm Sci*. (2012) in press
- 3 Ishima Y, Chen D, Fang J, Maeda H, Minomo A, Kragh-Hansen U, Kai T, Maruyama T, Otagiri M. S-Nitrosated Human Serum Albumin Dimer is not only a Novel Anti-Tumor Drug but also a Potentiator for Anti-Tumor Drugs with Augmented EPR Effects. *Bioconjug Chem*. (2012) in press
- 4 Nishi K, Komori H, Kikuchi M, Uehara N, Fukunaga N, Matsumoto K, Watanabe H, Nakajou K, Misumi S, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Characterization of the hepatic cellular uptake of α (1) -acid glycoprotein (AGP), part 1: A peptide moiety of human AGP is recognized by the hemoglobin β -chain on mouse liver parenchymal cells. *J Pharm Sci*. (2012) in press
- 5 Minomo A, Ishima Y, Kragh-Hansen U, Chuang VT, Uchida M, Taguchi K, Watanabe H, Maruyama T, Morioka H, Otagiri M. Biological characteristics of two lysines on human serum albumin in the high-affinity binding of 4Z,15Z-bilirubin-IX α revealed by phage display. *FEBS J*. (2011) 278:4100-11.
- 6 Guo J, Jono H, Kugimiya T, Saito S, Maruyama T, Misumi Y, Hoshii Y, Su Y, Shono M, Ueda M, Obayashi K, Otagiri M, Ando Y. Antioxidative effect of albumin on amyloid fibril formation in transthyretin-related amyloidosis. *Amyloid*. (2011) Suppl 1:12-3.
- 7 Ishima Y, Yoshida F, Kragh-Hansen U, Watanabe K, Katayama N, Nakajou K, Akaike T, Kai T, Maruyama T, Otagiri M. Cellular uptake mechanisms and responses to NO transferred from mono- and poly-S-nitrosated human serum albumin. *Free Radic Res*. (2011) 45:1196-206.
- 8 Zhang JS, Kadowaki D, Nonoguchi H, Hirata S, Seo H, Imai T, Suenaga A, Giam Chuang VT, Otagiri M. Toxicodynamic evaluation of a cisplatin-chondroitin sulfate complex using a perfused kidney and human proximal tubular cells. *Ren Fail*. (2011) 33:609-14.
- 9 Furukawa M, Tanaka R, Chuang VT, Ishima Y, Taguchi K, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. Human serum albumin-thioredoxin fusion protein with long blood retention property is effective in suppressing lung injury. *J Control Release*. (2011) 154:189-95.
- 10 Tanaka M, Tokunaga K, Maruyama T, Otagiri M, Tominaga Y, Itoh K, Matsushita K, Komaba H, Fukagawa M. Parathyroidectomy markedly reduces oxidative stress in a patient with primary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial*. (2011) Suppl 1:38-41.
- 11 Watanabe H, Miyamoto Y, Otagiri M, Maruyama T. Update on the pharmacokinetics and redox properties of protein-bound uremic toxins. *J Pharm Sci*. (2011) 100:3682-95.

- 12 Kugimiya T, Jono H, Saito S, Maruyama T, Kadowaki D, Misumi Y, Hoshii Y, Tasaki M, Su Y, Ueda M, Obayashi K, Shono M, Otagiri M, Ando Y. Loss of functional albumin triggers acceleration of transthyretin amyloid fibril formation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Lab Invest.* (2011) 91:1219-28.
- 13 Kaneko K, Chuang VT, Minomo A, Yamasaki K, Bhagavan NV, Maruyama T, Otagiri M. Histidine146 of human serum albumin plays a prominent role at the interface of subdomains IA and IIA in allosteric ligand binding. *IUBMB Life.* (2011) 63:277-85.
- 14 Anraku M, Takeuchi K, Watanabe H, Kadowaki D, Kitamura K, Tomita K, Kuniyasu A, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Quantitative analysis of cysteine-34 on the antioxidant properties of human serum albumin in hemodialysis patients. *J Pharm Sci.* (2011) 100:3968-76.
- 15 Taguchi K, Maruyama T, Otagiri M. Pharmacokinetic properties of hemoglobin vesicles as a substitute for red blood cells. *Drug Metab Rev.* (2011) 43:362-73.
- 16 Tanaka M, Tokunaga K, Komaba H, Itoh K, Matsushita K, Watanabe H, Kadowaki D, Maruyama T, Otagiri M, Fukagawa M. Vitamin D receptor activator reduces oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial.* (2011) 15:161-8.
- 17 Miyamoto Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. New insight into the redox properties of uremic solute indoxyl sulfate as a pro- and anti-oxidant. *Ther Apher Dial.* (2011) 15:129-31.
- 18 Mera K, Nagai R, Takeo K, Izumi M, Maruyama T, Otagiri M. An autoantibody against N(ε)-(carboxyethyl)lysine (CEL): possible involvement in the removal of CEL-modified proteins by macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* (2011) 407:420-5.
- 19 Nishi K, Ono T, Nakamura T, Fukunaga N, Izumi M, Watanabe H, Suenaga A, Maruyama T, Yamagata Y, Curry S, Otagiri M. Structural insights into differences in drug-binding selectivity between two forms of human alpha1-acid glycoprotein genetic variants, the A and F1*S forms. *J Biol Chem.* (2011) 286:14427-34.
- 20 Zhang JS, Anraku M, Kadowaki D, Imai T, Suenaga A, Odani A, Otagiri M. Spectroscopic studies of interactions of chondroitin sulfates with cisplatin. *Carbohydr Res.* (2011) 346:631-7.
- 21 Miyamoto Y, Watanabe H, Noguchi T, Kotani S, Nakajima M, Kadowaki D, Otagiri M, Maruyama T. Organic anion transporters play an important role in the uptake of p-cresyl sulfate, a uremic toxin, in the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* (2011) 26:2498-502.
- 22 Taguchi K, Ogaki S, Watanabe H, Kadowaki D, Sakai H, Kobayashi K, Horinouchi H, Maruyama T, Otagiri M. Fluid resuscitation with hemoglobin vesicles prevents *Escherichia coli* growth via complement activation in a hemorrhagic shock rat model. *J Pharmacol Exp Ther.* (2011) 337:201-8.
- 23 Taguchi K, Iwao Y, Watanabe H, Kadowaki D, Sakai H, Kobayashi K, Horinouchi H, Maruyama T, Otagiri M. Repeated injection of high doses of hemoglobin-encapsulated liposomes (hemoglobin vesicles) induces accelerated blood clearance in a hemorrhagic shock rat model. *Drug Metab Dispos.* (2011) 39:484-9.

