

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293008

研究課題名(和文) ボナック核酸局所送達により革新的医療を行うための製剤学研究基盤の確立

研究課題名(英文) Studies on topical application of BONAC nucleic with liposomal formulation for advanced clinical treatment

研究代表者

竹内 洋文 (Takeuchi, Hirofumi)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50171616

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円

研究成果の概要(和文)：ボナック核酸の局所投与製剤の設計を目標として、モデル薬物および高分子蛍光物質封入リポソーム製剤の処方設計を行った。調製したリポソーム製剤を用いて、点眼後、経肺投与後の挙動を解析した。また、表面特性制御を中心とした粒子設計により投与後のキャリアーの体内挙動の制御が可能であること、薬物送達の効率が向上し、持続することを明らかにした。同時にボナック核酸封入リポソームに関しては、実用化を目指した前臨床試験に繋げるためのデータに関して、安定性を中心としたデータを取得し、特許出願をした。これらの結果を総合して、点眼による後眼部送達DDS製剤、肺内滞留型DDS製剤設計の基盤構築を完成した。

研究成果の概要(英文)：For the purpose of design of the topical formulations of BONAC nucleic, the optimal liposomal formulation with the fluorescent substance, selected as its model, was established. By using these liposomal systems, their behavior was analyzed after pulmonary or ophthalmic administration. With the same technique, it was confirmed that surface property control with suitable polymers lead to controlling the behavior of carriers after administration. At the same time, the BONAC nucleic acid encapsulating liposomes were prepared to take essential data for connecting to the pre-clinical studies aimed at practical use, including stability data. From all these results, we have demonstrated possibilities for BONAC nucleic to be used as an effective drug both in the treatment of the posterior segment related disease in the eye with eye drops and treatment of special lung disease with the prolonged residence type liposomal formulation.

研究分野：製剤学

キーワード：リポソーム 核酸医薬 点眼 網膜 肺疾患 前臨床試験

1. 研究開始当初の背景

薬物送達における微粒子キャリアーの利用は、世界中で研究が展開されてきた。申請者竹内らも、現在までに主としてリポソームを含む種々の微粒子の表面修飾の手法開発に注力して、粘膜付着特性あるいは血中滞留性に優れた薬物キャリアーナノ粒子を設計し、薬物全身送達に関する多くの研究発表を行い、この分野をリードしてきた。その成果には、粘膜付着機能を有する新たなポリマーの機能評価、粘膜特異的な付着特性を組合せた新規なポリマーの開発などがあり、すでに論文として公表している。

本申請において目標とする small interfering RNA (siRNA) による治療の原理は、二本鎖 RNA と相補的な塩基配列をもつ mRNA が分解される現象であり、この現象を利用して特定の遺伝子の発現を抑制することが可能となることにある。配列が少しでも異なるとこの現象は起こらず、標的 mRNA に対し配列特異的に RNA 干渉を示すことからいくつかの疾患への適用が期待されている。

その一つは、難治性肺疾患への適用である。この治療の具現化には、細胞内への最適な siRNA を的確に導入する必要がある。そのためには、これまで蓄積してきた申請者らの DDS 基盤技術が最も有効であると考えられる。すでに肺疾患治療を目的とする siRNA 封入リポソーム設計に関して、申請者らは既に、独自のリポソーム処方によって高封入率を得ることに成功し、また、その細胞取り込みも確認している（特許：大塚との共願）。さらに、このシステムを用いることにより、siRNA の欠点とされている Toll-like Receptor (TLR) を介した免疫細胞活性化をひきおこすことによる I 型インターフェロン (IFN /) を誘導する現象を低下させることも検討結果として得られている。

もう一つの応用は、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症などの後眼部疾患であり、siRNA による治療は有効であることは既に知られていた。この場合も、ステロイド等他の薬剤同様、その投与は硝子体内注射で行われている。我々の研究では、薬剤の後眼部送達をリポソームを中心とする微粒子キャリアーを利用することにより、点眼剤で達成できることを明らかにしつつあった。本研究は、申請者らが世界で初めて報告した実験結果であり、これまでの常識を覆す現象として注目を集めていた。わが国では急速な高齢化に伴いこれらの後眼部疾患が急増し（推定潜在患者数 1000 万人）であり、低侵襲な薬物療法の確立が強く望まれている。現在は眼内注射しか方法がなく、アンメットメディカルニーズが高い疾病であり、医療の現場からも点眼のような低侵襲治療の早期開発が必須である。我々の研究成果はその期待に応える有力な研究として位置づけることができた。

