

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：23803

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21905

研究課題名（和文）好中球を担体とした独自の薬物送達システムの創製

研究課題名（英文）Design and construction of neutrophil-mediated drug delivery system

研究代表者

浅井 知浩（Asai, Tomohiro）

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：00381731

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、脳梗塞治療のためのdrug delivery system（DDS）の構築を目的とし、好中球を薬物担体として用いるNeutrophil-mediated DDSに関する研究を行った。乳酸-グリコール酸共重合体（PLGA）が主成分のマイクロディスクを作成し、好中球表面に搭載した。マイクロディスクを載せた好中球の遊走能を評価し、搭載による遊走能への影響はほとんどないことを示した。同好中球を炎症モデルマウスに投与したところ、炎症部位に集積性を示すことが示唆された。今回、Neutrophil-mediated DDS technologyを開発するための基盤となる研究成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生細胞を薬物担体として用いるDDSに関する基盤研究は、これまでにない斬新なDDS医薬の創製に貢献するものであり、さらには細胞医薬の効果を高めるための研究の発展に繋がるであろうと期待される。Neutrophil-mediated DDS technologyの開発と治療応用に関する本研究は、細胞医薬が拓く未来の医療のさらにその先を見据えた挑戦的な取り組みであるといえる。

研究成果の概要（英文）：In this study, a neutrophil-mediated drug delivery system (DDS) was designed and constructed for the purpose of ischemic stroke treatment. We prepared a micro disk composed of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and modified neutrophils with the disk. The results of transwell assay indicated that the disk modification hardly affect the migration ability of neutrophils. When the disk-modified neutrophils were intravenously injected into inflammation model mice, they accumulated in the area of inflammation. Our results suggest that neutrophil-mediated DDS technology might be useful for the treatment of diseases with inflammation.

研究分野：薬物送達学

キーワード：drug delivery system マイクロディスク 好中球 炎症 脳梗塞

1. 研究開始当初の背景

我が国において脳梗塞は要介護に至る原因疾患の第 2 位であり、現在の超高齢社会においてその治療成績の向上は喫緊の課題である。これまでに我々は、脳梗塞モデル動物において粒子径 100 nm 程度のナノ粒子がペナンプラ領域に集積することを見出し (図 1)、ナノ drug delivery system (DDS) の脳梗塞治療への応用に関して研究成果をあげてきた。脳梗塞時に血液脳関門の透過性が亢進することはヒトでも報告されており、ナノ DDS の臨床応用が期待される。しかし、

脳梗塞モデルにおけるナノ粒子のペナンプラ領域への集積は、再灌流後は時間経過に伴って減少し、半日以内には検出限界以下になる。これはナノ粒子がペナンプラ領域に移行するためのルートが再灌流後に閉ざされるためであると考えられ、従来のストラテジーでは DDS の効果が得られる治療タイミングは限られるという課題があった。そこで我々は、好中球が脳梗塞急性期から

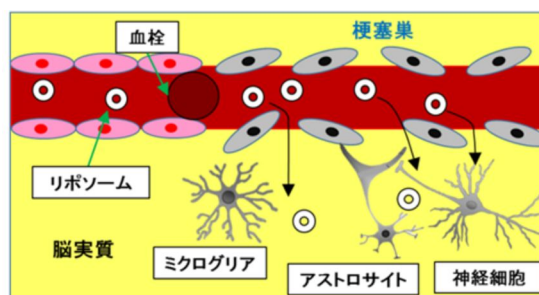


図 1. ナノ粒子を用いた脳梗塞巣への薬物送達

修復期にわたって長期に障害部位へと浸潤することに着目し、好中球を薬物担体として利用する Neutrophil-mediated DDS の開発と治療応用を目指すという着想に至った。これまでに好中球を担体として薬物送達に成功した例はまったくないが、マクロファージを薬物担体とする cell-mediated DDS が報告されている。そこで本研究では、好中球を用いて薬物を送達する革新的な DDS 技術で世界をリードし、脳梗塞患者の QOL 改善に繋げるための研究に着手した。

