

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04537

研究課題名(和文) 鼻-脳輸送機構に基づく核酸送達ナノDDSの開発とグリア標的治療への応用展開

研究課題名(英文) Development of nucleic acid delivery nano-DDS based on nose-to-brain route and its application to glia targeted therapy

研究代表者

金沢 貴憲 (Takanori, Kanazawa)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：60434015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、前脳部(大脳皮質・海馬)を標的とする核酸医薬のNose-to-BrainナノDDS技術の確立を目的として、様々な物性のリポソームのNose-to-Brain移行動態を解析することで、PEG修飾かつ正電荷が前脳部選択的な送達に適するナノキャリア物性であることを明らかとした。また、正電荷を示す粒子径50nm以下のPEGブロックポリマー/ペプチドからなるナノ粒子が、核酸医薬による大脳皮質・海馬における顕著に高い標的遺伝子ノックダウンを示し、脳虚血再灌流障害マウスに対する優れた治療効果を発揮することを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた成果は、中枢神経系への核酸DDS技術の開発に関する重要な情報を提供するものと期待される。また、本研究を通じて確立した再現性の高い多成分系共集合ナノ粒子の調製手法ならびにナノ粒子を用いた大脳皮質や海馬のミクログリアを標的とするNose-to-BrainナノDDS技術による核酸治療システムは、認知症をはじめとする様々な中枢神経系疾患に対する非侵襲的薬物治療開発における重要な基盤技術となり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, to establish nose-to-brain nanoDDS technology for nucleic acid drugs targeting the forebrain (cerebral cortex and hippocampus), liposomes with various properties were analyzed for their nose-to-brain transfer kinetics, and it was found that PEG-modified and positively charged liposomes are suitable nanocarrier properties for delivery selectively to the forebrain. In addition, nanoparticles composed of PEG-block polymers/functional peptides with a positive surface charge and a particle size of less than 50 nm showed remarkably strong target gene knockdown in the cerebral cortex and hippocampus by nucleic acid drugs, demonstrating a superior therapeutic effects on mice with cerebral ischemia/reperfusion injury.

研究分野：薬物送達学

キーワード：Nose-to-Brain 核酸DDS ナノ粒子 グリア標的治療

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

これまで有効な治療薬が存在しなかった神経変性疾患、脳腫瘍、脳血管障害等の中枢神経系疾患に対し、疾患関連分子を mRNA レベルでノックダウンできる核酸医薬は、新規治療薬として期待されており、これまでヌシネルセン (SMN 遺伝子変異患者を対象とした脊髄性筋萎縮症治療剤) やトフェルセン (SOD1 遺伝子変異患者を対象とした筋萎縮性側索硬化症治療剤) 等が開発されている。しかしながら、これらはいずれも髄腔内投与で患者に適用されるものであり、侵襲性が高く、患者に対する負担が大きい。一方、中枢神経系への新たな薬物輸送ルートとして、経鼻投与による **Nose-to-Brain** 経路が注目されている。本経路では、鼻粘膜から神経回路 (嗅神経と三叉神経) を介して中枢神経系に直接的に薬物が到達するため、血液脳関門を介さない効率的な中枢神経系への薬物輸送と、非標的組織である末梢臓器に対する副作用の軽減の両方の効果が期待できる。代表者は、これまで、ナノキャリアを用いた **Nose-to-Brain** 経路を介する薬物送達技術について研究を進めてきたところ、ナノキャリアの物性が **Nose-to-Brain** 経路による脳内分布動態に重要な因子であることを示す予備的な知見を得た。また、様々な中枢神経系疾患に関与しているミクログリアへ核酸医薬を届けて疾患関連分子をノックダウンすることは有効な治療戦略となることが期待される。

### 2. 研究の目的

本研究では、様々な中枢神経系疾患における代表的な脳内領域である前脳部 (大脳皮質・海馬) を標的とする核酸医薬の **Nose-to-Brain** ナノ DDS 技術の確立を目的とし、代表者らが開発した *in vivo* 核酸導入に優れた PEG ブロックポリマー/機能性ペプチドからなるナノ粒子を前脳部への選択的送達に適する物性・組成へ改変するとともに、的治療について神経変性疾患 (アルツハイマー型認知障害) モデル動物を用いて検証する。さらに、ミクログリア標的治療への応用展開を目指し、ミクログリア細胞への高い親和性を示す脂質様材料を同定し、これをナノ粒子へ共集合化したハイブリットナノ粒子についても検討する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 各種リポソームの **Nose-to-Brain** 移行動態の解析