2. 研究の目的

本研究では、アンメットメディカルニーズ解決のための製剤研究基盤を構築し、実用製剤設計開発に貢献することである。研究協力者により合成されるボナック核酸に最適なリポソームデバイスを設計して、微粒子の体内挙動を非侵襲で解析手法を確立し、2つの課題である(1)眼及び(2)肺への局所投与後に薬物送達にとって最適な体内挙動を示す微粒子製剤を設計することを目的とした。特に、ボナック核酸への適用のために適切な高分子モデル物質を選び、その微粒子設計、評価を行った。体内挙動評価のためには、超高度感度蛍光 in vivo イメージングシステム (IVIS) を活用した非侵襲評価法を確立を目標とした。これらの知見に基づき、最適デバイスを設計し、ボナック核酸の薬効発現を実証する。さらに、非臨床試験に必要な定量評価を行う。その過程では、リポソームからの薬物放出制御機能、滞留性制御機構を含めて、薬効向上のための微粒子設計を並行して行う。これらの研究を通して、眼及び肺局所投与用微粒子製剤設計法を確立し、薬物動態を含めた製剤開発に必要な基礎データに関する科学的根拠を明確にし、実用製剤開発に繋げる。

3. 研究の方法

(1) 吸入製剤開発

ネブライザーを用いたリポソーム吸入製剤の設計と評価 使用物質

リポソームの主要成分であるリン脂質には、卵黄フォスファチジルコリン (EPC)、水素添加大豆フォスファチジルコリン (HSPC) を用いた。また、膜強化物質としてコレステロール (CHOL) を添加した。リポソームの標識には脂溶性の蛍光物質である 1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate (DiI) を用いた。またモデル薬物には、水溶性低分子の蛍光物質として 5(6)-carboxyfluorescein (CF) を、水溶性高分子の蛍光物質として Fluorescein isothiocyanate-dextran (FD-10, 平均分子量 10,000) を使用した。

リポソームの調製及び物性評価

CF 封入リポソームの調製は Remote loading 法により行った。リン脂質:CHOL = 8:1 からなる脂質薄膜を調製し、酢酸カルシウム水溶液を用いて水和した。さらに透析操作を加え、リポソームの内外に酢酸カルシウムの濃度勾配からなる pH の勾配を形成させた。その後、CF 溶液を等量混合しインキュベートすることで、CF をリポソーム内に封入した。また、FD-10 封入リポソームの調製は薄膜水合法により行った。リン脂質:CHOL = 8:1 からなる脂質薄膜を調製し、FD-10 水溶液を用いて水和した。その後、凍結融解処理を行うことで FD-10 をリポソーム内に封入した。

未封入の CF, FD-10 の除去は、超遠心 (4°C, 75,000rpm, 45min)によりリポソームと外水相を分離し、リポソームのみを再懸濁することで行った。

調製したリポソームの粒子径は Microtrac® Aerotracs (NIKKISO)及び ZETASIZER Nano ZS (MALVERN INSTRUMENT)により測定した。

リポソーム懸濁液の吸入特性の評価

リポソーム懸濁液をジェット式ネブライザー (NE-C28, OMRON)を用いて噴霧し、その吸入特性を評価した。空気力学的粒子径の評価には Aerodynamic Particle Sizer (APS, TSI Incorporated)を用いた。また、リポソーム懸濁液の肺内への到達性の評価には Twin Impinger (TI, Copley Scientific)を用いた。ネブライザー噴霧後のリポソームの安定性の評価