2. 研究の目的

本研究では、Neutrophil-mediated DDS technology を世界に先駆けて創出し、従来技術では十分な効果が得られていない脳への薬物送達に応用することを試みる。これまでに我々は、血液脳関門の破綻をきたす脳疾患の病態に着目し、ナノ粒子を用いた脳への薬物送達の有効性に関して多くの知見を蓄積してきた。脳虚血時あるいは再灌流後早期にナノ粒子化した脳保護剤を投与することにより、DDS の効果によって高い脳保護効果や治療可能時間の延長が得られることを動物モデルで明らかにしてきた。しかしながら、血液脳関門のバリアー能は脳梗塞の病態進行に伴って経時的に変化するため、バリアー能が回復した後ではナノ粒子化脳保護剤を投与しても DDS の効果はあまり期待できない。そこで本研究では、従来の DDS 技術では達成し得なかったレベルで脳機能の回復を図るため、脳梗塞の病態進行に合わせた斬新な DDS 技術を開発する。この目的を達成するため、我々は好中球を用いて薬物を送達する Neutrophil-mediated DDS technology を創出するという着想に至った。好中球は炎症に対して速やかに反応する免疫細胞であり、脳梗塞急性期から修復期にわたって脳に浸潤し、障害部位の修復に関与することが知られている。本研究では、好中球を担体にして細胞保護作用や神経再生作用を示す薬物あるいはタンパク質を障害部位に送達するためのシステムを開発し、画期的な脳梗塞治療に繋げることを目指す。このような細胞に薬を載せる創薬アプローチは、次世代の薬として期待が大きい細胞医薬のさらにその先を見据えたものといえる。

3. 研究の方法

好中球に薬物を送達させる技術の開発を目的とし、好中球の表面に搭載する薬物封入用の円盤型マイクロ粒子（マイクロディスク）を設計した（図 2）。生体適合性が高い乳酸 - グリコール酸共重合体（Poly(lactic-co-glycolic acid): PLGA）を主成分とするマイクロディスクをマイクロコンタクトプリンティング法によって調製した。PLGA の乳酸 / グリコール比や分子量を変化させることにより、PLGA に保持させた薬物の放出制御を行うことが可能になる。直径 6 μm の円形凸

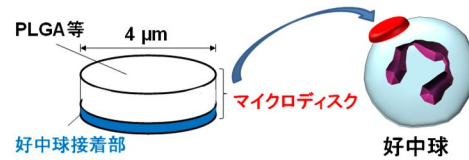


図 2. 好中球に載せるマイクロディスク

面が無数にパターンニングされた dimethylpolysiloxane (PDMS) 上に、PLGA と細胞接着用基材を 2 層構造となるようにコートし、スタンプすることで作製した。細胞接着用基材としては、好中球に発現する CD206 と CD44 にそれぞれ親和性があるキトサンとヒアルロン酸を用い、各基材を Layer-by-layer 法により積層させて細胞接着部を作成した。CD206 はウイルスや細菌の表面上の高マンノース構造と結合することで貪食による病原体の排除を担っており、好中球の細胞膜表面における発現が確認されている。また CD44 は広く白血球に発現しており、ホーミングや浸潤の過程に関与することが報告されている。この 2 つの受容体にそれぞれ親和性を有する正電荷のキトサンと負電荷のヒアルロン酸を Layer-by-layer 法により積層させることにより、マイクロディスクを好中球に搭載することを試みた。作成したマイクロディスクをマウスから単離した好中球に添加し、フローサイトメトリーを用いた結合性試験を行った。この結合性試験の結果を指標にし、好中球表面に結合させるのに適したマイクロディスクの調製条件を決定した。マイクロディスクの搭載が好中球の遊走能に及ぼす影響を調べるため、トランスウェルアッセイによる遊走試験を実施した。トランスウェルアッセイでは、好中球およびマイクロディスクをそれぞれ蛍光標識し、マイクロディスクを搭載した好中球が血管内皮細胞の単層を超えてレシーバー側に到達する様子を観察した。次にこのマイクロディスクにモデル薬物として superoxide dismutase (SOD) 封入するための検討を実施した。PLGA と SOD を混合して薬物担体部への SOD の封入を試みた。また同様にモデル薬物としてカルシニューリン阻害剤タクロリムスを PLGA 内に封入するための検討についても実施した。PLGA への各薬物の封入率を算出し、マイクロディスク内に封入する薬物の選択の指標にした。薬物を封入したマイクロディスクを搭載した好中球の遊走能をトランスウェルアッセイで評価し、薬物の封入が好中球の遊走能に及ぼす影響について検討した。マイクロディスクを搭載した好中球をマウスに静脈内投与し、その体内分布について検討した。この体内分布の検討は、正常マウスと炎症モデルマウスを用いて行った。炎症モデルマウスは、マウスにリポポリサッカライド (LPS) を投与し、肺に炎症を誘導した。

