

B. 小田切 優樹 (分担研究者)

1. 論文発表

1. Watanabe H, Miyamoto Y, Enoki Y, Ishima Y, Kadowaki D, Kotani S, Nakajima M, Tanaka M, Matsushita K, Mori Y, Kakuta T, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T. p-Cresyl sulfate, a uremic toxin, causes vascular endothelial and smooth muscle cell damages by inducing oxidative stress. *Pharmacol Res Perspect.* (2015) 3(1):e00092.
2. Taguchi K, Tokuno M, Yamasaki K, Kadowaki D, Seo H, Otagiri M. Establishment of a model of acetaminophen-induced hepatotoxicity in different weekly-aged ICR mice. *Lab Anim.* (2015) in press
3. Taguchi K, Chuang VT, Yamasaki K, Urata Y, Tanaka R, Anraku M, Seo H, Kawai K, Maruyama T, Komatsu T, Otagiri M. Cross-linked human serum albumin dimer has the potential for use as a plasma-retaining agent for the fatty acid-conjugated antidiabetic drugs. *J Pharm Pharmacol.* (2015) 67(2):255-63.
4. Tsukigawa K, Liao L, Nakamura H, Fang J, Greish K, Otagiri M, Maeda H. Synthesis and therapeutic effect of styrene-maleic acid copolymer- conjugated pirarubicin. *Cancer Sci.* (2015) in press
5. Tsukigawa K, Nakamura H, Fang J, Otagiri M, Maeda H. Effect of different chemical bonds in pegylation of zinc protoporphyrin that affects drug release, intracellular uptake, and therapeutic effect in the tumor. *Eur J Pharm Biopharm.* (2015) 89:252-70
6. Ishima Y, Inoue A, Fang J, Kinoshita R, Ikeda M, Watanabe H, Maeda H, Otagiri M, Maruyama T. Poly-S-nitrosated human albumin enhances the antitumor and antimetastasis effect of bevacizumab, partly by inhibiting autophagy through the generation of nitric oxide. *Cancer Sci.* (2015) 106(2):194-200.
7. Tanaka R, Ishima Y, Enoki Y, Kimachi K, Shirai T, Watanabe H, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Therapeutic impact of human serum albumin-thioredoxin fusion protein on influenza virus-induced lung injury mice. *Front Immunol.* (2014) 5:561.
8. Maeda H, Hirata K, Watanabe H, Ishima Y, Chuang VT, Taguchi K, Inatsu A, Kinoshita M, Tanaka M, Sasaki Y, Otagiri M, Maruyama T. Polythiol-containing, recombinant mannosylated-albumin is a superior CD68+/CD206+ Kupffer cell-targeted nanoantioxidant for treatment of two acute hepatitis models. *J Pharmacol Exp Ther.* (2015) 352(2):244-57.
9. Miyazaki Y, Taguchi K, Sou K, Watanabe H, Ishima Y, Miyakawa T, Mitsuya H, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T. Therapeutic impact of erythropoietin-encapsulated liposomes targeted to bone marrow on renal anemia. *Mol Pharm.* (2014) 11(11):4238-48.
10. Anraku M, Tanaka M, Hiraga A, Nagumo K, Imafuku T, Maezaki Y, Iohara D, Uekama K, Watanabe H, Hirayama F, Maruyama T, Otagiri M. Effects of chitosan on oxidative stress and related factors in hemodialysis patients. *Carbohydr Polym.* (2014) 112:152-7.
11. Anraku M, Hiraga A, Iohara D, Uekama K, Tomida H, Otagiri M, Hirayama F. Preparation and antioxidant activity of PEGylated chitosans with different particle sizes. *Int J Biol Macromol.* (2014) 70:64-9.
12. Ogaki S, Taguchi K, Watanabe H, Ishima Y, Otagiri M, Maruyama T. Carbon monoxide-bound red blood cell resuscitation ameliorates hepatic injury induced by massive hemorrhage and red blood cell resuscitation via hepatic cytochrome

- P450 protection in hemorrhagic shock rats. *J Pharm Sci.* (2014) 103(7):2199-206.
13. Taguchi K, Yamasaki K, Maesaki H, Tokuno M, Okazaki S, Moriuchi H, Takeshita K, Otagiri M, Seo H. An evaluation of novel biological activity in a crude extract from *Heme rocallis fulva* L. var. *sempervirens* M. Hotta. *Nat Prod Res.* (2014) 28(23):2211-3.
  14. Ishima Y, Fang J, Kragh-Hansen U, Yin H, Liao L, Katayama N, Watanabe H, Kai T, Suenaga A, Maeda H, Otagiri M, Maruyama T. Tuning of poly-S-nitrosated human serum albumin as superior antitumor nanomedicine. *J Pharm Sci.* (2014) 103(7):2184-8.
  15. Nagao S, Taguchi K, Sakai H, Tanaka R, Horinouchi H, Watanabe H, Kobayashi K, Otagiri M, Maruyama T. Carbon monoxide-bound hemoglobin-vesicles for the treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Biomaterials.* (2014) 35(24):6553-62.
  16. Kouno Y, Anraku M, Yamasaki K, Okayama Y, Iohara D, Ishima Y, Maruyama T, Kragh-Hansen U, Hirayama F, Otagiri M. N-acetyl-L-methionine is a superior protectant of human serum albumin against photo-oxidation and reactive oxygen species compared to N-acetyl-L-tryptophan. *Biochim Biophys Acta.* (2014) 1840(9):2806-12.
  17. Tanaka R, Ishima Y, Maeda H, Kodama A, Nagao S, Watanabe H, Chuang VT, Otagiri M, Maruyama T. Albumin fusion prolongs the antioxidant and anti-inflammatory activities of thioredoxin in mice with acetaminophen-induced hepatitis. *Mol Pharm.* (2014) 11(4):1228-38.
  18. Sato H, Chuang VT, Yamasaki K, Yamaotsu N, Watanabe H, Nagumo K, Anraku M, Kadowaki D, Ishima Y, Hirono S, Otagiri M, Maruyama T. Differential effects of methoxy group on the interaction of curcuminoids with two major ligand binding sites of human serum albumin. *PLoS One.* (2014) 9(2):e87919.
  19. Nagumo K, Tanaka M, Chuang VT, Setoyama H, Watanabe H, Yamada N, Kubota K, Tanaka M, Matsushita K, Yoshida A, Jinnouchi H, Anraku M, Kadowaki D, Ishima Y, Sasaki Y, Otagiri M, Maruyama T. Cys34-cysteinylated human serum albumin is a sensitive plasma marker in oxidative stress-related chronic diseases. *PLoS One.* (2014) 9(1):e85216.
  20. Kodama A, Watanabe H, Tanaka R, Kondo M, Chuang VT, Wu Q, Endo M, Ishima Y, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T. Albumin fusion renders thioredoxin an effective anti-oxidative and anti-inflammatory agent for preventing cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* (2014) 1840(3):1152-62.
  21. Ishima Y, Kragh-Hansen U, Maruyama T, Otagiri M. Poly-s-nitrosated albumin as a safe and effective multifunctional antitumor agent: characterization, biochemistry and possible future therapeutic applications. *Biomed Res Int.* (2013) 353892.
  22. Chuang VT, Otagiri M. Photoaffinity labeling of plasma proteins. *Molecules.* (2013) 18(11):13831-59.
  23. Taguchi K, Jono H, Kugimiya-Taguchi T, Nagao S, Su Y, Yamasaki K, Mizuguchi M, Maruyama T, Ando Y, Otagiri M. Effect of albumin on transthyretin and amyloidogenic transthyretin Val30Met disposition and tissue deposition in familial amyloidotic polyneuropathy. *Life Sci.* (2013) 93(25-26):1017-22.
  24. Watanabe H, Sakaguchi Y, Sugimoto R, Kaneko KI, Iwata H, Kotani S, Nakajima M, Ishima Y, Otagiri M, Maruyama T. Human organic anion transporters function as a high-capacity transporter for p-cresyl sulfate, a uremic toxin. *Clin Exp*

