

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K12081

研究課題名（和文）遺伝子と薬物を搭載した脂質・炭酸カルシウムハイブリッドナノ粒子の開発

研究課題名（英文）Development of lipid/calcium carbonate hybrid nanoparticles loaded with genes and drugs

研究代表者

麓 伸太郎（Fumoto, Shintaro）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（薬学系）・准教授

研究者番号：70380988

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではがんの遺伝子治療への応用を目指し、遺伝子搭載脂質・炭酸カルシウムハイブリッドナノ粒子（Lions NP）を単純に製造可能な方法を開発することを目的とした。この粒子は、エンドソーム酸性下炭酸カルシウムが崩壊し、効率的に遺伝子を細胞質に放出するようにデザインされている。Lions NPの調製について、エタノール注入法をベースに、溶液を混ぜるだけで複雑なナノ粒子をワンステップで形成させ、精製する方法を考案した。調製したLions NPは、ヒト肝癌細胞株HepG2において市販の遺伝子導入試薬と同等の高い導入効率を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、エタノール注入法を基盤として遺伝子を搭載した複雑な脂質・炭酸カルシウムナノ粒子を簡便に調製する方法を確立した。エタノール注入法はマイクロ流体工学との相性が良く、マイクロ流体デバイスにより小さなナノ粒子を再現良く調製することができる。本研究でも、マイクロ流体デバイスにより70 nmと小さな脂質・炭酸カルシウムナノ粒子を調製できた。マイクロ流体は連結によるスケールアップが容易であり、本研究の成果は将来的なGMP基準での大量生産における基礎的情報として非常に有益である。また、がん治療法やワクチンなどの開発プラットフォームとして活用が期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to develop a simple method to produce gene-loaded lipid/calcium carbonate hybrid nanoparticles (Lions NPs) for application in cancer gene therapy. The particles are designed to efficiently release genes into the cytoplasm by disintegration of calcium carbonate in endosomal acidic pH. For the preparation of Lions NPs, an ethanol injection-based method was devised to form complex nanoparticles in a single step by simply mixing the solutions. The prepared Lions NPs showed high transfection efficiency in the human hepatocellular carcinoma cell line HepG2, comparable to commercially available gene delivery reagents.

研究分野：物理薬剤学・製剤学

キーワード：遺伝子・核酸工学材料 遺伝子導入法 ナノ粒子 実験計画法

## 1. 研究開始当初の背景

国の「健康・医療戦略」にもあるように、ドラッグデリバリーシステム (DDS) 等の革新的医薬品の開発や遺伝子治療法などの新たな治療法の確立が期待されている。標的指向的かつ効率的で安全な *in vivo* 遺伝子送達法が確立されれば、線維症、がん、先天性遺伝子欠損症など様々な難治性疾患の治療法となりうる。遺伝子送達法は、遺伝子治療以外にも、再生医療、遺伝子機能の解析、標的遺伝子探索ツールなど、波及効果が高い。

効率的かつ安全な遺伝子ベクターの開発は急務である。遺伝子治療の臨床研究では、遺伝子導入効率の観点からウイルス性ベクターを使用することが多いが、毒性による死者が出るなど安全性に懸念がある上、抗原性により頻回投与が困難である。また、ウイルス自体の持つ細胞指向性を改変するのは容易ではない。一方、安全性の観点および改変の容易さから、国内外で非ウイルス性ベクターの研究が行われているが、遺伝子導入効率の面でウイルス性ベクターに劣ることが多い。従って、高効率な非ウイルスベクターの開発が望まれる。

遺伝子送達法の開発においては、設計と評価、機構解析を一体として進める必要がある。遺伝子導入効率を向上するためには、遺伝子キャリアを投与してから標的細胞の核に至るまでの体内挙動を理解し、合理的に製剤設計する必要がある。一般に、遺伝子導入において問題となる過程として、エンドソーム脱出、核内移行、キャリアからのプラスミド DNA の解離が重要であると言われている。これらの過程を効率よく突破するために様々なキャリア開発が試みられている。具体的には、エンドソーム脱出については膜融合性脂質の利用やプロトンスポンジ効果を持つポリマーの利用、核内移行については核移行配列の利用、キャリアからのプラスミド DNA の解離については細胞内の還元環境応答性ベクターの設計などが挙げられる。ここで、Leaf Huang 教授らは、LCP (脂質・リン酸カルシウムナノ粒子) を開発している (PMID: 23647441)。LCP はエンドソーム酸性下溶解・脱出し、細胞質の還元環境に応答してプラスミド DNA を放出するよう設計されており、*in vivo* で効率的な遺伝子導入が可能である反面、製法が非常に複雑で、再現するのが難しいのが問題である。世界中で幅広く利用されるためには、リポプレックスのように製法が単純である必要があると考える。さらに単純に製造できれば、将来的に GMP 基準で製造することも容易になると思われる。

