

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32665
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2017～2019
 課題番号：17K08249
 研究課題名(和文) 脳神経系希少疾患治療を目指した経鼻投与による脳内バイオ医薬デリバリー戦略の構築

 研究課題名(英文) Development of biomedicine delivery strategy into the brain by intranasal administration for treatment of rare brain/CNS diseases

 研究代表者
 金沢 貴憲 (KANAZAWA, Takanori)

 日本大学・薬学部・講師

 研究者番号：60434015
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳神経系へのバイオ医薬デリバリー戦略の構築を目的として、再現性の高いNose-to-Brain移行動態解析手法を新たに確立し、種々の機能性ペプチド修飾ナノ粒子や水溶性モデル分子の脳内移行動態を解析することで、膜透過性ペプチド修飾ナノミセルを併用したNose-to-Brainデリバリー戦略が、脳や脊髄への水溶性モデル分子の分布を向上させることを明らかとした。さらに、中枢移行性の悪い核酸医薬やペプチド薬を搭載した膜透過性ペプチド修飾ナノミセルのNose-to-Brainデリバリーが、脳虚血再灌流障害マウスや筋萎縮性側索硬化症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、脳中枢神経系へのバイオ医薬デリバリー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、本研究で開発した膜透過ペプチド修飾ナノ粒子を併用したNose-to-Brainデリバリー技術は、現在のところ有効な治療薬・治療法のないあらゆる難治性脳脊髄疾患に対する非侵襲的薬物治療法開発における重要な基盤技術となり得ると考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, in order to develop the biomedicine delivery strategy into the brain/CNS, a highly reproducible nose-to-brain transport dynamics analysis method have been newly established. In addition, the transport dynamics in the brain of various functional peptide-modified nanoparticles and hydrophilic model molecules have been analyzed, and it was clarified that the distribution of hydrophilic molecules in the brain and spinal cord is improved by using nose-to-brain delivery strategy combined with membrane-permeable peptide-modified nanomicelles. Finally, it has been demonstrated that nose-to-brain delivery of nucleic acid and Peptide medicine with membrane-permeable peptide-modified nanomicelles have exerted excellent treatment effects in cerebral ischemia-reperfusion injury and amyotrophic lateral sclerosis model mice.

研究分野：物理系薬学

キーワード：Nose-to-Brain 膜透過性ペプチド ナノミセル 経鼻投与 脳内デリバリー バイオ医薬 筋萎縮性側索硬化症 脳虚血再灌流障害

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、BBB を介さずに薬物を脳内へ送り込む新たな手段として、鼻腔より鼻粘膜を介して脳へ移行する Nose-to-Brain 経路が報告されている^{1,2)}。この経路は、非侵襲的かつ直接的に脳内に薬物を送達できることから、様々な薬物に対して活発に研究されている。しかしながら、現在までの研究では、Nose-to-Brain 経路を利用した薬力学的効果を示す報告が中心であり、動態学的解析を基にした鼻から脳への移行動態の解析はほとんど行われていないのが現状である³⁾。そのため、脳内で効果的な薬理活性を示すために重要な移行経路(嗅神経経路・三叉神経経路・CSF 経路)やナノキャリアの特性は明らかではなく、薬物の特性に合った効果的な Nose-to-Brain 移行経路やナノキャリアの設計基準は、未だ確立されていない。

一方、研究代表者はこれまで、核酸医薬の Nose-to-Brain デリバリーについて検討し、鼻粘膜透過過程で核酸医薬が大きく消失していることを突き止め、さらに鼻粘膜透過性ナノキャリアを開発し組み合わせることで、脳内へ核酸が効率的に送達されることを実証している。またこのとき、ナノキャリアによる脳内移行過程において、嗅神経経路や三叉神経経路が大きく関わっていることを見出している。このように、研究代表者は、ナノキャリアの併用が Nose-to-Brain による脳内への薬物送達方法として有効であること、またこのとき、ナノキャリアの移行動態を詳細に解析することで、目的とする薬物に合った効果的な脳内デリバリー戦略を構築できる可能性に着目していた。

