

# 教育研究業績書

2016年10月01日

所属：薬学科

資格：教授

氏名：高橋 幸一

研究分野	研究内容のキーワード
薬剤学、製剤学、薬物動態学	難溶性薬物、バイオアベイラビリティ改善、薬物・物質の生体膜透過
学位	最終学歴
薬学博士、薬学修士、薬学士	広島大学大学院 医学系研究科 博士後期課程 修了

教育上の能力に関する事項		
事項	年月日	概要
<b>1 教育方法の実践例</b>		
1. 担任クラス指導	2014年4月から2014年7月	担任のクラスも3年生になり、共用試験、学外実習、卒業へと続く大切な学年でもある。また、4年生への進級条件も厳しくなることから、再試験ならびに再履修科目の多い学生をリストアップし、2014年度前期に1名約30分程度の面談を行い、厳しく担任指導を行った。
2. 製剤化のサイエンスIII	2010年4月から2014年10月	製剤化のサイエンスIIIは、製剤化のサイエンスIおよびII、薬物の臓器への到達と消失とも密接に関連した科目である。そこで、新しい内容の講義ばかりではなく、これら関連した科目内容を出来るだけ復習するように心がけながら授業を行った。
3. 薬物の臓器への到達と消失	2010年4月から2014年9月	教科書のまとめを全て板書し、さらに内容を出来るだけ模式的に説明を加えることにより①学生のノート作りを行う、②各自の実力に応じてノートに説明を書き加えることができる、と云うことに心がけて授業を行った。
4. 薬物動態の解析	2010年4月から2014年4月	本科目は、主に数式を用いて計算を行う科目であり、本学の学生の多くが不得意とする分野である。数式については、微分方程式が示す意味、積分を行った後の式の意味とその使い方について説明を加えた。また、1回10問程度の問題を学生に配布し、その回答をレポートと言う形で提出をさせ、学生個人が理解度のチェックに役立てるとともに、問題の解説を加えることにより、理解不足の点などのチェックに役立てるように配慮した。
<b>2 作成した教科書、教材</b>		
1. 薬物の生体内運命 (第5版)	2013年3月	編集 中島恵美
2. 標準薬剤学 (第3版)	2012年4月	渡辺善照・芳賀信・西宮洋三・藤井まき子・高橋幸一・石坂隆史・竹下光弘・宇都口直樹・櫻井栄一・村田亮・岡田弘晃・毛利公則・江戸清人・三川武彦・矢後和夫・横田慎一・幸田幸直・佐藤博・菅優・増田寛樹・杉山健太郎・萩原美枝子・伊藤晶子・山下恒弘・清田雅子・小野田学時・近藤昌夫 本書は、学生が薬剤師を目指すために必要な薬剤学の基礎を幅広く身につけるために物理薬剤学や生物薬剤学などの科目別の構成をとらずに編集されている。私は、各種剤形の製法と理論の中の分散製剤と半固形製剤を分担し、これら製剤の理解に必要な理論をわかりやすく解説した。担当 (pp. 67~99)
3. 薬物の生体内運命 (第4版)	2009年3月	編集 中島恵美
4. 薬物の生体内運命 (第3版)	2008年3月	編集 中島恵美
5. 標準薬剤学 (第2版)	2007年5月	渡辺善照・芳賀信・西宮洋三・藤井まき子・高橋幸一・石坂隆史・竹下光弘・宇都口直樹・櫻井栄一・村田亮・岡田弘晃・毛利公則・江戸清人・三川武彦・矢後和夫・横田慎一・幸田幸直・佐藤博・菅優・増田寛樹・杉山健太郎・萩原美枝子・伊藤晶子・山下恒弘・清田雅子・小野田学時・近藤昌夫 本書は、学生が薬剤師を目指すために必要な薬剤学の基礎を幅広く身につけるために物理薬剤学や生物薬剤学などの科目別の構成をとらずに編集されている。私は、各種剤形の製法と理論の中の分散製剤と半固形製剤を分担し、これら製剤の理解に必要な理論をわかりやすく解説した。担当 (pp. 67~99)
6. 薬物の生体内運命 (第2版)	2006年4月	編集 中島恵美
7. NEW パワーブック 生物薬剤学	2006年2月	青木正志、伊賀勝美、金尾義治、九川文彦、櫻井栄一、関 俊暢、高橋幸一、田中哲朗、鍋倉智裕、三島基弘、村上照夫、森本一洋 薬物の代謝の部分を担当した。(p. 121~p. 152)
8. 製剤化のサイエンス	2004年3月	編集 寺田勝英、高山幸三
9. 薬物の生体内運命	2004年3月	編集 中島恵美
10. 物理薬剤学・製剤学	2003年8月	安藝初美・上田晴久・金尾義治・北河修治・高橋幸一・高山幸三・田中哲郎・富田久夫・藤井まき子・丸山一雄・山下晃代・渡辺善照 物理薬剤学、製剤学に係わる最新の情報を可能な限り網羅し、簡潔にわかりやすく解説することを目的に書か

教育上の能力に関する事項

事項	年月日	概要
<b>2 作成した教科書、教材</b>		
11. すぐに役立つ粒子設計・加工技術	2003年6月	<p>れた。私が担当したのは、製剤学の中で剤形各論である。固形、半固形、液状、無菌の各剤形の定義や分類、製法などについて解説を加えた。担当 (pp. 241~302)</p> <p>粉体工学会 製剤と粒子設計部会 編</p> <p>渡辺善照・芳賀信・西宮洋三・藤井まき子・高橋幸一・石坂隆史・竹下光弘・宇都口直樹・櫻井栄一・村田亮・岡田弘晃・毛利公則・江戸清人・三川武彦・矢後和夫・横田慎一・幸田幸直・佐藤博・菅優・増田寛樹・杉山健太郎・萩原美枝子・伊藤晶子・山下恒弘・清田雅子・小野田学時・近藤昌夫</p> <p>本書は、学生が薬剤師を目指すために必要な薬剤学の基礎を幅広く身につけるために物理薬剤学や生物薬剤学などの科目別の構成をとらずに編集されている。私は、各種剤形の製法と理論の中の分散製剤と半固形製剤を分担し、これら製剤の理解に必要な理論をわかりやすく解説した。担当 (pp. 67~99)</p>
12. 標準薬剤学	2003年2月	
13. 製剤学	1999年3月	<p>南原利夫・寺田勝英・高橋幸一・渡辺善照・高村彰・芳賀信・高山幸三・森本一洋</p> <p>製剤学関係の内容をより理解できるように、図を多用して解説したものである。全 (pp. 182) 担当 (pp. 20~43)</p>
14. 物理薬剤学	1998年3月	<p>南原・寺田・高山・森本・高村・渡辺・高橋</p> <p>物理薬剤学の内容をより理解できるように、図を多用して解説したものである。</p>
<b>3 実務の経験を有する者についての特記事項</b>		
<b>4 その他</b>		

職務上の実績に関する事項

事項	年月日	概要
<b>1 資格、免許</b>		
1. 薬剤師免許	1976年6月25日から	
<b>2 特許等</b>		
<b>3 実務の経験を有する者についての特記事項</b>		
<b>4 その他</b>		

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>1 著書</b>				
1. 薬物の生体内運命	共	2004年03月	ネオメディカル	編集 中島恵美
2. 製剤化のサイエンス	共	2004年03月	ネオメディカル	編集 寺田勝英、高山幸三
3. 物理薬剤学・製剤学	共	2003年08月	廣川書店	<p>安藝初美・上田晴久・金尾義治・北河修治・高橋幸一・高山幸三・田中哲郎・富田久夫・藤井まき子・丸山一雄・山下晃代・渡辺善照</p> <p>物理薬剤学、製剤学に係わる最新の情報を可能な限り網羅し、簡潔にわかりやすく解説することを目的に書かれた。私が担当したのは、製剤学の中で剤形各論である。固形、半固形、液状、無菌の各剤形の定義や分類、製法などについて解説を加えた。担当 (pp. 241~302)</p>
4. すぐに役立つ粒子設計・加工技術	共	2003年06月		粉体工学会 製剤と粒子設計部会 編
5. 製剤学	共	1999年03月	株式会社 ミクス	<p>南原利夫・寺田勝英・高橋幸一・渡辺善照・高村彰・芳賀信・高山幸三・森本一洋</p> <p>製剤学関係の内容をより理解できるように、図を多用して解説したものである。全 (pp. 182) 担当 (pp. 20~43)</p>
6. 物理薬剤学	共	1998年03月	株式会社 ミクス	<p>南原・寺田・高山・森本・高村・渡辺・高橋</p> <p>物理薬剤学の内容をより理解できるように、図を多用して解説したものである。</p>
7. 標準薬剤学	共		南江堂	<p>渡辺善照・芳賀信・西宮洋三・藤井まき子・高橋幸一・石坂隆史・竹下光弘・宇都口直樹・櫻井栄一・村田亮・岡田弘晃・毛利公則・江戸清人・三川武彦・矢後和夫・横田慎一・幸田幸直・佐藤博・菅優・増田寛樹・杉山健太郎・萩原美枝子・伊藤晶子・山下恒弘・清田雅子・小野田学時・近藤昌夫</p> <p>本書は、学生が薬剤師を目指すために必要な薬剤学</p>