- Nephrol.* (2014) 18(5):814-20.
25. Taguchi K, Ujihira H, Watanabe H, Fujiyama A, Doi M, Takeoka S, Ikeda Y, Handa M, Otagiri M, Maruyama T. Pharmacokinetic study of adenosine diphosphate-encapsulated liposomes coated with fibrinogen  $\gamma$ -chain dodecapeptide as a synthetic platelet substitute in an anticancer drug-induced thrombocytopenia rat model. *J Pharm Sci.* (2013) 102(10):3852-9.
  26. Nishijima M, Kato H, Fukuhara G, Yang C, Mori T, Maruyama T, Otagiri M, Inoue Y. Photochirogenesis with mutant human serum albumins: enantiodifferentiating photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate. *Chem Commun.* (2013) 49(67):7433-5.
  27. Altaf A, Aldawsari H, Banjar MZ, Anraku M, Iohara D, Otagiri M, Uekama K, Hirayama F. Preparation of soluble stable C<sub>60</sub>/human serum albumin nanoparticles via cyclodextrin complexation and their reactive oxygen production characteristics. *Life Sci.* (2013) 93(7):277-82.
  28. Taguchi K, Ujihira H, Ogaki S, Watanabe H, Fujiyama A, Doi M, Okamura Y, Takeoka S, Ikeda Y, Handa M, Otagiri M, Maruyama T. Pharmacokinetic study of the structural components of adenosine diphosphate-encapsulated liposomes coated with fibrinogen  $\gamma$ -chain dodecapeptide as a synthetic platelet substitute. *Drug Metab Dispos.* (2013) 41(8):1584-91.
  29. Yamasaki K, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Albumin-drug interaction and its clinical implication. *Biochim Biophys Acta.* (2013) 1830(12):5435-43.
  30. Anraku M, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Redox properties of serum albumin. *Biochim Biophys Acta.* (2013) 1830(12):5465-72.
  31. Tanaka R, Watanabe H, Kodama A, Chuang VT, Ishima Y, Hamasaki K, Tanaka K, Mizushima T, Otagiri M, Maruyama T. Long-acting human serum albumin-thioredoxin fusion protein suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis progression. *J Pharmacol Exp Ther.* (2013) 345(2):271-83.
  32. Ishima Y, Shinagawa T, Yoneshige S, Kragh-Hansen U, Ohya Y, Inomata Y, Kai T, Otagiri M, Maruyama T. UW solution improved with high anti-apoptotic activity by S-nitrosated human serum albumin. *Nitric Oxide.* (2013) 30:36-42.
  33. Minomo A, Ishima Y, Chuang VT, Suwa Y, Kragh-Hansen U, Narisoko T, Morioka H, Maruyama T, Otagiri M. Albumin domain II mutant with high bilirubin binding affinity has a great potential as serum bilirubin excretion enhancer for hyperbilirubinemia treatment. *Biochim Biophys Acta.* (2013) 1830(4):2917-23.
  34. Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D, Tanaka H, Wu Q, Endo M, Noguchi T, Kadowaki D, Ishima Y, Kotani S, Nakajima M, Kataoka K, Kim-Mitsuyama S, Tanaka M, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int.* (2013) 83(4):582-92.
  35. Nishi K, Kobayashi M, Nishii R, Shikano N, Takamura N, Kuga N, Yamasaki K, Nagamachi S, Tamura S, Otagiri M, Kawai K. Pharmacokinetic alteration of (99m)Tc-MAG3 using serum protein binding displacement method. *Nucl Med Biol.* (2013) 40(3):366-70.
  36. Kodama A, Watanabe H, Tanaka R, Tanaka H, Chuang VT, Miyamoto Y, Wu Q, Endo M, Hamasaki K, Ishima Y, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T. A human serum albumin-thioredoxin fusion protein prevents

- experimental contrast-induced nephropathy. *Kidney Int.* (2013) 83(3):446-54.
37. Ogaki S, Taguchi K, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. Carbon monoxide-bound red blood cells protect red blood cell transfusion-induced hepatic cytochrome P450 impairment in hemorrhagic-shock rats. *Drug Metab Dispos.* (2013) 41(1):141-8.
  38. Kadowaki D, Sumikawa S, Arimizu K, Taguchi K, Kitamura K, Ishitsuka Y, Narita Y, Irie T, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M, Hirata S. Effect of acetaminophen on the progression of renal damage in adenine induced renal failure model rats. *Life Sci.* (2012) 91:1304-8.
  39. Taguchi K, Watanabe H, Sakai H, Horinouchi H, Kobayashi K, Maruyama T, Otagiri M. A Fourteen-Day Observation and Pharmacokinetic Evaluation after a Massive Intravenous Infusion of Hemoglobin- Vesicles (Artificial Oxygen Carriers) in Cynomolgus Monkeys. *J Drug Metab Toxicol.*, (2012) 3, 1000128
  40. Ishima Y, Hara M, Kragh-Hansen U, Inoue A, Suenaga A, Kai T, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. Elucidation of the therapeutic enhancer mechanism of poly-S-nitrosated human serum albumin against multidrug-resistant tumor in animal models. *J Control Release.* (2012) 164:1-7.
  41. Watanabe K, Ishima Y, Akaike T, Sawa T, Kuroda T, Ogawa W, Watanabe H, Suenaga A, Kai T, Otagiri M, Maruyama T. S-nitrosated  $\alpha$ -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis. *FASEB J.* (2013) 27:391-8.
  42. Kaga M, Li H, Ohta H, Taguchi K, Ogaki S, Izumi H, Inagaki M, Tsuchiya S, Okamura K, Otagiri M, Sakai H, Yaegashi N. Liposome- encapsulated hemoglobin (hemoglobin-vesicle) is not transferred from mother to fetus at the late stage of pregnancy in the rat model. *Life Sci.* (2012) 91:420-8.
  43. Miyamoto Y, Iwao Y, Mera K, Watanabe H, Kadowaki D, Ishima Y, Chuang VT, Sato K, Otagiri M, Maruyama T. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate induces cell damage to proximal tubular cells via the generation of a radical intermediate. *Biochem Pharmacol.* (2012) 84:1207-14.
  44. Komori H, Watanabe H, Shuto T, Kodama A, Maeda H, Watanabe K, Kai H, Otagiri M, Maruyama T.  $\alpha$ (1)-Acid glycoprotein up-regulates CD163 via TLR4/CD14 protein pathway: possible protection against hemolysis-induced oxidative stress. *J Biol Chem.* (2012) 287:30688-700.
  45. Kaneko K, Chuang VT, Ito T, Suenaga A, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. Arginine 485 of human serum albumin interacts with the benzophenone moiety of ketoprofen in the binding pocket of subdomain III A and III B. *Pharmazie.* (2012) 67:414-8.
  46. Taguchi K, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Pharmaceutical aspects of the recombinant human serum albumin dimer: structural characteristics, biological properties, and medical applications. *J Pharm Sci.* (2012) 101:3033-46.
  47. Watanabe H, Noguchi T, Miyamoto Y, Kadowaki D, Kotani S, Nakajima M, Miyamura S, Ishima Y, Otagiri M, Maruyama T. Interaction between two sulfate-conjugated uremic toxins, p-cresyl sulfate and indoxyl sulfate, during binding with human serum albumin. *Drug Metab Dispos.* (2012) 40:1423-8.
  48. Ishima Y, Hoshino H, Shinagawa T, Watanabe K, Akaike T, Sawa T, Kragh-Hansen U, Kai T, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. S-guanylation of human serum albumin is a

unique posttranslational modification and results in a novel class of antibacterial agents. *J Pharm Sci.* (2012) 101:3222-9.

