

生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）
（総合）研究報告書

トランスクリプトーム解析を利用した医薬品の副作用発症機構の解明と、それに基づいた副作用予測システム、副作用治療法、及び副作用の少ない新薬の開発戦略の確立

研究代表者 水島 徹 慶應義塾大学薬学部教授

研究要旨

我々はまず、ゲフィチニブによる HSP70 減少機構を解析し、ゲフィチニブがある種の miRNA の発現を誘導し、HSP70 の翻訳を抑制するというメカニズムを明らかにした。また HSP70 を増やすことが知られている胃薬・ゲラニルゲラニルアセトン（GGA）をマウスに投与したところ、ゲフィチニブ依存の肺線維化、及び HSP70 の発現抑制が見られなくなることを見出した。

一方我々は、保有する既存薬ライブラリーから HSP70 の発現を抑制するものを検索し、それらがマウスで肺線維化を起こすかを検討した。その結果、10 数種の既存薬が HSP70 の発現を抑制すると同時に肺線維化を起こすことを見出した。

次に、我々は、イマチニブ、メトトレキサート、及び小柴胡湯などの間質性肺炎を起こす他の薬剤に関して解析を行った。その結果、イマチニブが活性酸素から細胞を保護するタンパク質・HO-1 の発現を抑制すること、メトトレキサートがゲフィチニブ同様 HSP70 の発現を抑制すること、及び小柴胡湯が活性酸素の産生酵素である NADPH オキシダーゼを活性化したりタンパク質である SOD の発現を抑制したりすることを見出した。また、これらの抑制がこれら医薬品による間質性肺炎の原因であることを示した。

一方我々は、保有する既存薬ライブラリーから HSP70、HO-1、SOD の発現を抑制するものを検索し、それらがマウスで肺線維化を起こすのかを検討した。その結果、複数の既存薬が HSP70、HO-1、SOD の発現を抑制すると同時に肺の線維化を起こすことを見出し、その内一部に関しては、薬剤性間質性肺炎を起こしたという臨床報告があった。以上の結果から私は、新薬候補品が HSP70、HO-1、SOD の発現を抑制するのかを調べることにより、その間質性肺炎副作用を予測することが可能であることを提唱した。実際、複数の製薬企業がこの方法を既に取り入れている。

さらに横紋筋融解症が問題になっている抗脂血症薬、薬剤性過敏症（薬疹）が問題になっている抗てんかん薬、スティーブンス・ジョンソン症候群が問題になっている抗生物質に関して、当該副作用発症機構を解明するために、それぞれの薬を細胞に作用させ、そこでおこる遺伝子発現変化を現在解析している。

A. 研究目的

我々はこれまで、様々な疾患に対して HSP や SOD などの生体防御タンパク質が保護的に働くことを報告してきた。HSP は様々なストレスによって誘導され、細胞をストレスに耐性化する。また我々は、HSP が抗炎症作用やタンパク質の変性を抑制する作用を持つことを発見した。一方我々はテプレノン（胃薬）が HSP を誘導する（但し、誘導能はあまり高くない）ことを発見し、テプレノンはこの作用により胃潰瘍を抑制していることを証明した。さらに小腸潰瘍や炎症性腸疾患（炎症と細胞死が主な原因）及びアルツハイマー病などの神経変性疾患（タンパク質の変性が原因）に対しても HSP が保護的に働くこと、及びテプレノンが有効であることを見出した（現在これらの疾患に対するテプレノンの臨床試験を行っている）。

活性酸素による組織傷害は間質性肺炎や炎症性腸疾患（いずれも難病）などの炎症性疾患の主要な原因である。そこで活性酸素を消去する SOD は古くから注目されてきたが、その血中安定性が低いために医薬品としての開発は成功しなかった。そこで我々は、SOD にリン脂質を結合させ安定化させた PC-SOD を開発し、間質性肺炎、及び炎症性腸疾患に対する第二相臨床試験でその有効性を示した。しかし生物製剤である PC-SOD は生産コスト、及び製剤としての安定性に問題があり、低分子の SOD 誘導薬が望まれている。

長年使われてきた漢方薬は、その安全性・有効性が確認されていることから、医薬品原料として注目されてきた。しかし現在まで、漢方薬由来の物質が新規医薬品として認可されたケースは少ない。我々はその原因として、そのような医薬品開発の多くが、受容体や酵素の阻害など西洋医薬品と同じ機構をターゲットとしており、漢方薬の特徴である緩やかな作用・副作用の少なさとマッチしていないこと、即ち漢方薬は西洋医薬品とは違う独自のターゲット（生体防御タンパク質の効果を高めるなど）を持っていることを考えている（研究計画で述べるように、この考えを支持する成果を最近あげた）。

そこで本研究で我々は、漢方薬（生薬）ライブラリーから HSP 誘導生薬、及び SOD 誘導生薬を検索し、誘導物質の同定、及び動物モデルでの評価を行い、疾患治療薬として開発する化合物を決定する。