ネブライザー噴霧後のリポソームの安定性は、モデル薬物の封入率を指標に評価した。噴霧後のリポソームを TI から回収し、その薬物封入率を測定した。

水溶性高分子封入リポソームの吸入製剤としての特性評価に関する研究

水溶性高分子薬物のモデル蛍光物質として、平均分子量 10,000 の Fluorescein isothiocyanate dextran (FD-10)を用いた。脂質組成が DSPC:CHOL:SA=7:3:1 の脂質薄膜を用い、凍結融解法により FD-10 封入リポソームを調製した。調製したリポソームの放出挙動は透析法により評価した。ネブライザーはオムロン社製のジェット式ネブライザーを用いた。ネブライザー噴霧後のリポソームの吸入特性ならびに安定性の評価は、ツインインピンジャーを用いて噴霧後のリポソームを回収し、その到達率及び封入率を測定し行った。FD-10 の肺内挙動評価は、Wistar 系雄性ラットに調製したリポソームを経気管投与後、肺組織、気管支肺胞洗浄液 (BALF)中の FD-10 量を測定することで行った。

新規 RNA 型核酸の肺局所投与を目的とした製剤化

分解酵素に対する安定性評価は、新規 RNA 型核酸を数種の添加剤からなる溶液に溶解させた後、核酸分解酵素である RNase A に対する安定性をアガロース電気泳動により評価した。また、長期保存安定性評価では、冷蔵 (4°C)・40°C の条件下で保存した後、核酸濃度を HPLC により定量した。ネブライザー噴霧時の安定性評価は、メッシュ式ネブライザーを用い、噴霧前後の核酸濃度を HPLC を用いて評価した。

肺疾患治療を目的とした機能性核酸封入 pH 応答性リポソームの設計

モデル核酸として分子量 20,000 程度の機能性核酸 (核酸 X)を用いた。pH 応答性リポソームは酸性条件下でエタノール希釈法により調製し、核酸 X の封入に適した pH およ

びエタノール濃度について検討した。核酸 X の安定性は、ウシ臍臓由来リボヌクレアーゼ (RNase A)を用い、アガロースゲル電気泳動法により評価した。また、ヒト肺癌細胞 (A549 細胞)へ DiI で蛍光標識した pH 応答性リポソームを添加し、種々の温度条件でリポソームの細胞内取り込みを評価した。さらに、ルシフェラーゼが発現する A549-luc 細胞を用いてノックダウン効果を評価した。

(2) 点眼による後眼部送達

TPGS/DSPE-PEG 混合ミセルを用いた点眼製剤の設計

生体適合性に優れる DSPE-PEG と Vitamin E TPGS を用いてフィルムコーティング法を用いて混合ミセルを調製した。混合ミセルからの薬物放出試験は、透析法を用いた。蛍光標識した混合ミセルをマウスに点眼投与 30 分後に眼球を摘出し、網膜の蛍光強度を数値化することで、点眼後の網膜送達効率を評価した。

後眼部への薬物送達を目的とした葉酸修飾リポソーム点眼製剤の設計

網膜葉酸受容体を指向する葉酸修飾リポソームを用いた *in vivo* 眼内挙動評価およびヒト網膜色素上皮細胞 (ARPE-19) を用いた細胞内取り込み試験を行った。葉酸修飾リポソームは、良好な網膜送達を確認している脂質組成を用い、薄膜水合法により調製した。粒子径は 100 nm 程度に制御した。

網膜への薬物送達を目的としたオクタアルギニン修飾リポソーム点眼製剤の設計

点眼後のリポソーム製剤の網膜への送達効率向上を目的とし、R8 修飾脂質を用いてリポソーム点眼製剤の表面修飾を試みた。調製した R8 修飾リポソームをマウスに点眼投与し、網膜への薬物送達効率に及ぼす影響について評価した。

4. 研究成果

(1) 吸入製剤開発

ネブライザーを用いたリポソーム吸入製剤の設計と評価

リポソーム懸濁液の吸入特性 (空気力学的粒子径および肺内到達性) の評価

APS を用いて、ネブライザー噴霧時のリポソーム懸濁液の空気力学的粒子径を評価した。リポソームの脂質組成、脂質濃度、平均粒子径が空気力学的粒子径に与える影響を検討した結果、いずれの条件においても空気力学的粒子径 1.5 μm 程度の肺内到達性に優れた液滴が生成された。

TI を用いて、ネブライザー噴霧時の DiI 標識リポソームの肺内到達性を評価した。リポソームの脂質組成、脂質濃度によるリポソームの肺内到達性への影響は認められなかった。一方、リポソームの平均粒子径は、肺内到達性に影響を与えることが示された。リポソームの平均粒子径が増大することで、肺内