- 24 Taguchi K, Miyasato M, Watanabe H, Sakai H, Tsuchida E, Horinouchi H, Kobayashi K, Maruyama T, Otagiri M. Alteration in the pharmacokinetics of hemoglobin-vesicles in a rat model of chronic liver cirrhosis is associated with Kupffer cell phagocyte activity. *J Pharm Sci.* 100:775-83.
- 25 Anraku M, Michihara A, Yasufuku T, Akasaki K, Tsuchiya D, Nishio H, Maruyama T, Otagiri M, Maezaki Y, Kondo Y, Tomida H. The antioxidative and antilipidemic effects of different molecular weight chitosans in metabolic syndrome model rats. *Biol Pharm Bull.* (2010) 33:1994-8.
- 26 Taguchi K, Urata Y, Anraku M, Watanabe H, Kawai K, Komatsu T, Tsuchida E, Maruyama T, Otagiri M. Superior plasma retention of a cross-linked human serum albumin dimer in nephrotic rats as a new type of plasma expander. *Drug Metab Dispos.* (2010) 38:2124-9.
- 27 Mady FM, Abou-Taleb AE, Khaled KA, Yamasaki K, Iohara D, Ishiguro T, Hirayama F, Uekama K, Otagiri M. Enhancement of the aqueous solubility and masking the bitter taste of famotidine using drug/SBE-beta-CyD/povidone K30 complexation approach. *J Pharm Sci.* (2010) 99:4285-94.
- 28 Tsujimoto M, Higuchi K, Shima D, Yokota H, Furukubo T, Izumi S, Yamakawa T, Otagiri M, Hirata S, Takara K, Nishiguchi K. Inhibitory effects of uraemic toxins 3-indoxyl sulfate and p-cresol on losartan metabolism in vitro. *J Pharm Pharmacol.* (2010) 62:133-8.
- 29 Taguchi K, Miyasato M, Ujihira H, Watanabe H, Kadowaki D, Sakai H, Tsuchida E, Horinouchi H, Kobayashi K, Maruyama T, Otagiri M. Hepatically-metabolized and -excreted artificial oxygen carrier, hemoglobin vesicles, can be safely used under conditions of hepatic impairment. *Toxicol Appl Pharmacol.* (2010) 248:234-41.
- 30 Ikuta S, Chuang VT, Ishima Y, Nakajou K, Furukawa M, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. Albumin fusion of thioredoxin--the production and evaluation of its biological activity for potential therapeutic applications. *J Control Release.* (2010) 147:17-23.
- 31 Anraku M, Arahira M, Mady FM, Khaled KA, Yamasaki K, Seo H, Imai T, Otagiri M. Enhancement of dissolution and bioavailability of flurbiprofen by low molecular weight chitosans. *Pharmazie.* (2010) 65:461-6.
- 32 Mady FM, Abou-Taleb AE, Khaled KA, Yamasaki K, Iohara D, Taguchi K, Anraku M, Hirayama F, Uekama K, Otagiri M. Evaluation of carboxymethyl-beta-cyclodextrin with acid function: improvement of chemical stability, oral bioavailability and bitter taste of famotidine. *Int J Pharm.* (2010) 397:1-8.
- 33 Nishi K, Fukunaga N, Ono T, Akuta T, Yumita N, Watanabe H, Kadowaki D, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Construction of an expression system for human alpha(1)-acid glycoprotein in *E. coli*: The roles of oligosaccharide moieties in structural and functional properties. *Drug Metab Pharmacokinet.* (2010) 25:200-7.
- 34 Ishima Y, Hiroyama S, Kragh-Hansen U, Maruyama T, Sawa T, Akaike T, Kai T, Otagiri M. One-step preparation of S-nitrosated human serum albumin with high biological activities. *Nitric Oxide.* (2010) 23:121-7.
- 35 Miyamoto Y, Iwao Y, Tasaki Y, Sato K, Ishima