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>1 著書</b>				
				の基礎を幅広く身につけるために物理薬剤学や生物薬剤学などの科目別の構成をとらずに編集されている。私は、各種剤形の製法と理論の中の分散製剤と半固形製剤を分担し、これら製剤の理解に必要な理論をわかりやすく解説した。担当 (pp. 67~99)
<b>2 学位論文</b>				
<b>3 学術論文</b>				
1. High Glucose Level Promotes Migration Behavior of Breast Cancer Cells through Zinc and Its Transporters.	共	2014年9月	PLoS One	Tomoka Takatani-Nakase, Chihiro Matsui, Sachie Maeda, Satomi Kawahara and Koichi Takahashi
2. Novel in vivo model to address oral baicalin pharmacokinetics: CYP3A4-induced Caco-2 cell monolayers combined with rat intestinal rinse fluids.	共	2013年	J. Pharmacy Pharmacol.	Morisaki T. Hou XL. Takahashi K. Takahashi Ko
3. Transcutaneous immunization system using a hydrotropic formulation induces a potent antigen-specific antibody response.		2012年	PLoS One.	Takatani-Nakase T, Tokuyama E, Komai M, Takahashi K.
4. Application of hydrotropy to transdermal formulations: hydrotropic solubilization of polyol fatty acid monoesters in water and enhancement effect on skin permeation of 5-FU.	共	2011年8月	J Pharm Pharmacol.	Takahashi K, Komai M, Kinoshita N, Nakamura E, Hou XL, Takatani-Nakase T, Kawase M.
5. Curdione Plays an Important Role in the Inhibitory Effect of Curcuma aromatica on CYP3A4 in Caco-2 Cells.	共	2011年	Evid Based Complement Alternat Med.	Hou XL, Hayashi-Nakamura E, Takatani-Nakase T, Tanaka K, Takahashi K, Komatsu K, Takahashi K.
6. Cardioprotective activity of urocortin by preventing caspase-independent, non-apoptotic death in cultured neonatal rat cardiomyocytes exposed to ischemia.	共	2010年11月	Biochem Biophys Res Commun.	Takatani-Nakase T, Takahashi K.
7. An approach towards avoidance of pharmacokinetic interaction by Kampo formulations. (Ed.) H. Satoh, Basics of Evidences-based Herbal Medicine,	共	2010年1月	Research Signpost Kerala, India.	Takahashi K and Takahashi Ko
8. 伝統薬製剤化の最前線：剤形の進化と製剤学研究 ～迅速な崩壊性と吸収性を備えた剤形の開発～	単	2010年	生物工学会誌	高橋幸一
9. Experimental Adjustment on Drug Interactions through Intestinal CYP3A Activity in Rat: Impacts of Kampo Medicines Repeat Administered.	共	2009年11月	Evid Based Complement Alternat Med.	Kinoshita N, Yamaguchi Y, Hou XL, Takahashi K, Takahashi K.
10. Curcuma drugs and curcumin regulate the expression and function of P-gp in Caco-2 cells in completely opposite ways.	共	2008年6月	Int J Pharm.	Hou XL, Takahashi K, Tanaka K, Tougou K, Qiu F, Komatsu K, Takahashi K, Azuma J.
11. Practical application of Kampo formulations: implications for pharmacokinetic herb-drug interaction.	共	2008年11月	Nippon Yakurigaku Zasshi.	Takahashi K, Hou XL, Takahashi K.
12. Possible inhibitory mechanism of Curcuma drugs on CYP3A4 in $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D3 treated Caco-2 cells.	共	2007年6月	Int J Pharm.	Hou XL, Takahashi K, Kinoshita N, Qiu F, Tanaka K, Komatsu K, Takahashi K, Azuma J.
13. ATP participates in the regulation of microvessel permeability	共	2006年02月	J. Pharm. Pharmacol.	Tanaka N., Nejime N., Kagota S., Kubota Y., Yudo K., Nakamura K., Kunitomo M., Takahashi K., Hashimoto M., Shinozuka K.
14. Activation of P2Y receptor enhances high-molecular compound absorption from rat ileum.	共	2006年01月	J. Pharm. Pharmacol.	Kinoshita N., Takahashi T., Tada S., Shinozuka K., Mizuno N., Takahashi K.,
15. Improvement of the agitation granulation method to prepare granules containing a high content of a very hygroscopic drug	共	2006年	J. Pharm. Pharmacol.	Hirai N., Ishikawa K., Takahashi K.
16. Myosin light chain kinase and	共	2005年03月	J Pharm Pharmacol	Tanaka N., Nejime N., Kubota Y., Kagota S., Yud

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
Rho-kinase participate in P2Y receptor-mediated acceleration of permeability through the endothelial cell layer.				o K., Nakamura K., Kunitomo M., Takahashi K., Hashimoto M., Shinozuka K.
17. Pharmaceutical Service の質の向上：開局薬剤師が知っておきたい遺伝子多型（Ⅰ）～薬物代謝酵素CYP450～	共	2005年	兵庫県薬剤師会誌	高橋京子、高橋幸一
18. Pharmaceutical Service の質の向上：開局薬剤師が知っておきたい遺伝子多型（Ⅱ）～薬物代謝酵素CYP450～	共	2005年	兵庫県薬剤師会誌	高橋京子、高橋幸一
19. Optimeization of antitumor efficacy and safety of in vivo cytokine gene therapy using RGD fiber-mutant adenovirus vector for preexisting murine melanoma		2004年04月	Biochem. Biophys. Acta 1670巻	(Y. Okada・N. Okada・H. Mizuguchi・K. Takahashi・T. Hayakawa・T. Mayumi・N. Mizu) □アデノウイルスベクターのファイバー部分を改変した新規ウイルスベクター（RGD fiber-mutant adenovirus vector）を用い、ガンの遺伝子治療の有用性、ならびにその最適化について検討を加えた。まず、マウスにガンを発現させ、その後、ガン治療に有効なサイトカインの遺伝子を導入した新規ウイルスベクターをin vivoで投与した。その結果、本治療法がガン治療に有効であることが示唆された。また、その最適化も試みた。（pp.172～180）
20. Optimization of antitumor efficacy and safety of in vivo cytokine gene therapy using RGD fiber-mutant adenovirus vector for preexisting murine melanoma.	共	2004年03月	Biochim Biophys Acta.	Okada Y, Okada N, Mizuguchi H., Takahashi K., Hayakawa T., Mayumi T., Mizuno N.
21. Characterization of the influence of nitric oxide donors on intestinal absorption of macromolecules	共	2004年01月		Takahashi K., Numata N., Kihoshita N., Utoguchi N., Mayumi T., Mizuno N.
22. P2Y receptor-mediated enhancement of permeation requires Ca <sup>2+</sup> signaling in vascular endothelial cells	共	2003年09月	Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 30巻	N. Tanaka・K. Kawasaki・N. Nejime・Y. Kubota・K. Takahashi・M. Hashimoto・M. Kunitomo・K. Shinozuka ラット尾動脈より単離した血管内皮細胞を用いて、プリン受容体の1つであるP2Y receptorの高分子物質の透過に対する影響を検討した。その結果、P2Y receptorのagonistである2meSATPを添加することにより、高分子物質の透過性が上昇した。この時、細胞内Ca <sup>2+</sup> レベルが増加し、膜抵抗が減少したことから、細胞間ルートにより高分子化合物が透過しているものと思われる。（pp.649～652）
23. Taurine transporter in primary cultured neonatal rat heart cells; A comparison between myocytes and nonmyocytes		2003年07月	Biochemical. Pharmacol. 65巻	ラットの胎児の心臓から調製した心筋細胞と非心筋細胞を用いて、タウリントランスポーターの比較を行なった。トランスポーターの活性は、ラベルしたタウリンを用いて測定した。また、トランスポーターの発現量はnorthan Blotにより、m-RNAはwestern blotにより解析した。その結果、心筋細胞でタウリントランスポーターの高い活性が認められた。
24. In vitro inhibitory effects of Kampo medicines on metabolic reactions catalyzed by human liver microsomes.	共	2003年04月	J. Clin. Pharm. Ther.	Takahashi Ky., Uejima E., Morisaki T., Takahashi Ko., Kurokawa N., Azuma J ヒト肝ミクロソームを用い、種々漢方薬の薬物代謝に及ぼす影響を検討した。
25. Modulation of taurine on CYP3A4 induction by rifampicin in HepG2 cell line	共	2003年04月	Adv Exp Med Biol 526巻	Ky. Takahashi・T. Matsuda・K. Kinoshita・N. Matsunaga・A. Sumita・T. Matsuda・Ko. Takahashi・J. Azuma
26. Cellular characterization of taurine transporter in cultured cardiac myocytes and nonmyocytes	共	2003年04月	Adv Exp Med Biol 526巻	T. Takatani・Ky. Takahashi・T. Itoh・Ko. Takahashi・M. Hirata・Y. Yamamoto・M. Ohmoto・S.W. Schaffer・J. Azuma
27. Taurine transporter in cultured neonatal rat cardiomyocytes: A response to cardiac hypertrophy	共	2003年04月	Adv Exp Med Biol 526巻	T. Itoh・Ky. Takahashi・Y. Yamauchi・Ko. Takahashi・S. Ueyama・S.W. Schaffer・J. Azuma
28. Microsomal enzyme induction in Porphyria: The elevation of human urinary 6β-hydrocortisol/cortisol ratio as the index of hepatic CYP3A4 activity in a case of Porphyria with double errors in the hem biosynthetic pathway	共	2002年12月	J. Clin. Pharmacol. 42巻 12号	E. Uejima・Ky. Takahashi・T. Morisaki・Ko. Takahashi・M. Ohno・Y. Nishida・M. Moriya・M. Kaido・K. Abe・S. Sakoda・T. Yanagihara・N. Kurokawa・J. Azuma
29. Taurine modulates induction of cytochrome P450 3A4 mRNA by r	共	2002年10月	Biochim Biophys Acta. 1593巻 1号	T. Matsuda・K. Kinoshita・A. Sumida・Ky. Takahashi・S. Fukuen・T. Fukuda・Ko. Takahashi・I. Ya