への到達性の指標となるステージ2に到達するリポソーム割合に減少が認められた。

ネブライザー噴霧時のリポソームの安定性の評価

水溶性低分子のモデル薬物として水溶性蛍光物質である CF をリポソームに封入し、ネブライザー噴霧後のリポソームの安定性を評価した。調製した CF 封入リポソームのネブライザー噴霧後の封入率の測定から、リポソームの平均粒子径を 100 nm 程度のサブミクロンサイズに調整することで、CF の漏出を有意に抑制することが判った。

水溶性高分子のモデル薬物として水溶性蛍光物質である FD-10 をリポソームに封入し、ネブライザー噴霧後のリポソームの安定性を評価した。CF 封入リポソームと同様に、リポソームの平均粒子径を 100 nm 程度のサブミクロンサイズに調製することで、CF の漏出を有意に抑制することができた。

水溶性高分子封入リポソームの吸入製剤としての特性評価に関する研究

凍結融解法により調製した FD-10 封入リポソームは約 40% の封入率を示した。また、*in vitro* 薬物放出試験により、封入した FD-10 の保持が確認された。吸入特性および安定性評価において FD-10 封入リポソームは、良好な吸入特性、安定性を示した。FD-10 封入リポソームは、ラットに経気管投与後 FD-10 溶液投与時に比べ肺組織への取り込みが有意に増大し、高分子薬物の吸収促進を示すことができた。以上の結果より、SA 含有リポソームはペプチド、核酸等の高分子薬物の肺内送達のためのキャリアーとして有用であることが示唆された。

新規 RNA 型核酸の肺局所投与を目的とした製剤化

分解酵素に対する安定性評価において、溶液中にイオンが存在することで RNase A に対する安定性が、飛躍的に向上することが明らかとなった。また、長期保存安定性評価では、新規 RNA 型核酸はいずれの溶液中においても安定に存在することが示された。メッシュ式ネブライザーを用いた噴霧時の安定性評価では、噴霧後も新規 RNA 型核酸は分解せず、安定に存在することが明らかとなった。以上の結果より、新規 RNA 型核酸は、物理的・化学的安定性が非常に高い核酸であると推察され、既存の核酸医薬品より優れた核酸である可能性が示唆された。

肺疾患治療を目的とした機能性核酸封入 pH 応答性リポソームの設計

pH 4.0/ Ethanol 40% 条件において高い封入率を示したが、粒子の凝集が確認された。そこで水溶性高分子ポリマーで表面修飾を試みたところ、凝集は抑制され、平均粒子径 200nm 程度の均一な粒子が調製可能であった。

調製した pH 応答性リポソームの生体内安定性評価をした結果、核酸 X の分解を抑制し、安定性を向上させることを明らかとした。また細胞内取り込み評価より pH 応答性リポソームはエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれることが示唆された。さらに A549-luc 細胞を用いた評価では、pH 応答性リポソームは高いノックダウン効果を示すことを明らかとした。

(2) 点眼による後眼部送達

TPGS/DSPE-PEG 混合ミセルを用いた点眼製剤の設計

調製した混合ミセルの粒子径は約 10 nm であり、混合比を変化させることで、薬物を高効率に封入可能であった。薬物放出試験では、混合ミセルからの薬物放出はほとんど確認されなかった。このことから、混合ミセルは点眼投与後、安定な構造を保ったまま眼内を移行する可能性が示された。さらに、*In vivo* において混合ミセルは、マウスに点眼投与後、後眼部へ薬物を高効率に送達可能である事が示された。

後眼部への薬物送達を目的とした葉酸修飾リポソーム点眼製剤の設計

葉酸による表面修飾によって、リポソームの網膜への送達効率が向上することが明らかになった。また、リポソームの PEG 化による送達効率の向上は認められなかったこと、葉酸の表面修飾によりリポソームの ARPE-19 細胞への取り込み量が増大したことから葉酸修飾リポソームによる送達効率の向上には葉酸の関与するアクティブターゲティング効果が大きく影響していることが明らかになった。また、角膜細胞を用いた細胞毒性試験の結果から、葉酸修飾リポソームの眼表面の細胞に対する高い安全性が示された。以上より、アクティブターゲティング効果による薬物の網膜への送達効率向上が可能であり、葉酸修飾リポソーム点眼製剤は安全かつ有用な網膜への薬物送達キャリアーとなり得ることが示された。