2. 研究の目的

本研究では、再現性の高い Nose-to-Brain 移行動態解析手法を新たに確立し、種々の機能性ペプチド修飾ナノ粒子による水溶性モデル分子の脳内移行動態解析に基づいて Nose-to-Brain デリバリーを向上させるナノキャリアを明らかとし、これを利用した非侵襲的かつ効果的な脳神経系へのバイオ医薬デリバリー戦略の構築とその脳神経系疾患モデルマウスに対する治療効果を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 経鼻投与方法

本研究では、Hirai らの方法⁴⁾を基に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方法を構築した。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(鼻腔内投与)である(図1)。これにより、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が期待される。

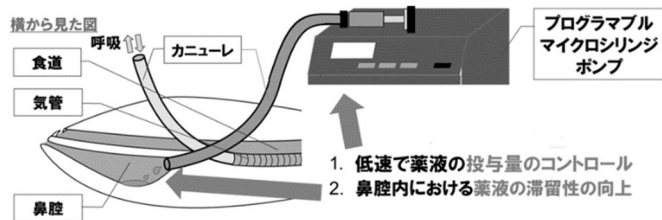


図1 鼻腔内投与の概略図

(2) Nose-to-Brain 移行動態の蛍光イメージング観察

蛍光標識した種々の水溶性モデル分子およびナノ粒子をマウスに経鼻投与後、一定時間に摘出した嗅球、脳、延髄、脊髄ならびに三叉神経の蛍光分布を *in vivo* 蛍光イメージング装置で観察した。

(3) Nose-to-Brain 移行動態の定量的評価

放射性核種である³Hおよび¹⁴Cで標識した種々の水溶性モデル分子およびナノ粒子をマウスに経鼻投与し、一定時間後に摘出した嗅球、脳、延髄および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。

(4) 脳虚血再灌流障害モデルマウスにおける治療効果の検証

脳虚血再灌流障害モデルマウスは、栓糸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- κ Bを標的としたsiRNA(抗NF- κ B siRNA)を単独およびTatミセルと併用して経鼻投与し、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。

(5) 筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける治療効果の検証

希少疾病である筋萎縮性側索硬化症に対して神経保護作用が報告されているペプチド性薬物のシクロスポリンA(CysA)をTatミセルに封入して、代表的な重症モデルであるhuman SOD1(hSOD1)(G93A変異体)トランスジェニック(ALS-G93A)マウスに経鼻投与した。CysA/Tatミセルの経鼻投与は、運動機能低下が始まる105日齢から週5回計2週間行った。CysA単独経鼻投与および腹腔内投与も行った。治療効果は、Rota-rodによる経日の運動機能のモニターおよびウエスタンブロットによる α -アクチン発現量に対する運動ニューロンマーカー(SMI-32)の相対的な発現量から評価した。

4. 研究成果

(1) 水溶性モデル分子の Nose-to-Brain 移行動態の解析

種々の水溶性モデル分子を鼻腔内投与法で経鼻投与した際の脳内移行動態を蛍光イメージングならびに放射性核種標識体による定量的解析によって検証した。はじめに、蛍光標識水溶性高分子デキストラン (MW:3,000, 10,000) とエバンスブルーを結合したアルブミン (MW:66,000) の脳内分布を蛍光イメージング装置で観察した結果、いずれも三叉神経や嗅球、さらには延髄・橋に強い蛍光が認められた。さらに、 $[^{14}\text{C}]$ -水溶性高分子イヌリン (MW:5,000) を用いて定量的に脳内分布を評価した結果、鼻腔内投与による $[^{14}\text{C}]$ -Inulin の脳内移行性は、いずれの部位においても、顕著に高い脳内分布を示し、三叉神経、嗅球、延髄、脳実質の順に高かった。一般に、Nose-to-Brain による脳内分布は嗅神経が投射する嗅球や三叉神経が投射する延髄で高くなることが報告されていることから、鼻腔内投与とされた水溶性分子は、Nose-to-Brain 経路を介した脳内移行を示すことが示唆された。