4. 研究成果

本研究では、薬物担体部と細胞接着部の 2 層構造を持つ扁平状の粒子を作製するためにマイクロコンタクトプリンティング法を用いてマイクロディスクを作成した。本技術はトップダウン型の粒子の調製方法であり、材料のロスが多いものの、鑄型の形状をした粒子が得られる。マイクロディスクの材料は、薬物担体部は PLGA を、細胞接着部は、好中球に発現する CD206 と CD44 にそれぞれ親和性があるキトサンとヒアルロン酸を用いた。直径 6 μm の円形凸面がパターンニングされた PDMS 上でマイクロディスクを調製したところ、平均直径約 3.9 μm 、厚さ約

50 nm のディスクが得られた (図 3)。このマイクロディスクをマウス好中球に添加したところ、約 50% の好中球にマイクロディスクが結合したことがフリーサイトメトリー解析により明らかになった。

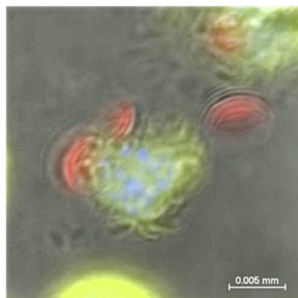


図 4. マイクロディスクを搭載した好中球
緑：細胞質、青：核、赤：マイクロディスク

また顕微鏡観察の結果、マイクロディスクが好中球の表面に結合している様子が観察された (図 4)。扁平状の μm オーダーの粒子は細胞に取り込まれにくいことが報告されており、それゆえにマイクロディスクは細胞表面に結合した

と考えられる。また、ヒアルロン酸の代わりにキトサンと同じく CD206 に対する親和性を有するアルギン酸を用い、好中球へのマイクロディスクの搭載を試みたところ、ヒアルロン酸を用いたものほどの修飾率は得られなかった。これらの結果から、好中球表面の異なる受容体に親和性を有する各基材を積層させた方が高いマイクロディスク修飾率が得られる

ことが示唆された。

マイクロディスクの搭載が好中球の遊走能に及ぼす影響、および好中球によるマイクロディスクの輸送についてトランスウェルアッセイにより評価した。その結果、マイクロディスクの搭載による好中球の遊走能への影響はほとんどないことが示された。またマイクロディスクが好中球の遊走に伴って血管内皮細胞の層を通過したことから、好中球はマイクロディスクを保持した状態で血管内皮細胞の層を移動可能であることが示唆された。マイクロディスク単体では血管内皮細胞の層を通過しなかったため、好中球に搭載することでマイクロディスクが通過したことが明らかになった。

次にマイクロディスクへの薬物封入に関する検討を実施した。これまでのマイクロディスクに関する研究は、Layer-by-layer 法のみで薬物非封入のマイクロディスクを調製したものが多く、薬物を封入したマイクロディスクに関する研究報告は少ない。本研究では、マイクロディスクの PLGA 層に薬物を封入することを試みた。マイクロディスクにモデル薬物として superoxide dismutase (SOD) を封入したところ、SOD の封入率が低く、封入条件に関するさらなる検討が必要な結果となった。そこで、脳保護効果が報告されているタクロリムスを封入したマイクロディスクの作成についても並行して検討を行った。タクロリムスは、免疫抑制剤としてはすでに承認されている薬物であり、神経細胞に高発現するカルシニューリンの阻害により脳梗塞時の Nitric Oxide Synthase (NOS) の産生やアポトーシスを抑制することが知られている。またタクロリムスは、以前に脳梗塞に対する臨床試験が行われたが、腎不全などの重い副作用により試験中止に至っているため、DDS の応用が望まれる薬物と考えられる。そこで、タクロリムスを PLGA 内に封入したマイクロディスクを調製し、好中球の遊走能に及ぼす影響を評価した。その結果、マイクロディスク内に封入したタクロリムスは好中球の遊走能に影響を及ぼさないことが示された。したがって、マイクロディスクを搭載した好中球を用いることで、脳保護効果を持つタクロリムスの送達が可能であることが示唆された。

最後に、マイクロディスクを搭載した好中球の体内分布に関する検討を実施した。蛍光標識した好中球にマイクロディスクを搭載し、正常マウスに静脈内投与したところ、投与する好中球数によって体内分布が大きく変化することが明らかになった。次に、同様の体内分布に関する検討を肺炎症モデルマウスにおいて実施したところ、好中球が炎症部位に集積性を示すことが示さ