49. 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) 64:450-4.
50. Komori H, Nishi K, Uehara N, Watanabe H, Shuto T, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Characterization of hepatic cellular uptake of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein (AGP), part 2: involvement of hemoglobin  $\beta$ -chain on plasma membranes in the uptake of human AGP by liver parenchymal cells. *J Pharm Sci.* (2012) 101:1607-15.
51. 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) 23:264-71.
52. Nishi K, Komori H, Kikuchi M, Uehara N, Fukunaga N, Matsumoto K, Watanabe H, Nakajou K, Misumi S, Suenaga A, Maruyama T, Otagiri M. Characterization of the hepatic cellular uptake of  $\alpha$ (1) -acid glycoprotein (AGP), part 1: a peptide moiety of human AGP is recognized by the hemoglobin  $\beta$ -chain on mouse liver parenchymal cells. *J Pharm Sci.* (2012) 101:1599-606.

## 2. 学会発表

### (主な国際発表)

1. Watanabe H, Honda D, Miyamoto Y, Noguchi T,

Kadowaki D, Ishima Y, Tanaka M, Tanaka H, Fukagawa M, Otagiri M, Maruyama T. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress through the activation of NADPH oxidase. (49th ERA-EDTA Congress, Paris, 2012/5/24-27)

2. Miyamoto Y, Iwao Y, Mera K, Watanabe H, Kadowaki D, Ishima Y, Chuang VTG, Sato K, Otagiri M, Maruyama T. A uremic toxin, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate accumulates in proximal tubular cells and induces cell damage through increasing oxidative stress. (49th ERA-EDTA Congress, Paris, 2012/5/24-27)
3. Otagiri M, Ishima Y, Maruyama T, Chuang VTG. Human serum albumin as a nanomedicine carrier. (Nanoformulation 2012. 2012/5/28-6/1)
4. Otagiri M. The potential of albumin for use as a nanomedicine carrier. (Montreal 2012 international forum on environment and medicine. 2012/7/24-25)
5. Watanabe K, Ishima Y, Kuroda T, Ogawa W, Watanabe H, Suenaga A, Kai T, Otagiri M, Maruyama T. S-nitrosated  $\alpha$ -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis. (Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013, Jeju, Korea, 2013/11/21-22)
6. Tanaka R, Maeda H, Kodama A, Watanabe H, Ishima Y, Maruyama T, Otagiri M. Therapeutic impact of human serum albumin-thioredoxin fusion protein, long-acting anti-oxidative and anti-inflammatory modulator, against acetaminophen-induced acute liver failure. (Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013, Jeju, Korea, 2013/11/21-22)
7. Ogaki S, Taguchi K, Maeda H, Ishima Y,

- Watanabe H, **Otagiri M**, Maruyama T. Carbon monoxide bound red blood cells protect the expression of hepatic cytochrome P450 after resuscitation from hemorrhagic shock via inactivation of Kupffer cells. (Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013, Jeju, Korea, 2013/11/21-22)
8. Nagumo K, Imafuku T, Yamada N, Watanabe H, Ishima Y, Tanaka M, Sasaki Y, **Otagiri M**, Maruyama T. Mechanism of enhanced cysteinylolation of Cys34 in human serum albumin in chronic liver disease. (Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013, Jeju, Korea, 2013/11/21-22)
  9. Watanabe H, Kodama A, Tanaka R, Tanaka H, Chuang VTG, Ishima Y, Fukagawa M, **Otagiri M**, Maruyama T. A human serum albumin-thioredoxin fusion protein prevents experimental contrast-induced nephropathy. (Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013, Jeju, Korea, 2013/11/21-22)
  10. Taguchi K, Watanabe H, Sakai H, Horinouchi H, Kobayashi K, Maruyama T, **Otagiri M**. Safety and pharmacokinetic evaluation after a massive intravenous infusion of hemoglobin- encapsulated liposome (Hemoglobin-vesicles) in cynomolgus monkeys. (Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013, Jeju, Korea, 2013/11/21-22)
  11. Taguchi K, Sakai H, Horinouchi H, Kobayashi K, Maruyama T, **Otagiri M**. Preclinical studies of hemoglobin-vesicles as an artificial oxygen carrier in non-human primate. (The XIVth International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics, Chengdu, China, 2013/10/18-21)
  12. Sakai H, Horinouchi H, Azuma H, **Otagiri M**, Kobayashi K. Artificial red cells (hemoglobin-Vesicles) for blood substitutes and oxygen therapeutics. (The XIVth International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics, Chengdu, China, 2013/10/18-21)
  13. **Otagiri M**. Albumin-Thioredoxin Fusion Protein is Effective in Suppressing Lung Injury. (9th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, Orlando, 2013/5/12-15)
  14. **Otagiri M**. Development of recombinant serum albumin. (The International Liver Congress 2013 48th annual meeting of the European association for the study of the liver, Amsterdam, the Netherlands, 2013/4/24-28)
  15. Watanabe H, Tanaka R, Maeda H, Kodama A, Taguchi K, Ishima Y, **Otagiri M**, Maruyama T. Therapeutic impact of human serum albumin-thioredoxin fusion protein, long-acting anti-oxidative and anti-inflammatory modulator, against acetaminophen-induced acute hepatopathy. 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2014/4/13-16 (Melbourne, Australia)
  16. Taguchi K, Ujihira H, Ogaki S, Watanabe H, Takeoka S, Ikeda Y, Handa M, **Otagiri M**, Maruyama T. Pharmacokinetic study of enclosed adenosine diphosphate and outer lipid component after the administration of H12-(ADP)-liposome as a synthetic platelet substitute. 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2014/4/13-16 (Melbourne, Australia)
  17. Taguchi K, Nagao S, Jono H, Yamasaki K, Mizuguchi M, Maruyama T, Ando Y, **Otagiri M**. Effect of albumin on transthyretin disposition and tissue deposition in vivo. 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2014/4/13-16 (Melbourne, Australia)
  18. Kadowaki D, Sakaguchi S, Miyamoto Y, Muraya N, Narita Y, Sato K, Ishima Y, Chuang VTG, Maruyama T, **Otagiri M**, Hirata S. Radical scavenging activity of benzbromarone as a novel property in vitro. 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2014/4/13-16 (Melbourne,

Australia)

2014/10/19-23 (California, USA)

