

令和 4 年 11 月 28 日現在

機関番号：34414

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03541

研究課題名（和文）核酸医薬品へのパラダイムシフトを加速する経口核酸送達システムの開発研究

研究課題名（英文）Development of an oral nucleic acid delivery system accelerating the paradigm shift to nucleic acid pharmaceutical products

研究代表者

村上 正裕（Murakami, Masahiro）

大阪大谷大学・薬学部・教授

研究者番号：50174280

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：核酸医薬等バイオ医薬品の消化管内における分解や吸着、希釈等による損失を低減し、又、吸収粘膜局所における高濃度化による吸収改善を達成するため、多孔質半球にのみ粘膜付着性を付与した多孔性ヤヌス微粒子を新規に設計・試作した。本製剤に脂質修飾型siRNAの脂質ナノ粒子を含まし、従来型腸溶カプセルに充填してラットに経口投与したところ、標的である肝細胞内への核酸分子が顕しい送達達成された。多孔性ヤヌス微粒子は、汎用性が高く、高含量化、多機能化が容易で、製剤プロセスにおける物理的ストレスを回避できるため、バイオ医薬へのパラダイムシフトを促進する経口薬化のプラットフォームとして有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核酸医薬等バイオ医薬は難治性疾患や慢性疾患の原因・根本治療につながる次世代医薬として期待されるが、そのパラダイムシフトのボトルネックは、高額な医薬品の経口薬化である。本研究は、阻害要因を、高価な医薬の製剤化・吸収過程における損失、粘膜不透過性、製剤化技術情報の不足と捉え、これらの課題を解決し得る方法を提案し、開発の可能性を示した。一方、高分子を含めた相分離によるヤヌス型微粒子の製造や、ぬれ性による薬物含量や放出の制御など、製剤化に関する理論的考察は、この分野の学術情報としても価値がある。又、ヤヌスナノ微粒子の粘膜上の分布では、予想に反する知見も得られており、吸収改善機構は学術上の課題でもある。

研究成果の概要（英文）：To reduce losses due to decomposition, adsorption, dilution, etc. of biopharmaceuticals such as nucleic acid drugs in the digestive tract and to achieve absorption improvement by producing high concentration in the limited local absorption area of intestinal mucosa, porous Janus particles with mucosal adhesion function only in the porous hemisphere were newly designed and prepared. When lipid nanoparticles containing alpha-tocopherol-modified siRNA were impregnated in the porous preparation, filled with conventional enteric capsules and administered orally to rats, the siRNA molecules were markedly detected in the target hepatocytes. Porous Janus particles have been indicated to be useful as a platform for oral drugization to facilitate a paradigm shift to biopharmaceuticals because they are versatile, high drug loading, easy to multifunctional, and avoid physicochemical stress in the fabrication process such as emulsification.

研究分野：ドラッグデリバリーシステム

キーワード：バイオ医薬品 経口製剤 薬物送達システム 多孔性ヤヌス微粒子 核酸医薬 脂質ナノ粒子 粘膜付着性 大腸デリバリー

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

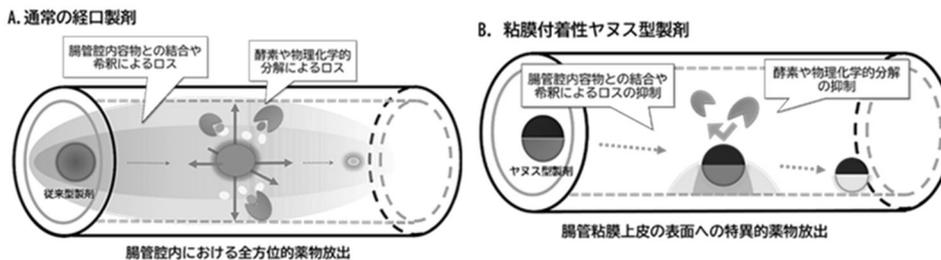
1. 研究開始当初の背景

バイオ医薬品へのパラダイムシフトのボトルネックは、経口薬化である。とくに核酸医薬品は根本治療に迫る次世代医薬品として注目されるが、これまでに、経口投与により、実用化に耐えるレベルで核酸分子の体内への送達を可能とする革新的な経口送達システムの開発はなされていない。ここで、その開発を阻む要因を分析すると、以下の三点に集約することができる。