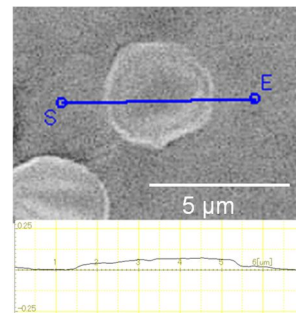


図 3. マイクロディスク
直径約 3.9 μm 、厚さ約 50 nm

れた(図5)。本結果から、好中球を用いた DDS 技術である Neutrophil-mediated DDS technology が炎症部位への薬物送達に有効である可能性が示唆された。本研究の当初計画では、photochemically-induced thrombosis (PIT)法あるいは栓子法で作成した中

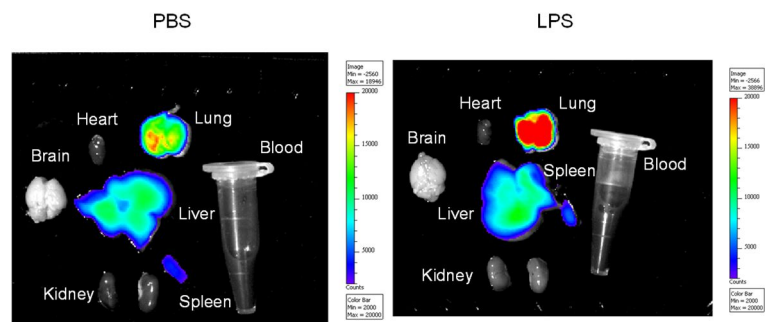


図5. マイクロディスクを搭載した好中球の炎症肺への集積

大脳動脈閉塞マウスを脳梗塞モデルとして用い、Neutrophil-mediated DDS technologyの有効性を示す予定であったが、研究期間内にはそこまで到達しなかった。マイクロディスク内への SOD の封入率が低く、当初計画にはなかったタクロリムスの封入に関する追加検討を実施し予定外の時間を費やした結果、脳梗塞モデルにおける評価については今後の検討課題となった。しかしながら、タクロリムスを封入したマイクロディスクを搭載した好中球の調製に成功し、好中球が炎症部位に集積性を示すことが実験的に証明されたことから、今後の発展が大いに期待される研究成果が得られたと考えられる。

以上より、本研究では Neutrophil-mediated DDS technology を構築するための基盤となる成果が得られた。Neutrophil-mediated DDS technology に関する研究成果は、これまでにない斬新な DDS 医薬の創製に貢献するものであり、さらには細胞医薬の効果を高めるための研究の発展に繋がるであろうと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Koide H, Hirano S, Ide T, Saito K, Suzuki H, Yasuno G, Hamashima Y, Yonezawa S, Oku N, Asai T	4. 巻 31
2. 論文標題 Engineering of lipid nanoparticles by the multifunctionalization of the surface with amino acid derivatives for the neutralization of a target toxic peptide.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Funct Mater.	6. 最初と最後の頁 2005641
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adfm.202005641.	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 Yanagida Y, Namba M, Fukuta T, Yamamoto H, Yanagida M, Honda M, Oku N, Asai T	4. 巻 531
2. 論文標題 Release rate is a key variable affecting the therapeutic effectiveness of liposomal fasudil for the treatment of cerebral ischemia/reperfusion injury.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 622-627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.07.038.	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 Hirai Y, Saeki R, Song F, Koide H, Fukata N, Tomita K, Maeda N, Oku N, Asai T	4. 巻 585
2. 論文標題 Charge-reversible lipid derivative: A novel type of pH-responsive lipid for nanoparticle-mediated siRNA delivery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Pharm.	6. 最初と最後の頁 119479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2020.119479.	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 Nasako H, Akizuki R, Takashina Y, Ishikawa Y, Shinoda T, Shirouzu M, Asai T, Matsunaga T, Endo S, Ikari A	4. 巻 1867
2. 論文標題 Claudin-2 binding peptides, VPDSM and DSMKF, down-regulate claudin-2 expression and anticancer resistance in human lung adenocarcinoma A549 cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.	6. 最初と最後の頁 118642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2019.118642.	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 Minami K, Takazawa A, Taniguchi Y, Higashino H, Kataoka M, Asai T, Oku N, Yamashita S	4. 巻 56
2. 論文標題 Challenge for oral delivery of middle-molecular drugs: Use of osmolarity-sensitive liposome as a drug carrier in the GI tract.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Drug Deliv Sci Technol.	6. 最初と最後の頁 101041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jddst.2019.04.035.	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 Yonezawa S, Koide H, Asai T	4. 巻 154-155
2. 論文標題 Recent advances in siRNA delivery mediated by lipid-based nanoparticles.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Drug Deliv Rev.	6. 最初と最後の頁 64-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.addr.2020.07.022.	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 Hirai Yusuke, Hirose Hisaaki, Imanishi Miki, Asai Tomohiro, Futaki Shiroh	4. 巻 11
2. 論文標題 Cytosolic protein delivery using pH-responsive, charge-reversible lipid nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99180-5	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 Koide Hiroyuki, Okishima Anna, Hoshino Yu, Kamon Yuri, Yoshimatsu Keiichi, Saito Kazuhiro, Yamauchi Ikumi, Ariizumi Saki, Zhou Yuqi, Xiao Ting-Hui, Goda Keisuke, Oku Naoto, Asai Tomohiro, Shea Kenneth J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthetic hydrogel nanoparticles for sepsis therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25847-2	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