ゲノム創薬などにより、21 世紀は新薬の開発ラッシュになると予想されていた。しかし現実には、発売される新薬の数は年々減少しており、製薬企業は医薬品開発戦略の変更を迫られている。この主な原因は臨床試験で発生する副作用であり、作用の強い医薬品より副作用の少ない医薬品を開発すべきであると考えられる。これまでの医薬品は受容体や酵素の阻害・活性化剤が主であり、生体内のバランスを大きく変えることにより副作用を導くと考えられる。そこで我々は、疾患というストレスに対して生体が自らを守るために誘導する生体防御タンパク質を増強させるタイプの医薬品が有用であると考えている。即ち、疾患に対する生体防御タンパク質の誘導が不十分であるために疾患が発症すると考え、医薬品によりその不足分を補うという考えである。生体が本来持っている反応を助けるだけであるので、副作用を起こしにくいと期待される。HSP 誘導薬や PC-SOD が間質性肺炎などの難病に有効であるという臨床結果は、このような医薬品は安全面で優れているだけでなく、従来型の医薬品では効果をあげられなかった疾患にも有効であることを示唆している。

本研究が成功すれば、種々の難病に対する治療薬が生まれるだけでなく、新しい医薬品開発戦略（生体防御タンパク質をターゲットとする医薬品を検索する材料として漢方薬を用いる）を製薬企業へ示すことになり、大きな波及効果が期待できる。

B. 研究方法

最近我々は、共同研究している中国企業（北京泰徳製薬）から得た漢方薬（生薬）ライブラリー（約 600 種）から HSP の誘導生薬をスクリーニングし、テプレノンよりも強力、かつ安全な数多くの HSP 誘導生薬を得た（特許出願済み）。我々はこの中からヤバツイを選択し、その HSP 誘導物質の同定に

成功した（特許出願準備中）。この誘導物質を小腸潰瘍、炎症性腸疾患、アルツハイマー病の動物モデルで評価したところ、テプレノンよりも強力な効果を示した。この結果は、漢方薬（生薬）ライブラリーからスクリーニングした HSP 誘導物質が医薬品として有用であることを示唆している。また最近我々は、HSP が間質性肺炎（有効な治療薬はなく、致死率は 80% を超える）、COPD（世界中で患者数が増大しており、有効な治療薬がない）及び ALS やハンチントン舞踏症などの神経変性疾患の発症を抑制することを見出した。

そこで本研究で我々は、この漢方薬（生薬）ライブラリーをさらに充実させ、HSP 誘導生薬のスクリーニングを行い、有望な生薬を複数選択する。そして、誘導物質の同定、及び動物モデルでの評価を行い、種々の疾患治療薬として開発する HSP 誘導物質を決定する。

一方最近我々は、PC-SOD が間質性肺炎や炎症性腸疾患だけでなく、活性酸素による組織傷害がその主な原因となっている、腎炎、肝炎、膵炎、喘息、COPD、アトピー性皮膚炎の動物モデルにおいて有効性を示すことを見出した。そこで本研究で我々は、上述のライブラリーから SOD 誘導物質を検索・同定し、種々の疾患治療薬として開発する SOD 誘導物質を決定する。

（１）漢方薬（生薬）ライブラリーの整備

上述の HSP 誘導生薬（ヤバツイ）は、化粧品として商品化が決定している。この成果を評価した北京泰徳製薬は中国政府から特別の許可を得て、2000 種以上の生薬を供与してくれることになった（最近では生薬を海外に出すことに中国政府は慎重になっており、このようなライブラリーを有する研究機関は国内にほとんどない）。そこでこの生薬の溶解法や投与法を確立し、スクリーニングの準備を行う。

（２）HSP、及び SOD 誘導生薬のスクリーニングと、誘導物質の同定

HSP、あるいは SOD 遺伝子プロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子を挿入したプラスミドを導入した細胞を用いて一次スクリーニングを行い、イムノプロット法で二次スクリーニングを行う。毒性の少ない誘導

薬を得たいので、三次スクリーニングではその生薬の細胞毒性を調べ、細胞毒性を示さない濃度で HSP、あるいは SOD を誘導するものを選択する。四次スクリーニングではその生薬をマウスに投与し、目的のタンパク質を誘導するかを検討する。

これらの結果から有望な生薬を選択し、その誘導物質の同定を行う。オープンカラムで粗分けした後、分取用 HPLC で分画し、誘導物質の構造を決定する。合成可能な物は合成し、難しいものは大量の生薬から精製する。

（３）HSP、及び SOD 誘導物質の疾患治療薬としての評価

それぞれの誘導物質の効果をまず試験管内で評価する。HSP 誘導物質に関しては、炎症抑制作用、細胞保護作用、及びタンパク質凝集抑制作用の程度を調べる。また SOD 誘導物質に関しては、活性酸素消去作用を調べる。次にその効果が HSP、あるいは SOD を介しているかを、siRNA を用いて検証する。