19. Maruyama T, Ogaki S, Taguchi K, Maeda H, Ishima Y, Watanabe H, **Otagiri M**. Carbon monoxide bound red blood cells protect the expression of hepatic cytochrome P450 after resuscitation from hemorrhagic shock via inactivation of Kupffer cells. 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2014/4/13-16 (Melbourne, Australia)
20. Taguchi K, Sakai H, Maruyama T, **Otagiri M**. Safety and pharmacokinetic studies of hepatically-metabolized and -excreted artificial oxygen carrier, hemoglobin-vesicles, in chronic hepatic cirrhosis. 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2014/4/13-16 (Melbourne, Australia)
21. Yamasaki K, Okamoto Y, Enokida T, Maeda T, Taguchi K, Seo H, **Otagiri M**. Study on protein binding of sodium phenylbutyrate. 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2014/4/13-16 (Melbourne, Australia)
22. **Otagiri M**, Maruyama T. Pharmacokinetics of serum albumin variants. Innovation workshop on Albumin: The next generation protein therapeutics 2014/7/12 (Chicago, USA)
23. **Otagiri M**, Ishima Y, Maruyama T. Therapeutic Applications of Albumin- Thioredoxin Fusion Protein. 10th European Symposium on Biochemical Engineering Sciences and 6th International Forum on Industrial Bioprocesses Lille, 2014/9/7-10 (France, LILLE GRAND PALAIS)
24. Nagao S, Taguchi K, Tanaka R, Sakai H, Watanabe H, **Otagiri M**, Maruyama T. Development of a nanotechnology-based carbon monoxide donor and its therapeutic impact on idiopathic pulmonary fibrosis. 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting, 2014/10/19-23 (California, USA)
25. Kodama A, Watanabe H, Tanaka R, Ishima Y, Fukagawa M, **Otagiri M**, Maruyama T. Albumin fusion renders thioredoxin an effective anti-oxidative and anti-inflammatory agent for preventing acute kidney injury. 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting, 2014/10/19-23 (California, USA)
26. Maeda H, Ichimizu S, Watanabe H, Ishima Y, Suenaga A, **Otagiri M**, Maruyama T. Polythiolated- and recombinant mannosylated-albumin as a novel CD68+/CD206+ Kupffer cell-targeted mono-antioxidant for the treatment of acute and chronic hepatitis models. 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting, 2014/10/19-23 (California, USA)
27. Watanabe H, Miyamoto Y, Enoki Y, Ishima Y, Fukagawa M, **Otagiri M**, Maruyama T. OAT-dependent cellular accumulation of p-cresyl sulfate, a uremic toxin, causes vascular endothelial and smooth muscle cell damages by inducing oxidative stress. 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting, 2014/10/19-23 (California, USA)
28. Ogaki S, Maeda H, Taguchi K, Ishima Y, Watanabe H, **Otagiri M**, Maruyama T. Carbon monoxide bound red blood cells protect the function of hepatic Cytochrome P450 after resuscitation from hemorrhagic shock via suppression of Toll-like receptor-4 expression on the Kupffer cells. 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting, 2014/10/19-23 (California, USA)
29. Taguchi K, Chuang VTG, Yamasaki K, Kawai K, Maruyama T, Komatsu T, **Otagiri M**. The potential of a cross-linked human serum albumin dimer in diabetic rats as an augmenting agent for antidiabetic drugs. 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting, 2014/10/19-23 (California, USA)

(California, USA)

会学術集会 2012/6/29-30)

30. Maruyama T, Tanaka R, Watanabe H, Kodama A, Ishima Y, Otagiri M. Genetically engineered Albumin-Thioredoxin fusion protein, long-acting anti-oxidant, ameliorates acute lung injury associated with influenza virus infection. 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting, 2014/10/19-23 (California, USA)
31. Anraku M, Iohara D, Uekama K, Hirayama F, Otagiri M. Antioxidant and renoprotective activity of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in nephrectomized rats. 19th North American ISSX Meeting / 29th JSSX Meeting, 2014/10/19-23 (California, USA)
5. 異島 優, 品川 拓也, 米重 梓二, 甲斐 俊哉, 赤池 孝章, 小田切 優樹, 丸山 徹. S-ニトロソ化アルブミンにより抗アポトーシス効果を付与した改良型臓器保存液の開発 (第 12 回日本 NO 学会学術集会 2012/6/29-30)
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 によるビリルビン尿中排泄促進作用 (第 28 回日本 DDS 学会学術集会 2012/7/4-5)
7. 大柿 滋, 田口 和明, 渡邊 博志, 丸山 徹, 小田切 優樹. 出血性ショックも出るラットにおける一酸化炭素付加型赤血球の肝地とクローム P450 保護効果 (第 19 回日本血液代替物学会年次大会 2012/10/25-26)

(主な国内発表)

1. 井上 亜希, 異島 優, 方 軍, 前田 浩, 小田切 優樹, 渡邊 博志, 丸山 徹. S-ニトロソ化アルブミンダイマーは EPR 効果を増強する (日本薬剤学会第 27 年会 2012/5/24-26)
2. 濱崎 慶輔, 渡邊 博志, 弥永 直樹, 國安 明彦, 異島 優, 小田切 優樹, 丸山 徹. アルギニンペプチドを利用した細胞膜透過型アルブミンの設計と評価 (日本薬剤学会第 27 年会 2012/5/24-26)
3. 弥永 直樹, 渡邊 博志, 濱崎 慶輔, 國安 明彦, 異島 優, 小田切 優樹, 丸山 徹. In vivo フェージディスプレイ法を用いた新規腎送達ペプチドの探索 (日本薬剤学会第 27 年会 2012/5/24-26)
4. 渡辺 佳織, 異島 優, 赤池 孝章, 澤智裕, 黒田 照夫, 小川 和加野, 渡邊 博志, 甲斐 俊哉, 小田切 優樹, 丸山 徹. S-ニトロソ化に伴う  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質 (AGP) の抗菌機能獲得と感染症治療への応用 (第 12 回日本 NO 学会学術集会 2012/6/29-30)
5. 南雲 恒平, 杉森 剛志, 山田 尚之, 久保田 和幸, 渡邊 博志, 異島 優, 田中 元彦, 佐々木 裕, 丸山 徹, 小田切 優樹. 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— (第 19 回日本血液代替物学会年次大会 2012/10/25-26)
9. 田口 和明, 酒井 宏水, 堀之内 宏久, 小林 絃一, 丸山 徹, 小田切 優樹. 細胞型人工酸素運搬体—ヘモグロビン小胞体のカニクイザルへの大量投与の結果からみた実効性— (第 19 回日本血液代替物学会年次大会 2012/10/25-26)
10. 丸山 徹, 田口 和明, 氏平 隼人, 渡邊 博志, 新井 愛美, 池田 康夫, 武岡 真司, 半田 誠, 小田切 優樹. 血小板代替物 H12 (ADP) リポソームの体内動態に及ぼす血小板減少症の影響 (第 19 回日本血液代替物学会年次大会 2012/10/25-26)
11. 太田 英伸, 李 コウ, 加賀麻衣子, 田口 和明, 大柿 滋, 泉 仁美, 稲垣 真澄, 土屋 滋, 岡



- 村 洲博, 小田切 優樹, 酒井 宏水, 八重樫伸生. ラット妊娠母体におけるヘモグロビン小胞体の胎盤通過性 (第 19 回日本血液代替物学会年次大会 2012/10/25-26)
12. 渡辺 佳織, 異島 優, 赤池 孝章, 澤智裕, 黒田 照夫, 小川 和加野, 渡邊 博志, 甲斐 俊哉, 小田切 優樹, 丸山 徹. S-ニトロソ化に伴う  $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質 (AGP) の抗菌機能獲得と感染症治療への応用 (第 34 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2012/11/15-16)
13. 宮本 洋平, 渡邊 博志, 本田 大輔, 門脇 大介, 異島 優, 深川 雅史, 小田切 優樹, 丸山徹. 尿毒症物質 p-クレジル硫酸のレドックス特性と腎障害、心血管疾患発症機序解明 (第 34 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2012/11/15-16)
14. 大柿 滋, 田口 和明, 前田 仁志, 異島 優, 渡邊 博志, 小田切 優樹, 丸山 徹. 一酸化炭素付加赤血球によるクッパー細胞の不活化は輸血誘発肝チトクローム P450 機能障害を保護する (第 34 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2012/11/15-16)
11. 健常及び病態時における血小板代替物 H12(ADP)リポソームの頻回投与が体内動態に及ぼす影響 橋本麻衣、大柿滋、氏平隼人、田口和明、渡邊博志、藤山淳史、土井麻美、池田康夫、武岡真司、半田誠、小田切 優樹、丸山徹 (第 20 回日本血液代替物学会年次大会, 奈良, 2013/12/6-7)
12. 一酸化炭素付加型ヘモグロビン小胞体の特異性肺線維症治療薬としての創製 田口和明、永尾紗理、丸山徹、小田切 優樹(第 20 回日本血液代替物学会年次大会, 奈良, 2013/12/6-7)
13. 出血性ショック輸血後の肝障害に対する一酸化炭素付加赤血球の保護メカニズム 丸山徹、大柿滋、田口和明、前田仁志、異島優、渡邊博志、小田切 優樹 (第 20 回日本血液代替物学会年次大会, 奈良, 2013/12/6-7)
14. 妊娠高血圧症候群に対する人工赤血球を用いた治療法の開発 太田英伸、李コウ、田口和明、大柿滋、泉仁美、稲垣真澄、岡村州博、小田切 優樹、酒井宏水、八重樫伸生 (第 20 回日本血液代替物学会年次大会, 奈良, 2013/12/6-7)
15. クッパー細胞選択的チオール送達によるアセトアミノフェン肝障害治療法の開発 前田仁志、平田憲史郎、渡邊博志、異島優、末永綾香、小田切 優樹、丸山徹 (日本薬剤学会第 28 年会, 愛知, 2013/5/23-5/25)
16. アルブミン-チオレドキシシン融合体によるシスプラチン腎症予防効果 小玉あずさ、田中遼大、渡邊博志、異島優、深川雅史、小田切 優樹、丸山 徹 (日本薬剤学会第 28 年会, 愛知, 2013/5/23-5/25)
17. 高分子抗癌剤の腫瘍集積性を高める S-ニトロソ化アルブミンダイマーの EPR 効果増強作用 異島優、方軍、前田浩、渡邊博志、小田切 優樹、丸山徹 (日本薬剤学会第 28 年会, 愛知, 2013/5/23-5/25)
18. クルクミンと血清アルブミンの相互作用と抗酸化活性への影響 佐藤弘樹、異島優、渡邊博志、山崎啓之、安楽誠、小田切 優樹、丸山 徹 (日本薬剤学会第 28 年会, 愛知, 2013/5/23-5/25)
19. インフルエンザ肺障害に対するニューキノロン系抗菌薬の有効性評価 榎木裕紀、田中遼大、宮本洋平、異島優、渡邊博志、佐藤圭創、小田切 優樹、丸山徹 (日本薬剤学会第 28 年会, 愛知, 2013/5/23-5/25)
20. 骨髄標的化エリスロポエチンの製剤設計と腎性貧血治療への応用 丸山徹、宮崎裕理、田口和明、渡邊博志、宗慶太郎、田中元子、松下和孝、深川雅史、小田切 優樹(第 56 回日本腎臓学会学術総会, 東京, 2013/5/10-5/12)
21. 異島 優、方 軍、前田 浩、渡邊 博志、