網膜への薬物送達を目的としたオクタアルギニン修飾リポソーム点眼製剤の設計

後添加法により調製した R8 修飾リポソームは、先添加法と比較してより低濃度で有意に網膜送達効率が向上することが明らかとなった。リポソームの構成成分に DCP を加えることで細胞毒性を軽減できることが示された。以上より、R8 の修飾方法として、後添加法を用いて調製したリポソームは、点眼投与後の薬物送達キャリアーとして有用であることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

Tahara K, Tomida H, Ito Y, Tachikawa S,

Onodera R, Tanaka H, Tozuka Y, Takeuchi

H. Pulmonary liposomal formulations encapsulated procaterol hydrochloride by a remote loading method achieve sustained release and extended pharmacological effects. *Int. J. Pharm.*, (1-2):139-46, (2016).

Tahara K., Hashimoto W, Takeuchi H. Inhalation Properties and Stability of Nebulized Naked siRNA Solution for Pulmonary Therapy. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 64, 63-7, (2016).

Taketani Y, Usui T, Toyono T, Shima N, Yokoo S, Kimakura M, Yamagami S, Ohno S, Onodera R., Tahara K., Takeuchi H., Kuroda M. Topical Use of Angiopoietin-like Protein 2 RNAi-loaded Lipid Nanoparticles Suppresses Corneal Neovascularization. *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 5, e292, (2016).

Unida S., Ito Y., Onodera R., Tahara K., Takeuchi H. Inhalation properties of water-soluble drug loaded liposomes atomized by nebulizer. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, 205–206, (2015).

Sasaki H, Karasawa K, Hironaka K, Tahara K., Tozuka Y, Takeuchi H. Retinal drug delivery using eyedrop preparations of poly-L-lysine-modified liposomes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 3, 364-9, (2013).

Murata M, Yonamine T, Tanaka S, Tahara K., Tozuka Y, Takeuchi H. Surface modification of liposomes using polymer-wheat germ agglutinin conjugates to improve the absorption of peptide drugs by pulmonary administration. *J. Pharm. Sci.*, (4), 1281-9, (2013).

Tsukamoto T., Hironaka K., Fujisawa T, Yamaguchi D., Tahara K., Yozuka T., Takeuchi H., Preparation of bromfenac-loaded liposomes modified

with chitosan for ophthalmic drug delivery and evaluation of physicochemical properties and drug release profile. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 104–109 (2013).

【学会発表】(計 20 件)

Pulmonary Delivery of Peptide Drug Using Surface-modified Liposomes to Improve Systemic Absorption. Tahara K., Murata M., Onodera R., Takeuchi H., 4th Asian Symposium on Pharmaceutical Science and Technology, China, 4/28-4/29 (2016).

Particle Design as a Common Key Word for Development of Novel Dosage Forms: Nano-particulate systems and tablets. Takeuchi H., 4th Asian Symposium on Pharmaceutical Science and Technology (Invited lecture), China, 4/28-4/29 (2016).

新規 RNA 型核酸の肺局所投与を目的とした製剤化 中熊 佑喜, 小野寺 理沙子, 田原 耕平, 豊福 秀一, 竹内 洋文, 横浜, 3/26-3/29 (2016).

リポソーム吸入製剤化を目的とした吸入特性評価に関する研究、宇仁田真秀、伊藤洋祐、村田光隆、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、第 7 回粉末吸入剤シンポジウム (招待講演)、富山、11/30 (2015).

Novel Approaches for Posterior Segment Ocular Drug Delivery with Folate-modified Liposomal Formulation. Toshiki Hayashi, Risako Onodera., Kohei Tahara., Hirofumi Takeuchi., Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference, Thailand, 11/25-11/27 (2015).

Recent advances in particulate drug delivery systems: oral, pulmonary, and ophthalmic administrations, Hirofumi Takeuchi., Kohei Tahara., Risako Onodera., Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference (Plenary lecture), Thailand, 11/25-11/27 (2015).