最終的には、種々の疾患動物モデルを用いて評価する。治療効果が見られた場合、その効果が HSP、あるいは SOD を介しているかを、そのタンパク質を誘導出来ないマウスを用いて判断する。有用な薬理効果が見られた場合には、他の臓器の状態を精査し副作用が表れていないかを調べる。尚、HSP 誘導物質の場合は GGA と、SOD 誘導物質の場合は PC-SOD と治療効果を比較する。結果を総合的に判断し、それぞれの疾患治療薬として開発する誘導物質を決定する。

C. 研究結果

平成 23 年度

我々は、ゲフィチニブ（イレッサ）の間質性肺炎（肺線維症）副作用に関する研究を主に行った。我々は、ゲフィチニブによる遺伝子発現変化の網羅的解析から、ゲフィチニブが熱ショックタンパク質（HSP）70 の発現を強く抑制することを発見した。またマウスを用いてゲフィチニブ依存に肺線維化を起こす系（薬剤性間質性肺炎の動物モデル）を確立し、このモデルにおいてゲフィチニブ依存に HSP70 の発現が抑制されること、及び HSP70 過剰発現マウスでは、ゲフィチニブ依存の肺線維化も見られないことを見出していた。平

成 23 年度我々はこのゲフィチニブによる HSP70 減少機構を解析し、ゲフィチニブがある種の miRNA の発現を誘導し、HSP70 の翻訳を抑制するというメカニズムを明らかにした。また HSP70 を増やすことが知られている胃薬・ゲラニルゲラニルアセトン(GGA)をマウスに投与したところ、ゲフィチニブ依存の肺線維化、及び HSP70 の発現抑制が見られなくなることを見出した (*PLoS ONE* 2011)。以上の結果はこれまで未解明であったゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎の発症機構を明らかにしただけでなく、その治療法を示唆して点において重要である。GGA は既に臨床で使われており安全性が担保されている。そこで、比較的容易に臨床研究を行うことが出来るので、今後その準備を行う。尚、この研究は NHK のニュースや朝日新聞、日経新聞などの新聞で全国報道され、大きな反響を呼んだ。特に、患者さんからの電話での問い合わせは 100 件を超え、臨床研究への移行に対する患者さんの高い期待を感じた。

一方我々は、保有する既存薬ライブラリーから HSP70 の発現を抑制するものを検索し、それらがマウスで肺線維化を起こすかを検討した。その結果、10 数種の既存薬が HSP70 の発現を抑制すると同時に肺線維化を起こすことを見出した。またその内複数の既存薬に関しては、間質性肺炎副作用の臨床報告があった。以上の結果から、HSP70 発現抑制作用を調べることが間質性肺炎副作用の予測システムとして有用であると考え、現在そのような提案を製薬企業に対して行っている。

平成 23 年度は上述の研究以外にも、抗癌剤(イマチニブなど)、抗リウマチ薬(メトトレキサートなど)、漢方薬(小柴胡湯など)などの間質性肺炎発症機構を解明するために、これらの薬剤が誘導する遺伝子の網羅的な解析を行い(トランスクリプトーム解析)、興味深い知見を数多く得た。

平成 24 年度

我々は、イマチニブやメトトレキサートなどの間質性肺炎を起こす他の薬剤に関して同様の解析を行った。その結果、イマチニブが活性酸素から細胞を保護するタンパク質・HO-1の発現を抑制すること、またメトトレキ

サートがゲフィチニブ同様HSP70の発現を抑制することを見出した。また、これらの抑制がこれら医薬品による間質性肺炎の原因であることを示した。

一方我々は、保有する既存薬ライブラリーから HSP70 や HO-1 の発現を抑制するものを検索し、それらがマウスで肺線維化を起こすのかを検討した。その結果、複数の既存薬が HSP70 や HO-1 の発現を抑制すると同時に肺の線維化を起こすことを見出し、その内一部に関しては、薬剤性間質性肺炎を起こしたという臨床報告があった。以上の結果から私は、新薬候補品が HSP70 や HO-1 の発現を抑制するのかを調べることにより、その間質性肺炎副作用を予測することが可能であることを提唱した。実際、複数の製薬企業がこの方法を既に取り入れている。

平成 25 年度

平成25年度我々は、小柴胡湯(間質性肺炎を起こす漢方薬)解析を行った。その結果、小柴胡湯が活性酸素の産生酵素であるNADPH オキシダーゼを活性化すること、及び抗酸化タンパク質であるSODの発現を抑制することを見出した。また、これらの抑制がこれら医薬品による間質性肺炎の原因であることを示唆した。

一方我々は、保有する既存薬ライブラリーからSODの発現を抑制するものを検索し、それらがマウスで肺線維化を起こすのかを検討した。その結果、複数の既存薬がSODの発現を抑制すると同時に肺の線維化を起こすことを見出し、その内一部に関しては、薬剤性間質性肺炎を起こしたという臨床報告があった。以上の結果は、新薬候補品がSODの発現を抑制するのかを調べることにより、その間質性肺炎副作用を予測することが可能であることを提唱した。