1. 著者名 Koide Hiroyuki, Yamauchi Ikumi, Hoshino Yu, Yasuno Go, Okamoto Takumi, Akashi Sotaro, Saito Kazuhiro, Oku Naoto, Asai Tomohiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Design of abiotic polymer ligand-decorated lipid nanoparticles for effective neutralization of target toxins in the blood	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 5588 ~ 5598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1bm00515d	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 Shimizu Kosuke, Agata Kazuki, Takasugi Shohei, Goto Shungo, Narita Yudai, Asai Tomohiro, Magata Yasuhiro, Oku Naoto	4. 巻 335
2. 論文標題 New strategy for MS treatment with autoantigen-modified liposomes and their therapeutic effect	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 389 ~ 397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.05.027	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 Koide Hiroyuki, Hayashi Naoki, Yasuno Go, Okishima Anna, Hoshino Yu, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka, Oku Naoto, Asai Tomohiro	4. 巻 561
2. 論文標題 Design of synthetic polymer nanoparticles that inhibit glucose absorption from the intestine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.05.005	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 Koide Hiroyuki, Suzuki Hikaru, Ochiai Hiroki, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka, Oku Naoto, Asai Tomohiro	4. 巻 555
2. 論文標題 Enhancement of target toxin neutralization effect in vivo by PEGylation of multifunctionalized lipid nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 32 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.073	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 Onuma Saki、Manabe Aya、Yoshino Yuta、Matsunaga Toshiyuki、Asai Tomohiro、Ikari Akira	4. 巻 10
2. 論文標題 Upregulation of Chemoresistance by Mg ²⁺ Deficiency through Elevation of ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1 Expression in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1179 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10051179	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 Yasuno Go、Koide Hiroyuki、Oku Naoto、Asai Tomohiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Influence of Purification Process on the Function of Synthetic Polymer Nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 773 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00273	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 -

