

学術研究助成金〔総合研究〕 成果報告書

令和 4 年 4 月 18 日

日本大学学長 殿

氏 名： 榎原 正靖

所属・資格： 文理学部・教授

実施研究所： 文理学部・自然科学研究所

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題

ファイブリン・ゲルへの選択的オリゴヌクレオチド封入現象を利用した薬物送達システムの開発

2 研究期間

令和元年度～令和 2 年度 / 令和 年度

3 研究組織

	氏 名	部科校・資格	役割分担
研 究 代 表 者	榎原 正 靖	文理学部・教授	研究の統括・マテリアルの作製と in vitro 評価
研 究 分 担 者	石 井 敬 基	医学部・教授	外科領域における SOEF の応用
	奥 村 恭 男	医学部・教授	循環器疾患治療における SOEF の応用
	北 野 大 輔	医学部・助教	動脈硬化モデルにおける動物実験
	永 嶋 孝 一	医学部・助教	不整脈モデルにおける動物実験
	深 町 大 介	医学部・助教	動脈硬化モデルにおける動物実験

※ホームページ等での公開 (可・否) いずれかをチェックしてください。
否の場合は、理由書を別途添付のこと。

4 将来獲得を目指す外部資金の種類 ※研究計画書に記載した内容を記入すること。
基盤研究 B, AMED 産学連携医療イノベーション創出プログラム ACT-M, AMED 橋渡し B, AMED 戦略的国際共同プログラム等

5 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況

氏名	申請年度	研究種目	研究課題	採・否
栞原正靖, 藤田博仁, 羽尾裕之	令和2年度	AMED・次世代がん	広角照射 RFA の基盤技術開発	否

6 著書・雑誌論文

著書, 雑誌, 抜き刷り等を添付してください。コピーの場合は掲載されたことが客観的にわかるものを添付してください。

著者・執筆者	著書名・雑誌名／論文名	巻・号	年月	出版社・発行所
M.Kuwahara (Corresponding Author) <i>et al.</i>	J Am Chem Soc. / DNA Polymerase Variants with High Processivity and Accuracy for Encoding and Decoding Locked Nucleic Acid Sequences.	142(51): 21530–21537.	2020年12月	米国化学会 (ACS)
M.Kuwahara (Corresponding Author) <i>et al.</i>	Appl. Sci. / Bifunctional Aptamer Drug Carrier Enabling Selective and Efficient Incorporation of an Approved Anticancer Drug Irinotecan to Fibrin Gels.	10, 8755.	2020年12月	MDPI
片岡由佳, 栞原正靖	CSJ カレントレビュー: 進化を続ける核酸化学 (日本化学会 編) / (Part II・5章) 化学修飾を導入した核酸アプタマー開発の進展	14: 76–85.	2021年10月	化学同人
Y. Ishii <i>et al.</i>	Anticancer Res. / COMMD5 Inhibits Malignant Behavior of Renal Cancer Cells.	41(6): 2805–2815.	2022年6月	HighWire
Y.Okumura (Corresponding Author) and K. Nagashima <i>et al.</i>	Heart Vessels. / Impact of Sinus Rhythm Maintenance on Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events after Catheter Ablation of Atrial	37(2): 327–336.	2022年2月	Springer

<p>D.Kitano (First Author) <i>et al.</i></p> <p>D.Fukamachi (First Author) <i>et al.</i></p>	<p>Fibrillation: Insights from AF Frontier Ablation Registry.</p> <p>J Atheroscler Thromb. / Effect of Rivaroxaban and Clopidogrel Combination Therapy on In-Stent Responses After Everolimus-Eluting Stent Implantation in a Porcine Coronary Model.</p> <p>JACC Case Rep. / A Novel Diagnostic Method for Acute Pulmonary Thromboembolisms: An X-Ray Fluoroscopic Video Analysis Workstation.</p>	<p>29(1): 69-81.</p> <p>3(6): 941-943.</p>	<p>2022 年 1 月</p> <p>2021 年 6 月</p>	<p>Japan Atherosclerosis Society</p> <p>ELSEVIER</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------------------------