Inhalation properties of water-soluble drug loaded liposomes atomized by nebulizer. Shinshu Unida, Yosuke Ito, Risako Onodera., Kohei Tahara., Hirofumi Takeuchi., Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference, Thailand, 11/25-11/27 (2015).

網膜への薬物送達を目的としたオクタアルギニン修飾リポソーム点眼剤の設計 松浦由佳、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、第 32 会製剤と粒子設計シンポジウム、豊橋、10/22-10/23 (2015).

肺疾患治療を目的とした機能性核酸封入 pH 応答性リポソームの設計 藤本 真、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、日本薬剤学会第 30 年会、長崎、5/21-5/23 (2015).

水溶性高分子封入リポソームの吸入製剤としての特性評価に関する研究 宇仁田真秀、伊藤洋祐、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、日本薬学会第 135 年会、神戸、3/25-3/28 (2015).

薬物封入リポソームのネブライザーによる噴霧・吸入特性の評価 伊藤洋祐、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、第 31 会製剤と粒子設計シンポジウム、福岡、10/23-10/24 (2014).

後眼部への薬物送達を目的とした葉酸修飾リポソーム点眼製剤の設計 林 寿樹、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、第 52 回 粉体に関する討論会、兵庫、9/25-9/27 (2014).

後眼部への薬物送達を目的とした標的指向性を有する葉酸修飾リポソーム点眼製剤の設計と有用性評価 林 寿樹、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、第 30 回 日本 DDS 学会学術集会、東京、7/30-7/31 (2014).

ネブライザーを用いた薬物封入リポソーム吸入製剤に関する研究 伊藤洋祐、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、第 30 会 日本 DDS 学会学術集会、東京、7/30-7/31 (2014).

非侵襲的な投与方法を可能とする微粒子 DDS 製剤の開発 田原耕平、日本薬剤学会第 29 年会、埼玉、5/20-5/22 (2014).
TPGS/DSPE-PEG 混合ミセルを用いた点眼製剤の設計に関する研究 英林、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、日本薬剤学会 第 29 年会、埼玉、5/20-5/22 (2014).

ネブライザーを用いたリポソーム吸入製剤に関する研究 伊藤洋祐、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、日本病院薬剤師会 東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2013、三重、11/10 (2013).

後眼部への薬物送達を目的とした微粒子点眼製剤の設計と評価 唐澤圭一、小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、第 30 会製剤と粒子設計シンポジウム、岐阜、10/17-10/18 (2013).

Liposome System for Pulmonary and Ocular Drug Delivery. Hirofumi Takeuchi, The 40th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society (招待講演)、Hawaii, 7/21-7/24 (2013).

キャリアーを活用する吸入・点眼投与製剤の設計研究 田原耕平、竹内洋文、第 31 回物性物理化学研究会 (招待講演)、京都、6/25 (2013).

〔図書〕(計 3 件)

田原耕平、竹内洋文、月間ファインケミカル、非侵襲的な投与方法を可能とする微粒子 DDS 製剤の開発、2015、15-21
小野寺理沙子、田原耕平、竹内洋文、Drug Delivery System、リポソームの粒子設計

による経口、経肺および点眼投与 DDS 製剤設計、2015、121-128

田原耕平、廣中耕平、竹内洋文、シーエムシー出版、非経口投与製剤の開発と応用、2013、125-132

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

名称：TGF- 1 遺伝子の発現を抑制する一本鎖核酸分子

発明者：山田太務、豊福秀一、田原耕平、小野寺理沙子、竹内洋文

権利者：株式会社ボナック、竹内洋文

種類：特願

番号：2015-215207

出願年月日：平成 27 年 10 月 30 日

国内外の別：国内

名称：眼疾患治療剤

発明者：白井智彦、竹内洋文、黒田雅彦、高梨正勝、大野慎一郎、豊福秀一

権利者：国立大学法人東京大学、学校法人東京医科大学、竹内洋文、株式会社ボナック

種類：特願

番号：2015-085470

出願年月日：平成 27 年 4 月 17 日

国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内洋文 (Takeuchi, Hirofumi)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50171616

(2) 研究分担者

原 英彰 (Hara, Hideaki)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20381717

(3) 研究分担者

田原耕平 (Tahara, Kohei)

岐阜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30454325

(4) 研究分担者

小野寺理沙子 (Onodera, Risako)

岐阜薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：60720399