蛍光標識した種々の物性のリポソームをマウスに経鼻投与後、一定時間に摘出した嗅球、脳 (前部・後部)・延髄脊髄の蛍光分布を蛍光イメージング装置で観察した。また、定量的解析として、 $[^3\text{H}]$ -コレステロールで標識した種々のリポソームをマウスに経鼻投与し、一定時間後に摘出した嗅球、脳、延髄脊髄中の放射活性を液体シンチレーションによって測定し、投与量に対する各組織中の分布量を算出した。これらの実験は、実験動物への負担の少ない吸入麻酔下で、安定的に経鼻投与できる鼻腔内投与法を用いて実施した。本投与法は外科的手術によって、食道から鼻腔内へカニューレを通し、そこにシリンジポンプをつなげることで、吸入麻酔下で食道側から直接鼻腔内へ薬液を定速で送り込む方法である。そのため、従来のピペットによる経鼻投与では回避できなかった投与時の粘膜繊毛クリアランスによる食道や気道側への流出を防ぐことで、精密な動態情報を得ることが期待される。

#### (2) 各種 PEG ブロックポリマー/ペプチドナノ粒子の経鼻投与後の脳内標的分子ノックダウン効率の評価

(1) の検討で見出した前脳部 (大脳皮質・海馬) への優れた送達を示すナノキャリア物性を指標に、様々な種類およびポリマー/ペプチド比で調製した PEG ブロックポリマー/機能性ペプチドからなる各種ナノ粒子に、脳内全域に恒常的に発現している *malat-1* を標的とする siRNA (*malat-1* 標的 siRNA) を搭載し、マウスを用いて経鼻投与による大脳皮質・海馬における標的遺伝子ノックダウン効率について RT-qPCR により評価した。

#### (3) ミクログリア細胞に対するナノ粒子の取り込みと細胞毒性評価

様々な脂質材料 (PS 誘導体、PC 誘導体、PE 誘導体、ssPalm 誘導体) からなる蛍光標識ナノ粒子および PEG ブロックポリマー/機能性ペプチドからなる蛍光標識ナノ粒子をそれぞれ調製し、それらのミクログリア細胞 (BV2) への取り込みを Flow Cytometry を用いて評価した。また、ミクログリア細胞への高い取り込みを示した脂質材料をナノ粒子に共集合させたハイブリットナノ粒子を調製し、同様に取り込みを評価するとともに、細胞毒性評価を行った。

#### (4) 脳虚血再灌流障害モデルマウスに対する核酸搭載ナノ粒子の治療効果の検証

脳虚血再灌流障害モデルマウスは、栓系による一過性中大脳動脈閉塞 (t-MCAO) 法を用いて作製した。虚血 2 時間後に再灌流した直後に NF- $\kappa$ B を標的とした siRNA (抗 NF- $\kappa$ B siRNA) を単独およびナノ粒子に搭載して経鼻投与し、虚血 2 時間-再灌流 22 時間後の炎症性サイトカインの mRNA 発現抑制効果、梗塞体積および神経学的スコアを評価した。

### 4. 研究成果

はじめに、本研究で標的とする大脳皮質・海馬 (前脳部) への送達に適した粒子物性を明らかにするため、異なる表面電荷および PEG 修飾または未修飾の蛍光標識リポソームを調製し、それ