(2) 異なる表面特性のリポソームの Nose-to-Brain 移行動態の解析

近年、薬物やバイオ医薬の経鼻投与による脳への薬物送達 (Nose-to-Brain デリバリー) は、ナノキャリアを併用することで向上できることが報告されているものの、それらナノキャリアの特性による脳内分布の相違については不明な点が多い。そこで、代表的なナノキャリアであるリポソームを用いて異なる表面電荷リポソームを調製し、それらの経鼻投与後の脳・脊髄内分布について定量的に比較検討した。リポソームは薄膜水和法を用いて調製し、水和後に超音波ホモジナイザーを用いて約 100 nm とした。PEG 脂質を含む中性脂質 DOPC/ $[^3\text{H}]$ -Cholesterol を基本構成とし、そこに、正電荷脂質 DOTAP や負電荷脂質 DOPS を加えることで、正電荷、負電荷、中性電荷の $[^3\text{H}]$ -PEG リポソームをそれぞれ調製した。結果より、100 nm 程度のリポソームはいずれの表面電荷においても脳・脊髄内への分布が認められ、特に PEG を修飾した中性電荷リポソームが最も高い分布を示した。よって、Nose-to-Brain デリバリーにおいて、100 nm 程度の PEG 修飾した中性電荷付近のナノキャリアが、脳・脊髄の広範囲に送達できる可能性が示唆された。

(3) ナノキャリアの設計と水溶性高分子の脳内移行性の向上効率の定量的評価

ナノキャリアとして、膜透過性ペプチド Tat を修飾した PEG 高分子ミセル (Tat ミセル) を設計した。Tat ミセルの物性は、(2)の検討から Nose-to-Brain による高い脳内移行性が期待されるわずかな正電荷を示す 80 nm 程度の物性を示した。モデルバイオ医薬として $[^{14}\text{C}]$ -デキストラン (分子量 10,000、 $[^{14}\text{C}]$ -DEX) を用いて、Tat ミセルによる脳内移行性の向上効率について定量的に検討した。その結果、Tat ミセルは、 $[^{14}\text{C}]$ -DEX 単独投与と比較して、投与後早期から脳や脊髄における分布が顕著に向上した。よって、Tat ミセルは経鼻投与による水溶性高分子の脳内移行性を向上させることを定量的に明らかとした。

(4) Tat ミセルを併用したバイオ医薬の Nose-to-Brain デリバリーによる脳神経系疾患モデル動物に対する治療効果

はじめに、t-MACO マウスに対して、抗 NF- κ B siRNA を Tat ミセルと併用して経鼻投与した際の神経保護効果を検証した結果、Tat ミセル併用抗 NF- κ B siRNA 経鼻投与群は、未治療群や抗 NF- κ B siRNA 単独経鼻投与に比べて、神経保護効果の指標である梗塞体積の増大や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た。次に、希少疾病である ALS-G93A マウスに対して、CysA/Tat ミセルを経鼻投与した際の治療効果を検証した結果、CysA/Tat ミセルの経鼻投与群は、CysA 単独経鼻投与群および腹腔内投与群で認められた運動機能の低下と SMI-32 発現減少を顕著に抑制した。

以上より、Tat ミセルを用いた Nose-to-Brain デリバリー技術は、希少疾病を含む脳神経系疾患に対する有用なバイオ医薬デリバリー技術となることが期待される。

<引用文献>

- 1) Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Euro. J. Pharm. Sci.* 11, 2020, 1-18
- 2) Lochhead J.J., Thorne R.G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64, 2011, 614-628
- 3) Kozlovskaya L., Abou-Kaoud M., Stepensky D. Quantitative analysis of drug delivery to the brain via nasal route. *J. Control. Release.* 189, 2014, 133-140
- 4) Hirai S, Yashiki T, Matsuzawa T, Mima H. Absorption of drugs from the nasal mucosa of rat. *Int. J. Pharm.* 7, 1981, 317-325