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小出裕之、星野 友、三浦佳子、シェア ケネス、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 標的分子を吸着してその機能を中和する合成高分子ナノ粒子「プラスチック抗体」開発
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 落合広樹、小出裕之、鈴木ひかる、出羽毅久、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 凍結融解技術を用いたタンパク質内封リポソームの調製と細胞内送達
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川叶恵、南 景子、東野晴輝、片岡 誠、浅井知浩、奥 直人、山下伸二
2. 発表標題 難溶性薬物の消化管吸収改善を目指したリボソーム製剤の検討
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳田洋翼、山本裕和、小出裕之、米澤 正、浅井知浩
2. 発表標題 血栓集積性リボソームを用いた脳梗塞セラノスティクス製剤の開発
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田康治、井上雄希、深田尚文、前田典之、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 ピペラジン骨格を有する新規機能性脂質の開発
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Koide, Hoshino Yu, Oku Naoto, Shea Kenneth, Asai Tomohiro
2. 発表標題 Design of a synthetic polymer nanoparticle that captures and neutralizes target molecules in the body
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤和弘、小出裕之、星野 友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 温度に应答して標的分子を吸着・放出するナノゲル粒子を用いたがん治療研究
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内郁実、小出裕之、星野 友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 生体内で標的毒素を中和するポリマーリガンド修飾リボソームの開発
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木ひかる、小出裕之、平野覚士、井出貴文、濱島義隆、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 標的分子を吸着し中和する多官能性リボソームの開発
3. 学会等名 第65回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Koide, Yu Hoshino, Naoto Oku, Tomohiro Asai, Kenneth J,Shea
2. 発表標題 Design of synthetic polymer nanoparticle for sepsis therapy
3. 学会等名 Serendipity Symposium 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安野 豪、小出裕之、米澤 正、浅井知浩
2. 発表標題 合成高分子ナノ粒子の精製方法がその機能に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米澤 正、林 純衣、小出裕之、川崎 靖、杉山晶規、浅井知浩
2. 発表標題 糖尿病モデルラット腎尿管・間質領域に対する薬物送達システムの構築
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水広介、高杉昇平、阿形寿規、成田雄大、浅井知浩、奥 直人、間賀田泰寛
2. 発表標題 自己抗原修飾リポソームによる自己抗原認識免疫細胞への標的化と自己免疫疾患治療
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井勇祐、広瀬久昭、今西未来、浅井知浩、二木史朗
2. 発表標題 脂質パッケージングによる負電荷タンパク質の細胞内送達
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安野 豪、小出裕之、齊藤和弘、星野 友、シアケネス、奥 直人、米澤 正、浅井知浩
2. 発表標題 温度に应答して標的分子を吸着・放出するナノゲル粒子の開発とがん治療応用
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸橋春日、小出裕之、平野覚士、鈴木ひかる、落合広樹、江上寛道、濱島義隆、浅井知浩
2. 発表標題 生体内で標的毒素を中和する多官能性リポソームの開発
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北村優花、南 景子、片岡 誠、高木敏英、浅井知浩、奥 直人、山下伸二
2. 発表標題 リポソーム製剤からの難溶性ペプチドの経口吸収挙動の解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小出裕之、星野 友、奥 直人、シアケネス、浅井知浩
2. 発表標題 多官能性ポリマーナノ粒子の敗血症治療への応用
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田康治、横内綾乃、井上雄希、前田典之、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 核酸デリバリー用新規pH応答性脂質誘導体の開発
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第6回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横内綾乃、富田康治、井上雄希、前田典之、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 ビペラジン骨格を有する新規機能性脂質の開発
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第6回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宋 復燃、森本誠士郎、山本裕和、小出裕之、米澤 正、浅井知浩
2. 発表標題 血栓標的化 2 剤内封リポソームの開発とがん治療応用
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萩原佑哉、高井彩花、橋本正寛、宋 復燃、米澤 正、富田康治、前田典之、浅井知浩
2. 発表標題 charge-reversible脂質を用いたsiRNA内封型脂質ナノ粒子の開発及び有用性評価
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田真也、小出裕之、落合広樹、鈴木ひかる、出羽毅久、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 タンパク質の細胞内送達に向けたDDS技術の開発
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡本卓巳、小出裕之、山内郁実、星野 友、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 生体内で標的毒素を中和するポリマー結合PEG修飾リボソームの開発
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 純衣、米澤 正、小出裕之、浅井知浩
2. 発表標題 腎疾患治療開発に向けた尿細管指向性薬物送達ツールの開発
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田康治、横内綾乃、井上雄希、前田典之、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 核酸デリバリー用新規pH応答性脂質誘導体の開発
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横内綾乃、富田康治、井上雄希、前田典之、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 ビペラジン骨格を有する新規機能性脂質の開発
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田真也、小出裕之、落合広樹、鈴木ひかる、出羽毅久、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 凍結融解技術を駆使したリボソームによるタンパク質の細胞内送達
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 純衣、米澤 正、小出裕之、浅井知浩
2. 発表標題 糖尿病モデルラットを用いた尿管指向性を有するペプチドの探索
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小出裕之、齋藤和弘、星野 友、Shea Kenneth、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 温度に応答して標的ペプチドを吸着・放出する合成高分子ナノ粒子の開発とがん治療応用
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Koide, Kazuhiro Saito, Keiichi Yoshimatsu, Yu Hoshino, Naoto Oku, Kenneth J. Shea, Tomohiro Asai
2. 発表標題 Synthetic polymer nanoparticles that release toxic peptides below lower critical solution temperature for cancer therapy
3. 学会等名 Pacifichem 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朝山紗衣、横内綾乃、井上雄希、富田康治、前田典之、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 ビペラジン骨格を有する新規機能性脂質の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横内綾乃、朝山紗衣、井上雄希、富田康治、前田典之、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 セラミド骨格を有する新規チャージリバーシブル脂質の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Koide H, Yonezawa S, Asai T	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 9
3. 書名 Design and Delivery of siRNA Therapeutics. Methods in Molecular Biology.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡県立大学薬学部医薬生命化学分野ホームページ
<https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/radiobio/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------