7 学会発表等

要旨集の抜き刷り、発表原稿のコピー等及び発表したことがわかるものを添付してください。

発表者名	学会名	発表テーマ	発表年月
Y.Kataoka,H. Fujita,Y.Nakajima, M.Yamada, M.Kuwahara M. Kuwahara	The 46th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry	Bifunctional Nucleic Acid Aptamers as Potent Drug Carriers for Inhibition of Cancer Cell Proliferation	2019 年 10 月
M. Kuwahara	The 2nd Aptamer Seminar in Tokyo	Xeno-Nucleic Acid Aptamers: Progress in Nucleic Acid Aptamer Development with Chemical Modification	2021 年 7 月
H.Fujita, Y.Kataoka, M. Kuwahara	Webinar Universe 10 in FIBER 日本核酸化 学会若手フォーラム	Effect of Fibrin Gel with Camptothecin Derivatives Using a Bifunctional Aptamer	2021 年 8 月
H.Fujita, Y.Kataoka, M. Kuwahara	The 48th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry	Characterization of a Bifunctional Aptamers and Improvement of Drug Effects	202 年 11 月

8 本研究課題に関するその他の発表（新聞，一般雑誌掲載等）

なし

9 他の研究への発展

なし

10 その他の成果

なし

11 本研究課題による知的財産権の出願・取得状況

名 称	知的財産の種類	発 明 者 (考案者・創作者)	権 利 者	出願・登録番号	出願年月日	取得年月日
なし						

令和元年度 学術研究助成金 成果物・総括表

[総合研究：総 19-001, 令和元—令和 2 年度]

研究代表者：栗原正靖

研究組織

氏名	所属部科校・資格	役割分担
〈研究代表者〉		
栗原正靖	文理学部／教授	研究の統括・マテリアルの作製と in vitro 評価
〈研究分担者〉		
A. 石井敬基	医学部／教授	外科領域における SOEF の応用
B. 奥村恭男	医学部／教授	循環器疾患治療における SOEF の応用
C. 北野大輔	医学部／助教	動脈硬化モデルにおける動物実験
D. 永嶋孝一	医学部／助教	不整脈モデルにおける動物実験
E. 深町大介	医学部／助教	動脈硬化モデルにおける動物実験

成果物・総括表

	著者名 (下線は本研究の構成員)	論文タイトル (掲載雑誌名)	当該課題との関連
1	代表者 <u>M. Kuwahara</u> (Corresponding Author) <i>et al.</i>	DNA Polymerase Variants with High Processivity and Accuracy for Encoding and Decoding Locked Nucleic Acid Sequences. (J Am Chem Soc.142(51): 21530-21537.)	当該マテリアル作製のための分子ツールの改変・創製に関する研究
2	代表者 <u>M. Kuwahara</u> (Corresponding Author) <i>et al.</i>	Bifunctional Aptamer Drug Carrier Enabling Selective and Efficient Incorporation of an Approved Anticancer Drug Irinotecan to Fibrin Gels. (Appl. Sci.10, 8755.)	承認薬剤を用いた当該マテリアルの薬物送達 (DDS) 機能評価に関する研究

3	<p>代表者 片岡由佳, <u>栞原正靖</u></p>	<p>(Part II・5章) 化学修飾を導入した核酸アプタマー開発の進展 (CSJ カレントレビュー: 進化を続ける核酸化学 (日本化学会 編) /14: 76-85.)</p>	<p>当該マテリアルに係る研究分野の発展ならびに近年の研究動向に関する解説 (著書)</p>
4	<p>分担者 A <u>Y. Ishii et al.</u></p>	<p>COMMD5 Inhibits Malignant Behavior of Renal Cancer Cells. (Anticancer Res. 41(6): 2805-2815.)</p>	<p>当該マテリアルの応用に関わる腎細胞癌 (RCC) の悪性表現型における COMMD5 の機構解明に関する研究</p>
5	<p>分担者 B, D <u>Y. Okumura</u> (Corresponding Author) and <u>K. Nagashima et al.</u></p>	<p>Impact of Sinus Rhythm Maintenance on Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Insights from AF Frontier Ablation Registry. (Heart Vessels. 37(2): 327-336.)</p>	<p>当該マテリアルの応用に関わる心房細動アブレーション後の主要な心臓および脳血管の有害事象に対する洞調律維持の影響に関する研究</p>
6	<p>分担者 C <u>D. Kitano</u> (First Author) <i>et al.</i></p>	<p>Effect of Rivaroxaban and Clopidogrel Combination Therapy on In-Stent Responses After Everolimus-Eluting Stent Implantation in a Porcine Coronary Model. (J Atheroscler Thromb. 29(1): 69-81.)</p>	<p>当該マテリアルの応用に関わるブタ疾患モデルを用いた薬剤溶出性ステント移植後の二重抗血小板療法における薬剤組み合わせに関する研究</p>
7	<p>分担者 E <u>D. Fukamachi</u> (First Author) <i>et al.</i></p>	<p>A Novel Diagnostic Method for Acute Pulmonary Thromboembolisms: An X-Ray Fluoroscopic Video Analysis Workstation. (JACC Case Rep. 3(6): 941-943.)</p>	<p>当該マテリアルの応用に関わる急性肺血栓塞栓症 (APE) を診断のためのコントラスト強調胸部コンピュータ断層撮影に関する研究</p>