## 2. 研究の目的

これまでに研究代表者は、炭酸カルシウムマイクロフラワー、カチオン性リポソーム・プラスミド DNA 複合体 (リポプレックス) の新規ポリエチレングリコール (PEG) 修飾法などを設計・開発しつつ、リポプレックスと血清成分の相互作用解析、プラスミド DNA 単体を用いた *in vivo* 遺伝子導入法における細胞取り込み経路の解析など機構解析を重視してきた。最近では、組織透明化法を DDS 評価にいち早く応用し、既存の組織透明化法の課題を解決した方法として、pH 調整および脂質膜構造の保持が可能な新規組織透明化法を開発した。これまでの研究成果および得られている情報により、キャリアの体内動態を制御することはある程度達成可能であるが、遺伝子導入効率が未だ不十分と考えている。そこで本研究では、LCP のような高機能の脂質・無機塩ハイブリッドナノ粒子を単純に製造する方法を開発することを目的とした。無機塩として、リン酸カルシウムと同様にエンドソーム酸性下溶解して浸透圧差を生じ、エンドソーム脱出を促進しうる炭酸カルシウムを選択した。体内動態特性を考慮し、脂質としてカチオン性脂質を用いるものと、アニオン性脂質を用いるものを設計した。並行して、組織透明化により脂質ナノ粒子の組織中空間分布が評価可能であることを実証するための実験、遺伝子発現を向上させる薬物のスクリーニングも行った。

## 3. 研究の方法

エタノール注入法をベースとして、溶液を混ぜるだけで複雑なナノ粒子をワンステップで形成させ、精製するという方法を考案した。エンドソーム酸性条件に応答しうる無機塩として、炭酸カルシウムを選択した。独自性のポイントとして、(1) プラスミド DNA をアルコール側に添加、(2) 塩化カルシウムはエタノールに添加、(3) PEG 脂質は水溶液側に添加、の3点が挙げられる。エタノール注入法では通常、プラスミド DNA を水溶液に加える (エタノール中で沈殿するため) が、こうするとエタノール注入に伴い生成した脂質ナノ粒子とプラスミド DNA が複合体を作るだけで、安定なナノ粒子とならないことが想定される。逆に、プラスミド DNA をアルコール側に加えることで、アルコールが希釈されると同時にプラスミド DNA を中心としたナノ粒子が形成されることを想起した。塩化カルシウムがエタノールに溶解可能であることは、アルコールと水溶液の2液を混ぜるだけで調製するために重要である。また、PEG 脂質を水溶液側に入れることは、ナノ粒子中に PEG 鎖が入り込んでしまうことを避けるため必要である。このように、合理的に脂質・炭酸カルシウムハイブリッドナノ粒子を設計している。

調製にあたり、検討すべき因子数が9つ (脂質濃度、脂質組成、炭酸カルシウム濃度、塩化カルシウム / 炭酸ナトリウム比、温度、チャージ比、容量比、PEG 脂質濃度、塩の混合相) と多く、

総当たりで実験するには 8748 条件となり現実的ではないため、実験計画法を活用し効率的に実験を行った。

我々が開発した組織透明化試薬 Seebest は、脂質膜を保持可能である。そこで、Seebest により、脂質ナノ粒子の組織中空間分布が評価できるかという点について、脂質ナノ粒子と同様の調製法で調製したリポソーム (limit size liposome) の肝臓中空間分布を評価し、従来法の脂質フィルム水和法で調製したリポソームと比較した。

これまでに抗酸化剤であるエタラボンによりリポブレッक्सの遺伝子発現効率が高まるということが予備的に明らかになっていた。本研究では、さらに他の抗酸化剤についても遺伝子発現効率向上効果および細胞毒性低減効果を評価した。またエタラボンについては、PLGA マイクロスフェア封入による徐酸化製剤の基礎的検討を行った。

#### 4. 研究成果

プラスミド DNA、CaCl<sub>2</sub>、脂質 (中性リン脂質 EPC、カチオン性脂質 DOTAP、コレステロール)、プロタミン硫酸塩を含んだアルコール相を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、PEG 脂質 DMG-PEG2000、ガラクトース修飾コレステロールを含んだ水相へマイクロピペットを用いて混合し、脂質・炭酸カルシウムナノ粒子を得た。粒子径、多分散指数 PDI、ゼータ電位、ヒト肝がん由来細胞株 HepG2 細胞における遺伝子発現効率、細胞毒性の 5 項目を評価した。決定的スクリーニング計画に基づき 5 項目に影響を与える因子を解析したところ、表 1 に示す結果が得られた。