さらに横紋筋融解症が問題になっている抗脂血症薬、薬剤性過敏症(薬疹)が問題になっている抗てんかん薬、ステーブンス・ジョンソン症候群が問題になっている抗生物質に関して、当該副作用発症機構を解明するために、それぞれの薬を細胞に作用させ、そこで起こる遺伝子発現変化を現在解析している。

D.考察

結果の欄に記載した。

E.結論

結果の欄に記載した。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Yamakawa, N., Suemasu, S., Matoyama, M., Tanaka, K., Katsu, T., Okamoto, Y., Ohtsuka, M. and Mizushima, T. Synthesis and biological evaluation of loxoprofen derivatives. *Bioorg. & Medic. Chem.* 19, 3299-3311. (2011)
2. Tanaka, K., Tanaka, Y., Suzuki, T. and Mizushima, T. Protective Effect of β -(1,3-1,6)-D-glucan against irritant-induced gastric lesions. *Br. J. Nutr.* 106, 475-485. (2011)
3. Hoshino, T., Murao, N., Namba, T., Takehara, M., Adachi, H., Katsuno, M., Sobue, G., Matsushima, T., Suzuki, T. and Mizushima, T. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by expression of heat shock protein 70 in mice. *J. Neurosci.* 31, 5225-5234. (2011)
4. Takehara, M., Hoshino, T., Namba, T., Yamakawa, N. and Mizushima, T. Acetaminophen-induced differentiation of human breast cancer stem cells and inhibition of tumor xenograft growth in mice *Biochem. Pharmacol.* 81, 1124-1135. (2011)
5. Mizushima, T. Drug discovery and development focusing on existing medicines: Drug re-profiling strategy *J. Biochem.* 49, 499-505. (2011)
6. Tanaka, K., Tanaka, Y., Miyazaki, Y., Namba, T., Sato, K., Aoshiha, K., Azuma, A. and Mizushima, T. Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on pulmonary emphysema. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 338, 810-818. (2011)
7. Ishihara, T., Suemasu, S., Asano, T., Tanaka, K. and Mizushima, T. Stimulation of gastric ulcer healing by heat shock protein 70. *Biochem. Pharmacol.* 82, 728-736. (2011)
8. Namba, T., Tanaka, K., Hoshino, T., Azuma, A. and Mizushima, T. Suppression of expression of heat shock protein 70 by gefitinib and its contribution to pulmonary fibrosis. *PLoS ONE* 6, e27296. (2011)
9. Hoshino, T., Namba, T., Takehara, M., Murao, N., Sugimoto, Y., Narumiya, S., Matsushima, T., Suzuki, T. and Mizushima, T. Improvement of cognitive function in Alzheimer's disease model mice by genetic and pharmacological inhibition of the EP₄ receptor. *J. Neurochem.* 120, 795-805. (2012)
10. Yamashita, Y., Ikeda, T., Matsuda, M., Maji, D., Hoshino, T. and Mizushima, T. purification and characterization of hsp-inducers from *eupatorium lindleyanum* *Biochem. Pharmacol.* 82, 909-922. (2012)
11. Asano, T., Tanaka, K., Suemasu, S., Ishihara, T., Tahara, K., Suzuki, T., Suzuki, H., Fukudo, S. and Mizushima, T. Effects of β -(1,3-1,6)-D-glucan on irritable bowel syndrome-related colonic hypersensitivity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 420, 444-449. (2012)
12. Tanaka, K., Sato, K., Aoshiha, K., Azuma, A. and Mizushima, T. Superiority of PC-SOD to other anti-COPD drugs for elastase-induced emphysema and alteration in lung mechanics and respiratory function in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 302, L1250-L1261. (2012)
13. Yamakawa, N., Suemasu, S., Okamoto, Y., Tanaka, K., Ishihara, T., Asano, T., Miyata, k., Ohtsuka, M. and Mizushima, T. Synthesis and biological evaluation of derivatives of 2-[2-fluoro-4-[(2-oxocyclopentyl)met hyl]phenyl}propanoic acid:

