

衛生薬学分野

所属教員

教授：小暮健太郎、助教：大園瑞音

研究室の研究活動実績

1. 研究概要

細胞は脂質膜によって覆われているが、細胞内外で生じる活性酸素によって攻撃される危険性がある。そのため活性酸素を除去できる抗酸化物質は、疾患予防や美容のために重要な役割を担っている。また、最近の検討から微弱な電流により細胞膜が変化し、外来物質の細胞内取り込みが上昇することが見出されており、細胞膜が外部刺激に応答する仕組みが注目されている。また、脂質膜小胞リポソームは、DDS キャリアーとして盛んに研究されているが、生体内には血液脳関門などの薬物送達における障壁が存在し、それらを能動的に突破可能なキャリアーの開発が求められる。当研究室では、抗酸化物質の作用機構や生活習慣病治療への応用、微弱電流による細胞生理変化の機構解析、さらに細胞外小胞エクソソームの性質を利用し、生体内障壁の突破を可能とする DDS の開発に取り組んでいる。また、ビタミンE誘導体の様々な生物活性に着目し、新しい抗肥満薬の開発と作用機構の解明にも取り組んでいる。

<主な研究テーマ>

- ・抗酸化物質の作用発現機構解明とその誘導体による生活習慣病治療
- ・微弱電流による細胞生理の制御メカニズムの解明
- ・脳梗塞部位の血液脳関門突破技術の開発と治療への展開
- ・細胞外小胞エクソソームを用いた新規 DDS の開発と疾患治療

1. 研究に関する活動実績

1-1. 研究内容を表すキーワード、キーワード

小暮健太郎：生体膜、抗酸化物質、微弱電流、薬物送達、細胞生理制御、エクソソーム、リポソーム

大園瑞音：ビタミンE誘導体、細胞内 Ca 動態

1-2. 学位論文

卒業論文タイトル（6年制）

- 1) 西川明菜：がん細胞由来エクソソームとアジュバント封入リポソームからなるキメラナノ粒子の構築
- 2) 西川陽奈：Hesperidin 含有リポソームによるメラニン産生抑制効果の検討
- 3) 道上巧基：サルコペニア治療を目指したイオントフォレシスによるマイオスタチン阻害ペプチドの骨格筋送達
- 4) 柳 香蓮：経皮薬物送達技術イオントフォレシスの安全性に関する検討

修士論文タイトル

- 1) 山崎美沙季：トコフェロール誘導体を基本構造とした新規抗肥満薬の開発
- 2) 米田晋太郎：粒子径制御 FK506 内封脂質ナノ粒子(LNP)の構築とその脳梗塞治療への応用

博士論文タイトル

- 1) Md Hanif Ali : Study on metabolism of very long-chain fatty acids in peroxisomes and their related disease

1-3. 特記事項 (学生の受賞等)

- 1) 米田晋太郎：日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ受賞
- 2) 道上巧基：日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞受賞

1-4. 学会発表 (所属教員、発表学生は下線)