らの経鼻投与後の脳および脊髄における分布について *ex vivo* イメージングで観察した。さらに、放射性同位体 (radioisotope: RI) 標識ナノキャリアを調製し、それらを経鼻投与後の経時的な脳および脊髄内分布について、定量的に解析し、比較した。その結果、経鼻投与後 60 分後において、PEG 修飾正電荷リポソームは、前脳部周辺で低度の蛍光が観察され、PEG 修飾中性リポソームは脳および脊髄全体で蛍光が観察された。一方で、PEG 修飾負電荷リポソームは蛍光が全く観察されなかった。120 分後においては、PEG 修飾正電荷リポソームは嗅球および前脳部での蛍光の局在が観察された。一方、PEG 未修飾中性リポソームは 60 分後および 120 分後どちらにおいても前脳部に強い蛍光の局在が観察された。脳および脊髄内の蛍光は時間の経過とともに強くなっていることから、リポソームは鼻から脳へ継続的に移行し、実質内を拡散していることが示された。次に、 $^3\text{H}$  標識リポソームを経鼻投与し、一定時間後に摘出した各組織にける  $^3\text{H}$  の分布を測定した (図 1)。各電荷のリポソームの前脳部および嗅球における  $^3\text{H}$  の分布量は、PEG 修飾正電荷リポソームおよび PEG 修飾中性リポソームが高く、投与 60 分後から 120 分後にかけてほとんど変化しなかった (Fig. 1A)。一方、後脳部および延髄脊髄では、PEG 修飾中性リポソームは投与 60 分後から 90 分後にかけて分布量が増加し、90 分後において分布量のピークが見られた (Fig. 1B, C)。このとき、後脳部および延髄脊髄における PEG 修飾中性リポソームの分布量は、他のリポソームと比較して、顕著に高い分布を示した。これらの結果から、経鼻投与による Nose-to-Brain 経路を介した前脳部への選択的かつ効率的な薬物送達には、PEG を修飾した正電荷のナノキャリア物性が重要であることが明らかとなった。

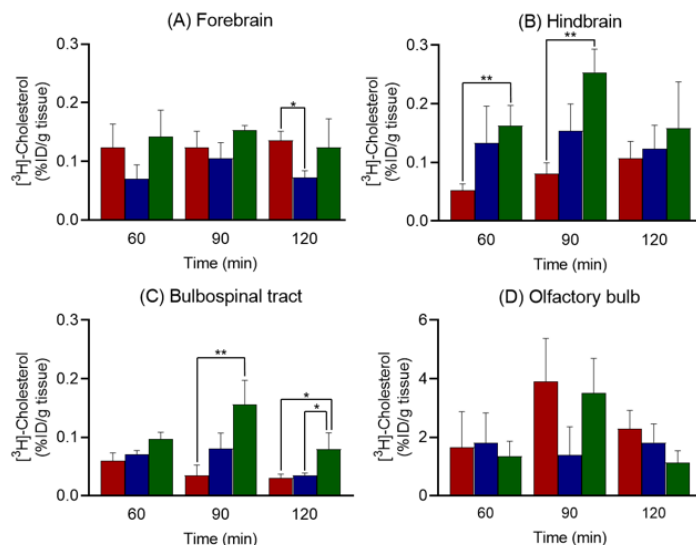


図 1 各種 $^3\text{H}$ -Cholesterol 修飾リポソームの経鼻投与 60 分、90 分、120 分後の (A)前脳部、(B)後脳部、(C)延髄脊髄、(D)嗅球における $^3\text{H}$ -cholesterol (percent injected dose per gram tissue (%ID/g tissue)). 赤:PEG 修飾正電荷リポソーム、青:PEG 修飾負電荷リポソーム、緑:PEG 修飾中性リポソーム  
One-way ANOVA, followed by Tukey's post hoc test, \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.01$ .

そこで次に、リポソームの検討で見出した優れた前脳部 (大脳皮質・海馬) への送達を示す表面物性 (PEG 修飾かつ正電荷) を指標に、PEG ブロックポリマー/機能性ペプチドナノ粒子の組成の最適化を行った。ペプチド 2 種と 6 種類の PEG ブロックポリマーとの組み合わせ計 12 種類の核酸搭載ナノ粒子を作製し、動的光散乱法による平均粒子径と粒度分布の評価から、5~30mV の電荷領域かつ優れた分散均一性と物性安定性を示す組成を 3 種類同定した。次に、同定した 3 種類の組成について、様々なポリマー/ペプチド比ならびに N/P 比で調製したナノ粒子に malat-1 標的 siRNA を搭載し、マウスを用いて経鼻投与による大脳皮質・海馬における標的遺伝子ノックダウン効率の定量的評価を行った。その結果、表面電荷 5-10mV、粒子径 50nm 以下を示す PEG-PCL ポリマー/ペプチドからなるナノ粒子において、大脳皮質・海馬における顕著に高いノックダウン効率を示した。さらに、本ナノ粒子による siRNA のミクログリア細胞への取り込みおよび細胞毒性について検証した結果、siRNA の高い取り込みを示し、顕著な細胞毒性は見られなかった。さらに、PEG ブロックポリマー/機能性ペプチドナノ粒子の物性の均質化を目指し、粒径制御に優れたバッフル構造を持つマイクロ流体デバイスを用いて、各種調製パラメーターの最適化を行い、多分散指数 0.2 以下を示す PEG ブロックポリマー/機能性ペプチドナノ粒子を再現良く調製する条件を確立した。