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs with low gastric ulcerogenic activity. *J. Med. Chem.* 55, 5143-5150. (2012)
14. Mizushima, T. Development of NSAIDs with lower gastric side effect. *Frontier of Gastrointestinal Research* 30, 71-78. (2012)
 15. Tanaka, K., Azuma, A., Miyazaki, Y., Sato, K. and Mizushima, T. Effects of lecithinized superoxide dismutase and/or pirfenidone against bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Chest* 142, 1011-1019. (2012)
 16. Suemasu, S., Yamakawa, N., Ishihara, T., Asano, T., Tahara, K., Tanaka, K., Matsui, M., Okamoto, Y., Otsuka, M., Takeuchi, K., Suzuki, S. and Mizushima, T. Identification of a unique NSAID, fluoro-loxoprofen with gastroprotective activity. *Biochem. Pharmacol.* 84, 1470-1481. (2012)
 17. Tanaka, K., Shirai, A., Ito, Y., Namba, T., Tahara, K., Yamakawa, N. and Mizushima, T. Expression of 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) stimulates bleomycin-induced pulmonary fibrosis and dysfunction in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 425, 818-824. (2012)
 18. Matsuda, M., Hoshino, T., Yamakawa, N., Tahara, K., Adachi, H., Sobue, G., Maji, D., Ihn, H. and Mizushima, T. Suppression of UV-induced wrinkle formation by induction of HSP70 expression in mice. *J. Invest. Dermatol.* 133, 919-928. (2012)
 19. Nakashita, M., Suzuki, H., Miura, S., Taki, T., Uehara, K., Mizushima, T., Nagata, H. and Hibi, T. Attenuation of acetic acid-induced gastric ulcer formation in rats by glucosylceramide synthase inhibitors. *Dig. Dis. Sci.* 58, 354-362. (2013)
 20. Yamakawa, N., Suemasu, S., Watanabe, H., Tahara, K., Tanaka, K., Okamoto, Y., Ohtsuka, M., Maruyama, T. and Mizushima, T. Comparison of pharmacokinetics between loxoprofen and its derivative with lower ulcerogenic activity, fluoro-loxoprofen. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 28, 118-124. (2013).
 21. Tanaka, R., Watanabe, H., Kodama, A., Chuang, VTG, Ishima, Y., Hamasaki, K., Tanaka, K., Mizushima, T., Otagiri, M. and Maruyama, T. Long-acting human serum albumin-thioredoxin fusion protein suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis progression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 345, 271-283. (2013).
 22. Ishihara, T., Yamashita, Y., Takasaki, N., Yamamoto, S., Hayashi, E., Tahara, K., Takenaga, M., Yamakawa, N., Ishihara, T., Kasahara, T. and Mizushima, T. Prostaglandin E₁-encapsulated nanoparticles improve walking activity in an experimental rat model of intermittent claudication. *J. Pharm. Pharmacol.* 65, 1187-1194. (2013).
 23. Yamashita, Y., Hanaya, K., Sugai, T., Mizushima, T. and Shoji, M. Chemo-enzymatic enantioconvergent approach toward ethyl shikimate from ethyl 5-hydroxy-3,4-isopropylidenedioxy cyclohex-1-enecarboxylate. *Tetrahedron* 69, 6527-6532. (2013).
 24. Hoshino, T., Suzuki, K., Matsushima, T., Yamakawa, N., Suzuki, T. and Mizushima, T. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by geranylgeranylacetone in mice. *PLoS One* 8, e76306. (2013).
 25. Tanaka, K., Ishihara, T., Sugizaki, T., Kobayashi D., Yamashita, Y., Tahara, K., Yamakawa, N., Iijima, K., Mogushi, K., Tanaka, H., Sato, K., Suzuki, H. and Mizushima, T. Mepenzolate bromide displays beneficial effects in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Communications* 4, 2686. (2013).
 26. Yamakawa, N., Suzuki, K., Yamashita, Y., Katsu, T., Hanaya, K., Shoji, M., Sugai, T. and Mizushima, T. Structure-activity relationship of celecoxib and rofecoxib for the membrane permeabilizing activity.

- Bioorg. & Medic. Chem.* 22, 2529-2534. (2014).
27. Tanaka, K., Kurotsu, S., Asano, T., Yamakawa, N., Kobayashi D., Yamashita, Y., Yamazaki, H., Ishihara, T., Watanabe, H., Maruyama, T., Suzuki, H. and Mizushima, T. Superiority of pulmonary administration of mepenzolate bromide over other routes as treatment for chronic obstructive pulmonary disease. *Sci. Rep.* 28, 4510. (2014).
28. Sawazaki, R., Ishihara, T., Usui, S., Hayashi, E., Tahara, K., Hoshino, T., Higuchi, A., Nakamura, S., Tsubota, K. and Mizushima, T. Diclofenac protects cultured human corneal epithelial cells against hyperosmolarity and ameliorates corneal surface damage in a rat model of dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55, 2547-2556. (2014).
2. 学会発表 (招待講演のみ)
- 1 水島徹 既存薬の新しい薬理作用の発見と、適応拡大への応用 鹿児島県薬剤師会特別講演 (2011) (鹿児島)
- 2 水島徹 皮膚における熱ショック蛋白質の役割とその応用 第3回熊本乾癬病診連携フォーラム (2011) (熊本)
- 3 水島徹 トランスクリプトソーム解析による医薬品の副作用機構の解明と、その副作用感受性診断、及び創薬への応用 創薬バイオマーカー探索研究事業研究発表会での招待講演 (2011) (東京)
- 4 水島徹 既存薬の作用分子機構の解明と創薬への展開 日本薬学会での受賞講演 (2011) (東京)
- 5 水島徹 既存薬の作用分子機構の解明と創薬への展開 厚生労働省班会議での招待講演 (2011) (東京)
- 6 Tohru Mizushima Molecular mechanism for NSAID-induced gastric lesions. EULAR panel discussion “Loxoprofen for treatment of Osteoarthritis. (2011) (London)
- 7 水島徹 NSAIDs 潰瘍発症機構の解明 日本炎症・再生医学学会での招待講演 (2011) (東京)
- 8 水島徹 ドラッグリプロファイリング研究 慶應義塾大学薬学部での招待講演 (2011) (東京)
- 9 水島徹 ドラッグリプロファイリング研究 金沢大学薬学部での招待講演 (2011) (金沢)
- 10 水島徹 ドラッグリプロファイリング研究 杏林大学医学部での招待講演 (2011) (東京)
- 11 水島徹 ドラッグリプロファイリング研究 慶應義塾大学医学部での招待講演 (2011) (東京)
- 12 水島徹 NSAIDs 潰瘍の発症機構 日本リウマチ学会での招待講演 (2011) (東京)
- 13 水島徹 セルベックスの新しい可能性を求めて 消化器病態生理勉強会での招待講演 (2011) (東京)
- 14 Tohru Mizushima PC-SOD, as a drug for IPF. Invited lecture in Asan Medical Center (2011) (Seoul)
- 15 Tohru Mizushima Protective role for HSP70 against various gastrointestinal diseases and other diseases. Invited lecture in University of Chicago (2011) (Chicago)
- 16 Tohru Mizushima PC-SOD, as a drug for IPF. Invited lecture in CKD Pharmaceuticals (2011) (Seoul)
- 17 水島徹 NSAID 潰瘍の発症機構、HSP 誘導薬の効果、副作用の少ない NSAID の開発 生体機能と創薬シンポジウムでの招待講演 (2011) (東京)
- 18 水島徹 毒性のないHSP 誘導薬の化粧品、医薬品としての開発 JST イノベーションプラザ福岡「研究成果報告会」での招待講演 (2011) (福岡)
- 19 水島徹 毒性のないHSP 誘導薬の化粧品、医薬品としての開発 JST イノベーションプラザ福岡「研究成果報告会」での招待講演 (2011) (福岡)
- 20 水島徹 テブレノンによる HSP 誘導とドラッグリプロファイリ