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
ifampicin in the HepG2 cell line				mamoto・J. Azuma HepG2細胞を用いてRifampicinのCytochrome P450 3A4の誘導に及ぼすTaurineの影響を、mRNAレベルならびにタンパク質の発現量より検討した。
30. Effect of fatty acid diesters on permeation of anti-inflammatory drugs through rat skin	共	2002年10月	Drugs Dev. Ind. Pharm. 28巻 10号	K. Takahashi・H. Sakano・N. Numata・S. Kuroda・N. Mizuno 4種類の抗炎症薬を用い、これらの薬物のラット皮膚透過性に及ぼす脂肪酸ジエステル（4種類）の促進作用ならびに促進機構について検討した。
31. 中国伝統医薬の相互作用について：丹参製剤に含有されるCYP代謝阻害物質の探索	共	2002年08月	Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.	高橋京子、花谷忠昭、渡邊麻里子、高谷朋夏、小松かつ子、高橋幸一、東純一 丹参製剤に含有されるCYP代謝阻害物質の探索を行い報告した。
32. ヒト尿中6β-hydroxycortisol/cortisol比測定とポルフィリン症治療のフォローアップ	共	2002年08月	Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.	上島悦子、廣谷芳彦、高橋京子、高橋幸一、大野雅子、佐竹渉、阿部和夫、佐古田三郎、荒川行生、黒川信夫、東純一 ポルフィリン症患者の尿中6β-hydroxycortisol、cortisolをLC/MS/MSで測定し、このポルフィリン症患者の治療のフォローアップを行った。
33. Tumor necrosis factor alpha-gene therapy for an established murine melanoma using RGD(Arg-Gly-Asp) fiber-mutant adenovirus vectors.	共	2002年04月	Jpn. J. Cancer Res. 93巻 4号	Y Okada・N Okada・S Nakagawa・H Mizuguchi・K Takahashi・N Mizuno・T Fujita・A Yamamoto・T Hayakawa・T Mayumi 通常のアデノウイルスベクターではマウスやヒト由来のメラノーマ細胞への遺伝子導入率が低いことを証明した。次に、新たに作製した、ファイバーミュータントアデノウイルスベクターを用いて同様の検討を行なったところ、顕著な遺伝子導入率の改善が認められた。
34. Fiber-mutant technique can augment gene transduction efficacy and anti-tumor effects against established murine melanoma by cytokine-gene therapy using adenovirus vectors.	共	2002年01月	Cancer Lett. 177巻 1号	Y Okada・N Okada・S Nakagawa・H Mizuguchi・M Kanehira・N Nishino・K Takahashi・N Mizuno・T Hayakawa・T Mayumi 通常のアデノウイルスベクターでは遺伝子導入の悪いメラノーマ細胞への遺伝子導入の改良を行なった。その結果、今回、新たに作製した、ファイバーミュータントアデノウイルスベクターを用いることにより、TNFαを効率よくメラノーマ細胞に導入することが可能となった。更に、TNFαとInterleukin12を発現させることにより、効果は飛躍的に増加した。
35. ジクロフェナク・ナトリウム含有貼付剤の開発 ―血中動態と臨床評価―	共	2001年12月	薬理と治療 29巻	高橋幸一・朴鎮彬・金偉雄・石響 ジクロフェナク・ナトリウムを含有する貼付剤を調整し、ヒトを用いてジクロフェナクの血中濃度の測定、臨床における評価を行なった。その結果、ボランティア6人の平均の最高血中濃度は、16.1mg/mLであった。また、協力していただいた患者での評価も良好であり、本製剤が有用であることが証明された。
36. タウリンは心筋細胞培養系での虚血誘発アポトーシスを軽減する	共	2001年11月	心筋の構造と代謝 23巻	四方絵理子・高橋京子・大森由子・伊藤崇志・高橋幸一・東純一 虚血により引き起こされる壊死やアポトーシスに対するタウリンの保護作用を、心筋培養細胞を用いた虚血モデル系により検討した。その結果、タウリンを添加することにより虚血由来の形態的变化やCPKのrelease、拍動停止が改善された。また、アポトーシスに見られるDNAの断片化も改善された。
37. Novel approach to improve permeation of ondansetron across shed snake skin as a model membrane	共	2001年06月	J. Pharm. Pharmacol. 53巻	K Takahashi・J. H. Rytting 5-HT3レセプターの阻害剤であるondansetronの皮膚透過性をモデル皮膚としてshed snake skinを用いて検討した。水懸濁液からの透過性は非常に低い値であった。そこで、種々促進剤を用いて検討した結果、エタノールとオレイン酸の併用により顕著に皮膚透過性が増加した。これは、これら促進剤の皮膚に対する作用とオレイン酸とのion-pair形成による相乗効果であると考えられた。
38. Characterization of the influence of polyol fatty acid esters on the permeation of diclofenac through rat skin	共	2001年06月	J. Control. Release 73巻	K Takahashi・H Sakano・M Yoshida・N Numata・N Mizuno ジクロフェナク（DC）の皮膚透過に対する多価アルコール脂肪酸エステルの促進効果について検討した。その結果、多価アルコール脂肪酸エステルは皮膚の角質層に作用して、DCの皮膚透過性を増加させていることが明らかとなった。また、FT-IRを用いた検討より多価アルコール脂肪酸エステルの角質層への作用は、角質層中の脂質の流動性を増加させることに起因すると考えられた。
39. Influence of pH the permeability of p-toluidine and aminopyrine through shed snake skin as a model membrane	共	2001年02月	Drug Dev. Ind. Pharm. 27巻 2号	K Takahashi, H Sakano, J.H. Rytting, N Numata, S Kuroda, N Mizuno p-toluidineとaminopyrineの皮膚透過に及ぼす投与溶液のpH4の影響をshed snake skinを用いて検討し

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
40. 妊娠期間中のCYP3A4活性の変動 —尿中6β-hydroxycortisol/cortisol比による評価—	共	2001年01月	臨床薬理 32巻 1号	た。その結果、p-toluidineはイオン形も透過したが、aminopylineのイオン形は透過せず、分子形のみ透過した。これらの結果より、イオン形の透過には分子サイズが関与していることが示唆された。 大野雅子・高橋京子・森崎智子・高橋幸一・堀山志朱代・窪田雅之・山本勇・東純一 妊娠期間中の薬物代謝酵素 (CYP3A4) の活性の変動を尿中の6β-hydroxycortisolとcortisolの比を比較することにより評価した。その結果、妊娠中・後期の妊婦の上記比は非妊娠時に比べ有意に上昇し、妊娠中・後期にCYP3A4の活性が上昇していることが明らかとなった。
41. Sustained release of diclofenac by polymer-containing suppository and the mechanism involved	共	2000年11月	Drug Dev. Ind. Pharm. 26巻 11号	Y Azechi, K Ishikawa, N Mizuno, K Takahashi 水溶性高分子を用い、ジクロフェナックの坐剤からのジクロフェナック放出に対する影響を検討した。その結果、水溶性高分子の添加によりジクロフェナックは持続的に放出したが、carboxyvinyl polymerが最も顕著な持続放出を示した。
42. Improvement of intestinal absorption of macromolecules by nitric oxide donor	共	2000年10月	J. Pharm. Sci. 89巻 10号	N NUMATA, K TAKAHASHI, N MIZUNO, N UTOGUCHI, Y WATANABE, M MATSUMOTO, T MAYUMI 高分子化合物の消化管からの吸収に対する一酸化窒素供与剤の影響をラットを用いて検討した。その結果、一酸化窒素供与剤であるNOCTと高分子化合物を併用すると、高分子化合物の吸収を粘膜障害を起こさずことなく促進した。
44. Effects of the Ester Moiety on Stereoselective Hydrolysis of Several Propranolol Prodrugs in Rat Tissues.	共	1998年		Mizuno・Takagi・Yamamoto・Takahashi アシクロビルの体内動態に及ぼすシクロスポリンAの影響を成熟ラットと幼若ラットを用いて比較した。アシクロビル経口投与後の血中濃度に及ぼすシクロスポリンの影響を調べた結果、幼若ラットと成熟ラットで相違が認められた。この相違は、シクロスポリンの消化管の成長抑制に起因すると考えられた。
45. Effect of Vehicles on Diclofenac Permeation across Excised Rat Skin	共	1995年10月	Biol.Pharm.Bull. 18巻 10号	Koichi Takahashi・Satoko Tamagawa・Hitomi Sakano・Toyoshi Katagi・Nobuyasu Mizuno プロブプラノロールのプラドドラッグを数種合成し、その加水分解の立体選択性について検討を行なった。その結果、修飾する基の炭素数が少ないプロドドラッグは立体選択性を示したが、炭素数が多くなるにつれて、また、立体構造が大きな修飾基を有するプロドドラッグは立体選択性が少なくなることが明らかになった。
46. ジクロフェナクナトリウムの極性溶媒の添加による水中への溶解現象	共	1995年04月	Biol.Pharm.Bull.18巻 4号571頁	Koichi Takahashi, Takashi Suzuki, Hitomi Sakano, Nobuyasu Mizuno 種々油性製剤からのジクロフェナックのin vitro皮膚透過性をラット皮膚を用いて検討した。その結果、ジクロフェナックの透過性は油性基剤の種類により異なり、特に脂肪酸エステルを変えることにより顕著であった。その理由を調べたところ、脂肪酸エステルが有する吸収促進作用の有無であることが明らかとなった。
47. Effect of age on gastrointestinal absorption of tobramycin in rats.	共	1994年09月	日本界面医学会雑誌	上野實、森尻博之、児島康司、木村孝良、松本高明、高橋幸一 水、1,3-ブチレングリコールとモノカプリル酸プロピレングリコールの三成分系において、その相溶解領域がジクロフェナクナトリウムを添加することにより増大する。この現象は、ハイドロトロピーであることが予想されたので、三相図を作製し、その溶解領域に対するジクロフェナクナトリウムの影響を明確にし、その相互作用を更に検討した。
48. Percutaneous Permeation of Basic Compounds Through Shed Snake Skin as a Model Membrane	共	1994年04月	Int. J. Pharm. 108巻39頁	Hitomi Motozono, Nobuyasu Mizuno, Emiko Morita, Yuko Fujioka, Koichi Takahashi トブラマイシンの消化管吸収におよぼす加齢の影響について検討した。加齢の影響として特に、離乳前後に注目し、ラットを用いて実験したところ、離乳前後でトブラマイシンの吸収に顕著な変化がみられた。この相違を更に検討するため、in vitro法により実験を行なった。
48. Percutaneous Permeation of Basic Compounds Through Shed Snake Skin as a Model Membrane	共	1993年10月	J. Pharm. Pharmacol. 45号	Koichi Takahashi, Satoko Tamagawa, Toyoshi Katagi, J. Howard Rytting, Toshiaki Nishihata, Nobuyasu Mizuno 塩基性化合物の皮膚透過性をモデル膜として、ヘビぬけ殻を用いて検討した。その結果、化合物の分子量と分配係数より、透過性を予測することが判明し、予測式を構築した。また、他の研究者がヒト皮膚を用いて行なった結果と、予測式より算出した結果がよく一致しており、本式の有用性が示された。(p p. 882-886)