- Y, Watanabe H, Kadowaki D, Maruyama T, Otagiri M. The uremic solute indoxyl sulfate acts as an antioxidant against superoxide anion radicals under normal-physiological conditions. *FEBS Lett.* (2010) 584:2816-20.
- 36 Hirata K, Maruyama T, Watanabe H, Maeda H, Nakajou K, Iwao Y, Ishima Y, Katsumi H, Hashida M, Otagiri M. Genetically engineered mannosylated-human serum albumin as a versatile carrier for liver-selective therapeutics. *J Control Release.* (2010) 145:9-16.
- 37 Matsumoto K, Nishi K, Kikuchi M, Watanabe H, Nakajou K, Komori H, Kadowaki D, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Receptor-mediated uptake of human alpha1-acid glycoprotein into liver parenchymal cells in mice. *Drug Metab Pharmacokinet.* (2010) 25:101-7.
- 38 Katayama N, Nakajou K, Ishima Y, Ikuta S, Yokoe JI, Yoshida F, Suenaga A, Maruyama T, Kai T, Otagiri M. Nitrosylated human serum albumin (SNO-HSA) induces apoptosis in tumor cells. *Nitric Oxide.* (2010) 22:259-65.
- 39 Mera K, Takeo K, Izumi M, Maruyama T, Nagai R, Otagiri M. Effect of reactive-aldehydes on the modification and dysfunction of human serum albumin. *J Pharm Sci.* (2010) 99:1614-25.
- 40 Imoto M, Yamamoto I, Azuma H, Otagiri M, Imai T. Permeability of 5-fluorouracil and its prodrugs in Caco-2 cell monolayers: Evidence for shift from paracellular transport by prodrug formation. *J Drug Del Sci Tech.* (2009) 19: 37-41.
- 41 Kadowaki D, Anraku M, Tasaki Y, Taguchi K, Shimoishi K, Seo H, Hirata S, Maruyama T, Otagiri M. Evaluation for antioxidant and renoprotective activity of olmesartan using nephrectomy rats. *Biol Pharm Bull.* (2009) 32:2041-5.
- 42 Otagiri M, Kragh-Hansen U, Imai T. Albumins with new functions and clinical applications. *Drug Metab Pharmacokinet.* (2009) 24:285-6.
- 43 Taguchi K, Urata Y, Anraku M, Watanabe H, Kadowaki D, Sakai H, Horinouchi H, Kobayashi K, Tsuchida E, Maruyama T, Otagiri M. Hemoglobin vesicles, polyethylene glycol (PEG)ylated liposomes developed as a red blood cell substitute, do not induce the accelerated blood clearance phenomenon in mice. *Drug Metab Dispos.* (2009) 37:2197-203.
- 44 Tomida H, Fujii T, Furutani N, Michihara A, Yasufuku T, Akasaki K, Maruyama T, Otagiri M, Gebicki JM, Anraku M. Antioxidant properties of some different molecular weight chitosans. *Carbohydr Res.* (2009) 344:1690-6.
- 45 Taguchi K, Urata Y, Anraku M, Maruyama T, Watanabe H, Sakai H, Horinouchi H, Kobayashi K, Tsuchida E, Kai T, Otagiri M. Pharmacokinetic study of enclosed hemoglobin and outer lipid component after the administration of hemoglobin vesicles as an artificial oxygen carrier. *Drug Metab Dispos.* (2009) 37:1456-63.
- 46 Taguchi K, Maruyama T, Iwao Y, Sakai H, Kobayashi K, Horinouchi H, Tsuchida E, Kai T, Otagiri M. Pharmacokinetics of single and repeated injection of hemoglobin-vesicles in hemorrhagic shock rat model. *J Control Release.* (2009) 136:232-9.
- 47 Nishi K, Ueno M, Murakami Y, Fukunaga N, Akuta T, Kadowaki D, Watanabe H, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. A site-directed mutagenesis study of drug-binding selectivity in genetic variants of human alpha(1)-acid

glycoprotein. *J Pharm Sci.* (2009) 98: 4316-26.

4/22-4/25)