表 1 決定的スクリーニング計画による各特性値に与える影響因子のスクリーニング

	粒子径 (低)	PDI (低)	ゼータ電位 (-10~20 mV)	遺伝子発現 (高)	細胞生存率 (高)
脂質濃度					
EPC/DOTAP 比					
CaCO <sub>3</sub> 濃度			High	^2 (Convex)	
Ca <sup>2+</sup> /CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> 比					
温度					
チャージ比					
W/A 容量比		Low			
PEG 脂質濃度	High				Low
水相における塩			Ca <sup>2+</sup>		

解析結果に基づき「チャージ比」、「炭酸カルシウム終濃度」、「エタノール相と水相の容量比」の 3 因子を取り上げ、中心複合計画に基づき解析し、中心複合計画に基づいて 16 条件でデータを取得し、応答曲面を作成した。その後、デザインスペースを作成し最適条件の探索と特性値予測を行った結果、粒子径 113.8 nm、PDI 0.238、ゼータ電位 34.9 mV、遺伝子発現効率 8.1 (log10 RLU/mL)、細胞生存率 80.8%と予測される条件を最適解として得た。この条件で実際に調製したナノ粒子を評価したところ、粒子径 119.6 nm、PDI 0.227、ゼータ電位 49.6 mV、遺伝子発現効率 8.1 (log10 RLU/mL)、細胞生存率 73.8%と予測値に近い値を示した。無機塩の有無の影響を評価したところ、物理化学的性質は各群に差は認められなかったが、遺伝子発現効率については無機塩を含有することで上昇した。特に炭酸カルシウムを形成しうる条件では市販のトランスフェクション試薬 (LFN3000) とほぼ同等の遺伝子発現効率を示した。マイクロ流体デバイスを用いた調製条件を検討した結果、ピペット混合よりも炭酸カルシウム濃度を増やし、Total Flow Rate 2 mL/min、Flow Rate Ratio 1:4 で調製することで、遺伝子発現効率がピペット混合と同等かつ粒子径 70.4 nm、PDI 0.267、ゼータ電位 22.0 mV のナノ粒子を得た。マイクロ流体デバイスを用いた調製により、マイクロピペット混合と比較して粒子径を大幅に縮小させ、肝臓の不連続内皮を通過可能な大きさに調製できた。しかしながら、*in vivo*における遺伝子発現はどの組織でも低く、表面電荷が高すぎるのが原因と推察した。

そこで、表面が弱く負に帯電したナノ粒子の調製を試みた。細胞外小胞の一種であるエクソソームは、粒子径 30~150 nm ほどの脂質二重膜の小胞であり、生体内で情報伝達を担う天然のデリバリーシステムである。我々が開発したアルコール相にプラスミド DNA を添加するエタノール注入法をエクソソーム模倣脂質ナノ粒子の調製に応用した。脂質、プラスミド DNA およびタンパク質であるプロタミン硫酸をアルコール相に分散させ、アルコール相を水相に注入することで自己組織化させた。本調製法により、粒子径 100 nm 程度、PDI 0.1 以下のエクソソーム模倣脂質ナノ粒子を調製することができた。さらにマイクロ流体デバイスで粒子を調製したところ、粒子径の縮小 (50 nm) に成功し、十分に小さなナノ粒子を GMP 基準で大量生産できる可能性を示した。また、今回開発されたエクソソーム模倣脂質ナノ粒子は HepG2 細胞において市販のトランスフェクション試薬 Lipofectamine3000 と同等以上の遺伝子発現効率と血清耐性を示した。しかし、*in vivo*の遺伝子発現効率は十分ではなかった。現在、エクソソーム模倣脂質ナノ粒子の効率向上を目的に、炭酸カルシウムを搭載するための検討を行っている。

エクソソームは、核酸のみならずタンパク質も包含しており、高機能を有する。そこで、タンパク質を脂質・炭酸カルシウムナノ粒子に搭載するための基礎的研究も行った。タンパク質としてスーパーオキシドディスムターゼを、抗がん剤としてパクリタキセルを内封した脂質・炭酸カルシウムナノ粒子の調製法を開発し、pH 依存的なタンパク質および薬物の放出、エンドソーム脱出、タンパク質と薬物のマウス体内動態の一致、担癌モデルマウスにおける抗腫瘍効果を実証することができた (Journal of Controlled Release, 2019, 302:42-53)。今後、エクソソーム模倣脂質ナノ粒子にタンパク質を搭載することを検討する。

