

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19496

研究課題名(和文)生体組織を用いたメカノトランスフェクション・センシング機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of mechano-transfection and mechano-sensing mechanism using a living tissue

研究代表者

川上 茂(KAWAKAMI, Shigeru)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：20322307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、組織押圧・吸引圧といった物理的刺激による遺伝子導入法であるメカノトランスフェクション法の各組織における遺伝子導入細胞を明らかにするとともに、物理刺激により応答する分子組織分子の解析を行った。メカノトランスフェクション法に関して、これまで不明であったマウス肝臓、腎臓、心臓における遺伝子導入細胞を特定することに成功した。また、マウス肝臓に対する物理刺激において変動するタンパク質を明らかにした。一方、メカノセンシングに関与する活性酸素の生体組織での評価系を新たに開発したところ、物理刺激を1回加えた場合は活性酸素はみられなかったが、5回、10回加えると活性酸素がみられることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、肝臓、腎臓、心臓といった生体組織への物理刺激による外来遺伝子導入時の遺伝子発現細胞を特定した。本研究成果は、生体組織への物理刺激を利用した遺伝子治療、遺伝子機能解析に応用できる。また、活性酸素の生体組織での組織透明化による新規評価系を構築した。さらに、生体組織への物理刺激の強さに応じて活性酸素が発生する可能性や物理刺激により変動するタンパク質の存在を明らかにすることができた。物理的刺激に応答するメカノセンシング機構は、単一ではなく、複数の機構が関与することが想定されることから、本研究成果により、メカノバイオロジーの研究対象が広がり、生命現象の包括的理解へと繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we clarified the transgenic cells in each tissue of the mechano-transfection method, which is a gene transfer method by physical stimulation such as tissue pressure and suction, and analyzed the molecular organization molecule that responds to the physical stimulation. Regarding the mechano-transfection method, we succeeded in identifying gene-transfected cells in mouse liver, kidney, and heart, which were unknown until now. We also revealed a protein that fluctuates in the physical stimulation of mouse liver. On the other hand, when we newly developed an evaluation system for active oxygen involved in mechano-sensing in living tissue, no active oxygen was observed when physical stimulus was applied once, but active oxygen was detected when it was added 5 or 10 times.

研究分野：薬学およびその関連分野

キーワード：メカノトランスフェクション メカノセンサー分子 組織吸引圧法 組織押圧法 組織透明化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

遺伝子治療は、難治性疾患に対する新しい治療法として期待されている。2012年11月にはアデノ随伴ウイルスをベクターとする「Glybera®」が、2016年6月にはレトロウイルスをベクターとする「Strimvelis™」が欧州において承認されており、このような遺伝子治療薬の承認は、薬事法改正とも相まって我が国の遺伝子治療開発の流れを加速させるものと予想される。したがって、遺伝子デリバリーを目的とした微粒子・高分子キャリアの開発が世界中で行われている一方で、高い遺伝子発現を得るために種々の体内・細胞動態プロセスを克服する必要性から多くの機能が要求され、複雑なキャリア構造体となるが故に実用化が難しいというジレンマに陥っている。そのため、迅速な遺伝子治療への応用においては、臓器特異的遺伝子発現を持続するシンプルな *in vivo* 遺伝子導入システムの開発が強く望まれている。また、*in vivo* 遺伝子導入システムは、遺伝子機能解析など生物医学領域における基礎研究推進の観点からも重要である。

Naked プラスミド DNA (pDNA) による遺伝子導入は非常にシンプルな方法である。しかし、naked pDNA を培養細胞に添加した場合、負電荷に帯電した pDNA と細胞膜表面の静電的反発やエンドサイトーシス経路で細胞に取り込まれた際の細胞質への脱出能の欠如などで、ほとんど遺伝子発現が起こらない。そこで、培養細胞への遺伝子導入試薬においては、正電荷や膜透過性ペプチドなど細胞への取り込みや pH 応答性分子の導入による細胞質移行を促進する工夫がなされることで、高効率な遺伝子発現を実現している。