- (1) 核酸分子の消化管粘膜上皮透過性が低い。すなわち、ペプチド医薬品など他のバイオ医薬品と同様に、核酸分子は容易に生分解性される水溶性の高分子であるため、消化管内での安定性及び上皮透過性に乏しいこと。
- (2) 核酸分子の消化管内での損失が大きい。すなわち、消化管内には分泌される消化液や飲食による内容物による核酸分子の希釈や吸着が起こるため、体内への送達までに消化管内において損失する率が高いこと。現時点で高額な核酸分子の経口投与後の損失の程度、すなわち絶対バイオアベイラビリティの低さは、開発側企業のインセンティブを相殺して余りある状況にある。
- (3) 経口薬化のために必要な技術の集積及び製剤化研究がなされていない。

経口薬化を可能とするためには、これら3つの課題をすべて克服する解決策が求められる。

われわれは、戦略的創造研究推進事業 (CREST) において、東京医科歯科大・横田らが新規開発した強力な薬効と高い特異性を持つ DNA-RNA ヘテロ二本鎖核酸を用いた経腸デリバリーの研究を通して、独自の経腸核酸デリバリー技術の開発に成功し、権利化している()。開発した核酸医薬品の経腸デリバリー技術は、合成核酸にビタミン E 化学修飾を施した上で粘膜透過性を亢進する作用のある脂質ナノ粒子に包含させるか、あるいは、腸上皮細胞間の透過性を亢進する物質を併用することによって消化管吸収を高め、さらに生体内の脂質運搬経路を利用することで標的組織・細胞に選択的に送達するという送達技術であり、マウス消化管への投与により、肝臓での標的遺伝子の発現を抑制することを実証している()。この生体輸送システムを利用したターゲティング機能を有する経腸デリバリー技術を組み入れた製剤、すなわち下部消化管又は大腸を経由したバイオ医薬品の経腸 DDS の開発に類似する研究開発は見当たらない。さらに、管腔方向への薬物放出を抑え、吸収面である粘膜方向のみに高濃度の薬物を放出することができる、生体適合性高分子と製剤用の油脂からなる安全性の高い独自のヤヌス微粒子を設計し、水溶性高分子モデルを用いてその基本コンセプト(概念図)を実証している()。この製剤では、吸収部位が製剤の粘膜付着面に限定されることで非特異的吸収のリスクを大幅に低減することができると期待される。



(概念図) 核酸分子の経腸デリバリーを阻害する要因と経口送達システム開発の戦略

2. 研究の目的

核酸医薬品等バイオ医薬品の経口薬化のプラットフォームとなる革新的な経口核酸送達システムの基礎開発研究を通して、バイオ医薬品の経口薬化を阻む要因である (1) 低粘膜吸収性 (2) 腸管内での損失 (3) 実用化に必要な製剤技術及び情報の不足を克服し、その実用開発への道を切り拓くことを目的とする。

3. 研究の方法

核酸の経腸送達時の損失を防ぎ、且つ、体内への送達効率を高める目的で開発中の独自のヤヌス型多機能性微粒子を改良して、既存の放出調節型製剤に組み入れる検討を行い、これに、近年コンセプトの実証に成功した世界初の核酸医薬品の経大腸デリバリー技術を集積・融合することにより、目的とする革新的な経口核酸送達システムの基礎開発を達成する。

(平成30年度)基本製剤として、これまでに開発した生体適合性高分子と製剤添加物であるの油脂を用いたヤヌス微粒子を用い、核酸分子の粘膜デリバリーに適したヤヌス微粒子の設計・試作し、又、核酸分子を包含した微粒子の安定な基本製造法を確立する。さらに、消化管内での核酸の損失を抑制する製剤の設計を行う。siRNA や FITC デキストランなどのモデル薬物をカチオン性ポリマー半球に局在化させることによって、粘膜デリバリーに適した核酸含有ヤヌス微粒子の試作を試みる。この際、ヤヌス微粒子の製法、製造条件、材料が、その形状やサイズ、核酸分子の微粒子内の分布、腸管粘膜への付着性、核酸分子の放出性などの製剤特性に及ぼす影響を検討することにより、基本製造法を確立する。