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kanazawa T, Taki H, Okada H.	4. 巻 152
2. 論文標題 Nose-to-brain drug delivery system with ligand/cell-penetrating peptide-modified polymeric nano-micelles for intracerebral gliomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Euro. J. Pharm. Biopharm.	6. 最初と最後の頁 85 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 1016/j.ejpb.2020.05.001	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 Nango H, Kosuge Y, Yoshimura N, Miyagishi H, Kanazawa T, Hashizaki K, Suzuki T, Ishige K.	4. 巻 9
2. 論文標題 The Molecular Mechanisms Underlying Prostaglandin D2-Induced Neuritogenesis in Motor NeuronLike NSC-34 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9040934	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 該当する
1. 著者名 Kanazawa T, Kurano T, Ibaraki H, Takashima Y, Suzuki T, Seta Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Therapeutic Effects in a Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Rat Model by Nose-To-Brain Delivery of Anti-TNF-Alpha siRNA with Cell-Penetrating Peptide-Modified Polymer Micelles.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics11090478	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 該当する
1. 著者名 Suzukii T, Suzuki N, Kanazawa T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Transport Mechanism in the Nose-to-Brain Drug Delivery and Role of Nanosystems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oleoscience	6. 最初と最後の頁 61 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/oleoscience.20.61	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 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史	4. 巻 36
2. 論文標題 Nose-to-Brainデリバリーを指向した経鼻投与製剤の設計	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharm Tech Japan	6. 最初と最後の頁 128 ~ 133
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 無
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 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史	4. 巻 35
2. 論文標題 経鼻投与, DDSの「ちょっとした」技術・知識 第5回	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 76 ~ 78
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 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 Kanazawa T.	4. 巻 138
2. 論文標題 Development of Noninvasive Drug Delivery Systems to the Brain for the Treatment of Brain/Central Nervous System Diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 443 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.17-00179	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 該当する

1. 著者名 Kanazawa T, Fukuda M, Suzuki N, Suzuki T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Novel Methods for Intranasal Administration Under Inhalation Anesthesia to Evaluate Nose-to-Brain Drug Delivery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 e58485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/58485	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 該当する