学術研究助成金〔総合研究〕成果報告書

令和 4年 6月 9日

日本大学学長 殿

氏 名： 鈴木 豊 史

所属・資格： 薬 学部・ 教 授

実施研究所： 薬 学部・ 薬 学 研究所

下記のとおり報告いたします。

1 研究課題

鼻から脳への薬物移行経路を介した経鼻投与製剤の基盤技術の開発と中枢疾患治療戦略

2 研究期間

令和 元 年度～令和 2 年度 / 令和 年度

3 研究組織

	氏 名	部科校・資格	役割分担
研 代 究 表 者	鈴木 豊史	薬学部・教授	研究総括／鼻から脳薬物移行機構解明
研 究 分 担 者	柏田 歩	生産工学部・教授	経鼻送達ナノキャリアーの創製
	石毛 久美子	薬学部・教授	中枢疾患に対する経鼻的治療効果の解析
	小林 俊亮	薬学部・教授	樹状突起タウとアルツハイマー病発症との関連の解析
	橋崎 要	薬学部・准教授	ナノファイバーゲルの経鼻用基剤への最適化
	鈴木 直人	薬学部・専任講師	経鼻用基剤の物性評価と製剤設計
	田中 融	薬学部・助教	高リン酸化タウ出現機構の解析

※ホームページ等での公開 (可・否) いずれかをチェックしてください。
否の場合は、理由書を別途添付のこと。

4 将来獲得を目指す外部資金の種類 ※研究計画書に記載した内容を記入すること。

文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)

公益財団法人 上原記念生命科学財団 [第 4 部門] (健康と医療を支える技術の創出を目指す、生命科学と異分野との融合研究)

5 本研究をもとに申請した外部研究資金及びその獲得状況

氏名	申請年度	研究種目	研究課題	採・否
鈴木 豊史	令和4年度	文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)	神経保護を目指した経鼻吸収に適した基剤の最適化とその薬効評価	否

6 著書・雑誌論文

著書、雑誌、抜き刷り等を添付してください。コピーの場合は掲載されたことが客観的にわかるものを添付してください。

著者・執筆者	著書名・雑誌名／論文名	巻・号	年月	出版社・発行所
<u>鈴木 豊史</u>	医薬品相互作用研究／鼻腔内経路による薬物送達：血液脳関門を迂回した脳標的化	45 巻 2 号	2021 年 7 月	一般社団法人 医薬品相互作用 研究会
Mitsuyoshi Fukuda, Takanori Kanazawa, Shingo Iioka, Takayuki Oguma, Ryohei Iwasa, Saki Masuoka, <u>Naoto Suzuki</u> , Yasuhiro Kosuge, <u>Toyofumi Suzuki</u>	Journal of Controlled Research ／ Quantitative analysis of inulin distribution in the brain focused on nose-to-brain route via olfactory epithelium by reverse esophageal cannulation	332 巻	2021 年 4 月	Elsevier

<u>Ayumi Kashiwada</u> , Kana Namiki, Haruka Mori	Processes / Design and Construction of pH-Selective Self-Lytic Liposome System	8 巻 12 号	2020 年 11 月	MDPI
<u>Toru Tanaka</u> , Sachiyo Ohashi, Akihiko Takashima, <u>Shunsuke Kobayashi</u>	Neurochemical International / Glutamate-responsive translation of dendritic GSK3 β mRNA triggers a cycle for amplification of reactivated preexisting GSK3 β that is indispensable for tau hyperphosphorylation	139 巻	2020 年 7 月	Elsevier
<u>鈴木直人</u> , 金沢貴憲, <u>鈴木豊史</u>	PHARM TECH JAPAN / Nose-to-Brain デリバリーを指向した経鼻投与製剤の設計	36 巻 7 号	2020 年 6 月	じほう
Hiroshi Nango, Yasuhiro Kosuge, Nana Yoshimura, Hiroko Miyagishi, Takanori Kanazawa, <u>Kaname Hashizaki</u> , <u>Toyofumi Suzuki</u> , <u>Kumiko Ishige</u>	Cells / Molecular mechanisms underlying prostaglandin D2 induced neuritogenesis in a motor neuron-like NSC-34 cells	9 巻 4 号	2020 年 4 月	MDPI