- ング研究 日本ハイパーサーミア学会での招待講演 (2011)(名古屋)
- 21 水島徹 セレコキシブ依存の胃潰瘍に対するレバミピドの効果 南九州消化器疾患セミナーの招待講演 (2011)(熊本)
- 22 水島徹 イレッサの肺線維症副作用における HSP70 の役割 HSP/GGA 勉強会の招待講演 (2011)(東京)
- 23 Tohru Mizushima Development of new type of NSAID with lower gastric side effects. Invited lecture in Cytoprotection/Organoprotection: Focus on GI Tract (2011) (St. Petersburg)
- 24 ドラッグリプロファイリング研究の現状と展望 日本潰瘍学会ワークショップでの招待講演 (2011)(つくば)
- 25 ストレス耐性の分子基盤とその創薬応用 日本ストレス学会シンポジウムでの招待講演 (2011)(東京)
- 26 Tohru Mizushima Protective role for HSP70 against various gastrointestinal diseases and other diseases. Invited lecture in Yamaguchi International Symposium on Stress (2011)(Ube)
- 27 DR 研究 (Drug Re-profiling Research) の期待と課題-副作用の少ない NSAIDs の開発やレシチン化 SOD の臨床効果- 丸石製薬 (株) 研究所での招待講演 (2011)(大阪)
- 28 水島徹 NSAID 潰瘍の発症機構とレバミピドの効果 ムコスタ研究会での招待講演 (2011)(大阪)
- 29 水島徹 NSAID 潰瘍の発症機構とレバミピドの効果 三重大学医学部での招待講演 (2011)(大阪)
- 30 水島徹 薬剤性肺線維症の発症機構の解明とその治療法の確立 中外製薬 (株) での社内講演会 (2011)(東京)
- 31 水島徹 既存薬を利用したアルツハイマー病治療薬の開発 日本薬学会シンポジウム招待講演 (2012)(札幌)
- 32 水島徹 NSAID 潰瘍発症機構とその対策 日本消化器病学会招待講演 (2012)(東京)
- 33 Tohru Mizushima PC-SOD, as a drug for IPF. Invited lecture in Asan Medical Center (2012) (Seoul)
- 34 水島徹 ドラッグリプロファイリング研究 武田薬品工業 (株) 研究所での招待講演 (2012)(藤沢)
- 35 Tohru Mizushima Protective and therapeutic effects of lecithinized superoxide dismutase (PC-SOD) against pulmonary emphysema. American Thoracic Society International Conference (2012) (San Francisco)
- 36 水島徹 ドラッグリプロファイリング研究 南風病院での招待講演 (2012)(鹿児島)
- 37 Tohru Mizushima Development of new type of NSAID with lower gastric side effects. Invited lecture in CJ Pharma (2012) (Tokyo)
- 38 水島徹 ドラッグリプロファイリング研究 わかもと製薬 (株) 研究所での招待講演 (2012)(大井町)
- 39 水島徹 ドラッグリポジショニングによる創薬アプローチの現状と今後の展望 味の素製薬 (株) 研究所での招待講演 (2012)(川崎)
- 40 水島徹 消化器治療薬をベースにした新薬開発-その現状と可能性- 日本消化器病学会四国支部会 (2012)(徳島)
- 41 Tohru Mizushima Identification of a unique NSAID, fluoro-loxoprofen with gastroprotective activity. Invited lecture in International Union of Basic and Clinical Pharmacology, GI Satellite Meeting. (2012) (Tokyo)
- 42 水島徹 PC-SOD 吸入剤の開発 日本 DDS 学会シンポジウム (2012)(札幌)
- 43 水島徹 セルベックスの新しい可能性を求めて 消化器病態生理勉強会での招待講演 (2012)(東京)
- 44 水島徹 ドラッグリプロファイリング研究 医学部薬学部合同サマースクールでの招待講演