二種類の脂溶性カルボシアニン色素を用いて血管(肝類洞)とリポソームをそれぞれ蛍光染色し、組織透明化によりリポソームの肝臓中空間分布を評価した。従来法のリポソーム(粒子径 200 nm)では、類洞内にのみ分布したのに対し、limit size liposome(粒子径 60 nm)では類洞内皮に存在するフェネストラを通過し肝実質細胞にも分布する様子が観察され、我々の開発した組織透明化試薬 Seebest により脂質ナノ粒子の組織中空間分布評価が可能であることが示唆された。

抗酸化剤について、フラボノイドの一種であるケルセチンによりエダラボンよりも高い遺伝子発現効率向上効果が得られた。他のフラボノイドについてもスクリーニングを行っている。エダラボンについては、繰り返し投与によりマウス肺において遺伝子発現期間の延長効果が認められたため、徐放化製剤とするため PLGA マイクロスフェアへの封入を試みた。PLGA マイクロスフェアの開発では、通常、塩化メチレンを利用するが、環境負荷を考慮して塩化メチレンを使わない方法を検討した。様々な検討を行い、アセトンおよびグリセリンを用いた相分離による方法で、封入効率が十分ではないものの PLGA マイクロスフェアの調製が可能であることを明らかにした。引き続き、封入効率を高めるための検討を行う。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yoshikawa Naoki, Fumoto Shintaro, Yoshikawa Keiko, Hu Die, Okami Kazuya, Kato Riku, Nakashima Mikiro, Miyamoto Hirotaka, Nishida Koyo	4. 巻 12
2. 論文標題 Interaction of Lipoplex with Albumin Enhances Gene Expression in Hepatitis Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 341 ~ 341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12040341	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 Fumoto Shintaro, Nishida Koyo	4. 巻 68
2. 論文標題 Co-delivery Systems of Multiple Drugs Using Nanotechnology for Future Cancer Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 603 ~ 612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00008	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 Fumoto Shintaro, Kinoshita Eriko, Ohta Keisuke, Nakamura Kei-ichiro, Hirayama Tasuku, Nagasawa Hideko, Hu Die, Okami Kazuya, Kato Riku, Shimokawa Shojiro, Ohira Naho, Nishimura Koyo, Miyamoto Hirotaka, Tanaka Takashi, Kawakami Shigeru, Nishida Koyo	4. 巻 12
2. 論文標題 A pH-Adjustable Tissue Clearing Solution That Preserves Lipid Ultrastructures: Suitable Tissue Clearing Method for DDS Evaluation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1070 ~ 1070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12111070	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 Fumoto Shintaro, Yamamoto Tsuyoshi, Okami Kazuya, Maemura Yuina, Terada Chisato, Yamayoshi Asako, Nishida Koyo	4. 巻 13
2. 論文標題 Understanding In Vivo Fate of Nucleic Acid and Gene Medicines for the Rational Design of Drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 159 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13020159	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 Eriko Kinoshita, Shintaro Fumoto, Yuta Hori, Naoki Yoshikawa, Hiroataka Miyamoto, Hitoshi Sasaki, Junzo Nakamura, Takashi Tanaka, Koyo Nishida	4. 巻 24
2. 論文標題 Monitoring method for transgene expression in target tissue by blood sampling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biotechnology Reports	6. 最初と最後の頁 e00401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.btre.2019.e00401	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 Peng Jian Qing, Fumoto Shintaro, Suga Tadaharu, Miyamoto Hiroataka, Kuroda Naotaka, Kawakami Shigeru, Nishida Koyo	4. 巻 302
2. 論文標題 Targeted co-delivery of protein and drug to a tumor in vivo by sophisticated RGD-modified lipid-calcium carbonate nanoparticles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 42 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.03.021	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 該当する