次に、ミクログリア細胞への親和性の高い脂質材料 (PS 誘導體、PC 誘導體、PE 誘導體、ssPalm 誘導體) の探索を行った結果、ssPalm 誘導體が最も優れたミクログリアへの取り込み向上を示すことを明らかとした。また、ssPalm 誘導體のナノ粒子へのハイブリッド化について検討した結果、マイクロ流体デバイス法により、脂質材料はナノ粒子への良好な搭載性を示し、ナノ粒子のミクログリア細胞への取り込みを有意に向上させることを明らかとした。

最後に、海馬や大脳皮質における高い標的遺伝子ノックダウン効果およびグリアへの高い取り込みを示す物性のナノ粒子に治療用核酸を搭載し、経鼻投与による脳内送達および有効性をモ

デルマウスを用いて評価した。モデルマウスには、大脳皮質や海馬における炎症などによる機能障害が報告されている脳虚血再灌流障害モデルマウスを用いて行った（図2）。治療核酸として炎症性サイトカインの代表的な調節因子であるNF- $\kappa$ B 標的 siRNA を用いた。結果より、抗NF- $\kappa$ B siRNA 搭載ナノ粒子の経鼻投与群は、未治療群や抗NF- $\kappa$ B siRNA 単独経鼻投与に比べて、大脳皮質や海馬を中心とする脳虚血領域における炎症性サイトカインの mRNA 発現量を顕著に抑制し、治療効果の指標である梗塞体積の増大や神経学的スコアの増悪を有意に抑制した。また、ミクログリア細胞を用いて、ナノ粒子による siRNA の細胞内取り込み・炎症性サイトカイン発現抑制効果・細胞毒性を評価した結果、ミクログリア細胞への高い取込みならびに炎症性サイトカイン産生を有意に抑制した一方で、細胞毒性は確認されなかった。

以上、本研究を通じて確立したナノ粒子は前脳部（海馬や大脳皮質）におけるミクログリアを治療標的とする Nose-to-Brain 型核酸ナノ DDS 技術となることが期待される。

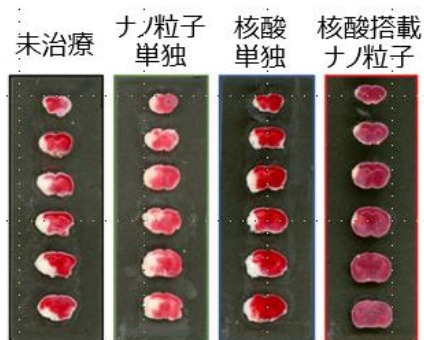


図2 脳虚血再灌流障害モデルマウスに対する核酸(NF- $\kappa$ B 標的 siRNA) 搭載ナノ粒子の経鼻投与による脳スライスの TTC 染色画像  
赤: 正常組織、白: 梗塞巣