- (2012) (東京)
- 45 水島徹 薬学部へ行って人の命を救う薬を作ろう 「慶應義塾の授業へ出かけよう」での招待講演 (2012) (東京)
- 46 水島徹 ドラッグリプロファイリング研究 バイオメディカル分析科学シンポジウムでの招待講演 (2012) (東京)
- 47 水島徹 プレオマイシン依存の肺線維化、呼吸機能障害に対する PC-SOD、及びピルフェニドンの効果 第15回間質性肺炎細胞分子病態研究会での招待講演 (2012) (東京)
- 48 Tohru Mizushima Protective role for HSP70 against various gastrointestinal diseases and other diseases. Invited lecture in 11th International Congress of Hyperthermic Therapy (2012) (Kyoto)
- 49 Tohru Mizushima Development of new type of NSAID with lower gastric side effects. Invited lecture in 7th International symposium on cell/tissue injury and Cytoprotection/Organoprotection: Focus on GI Tract (2012) (Honolulu)
- 50 水島徹 ドラッグリポジショニング(DR)の現状と今後の展望 日本バイオインダストリー協会での招待講演 (2012) (東京)
- 51 水島徹 ドラッグリポジショニング(DR)の現状と今後の展望 医薬基盤研究所での招待講演 (2012) (大阪)
- 52 水島徹 ドラッグリポジショニング(DR)研究(既存薬を利用した新薬開発) 慶應義塾大学研究推進本部主催シンポジウムでの招待講演 (2012) (東京)
- 53 水島徹 種々の疾患における熱ショックタンパク質(HSP)の効果と、HSP誘導薬による治療 第6回 S-Target 学術講演会での招待講演 (2012) (大阪)
- 54 水島徹 2010年問題(新薬が産まれない)の解決策 熊本発の創薬研究での招待講演 (2012) (東京)
- 55 水島徹 ドラッグリポジショニング(DR) 慶應義塾大学医学部呼吸器内科での招待講演 (2012) (東京)
- 56 水島徹 薬剤性肺線維症発症機構の解明とその治療法の確立 臨床ストレス応答学会大会招待講演 (2012) (東京)
- 57 水島徹 ドラッグリポジショニング(DR)の現状と今後の展望 第一三共(株)研究所での招待講演 (2012) (東京)
- 58 水島徹 ヒートショックプロテインのシワ抑制効果 明日の化粧品科学を創造するFJセミナー (2012) (東京)
- 59 水島徹 レシチン化 SOD の開発 東京大学大学院新領域研究科での招待講演 (2013) (柏)
- 60 水島徹 ドラッグリポジショニングとは何か、新薬開発にどのような道が開けるのか レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会での招待講演 (2013) (東京)
- 61 水島徹 ドラッグリポジショニング-既存薬を利用した新薬開発- 第55回鹿児島消化器病研究会での特別講演 (2013) (鹿児島)
- 62 水島徹 PC-SOD 吸入製剤の開発 日本薬学会シンポジウムでの招待講演 (2013) (横浜)
- 63 水島徹 ストレスから体を守るタンパク質・HSPの働きと、その医薬品・化粧品への応用 榊原記念病院定例講演会での特別講演 (2013) (東京)
- 64 水島徹 熱ショックタンパク質(HSP)の機能とその応用 第29回動物植物工学シンポジウムでの招待講演 (2013) (東京)
- 65 水島徹 ヒートショックプロテイン(HSP)と分子シャペロン 第56回センサーネットワーク研究会特別講演 (2013) (東京)
- 66 水島徹 ドラッグリポジショニング(DR)の現状と今後の展望 日本バイオインダストリー協会での招待講演 (2013) (東京)
- 67 水島徹 ドラッグリポジショニング(DR)の考えに基づく新規アルツハイマー治療薬の開発 学術会議シンポジウム「リバーストランスレシヨナルリサーチ」での招待講演