- 48 Iwao Y, Hiraike M, Kragh-Hansen U, Kawai K, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Altered chain-length and glycosylation modify the pharmacokinetics of human serum albumin. *Biochim Biophys Acta.* (2009) 1794:634-41.
- 49 Anraku M, Fujii T, Furutani N, Kadowaki D, Maruyama T, Otagiri M, Gebicki JM, Tomida H. Antioxidant effects of a dietary supplement: reduction of indices of oxidative stress in normal subjects by water-soluble chitosan. *Food Chem Toxicol.* (2009) 47:104-9.
- 50 Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Updates on contemporary protein binding techniques. *Drug Metab Pharmacokinet.* (2009) 24:358-64.
- 51 Ishima Y, Kragh-Hansen U, Maruyama T, Otagiri M. Albumin as a nitric oxide-traffic protein: characterization, biochemistry and possible future therapeutic applications. *Drug Metab Pharmacokinet.* (2009) 24:308-17.
- 52 Otagiri M. Study on binding of drug to serum protein *Yakugaku Zasshi.* (2009) 129:413-25.
- 53 Otagiri M, Chuang VT. Pharmaceutically important pre- and posttranslational modifications on human serum albumin. *Biol Pharm Bull.* (2009) 32:527-34.
2. 学会発表
(主な国際発表)
1. Ryota Tanaka, Masato Furukawa, Yu Ishima, Ayaka Suenaga, Hiroshi Watanabe, Masaki Otagiri and Toru Maruyama. Improved Therapeutic Effect of Thioredoxin by Fusion to Human Serum Albumin against Ovalbumin-induced Lung injury (4th Asia Pacific ISSX Meeting 2011 Tainan. Taiwan, 4/22-4/25)
2. Ogaki S, Taguchi K, Watanabe H, Kadowaki D, Otagiri M, Maruyama T. Carbon Monoxide Binding Red Blood Cells Prevent Cytochrome P450 Degradation in Resuscitation after Hemorrhagic Shock in a Rat Model. (4th Asia Pacific ISSX Meeting 2011 Tainan. Taiwan, 4/22-4/25)
3. Yohei Miyamoto, Yasunori Iwao, Yuka Tasaki, Keizo Sato, Yu Ishima, Hiroshi Watanabe, Daisuke Kadowaki, Toru Maruyama and Masaki Otagiri. The uremic solute indoxyl sulfate acts as an antioxidant against superoxide anion radicals under normal-physiological conditions (4th Asia Pacific ISSX Meeting 2011 Tainan. Taiwan, 4/22-4/25)
4. Yohei Miyamoto, Yasunori Iwao, Katsumi Mera, Hiroshi Watanabe, Daisuke Kadowaki Keizo Sato, Masaki Otagiri, Toru Maruyama. Uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate (CMPF) causes renal cell damage via oxidative stress induction (7th International Congress on Uremia Research and Toxicity 2011 Nagoya, Japan, 5/12-5/14)
5. Otagiri M, Maruyama T. Albumin Fusion of Thioredoxin: Evaluation of Its Biological Activity for Potential Therapeutic Applications (8th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, 2011 6/2-3, Graz, Austria)
6. Ogaki S, Taguchi K, Watanabe H, Kadowaki D, Otagiri M, Maruyama T. Carbon monoxide bound red blood cells prevent alteration of hepatic cytochrome P450 activity after hemorrhagic shock and resuscitation (Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2011, 2011 12/9-12, Malaysia, Kuala Lumpur)

7. Suenaga T, Nishi K, Komori H, Kikuchi M, Uehara N, Fukunaga N, Matsumoto K, Watanabe H, Nakajou K, Maruyama T, Otagiri M. A peptide moiety of human α 1-acid glycoprotein is recognized by the hemoglobin β -chain on mouse liver parenchymal cells (Asian Federation For Pharmaceutical Sciences Conference 2011/12/9-12, Malaysia, Kuala Lumpur)
8. Watanabe H, Miyamoto Y, Noguchi T, Suenaga A, Kadowaki D, Otagiri M, Maruyama T. Interaction between p-cresol sulfate and indoxyl sulfate during body disposition can influence their serum free concentrations in chronic kidney disease (Asian Federation For Pharmaceutical Sciences Conference 2011/12/9-12, Malaysia, Kuala Lumpur)
9. Nagumo K, Sugimori T, Ymada N, Kubota K, Ishima Y, Watanabe H, Tanaka M, Sasaki Y, Maruyama T, Otagiri M. Quantitative assessment of cysteinylated human serum albumin using ESI-TOF/MS and its clinical significance in chronic liver disease (Asian Federation For Pharmaceutical Sciences Conference 2011/12/9-12, Malaysia, Kuala Lumpur)
10. Ishima Y, Otagiri M, Fukukawa M, Tanaka R, Chuang VT, Taguchi K, Watanabe H, Maruyama T. Human serum albumin-thioredoxin fusion protein with long blood retention property is effective in suppressing lung injury (Asian Federation For Pharmaceutical Sciences Conference 2011/12/9-12, Malaysia, Kuala Lumpur)
11. Hara M, Ishima Y, Katayama N, Nakajou K, Ikuta S, Yokoe J, Yoshida F, Suenaga A, Kai T, Maruyama T, Otagiri M. Nitrosylated human serum albumin (SNO-HSA) induces apoptosis in tumor cells. (6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Kyoto, Japan; 2010, 6/14-18)
12. Watanabe K, Hirata K, Maruyama T, Watanabe H, Nakajou K, Iwao Y, Ishima Y, Otagiri M. Genetically engineered Mannosylated-human serum albumin as a liver-selective carrier for delivering of nitric oxide. (6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Kyoto, Japan; 2010, 6/14-18)
13. Minomo A, Ishima Y, Suwa Y, Uchida M, Maruyama T, Morioka H, Otagiri M. Characterization of bilirubin binding site in human serum albumin via construction and bilirubin binding screening of a phage library. (ISSX 9th International Meeting, Istanbul, Turkey; 2010, 9/4-8)
14. Komori H, Uehara N, Nishi K, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. Hepatic uptake of α 1-acid glycoprotein through hemoglobin β -chain-mediated endocytic pathway. (ISSX 9th International Meeting, Istanbul, Turkey; 2010, 9/4-8)
15. Taguchi K, Maruyama T, Watanabe H, Sakai H, Tsuchida E, Otagiri M. Pre-clinical pharmacokinetic studies of hemoglobin-vesicle as an artificial oxygen carrier. (ISSX 9th International Meeting, Istanbul, Turkey; 2010, 9/4-8)
16. Watanabe H, Miyamoto Y, Iwao Y, Tasaki Y, Sato K, Ishima Y, Kadowaki D, Maruyama T, Otagiri M. The Uremic Solute Indoxyl Sulfate Has Both Pro- and Anti-oxidant Properties Depending on Its Physiological Concentration. (ISSX 9th International Meeting, Istanbul, Turkey; 2010, 9/4-8)
17. Suenaga A, Kikuchi M, Nishi K,