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 麓 伸太郎、胡 蝶、岡見 和哉、加藤 陸、佐伯 結衣、平井 真智子、Jian Qing Peng、宮元 敬天、西田 孝洋
2. 発表標題 リポソームの拡散係数がin vivoリポフェクション効率におよぼす影響
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会 (熊本)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡見 和哉、麓 伸太郎、胡 蝶、加藤 陸、宮元 敬天、川上 茂、西田 孝洋
2. 発表標題 エクソソームを模倣したナノ粒子の調製法
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会 (神戸)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 陸、麓 伸太郎、胡 蝶、岡見 和哉、宮元 敬天、川上 茂、西田 孝洋
2. 発表標題 遺伝子搭載型脂質・無機塩ナノ粒子のワンステップ形成法：実験計画法による処方設計
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（広島）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 麓 伸太郎、胡 蝶、岡見 和哉、加藤 陸、宮元 敬天、西田 孝洋
2. 発表標題 DDSの体内動態・組織中空間分布評価における組織透明化手法の応用
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（広島）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡見 和哉、麓 伸太郎、胡 蝶、加藤 陸、宮元 敬天、川上 茂、西田 孝洋
2. 発表標題 エクソソーム模倣脂質ナノ粒子調製法の開発とその機能評価
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（広島）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuya Okami, Shintaro Fumoto, Eriko Kinoshita, Hiroataka Miyamoto, Shigeru Kawakami, Koyo Nishida
2. 発表標題 Development of Seebest Max for multicolor deep imaging of tissues
3. 学会等名 19th Symposium for Gene・Design and Delivery (Chiba) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麓伸太郎, 木下瑛莉子, 岡見和哉, 下川正二郎, 宮元敬天, 川上茂, 西田孝洋
2. 発表標題 多色深部観察に最適な組織透明化試薬Seebest Maxの開発
3. 学会等名 日本薬学会第34年会(富山)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麓伸太郎, 木下瑛莉子, 岡見和哉, 下川正二郎, 宮元敬天, 川上茂, 西田孝洋
2. 発表標題 組織透明化試薬Seebest MaxによるDDSキャリアの組織中空間分布可視化
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会(横浜)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shintaro Fumoto, Shigeru Kawakami and Koyo Nishida
2. 発表標題 Multicolor deep imaging based on tissue optical clearing for DDS evaluation
3. 学会等名 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceuticals(浦安)(依頼講演)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下瑛莉子, 麓伸太郎, 下川正二郎, 岡見和哉, 宮元敬天, 川上茂, 西田孝洋
2. 発表標題 界面活性剤非含有の組織透明化試薬による薬物キャリアの組織中空間分布評価
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019/第27回クリニカルファーマシーシンポジウム(広島)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下 瑛莉子、麓 伸太郎、下川 正二郎、岡見 和哉、宮元 敬天、西田 孝洋
2. 発表標題 脂質膜保持可能な多色深部観察用組織透明化試薬の開発
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会（長崎）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤 陸、麓 伸太郎、Peng Jian Qing、菅 忠明、宮元 敬天、川上 茂、西田 孝洋
2. 発表標題 アルコール注入法を基盤とした脂質・炭酸カルシウムナノ粒子の調製法
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会（長崎）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 麓 伸太郎、佐伯 結衣、平井 真智子、Peng Jian Qing、胡 蝶、宮元 敬天、西田 孝洋
2. 発表標題 リポプレックスの肺における遺伝子発現と拡散係数の関係性
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（京都）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平井 真智子、麓 伸太郎、Wang Shu、宮元 敬天、西田 孝洋
2. 発表標題 エダラボンによるリポフェクション効率および安全性の改善
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会（長崎）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡見 和哉、麓 伸太郎、Peng Jian Qing、宮元 敬天、西田 孝洋
2. 発表標題 薬物とタンパク質の同時送達可能な脂質・炭酸カルシウムハイブリッド型ナノ粒子の創製
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会（長崎）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 下川正二郎、麓伸太郎、王舒、宮元敬天、西田孝洋
2. 発表標題 エタラボンを用いた酸化ストレス制御によるリポフェクション効率と安全性の向上
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（北九州）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 麓伸太郎、川上茂、西田孝洋
2. 発表標題 多色深部イメージング評価系に基づく脳への外部刺激応答性DDS開発戦略
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（千葉）（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>薬剤学分野HP  <a href="http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/dds/index.html">http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/dds/index.html</a></p> <p>新規組織透明化試薬を開発：病理診断の応用へ向けた第1歩  <a href="https://www.nagasaki-u.ac.jp/ja/about/info/science/science220.html">https://www.nagasaki-u.ac.jp/ja/about/info/science/science220.html</a></p>
---

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
研究協力者	木下 瑛莉子  (Kinoshita Eriko)		
研究協力者	彭 劍青  (Peng Jian Qing)		
研究協力者	下川 正二郎  (Shimokawa Shojiro)		
研究協力者	岡見 和哉  (Okami Kazuya)		
研究協力者	加藤 陸  (Kato Riku)		
研究協力者	胡 蝶  (Hu Die)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関