1. 著者名 金沢 貴憲, 鈴木 直人, 鈴木 豊史	4. 巻 36
2. 論文標題 脳・中枢神経系疾患治療薬開発の鍵となるBBB介在性および非介在性の薬物送達システム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 バイオマテリアル-生体材料-	6. 最初と最後の頁 214-219
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 無
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 Kanazawa T, Kaneko M, Niide T, Akiyama F, Kakizaki S, Ibaraki H, Shiraishi S, Takashima Y, Suzuki T, Seta Y.	4. 巻 530
2. 論文標題 Enhancement of nose-to-brain delivery of hydrophilic macromolecules with stearate- or polyethylene glycol-modified arginine-rich peptide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 195 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2017.07.077	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 金沢 貴憲	4. 巻 138
2. 論文標題 非侵襲的な脳内への薬物送達技術の開発と脳神経疾患治療への応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 443 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.17-00179	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 Kanazawa T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Development of siRNA DDS based on cell-penetrating peptide modified polymer micelles via intravenous, or nose-to-brain route for cancer, and brain/CNS diseases therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 224 ~ 225
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 無
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 金沢 貴憲	4. 巻 33
2. 論文標題 Nose-to-Brainを基盤とする脳への核酸医薬DDS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 54～57
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 無
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50件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 金沢貴憲
2. 発表標題 鼻腔・脳の生理学的ルートを基盤とする中枢組織への非侵襲的な薬物・バイオ医薬デリバリー技術の開発
3. 学会等名 モーニングセミナー 3, 第93回日本薬理学会年会 (3/17, 横浜) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金沢貴憲
2. 発表標題 細胞透過性ペプチド修飾高分子ミセルを基盤としたNose-to-Brain DDSの開発, シンポジウム1「経皮、経粘膜、経肺におけるDDS」
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会 (7/4-5, 横浜) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢貴憲
2. 発表標題 中枢領域を標的とする医薬品開発における Nose-to-Brain研究の現状とその将来展望
3. 学会等名 第56回薬剤学懇談会研究討論会 (6/13-14, 愛知) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢貴憲, 鈴木直人, 鈴木豊史
2. 発表標題 経鼻投与による薬物・バイオ医薬の 脳内デリバリー動態と中枢疾患治療への応用
3. 学会等名 学術シンポジウム 2 「経肺経鼻投与型製剤の設計と体内動態の評価」, 日本薬剤学会 第34年会 (5/16-18, 富山) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢貴憲
2. 発表標題 中枢疾患を標的とする非侵襲的核酸医薬DDS技術
3. 学会等名 ラウンドテーブル5 「次世代を担う核酸医薬DDS技術の新領域」, 日本薬剤学会 第34年会 (5/16-18, 富山) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢貴憲
2. 発表標題 機能性ペプチドを基盤とする 非侵襲的な核酸医薬DDSの開発
3. 学会等名 2019年度 奨励賞受賞講演 , 日本薬剤学会 第34年会 (5/16-18, 富山) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢貴憲
2. 発表標題 鼻-脳の潜在的ルートを基盤とする経鼻投与型中枢標的DDS
3. 学会等名 ミニシンポジウム 2 : 生理学を基盤とする新規投与ルートを用いたDDS, 第41回生体膜と薬物相互作用シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢貴憲
2. 発表標題 中枢神経系疾患を標的とする医薬品開発におけるNose-to-Brain DDS研究の現状 と課題
3. 学会等名 武田薬品工業株式会社 ファーマシューティカルサイエンス講演会 (11/22, 神奈川) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Kurano, Takanori Kanazawa, Hisako Ibaraki, Yuuki Takashima, Toyofumi Suzuki, Yasuo Seta.
2. 発表標題 Therapeutic effects of transient middle cerebral artery occlusion rat model by nose-to-brain delivery of anti-TNF-alpha siRNA with Polymer Micelles
3. 学会等名 19th Symposium for Gene・Design and Delivery (5/8, Chiba, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitsuyoshi Fukuda, Takanori Kanazawa, Naoto Suzuki, Toyofumi Suzuki.
2. 発表標題 Quantitative Evaluation of Nose-to-brain Drug Distribution by Reproducible Intranasal Administration in Mice