- 小田切 優樹、丸山 徹 NO 付加型ヒト血清アルブミンの臨床応用へのアプローチ 第 14 回日本 NO 学会学術集会 2014/5/16-17 (佐賀)
22. 木下 遼、異島 優、成底 徹、小谷俊介、中島 誠、渡邊博志、小田切 優樹、丸山 徹 ニトロインドキシル硫酸による酸化ストレス産生メカニズムの解析 第 14 回日本 NO 学会学術集会 2014/5/16-17 (佐賀)
23. 榎田 泰介、山崎 啓之、岡本 侑子、田口和明、宮本 秀一、瀬尾 量、小田切 優樹 フェニル酪酸ナトリウムのタンパク結合特性に関する基礎的検討 日本薬剤学会第 29 年会 2014/5/20-22 (大宮)
24. 本田 尚子、異島 優、宮崎 裕理、渡邊 博志、末永 綾香、小田切 優樹、丸山 徹 S-ニトロソ化アルブミンは腎性貧血改善と腎保護作用を併せ持つ新規慢性腎臓病治療薬である日本薬剤学会第 29 年会 2014/5/20-22 (大宮)
25. 木下 遼、異島 優、池田 真由美、方 軍、前田 浩、小田切 優樹、丸山 徹 新規 EPR 増強剤の一酸化窒素付加アルブミンダイマーは Doxil® の抗腫瘍効果を向上する日本薬剤学会第 29 年会 2014/5/20-22 (大宮)
26. 橋本 麻衣、田口 和明、大柿 滋、渡邊 博志、土井 麻美、武岡 真司、半田 誠、小田切 優樹、丸山 徹 血小板代替物 H12 (ADP) リポソームの頻回投与時における体内動態特性 日本薬剤学会第 29 年会 2014/5/20-22 (大宮)
27. 西田 健人、大柿 滋、田中 遼大、小玉 あずさ、渡邊 博志、異島 優、小田切 優樹、丸山 徹 横紋筋融解症 AKI に対するアルブミン-チオレドキシシン融合体の有用性評価 日本薬剤学会第 29 年会 2014/5/20-22 (大宮)
28. 異島 優、井上 亜希、小田切 優樹、渡邊博志、丸山 徹 低酸素誘導オートファジーに対する Poly-S -ニトロソ化ヒト血清アルブミンの抑制効果 日本薬剤学会第 29 年会 2014/5/20-22 (大宮)
29. 田中 遼大、異島 優、榎木 裕紀、小田切 優樹、渡邊 博志、丸山 徹 インフルエンザ肺炎に対するヒト血清アルブミン-チオレドキシシン融合タンパク質の有効性評価 日本薬剤学会第 29 年会 2014/5/20-22 (大宮)
30. 渡邊 博志、南雲 恒平、瀬戸山 博子、田中 基彦、佐々木 裕、山田 尚之、異島 優、小田切 優樹、丸山 徹 新規肝硬変病態マーカーとしての Cys 付加アルブミンの有用性評価 日本薬剤学会第 29 年会 2014/5/20-22 (大宮)
31. 成田 勇樹、坂田 美紀、異島 優、小田切 優樹、丸山 徹、門脇 大介、平田 純生 トロンボモデュリン  $\alpha$  の抗酸化作用によるプレイオトロピック効果 第 57 回 日本腎臓学会学術総会 2014/7/4-6 (横浜)
32. 戸田 翔太、渡邊 博志、弥永 直樹、濱崎慶輔、國安 明彦、異島 優、小田切 優樹、丸山 徹 Renal Drug Delivery System を可能とする腎標的化ペプチドの網羅的探索 第 57 回 日本腎臓学会学術総会 2014/7/4-6 (横浜)
33. 今福 匡司、南雲 恒平、杉森 剛志、阿部貴弥、申 曾洙、渡邊 博志、山田 尚之、田中 元子、松下 和孝、小田切 優樹、丸山 徹 透析患者における新規酸化ストレスマーカーとしてのシスティン付加 Cys34 アルブミンの有用性評価 第 57 回 日本腎臓学会学術総会 2014/7/4-6 (横浜)
34. 小玉 あずさ、渡邊 博志、田中 遼大、近藤 真澄、WU Qiong、遠藤 正之、異島 優、深川 雅史、小田切 優樹、丸山 徹 アルブミン-チオレドキシシン融合体によるシスプラチン腎症予防効果 第 57 回 日

本腎臓学会学術総会 2014/7/4-6 (横浜)