(令和元年、平成31年度)ヤヌス微粒子の downsizing に関する検討を行う一方、微粒化したヤヌス微粒子を包含し、有効成分の損失を防止するための保護製剤の設計を行う。また、ヤヌス微粒子を内包する製剤を、錠剤やカプセル剤等の実経口製剤化するための検討を行う。なお、この保護製剤としては、すでに siRNA を含侵させた検討により有用性を確認しており、又、錠剤などの実製剤に組み入れやすいエチルセルロース多孔性マイクロスフェア()を基本製剤とする。

(令和2年、平成32年度)核酸を含有するヤヌス微粒子を内包する製剤を組み入れた経口製剤を試作し、小動物を用いた in vivo における経腸送達効率及び薬効を調べることで評価を行う。さらに、改良検討を行うことで、目標とする新規の経口核酸送達システムの基礎開発を達成する。具体的には、前年度までに試作した蛍光標識化した核酸を含有する経口製剤をマウスやラットなどの小動物に投与し、標的臓器を含めた組織切片を作製し、共焦点レーザー顕微鏡法により核酸分子の経腸送達効率及び標的臓器特異性などを評価する。製剤の改良・試作・評価を繰り返すことによって、目標を達成する。

4. 研究成果

(1) 経口バイオ医薬デリバリーシステムの設計及び試作評価

1-1. ディンプル坐剤を用いた薬物の局所高濃度維持による吸収改善の検証

インスリン及び吸収促進剤であるラブラゾール® (saturated polyglycolized C8-C10 glyceride) を含むディンプル坐剤をラットの直腸に投与することにより局所高濃度化することで、血糖降下作用の得られることを報告している()。そこで、核酸医薬 siRNA と吸収促進剤である長鎖不飽和脂肪酸(リノール酸又はオレイン酸)とを複合したリポドナノ粒子(LNP)を局所高濃度に維持することによる吸収改善効果を検証するために、多孔性エチルセルロースマイクロスフェアに LNP を含浸させてディンプル坐剤を調製した。図1はインスリン直腸投与後の血糖降下作用を示す。インスリン含有 LNP 分散液を坐剤のディンプル中にそのまま仕込んだ坐剤では血糖降下作用が認められなかったが、インスリン含有 LNP 分散液を多孔性エチルセルロースマイクロスフェアさせた製剤では血糖降下作用が認められ、インスリン含有 LNP 分散液直腸投与と同等であった。すなわち、薬物含有 LNP を坐剤化するには保護のためいったん薬物含有 LNP 分散液を多孔性担体に保持させる必要があることがわかった。そこで、siRNA 含有 LNP 分散液を多孔性エチルセルロースマイクロスフェアに含浸させたものについて、坐剤中に均一に分散させた製剤とディンプル中に局所高濃度化させた製剤について、siRNA の肝臓へのデリバリーを比較したところ、局所高濃度化させた坐剤において、肝臓中の siRNA の分布が明らかに増大することがわかった(図2)。吸収促進剤の拡散による希釈が抑えられたことで吸収促進剤が効率的に作用したものと考えている。