3. 学会等名 The 3rd Workchop for Japan-Korea Young scientists on Pharmaceutics (7/11-12, Chiba, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori kanazawa, Takaki Niide, Masahide Kanari, Maito Higuchi, Takumi Kurano, Hisako Ibaraki, Yuuki Takashima, Toyofumi Suzuki, Yasuo Seta.
2. 発表標題 Therapeutic Effects of Cerebral Ischemia Reperfusion Injuries in Rats by Nose-to-Brain Delivery of Cyclosporine A-Loaded Polymer Micelles
3. 学会等名 Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition 2018 (7/21-24, Valencia, Spain) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitsuyoshi Fukuda, Takanori Kanazawa, Shingo Iioka, Yuta Hidaka, Keigo Uezu, Hisako Ibaraki, Yuuki Takashima, Naoto Suzuki, Toyofumi Suzuki.
2. 発表標題 Treatment of cerebral ischemia reperfusion injuries in mice by nose-to-brain delivery of anti-ReIA siRNA with membranepерmeable polymer micelles
3. 学会等名 Liposome Research Days 2019 (9/15-18, Sapporo, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Kurano, Takanori Kanazawa, Mami Kaneko, Hisako Ibaraki, Yuuki Takashima, Toyofumi Suzuki, Yasuo Seta
2. 発表標題 Observation of nose-to-brain delivery kinetics of macromolecules with polyethylene glycol- or stearate- modified argininerich peptide
3. 学会等名 Liposome Research Days 2019 (9/15-18, Sapporo, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Kanazawa, Nao Maruhana, Mayu Yamada, Takashi Udagawa, Naoto Suzuki, Toyofumi Suzuki.
2. 発表標題 Effects of surface charge and PEG modification of liposome on its quantitative distribution in the brain and spinal cord by nose-to-brain delivery
3. 学会等名 Liposome Research Days 2019 (9/15-18, Sapporo, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Kurano, Takanori Kanazawa, Hisako Ibaraki, Yuuki Takashima, Toyofumi Suzuki, Yasuo Seta.
2. 発表標題 Treatment effects for cerebral ischemia-reperfusion injuries in rats using nose-to-brain delivery of anti-TNF-alpha siRNA with membrane-permeable polymer micelles
3. 学会等名 The 15th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (10/13-16, Munich, Germany) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Kanazawa, Mami Kaneko, Hisako Ibaraki, Yuuki Takashima, Toyofumi Suzuki, Yasuo Seta.
2. 発表標題 Observation of the siRNA delivery kinetics via nose-to-brain route combined with stearate- or polyethylene glycol-modified arginine-rich peptides using ex vivo fluorescent imaging
3. 学会等名 The 15th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (10/13-16, Munich, Germany) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢貴憲, 浅見亜紀子, 仁藤裕也, 福田沙也伽, 宇田川崇, 藏野匠, 鈴木直人, 橋崎要, 小菅康弘, 鈴木豊史
2. 発表標題 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水溶性薬物の脊髄内分布ならびに筋委縮性側索硬化症に対する治療効果
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 (3/26, 京都)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田菜由, 丸花奈央, 宇田川崇, 鈴木直人, 小菅康弘, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 表面電荷の異なるリポソームの鼻腔内投与による脳・脊髄内分布
3. 学会等名 日本薬剤学会 第34年会 (5/16-18, 富山)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅見亜紀子, 仁藤裕也, 福田沙也伽, 茨木ひさ子, 高島由季, 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 細胞透過性ペプチド修飾高分子ミセル併用時の経鼻投与における水溶性高分子デキストランの脳内分布に関する定量的評価
3. 学会等名 日本薬剤学会 第34年会 (5/16-18, 富山)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蔵野匠, 金沢貴憲, 金子真未, 新出隆樹, 酒巻良江, 茨木ひさ子, 高島由季, 鈴木豊史, 瀬田康生
2. 発表標題 塩基性ペプチド併用時の経鼻投与による水溶性高分子デキストランの脳・三叉神経の蛍光イメージング観察
3. 学会等名 日本薬剤学会 第34年会 (5/16-18, 富山)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯岡真吾, 福田光良, 日高裕太, 上江洲圭吾, 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 中大脳動脈閉塞障害マウスにおける水溶性高分子の経鼻投与による定量的な脳内分布評価