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 6件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kurano Takumi, Kanazawa Takanori, Ooba Aoi, Masuyama Yudai, Maruhana Nao, Yamada Mayu, Iioka Shingo, Ibaraki Hisako, Kosuge Yasuhiro, Kondo Hiromu, Suzuki Toyofumi | 4. 巻<br>344               |
| 2. 論文標題<br>Nose-to-brain/spinal cord delivery kinetics of liposomes with different surface properties   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Controlled Release   | 6. 最初と最後の頁<br>225 ~ 234   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jconrel.2022.03.017   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Ibaraki Hisako, Hatakeyama Naruhiro, Arima Naoki, Takeda Akihiro, Seta Yasuo, Kanazawa Takanori   | 4. 巻<br>170               |
| 2. 論文標題<br>Systemic delivery of siRNA to the colon using peptide modified PEG-PCL polymer micelles for the treatment of ulcerative colitis                                    | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>170 ~ 178   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejpb.2021.12.009  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Ibaraki Hisako, Hatakeyama Naruhiro, Arima Naoki, Takeda Akihiro, Seta Yasuo, Kanazawa Takanori   | 4. 巻<br>170               |
| 2. 論文標題<br>Systemic delivery of siRNA to the colon using peptide modified PEG-PCL polymer micelles for the treatment of ulcerative colitis                                    | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>170 ~ 178   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejpb.2021.12.009  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Kanazawa Takanori, Hoashi Yuki, Ibaraki Hisako, Takashima Yuuki, Okada Hiroaki  | 4. 巻<br>44                |
| 2. 論文標題<br>Electroporation-Based ex Vivo Gene Delivery into Dendritic Cells by Anionic Polymer-Coated Versatile Nuclear Localization Signal/pDNA Complex                      | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin  | 6. 最初と最後の頁<br>1866 ~ 1871 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b21-00559   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kamei Noriyasu, Suwabe Susumu, Arime Kenji, Bando Hidemi, Murata Kaho, Yamaguchi Maika, Yokoyama Natsuki, Tanaka Erina, Hashimoto Ayaka, Kanazawa Takanori, Ago Yukio, Takeda-Morishita Mariko | 4. 巻<br>13                |
| 2. 論文標題<br>Investigation of the Transport Pathways Associated with Enhanced Brain Delivery of Peptide Drugs by Intranasal Coadministration with Penetratin   | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Pharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>1745 ~ 1745 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/pharmaceutics13111745  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| 1. 著者名<br>Hisako Ibaraki, Takanori Kanazawa   | 4. 巻<br>34               |
| 2. 論文標題<br>In Vivo Topical and Systemic Distribution Kinetics of Liposomes with Various Properties for Application to Drug Delivery Systems | 5. 発行年<br>2022年          |
| 3. 雑誌名<br>Sensors and Materials   | 6. 最初と最後の頁<br>987 ~ 1005 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有               |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>金沢貴憲                         | 4. 巻<br>39              |
| 2. 論文標題<br>核酸医薬における非侵襲的な投与ルートと DDS     | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>実験医学増刊号                      | 6. 最初と最後の頁<br>102 ~ 108 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>金沢貴憲                           | 4. 巻<br>50            |
| 2. 論文標題<br>鼻-脳輸送機構を基盤とする中枢標的DDSナノキャリアの開発 | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>月刊ファインケミカル                     | 6. 最初と最後の頁<br>17 ~ 23 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし           | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Fukuda Mitsuyoshi, Kanazawa Takanori, Iioka Shingo, Oguma Takayuki, Iwasa Ryohei, Masuoka Saki, Suzuki Naoto, Kosuge Yasuhiro, Suzuki Toyofumi       | 4. 巻<br>332             |
| 2. 論文標題<br>Quantitative analysis of inulin distribution in the brain focused on nose-to-brain route via olfactory epithelium by reverse esophageal cannulation | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Controlled Release  | 6. 最初と最後の頁<br>493 ~ 501 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jconrel.2021.02.024  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ibaraki Hisako, Takeda Akihiro, Arima Naoki, Hatakeyama Naruhiro, Takashima Yuuki, Seta Yasuo, Kanazawa Takanori   | 4. 巻<br>13              |
| 2. 論文標題<br>In Vivo Fluorescence Imaging of Passive Inflammation Site Accumulation of Liposomes via Intravenous Administration Focused on Their Surface Charge and PEG Modification | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Pharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>104 ~ 104 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/pharmaceutics13010104  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kawai Misako, Ibaraki Hisako, Takashima Yuuki, Kanazawa Takanori, Okada Hiroaki   | 4. 巻<br>18                |
| 2. 論文標題<br>Development of a Liquid Crystal Formulation that Can Penetrate the Stratum Corneum for Intradermal Delivery of Small Interfering RNA | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Pharmaceutics   | 6. 最初と最後の頁<br>1038 ~ 1047 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.molpharmaceut.0c00997   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ibaraki Hisako, Kanazawa Takanori, Owada Minami, Iwaya Keiko, Takashima Yuuki, Seta Yasuo  | 4. 巻<br>12            |
| 2. 論文標題<br>Anti-Metastatic Effects on Melanoma via Intravenous Administration of Anti-NF- B siRNA Complexed with Functional Peptide-Modified Nano-Micelles | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Pharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>64 ~ 64 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/pharmaceutics12010064  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kanazawa Takanori, Taki Hiroyuki, Okada Hiroaki   | 4. 巻<br>152           |
| 2. 論文標題<br>Nose-to-brain drug delivery system with ligand/cell-penetrating peptide-modified polymeric nano-micelles for intracerebral gliomas | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>85 ~ 94 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejpb.2020.05.001  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>SUZUKI Toyofumi, SUZUKI Naoto, KANAZAWA Takanori                                | 4. 巻<br>20            |
| 2. 論文標題<br>Transport Mechanism in the Nose-to-Brain Drug Delivery and Role of Nanosystems | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Oleoscience   | 6. 最初と最後の頁<br>61 ~ 69 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5650/oleoscience.20.61                                     | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamaguchi Momoka, Kanazawa Takanori, Morino Sumire, Iioka Shingo, Watanabe Yuta, Dohi Naoki, Higashi Kenjiro, Kondo Hiromu, Ishikawa Tomohisa | 4. 巻<br>12                |
| 2. 論文標題<br>Increased Tropism of Extracellular Vesicles Derived from Palmitic Acid-Treated Hepatocytes to Activated Hepatic Stellate Cells               | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Membranes   | 6. 最初と最後の頁<br>1023 ~ 1023 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/membranes12101023   | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kurano Takumi, Kanazawa Takanori, Iioka Shingo, Kondo Hiromu, Kosuge Yasuhiro, Suzuki Toyofumi   | 4. 巻<br>14                |
| 2. 論文標題<br>Intranasal Administration of N-acetyl-L-cysteine Combined with Cell-Penetrating Peptide-Modified Polymer Nanomicelles as a Potential Therapeutic Approach for Amyotrophic Lateral Sclerosis | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Pharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>2590 ~ 2590 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/pharmaceutics14122590  | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |



〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>金沢貴憲                                   |
| 2. 発表標題<br>鼻腔 - 中枢の生理学的ルートを基盤とした中枢神経系への薬物・核酸デリバリー |
| 3. 学会等名<br>InnoPack Japanコンファレンス（招待講演）            |
| 4. 発表年<br>2021年                                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>金沢貴憲                                     |
| 2. 発表標題<br>中枢神経系領域を標的とする薬物・核酸のNose-to-Brain送達システム研究 |
| 3. 学会等名<br>次世代薬理学セミナー（招待講演）                         |
| 4. 発表年<br>2021年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>金沢貴憲                          |
| 2. 発表標題<br>Nose-to-Brainルートを基盤とする中枢標的DDS |
| 3. 学会等名<br>日本薬物動態学会 第14回ショートコース（招待講演）    |
| 4. 発表年<br>2021年                          |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>金沢貴憲                  |
| 2. 発表標題<br>中枢・胎盤を標的とする薬物送達システム研究 |
| 3. 学会等名<br>第29回日本胎盤学会学術集会（招待講演）  |
| 4. 発表年<br>2021年                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>藏野匠、渋市梨子、鶴田こむぎ、村山弘樹、山崎海斗、小菅康弘、鈴木豊史、金沢貴憲              |
| 2. 発表標題<br>NACの細胞膜透過ペプチド修飾高分子ミセル併用経鼻投与による脊髄内分布向上とALSモデルマウスの延命効果 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第36年会   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>真野結奈、照喜名孝之、金沢貴憲、近藤啓         |
| 2. 発表標題<br>脂質ナノ粒子の粒径に及ぼす調製法およびPEG修飾の影響 |
| 3. 学会等名<br>第67回日本薬学会東海支部総会・大会          |
| 4. 発表年<br>2021年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>吉田圭輝、照喜名孝之、金沢貴憲、近藤啓                   |
| 2. 発表標題<br>マイクロ流体デバイスによるPEG-PCLポリマーナノ粒子の調製と均質微小化 |
| 3. 学会等名<br>第67回日本薬学会東海支部総会・大会                    |
| 4. 発表年<br>2021年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>吉田圭輝、金沢貴憲、飯岡真吾、真野結奈、照喜名孝之、真栄城正寿、渡慶次学、近藤啓       |
| 2. 発表標題<br>マイクロ流体デバイス法による各種ブロックコポリマーナノ粒子の調製と物性および脳内移行性の評価 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会                                    |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>藤田翔也、田中浩揮、櫻井遊、中井悠太、丹下耕太、金沢貴憲、秋田 英万 |
| 2. 発表標題<br>脳を標的とするNose-to-Brain型mRNA送達技術の開発   |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第142年会                        |
| 4. 発表年<br>2022年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>金沢貴憲                              |
| 2. 発表標題<br>鼻腔-中枢輸送ルートを基盤とするDDSの最新知見と核酸医薬への応用 |
| 3. 学会等名<br>核酸医薬学会シンポジウム2020（招待講演）            |
| 4. 発表年<br>2020年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>金沢貴憲                                  |
| 2. 発表標題<br>ナノ粒子を利用した Nose-to-Brain薬物送達研究の現状と将来展望 |
| 3. 学会等名<br>第36回日本DDS学会学術集会（招待講演）                 |
| 4. 発表年<br>2020年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>金沢貴憲  |
| 2. 発表標題<br>中枢神経系領域を標的とする薬物・核酸医薬のNose-to-Brainデリバリーに関する研究 |
| 3. 学会等名<br>第36回日本DDS学会学術集会（招待講演）                         |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>飯岡真吾、日比野光恵、山田勇磨、照喜名孝之、真栄城正寿、渡慶次学、金沢貴恵、近藤啓 |
| 2. 発表標題<br>マイクロ流体デバイスによる高分子ナノ粒子の調製条件に関する基礎的検討        |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第141年会                               |
| 4. 発表年<br>2021年                                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takanori Kanazawa                                     |
| 2. 発表標題<br>CNS-targeted nanoDDS based on the nose-to-brain route |
| 3. 学会等名<br>日本薬物動態学会第37年会（招待講演）                                   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>金沢貴恵                               |
| 2. 発表標題<br>Nose-to-BrainナノDDSの開発と脳・脊髄疾患治療への応用 |
| 3. 学会等名<br>第96回日本薬理学会年会（招待講演）                 |
| 4. 発表年<br>2022年                               |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>金沢貴恵                  |
| 2. 発表標題<br>中枢を標的とする経鼻投与型ナノDDSの開発 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第143年会（招待講演）     |
| 4. 発表年<br>2023年                  |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