35. 渡邊 博志、宮本 洋平、榎木 裕紀、異島 優、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血管障害作用 第 57 回 日本腎臓学会学術総会 2014/7/4-6 (横浜)
36. 福永 雅樹、門脇 大介、成田 勇樹、竹澤 真吾、丸山 徹、小田切 優樹、平田 純生 In vivo 血液透析モデルラットによるバンコマイシン除去率評価の妥当性に関する検討 第 57 回 日本腎臓学会学術総会 2014/7/4-6 (横浜)
37. 木下 遼、異島 優、池田 真由美、方 軍、前田 浩、小田切 優樹、丸山 徹 新規 EPR 増強剤の一酸化窒素付加アルブミンダイマーは Doxil の抗腫瘍効果を向上する。第 30 回日本 DDS 学会学術集会 2014/7/30-31 (東京)
38. 西田 健人、大柿 滋、田中 遼大、小玉 あずさ、渡邊 博志、異島 優、小田切 優樹、丸山 徹 横紋筋融解症 AKI に対するアルブミン-チオレドキシシン融合体の有用性評価第 30 回日本 DDS 学会学術集会 2014/7/30-31 (東京)
39. 山崎 啓之、平山 茜、安楽 誠、田口 和明、小田切 優樹、瀬尾 量 粉末吸入用アルブミン製剤の設計に向けた基礎的検討第 30 回日本 DDS 学会学術集会 2014/7/30-31 (東京)
40. 異島 優、方 軍、前田 浩、渡邊 博志、丸山 徹、小田切 優樹 PEG 化や 2 量体化により増強する S-ニトロソ化ヒト血清アルブミンの抗腫瘍活性 第 30 回日本 DDS 学会学術集会 2014/7/30-31 (東京)
41. 小田切 優樹、田口和明、丸山徹、酒井宏水、小林絏一 ヘモグロビン小胞体の体内動態解析に基づく安全性・有用性評価と DDS への応用 第 52 回日本人工臓器学会大会 2014/10/17-19 (札幌)
42. 太田英伸、李コウ、中川真智子、若松永憲、泉仁美、稲垣真澄、岡村州博、小田切 優樹、横田秀夫、柴田重信、酒井宏水、八重樫伸生 妊婦高血圧症候群に対する人工赤血球を用いた治療法の開発 第 52 回日本人工臓器学会大会 2014/10/17-19 (札幌)
43. 山崎 啓之、榎田 泰介、岡本 侑子、田口 和明、宮本 秀一、瀬尾 量、小田切 優樹 フェニル酪酸ナトリウムの血清アルブミン結合特性に関する基礎的検討 第 42 回構造活性相関シンポジウム 2014/11/13-14 (熊本)
44. 丸山 徹、渡辺佳織、異島 優、小川和加野、黒田照夫、小田切 優樹 S-ニトロソ化  $\alpha 1$ -酸性タンパク質による抗生物質の多剤耐性克服と機序解明 第 36 回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2014/11/20-21 (徳島)
45. 異島 優、井上亜希、方 軍、渡邊博志、前田 浩、小田切 優樹、丸山 徹 ベバシズマブの抗腫瘍活性に及ぼす Poly-S-ニトロソ化ヒト血清アルブミンの併用効果 第 36 回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2014/11/20-21 (徳島)
46. 春木理沙、神山育男、松田信作、河野光智、田口和明、永尾紗理、丸山 徹、小田切 優樹、小松晃之 HemoAct™の血液適合性および安全性評価 第 21 回日本血液代替物学会年次大会 2014/12/8-9 (東京)
47. 田口和明、丸山 徹、酒井宏水、小田切 優樹 病態モデル動物におけるヘモグロビン小胞体の体内動態と安全性評価 第 21 回日本血液代替物学会年次大会 2014/12/8-9 (東京)
48. 橋本麻衣、田口和明、大柿滋、異島優、渡邊博志、西川可穂子、木下学、武岡真司、池田康夫、半田誠、小田切 優樹、丸山徹 血小板減少状態における血小板代替物 H12 (ADP) リポソームの体内動態解析 第 21 回日本血液代替物学会年次大会 2014/12/8-9 (東京)

49. 山田佳奈、春木理沙、田口和明、永尾紗理、丸山 徹、小田切 優樹、小松晃之 (ヘモグロビン-アルブミン) クラスタ-”HemoAct™”の分子構造調整 第 21 回日本血液代替物学会年次大会 2014/12/8-9 (東京)
50. 丸山 徹、前田仁志、田口和明、異島優、渡邊博志、木下学、小田切 優樹 CD68+CD206+クッパー細胞選択的ナノ抗酸化剤のポリチオール付加マンノースアルブミンは急性肝障害を抑制する 第 21 回日本血液代替物学会年次大会 2014/12/8-9 (東京)
51. 大柿滋、田口和明、西田健人、小玉あずさ、渡邊博志、異島優、深川雅史、小田切 優樹、丸山 徹 横紋筋融解症誘発急性腎障害に対するアルブミン-チオレドキシシン融合体の治療効果と機序解明 第 21 回日本血液代替物学会年次大会 2014/12/8-9 (東京)
52. 榎田 泰介、山崎 啓之、岡本 侑子、田口 和明、宮本 秀一、丸山 徹、瀬尾 量、小田切 優樹 フェニル酪酸ナトリウムの血清アルブミン結合に関する構造化学的考察 日本薬学会第 135 年会 2015/3/25-28 (神戸)
53. 渡邊 博志、西田 健人、大柿 滋、田中 遼大、小玉 あずさ、異島 優、小田切 優樹、丸山 徹 横紋筋融解症 AKI に対するナノ抗酸化炎症モジュレーター腎保護効果 日本薬学会第 135 年会 2015/3/25-28 (神戸)
54. 丸山 徹、異島 優、成底 徹、小谷 俊介、中島 誠、渡邊 博志、小田切 優樹 尿毒症物質インドキシル硫酸の酸化修飾体に関する構造特性と生物活性 日本薬学会第 135 年会 2015/3/25-28 (神戸)
55. 河野 陽介、安楽 誠、山崎 啓之、丸山 徹、岡山 善郎、平山 文俊、小田切 優樹 アルブミン製剤処方基礎的検討：抗酸化剤としての N-アセチルメチオニンの有用性について 日本薬学会第 135 年会 2015/3/25-28 (神戸)
56. 36. 田口 和明、山崎 啓之、安楽 誠、瀬尾 量、川井 恵一、丸山 徹、小松 晃之、小田切 優樹 腎疾患時におけるアルブミンダイマーの体内動態 評価 日本薬学会第 135 年会 2015/3/25-28 (神戸)
57. 山崎 啓之、平山 茜、安楽 誠、田口 和明、小田切 優樹、瀬尾 量 粉末吸入用アルブミン粒子の吸入特性におよぼす脂肪酸添加の影響 日本薬学会第 135 年会 2015/3/25-28 (神戸)
58. 安楽 誠、平賀 歩、庵原 大輔、伊福 伸介、James D. PIPKIN、小田切 優樹、平山 文俊 スルホブチル-β-シクロデキストリンによるキトサン ナノファイバーゲルの調製 日本薬学会第 135 年会 2015/3/25-28 (神戸)

C. 東 寛 (分担研究者)

1. 論文発表

(原著論文)

M. Fujihara, D. Takahashi, H. Abe, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi, H. Ikeda, H. Azuma. Primary and secondary immune responses to keyhole limpet hemocyanin in rats after the infusion of hemoglobin vesicle, an artificial oxygen carrier. *Artif. Organs* 38, 234-238 (March, 2014)

(総説)

酒井宏水, 堀之内宏久, 東 寛, 小田切優樹, 小林 紘一. 輸血代替としての人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)製剤の安全性試験. *人工血液* 21, 36-48 (2013)

東寛, 小林博也, 木村昭治, 抑制性マクロファージの機能発現に関わる分子基盤の解明. *旭川医科大学研究フォーラム*. 14, 85-87 (2014)

(著書)

H. Azuma, M. Fujihara, H. Sakai. Biocompatibility of hemoglobin vesicles, a cellular-type artificial oxygen carrier, on blood cells and plasma proteins in vitro and in vivo. In: *Hemoglobin-based oxygen carriers – principles, approaches and current status* (H.W. Kim & A.G. Greenburg eds.) Springer-Verlag (Berlin/Heidelberg, Germany). Chapter 22, pp.385-397, 2013.

(学会発表)

1. 藤原満博, 東寛, 池田久實, 酒井宏水, 堀之内宏久, 高本滋 / 空リポソームの投与による *ex vivo*でのラット脾臓T細胞の増殖抑制における細胞周期調節タンパクの関与 / 第19回日本血液代替物学会年次大会 / 旭川大雪クリスタルホール / 2012.10.25-26.