3. 学会等名 日本薬剤学会 第34年会 (5/16-18, 富山)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仁藤裕也, 浅見亜紀子, 福田沙也伽, 茨木ひさ子, 高島由季, 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 細胞透過性ペプチド修飾高分子ミセルを併用したNose-to-Brainデリバリーによる水溶性高分子デキストランの定量的な脳内分布評価
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会 (7/4-5, 横浜)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田光良, 飯岡真吾, 日高裕太, 上江洲圭吾, 蔵野匠, 茨木ひさ子, 高島由季, 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 脳虚血再灌流障害マウスにおける抗NF- κ B siRNA/細胞透過性ペプチド修飾高分子ミセルのNose-to-Brain DDSによる治療効果
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会 (7/4-5, 横浜)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸花奈央, 山田茉由, 宇田川崇, 鈴木直人, 小菅康弘, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 Nose-to-Brainデリバリーにおける表面電荷の異なるPEGリポソームの脳・脊髄内分布
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会 (7/4-5, 横浜)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 日高裕太, 福田光良, 飯岡真吾, 上江洲圭吾, 蔵野匠, 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 経鼻投与による水溶性高分子の脳内デリバリーに及ぼす虚血再灌流障害の影響
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会 (7/4-5, 横浜)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢貴憲, 浅見亜紀子, 仁藤裕也, 飯岡真吾, 福田沙也伽, 宇田川崇, 福田光良, 蔵野匠, 鈴木直人, 小菅康弘, 鈴木豊史
2. 発表標題 Tat修飾高分子ミセルを併用した経鼻投与によるBBB非透過性分子の中樞神経系内分布と脳・脊髄疾患治療
3. 学会等名 第 28 回 DDS カンファランス (9/6, 静岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田沙也伽, 浅見亜紀子, 仁藤裕也, 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 細胞透過性ペプチド修飾高分子ミセルを併用した水溶性高分子の 経鼻投与後の脳内分布動態の定量的評価
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会 (9/14, 東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇田川崇, 丸花奈央, 山田茉由, 鈴木直人, 小菅康弘, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 表面電荷の異なるPEGリポソームの経鼻投与における脳・脊髄内分布
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会 (9/14, 東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅山涼, 福田光良, 飯岡真吾, 日高裕太, 上江洲圭吾, 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 抗ReIA siRNA/細胞透過性ペプチド修飾高分子ミセルの経鼻投与による脳虚血再灌流障害に対する脳神経保護効果
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会 (9/14, 東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上江洲圭吾, 日高裕太, 福田光良, 飯岡真吾, 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 マウスを用いた経鼻投与による水溶性高分子の脳虚血領域への移行性に及ぼす虚血再灌流障害の影響
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会 (9/14, 東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉野正洋, 蔵野匠, 福田光良, 横山智則, 宮坂莉沙, 鈴木直人, 金沢貴憲, 鈴木豊史
2. 発表標題 メラトニンの血液脳関門透過性および経鼻投与による脳内移行性
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会 (9/14, 東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢 貴憲
2. 発表標題 Nose-to-Brain 経路を利用した中・高分子医薬の中枢デリバリー
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部主催・特別講演会（北海道大学大学院薬学研究院共催）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金沢貴憲, 鈴木直人, 鈴木豊史
2. 発表標題 中・高分子医薬のNose-to-Brainデリバリーによる中枢疾患治療
3. 学会等名 日本薬学会139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuda M, Kanazawa T, Suzuki N, Suzuki T
2. 発表標題 Quantitative Evaluation Of Nose-to-brain Distribution Of Hydrophilic Macromolecule After Administration By Reverse Cannulation From Airway Side Through The Esophagus
3. 学会等名 Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増山 雄大, 金沢 貴憲, 大場 葵, 丸花 奈央, 山田 茉由, 福田 光良, 鈴木 直人, 鈴木 豊史
2. 発表標題 Nose-to-Brainデリバリーに及ぼすリポソームの表面電化の影響
3. 学会等名 日本薬剤学会 第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 丸花 奈央, 金沢 貴憲, 大場 葵, 増山 雄大, 山田 茉由, 福田 光良, 鈴木 直人, 小菅 康弘, 鈴木 豊史
2. 発表標題 リボソームの経鼻投与後の脳・脊髄移行性に及ぼす粒子サイズおよびPEG 修飾の影響
3. 学会等名 第62回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金沢 貴憲, 福田 光良, 鈴木 直人, 鈴木 豊史
2. 発表標題 BBB透過性および非透過性物質のマウス鼻腔内投与後の中枢移行性, 日本薬剤学会
3. 学会等名 日本薬剤学会 DDS製剤臨床応用フォーカスグループ合宿討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金沢 貴憲