臓器に対する圧力刺激は、圧力を施していない通常の条件では達成できない naked pDNA による遺伝子導入を可能にすることがある。Naked pDNA による *in vivo* 遺伝子導入の可能性は古くは筋肉内投与による高効率な遺伝子発現が引き起こされる現象は知られていたが[1]、詳細な遺伝子導入メカニズムは不明であった。一方で、1999年 F. Liu と D. Liu らは、高容量の naked pDNA 溶液をマウス静脈内に急速注入することで、肝臓に対して高効率な遺伝子導入が可能であることを報告し、この遺伝子導入法をハイドロダイナミクス法と定義した[2]。これは、ほぼ全血量と同量の DNA 溶液をマウスの尾静脈より数秒のうちに急速投与する方法であり、高効率であるが、肝障害を引き起こされる。ハイドロダイナミクス法は、安全性を高めるため、肝臓の一部の葉にのみ圧力を施すデバイスの開発が進んでいる[3]。さらに、2002年 F. Liu と L. Huang らは、通常の naked pDNA 溶液をマウス静脈内投与した直後に肝臓に対してメカニカルマッサージを5回以上施すことでメカニカルマッサージを施した肝臓に対して高効率な遺伝子導入が可能であり、肝障害を引き起こさないことも報告された[4]。このような背景のもと我々の研究グループは、このような naked pDNA による高効率な遺伝子導入には、圧力刺激が関与するのではと仮説を立て、腎臓に対して1度の加圧を施すことにより高効率な naked pDNA と siRNA の導入が可能であること、すなわち、臓器への圧力刺激と naked 遺伝子・オリゴ核酸による *in vivo* 遺伝子・オリゴ核酸導入の因果関係を示唆することに成功した [5]。また pDNA に関して、腎臓では、独自に開発した圧力制御デバイスを用いて臓器への加圧と *in vivo* 遺伝子発現の因果関係を証明することに取り組み、0.59 N/cm<sup>2</sup> 以上の可圧で遺伝子導入能は飽和に達することを明らかにし、生体臓器への直接的な圧力刺激と遺伝子発現の因果関係を証明することに成功した。その後、圧力刺激により加圧を施した臓器への naked pDNA の導入は、1分間以内の短い期間に引き起こされていることや高効率な遺伝子発現には転写因子の活性化が関与すること、組織吸引圧を施した場合でも同様の現象が引き起こされること、組織への押圧・吸引圧を施した後の組織の変形が遺伝子導入に関係していることなどを明らかにしてきた[6-10]。これらの検討を通じて、組織押圧・吸引圧刺激後の細胞の中では未解明のメカノストレスにより様々なメカノトランスダクションが引き起こされていると考えられるものの、メカノトランスフェクションは *in vivo* において認められる現象であり、培養細胞での再現は難しく、詳細な機能解析は進んでいなかった。

最近我々の研究グループでは、生体膜構造維持ができ、高い透明度を達成する独自の組織透明化技術である Seebest 法の開発に成功している[11]。そこで、組織透明化法を利用して生体組織を研究対象とすることで、物理的的刺激後の各組織における高い感受性細胞の特定、メカノトランスフェクション・メカノセンシング機構の解明やその制御因子などについて必要な情報を得ることができるものと考え、本研究構想に至った。

## 2. 研究の目的

近年メカノバイオロジーの発展により、生命現象の包括的理解や新しい医療技術の開発が期待されているが、その多くが培養細胞を用いた研究であり、生体組織を対象とした研究手法の確立が望まれる。これまでの研究実績をもとに、本研究では、腎臓・肝臓・心臓を対象としたメカノトランスフェクション法による遺伝子発現特性の解明やその制御化を行う。また、メカノセンシング機構の解明を目的として、メカノセンサーとしての細胞膜や細胞骨格を構成するタンパク質やメカノストレスにより反応する活性酸素産生細胞や転写因子活性化の生体での可視化を実現する。

## 3. 研究の方法

我々の研究グループではこれまで、組織押圧・吸引圧刺激を利用した pDNA による遺伝子導入法を開発してきた。本研究は、腎臓・肝臓・心臓を対象として組織押圧・吸引圧法の研究を深化させ、メカノトランスフェクション・センシング機構を解明することを目的として、以下の3点について研究に取り組んだ。(1) 肝臓・腎臓・心臓に対する吸引圧法におけるメカノトランスフェクション細胞を特定する。(2) 肝臓吸引圧法におけるメカノセンサー分子を明らかにする。(3) 肝臓内におけるメカノセンシングを可視化する。