- Matsumoto K, Komori H, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. A 16 kD plasma membrane protein of mice liver parenchymal cell recognizes the peptide moiety of human serum alpha1-acid glycoprotein. (ISSX 9th International Meeting, Istanbul, Turkey; 2010, 9/4-8)
18. Kadowaki D, Anraku M, Tasaki Y, Taguchi K, Shimoishi K, Suenaga A, Watanabe H, Seo H, Hirata S, Maruyama T, Otagiri M. Relationship between Antioxidant and Renoprotective Activity of Olmesartan. (70th FIP World Congress of Pharmacy/Pharmaceutical Sciences, Lisbon, Portugal, 2010, 8/28-9/2)
19. Ikuta S, Chuang VTG, Ishima Y, Nakajou K, Furukawa M, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of thioredoxin by fused to human serum albumin. (70th FIP World Congress of Pharmacy/Pharmaceutical Sciences, Lisbon, Portugal, 2010, 8/28-9/2)
20. Komori H, Uehara N, Nishi K, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. Involvement of hemoglobin b-chain on plasma membrane in uptake of human α 1-acid glycoprotein into liver. (The Pharmaceutical Sciences World Congress 2010, New Orleans, LA, USA; 2010, 11/14-18)
21. Maruyama T, Hirata K, Watanabe H, Maeda H, Iwao Y, Ishima Y, Katsumi H, Hashida M, Otagiri M. Genetically engineered mannosylated-human serum albumin as a versatile carrier for liver-selective therapeutics. (The Pharmaceutical Sciences World Congress 2010, New Orleans, LA, USA; 2010, 11/14-18)
22. Taguchi K, Maruyama T, Watanabe H, Sakai H, Horinouchi H, Kobayashi K, Tsuchida E, Otagiri M. Pharmacokinetic profiles of hemoglobin-vesicles as an artificial oxygen carrier. XII Symposium on Blood Substitute, Parma, 2009 8/25-29
23. Hirata K, Ishima Y, Watanabe H, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Mannosylated- Recombinant albumin as a NO traffic protein for the treatment of hepatic ischemia /reperfusion injury XII Symposium on Blood Substitute, Parma, 2009 8/25-29
24. Chuang VTG, Ikuta S, Maruyama T, Otagiri M. HUMAN ALBUMIN BASED DRUG DELIVERY: ALBUMIN FUSION OF THIOREDOXIN Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 2009/10/15-18
25. Fatma M, Mady, Ahmed E, Abou-taleb, Khaled A, Khaled, Yamasaki K, Iohara D, Ishiguro T, Hirayama F, Uekama K, Otagiri M. EFFECT OF SULFOBUTYL ETHER β -CYCLODEXTRIN ON THE AQUEOUS SOLUBILITY AND MASKING OF BITTER TASTE OF FAMOTIDINE IN THE ABSENCE AND PRESENCE OF PVP K30 Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 2009/10/15-18
26. Mera K, Takeo K, Izumi M, Maruyama T, Nagai R, Otagiri M. MODIFICATION WITH REACTIVE ALDEHYDES ALTERS THE STRUCTURE AND FUNCTION OF HUMAN SERUM ALBUMIN Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 2009/10/15-18
27. Taguchi K, Watanabe H, Urata Y, Anraku M, Kadowaki D, Sakai H, Tsuchida E, Maruyama T, Otagiri M. PROPOSED DOSE OF HEMOGLOBIN VESICLES, PEGYLATED LIPOSOMES DEVELOPED AS A RED BLOOD SUBSTITUTE, DOES NOT INDUCE THE ACCELERATED

BLOOD CLEARANCE PHENOMENON IN MICE Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 2009/10/15-18

28. Kadowaki D, Anraku M, Tasaki Y, Taguchi K, Shimoishi K, Suenaga A, Watanabe H, Hirata S, Maruyama T, Otagiri M EVALUATION FOR ANTIOXIDANT AND RENOPROTECTIVE ACTIVITY OF OLMESARTAN USING NEPHRECTOMY RATS Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 2009/10/15-18
29. Anraku M, Fujii T, Kondo Y, Yasufuku T, Maruyama T, Otagiri M, Tomida H ANTIOXIDANT PROPERTY OF SEVERAL MOLECULAR WEIGHT CHITOSANS IN IN VITRO AND IN VIVO STUDIES Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 2009/10/15-18
30. Ishima Y, Maruyama T, Akaike T, Sawa T, Suenaga A, Kai T, Otagiri M FATTY ACIDS COULD BE A NOVEL TYPE OF MEDIATOR OF S-DENITROSATION FROM S-NITROSYLATED HUMAN SERUM ALBUMIN Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 2009/10/15-18
31. Hirata K, Maeda H, Watanabe H, Nakajou K, Ishima Y, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M GENETICALLY ENGINEERED MANNOSYLATED- HUMAN SERUM ALBUMIN AS A VERSATILE CARRIER FOR LIVER-SELECTIVE THERPEUTICS Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009 2009/10/15-18