2. H. Sakai, H. Horinouchi, H. Azuma, M. Otagiri, K. Kobayashi / Artificial red cells (Hb-vesicles) for blood substitutes and oxygen therapeutics / 14th International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics / Chengdu, China / Oct. 18-21, 2013

3. 東 寛 / 人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)を構成する脂質2重膜のもつ免疫調節効果について / 第20回日本血液代替物学会年次大会 / 奈良県新公会堂 / 2013年12月6-7日

4. 東 寛, 高橋弘典, 永井 一樹, 長森恒久, 高橋大輔, 藤原満博, 酒井宏水 / リポソームの投与後の脾細胞からCon A 刺激により産生されるサイトカイン・ケモカイン動態の網羅的解析 / 第20回日本血液代替物学会年次大会 / 奈良県新公会堂 / 2013年12月6-7日

5. 東 寛, 藤原満博, 酒井宏水. 人工赤血球製剤の血液学的,免疫学的安全性. 第62回日本輸血細胞治療学会総会シンポジウム 輸血治療を補完する人工赤血球製剤の効力と安全性 平成26年5月15~17日 奈良

6. 東 寛, 酒井宏水. 人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)を構成する脂質2重膜のもつ免疫調節効果について. 第21回日本血液代替物学会年次大会 シンポジウム:人工赤血球製剤(ヘモグロビン小胞体)の効能と安全性 H26年12月8-9日 東京

D. 高瀬 凡平 (分担研究者)

(原著論文)

1. Tanaka Y, Takase B. Ventricular electrical remodeling and arrhythmogenic substrate in hemorrhagic shock-induced heart. (Submitted)
2. Watanabe E, Tanabe T, Osaka M, Chishaki A, Takase B, Niwano S, Watanabe I, Sugi K, Katoh T, Takayanagi K, Mawatari K, Horie M, Okumura K, Inoue H, Atarashi H, Yamaguchi I, Nagasawa S, Moroe K, Kodama I, Sugimoto T, Aizawa Y. Sudden cardiac arrest recorded during Holter monitoring: prevalence, antecedent electrical events, and outcomes. *Heart Rhythm*. 2014;14:18-25.
3. Tomiyama H, Yoshida M, Higashi Y, Takase B, Furumoto T, Kario K, Ohya Y, Yamashina A. Autonomic nervous activation triggered during induction of reactive hyperemia exerts a greater influence on the measured reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry than on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37:914-8.
4. Tanaka Y, Takase B, Yao T, Ishihara M. Right ventricular electrical remodeling and arrhythmogenic substrate in rat pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49:426-36.
5. 高瀬凡平、東村悠子、木村一生、田中良弘、服部秀美、石原雅之. 出血性ショック心臓における致死性不整脈の機序に関する実験的検討. *Therapeutic Research* 2013;34:1060- 1066.

(学会発表)

1. Takase B, Tanaka Y. Cardiac autonomic activity,

cardiac function and arrhythmogenic property in hemorrhagic shock heart: Effect of artificial oxygen carrier (American Heart Association Annual Scientific Session 2014, Chicago USA, 2014/11/14-19)

2. Takase B. Possible favorable marker of positive head-up tilt and negative T-wave alternans during test in suspected high risk reflex syncope patients (American Heart Association Annual Scientific Session 2014, Chicago USA, 2014/11/14-19)
3. Takase B, Hamabe A. Effect of calcium-channel blocker on T-wave alternans in coronary artery disease with silent myocardial ischemia and premature ventricular beats (第29回日本不整脈学会学術大会, Tokyo 2014/7/22-25)
4. Takase B, Tanaka Y, Ishihara M. Myocardial Electrical Remodeling and Arrhythmogenic Substrate in Hemorrhagic Shock-Induced Heart. (The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Tokyo, 2014/3/21-23)
5. 高瀬凡平、田中良弘、東村悠子、木下学. 出血性ショックにおける致死性不整脈発生機序とリポソーム封入人工酸素運搬体の効果に関する実験的検討. (第21回日本血液代替物学会年次大会. 中央大学理工学部小ホール. 2014年12月8-9日).
6. Takase B, Tanaka Y. Myocardial Electrical Remodeling and Arrhythmogenic Substrate in Hemorrhagic Shock-Induced Heart. (American Heart Association Annual Scientific Session 2013, Dallas US A 2013/11/15-20)
7. Takase B, Tanaka Y, Ishihara M. Pressure overload causes right ventricular lethal arrhythmias: analysis by optical mapping in pulmonary artery banding and pneumonectomy model. (American Heart Association Annual Scientific Session 2013, Dallas US A 2013/11/15-20)

8. Takase B, Tanaka Y, Higshimura Y, Hattori H, Ishihara M. Significant role of action potential duration dispersion and connexin 43 in lethal arrhythmogenesis in hemorrhagic shock heart. (第28回日本不整脈学会学術大会, Tokyo 2013/7/4-6)
  
9. 高瀬凡平、東村悠子、田中良弘、木下 学. 出血性ショック心臓における致死性不整脈発生機序及び人工酸素運搬体による治療効果に関する検討. 第20回日本血液代替物学会年次大会. 奈良県新公会堂. 2013年12月6-7日.

2.2. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況 (発明者, 酒井宏水ほか)

1. 安定保存可能な酸素輸液剤 3,466,516
2. ヘモグロビン小胞体の光還元法 4,181,290
3. メト化防止剤を含有する人工酸素運搬体  
4,763,265
4. 配位子置換型輸液製剤 5,020,525
5. US Patent 6,916,303: Photoreduction method for hemoglobin-vesicle
6. US Patent 6,864,094: Method of preserving oxygen infusions.
7. Canadian Patent CA2383977: Method of preserving oxygen infusions.
8. US Patent 7,417,118: Pharmaceutical composition containing artificial oxygen carrier
9. European Patent 1,466,649: Pharmaceutical composition containing artificial oxygen carrier
10. PCT/JP2012/59233 (2012年4月4日出願): 小胞体の製造法. 各国移行済み。



## 別添 4

表 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者名
平成 24 年度			
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. <i>Shock</i> 38, 153-158 (2012)	2012 年 8 月	Lippincott Williams & Wilkins	Y. Seishi, H. Horinouchi, H. Sakai, K. Kobayashi.
Microcirculation and NO-CO studies of a natural extracellular hemoglobin developed for an oxygen therapeutic carrier. <i>Current Drug Discovery Technol.</i> 9, 166-172 (2012)	2012 年 9 月	Bentham Science	A.G. Tsai, M. Intaglietta, H. Sakai, E. Delpy, C.D. la Rochelle, M. Rousselot, F. Zal.
Cardiopulmonary hemodynamic responses to the small injection of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) in miniature pigs. <i>J. Biomed. Mater. Res. A</i> , 100A, 2668-2677 (2012)	2012 年 10 月	Wiley	H. Sakai, Y. Suzuki, K. Sou, M. Kano.
Physiological capacity of the reticuloendothelial system for the degradation of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) after massive intravenous doses by daily repeated infusion for 7 days in Pregnant rats and fetuses. <i>Life Sci.</i> 91, 420-428 (2012)	2012 年 10 月	Elsevier	M. Kaga, H. Ohta, Y. Lee, R. Kamii, H. Yamamoto, S. Akiyama, S. Watanabe, T. Matsuda, Y. Kimura, S. Tsuchiya, H. Tei, L. Okamura, H. Sakai, N. Yaegashi.
Fourteen-days observation and pharmacokinetic evaluation after massive intravenous infusion of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) in cynomolgus monkeys. <i>J. Drug Metab. Toxicol.</i> 3, 1000128 (2012)	2012 年 10 月	OMICS group	K. Taguchi, H. Watanabe, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi, T. Maruyama, M. Otagiri.
Swine hemoglobin as a potential source of artificial oxygen carriers, hemoglobin-vesicles. <i>Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol.</i> 41, 37-41 (2013)	2013 年 1 月	Informa Healthcare	H. Sakai, K. Ng, B. Li, N. Sugimura.
(総説)			
Cellular-type hemoglobin-based oxygen carrier (hemoglobin-vesicles) as a transfusion alternative and for oxygen therapeutics. <i>Current Drug Discovery Technol.</i> 9, 188-193 (2012)	2012 年 9 月	Bentham Science	H. Sakai.
Protein-protein interactions in solution and their interplay with protein specific functions. <i>J. Phys. Soc. Jpn</i> 81 (suppl.), SA002-1 – SA-002-11 (2012)	2012 年 9 月	Physical Society of Japan	T. Sato, T. Fukasawa, T. Komatsu, H. Sakai, S. Ishiwata.