## 4. 研究成果

### (1) 肝臓・腎臓・心臓に対する吸引圧法におけるメカノトランスフェクション細胞の特定

肝臓において、膜保持可能な組織透明化手法と膜染色による多色深部イメージングと組織切片評価を組み合わせた組織内空間分布の評価系を新たに構築し、マウス肝臓へのメカノトランスフェクション法は肝実質細胞を標的とした遺伝子導入法であることを明らかにした。一方、マウス腎臓へのメカノトランスフェクション法では、遺伝子発現は、線維芽細胞にみられ、周皮細胞にまで広がっていることが示された。

投与量や全身への分布を最小限に抑える投与経路として、ラットを用いた輸尿管投与に関する開発をすすめてきた。投与経路の違いにより、腎臓内遺伝子導入細胞に違いがあるものと予想されるが、これまでに明らかにされたことはない。また、治療応用を考えていく上でも、遺伝子導入細胞の特定は重要である。そこでこれまで不明であったラット腎臓のメカノトランスフェクションに関して、腎動脈並びに輸尿管経路から pDNA を投与し、圧力刺激を施した際の腎臓内組織における遺伝子発現細胞の特定を行った。その結果、ラットを用いた輸尿管投与では皮質・髄質の尿細管上皮細胞へ広範に遺伝子導入され、腎動脈投与経路では、皮質の間質線維芽細胞、糸球体内皮細胞、尿細管上皮細胞に遺伝子導入されることが示唆された。これらの情報は、投与経路の選択により遺伝子導入細胞を制御することができる可能性を示された。

一方、マウス心臓におけるメカノトランスフェクションにおいては、これまで未特定であった遺伝子導入細胞の特定を行った。免疫組織染色を行った結果、マウス心臓における遺伝子導入細胞が血管内皮細胞である可能性を示した。

これまでメカノトランスフェクションは、naked pDNA を投与して速やかに組織に押圧や吸引圧といった物理刺激を施すことで行ってきた。しかしながら、naked pDNA を静脈内投与した際は、血清ヌクレアーゼによる分解や肝臓 Kupffer 細胞への取り込みにより、半減期 5 分で速やかに血中から消失する[12]。一方で、pDNA をカチオン性リポソーム等で複合体を形成させ、ナノ粒子化することで、血清ヌクレアーゼによる分解から保護することができる。そこで、遺伝子発現を向上させることを目的に pDNA をナノ粒子化してメカノトランスフェクションする実験を行った。その結果、naked pDNA に比べ、ナノ粒子を投与して、組織吸引圧を施した場合、遺伝子発現レベルは低下することが明らかとなった。我々は以前、肝臓への組織押圧を施した後、1 分以内の短時間にプラスミドが組織の細胞内に移行する可能性を示している[3]。本研究において、腎臓へ組織吸引圧を施した後、同様に 1 分以内の短時間にプラスミドが組織の細胞内に移行する可能性が示された[13]。これらの結果は、押圧法の結果とよく一致しており、過去の結果を支持するものである。押圧や吸引圧刺激を施した組織では、組織が変形し、細胞膜に歪みが生じてから歪みが戻る短時間の間に pDNA が取り込まれるものと推察すること

ができる。ナノ粒子化した場合、血清中での安定性は大きく改善するものの、細胞内で乖離しなければ遺伝子発現に至ることはできない。したがって、メカノトランスフェクションの場合は、極めて短時間の間に細胞内に取り込まれるため、血清中での pDNA の分解段階よりは、細胞内でのナノ粒子と pDNA の乖離が遺伝子発現の律速段階となったため、このような結果になったものと推察する。このことを考えると、オリゴ核酸をメカノトランスフェクション法に適用の場合は、ナノ粒子化よりも化学修飾の方を選択する方が良いと考えられる。

これらのことから、マウス肝臓・腎臓・心臓に対する吸引圧法におけるメカノトランスフェクション細胞の特定に挑戦し、それぞれ肝臓実質細胞[14]、腎臓線維芽細胞[13]、心臓血管内皮細胞[16]に遺伝子導入できることを明らかにした。投与量減少や全身循環を回避することができる投与経路としてラット腎動脈や腎尿細管からの投与における組織圧法では、輸尿管投与では皮質・髄質の尿細管上皮細胞へ広範に遺伝子導入され、腎動脈投与経路では、皮質の間質線維芽細胞、糸球体内皮細胞、尿細管上皮細胞に遺伝子導入される可能性が示された[15]。さらに、メカノトランスフェクションにおいては、ナノ粒子化を施すよりは naked pDNA を投与した方が高い遺伝子導入効果を示すことが示された。これらの知見は、臓器への物理刺激を利用した遺伝子治療法や遺伝子機能解析法を進める上で有益な情報となることが期待される。