(主な国内発表)

1. 永尾 紗理, 田口 和明, 田中 遼大, 渡邊 博志, 酒井 宏水, 堀之内 宏久, 小林 紘一, 小田切 優樹, 丸山 徹. プレオマイシン誘発肺線維症に対する一酸化炭素付加型ヘモグロビン小胞体の有用性評価 (日本薬学会第132年会2012年3月28日-31日)
2. 異島優, 原茉莉絵, 末永綾香, 甲斐俊哉, 渡邊博志, 小田切優樹, 丸山徹. Poly-SNO-アルブミンによる抗癌剤耐性克服効果と機序解明 (日本薬学会第132年会2012年3月28日-31日)
3. 渡邊博志, 本田大輔, 宮本洋平, 野口剛, 門脇大介, 異島優, 小谷俊介, 中島誠, 深川雅史, 小田切優樹, 丸山徹. 尿毒症物質p-クレジル硫酸の酸化ストレス誘導を介した腎障害作用 (日本薬学会第132年会2012年3月28日-31日)
4. 小森久和, 渡邊博志, 首藤剛, 甲斐広文, 小田切優樹, 丸山徹. α 1-酸性糖タンパク質によるTLR4活性化を介したCD163発現誘導 (日本薬学会第132年会2012年3月28日-31日)
5. 末永綾香, 西弘二, 小森久和, 菊池真理, 上原奈緒, 福永直子, 松元一明, 渡邊博志, 中城圭介, 丸山徹, 小田切優樹. α 1-酸性糖タンパク質のヘモグロビン β 鎖介在性肝取り込み機構 (日本薬学会第132年会2012年3月28日-31日)
6. 小田切優樹, 蓑毛藍, 異島優, 成底徹, 諏訪喜昭, 渡邊博志, 森岡弘志, 丸山徹. ヒト血清アルブミンドメインIIによるピリルビン尿中排泄促進作用 (日本薬学会第132年会2012年3月28日-31日)
7. 丸山徹, 前田仁志, 渡邊博志, 異島優, 末永綾香, 小田切優樹. 急性肝障害に対するマンノース付加アルブミンを担体としたクッパー細胞選択的チオール送達の有効性評価 (日本薬学会第132年会2012年3月28日-31日)
8. 福田 哲也, 蓑毛 藍, 異島 優, 末永 綾香, 渡邊 博志, 森岡 弘志, 小田切 優樹, 丸山 徹. フェージディスプレイ法を用いたアミロイド β -ヒト血清アルブミン相互作用の解析 (第28回 日本薬学会九州支部大会平成23年12月10日-12月11日 福岡大学薬学部)
9. 氏平 隼人, 田口 和明, 渡邊 博志, 勝野 峻介, 新井 愛美, 武岡 真司, 池田 康夫, 半田 誠, 異島 優, 小田切 優樹, 丸山 徹. 血小板代替

- 物 (H12 (ADP) リポソーム) の体内動態評価 (第28回日本薬学会九州支部大会 2011年12月10日-12月11日 福岡大学薬学部)
10. 前田 仁志、渡邊 博志、異島 優、末永 綾香、小田切 優樹、丸山 徹. マンノース付加アルブミンによるクッパ-細胞選択的チオール送達-急性肝障害に対する有用性評価- (第28回日本薬学会九州支部大会 2011年12月10日-12月11日 福岡大学薬学部)
 11. 村田 道哉、児玉 彬、渡邊 博志、異島 優、小田切 優樹、丸山 徹. 尿毒症物質はインドキシル硫酸の生合成を促進する (第28回日本薬学会九州支部大会 2011年12月10日-12月11日 福岡大学薬学部)
 12. 杉森 剛志、南雲 恒平、渡邊 博志、異島 優、山田 尚之、阿部 貴弥、小田切 優樹、丸山 徹.
 13. ESI-TOF/MSを用いた透析患者由来ヒト血清アルブミンの翻訳後修飾解析 (第28回日本薬学会九州支部大会2011年12月10日-12月-11日 福岡大学薬学部)
 14. 福留 一平、宮本 洋平、本田 大輔、門脇 大介、末永 綾香、渡邊 博志、異島 優、小田切 優樹、丸山 徹. オルメサルタン・アゼルニジピン配合剤の抗酸化作用が動脈硬化症の進展に及ぼす影響 (第28回日本薬学会九州支部大会 2011年12月10日-12月11日 福岡大学薬学部)
 15. Komori H, Watanabe H, Shuto T, Kai H, Otagiri M, Maruyama T. α 1-酸性糖タンパク質による hemoglobin scavenger receptor (CD163) 発現誘導機構解析 (第33回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2011年11月24日-25日 岡山大学創立五十周年記念館)
 16. Minomo A, Ishima Y, Narisoko T, Watanabe H, Morioka H, Maruyama T, Otagiri M. フェージディスプレイ法を用いたビリルビン高捕獲型アルブミン変異体の設計と評価 第33回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (2011年11月24日-11月25日岡山大学創立五十周年記念館)
 17. Nagumo K, Sugimori T, Yamada N, Kubota K, Watanabe H, Ishima Y, Tanaka M, Sasaki H, Otagiri M, Maruyama T. ESI-TOF/MSを用いたシステイン付加型ヒト血清アルブミンの検出と機能相関 -慢性肝疾患の影響- (33回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム2011年11月24日-11月25日岡山大学創立五十周年記念館)
 18. Yohei Miyamoto, Yasunori Iwao, Katsumi Mera, Hiroshi Watanabe, Daisuke Kadowaki, Yu Ishima, Victor Tuan Giam Chuang, Keizo Sato, Masaki Otagiri, Toru Maruyama. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate accumulates in proximal tubular cells and induces cell damage through increasing oxidative stress (日本薬物動態学会 第26回年会 広島, 2011, 11/16-11/18)
 19. Ogaki S, Taguchi K, Watanabe H, Kadowaki D, Otagiri M, Maruyama T, Carbon monoxide bound red blood cells prevent pharmacokinetic alteration caused by the degradation of hepatic P450 after resuscitation from hemorrhagic shock. (日本薬物動態学会第26回年会2011年11月16日-18日 広島国際会議場)
 20. Watanabe K, Ishima Y, Watanabe H, Suenaga A, Kai T, Otagiri M, Maruyama T ACUTE-PHASE PROTEIN ALPHA1-ACID GLYCOPROTEIN ACQUIRES ANTIBACTERIAL ACTIVITY THROUGH S-NITROSATION BY A NITRIC OXIDE-DEPENDENT MECHANISM. (日本薬物動態学会第26回年会 2011年11月16日-11月18日 広島国際会議場)
 21. Tetsuya Fukuda, Ai Minomo, Yu Ishima, Ayaka Suenaga, Hiroshi Watanabe, Masaki Otagiri, Hiroshi Morioka and Toru Maruyama. IDENTIFICATION OF