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
49. Retention, Enantio-selectivity and Enantiomeric Elution Order of Propranolol and Its Ester Derivatives on an Alpha-Acid Glycoprotein-Bonded Column	共	1992年03月	CHROMATOGRAPHIA 33(3/4)	J. Haginaka, Ch. Seyama, H. Yasuda, K. Takahashi 高速液体クロマトグラフィーによる、propranololとそのエステル誘導体の光学異性体の分割特性を-acid glycoproteinを結合させたカラムを用いて検討した。その結果、光学異性体の保持は移動相のpH、イオン強度、有機溶媒の組成比により影響された。また、光学異性体の保持の選択性は、移動相のpHおよび有機溶媒の種類により影響されることが明らかとなった。(pp. 127-132)
50. Stereoselective Hydrolysis of O-Acetyl Propranolol as Prodrug in Rat Tissue Homogenates	共	1992年	J. Pharm. Sci. 81 (3)	Koichi Takahashi, Satoko Tamagawa, Jun Hoginaka, Hiroyuki Yasuda, Toyoshi Katagi, Nobuyasu Mizuno O-acetyl propranololのラット組織における、光学異性体の立体選択的加水分解について検討した。その結果、O-acetyl propranololはラット組織中において立体選択的に加水分解し、その立体選択性も血漿と小腸、肝臓で逆転し、部位特異的であった。(pp. 226-227)
51. In Vitro Percutaneous Transport of Sodium Diclofenac and Diclofenac form Oleaginous Vehicle	共	1991年02月	Chem. Pharm. Bull. 39 (2)	Koichi Takahashi, Satoko Tamagawa, Toyoshi Katagi, Hironori Yoshitomi, Akira Kamada, J. Howard Rytting, Toshiaki Nishihata, Nobuyasu Mizuno Sodium Diclofenac及びその遊離酸のラット皮膚透過性に及ぼす種々アルコールの影響について、基剤としてスクワランを用いて検討した。その結果、アルコールの種類により両化合物ともにその皮膚透過性は変化した。また、遊離酸に比べナトリウム塩でその影響が顕著に認められたことから、遊離酸とナトリウム塩の皮膚透過機構が異なることが考えられた。(pp. 509-511)
52. In Vitro Transport of Sodium Diclofenac across Rat Abdominal Skin: Effect of Selection of Oleaginous Component and the Addition of Alcohols to the Vehicle	共	1991年01月	Chem. Pharm. Bull. 39 (1)	Koichi Takahashi, Satoko Tamagawa, Toyoshi Katagi, Hironori Yoshitomi, Akira Kamada, J. Howard Rytting, Toshiaki Nishihata, Nobuyasu Mizuno Sodium Diclofenac (DC) のラット皮膚透過性に及ぼす油相成分の影響について、種々非極性油にエタノール、オクタノールを添加した製剤を用いて検討した。その結果、DCの皮膚透過性は油の種類により影響され、油相成分の選択が製剤化において重要であることが示された。(pp. 154-158)
53. Effect of Age on the Gastrointestinal Absorption of Acyclovir in Rats	共	1991年	J. Pharm. Pharmacol. 43	Yuko Fujioka, Nobuyasu Mizuno, Emiko Morita, Hitomi Motozono, Koichi Takahashi, You Yamanaka, Denji Shinkuma Acyclovirのラット消化管吸収に及ぼす年齢の影響についてIn Vivo, In Vitroから検討した。その結果、Acyclovirの吸収は離乳を境に顕著に減少することが明かとなった。そこで、離乳前後におけるAcyclovirの透過機構を検討したところ、両時期ともに受動拡散による透過が主であり、離乳前後の吸収量の相違は消化管膜中の拡散の相違によるものと考えられた。(pp. 465-469)
54. Combined Effect of Alcohol and Urea on the In Vitro Transport of Indomethacin across Rat Dorsal Skin	共	1990年06月	J. Pharm. Sci. 79 (6)	Toshiaki Nishihata, J. Howard Rytting, Akira Kamada, Koichi Matsumoto, Koichi Takahashi Indomethacinのラット皮膚透過に及ぼす水素添加レシチン、アルコール、尿素の影響を検討した。その結果、Indomethacin単独時に比べレシチンを添加することにより、その皮膚透過性は顕著に増大した。また、アルコール、尿素を更に添加することにより、透過は更に増大した。(pp. 487-489)
55. 膜リパーゼ感受性腸溶性製剤としてのトリグリセリド小球体の作成と評価	共	1990年02月	薬剤学 50 (2)	吉富博則、河本瑞恵、増田泰子、高橋幸一 常温で固体の飽和脂肪酸トリグリセリドを素材とし、モデル薬物としてサルファ剤を包含した種々のタイプの小球体を作成し、その薬物放出特性を検討した。その結果、サルファ剤をトリスチアリンとトリラウリンで二重に被覆した小球体では、リパーゼ活性のある溶液中のみで有意にサルファ剤の放出が認められ、新しいタイプの腸溶性製剤としての有用性が示唆された。(pp. 156-165)
56. Stereoselective hydrolysis of O-acetyl propranolol as prodrug in human serum	共	1990年	J. Pharm. Pharmacol. 42	Koichi Takahashi, Jun Kaginaka, Satoko Tamagawa, Toshiaki Nishihata, Hiroyuki Yasuda, Toyoshi Katagi O-acetyl propranololの光学異性体の分離定量法の開発を高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。そして、本定量法を用い、O-acetyl propranololのヒト血漿中における加水分解特性を調べた。その結果、加水分解は光学異性体間で異なり、R体の分解がS体の分解に比べ約3倍速く、血漿中エステルが立体選択的に加水分解することが明らかとなった。(pp. 356-357)

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>3 学術論文</b>				
57. Chiral Separation of Propranolol and Its Ester Derivatives on an Ovomucoïd-Bonded Silica: Influence of pH, Ionic Strength and Organic Modifier on Retention, Enantioselectivity and Enantiomeric Elution Order	共	1990年	CHROMATOGRAPHIA 29(1/12)	J. Haginaka, J. Wakai, K. Takahashi, H. Yasuda, T. Katagi 高速液体クロマトグラフィーによる、Propranololとそのエステル誘導体の光学異性体の分割特性をOvomucoidを結合させたカラムを用いて検討した。その結果、光学異性体の保持は移動相のpH、イオン強度、有機溶媒の組成比により影響され、これら光学異性体とOvomucoidの結合部位が少なくとも2種類、Ovomucoid上に存在するものと考えられた。(pp. 587-592)
58. Effects of pH on the dissolution of drug particle dispersed in solid matrix of hydrogenated soya phospholipid	共	1989年	Int. J. Pharm. 49	Koichi Takahashi, Toyoshi Katagi, Satoko Tamagawa, Toshiaki Nishihata 水素添加レシチンを用いて、Theophylline (TP) の顆粒を調製した。この顆粒からのTPの溶出は、胃のpHで悪く、小腸のpHで顕著であった。また、胆汁の存在により更に溶出が促進された。このことより、本顆粒は腸溶性顆粒として有用であると考えられた。(pp. 179-181)
59. Effects of Dithiothreitol and Ascorbate on the Penetration of Diclofenac Across Excised Rat Dorsal Skin	共	1988年11月	Pharm. Res. 5 (11)	Toshiaki Nishihata, J. Howard Rytting, Koichi Takahashi, Kiyoshi Sakai Diclofenacのラット皮膚透過について検討した。Diclofenac単独の皮膚透過性は低いが、DithiothreitolやAscorbateと併用することにより顕著に透過性は増大した。これら化合物の併用時において、皮膚中タンパク性thiolが増加していたことから、透過促進機構としてタンパク性thiolを増加させることにより、皮膚の水和能力を増大させたものと考えられた。(pp. 738-740)
60. Release of Sodium Diclofenac from Vehicles Prepared with Hydrogenated Soya Lecithin and Methyl Palmitate	共	1988年02月	Chem. Pharm. Bull. 36 (2)	Koichi Takahashi, Satoko Tamagawa, Toyoshi Katagi, Hironori Yoshitomi, Toshiaki Nishihata, Akira Kamada 水素添加レシチンとパルミチン酸メチルで製した製剤からのSodium Diclofenac (DC)の放出特性について検討した。その結果、製剤からの放出は持続的であり、それぞれの組成比を変えることにより、DCの放出は変化した。また、この放出が製剤への水の侵入に起因するとの考えから、マンニットを添加した。その結果、マンニット含量により、水の侵入速度を調整し、DCの放出をコントロールすることが可能となった。(pp. 750-756)
61. Preliminary study on sustained-release particles prepared with hydrogenated soya phospholipid and cholesterol	共	1988年01月	Int. J. Pharm. 42(1-3)	Toshiaki Nishihata, Yoshihiko Hirotsu, Akira Yamazaki, Koichi Takahashi, Hironori Yoshitomi 水素添加レシチンとコレステロールで製したIndomethacin顆粒は、溶液中において見かけ上0次の持続的な放出を示した。溶出後の顆粒を電子顕微鏡により観察したところ、顆粒表面に穴が認められた。またこの穴は、溶出時間の経過とともに大きさ、数が増加した。以上の結果より、Indomethacinの0次の放出は、溶媒の顆粒matrixへの侵入に起因しているものと考えられる。(pp. 257-260)
62. Percutaneous absorption of diclofenac in rats and humans: aqueous gel formulation	共	1988年	Int. J. Pharm. 46 (1)	Toshiaki Nishihata, Akira Kamada, Kiyoshi Sakai, Koichi Takahashi, Koichi Matsumoto, Kazuhiko Shinozaki, Yujin Tabata, Masaharu Keigami, Tatemiyagi, Nobuo Tatsumi Sodium Diclofenac (DC) の経皮吸収に及ぼす水素添加レシチンの影響をラット、ヒトで検討した。DC単独の場合、その経皮吸収は低いが、レシチンと併用することにより顕著にDCの血中濃度が上昇し、吸収が増加していることが観察された。(pp. 1-7)
63. HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION OF AMPICILLIN AND ITS METABOLITES IN RAT PLASMA, BILE AND URINE BY POST-COLUMN DEGRADATION WITH SODIUM HYPOCHLORITE	共	1987年	J. Chromatogr. 400	Jun Haginaka, Junko Wakai, Hiroyuki Yasuda, Toyozo Uno, Koichi Takahashi, Toyoshi Katagi ラット血漿、胆汁、尿中のAmpicillinとその代謝物の高感度定量法を高速液体クロマトグラフィーを用いて開発した。この方法はカラムにより分離された物質をポストカラムにおいてSodium Hypochloriteで分解させて検出する方法である。(pp. 101-111)

その他

1. 学会ゲストスピーカー

--	--	--	--	--

2. 学会発表

1. 乳がん細胞の低酸素ストレス応答に対する亜鉛トランスポーターZIP6の役割	共	2014年5月	日本薬剤学会第29年会	川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一 最優秀発表者賞受賞
2. 難溶性薬物の固形製剤の安定性評価	共	2014年5月	日本薬剤学会第29年会	藤本有未、中島麗亜、平川明香里、平井伸明、中瀬朋夏、高橋幸一
3. 多孔性ケイ酸カルシウムを利用し	共	2014年5月	日本薬剤学会第29年会	前田幸千恵、井筒理子、岡本優美、川原さと実、平