|                                     |                                  |                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 産業財産権の名称<br>薬物送達用組成物および医薬組成物        | 発明者<br>金沢貴憲, 小菅康弘,<br>宮岸寛子, 鈴木直人 | 権利者<br>静岡県公立大学<br>法人, 学校法人<br>日本大学 |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、PCT/JP2020/018512 | 出願年<br>2020年                     | 国内・外国の別<br>外国                      |

〔取得〕 計1件

|                              |                                  |                                    |
|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 産業財産権の名称<br>薬物送達用組成物および医薬組成物 | 発明者<br>金沢貴憲, 小菅康弘,<br>宮岸寛子, 鈴木直人 | 権利者<br>静岡県公立大学<br>法人, 学校法人<br>日本大学 |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、7211603    | 取得年<br>2023年                     | 国内・外国の別<br>国内                      |

〔その他〕

|   |
|---|
| 静岡県立大学教員データベース<br><a href="https://www.db.u-shizuoka-ken.ac.jp/show/p-kanazawatakanori.html">https://www.db.u-shizuoka-ken.ac.jp/show/p-kanazawatakanori.html</a><br>研究室HP<br><a href="https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/pharmeng/">https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/pharmeng/</a> |
|---|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)               | 備考 |
|-------|--|-------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 田中 浩揮<br><br>(Hiroki Tanaka)<br><br>(60801743)   | 東北大学・大学院薬学研究科・助教<br><br><br>(11301) |    |
| 研究分担者 | 小菅 康弘<br><br>(Yasuhiro Kosuge)<br><br>(70383726) | 日本大学・薬学部・教授<br><br><br>(32665)      |    |

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 |
|---------|---------|