国内学会

- 1) 田嶋里帆、平田悠真、三橋尚登、福田達也、真島英司、小暮健太郎. ProteinA 誘導体を用いた抗体修飾リポソームの開発と腫瘍集積性の検討. *日本薬剤学会第36年会*, オンライン, 2021年5月13-15日.
- 2) 米田晋太郎、福田達也、小暮健太郎. 脳虚血/再灌流障害の治療を目指した粒子径制御リポソーム化 FK506 の構築. *日本薬剤学会第36年会*, オンライン, 2021年5月13-15日.
- 3) 山田海斗、福田達也、小暮健太郎. イオントフォレシスを用いたエクソソームの皮内送達によるがん免疫療法に向けた検討. *日本薬剤学会第36年会*, オンライン, 2021年5月13-15日.
- 4) 井上慎也、福田達也、小暮健太郎. イオントフォレシスによるヒアルロン酸の皮内送達. *日本薬剤学会第36年会*, オンライン, 2021年5月13-15日.
- 5) 福田達也、小暮健太郎. 生体バリアの突破を目指した生体膜模倣 DDS の開発. 特別企画シンポジウム2「徳島発の最先端研究と薬剤学への展開」. *日本薬剤学会第36年会*, オンライン, 2021年5月13-15日.
- 6) 小暮健太郎、下川達張、福田達也. アスタキサンチン含有リポソーム製剤によるドライアイ抑制効果の検討. *第74回日本酸化ストレス学会・第21回日本NO学会合同学術集会*, オンライン, 2021年5月19-20日.
- 7) 小暮健太郎、瀬戸唯加、山崎美沙季、大園瑞音. 脂肪蓄積抑制作用を有する新規ビタミンEエステル体の開発. *第368回脂溶性ビタミン総合研究委員会*, オンライン, 2021年6月18日.
- 8) 小暮健太郎、田中太智、井上慎也、道上巧基、福田達也. タイトジャンクション開裂ペプチド AT1002 とイオントフォレシスの組み合わせによる肥厚化した乾癬皮膚内への NF- κ B デコイオリゴ DNA の送達. *日本核酸医薬学会第6年会*, オンライン, 2021年6月27-29日.
- 9) 福田達也、森 日向子、小暮健太郎. 膵臓がん治療を目指したイオントフォレシスによる膵臓への核酸医薬送達. *日本核酸医薬学会第6年会*, オンライン, 2021年6月27-29日.
- 10) 福田達也、吉見真太郎、小暮健太郎. がん組織深部への浸透を目指した白血球模倣リポソームの開発. *第37回日本DDS学会*, 千葉, 2021年6月29-30日.
- 11) 山崎美沙季、福田達也、中尾允泰、佐野茂樹、小暮健太郎. 新規ビタミンE エステル体の脂肪細胞に対する脂肪蓄積抑制効果. *日本ビタミン学会第73回大会 Part1*, オンライン, 2021年6月11日-7月30日.
- 12) 瀬戸唯加、山崎美沙季、福田達也、小暮健太郎. ビタミンE コハク酸及びビタミンE 共含有リポソームが脂肪蓄積に及ぼす影響. *日本ビタミン学会第73回大会 Part1*, オンライン, 2021年6月11日-7月30日.
- 13) 大園瑞音、Ray Manobendoro Nath、山崎美沙季、瀬戸唯加、中尾允泰、福田達也、佐野茂樹、小暮健太郎. ビタミンE 誘導体による細胞死誘導機構の解明と 安全な抗肥満薬開発への展開. *第42回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム*, オンライン, 2021年10月28-29日.
- 14) 小暮健太郎、大塚ちほ、虎尾 祐、三村美夕紀、大園瑞音、福田達也. 微弱電流が誘導するユニークなエンドサイトーシスの特性. *第42回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム*, オンライン, 2021年10月28-29日.
- 15) 大塚ちほ、虎尾 祐、福田達也、小暮健太郎. 微弱電流処理時に生じるセラミド増加のメカニズム解析. *第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会*, オンライン, 2021年11月8-21日.
- 16) 山崎美沙季、福田達也、中尾允泰、佐野茂樹、小暮健太郎. 脂肪蓄積抑制作用を有する安全性の高い新規トコフェロールエステル体の開発. *第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会*, オンライン, 2021年11月8-21日.
- 17) 瀬戸唯加、山崎美沙季、福田達也、小暮健太郎. 脂肪細胞に対するトコフェロールおよびトコフェロール