<u>橋崎 要</u> , 梅田里紗, 三浦基文, 田口博之, 藤井まき子	薬学雑誌／疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いたりポソームの架橋とレオロジー特性	140 巻 3 号	2020 年 3 月	公益社団法人 日本薬学会
<u>鈴木豊史</u> , <u>鈴木直人</u> , 金沢貴憲	オレオサイエンス／鼻から脳への薬物送達における輸送機構とナノシステムの役割	20 巻 2 号	2020 年 2 月	公益社団法人 日本油化学会

7 学会発表等

要旨集の抜き刷り, 発表原稿のコピー等及び発表したことがわかるものを添付してください。

発表者名	学会名	発表テーマ	発表年月
谷川寛明, <u>鈴木直人</u> , 山下友季, 金沢貴憲, <u>鈴木豊史</u>	日本薬学会第 141 年会 (広島, オンライン開催)	エトドラクからなるイオン液体の経鼻投与後における鼻腔内滞留性および脳移行性[28V11-pm13S] (口頭発表)	2021 年 3 月 28 日
<u>鈴木直人</u> , 立石 傳, 高野類斗, 藏野匠, <u>橋崎要</u> , 金沢貴憲, <u>鈴木豊史</u>	日本薬学会第 141 年会 (広島, オンライン開催)	逆紐状ミセルへの水添加量が経鼻デバイスによる射出および鼻腔内滞留性に及ぼす影響[27P01-1778]ポスター発表	2021 年 3 月 27 日
谷川寛明, <u>鈴木直人</u> , <u>橋崎要</u> , 長友太希, 柳侑里, 鈴木綾乃, 金沢貴憲, <u>田中融</u> , <u>小林俊亮</u> , 石毛久美子, 柏田歩, <u>鈴木豊史</u>	第 64 回日本薬学会関東支部大会 (武蔵野大学薬学部, オンライン開催)	3次元ヒト鼻腔透明モデルを用いた温度感受性 in situ ゲル剤の鼻腔内滞留性の定量的評価法の開発[I-01] (口頭発表)	2020 年 9 月 19 日

8 本研究課題に関するその他の発表（新聞，一般雑誌掲載等）

特になし。

9 他の研究への発展

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は血液脳関門（BBB）を通過できない。そのため，中枢性疾患の一因と考えられる脳内炎症を抑制できる可能性があるが，全身投与では脳への送達が困難である。経鼻投与は，BBB を介さず直接脳へ薬物を送達できることから，鼻腔内滞留性および粘膜透過性を付与することで，脳移行性が向上できる。本研究では，高い粘稠性と粘膜透過性を有するイオン液体（IL）を，NSAIDs であるエトドラク（ETD）を用いて調製することで，イオン液体化が経鼻投与した ETD の鼻腔内滞留性および脳移行性に及ぼす影響を検討した。その結果，IL 溶液の粘性は ETD 溶液と比較して相対的に高かった。経鼻投与後 30 分における鼻粘膜表面の ETD の滞留量は，IL 溶液にすることで約 2 倍向上した。これに対して，IL 溶液投与後の食道および消化管における ETD 量は ETD 溶液に比べ有意に低下した。ETD の脳移行量は，経鼻投与後から 90 分までのいずれの測定時点においても，IL 溶液投与群で高値を示した。これらの結果より，IL 化は経鼻投与による NSAIDs の鼻腔内滞留性のみならず脳移行性の向上に有用であることが示唆された。現在，鈴木豊史，鈴木直人らの共著を英文論文として学術誌に投稿中である。

10 その他の成果

2021 年 8 月，鈴木豊史，鈴木直人「第 20 回日本油化学会オレオサイエンス賞」受賞（添付）。この賞は，日本油化学会が刊行する学会誌オレオサイエンスに掲載された総説〈年間約 50 報〉の中から特に優れたものに授与されるものである。本受賞は「鼻から脳への薬物送達における輸送機構とナノシステムの役割」に関する総説が認められたことによるものである。

11 本研究課題による知的財産権の出願・取得状況

名称	知的財産の種類	発明者 (考案者・創作者)	権利者	出願・登録番号	出願年月日	取得年月日
特になし。						