研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>2. 学会発表</b>				
た漢方顆粒の調製と評価				井伸明、中瀬朋夏、高橋幸一
4. 抗がん剤とシスチントランスポーター阻害剤併用による効果的なトリプルネガティブ乳がん治療法の開発	共	2014年5月	日本薬剤学会第29年会	中瀬朋夏、稲垣恵理、辻野由香梨、高橋幸一
5. シスチントランスポーター阻害を介した抗炎症薬スルファサラジンの乳がん細胞増殖抑制効果	共	2014年3月	日本薬学会第134年会	稲垣恵理、中瀬朋夏、辻野由香梨、高橋幸一
6. 抗炎症薬スルファサラジン併用によるアルテミシニン誘導体のトリプルネガティブ乳がん治療効果増強	共	2014年3月	日本薬学会第134年会	辻野由香梨、中瀬朋夏、稲垣恵理、高橋幸一
7. 多孔性ケイ酸カルシウムの漢方顆粒への応用	共	2014年3月	日本薬学会第134年会	前田幸千恵、井筒理子、岡本優美、川原さと実、平井伸明、中瀬朋夏、高橋幸一
8. 多孔性ケイ酸カルシウムを用いた難水溶性薬物の新規製剤設計～インドメタシン製剤への応用～	共	2014年3月	日本薬学会第134年会	藤本有未、富田みちる、中島麻衣子、白佳梅、橋本千香、平井伸明、前田幸千恵、川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一
9. 乳がん細胞の亜鉛トランスポーターZIP6と低酸素環境適応性	共	2014年3月	日本薬学会第134年会	川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一
10. ヒト乳がん細胞MCF-7のグルコース応答性と細胞運動能	共	2014年3月	日本薬学会第134年会	松井千紘、中瀬朋夏、前田幸千恵、高橋幸一 優秀発表賞受賞
11. 多孔性ケイ酸カルシウム導入による難水溶性薬物の新規製剤設計～ニフェジピン製剤への応用～	共	2013年5月	日本薬剤学会第28年会	藤本有未、平井伸明、近藤小百合、川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一
12. シスチントランスポーター阻害剤併用による抗マラリア薬アルテミシニン誘導体の抗がん作用増強	共	2013年5月	日本薬剤学会第28年会	中瀬朋夏、辻野由香梨、稲垣恵理、高橋幸一
13. 乳がん治療戦略における新たな標的としてのシスチントランスポーター	共	2013年5月	日本薬剤学会第28年会	中瀬朋夏、稲垣恵理、辻野由香梨、高橋幸一
14. 高濃度グルコース環境下における乳がん細胞の上皮-間葉転換と亜鉛トランスポーターZIP6の役割	共	2013年5月	日本薬剤学会第28年会	松井千紘、中瀬朋夏、川原さと実、高橋幸一
15. 高濃度グルコース環境による乳がん細胞の低酸素適応応答の亢進と亜鉛トランスポーターZIP6の役割	共	2013年3月	日本薬学会第133年会	松井千紘、中瀬朋夏、川原さと実、高橋幸一 講演ハイライト採択
16. 糖尿病を併発した乳がん治療戦略における新たな標的としての亜鉛トランスポーター	共	2013年3月	日本薬学会第133年会	中瀬朋夏、上田綾佳、松井千紘、前田幸千恵、上田佳澄、前田美子、松本佳子、壺井莉奈、川原さと実、高橋幸一
17. 高濃度グルコース環境が乳がん細胞の悪性化進展に及ぼす影響	共	2013年3月	日本薬学会第133年会	中瀬朋夏、前田幸千恵、前田美子、上田綾佳、上田佳澄、壺井莉奈、松本佳子、高橋幸一
18. 多孔性ケイ酸カルシウム導入による難水溶性薬物の新規製剤設計～ニフェジピンの結晶構造解析～	共	2013年3月	日本薬学会第133年会	藤本有未、平井伸明、近藤小百合、川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一
19. ZIP6遺伝子ノックダウン乳がん細胞MCF-7の解析	共	2013年3月	日本薬学会第133年会	川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一
20. シスチントランスポーター制御によるアルテミシニン誘導体の抗がん効果増強作用	共	2013年10月	第63回日本薬学会近畿支部総会大会	中瀬朋夏、辻野由香梨、稲垣恵理、高橋幸一
21. シスチントランスポーター特異的阻害剤によるヒト乳がん細胞増殖抑制効果	共	2013年10月	第63回日本薬学会近畿支部総会大会	中瀬朋夏、稲垣恵理、辻野由香梨、高橋幸一
22. 乳がん細胞の低酸素環境耐性における亜鉛トランスポーターZIP6の役割	共	2013年10月	第63回日本薬学会近畿支部総会大会	川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一
23. 高グルコース環境における乳がん細胞の運動性亢進と亜鉛トランスポーターの役割	共	2012年6月	第7回トランスポーター研究会	中瀬朋夏、松井千紘、上田佳澄、上田綾佳、壺井莉奈、松本佳子、前田美子、前田幸千恵、川原さと実、高橋幸一 優秀発表賞受賞
24. 低酸素環境におけるNa <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> 交換輸送体を介した乳がん細胞の運動制御	共	2012年5月	日本薬剤学会第27年会	川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一
25. 高血糖負荷が乳がん細胞に与える影響と亜鉛トランスポーターの役割	共	2012年5月	日本薬剤学会第27年会	中瀬朋夏、松井千紘、川原さと実、高橋幸一
26. 低酸素環境における乳がん細胞の運動性亢進とNa <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> 交換輸送体の役割	共	2012年3月	日本薬学会第132年会	川原さと実、中瀬朋夏、吉田真美、松井千紘、高橋幸一
27. 高血糖負荷による乳がん細胞の低酸素環境に対する応答性の変化とその制御に関わるトランスポータ	共	2012年3月	日本薬学会第132年会	松井千紘、中瀬朋夏、川原さと実、高橋幸一

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・共著書別	発行又は発表の年月	発行所、発表雑誌等又は学会等の名称	概要
<b>2. 学会発表</b>				
ー				
28. ペプチドトランスポーターPEPT1を制御する天然由来生薬製剤の探索	共	2012年3月	日本薬学会第132年会	大橋美希、中瀬朋夏、川原さと実、侯暁瓏、邱峰、高橋幸一
29. 経皮吸収型ハイドロトロピー製剤の経皮免疫療法への応用	共	2012年3月	日本薬学会第132年会	樹下彩香、中瀬朋夏、川原さと実、高橋幸一
30. 病態時におけるプロスタグランジントランスポーターの発現変動	共	2012年3月	日本薬学会第132年会	山口実希、中瀬朋夏、川原さと実、林和行、西浦昭雄、高橋幸一
31. 高血糖負荷が乳がん細胞の運動性亢進に与える影響と亜鉛の役割	共	2012年3月	日本薬学会第132年会	中瀬朋夏、松井千紘、川原さと実、高橋幸一 講演ハイライト採択
32. 高濃度グルコース環境による乳がん細胞の治療抵抗性の獲得とその制御機構	共	2012年10月	第62回日本薬学会近畿支部総会大会	白井彩乃、中瀬朋夏、上田佳澄、松本佳子、壺井莉奈、上田綾佳、前田幸千恵、前田美子、青木彩佳、上野未来、金井梨紗、城野佑香、山田咲季、渡邊優子、和田巴希奈、堂内香苗、稲垣恵理、辻野由香梨、高橋幸一
33. 高濃度グルコース環境における乳がん細胞の悪性化進展	共	2012年10月	第62回日本薬学会近畿支部総会大会	前田幸千恵、中瀬朋夏、前田美子、上田佳澄、上田綾佳、壺井莉奈、松本佳子、高橋幸一 優秀ポスター賞受賞
34. 新規機能性素材多孔性ケイ酸カルシウム導入によるニフェジピン錠の開発	共	2012年10月	第62回日本薬学会近畿支部総会大会	藤本有未、平井伸明、古林佳苗、宮城晴香、三栗野真由美、近藤小百合、川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一
35. 低酸素環境における乳がん細胞の運動性を制御するNa <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> 交換輸送体	共	2012年10月	第62回日本薬学会近畿支部総会大会	川原さと実、中瀬朋夏、高橋幸一
36. 高濃度グルコース負荷による乳がん細胞の低酸素環境への適応応答とその制御に関わる亜鉛トランスポーター	共	2012年10月	第62回日本薬学会近畿支部総会大会	松井千紘、中瀬朋夏、高橋幸一
37. 高濃度グルコース環境が乳がん細胞の動態に与える影響と亜鉛トランスポーターの役割	共	2012年10月	第62回日本薬学会近畿支部総会大会	中瀬朋夏、松井千紘、高橋幸一 日本薬学会近畿支部奨励賞受賞
38. 乳がんの治療戦略における新たな標的としての亜鉛トランスポーター	共	2012年10月	第62回日本薬学会近畿支部総会大会	上田綾佳、中瀬朋夏、松井千紘、川原さと実、高橋幸一
39. 高血糖負荷による乳がん細胞の運動性亢進と亜鉛の役割	共	2011年7月	医療薬学フォーラム2011	中瀬朋夏、松井千紘、高橋幸一
40. 糖尿病の病態に起因する腎プロスタグランジントランスポーターの発現変動	共	2011年3月	日本薬学会第131年会	山口実希、中瀬朋夏、林和行、西浦昭雄、高橋幸一
41. ハイドロトロピーを利用した経皮吸収製剤の経皮ワクチンデリバリーへの応用	共	2011年3月	日本薬学会第131年会	樹下彩香、中瀬朋夏、徳山恵利香、西村恵、高橋幸一
42. 虚血心筋障害に対する新たな治療標的としての非アポトーシス型細胞死	共	2011年3月	日本薬学会第131年会	中瀬朋夏、高橋幸一 講演ハイライト採択
43. 虚血心筋障害の治療戦略における新たな標的としての非アポトーシス型細胞死	共	2011年10月	日本薬学会近畿支部総会大会	中瀬朋夏、高橋幸一
44. ハイドロトロピーを利用した経皮吸収型ワクチン製剤の開発	共	2011年10月	日本薬学会近畿支部総会大会	樹下彩香、中瀬朋夏、徳山恵利香、西村恵、高橋幸一
45. ストレプトゾトシン誘発ラット糖尿病性腎症に伴う腎プロスタグランジントランスポーターの発現変動	共	2011年10月	日本薬学会近畿支部総会大会	山口実希、中瀬朋夏、林和行、西浦昭雄、高橋幸一
46. 黄金由来配糖体成分baicalinの小腸CYP3Aへの影響	共	2010年3月	日本薬学会第130年会	侯暁瓏、文加奈、中村江美、中瀬朋夏、高橋幸一
47. 非アポトーシス型細胞死機構の制御を治療標的とした虚血心筋保護薬の有効性	共	2010年3月	日本薬学会第130年会	中瀬朋夏、高橋幸一
48. Urocortin suppresses caspase-independent, non-apoptotic death on cultured neonatal rat cardiomyocytes exposed to ischemia	共	2010年11月	第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム	Tomoka Takatani-Nakase, Koichi Takahashi 最優秀講演賞受賞
49. Urocortin prevents caspase-independent, non-apoptotic death in cultured neonatal rat cardiomyocytes exposed to ischemia	共	2010年10月	日本女性科学者の会	Tomoka Takatani-Nakase, Koichi Takahashi
50. 非アポトーシス型細胞死の抑制作用を指標とした新規虚血心筋保護薬の探索	共	2009年7月	医療薬学フォーラム2009第17回クリニカルフォーマシーシンポジウム	中瀬朋夏、富田奈津子、西田京子、賀来あかね、高橋幸一