- コハク酸共含有リポソームの脂肪蓄積抑制効果. 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, オンライン, 2021年11月8-21日.
- 18) 米田晋太郎、福田達也、大園瑞音、小暮健太郎. 粒子径制御 FK506 内封脂質ナノ粒子の構築と脳梗塞部位への送達効率の向上. 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, オンライン, 2021年11月8-21日.
- 19) 大園瑞音、渡辺 朗、篠原康雄、山本武範. ミトコンドリアカルシウムユニポーターのコイルドコイルドメインの構造機能解析. 膜シンポジウム 2021, オンライン, 2021年11月16-17日.
- 20) 金山鈴華、福田達也、大園瑞音、小暮健太郎. ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 Exosome の皮内送達による皮膚炎症抑制の試み. 膜シンポジウム 2021, オンライン, 2021年11月16-17日.
- 21) 山下祥花、福田達也、大園瑞音、小暮健太郎. 改変型 Protein A を用いた抗体修飾によるエクソソームへの標的化能の付与. 膜シンポジウム 2021, オンライン, 2021年11月16-17日.
- 22) 平町愛美、西川明菜、福田達也、小暮健太郎、大園瑞音. エクソソームとリポソームの膜融合による組織指向性を有する新規 DDS キャリアの構築. 膜シンポジウム 2021, オンライン, 2021年11月16-17日.
- 23) 小暮健太郎. シンポジウム「ビタミンを中心としたケミカルバイオロジー研究」ビタミンEエステル体の生物活性におけるエステル構造の影響. 日本ビタミン学会第73回大会 Part2, オンライン, 2021年11月20-21日. (招待講演)
- 24) 小暮健太郎、田中太智、井上慎也、道上巧基、福田達也. タイトジャンクション開裂ペプチド AT1002 とイオントフォレシスによる肥厚化乾癬皮膚内への NF- κ B デコイオリゴ DNA のデリバリー. 遺伝子・デリバリー研究会第20回シンポジウム, 横浜, 2021年12月4日.
- 25) 道上巧基、高山健太郎、林 良雄、大園瑞音、小暮健太郎. イオントフォレシスによるマイオスタチン阻害ペプチドの筋内送達による筋量増大. 遺伝子・デリバリー研究会第20回シンポジウム, 横浜, 2021年12月4日.
- 26) 大園瑞音、渡辺 朗、篠原康雄、山本武範. ミトコンドリアカルシウムユニポーターのコイルドコイルドメインの構造機能解析. 日本薬学会第142年会, オンライン, 2022年3月25-28日.
- 27) Ray Manobendro Nath, Mizune Ozono, Misaki Yamasaki, Kentaro Kogure. Apoptogenic Activity of Tocopheryl Esters Depends on their Structure. 日本薬学会第142年会, オンライン, 2022年3月25-28日.
- 28) Tabassum Ara, Satoko Ono, Mahadi Hasan, Mizune Ozono, Tatsuya Fukuta, Kentaro Kogure. Protective effects of ferulic acid liposomal formulation on CCl4-induced liver damage. 日本薬学会第142年会, オンライン, 2022年3月25-28日.

国際学会

該当なし

1-5. 論文等

原著論文（責任著者に*、所属教員に二重線、学生に下線）

- 1) Hirata Y, Tashima R, Mitsunashi N, Yoneda S, Ozono M, Fukuta T, Majima E, Kogure K*. A simple, fast, and orientation-controllable technology for preparing antibody-modified liposomes. *Int. J. Pharm.* 607, 120966 (2021).
- 2) Hama S*, Sakai M, Itakura S, Majima E, Kogure K. Rapid modification of antibodies on the surface of liposomes composed of high-affinity protein A-conjugated phospholipid for selective drug delivery. *Biochem. Biophys. Rep.* 27, 101067 (2021).
- 3) Nakayama A*, Nakamura T, Tabassum A, Fukuta T, Karanjit S, Harada T, Oda A, Abe M, Kogure K, Namba K.* Development of a novel antioxidant based on a dimeric dihydroisocoumarin derivative.

Tetrahedron Letters, 74, 153176 (2021).