- 68 演 (2013) (東京)
水島徹 ドラッグリポジショニングに関するイントロダクション 日本バイオインダストリー協会での招待講演 (2013) (東京)
- 69 水島徹 ドラッグリポジショニング-既存薬の新しい作用機構の発見と適応拡大- 感染病態研究フロンティアでの特別講演 (2013) (東京)
- 70 水島徹 臨床試験に直結するDDS 研究を目指して 第29回日本 DDS 学会での受賞講演 (2013) (京都)
- 71 水島徹 人の命を救う新薬を薬学部から世界へ DR と DDS による 21 世紀型新薬開発戦略の提案 崇城大学薬学部での招待講演 (2013) (熊本)
- 72 水島徹 慶應ネットワークによるドラッグリポジショニング創薬研究シンポジウム-医工薬連携による慶應初創薬を目指して-での招待講演 (2013) (東京)
- 73 水島徹 慶應ネットワークによるドラッグリポジショニング創薬研究シンポジウム-医工薬連携による慶應初創薬を目指して-での招待講演 (2013) (東京)
- 74 Tohru Mizushima Scientist as a pharmacist, Pharmacist as a Scientist. Invited lecture in 12th Asia Pacific Pharmaceutical Symposium in JAPAN. (2013) (Tokyo)
- 75 水島徹 HSP によるシミ・シワ予防 GGA・HSP 勉強会での招待講演 (2013) (東京)
- 76 水島徹 美容・健康で活用できるHSPの知識 ダイエット&ビューティーフェア 2013 での招待講演 (2013) (東京)
- 77 水島徹 HSP の様々な機能とドラッグリポジショニング 日本生化学会シンポジウムでの招待講演 (2013) (横浜)
- 78 水島徹 胃潰瘍を起こさないNSAIDの開発 日本線維筋痛症学会シンポジウムでの招待講演 (2013) (横浜)
- 79 水島徹 ドラッグリポジショニングの現状と展望 生命医薬情報学連合大会シンポジウムでの招待講演 (2013) (東京)
- 80 水島徹 非ステロイド抗炎症薬の抗アルツハイマー病効果の分子機構と創薬 日本認知症学会シンポジウムでの招待講演 (2013) (松本)
- 81 水島徹 ドラッグリポジショニング-既存薬の新しい作用機構の発見と適応拡大- 日本ストレス学会での特別講演 (2013) (徳島)
- 82 水島徹 ドラッグリポジショニング-既存薬の新しい作用機構の発見と適応拡大- 持田製薬研究所での特別講演 (2013) (御殿場)
- 83 Tohru Mizushima Drug repositioning Case Study for COPD. Invited lecture in BIT's 1st Annual International Symposium of Drug Repositioning-2013 (2013) (Haikou)
- 84 水島徹 ドラッグリポジショニング-既存薬の新しい作用機構の発見と適応拡大- 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団、医薬品品質分野 次世代リーダー育成研修講座での招待講演 (2013) (東京)
- 85 水島徹 ドラッグリポジショニングの現状と課題 日本分子生物学学会シンポジウムの招待講演 (2013) (神戸)
- 86 水島徹 潰瘍学を考える 日本潰瘍学会シンポジウムの招待講演 (2013) (大阪)
- 87 水島徹 人の命を救う薬を作ろう 熊本学園大学付属高校での特別講演 (2013) (熊本)
- 88 水島徹 リポジショニングによる医薬品開発 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団での招待講演 (2013) (東京)
- 89 水島徹 安く早く確実に安全な医薬品を開発する戦略ドラッグリポジショニング 富山大学・生命融合科学によるファーマ・メディカルエンジニアリングシンポジウムでの招待講演 (2013) (富山)
- 90 水島徹 NSAID 潰瘍の発症機構とその対策 日本消化器内視鏡学会関東地方会での招待講演 (2013) (東京)
- 91 水島徹 ドラッグリポジショニ

- ング JST-ERATO 河岡感染宿主
 応答ネットワークプロジェクト
 シンポジウムでの招待講演
 (2014) (東京)
- 92 水島徹 ドラッグリポジショ
 ング 第2回 TR シンポジウム
 での招待講演 (2014) (東京)
- 93 水島徹 **熱ショックタンパク質
 の機能とその応用** 豊橋創造大
 学での招待講演 (2014) (豊橋)
- 94 水島徹 ドラッグリポジショ
 ングの現状と課題 千里ライフ
 サイエンス専門実務セミナー・
 新規効能治療薬の創製「ドラッ
 グ・リポジショニングを用いて」
 での基調講演 (2014) (大阪)
- 95 水島徹 分子シャペロンと創薬
 Diabetes Scientific Seminar での
 特別講演 (2014) (東京)
- 96 水島徹 ドラッグリポジショ
 ングの現状と課題 日本薬学会
 シンポジウムでの招待講演
 (2014) (熊本)
- 97 Tohru Mizushima Identification of
 a unique NSAID, fluoro-loxoprofen
 with gastroprotective activity.
 Invited lecture in the 4th
 International Forum in Annual
 Meeting of the Japanese Society of
 Gastroenterology. (2014) (Tokyo)
- 98 Tohru Mizushima Therapeutic
 effect of lecithinized superoxide
 dismutase (PC-SOD) on idiopathic
 pulmonary fibrosis in humans and
 bleomycin-induced pulmonary
 fibrosis in mice. Invited lecture in
 the International Advanced Drug
 Delivery Symposium. (2014)
 (Taipei)

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