2. 発表標題 Nose-to-Brainルートを介した脳・中枢神経系への核酸デリバリー戦略
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第3回年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金沢 貴憲
2. 発表標題 血液脳関門を介さないNose-to-Brainデリバリーを利用した薬物・核酸医薬による脳疾患治療
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会 若手シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金沢 貴憲, 高島 由季
2. 発表標題 蛍光イメージングを用いた核酸医薬DDSのin vivoおよびex vivo動態評価
3. 学会等名 第26回日本バイオイメージング学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kanazawa T, Kaneko M, Niide T, Ibaraki H, Takashima Y, Seta Y
2. 発表標題 Distribution of model macromolecule drug in whole brain, nasal mucosa, and trigeminal nerve in rats after intranasal administration with basic peptide based nanocarriers
3. 学会等名 FIP-PSWC 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kanazawa T, Kaneko M, Niide T, Ibaraki H, Takashima Y, Seta Y
2. 発表標題 Enhancement of Nose-to-Brain Delivery of Macromolecules with Stearate- or Polyethylene Glycol-Modified Arginine-Rich Peptide
3. 学会等名 Controlled Release Society 2017 Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kanazawa T, Morisaki K, Suzuki S, Akiyama F, Kakizaki S, Takashima Y, Suzuki T, Seta
2. 発表標題 Nose-to-brain siRNA delivery combined with cell-penetrating peptide modified polymer micelles
3. 学会等名 Oligonucleotide Therapeutics Society 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藏野 匠, 金沢 貴憲, 樋口 舞人, 茨木 ひさ子, 高島 由季, 鈴木 豊史, 瀬田 康生
2. 発表標題 siRNA搭載細胞透過性高分子ミセル経鼻投与後の脳虚血再灌流障害治療
3. 学会等名 日本薬剤学会 第32年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 樋口 舞人, 金沢 貴憲, 藏野 匠, 茨木 ひさ子, 高島 由季, 鈴木 豊史, 瀬田 康生
2. 発表標題 TNF- 標的siRNA搭載細胞透過性高分子ミセルのNose-to-Brainデリバリーによる脳虚血再灌流障害治療効果
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金沢 貴憲, 瀧田 修一, 佐々木 大哉, 井ノ川 彰, 茨木 ひさ子, 高島 由季, 瀬田 康生
2. 発表標題 細胞透過性ペプチド修飾高分子ミセルとNose-to-Brain経路を利用した脳へのsiRNAデリバリー
3. 学会等名 第26回静岡DDSカンファランス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福田 光良, 金沢 貴憲, 岩佐 涼平, 大場 葵, 尾熊 貴之, 畑山 真佑佳, 樋口 優美, 鈴木 直人, 鈴木 豊史
2. 発表標題 BBB非透過性水溶性高分子の鼻腔内投与による脳内移行性
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤 巧, 金沢 貴憲, 樋口 舞人, 蔵野 匠, 茨木 ひさ子, 高島 由季, 鈴木 豊史, 瀬田 康生
2. 発表標題 t-MCAOラットへのTNF- 標的siRNA搭載細胞透過性高分子ミセルのNose-to-Brainデリバリーによる脳虚血再灌流障害治療
3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金沢 貴憲, 益子 崇, 福田 光良, 畑山 真佑佳, 樋口 優美, 鈴木 直人, 木澤 靖夫, 鈴木 豊史
2. 発表標題 ナロキソン経鼻投与後の脳内移行性ならびに虚血再灌流障害マウスにおける脳保護効果
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田 光良, 鈴木 直人, 金沢 貴憲, 鈴木 豊史
2. 発表標題 マウス食道逆挿管鼻腔内投与法を用いた水溶性高分子のNose-to-Brain動態評価
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 金沢 貴憲	4. 発行年 2019年
2. 出版社 (株)情報機構	5. 総ページ数 56 - 65
3. 書名 「第2章 第2節 核酸医薬におけるDDS技術の概要」, 医薬品開発における中分子領域(核酸医薬・ペプチド医薬)の開発戦略	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 薬物送達用組成物および医薬組成物	発明者 金沢貴憲, 小菅康弘, 宮岸寛子, 鈴木直人	権利者 日本大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/18512	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 核酸送達用組成物及び核酸含有組成物	発明者 金沢貴憲, 高島由季, 茨木ひさ子, 入山祐 輔, 大塚敬一郎	権利者 東京薬科大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/26199	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>日本大学薬学部の研究紹介 科学研究補助金 CaseStudy35 https://www.pha.nihon-u.ac.jp/research/about/activity/case-study35/ 所属研究室ホームページ http://yakuzai.pha.nihon-u.ac.jp/ 日本大学薬学部ホームページ内研究活動報告 科学研究補助金 CaseStudy35 https://www.pha.nihon-u.ac.jp/research/about/activity/case-study35/ 所属研究室ホームページ http://yakuzai.pha.nihon-u.ac.jp/</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
研究分担者	鈴木 豊史 (SUZUKI Toyofumi) (20267115)	日本大学・薬学部・教授 (32665)	
研究分担者	小菅 康弘 (KOSUGE Yasuhiro) (70383726)	日本大学・薬学部・准教授 (32665)	