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者名
平成25年度			
Primary and secondary immune responses to keyhole limpet hemocyanin in rats after the infusion of hemoglobin vesicle, an artificial oxygen carrier. <i>Artif. Organs</i> 38, 234-238 (2014)	2014年3月	Wiley	M. Fujihara, D. Takahashi, H. Abe, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi, H. Ikeda, H. Azuma
(総説)			
出血性ショック心臓における致死性不整脈の機序に関する実験的検討. <i>Therapeutic Research</i> 2013;34:1060- 1066.	2013年8月	ライフサイエンス出版	高瀬凡平、東村悠子、木村一生、田中良弘、服部秀美、石原雅之
輸血代替としての人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)製剤の安全性試験. <i>人工血液</i> 21, 36-48 (2013)	2013年11月	日本血液代替物学会	酒井宏水、堀之内宏久、東 寛、小田切優樹、小林紘一
Biocompatibility of a highly concentrated fluid of Hemoglobin-vesicles as a transfusion alternative. In: <i>Selective Topics in Nanomedicine</i> (T.M.S. Chang ed.) pp. 133-147, World Scientific, Singapore (2013)	2013年	World Scientific, Singapore	H. Sakai
Cellular-type hemoglobin-based oxygen carriers to mimic the red blood cells structure. In: <i>Hemoglobin-based oxygen carriers –principles, approaches and current status</i> (H.W. Kim & A.G. Greenburg eds.) Springer-Verlag (Berlin/Heidelberg, Germany). Chapter 12, pp. 235-248 (2013)	2013年12月	Springer-Verlag	H. Sakai
Biocompatibility of hemoglobin vesicles, a cellular-type artificial oxygen carrier, on blood cells and plasma proteins in vitro and in vivo. In: <i>Hemoglobin-based oxygen carriers –principles, approaches and current status</i> (H.W. Kim & A.G. Greenburg eds.) Springer-Verlag (Berlin/Heidelberg, Germany). Chapter 22, pp. 385-398 (2013)	2013年12月	Springer-Verlag	H. Azuma, M. Fujihara, H. Sakai
Cellular-type hemoglobin-based oxygen carriers as a resuscitative fluid for hemorrhagic shock: acute and long-term safety evaluation using beagle dogs. In: <i>Hemoglobin-based oxygen carriers –principles, approaches and current status</i> (H.W. Kim & A.G. Greenburg eds.) Springer-Verlag (Berlin/Heidelberg, Germany). Chapter 28, pp. 501-526 (2013)	2013年12月	Springer-Verlag	T. Ikeda, H. Horinouchi, Y. Izumi, H. Sakai, E. Tsuchida, K. Kobayashi

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者名
International consortium for development of hemoglobin-based oxygen carriers, oxygen therapeutics and multifunctional resuscitation fluids—a white paper. In: Hemoglobin-based oxygen carriers –principles, approaches and current status (H.W. Kim & A.G. Greenburg eds.) Springer-Verlag (Berlin/Heidelberg, Germany). Chapter 39, pp. 737-746 (2013)	2013年12月	Springer-Verlag	H.W. Kim, J.S. Jahr, A. Mozzarelli, H. Sakai
人工赤血球の開発状況と将来展望. <i>Anesthesia Network</i> 18, 37-41 (2014)	2014年1月	下野印刷	酒井宏水
抑制性マクロファージの機能発現に関わる分子基盤の解明. 旭川医科大学研究フォーラム. 14, 85-87 (2014)	2014年2月	旭川医科大学	東寛、小林博也、木村昭治
平成26年度			
Carbon monoxide-bound hemoglobin-vesicles as a potential therapeutic agent for the treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. <i>Biomaterials</i> 35, 6553-6562 (2014)	2014年8月	Elsevier	S. Nagao, K. Taguchi, H. Sakai, R. Tanaka, H. Horinouchi, H. Watanabe, K. Kobayashi, M. Otagiri, T. Maruyama.
Red blood cells donate electrons to methylene blue mediated chemical reduction of methemoglobin compartmentalized in liposome in blood. <i>Bioconjugate Chem.</i> 25, 1301-1310 (2014)	2014年7月	American Chemical Society	H. Sakai, B. Li, W. Lim, Y. Iga.
Normothermic preservation of the rat hind limb with artificial oxygen-carrying hemoglobin vesicles. <i>Transplantation</i> (in press)	印刷中	Lippincott Williams & Wilkins	J. Araki, H. Sakai, D. Takeuchi, Y. Kagaya, M. Naito, M. Mihara, M. Narushima, T. Iida, I. Koshima.
Potential electron mediators to extract electron energies of RBC glycolysis for prolonged in vivo functional lifetime of hemoglobin vesicles. <i>Bioconjugate Chem.</i> (in press)	印刷中	American Chemical Society	K. Kettisen, L. Bulow, H. Sakai
(総説)			
工赤血球による生体組織への酸素輸送. 「全人力・科学力・透析力に基づく透析医学」第6章: 腎性貧血. pp.369-373 平方秀樹 監修	2014年	医薬ジャーナル社	酒井宏水
人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)微粒子分散液の特徴. <i>粉体工学</i> 6, 909-914 (2014)	2014年6月	日本粉体工業技術協会	酒井宏水.
人工赤血球で血液不足を解決する日がやってくる. <i>Self Brand</i> 2015, 85 (2014)	2014年	フロムページ	酒井宏水
ヘモグロビンの再利用で赤血球の寿命を延ばす. <i>Someone</i> 24, 9 (2014)	2014年9月	リバネス出版	酒井宏水

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者名
人工赤血球(ヘモグロビンベシクル)の実現に向けて. 医学のあゆみ (印刷中)	印刷中	医歯薬出版株式会社	酒井宏水、久禮智子

#### 特許出願

PCT/JP2012/59233 (2012年4月4日出願): 小胞体の製造法.  
(2013年度に国内段階移行完了: 米国, インド, 中国, EP, 日本)

#### 報道

1. NHK Eテレ「サイエンスZERO」人工赤血球の研究を紹介 (2012年7月15日)
2. J-CASTニュースに紹介記事。「早大グループが「人工赤血球」を開発 大学見本市で発表」(2012年10月19日)
3. 日本経済新聞 朝刊に紹介記事。「知の明日を築く、アジア発、生命科学研究」(2012年12月6日)
4. 関西テレビ「スーパーニュースアンカー」 献血血液が将来的に不足することの解決策の一つとして、人工赤血球が紹介された(2013年5月20日(月)16:48~19:00)。
5. 日本テレビ「世界一受けたい授業」にて、人工赤血球が紹介された(2014年7月5日, 19:00 - 20:58)

#### その他

- 1) 日本血液代替物学会 第20回年次大会  
会 期:平成25年12月6日-7日  
会 場:奈良県新公会堂  
大会長:酒井 宏水(奈良県立医科大学医学部化学教室)
- 2) 第62回日本輸血・細胞治療学会総会 シンポジウム12「輸血治療を補完する人工赤血球製剤の効力と安全性」2014年5月17日 (奈良県新公会堂)
- 3) 第52回日本人工臓器学会大会 ワークショップ2「人工赤血球製剤の効力と安全性」2014年10月18日 (京王プラザホテル札幌)
- 4) 第21回日本血液代替物学会年次大会 シンポジウム1「人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)製剤の効能と安全性」2014年12月8日 (中央大学理工学部)