1-2. 高薬物封入率を達するヤヌス粒子の改良設計

過去の検討において、薬物を内水相に溶解して w/o/w 型エマルジョンによる液中乾燥法で Eudragit RSP0-ハードファットのヤヌス粒子を調製した際、薬物が Eudragit RSP0 半球に局在分布することを報告した。しかしながら、この方法では大量の内水相を仕込むことができないため、半球部分に高濃度に薬物を分布させることが困難である。また、LPN といった脂質粒子の形態を保持したまま仕込むことが困難である。そこで、微粒子内の薬物の局所高濃度化と LPN の形態を保持した状態で仕込むことが可能なヤヌス粒子を設計した。まず、多孔性無水ケイ酸粒子に siRNA-LPN を含浸させ、それをヤヌス粒子に仕込む方法を検討した。図3aに示す通り、siRNA が一方の半球に局在化させることに成功したが、図3bの溶出試験の結果から、微粒子からの siRNA の溶出が遅いことが分かった。このことは、製剤中で局所高濃度化に成功しても、投与部位では高濃度化が達成できないことを示している。そこで、次に、半球のみを多孔性にしたヤヌス粒子の開発を目指した。エチルセルロース-ハードファット-腸溶性のヒプロメロースフタル酸エステル(3成分)を用いることで、多孔性半球と非多孔性半球から構成される多孔性ヤヌス粒子が得られることが分かった(図4a)。このヤヌスを pH8.0 のリン酸緩衝液を加えると多孔性半球が消失し、非多孔性半球のヘミスフェアとなった(図4b)ことから、多孔性半球がヒプロメロースフタル酸エス

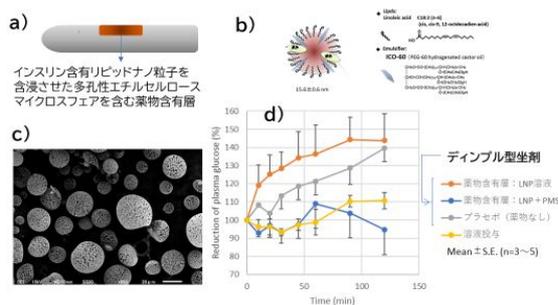


図1 インスリン含有局所高濃度指向型ディンプル坐剤を用いた実験結果
a) ディンプル坐剤の模式図 b) 薬物含有のリポドナノ粒子の模式図
c) 多孔性エチルセルロースマイクロスフェアの走査型電子顕微鏡像
d) インスリンディンプル坐剤の直腸投与後の血糖降下作用(投与量0.25U/匹)
LNP: リポドナノ粒子(腸管吸収促進剤)
PMS: 多孔性エチルセルロースマイクロスフェア

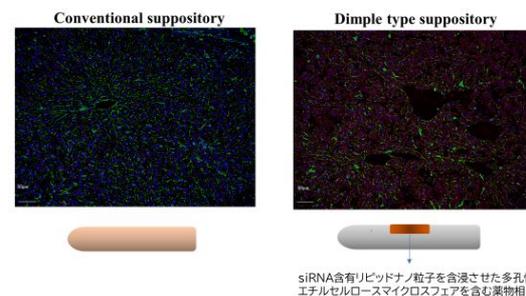


図2 siRNA含有リポドナノ粒子分散液を多孔性エチルセルロースマイクロスフェアに含浸し、坐剤全体に分散させた坐剤(左)ディンプル型坐剤の穴に局在化させた坐剤(右)をラット直腸投与したのち、8時間後の肝臓中薬物分布(共焦点蛍光顕微鏡像)
投与量: 0.4 mg/匹、青色: To-PRO3 (細胞核)、緑色: FITC-Phalloidine (細胞骨格)、赤色: Cy3蛍光ラベル化Toc-siRNA

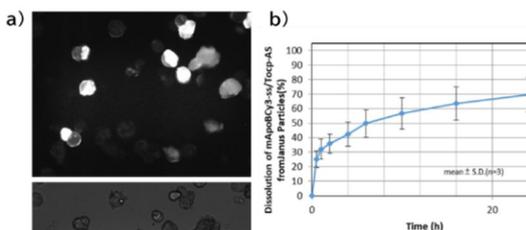


図3 無水ケイ酸を薬物担体に用いたsiRNA含有ヤヌス粒子

(ハードファット-EudragitRSP0 2成分系)

a) 蛍光顕微鏡像(上): 光学顕微鏡像(下)