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>2. 学会発表</b>				
51. 虚血心筋における非アポトーシス型細胞死機構の解析とその保護薬に関する検討	共	2009年3月	日本薬学会第129年会	中瀬朋夏、富田奈津子、西田京子、賀来あかね、高橋幸一
52. 腸内環境を考慮した生薬製剤による動態学的相互作用予測モデルの構築～黄13由来配糖体成分baicalinを用いた検討～	共	2009年3月	日本薬学会第129年会	侯曉瓏、松林由夏、関和香奈、駒井千穂、林江美、中瀬朋夏、高橋幸一
53. 漢方製剤による薬物相互作用～CYPおよびP-gpに対する影響～	共	2009年3月	日本薬学会第129年会	駒井千穂、林江美、侯曉瓏、中瀬朋夏、高橋京子、高橋 幸一
54. 精油成分が春ウコンのCYP3A4阻害作用に重要な役割を果たす	共	2008年5月	日本薬剤学会第23年会	侯曉瓏、高橋京子、林江美、田中謙、中瀬朋夏、小松かつ子、高橋幸一
55. APPLICATION OF HYDROTROPIC SYSTEM FOR EFFICIENT TRANSDERMAL VACCINE DELIVERY	共	2008年10月	日本薬物動態学会第23回年会	Tomoka Takatani-Nakase, Erika Tokuyama, Natsuko Tomita, Megumi Nishimura, Emi Hayashi, Xiao-Long Hou and Koichi Takahashi
56. ハイドロトロピーを利用した経皮吸収製剤（10）－経皮免疫への応用－	共	2007年10月	第57回日本薬学会近畿支部総会大会	徳山恵利香、実光里恵、徳岡 恵、林 江美、西村 恵、侯 曉瓏、中瀬朋夏、高橋幸一
57. ATPによる高分子化合物の消化管粘膜透過性亢進作用とその機序：プリン受容体の関与	共	2004年03月		木下奈津美・多田星子・高橋知子・水野亘恭・高橋幸一 本研究では、ATPの吸収促進効果の作用機序について検討を行った。また、吸収促進剤の作用へのプリン受容体の関与についても検討した。その結果、ATPによる作用には受容体サブタイプP2Yが関与していることが示唆された。また、吸収促進剤による作用は、受容体アンタゴニストとの併用により抑制された。このことより、これらの物質の作用機序にも、ATPと同様にP2Y受容体が関与している可能性が考えられた。
58. 結晶セルロース・軽質無水ケイ酸（商品名プロソルブ）の製剤への応用	共	2004年03月		木村貞勝・H. J. Goralshi・高橋幸一 結晶セルロース・軽質無水ケイ酸の固形製剤（錠剤）への応用を2、3の主薬を用いて行ない、その有用性を明らかにした。
59. 血管内皮細胞層透過性に対するATPの影響	共	2003年11月		瀬占奈美江・田中直子・窪田洋子・籠田智美・中村一基・高橋幸一・橋本道男・国友勝・篠塚和正 P2Y受容体を介した細胞外ATPの血管内皮細胞面積減少作用は、毛細血管における物質透過性に促進的に影響することを示した。
60. ATPによる高分子化合物の消化管粘膜透過性亢進作用：プリン物質及び吸収促進剤を用いた検討	共	2003年10月		木下奈津美・高橋幸一・水野亘恭 本研究では、高分子化合物FD-4の吸収へのATPの影響について検討を行った。その結果、FD-4の血中濃度はATP投与で上昇し、プリン受容体の拮抗剤の併用で消失した。この結果より、ATPはプリン受容体を介し、高分子化合物の消化管粘膜透過性を亢進すると考えられた。次に吸収促進剤を用いて検討した結果、スラミンで促進効果の消失が観察され、吸収促進剤においてもプリン受容体の関与が示唆された。
61. RELATION BETWEEN P2Y RECEPTOR MEDIATED CELL VOLUME REGULATION AND ENHANCEMENT OF MACROMOLECULAR PERMEATION IN ENDOTHELIUM	共	2003年09月		Tanaka N.・Nejime N.・Kubota S.・Nakamura K.・Kunitomo M.・Takahashi K.・Hashimoto M.・Shinozuka K. 血管内皮細胞間のタイトジャンクションを介した巨大分子の移動を毛細血管透過性の指標とし、これに対してプリン受容体（P2Y）が促進的に関与していることを発表した。
62. P2Y受容体を介した内皮細胞層透過性促進作用	共	2003年08月		田中直子・瀬占奈美江・窪田洋子・籠田智美・中村一基・高橋幸一・橋本道男・国友勝・篠塚和正 ラット尾動脈内皮細胞において、細胞外ATPはP2Y受容体を介して内皮細胞のサイズを縮小させることを明らかとした。さらにこの作用が、P2Y受容体を介した内皮細胞間の物質透過促進作用と関連することを示した。
63. 丹参製剤の適正使用のためのナレッジマネジメント：EBMの実践をめざして		2003年08月		（高橋京子・欧陽新収・上島悦子・小松たか子・服部征雄・高橋幸一・黒田信夫・東純一）□漢方製剤の適正使用に向けた研究の一環として、今回は丹参製剤を用いた結果について発表した。
64. 伝統医薬品の個別化適正使用とリスクマネジメント		2003年07月		（高橋京子・上島悦子・小松たか子・高橋幸一・黒川信夫・東純一）□漢方製剤の適正使用に向けた研究の一環として、今回は個別化適正使用を行なうための実験方法等について発表した。
65. P2Y receptor-mediated macromolecular permeability in HUVEC	共	2003年05月		Nejime N.・Tanaka N.・Kubota Y.・Kagota S.・Nakamura K.・Kunitomo M.・Takahashi K.・Hashimoto M.・Shinozuka K. HUVECにおいて、細胞外ATPはP2Y1受容体に関連した細胞内カルシウムの上昇を介してミオシン軽鎖をリン酸化することにより細胞容積を調節し、細胞間物質透過性を上昇させることを見いだした。

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>2. 学会発表</b>				
66. 3成分可溶化系の調製と生体への適用(2):塩基性薬物の塩酸塩を用いた検討	共	2003年04月		高橋幸一・植山維子・吉河絵美里・木下奈津美・岡田裕香・水野亘恭
67. The responses of taurine transporter to ischemia cardiomyocytes (虚血心筋細胞におけるタウリントランスポーターの応答性)	共	2003年03月		山本泰弘・高橋京子・高谷朋夏・平田万葉・伊藤崇志・高橋幸一・東純一
68. The responses of taurine transporter to angiotensin II-induced hypertrophy of neonatal rat cardiac cells (Angiotensin II誘発肥大モデルにおけるtaurine transporterの応答性)	共	2003年03月		平田万葉・高橋京子・伊藤崇志・東満寛・松田貴久・高谷朋夏・高橋幸一・東純一
69. 3成分可溶化系の調製と生体への適用(1):塩基性薬物の塩酸塩を用いた検討	共	2003年03月		高橋幸一・植山維子・吉河絵美里・木下奈津美・岡田裕香・水野亘恭
70. Cellular characterization of taurine transporter in cultured cardiac myocytes and nonmyocytes	共	2002年09月		Takatani T・Takahashi K・Itoh T・Takahashi Ko・Hirata M・Yamamoto Y・Ohmoto M・Schaffer SW・Azuma J
71. Modulation of taurine on CYP3A4 induction by rifampicin in HepG2 cell line	共	2002年09月		Takahashi K・Matsuda T・Kinoshita K・Matsunaga N・Sumita A・Matsuda T・Takahashi Ko・Azuma J
72. Taurine transporter in cultured neonatal rat cardiomyocytes: A response to cardiac hypertrophy	共	2002年09月		Itoh T・Takahashi K・Yamauchi Y・Takahashi Ko・Ueyama S・Schaffer SW・Azuma J
73. 心疾患治療薬としての丹参の有効性と薬物間相互作用発現の可能性:心臓由来培養細胞ならびにヒト肝CYP代謝での検討	共	2002年08月		高橋京子・小松かつ子・渡辺麻里子・欧陽新収・呂紅然・高橋幸一・服部正雄・東純一
74. 心肥大病態時におけるTaurine動態の解析	共	2002年07月		伊藤崇志・高橋京子・松田貴久・高谷朋夏・平田万葉・高橋幸一・東純一
75. ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の開発とその臨床評価	共	2002年04月		高橋幸一・朴嶺彬・金光柱・石響・水野亘恭 ジクロフェナクナトリウムを含有する貼付剤を調整し、ヒトにおける血中濃度の測定、臨床における評価を行なった。その結果、ボランティア6名の平均の最高血中濃度は、16.1mg/mLであった。また、協力していただいた患者での評価も良好であり、本製剤が有用であることが証明された。
76. イオントフォレシス経皮投与システムを用いた経皮ワクチン一吸収促進剤およびゲル化剤の影響一	共	2002年03月		高橋幸一・畦地靖隆・水野亘恭 イオントフォレシスを用いた新たな経皮免疫システムの構築の一環として、今回、経皮吸収促進剤と電極ゲル化剤の影響について検討した。その結果、経皮吸収促進剤としてオレイン酸/プロピレングリコール、電極ゲル化剤としてヒアルロン酸ナトリウムを用いることにより、モデル抗原として用いた卵白リゾチームに対する抗体が有意に産出された。
77. 崩壊性に優れた漢方錠剤の開発	共	2002年03月		平井伸明・相川雅一・石川和幸・奥村康・高橋幸一 漢方エキス粉末を含有する錠剤は、崩壊性が非常に悪いことからその改良を行なった。試作には、防風通聖散、防己黄耆湯、小青龍湯、八味地黄丸、補中益気湯の各処方を用いて行なった。その結果、賦形剤にケイ酸カルシウム、崩壊剤に架橋ポリビニルピロリドンを用いた場合、成型性、崩壊性に優れた錠剤が得られた。
78. 中国伝統医薬の相互作用について:円参製剤に含有されるCYP代謝阻害物質の探索	共	2001年12月		高橋京子・花谷忠昭・渡辺麻里子・高谷朋夏・小松かつ子・高橋幸一・東純一 中国伝統医薬と西洋薬との相互作用を明らかにすることを目的として、円参製剤に含まれる成分の薬物代謝酵素活性に対する作用、阻害作用の様式について検討した。円参製剤に含まれる6種類の成分について検討したところ、CYP3A4, 2C9, 1A2に対して成分により異なるものの、代謝阻害作用が認められた。さらに、強い阻害作用が認められた成分について、阻害作用の様式についても詳細に検討した。
79. ヒト尿中6β-hydroxycortisol/cortisol比測定とボルフィリン症治療のフォローアップ	共	2001年12月		上島悦子・廣谷芳彦・高橋京子・高橋幸一・大野雅子・佐竹渉・阿部和夫・佐古田三郎・荒川行生・黒川信夫・東純一 遺伝性コプロポリフィリン症患者に対し、肝CYP3A4活性の指標となる尿中6β-hydroxycortisol/cortisol比を測定し、過去の測定値と比較することにより薬物適正投与および病態の関連について検討した。その結果、尿中の比が前回に測定した時より高い値を示したことから、CYP3A4の誘導が行っていることが予想され、臨床検査値には異常が見られず症状は安