### (2) 肝臓吸引圧法におけるメカノセンサー分子の探索

遺伝子導入条件である 1 回の吸引圧刺激を施した肝臓内におけるタンパク質の発現変動を FD-LC-MS/MS により評価した結果、吸引圧刺激を施した 1 時間後の肝臓におけるタンパク発現変動を評価したところ、ヘモグロビン鎖の上昇ならびに脂肪酸結合タンパクもしくは熱ショックタンパク質 10 の減少が示された。そこで、ヘモグロビン鎖の上昇に着目し、肝臓内におけるヘモグロビン a, b 鎖 mRNA の挙動変動を評価したところ、吸引圧を施した回数に伴い、ヘモグロビン a 鎖 mRNA の発現が増加した。さらに、5 回の吸引圧刺激により、吸引圧を施した 10 分後からヘモグロビン鎖 mRNA の発現が上昇した。このことから、肝臓への吸引圧刺激がヘモグロビン鎖の合成を誘導する可能性を示した。以上、肝臓へ吸引圧刺激を施すことで、1 時間後に数種類のタンパク質発現変動が僅かに起こること、吸引圧刺激回数を増加させることで、mRNA レベルでの発現変化の上昇がみられることが明らかとなった。

### (3) 肝臓内におけるメカノセンシングの可視化

メカノセンシングとして、生体組織における活性酸素種 (ROS) 産生の評価系を構築し、吸引圧刺激した肝臓内における ROS を評価したところ、吸引圧刺激を施していないマウス肝臓葉ならびに遺伝子導入条件である 1 回吸引した肝臓葉においては、ROS は認められなかった。一方、5, 10 回吸引圧刺激を施した肝臓葉においては、吸引圧刺激を施した回数に比例した ROS 発生と増加が認められた。組織吸引圧法では、1 回の吸引圧刺激を施すことで高い遺伝子導入ができる方法であるため[4]、吸引圧による遺伝子導入は、ROS を発生させずに遺伝子導入できる可能性が示された。一方、マウス肝臓に吸引圧刺激を施した場合は、吸引圧を 5 回以上とすることで ROS が産生していく可能性が示された。

以上、本研究では、これまで未解明であったマウス腎臓、肝臓、心臓におけるメカノトランスフェクション法での遺伝子導入細胞を特定することに成功した。ラット腎臓におけるメカノトランスフェクション法では、輸尿管投与後における遺伝子導入細胞の特定にも成功した。さらに、メカノトランスフェクション法においては naked pDNA の方がナノ粒子化するよりも優れた遺伝子発現能を示すことを明らかにし、投与時の製剤設計の情報を得ることができた。一方、肝臓における吸引圧刺激によるタンパク質発現変動を解析し、幾つかのタンパク質の発現が変動し、吸引圧刺激の回数にも影響されることを明らかにした。さらに、メカノセンサーとして ROS 産生が誘導される可能性を示すことができた。しかしながら、メカノトランスフェクションにより遺伝子導入されやすい細胞は各臓器によって違いがあり、なぜ、このような結果に繋がるかについては、更なる研究が必要である。一方、メカノセンサーやメカノセンシング機構については、本研究において独自の組織吸引圧デバイスを用いた検討を行い、タンパク質や ROS 変動を引き起こすための条件の探索が行えるようになったものの、生体臓器を対象としたメカノセンシングに関する研究は未だにほとんどなく、臓器への圧力刺激が生体組織に及ぼす影響を解明していくためには新たな評価法の開拓と研究が必要である。本研究成果により、