- AMYLOID BETA PEPTIDE BINDING SITE ON HUMAN SERUM ALBUMIN (第26回年会 日本薬物動態学会 2011年11月16日-11月18日 広島国際会議場)
22. Hitoshi Maeda, Hiroshi Watanabe, Yu Ishima, Ayaka Suenaga, Masaki Otagiri and Toru Maruyama. GENETICALLY ENGINEERED MANNOSYLATED-ALBUMIN WITH THIOLS, KUPFFER CELL TARGETING ANTIOXIDANT, ATTENUATED CONCANAVALIN-A INDUCED HEPATITIS IN MICE. (第26回年会 日本薬物動態学会 2011年11月16日-11月18日 広島国際会議場)
23. Azusa Kodama, Ryota Tanaka, Hiroshi Watanabe, Yu Ishima, Masaki Otagiri, Toru Maruyama. HUMAN SERUM ALBUMIN-THIOREDOXIN FUSION PROTEIN, A LONG ACTING ANTIOXIDANT, IS EFFECTIVE IN PREVENTING CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY (第26回年会 日本薬物動態学会 2011年11月16日-11月18日 広島国際会議場)
24. 氏平 隼人, 田口 和明, 渡邊 博志, 勝野 峻介, 新井 愛美, 武岡 真司, 池田 康夫, 半田 誠, 小田切 優樹, 丸山 徹. マウス及びラットにおける血小板代替物 (H12 (ADP) リポソーム) の体内動態評価 (第18回日本血液代替物学会年次大会 2011年10月27日-10月28日 北海道大学)
25. 品川 拓也, 異島 優, 米重 梓二, 末永 綾香, 渡邊 博志, 丸山 徹, 小田切 優樹. 臓器移植保存液としてのS-ニトロソ化アルブミンの有用性評価 (第18回日本血液代替物学会年次大会 2011年10月27日-10月28日 北海道大学)
26. 異島 優, 原 茉莉絵, 末永 綾香, 甲斐 俊哉, 丸山 徹, 小田切 優樹. Poly-SNO-アルブミンによる抗癌剤耐性克服効果 (第27回日本DDS学会学術集会 2011年6月9日-6月10日 東京大学)
27. 小田切 優樹, 渡邊 佳織, 異島 優, 末永 綾香, 渡邊 博志, 甲斐 俊哉, 丸山 徹. 新規抗菌剤としての S-ニトロソ化 α 1-酸性糖タンパク質の可能性 (第27回日本DDS学会学術集会 2011年6月9日-6月10日 東京大学)
28. Komori H., Watanabe H., Shuto T., Maruyama T., Otagiri M. AGPのCD163誘導作用に基づく新規抗炎症機序解明 (日本薬剤学会26年会2011年5月29日~31日タワーホール船堀 東京都江戸川区)
29. 大柿滋, 田口和明, 渡邊博志, 小田切優樹, 丸山徹. 一酸化炭素付加型赤血球はクッパー細胞を介して輸血誘発肝P450機能障害を保護する.
30. 日本薬剤学会26年会 (2011年5月29日~31日) タワーホール船堀 東京都江戸川区)
31. 野口剛, 宮本洋平, 渡邊博志, 小田切優樹, 丸山徹. 尿毒症物質p-クレジル硫酸とインドキシル硫酸との相互作用の動態学的機序解明 (日本薬剤学会26年会 2011年5月29日~31日タワーホール船堀 東京都江戸川区)
32. 本田大輔, 宮本洋平, 渡邊博志, 門脇大介, 小田切優樹, 丸山徹. 尿毒症物質p-クレジル硫酸が慢性腎臓病の酸化ストレスに及ぼす影響 (日本薬剤学会26年会 2011年5月29日~31日タワーホール船堀 東京都江戸川区)
33. Ai Minomo, Yu Ishima, Hiroshi Morioka, Toru Maruyama, Masaki Otagiri. Lys199 is involved in stereoselective interaction between 4Z,15Z- bilirubin and serum albumin (Symposium on Molecular Chirality 2011 2011年5月20日-5月21日 東京工業大学)
34. 異島 優, 原 茉莉絵, 末永 綾香, 甲斐 俊哉, 丸山 徹, 小田切 優樹. Mono-SNO-HSAとPoly-SNO-HSAによる細胞内NO輸送機構の解明 (第11回日本NO学会学術集会 2011年5月13日-5月14日 昭和薬科大学)