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>2. 学会発表</b>				
80. 心臓由来培養細胞におけるtaurine transporterの特性	共	2001年12月		定しているものの、薬物の投与量の増量には慎重を期すべきと判断された。 伊藤誉志男・高橋京子・松田貴之・高橋朋夏・平田万葉・高橋幸一・東純一 タウリンは非必須含硫アミノ酸で、心臓に最も高濃度に含有されている。今回、タウリンの細胞内への取り込みに関与するトランスポーターの特性について、心臓の2大構成細胞である心筋細胞と非心筋細胞を用いて検討した。その結果、心筋・非心筋細胞ともに、Na <sup>+</sup> 依存性であり、β-アラニンにより競合拮抗し、同じタイプのトランスポーターが存在することが明らかとなった。しかし、その輸送活性能には相違が認められた。
81. イオントフォレシス経皮投与システムを用いた経皮ワクチン	共	2001年10月		高橋幸一・畦地靖隆・水野亘恭 イオントフォレシスを用いた新たな経皮免疫システムの構築の一環として、通電時間、投与回数、経皮吸収促進剤との併用効果、モデル抗原の影響について検討した。その結果、通電時間は2時間、投与回数は2週間毎の3回が最も抗体の産生が認められた。また、経皮吸収促進剤との併用ではオレイン酸が最も顕著であった。モデル抗原では、卵白リゾチームの場合、抗体の産生が認められたが、OVAでは認められなかった。
82. Prediction of herb interaction through Cytochrome P450 (CYP) by Chinese traditional medicine "Danshan"	共	2001年10月		T. Takahashi・LH Ran・M. Watanabe・T. Hanatani・K. Takahashi・K. Komatsu・J. Azuma 中国伝統医薬と西洋薬との相互作用を明らかにすることを目的として、円参に含まれる成分の薬物代謝酵素活性に対する影響について検討した。円参に含まれる成分として、3種の主成分と3種の抽出成分を用い、基質の代謝活性に対する作用を指標として検討した。その結果、CYP3A4, 2C9, 1A2に対して各成分によりその強さは異なるものの、代謝阻害効果が観察された。
83. 崩壊性に優れた漢方錠剤の可能性	共	2001年09月		平井伸明・城田昌之・石川和幸・奥村康・高橋幸一 漢方エキス粉末を含有する錠剤は、崩壊性が非常に悪いことからその改良を行なった。試作には八味地黄丸の処方を用いて行なった。種々賦形剤、崩壊剤を用い錠剤を試作し、成型性、崩壊剤について検討を行なった。その結果、賦形剤にケイ酸カルシウム、崩壊剤に架橋ポリビニルピロリドンを用いることにより、成型性、崩壊性に優れた錠剤が得られた。
84. イオントフォレシス経皮投与システムを用いた経皮ワクチンの可能性	共	2001年07月		高橋幸一・畦地靖隆・水野亘恭 イオントフォレシス経皮投与システムを用いた経皮ワクチンの可能性について、イオントフォレシスの通電パターンの影響、経皮吸収促進物質の前処置の影響について検討した。その結果、通電パターンとしては直流パルス脱分極型を用いることにより、また、経皮吸収促進物質としてはオレイン酸を用いることにより、モデル抗原として用いた卵白リゾチームに対する抗体産生が観察された。
85. タウリンは心筋細胞培養系での虚血誘発アポトーシスを軽減する	共	2000年09月		四方絵理子・高橋京子・大藪由子・伊藤崇志・東純一・高橋幸一 虚血状態での心臓に対するタウリンの作用を心筋細胞培養系で評価した。その結果、虚血状態にした心筋に対しタウリンは、虚血状態で引き起こされる心筋のアポトーシスを軽減した。
86. 妊娠期間中のCYP3A活性の変動：6β-hydroxycortisol/cortisol比による評価	共	2000年09月		大野雅子・高橋京子・森崎智子・高橋幸一・堀山志朱代・窪田雅之・山本勇・東純一 妊娠期間中のCYP3A4の変動を尿中の6β-hydroxycortisol, cortisolをLC/MS/MSで測定し、その比を用いて比較した。その結果、妊娠中・後期の比は非妊娠時に比べ有意に上昇し、妊娠中・後期にCYP3A4活性が上昇していることが明らかとなった。
87. ヒト尿中6β-hydroxycortisol/cortisol比はCYP3A活性の指標になりうる：ポルフィリン症の1症例	共	2000年09月		上島悦子・高橋京子・森崎智子・高橋幸一・大野雅子・西田裕子・森谷真之・階堂三砂子・阿部和夫・佐古田三郎・柳原武彦・黒川信夫・東純一 大阪大学附属病院に入院したポルフィリン症の患者を対照として、尿中6β-hydroxycortisolとcortisolをLC/MS/MSで測定し、その比が健常人ばかりでなく、病態時においてもCYP3A4活性の指標となることを明らかにした。
88. 膜融合リポソームによる鼻腔及び気管内投与時の高分子化合物の挙動：膜融合リポソームの表面荷電およびタンパク分解酵素阻害剤の影響	共	2000年07月		高橋幸一・黒田志徳・岡田裕香・水野亘恭・林哲・国澤純・中西剛・中川晋作・真弓忠範 センダイウイルスと通常リポソームを融合させた膜融合リポソームを用い、ラット鼻腔及び気管内投与後の内封高分子化合物の挙動に対するリポソームの表面荷電とタンパク分解酵素阻害剤の影響について検討した。その結果、表面荷電を変えることによ

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>2. 学会発表</b>				
89. Effect of nitric oxide (NO) donor on intestinal absorption of macromolecules	共	2000年04月		り吸着量が増加すること、タンパク分解酵素阻害剤併用により吸着量が増加することが明らかとなった。 N. Numata・K. Takahashi・S. Kuroda・N. Mizuno・N. Utoguchi・Y. Watanabe・M. Matsumoto・T. Mayumi 一酸化窒素供与剤の高分子化合物の消化管からの吸収に及ぼす影響を、ラット空腸、結腸を用い、一酸化窒素供与剤としてSNAP, NOC5, NOC7を用いて検討した。
90. A macromolecules delivery to nasal mucosa using fusogenic liposomes	共	2000年04月		K. Takahashi・N. Numata・S. Kuroda・N. Mizuno・A. Hayashi・J. Kunisawa・T. Nakanishi・S. Nakagawa・T. Mayumi センダイウイルスの膜融合能を付与したリポソーム(膜融合リポソーム)を用いて、内封した高分子化合物の鼻粘膜細胞への送達をラットを用いて検討した。
91. 心臓由来培養細胞におけるTaurine transporter: 心肥大モデルによる検討	共	2000年03月		伊藤崇志・高橋京子・植山聡子・山内葉子・欧陽新収・高橋幸一・東純一 マウスの心筋細胞を培養し、本培養細胞に発現しているTaurine TransporterをTaurineの細胞内への取り込み速度より測定した。また、機械的刺激により肥大させた心筋細胞を用いて同様の検討を行ない、正常と比較した。
92. 膜融合リポソーム気管内投与後の内封高分子化合物の挙動	共	2000年03月		高橋幸一・黒田志穂・沼田奈々子・水野亘恭・林哲・國澤純・中西剛・中川晋作・真弓忠範 不活化したセンダイウイルスの生体膜融合能をリポソームに付与した膜融合リポソームを用い、内封した高分子化合物の気管粘膜細胞への送達を、ラット摘出気管を用いて検討した。
93. 心筋培養細胞を用いた虚血モデルの特性	共	2000年03月		四方絵理子・高橋京子・大森由子・山内葉子・伊藤崇志・高橋幸一・東純一 マウスの心筋細胞を培養し、本培養細胞に発現しているTaurine Transporterを測定するとともに、新規虚血モデルを考案し、本モデルにより培養した心筋細胞と比較検討した。
94. 肝薬物代謝酵素に及ぼすTaurineの影響	共	2000年03月		木下香世子・隅田昭彦・森崎智子・高橋京子・福圓修一・松田秀康・山本勇・高橋幸一・東純一 ラット肝ミクロゾームに含まれる種々薬物代謝酵素に対するタウリンの影響を、基質となる薬物とタウリンを併用することにより調べた。
95. 一酸化窒素 (NO) 供与剤による高分子化合物の消化管粘膜吸収の改善: 各種阻害剤の影響	共	1999年10月		沼田奈々子・高橋幸一・黒田志穂・水野亘恭・宇都口直樹・渡辺善照・松本光雄・真弓忠範 一酸化窒素供与剤の高分子化合物の消化管からの吸収促進効果に対する影響を、活性酸素種の各種阻害剤を用いて検討を行なった。
96. 一酸化窒素 (NO) 供与剤による吸収促進効果とtight junction特異蛋白及び細胞骨格の関係	共	1999年10月		内田浩・宇都口直樹・興世平一起・渡辺善照・松本光雄・高橋幸一・沼田奈々子・水野亘恭 一酸化窒素供与剤の消化管吸収促進機構を調べる目的で、Caco-2細胞を用い、tight junctionに関係する蛋白や、細胞骨格系に関係する蛋白に対する一酸化窒素供与剤の影響を調べた。
97. Improvement of intestinal absorption of macromolecules by nitric oxide donor	共	1999年09月		N. Numata・K. Takahashi・S. Kuroda・H. Mizuno・N. Utoguchi・Y. Watanabe・M. Matsumoto・T. Mayumi 一酸化窒素供与剤の高分子化合物の消化管からの吸収に及ぼす影響を、ラット空腸、回腸、結腸を用い、一酸化窒素供与剤としてNOC7を用いて検討した。また、NOC7の消化管粘膜障害性についても合わせて検討した。
98. NO donor improves the absorption of macromolecules in rat intestine	共	1999年04月		沼田奈々子・高橋幸一・水野亘恭・宇都口直樹・渡辺善照・松本光雄・真弓忠範 一酸化窒素 (NO) 供与剤の消化管における吸収促進効果について検討を加えた結果、①空腸、結腸、直腸のいずれの部位においてもコントロールに比べ血中濃度が有意に上昇した。②NO消去剤を併用した結果、効果が減少したことから促進効果はNO自体に起因していると考えられる。③膜に対する障害性は低かった。以上のことよりNO供与剤は有用な吸収促進剤になりうると考えられる。
99. 一酸化窒素 (NO) 供与剤による高分子化合物の消化管粘膜吸収の改善: ペプチド性医薬品の経口投与への応用	共	1999年03月		沼田奈々子・高橋幸一・川口晶子・水野亘恭・宇都口直樹・渡辺善照・松本光雄・真弓忠範 一酸化窒素 (NO) 供与剤が消化管において優れた吸収促進効果を有することから、モデル高分子化合物でなく、実際に繁用されているペプチド性薬物であるインスリンを用いて検討を行った。その結果、血糖値の著しい低下が認められた。