- 4) Fukuta T, Tanaka D, Inoue S, Michiue K, Kogure K. * Overcoming thickened pathological skin in psoriasis via iontophoresis combined with tight junction-opening peptide AT1002 for intradermal delivery of NF- κ B decoy oligodeoxynucleotide. *Int. J. Pharm.* 602, 120601 (2021).
- 5) Fukuta T*, Yoshimi S, Kogure K. Leukocyte-mimetic liposomes penetrate into tumor spheroids and suppress spheroid growth by encapsulated doxorubicin. *J Pharm Sci* 110, 1701-1709 (2021).
- 6) Majima D, Mitsuhashi R, Yamasaki M, Kajimoto K, Fukuta T, Kogure K. * Suppression of lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes by α -tocopheryl succinate. *Biol Pharm Bull* 44, 46-50 (2021).

総説 (責任著者に*, 所属教員に二重線、学生に下線)

- 1) 小暮健太郎*, 福田達也. イオントフォレシスによる経皮デリバリー. *Drug Delivery System* 36, 90-100 (2021).

著書 (責任著者に*, 所属教員に二重線、学生に下線)

- 1) 小暮健太郎*, 1.3. ビタミンE 1.3.7 生理学・薬理学 (抗酸化作用). 「ビタミン・バイオフィクター総合事典」(株)朝倉書店 (編集: 日本ビタミン学会) pp59-61 (2021).
- 2) 田中 保, 小暮健太郎. 3.6. 活性リン脂質 3.6.1. はじめに. 「ビタミン・バイオフィクター総合事典」(株)朝倉書店 (編集: 日本ビタミン学会) pp359-360 (2021).

1-7. 外部資金・研究費取得状況

文部科学省科学研究費補助金

小暮健太郎

- 1) 基盤研究 B、研究代表者: 小暮健太郎、研究期間: R3-R5 年度、研究課題名: ゲノム編集ツール臓器内直接送達システムによる生体内ダイレクトゲノム編集技術の開発、R3 年度配分額: 5,700 千円
- 2) 挑戦的研究 (萌芽)、研究代表者: 小暮健太郎、研究期間: R3-R4 年度、研究課題名: 電気とナノ粒子を組み合わせた抗ウイルスケミカル・ワクチンシステムの創製、R3 年度配分額: 2,500 千円
- 3) 挑戦的研究 (萌芽)、研究代表者: 南川典昭 (研究分担者: 小暮健太郎)、研究期間: R3-R4 年度、研究課題名: 化学の力で創造する新しい細胞システム

民間財団の競争的資金

小暮健太郎

- 1) 公益財団法人テルモ生命科学振興財団 2021 年度研究開発助成、研究代表者: 小暮健太郎、研究期間: R3 年度、研究課題名: ケミカルワクチン実現のための抗ウイルス核酸医薬ナノ粒子の創製、配分額: 2,000 千円

2. 教育に関する活動実績

2-1. 担当講義および実習・演習等 (学部)

小暮健太郎

- 1) 医療における人間学
- 2) 衛生薬学 1
- 3) 衛生薬学 2
- 4) 環境薬学
- 5) 衛生化学実習

- 6) 薬学英語 1
- 7) コア DDS 講義
- 8) 研究体験演習（前後期）
- 9) レギュラトリーサイエンス講座
- 10) 基礎医療薬学
- 11) 先端医療薬学