メカノバイオロジーの研究対象が広がり、生命現象の包括的理解へと繋がることが期待される。

<引用文献>

- [1] J.A. Wolff, R.W. Malone, P. Williams, W. Chong, G. Acsadi, A. Jani, P.L. Felgner, Direct gene transfer into mouse muscle in vivo, *Science*, Vol. 247, 1990, pp1465-1468.
- [2] F. Liu, Y. Song, D. Liu, Hydrodynamics-based transfection in animals by systemic administration of plasmid DNA, *Gene Ther*, Vol., 6, No. 7, 1999, pp 1258-1266.
- [3] K. Kamimura, T. Suga, G. Zhang, Y. Aoyagi, D. Liu, Parameters affecting image-guided, hydrodynamic gene delivery to swine liver, *Molecular Therapy Nucleic Acids*, Vol. 2, No. 10, 2013, pp e128.
- [4] F. Liu, and L Huang, Noninvasive gene delivery to the liver by mechanical massage, *Hepatology*, Vol. 35, No. 6, 2002, pp.1314-1319.
- [5] H. Mukai, S. Kawakami, M. Hashida. Renal press-mediated transfection method for plasmid DNA and siRNA to the kidney, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 372, No. 3, 2008, pp. 383-387.
- [6] H. Mukai, S. Kawakami, Y. Kamiya, F. Ma, H. Takahashi, K. Satake, K. Terao, H. Kotera, F. Yamashita, M. Hashida. Pressure-mediated transfection of murine spleen and liver, *Human Gene Therapy*, Vol. 20, No. 10, 2009, pp. 1157-1167.
- [7] H. Mukai, S. Kawakami, H. Takahashi, K. Satake, F. Yamashita, M. Hashida. Key physiological phenomena governing transgene expression based on tissue pressure-mediated transfection in mice, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 33, No. 9, 2010, pp. 1627-1632.
- [8] K. Shimizu, S. Kawakami, K. Hayashi, H. Kinoshita, K. Kuwahara, K. Nakao, M. Hashida, S. Konishi. In vivo site-specific transfection of naked plasmid DNA and siRNAs in mice by using a tissue suction device, *PLoS One*, Vol. 7, No. 7, 2012, e41319.
- [9] K. Shimizu, S. Kawakami, K. Hayashi, Y. Mori, M. Hashida, S. Konishi. Implantable pneumatically actuated microsystem for renal pressure-mediated transfection in mice, *Journal of Controlled Release*, Vol. 159, No. 1, 2012, pp. 85-91.
- [10] Y. Taniguchi, S. Kawakami, Y. Fuchigami, N. Oyama, F. Yamashita, S. Konishi, K. Shimizu, M. Hashida. Optimization of renal transfection using a renal suction-mediated transfection method in mice, *Journal of Drug Targeting*, Vol. 24, No. 5, 2016, pp. 450-456.
- [11] 麓 伸太郎、川上 茂、西田孝洋：生体由来材料の透明化試薬、特願 2017-30702（出願日 2017年2月22日）、PCT/JP2018/6564（出願日：2018年2月22日）出願人：長崎大学
- [12] K. Kawabata, Y. Takakura, M. Hashida, The fate of plasmid DNA after intravenous injection in mice: involvement of scavenger receptors in its hepatic uptake, *Pharmaceutical Research*, 12, No. 6, 1995, pp. 825-830.
- [13] N. Oyama, Y. Fuchigami, S. Fumoto, M. Sato, M. Hagimori, K. Shimizu, S. Kawakami. Characterization of transgene expression and pDNA distribution of the suctioned kidney in mice, *Drug Delivery*, Vol. 24, No. 1, 2017, pp. 906-917.
- [14] A. Haraguchi, Y. Fuchigami, M. Kawaguchi, S. Fumoto, K. Ohyama, K. Shimizu, M. Hagimori, S. Kawakami, Determining transgene expression characteristics using a suction device with multiple hole adjusting a left lateral lobe of the mouse liver, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, Vol., 41, No. 6, 2018, pp. 944-950.
- [15] N. Oyama, H. Takahashi, M. Kawaguchi, H. Miyamoto, K. Nishida, M. Tsurumaru, M. Nakashima, F. Yamashita, M. Hashida, S. Kawakami, Effects of tissue pressure on transgene expression characteristics via renal local administration routes from ureter or renal artery in the rat kidney, *Pharmaceutics*. Vol. 12, No. 2, 2020. pp. e114.
- [16] Y. Taniguchi, N. Oyama, S. Fumoto, H. Kinoshita, F. Yamashita, K. Shimizu, M. Hashida, S. Kawakami, Tissue suction-mediated gene transfer to the beating heart in mice, *PLoS One*, Vol., 15, No., 2, 2020, pp. e0228203.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kawakami S	4. 巻 65 (7)
2. 論文標題 Foreword	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c17-ctf6507.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Haraguchi A, Fuchigami Y, Kawaguchi M, Fumoto S, Ohyama K, Shimizu K, Hagimori M, Kawakami S	4. 巻 41 (6)