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>2. 学会発表</b>				
100. 膜融合リポソームによる鼻腔内投与時の高分子化合物の挙動	共	1999年03月		高橋幸一・沼田奈々子・川口晶子・水野亘恭・林哲・國澤純・中西剛・堤康央・真弓忠範 リポソームとセンダイウイルスを反応させた膜融合リポソームを鼻腔内に投与した結果、通常リポソームに比べて膜融合リポソームの方が封入薬物の回収率が低かったことから、膜融合リポソームの経鼻投与への有用性が示唆された。
101. 一酸化窒素 (NO) 供与剤による高分子化合物の消化管粘膜吸収の改善：吸収部位による影響	共	1998年11月		沼田奈々子・高橋幸一・川口晶子・水野亘恭・宇都口直樹・渡辺善照・松本光雄・真弓忠範 一酸化窒素 (NO) 供与剤の吸収促進剤としての有用性について検討を行い、モデル高分子であるFD-4の空腸における吸収を促進することを明らかにした。そこで次に結腸・直腸を用いて同様に検討した結果、NO供与剤の促進効果は直腸>結腸>空腸であることがわかった。さらに、膜障害性についても検討した結果、NO供与剤による膜への障害性は低いことが明らかになった。
102. 膜融合リポソームを用いた高分子化合物の消化管粘膜吸収の改善 (2) : in situ loop法を用いた検討	共	1998年11月		高橋・沼田・吉田・山本・水野・中西・西澤 リポソームとセンダイウイルスを反応させた膜融合リポソームを空腸及び結腸に投与したとき、封入薬物の回収率が結腸では通常リポソームに比べて減少したが、空腸では差が認められなかった。その原因を種々に検討した結果、膜融合リポソームの生体膜に存在するシアル酸認識に起因していることが示唆された。
103. 成熟・幼若ラットにおけるアシクロピルの消化管吸収に及ぼすシクロスポリンの影響	共	1998年10月		川口晶子・水野亘恭・山本紀子・沼田奈々子・高橋幸一 我々はこれまでにシクロスポリンを前処置したラットにアシクロピルを投与すると血中濃度が対照群に比べて有意に上昇することを報告してきた。シクロスポリンは消化管透過においてP-糖たん白を介することが知られていることから、アシクロピルのP-糖たん白への影響について検討した結果、成熟ラットにおいてアシクロピルの透過はP-糖たん白が関与していることが明らかとなった。
104. Acyclovirの体内動態に及ぼすTween80の影響	共	1998年09月		山本・水野・里田・沼田・吉田・高橋 Acyclovirの体内動態に及ぼすTween80の影響をラットを用いて検討した結果、Tween80の連続投与によりAcyclovirの消失速度定数と全身クリアランスが未処置群に対して有意に低下した。
105. 一酸化窒素 (NO) 供与剤による高分子化合物の消化管粘膜吸収の改善	共	1998年07月		高橋幸一・沼田奈々子・川口晶子・水野亘恭・宇都口直樹・渡辺善照・松本光雄・真弓忠範 生体内因子である一酸化窒素が粘膜上皮細胞層のTight Junctionを開裂することが報告されている。我々は消化管においても吸収促進作用を有するか否かを一酸化窒素供与剤を用いて検討した。その結果空腸においてモデル高分子化合物であるFD-4の吸収を促進し、その効果は投与量に対して依存的であった。
106. 心臓由来の培養細胞におけるTaurine transporter : 心筋、非心筋細胞間の比較	共	1998年03月		山田・高橋京子・東満寛・大藪・東純一・高橋幸一 心臓由来の心筋、非心筋細胞を用い、同一臓器においても細胞が異なると物質輸送特性が変わることを明らかにするために、Taurine transporterを用いて実験した。その結果、心筋、非心筋細胞でTaurine transporterのkm値は等しいが、Vmax値が異なることが明らかとなった。
107. 血漿中、組織中薬物濃度から見たジクロフェナクナトリウムの製剤設計	共	1998年03月		高橋・大和田・山本・石川・畦地 ジクロフェナクナトリウムの速効性坐剤と持続性坐剤を用い、犬およびラットの血漿中、滑液中ジクロフェナク濃度を経時的に定量した。その結果、血中濃度と滑液中濃度間に相違が認められた。種々タイプの坐剤を用い、更に検討を行い、ジクロフェナクナトリウムの有効な製剤設計に言及した。
108. へび抜け殻を用いた化合物の皮膚透過性：透過性の予測とヒト皮膚およびヘアレスマウス皮膚との比較	共	1997年03月		高橋・吉田・沼田・山本・水野・J. Howard 経皮吸収のモデル膜として用いられているへび抜け殻の物質透過性を予測する式をヒト皮膚他ヘアレスマウスにより報告されている結果と比較した。その結果、へび抜け殻より得られた予測式はヒト皮膚での予測式に類似していることが明らかになった。
109. 酸性薬物塩の徐放性坐剤の調製とその徐放化機構	共	1996年03月		畦地靖隆・石川和幸・木村孝良・高橋幸一 酸性薬物塩を含む坐剤の徐放化を目的として、油脂性基剤に架橋型ポリアクリル酸重合体を含む坐剤を調製し、その徐放化機構をインビトロ放出試験により解明した。また、最も徐放化を示した坐剤をラットに投与し、インビボにおける徐放効果を確認した。
110. ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収に及ぼす添加剤の影響	共	1996年03月		余村達洋・松本高明・石川和幸・木村孝良・高橋幸一・上野實

研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>2. 学会発表</b>				
111. オンダンセトロン <sup>®</sup> の皮膚透過性の改善：基剤の影響	共	1996年03月		多価アルコール中鎖脂肪酸エステルであるモノカプリル酸プロピレングリコール (MCPG) を溶解補助剤とすることにより、ジクロクエナックナトリウムの高濃度を水に透明溶解した経皮吸収剤の調製が可能であること、またMCPGが吸収促進剤として皮膚に作用することをインビボで明らかにした。
112. Acyclovirの体内動態に及ぼすCremophorの影響	共	1996年03月		高橋幸一・J.Haward Rytting・沼田奈々子・水野亘恭 オンダンセトロンは、5-HT3阻害剤であり制ガン剤使用時における吐き気等に効果があることが示されている。本発表は、本薬物の経皮吸収剤開発の基礎検討として、皮膚モデルとしてヘビ抜け殻を用い、種々基剤の影響について検討した。その結果、エタノールとイリプロピルアルコールの併用により、高濃度含有剤の調製が可能となり、また、本剤は薬物の経皮吸収性にも優れていることが明らかとなった。
113. 酸性化合物の物理化学的性質と皮膚透過性 (Ⅲ) : 分子型とイオン型の透過	共	1996年03月		山本紀子・水野亘恭・榎原貞子・又野典子・坂野仁美・沼田奈々子・高橋幸一 Cremophor ELはシクロスポリンA等の水に難溶性薬物の溶解補助剤として、現在、臨床的に使用されている。一方、アシクロビルはシクロスポリンAと併用され、患者に投与されることがある。そこで、アシクロビルとシクロスポリンAの溶解補助剤であるCremophor ELの相互作用をラットを用いて検討したところ、Cremophor ELの連続投与により腎機能が低下し、アシクロビルの体内からの消失が遅延することが明らかとなった。
114. 酸性化合物の物理化学的性質と皮膚透過性 (Ⅱ)	共	1995年03月		高橋幸一・坂野仁美・沼田奈々子・山本紀子・水野亘恭・高浜宣子・J.Haward Rytting 種々酸性化合物のへビ抜け殻における透過を種々pHで検討し、各化合物の分子型分子とイオン型分子の透過係数を算出した。分子型の透過係数は、化合物の分子量と分配係数より予測可能であった。しかし、イオン型の透過係数は、これらの物理化学的性質から予測することは出来ず、化合物の無機性と有機性の比により予測可能であると考えられた。
115. オンダンセトロン <sup>®</sup> の皮膚透過性とその改善	共	1995年03月		高橋幸一、高浜宣子、坂野仁美、水野亘恭、J.Haward Rytting 前回、酸性化合物の皮膚透過性を検討し、分子型のみが透過に寄与するという前提をたてることにより、見かけ上化合物の透過性をその分子量、分配係数より予測することが可能であることを報告した。今回は透過におけるpHの影響について検討し、種々の化合物の分子型、イオン型の透過性について評価を行い、これら分子種の透過性と化合物の物理化学的性質の関係について検討を加えた。
116. アシクロビルの消化管吸収に及ぼすシクロスポリンAの影響	共	1995年03月		高橋幸一、J.Howard Rytting、坂野仁美、水野亘恭 オンダンセトロンは、5-hydroxytryptamine 3のレセプター阻害剤であり、臨床的に制ガン剤使用時における吐き気等の予防効果が期待されている。そこで、本薬物の経皮投与剤の開発が可能か否かを調べる目的で、まず本薬物の皮膚透過性を検討し、つぎに透過促進剤の影響について検討した。
117. 酸性化合物の物理化学的性質と皮膚透過性	共	1994年10月		高橋幸一、高浜宣子、坂野仁美、水野亘恭、J.Haward Rytting 酸性化合物の皮膚透過性が、その物理化学的性質から予測可能か否かを、へビ抜け殻をモデル膜として検討した。その結果、酸性化合物の分子量及び、その分配係数より予測可能であることが明らかとなり、その予測式を示した。
118. 抗炎症薬の皮膚透過に対する脂肪酸ジエステルの影響	共	1994年10月		高橋幸一、坂野仁美、水野亘恭 脂肪酸ジエステルの薬物皮膚透過性に対する影響を調べた。脂肪酸ジエステルとして現在、一般に使用されている4種類を選び、薬物として4種類の抗炎症薬を選び検討したところ、脂肪酸ジエステルの脂溶性の指標であるLipophilic Index、薬物の油水分分配係数と脂肪酸ジエステルの各薬物に対する吸収促進作用間で相関が認められた。
119. 塩基性化合物の皮膚透過性 (4)	共	1993年03月		種々塩基性化合物の皮膚透過に及ぼす吸収促進剤の影響について報告した。



研究業績等に関する事項

著書、学術論文等の名称	単著・ 共著書別	発行又は 発表の年月	発行所、発表雑誌等 又は学会等の名称	概要
<b>2. 学会発表</b>				
120. 塩基性化合物の皮膚透過性 (3)	共	1992年09月		生理的pHにおいてイオン型で存在する種々塩基性化合物の物理化学的性質と皮膚透過性の関係について報告した。
121. 塩基性化合物の皮膚透過性 (2) - 透過に及ぼすpHの影響	共	1991年03月		2種類の塩基性化合物の皮膚透過性を種々pHについて検討し、分子型およびイオン型の分子の皮膚透過機構について報告した。
122. 塩基性化合物の皮膚透過性	共	1990年08月		種々塩基性化合物のへび抜け殻における透過性を検討し、その物理化学的性質と皮膚透過性の関係について報告した。
123. Propranololプロドラッグにおける立体選択的、臓器特異的加水分解	共	1989年07月		種々Propranololプロドラッグを合成し、その加水分解における、立体選択性および臓器による立体選択性の変化について報告した。
124. ジクロフェナックナトリウム及びその遊離酸の皮膚透過性	共	1989年04月		ジクロフェナックナトリウムおよびその遊離酸の皮膚透過性を検討し、それぞれの皮膚透過性機構について報告した。
125. インドメタシンの皮膚透過に及ぼすアルコール並びに尿素の影響	共	1988年04月		インドメタシンのラット皮膚透過性に及ぼす水素添加レシチン、アルコール、尿素単独の影響、および併用時の影響について報告した。
126. 水素添加レシチン含有製剤からの薬物放出の制御	共	1987年04月		水素添加レシチンとパルミチン酸メチルで製した製剤からのSodium Diclofenacの放出特性について報告した。
<b>3. 総説</b>				
1. 乳癌細胞の悪性化進展における亜鉛トランスポーターの役割	共	2014年	別冊？医学のあゆみ	中瀬朋夏、高橋幸一
2. トランスポーターと疾患研究の最前線 乳がん細胞の悪性化進展における亜鉛トランスポーターの役割		2013年1月	医学のあゆみ	中瀬朋夏、高橋幸一
3. Urocortin prevents caspase-independent, non-apoptotic death in cultured neonatal rat cardiomyocytes exposed to ischemia.	共	2010年11月	Journal of the Society of Japanese Women Scientists	Tomoka Takatani-Nakase and Koichi Takahashi.
<b>4. 芸術（建築模型等含む）・スポーツ分野の業績</b>				
<b>5. 報告発表・翻訳・編集・座談会・討論・発表等</b>				
<b>6. 研究費の取得状況</b>				

学会及び社会における活動等

年月日	事項
	日本薬学会 日本DDS学会 日本動態学会 日本薬剤学会