大園瑞音

- 1) 研究体験演習 I・II
- 2) 衛生薬学 1
- 3) 衛生化学実習
- 4) チーム医療入門蔵本地区 1 年生合同 WS

2-2. 担当講義および授業・演習等（大学院）

小暮健太郎

- 1) 健康生命薬学概論
- 2) 創薬研究実践特論

大園瑞音

- 1) 健康生命薬学特論

2-3. 6年制事前学習および共用試験、学外実務実習への貢献

小暮健太郎

- 1) OSCE における領域責任者
- 2) 学外実習施設（薬局）訪問

大園瑞音

- 1) OSCE 評価者

2-4. FD 研修、教育関連ワークショップ等への参加

小暮健太郎

- 1) 薬学部研究倫理プログラム e-learning を実施
- 2) 薬学部 FD

大園瑞音

- 1) 薬学部研究倫理プログラム e-learning
- 2) 薬学部 FD

3. 学部・大学への貢献活動実績

学部運営への貢献

小暮健太郎

- 1) 創製薬科学科長
- 2) 創製薬科学研究者育成コース長
- 3) 薬学部運営会議構成員

委員会活動（全学）

小暮健太郎

- 1) 自己点検・評価委員会
- 2) 高等教育研究センターアドミッション部門 AP と共通テスト対応の検討ワーキング

- 3) 教育の成果・効果を検証するためのアンケート調査ワーキンググループ
- 4) 大学院医歯薬学研究部倫理委員会
- 5) 大学院医歯薬学研究部教授会構成員

委員会活動（学部）

小暮健太郎

- 1) 総合薬学研究推進学分野運営委員会
- 2) 薬学部進路委員会
- 3) 入試広報委員会（委員長）
- 4) 自己点検・評価委員会（委員長）
- 5) 防災環境委員会
- 6) 卒後教育公開講座実施委員会
- 7) 徳島大学薬学部動物飼育実験室長（室長）
- 8) 徳島大学薬学部動物飼育実験室運営委員会（委員長）
- 9) 徳島大学薬学部教育研究助成奨学金運営委員会
- 10) 薬学部廃棄物等処理委員会
- 11) 徳島大学薬学部薬学科教育プログラム評価委員会（委員長）
- 12) 徳島大学薬学部創製薬科学科教育プログラム評価委員会（委員長）
- 13) 徳島大学大学院薬科学教育部博士前期課程教育プログラム評価委員会（委員長）
- 14) 徳島大学大学院薬科学教育部博士後期課程教育プログラム評価委員会（委員長）
- 15) 徳島大学大学院薬科学教育部博士課程教育プログラム評価委員会（委員長）
- 16) 薬学教育評価ワーキンググループ
- 17) 低温室連絡会議（主査）
- 18) 学修改善サポートワーキンググループ
- 19) 新6年制カリキュラム検討ワーキンググループ（主査）

学部広報活動（高校訪問等）

小暮健太郎

- 1) 薬学部宣伝隊：親和女子高等学校（5月11日、オンライン）
- 2) 和歌山県薬剤師会主催第9回薬学部進学セミナー：Web開催（11月21日）
- 3) 島根県薬剤師会高校生セミナー：Web開催（12月12日）
- 4) 高知県薬剤師会高校生のための薬学セミナー：Web開催（2月16日）

薬友会活動

小暮健太郎

- 1) 常任理事

4. 社会的活動実績

学会等での活動

小暮健太郎

- 1) 日本薬剤学会：代議員
- 2) 日本DDS学会：評議員
- 3) 日本ビタミン学会：代議員・幹事
- 4) ビタミンE研究会：幹事
- 5) 遺伝子・デリバリー研究会：会長

- 6) 物性物理化学研究会：委員
- 7) 日本酸化ストレス学会：評議員
- 8) 日本膜学会：評議員
- 9) 日本核酸医薬学会：デリバリー担当幹事
- 10) 脂溶性ビタミン総合研究委員会委員
- 11) 日本薬剤学会第36年会組織委員
- 12) 日本薬剤学会第37年会組織委員
- 13) 日本核酸医薬学会第6回年会組織委員
- 14) Journal of Nutritional Science and Vitaminology 編集副委員長
- 15) 日本ビタミン学会誌編集委員
- 16) Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 編集委員
- 17) 膜シンポジウム2021 実行副委員長
- 18) 日本薬学会 国際交流委員会 委員
- 19) 6年制薬学教育制度調査検討委員会モデル・コアカリ大項目検討小委員会班員

大園瑞音

- 1) 公益社団法人 日本薬剤学会第36年会 実行委員
- 2) 日本核酸医薬学会第6回年会 若手サテライトシンポジウム 実行委員
- 3) 膜シンポジウム2021 実行委員

地域社会への貢献

小暮健太郎

- 1) 徳島県廃棄物処理施設設置調査委員会委員

5. その他（特記事項）

小暮健太郎

- 1) 岐阜薬科大学特別研究費審査委員会委員
- 2) 芝浦工業大学博士論文学外審査委員