2. 論文標題 Determining transgene expression characteristics using a suction device with multiple hole adjusting a left lateral lobe of the mouse liver	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 944-950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 清水一憲、川上 茂	4. 巻 83 (7)
2. 論文標題 組織吸引デバイスによる生体組織変形をトリガーとする臓器への遺伝子導入技術	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 402-404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oyama N, Takahashi H, Kawaguchi M, Miyamoto H, Nishida K, Tsurumaru M, Nakashima M, Yamashita F, Hashida M, Kawakami S	4. 巻 12 (2)
2. 論文標題 Effects of tissue pressure on transgene expression characteristics via renal local administration routes from ureter or renal artery in the rat kidney	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 e114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020114">https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020114</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Y, Oyama N, Fumoto S, Kinoshita H, Yamashita F, Shimizu K, Hashida M, Kawakami S	4. 巻 15 (2)
2. 論文標題 Tissue suction-mediated gene transfer to the beating heart in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0228203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228203">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228203</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 原口綾奈、淵上由貴、大山 要、清水一憲、麓伸太郎、萩森政頼、川上 茂
2. 発表標題 肝臓吸引圧法におけるマウス肝臓内遺伝子発現特性の解明とメカノセンサー分子に関する評価
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大山奈津子、川口真帆、高比良慎、鶴丸雅子、萩森政頼、川上 茂
2. 発表標題 腎臓における外来遺伝子発現・送達の多色深部イメージング
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第4回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Oyama, M. Kawaguchi, M. Takahira, M. Tsurumaru, M. Hagimori, S. Kawakami
2. 発表標題 Development of a multi-color deep imaging method for the evaluation of gene delivery system in the kidney
3. 学会等名 18th Symposium for Gene, Design and Delivery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大山奈津子、川口真帆、高比良慎、鶴丸雅子、萩森政頼、川上 茂
2. 発表標題 輸尿管投与による腎臓へのin vivo遺伝子導入における外来遺伝子発現分布の評価
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会 第18回夏期セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大山奈津子、川口真帆、高比良慎、鶴丸雅子、萩森政頼、橋田 充、川上 茂
2. 発表標題 血管ならびに輸尿管経路による腎臓へのin vivo遺伝子導入における外来遺伝子発現分布の評価
3. 学会等名 第24回創剤フォーラム若手研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川上 茂、菅忠明
2. 発表標題 多色深部イメージングを利用した空間分布制御型ナノDDSの開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大山奈津子、川口真帆、鶴丸雅子、萩森政頼、川上 茂
2. 発表標題 腎臓への圧力刺激を利用した遺伝子導入法：輸尿管投与・腎動脈投与後の腎臓内遺伝子発現と空間分布特性の解明
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川上 茂
2. 発表標題 医療イノベーションにおけるDDS
3. 学会等名 第 41回西日本薬剤学研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大山奈津子、淵上由貴、麓伸太郎、萩森政頼、清水一憲、川上 茂
2. 発表標題 腎臓吸引圧法における吸引圧を施した腎臓での間質線維芽細胞特異的な遺伝子送達・発現
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第17回シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大山奈津子、淵上由貴、川口真帆、萩森政頼、麓伸太郎、川上 茂
2. 発表標題 腎臓への in vivo 遺伝子導入における遺伝子発現・送達の空間分布
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第17回夏季セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ayana Haraguchi, Yuki Fuchigami, Kaname Ohyama, Shintaro Fumoto, Masayori Hagimori, and Shigeru Kawakami
2. 発表標題 Hepatic distribution characteristics of macromolecules in a suctioned liver using the tissue cleaning methods in mice
3. 学会等名 11th Young Investigator Symposium on Clinical Pharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 生体由来材料の透明化用試薬	発明者 麓伸太郎、川上 茂、 西田孝洋	権利者 長崎大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/6564	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

長崎大学 生命医科学域 医薬品情報学分野 <a href="http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/arp/index-j.html">http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/arp/index-j.html</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	麓 伸太郎  (FUMOTO Shintaro)  (70380988)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授   (17301)	
研究 協力者	清水 一憲  (SHIMIZU Kazunori)		
研究 協力者	原口 綾奈  (HARAGUCHI Ayana)		
研究 協力者	大山 奈津子  (OYAMA Natsuko)		

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大山 要  (OHYAMA Kaname)		
研究協力者	萩森 政頼  (HAGIMORI Masayori)		
研究協力者	淵上 由貴  (FUCHIGAMI Yuki)		