b) 薬物溶出試験結果

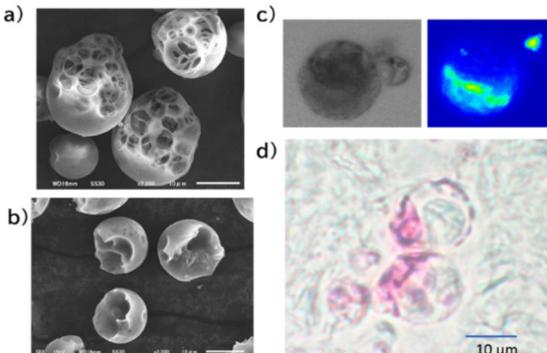


図4 エチルセルロース-ハードファット-腸溶性のヒプロメロースフタル酸エステル(3成分)を用いた多孔性ヤヌス粒子

a) 電子顕微鏡像 b) pH8.0リン酸緩衝液処理後の粒子の電子顕微鏡像

c) FD4含浸ヤヌス粒子(含量50%) 光学顕微鏡像(左)、蛍光顕微鏡像(右)

d) siRNA含浸ヤヌス粒子

のリン酸緩衝液を加えると多孔性半球が消失し、非多孔性半球のヘミスフェアとなった(図4b)ことから、多孔性半球がヒプロメロースフタル酸エス

ルであり、非孔性半球がエチルセルロースとハードファットからなると考えられた。ヤヌス粒子に薬物溶液を含浸させたところ、FD4 では重量比で50%の高含量が達成できた。また、siRNA についても半球のみに分布することも確認できた(図 4c,d)。各半球の水への親和性を評価するために、エチルセルロース、エチルセルロース ハードファット、ヒプロメロースフタル酸エステルフィルム上の水滴の接触角でぬれを調べた。ヒプロメロースフタル酸エステルに比べ、エチルセルロース ハードファットでぬれが悪くなることが分かった(表 1)。すなわち、ヤヌス粒子に薬物水溶液を添加すると、多孔性による表面積増大と毛管現象に加え、非孔性半球に比べてぬれが良好であるため、選択的に多孔性半球側に吸収されるものと示唆される。薬物の微粒子内の局所高濃度化が薬物溶液を添加するだけで容易に達成できるので、エチルセルロース、ハードファット、腸溶性のヒプロメロースフタル酸エ

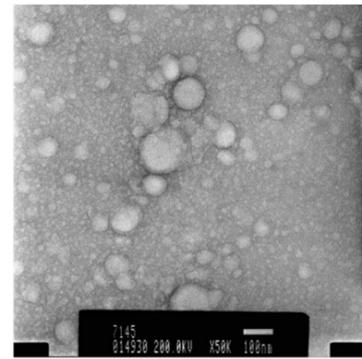


図5 ナノ化ヤヌス粒子の透過型電子顕微鏡写真像

表 1 エチルセルロース-ハードファット-腸溶性のヒプロメロースフタル酸エステルの3成分を用いたヤヌス粒子の各半球構成成分のぬれ評価

フィルム基材	接触角
ヒプロメロースフタル酸エステルフィルム	53.7°
エチルセルロース-ハードファット(3:5)フィルム	96.9°
エチルセルロースフィルム	60.3°

1-3. ナノ化ヤヌス粒子の設計

薬物の消化管吸収の改善には、薬物の溶出性を改善し、又、製剤自体の粘膜面への到達性を改善する目的から、ナノ製剤化が試みられている。このため、技術開発の一環として、ヤヌス微粒子のナノ化技術の開発を試みた。粒子性製剤をナノ化する

場合、乳化の際の油相と水相間の界面張力を下げることが重要となる。そこで、水相にプロピレングリコールを添加することで水相を油相の極性に近づけ、力を著しく下げることによって、通常

の乳化による o/w 型エマルジョン形成によって、ナノ粒子化する方法を開発した。その方法によって調製したナノ粒子の形態を図5に示す。粒子径約100 nmのヤヌス形状の粒子が観察できた。ヤヌスナノ粒子に siRNA を加え、siRNA のヤヌスナノ粒子への結合又は取込を限外る過法で調べたが、siRNA とヤヌスナノ粒子間の相互作用は認められなかった。