35. 田口和明, 宮里麻友美, 氏平隼人, 渡邊博志, 土田英俊, 小林紘一, 丸山徹, 小田切優樹/慢性肝障害時におけるヘモグロビン小胞体 (HbV) の体内動態特性 /第130年会日本薬学会/岡山/2010, 3/28-30
36. 蓑毛藍, 異島優, 諏訪喜昭, 内田真希代, 丸山徹, 森岡弘志, 小田切優樹/フェージディスプレイ法を用いたHSA分子上のBR結合部位の探索/第130年会日本薬学会/岡山/2010, 3/28-30
37. 丸山徹, 古川真斗, 異島優, 渡邊博志, 小田切優樹/肺障害モデルマウスに対するアルブミンチオレドキシシ融合タンパク質の有用性評価/第130年会日本薬学会/岡山/2010, 3/28-30
38. 和泉実代子, 小野知実, 中村照也, 西弘二, 渡邊博志, 丸山徹, 山縣ゆり子, 小田切 優樹/ヒト α 1-酸性糖タンパク質/薬物複合体のX線結晶構造解析/日本薬剤学会第25年会/徳島/2010, 5/12-14
39. 大柿滋, 田口和明, 渡邊博志, 小田切優樹, 丸山徹/一酸化炭素結合型赤血球による肝チトクロームP450の保護効果/日本薬剤学会第25年会/徳島/2010, 5/12-14
40. 田口和明, 宮里麻友美, 渡邊博志, 土田英俊, 小林紘一, 丸山 徹, 小田切 優樹/ヘモグロビン小胞体の体内動態と慢性肝障害の関係に関する検討/第26回日本DDS学会/大阪/2010 6/17-18
41. 小田切優樹, 生田祥太郎, Tuan Giam Chung Victor, 異島優, 中城圭介, 古川真斗, 渡邊博志, 丸山徹/チオレドキシシとアルブミン融合体の作製と生物活性の評価/第26回日本DDS学会/大阪/2010 6/17-18
42. Yoneshige S, Ishima Y, Suenaga A, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. PROTECTIVE EFFECT OF S-nitrosylated human serum albumins to organ injury. 日本薬物動態学会第25回年会/東京/2010, 10/7-9
43. Izumi M, Ono T, Nakamura T, Nishi K, Watanabe H, Maruyama T, Yamagata Y, Otagiri M. X-ray crystallographic study of human α 1-acid glycoprotein and drug complex. 日本薬物動態学会 第25回年会/東京/2010, 10/7-9
44. Aso M, Miyamoto Y, Kadowaki D, Watanabe H, Suenaga A, Otagiri M, Maruyama T. Effect of combination treatment of azelnidipine on antioxidative activity of olmesartan in human vascular endothelial cells. 日本薬物動態学会 第25回年会/東京/2010, 10/7-9
45. Nagumo K, Sugimori T, Tanaka M, Sasaki Y, Ishima Y, Watanabe H, Kubota K, Yamada N, Otagiri M, Maruyama T. Characterization of structure and function of human serum albumin in patients with liver disease. 日本薬物動態学会 第25回年会/東京/2010, 10/7-9
46. 渡辺佳織, 異島優, 末永綾香, 渡邊博志, 甲斐俊哉, 丸山徹, 小田切優樹/ α 1-酸性糖タンパク質はS-ニトロソ化により抗菌活性を獲得する/第17回日本血液代替物学会/熊本/ 2010, 10/18-19
47. 大柿滋, 田口和明, 渡邊博志, 小田切優樹, 丸山徹/出血性ショックモデルラットにおける一酸化炭素結合型赤血球のチトクロームP450の保護効果/第17回日本血液代替物学会/熊本/ 2010, 10/18-19
48. 田口和明, 渡邊博志, 酒井宏水, 堀之内宏久, 小林紘一, 丸山徹, 小田切優樹/ヘモグロビン小胞体の出血性ショックモデルラットにおける大腸菌増殖抑制効果/第17回日本血液代替物学会/熊本/ 2010, 10/18-19
49. 田口和明, 丸山徹, 小田切優樹/ヘモグロビン小胞体の体内動態特性に基づく安全性評価//第17回日本血液代替物学会/熊本/ 2010, 10/18-19