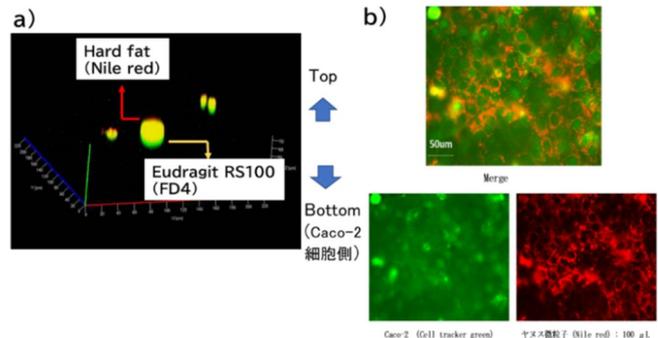


図6 Caco-2細胞膜上でのヤヌス粒子の付着形態(共焦点蛍光顕微鏡像)

a)ハードファット-Eudragit RSPOからなるヤヌス粒子
b)ナノ化ヤヌス粒子

(2) 経口バイオ医薬デリバリーシステムの送達性の評価

2-1. ヤヌス粒子及びナノ化ヤヌス粒子の in vitro Caco-2 細胞膜上の付着配向性

カチオン性高分子の Eudragit RSPO を半球に有するヤヌス粒子に調べたところ、1晩の培養により、42%のヤヌス粒子が Caco-2 細胞膜に結合し、いずれもカチオン性高分子半球が細胞膜側に配向性をもって結合した(図 6a)。ナノ化ヤヌス粒子については、小さすぎるため配向結合性は観察できなかったが、細胞間隙に特異的に分布することがわかった(図 6b)。

2-2. 多孔性ヤヌス粒子による一方向放出による腸管吸収促進効果の検証

エチルセルロース、ハードファット、腸溶性のヒプロメロースフタル酸エステルの3成分の多孔性ヤヌス粒子について、カルボキシビニルポリマーをコーティングして粘膜付着性を付与して、腸管膜指向性一方向放出の吸収促進効果を調べた。非孔性半球が撥水性を示す一方で多孔性半球はぬれの良いことから、親水性のカルボキシビニルポリマーは、その多孔性表面をコーティングしていると考えている。したがって、このコーティングにより薬物含有の多孔性半球が配向性をもって腸管に結合するものと考えている。

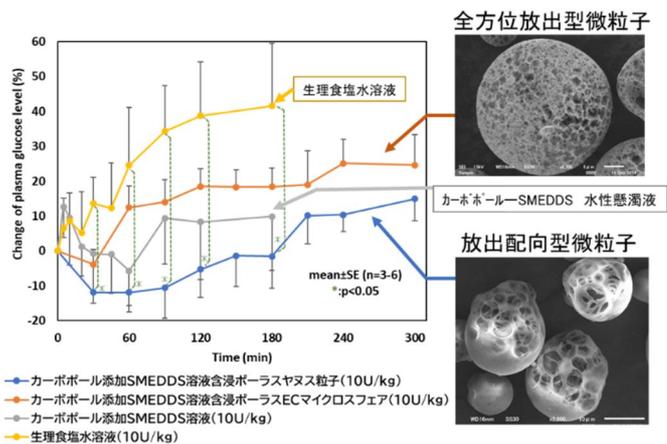


図7 インスリン含有多孔質ヤヌス粒子ラット投与後の血糖降下作用

投与量:10U/匹
分散媒:ダイズ油, SMEDDS:ラボラゾール,デカン酸,HCO60(1:1:1)
カーボポール:カルボキシビニルポリマー

薬物が全方向に放出する全面多孔性のエトセルマイクロスフェア、拡散により投与後速やかに希釈される溶液を対照製剤に用いて、まずは、インスリンについてラット回腸投与を行ったところ、対照製剤が血糖降下作用を示さなかったのに対し、ヤヌス粒子において血糖降下作用が認められた(図7)。このことから、一方向放出による局所高濃度で吸収改善ができることが示唆された。

次に siRNA についてマウス大腸投与を行った。しかしながら、全面多孔性エトセルマイクロスフェアと多孔性ヤヌスとの間に肝臓移行量の差は認めることができなかった(図8)。これは、投与に用いた油性基剤の影響によることが考えられた。

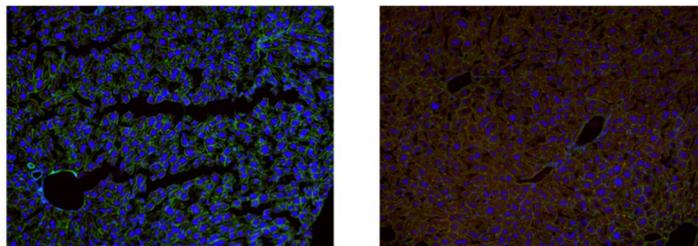


図8 siRNA含有多孔質ヤヌス粒子マウス投与後4時間の肝臓中siRNA分布
 [共焦点蛍光顕微鏡像 無投与群(左)、多孔性ヤヌス投与群(右)]
 投与量:0.2 mg/匹
 分散媒:ハードファット-ダイズ油(1:1)
 青色:To-PRO3 (細胞核); 緑色: FITC-Phalloidine (細胞骨格);
 赤色: Cy3蛍光ラベル化Toc-siRNA

2-3. siRNA 含有ヤヌス粒子の腸管下部指向性カプセルの経口投与による肝臓デリバリーの検証

siRNA 含有粘膜付着性ポリマーコーティング多孔性ヤヌス粒子を腸管下部で溶解する高分子でコーティングカプセルに封入し、ラット経口投与を行った。その結果、siRNA が肝臓にデリバリーされることが分かった(図9)。そのことは、多孔性ヤヌス粒子を用いることによって、核酸医薬品が経口投与可能なことを示唆しており、本研究の目的を達成できたと考えている。なお、図8で示したマウス大腸投与の結果と比較して、同投与量のラット経口投与において siRNA が高い濃度で肝臓にデリバリーされた。

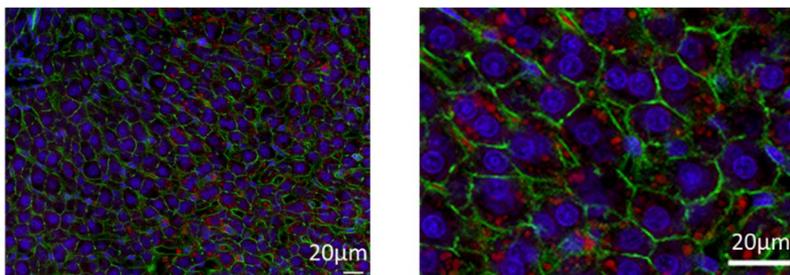


図9 siRNA含有多孔質ヤヌス粒子カプセルラット経口投与後24時間の肝臓中siRNA分布
 投与量:0.2 mg/匹
 青色:To-PRO3 (細胞核); 緑色: FITC-Phalloidine (細胞骨格);
 赤色: Cy3蛍光ラベル化Toc-siRNA

以上、本研究により、通常の経口製剤による核酸医薬の肝臓への経口デリバリーが可能であることを実証することができた。この経口バイオ医薬品デリバリーシステムプラットフォームとして、粘膜付着性多孔性ヤヌス微粒子が製造容易性、汎用性の点からも有用であることが示唆された(概念図)。なお、実用化に向けては、送達量の定量的評価及び薬理効果を指標とする系統的な最適化検討と適用医薬品の範囲を明確にするための検討が必要である。

<引用文献>

村上正裕, 仁科一隆, 横田隆徳, 経大腸吸収用医薬組成物、特願 2010-185501 号、中国特許 2011800500308、PCT/JP2011/004642
 村上正裕、永浜政博、横田隆徳、永田哲也、渡辺知恵、八木清仁、近藤昌夫、渡利彰浩、核酸を含む経腸投与用組成物、特願 2015-234700、PCT/JP2016/085474
 Murakami M, Nishina K, Watanabe C, Yoshida-Tanaka K, Piao W, Kuwahara H, Horikiri Y, Miyata K, Nishiyama N, Kataoka K, Yoshida M, Mizusawa H & Yokota T. Enteral siRNA delivery technique for therapeutic gene silencing in the liver via the lymphatic route. Sci. Rep. 5, 2016, 17035-17047
 村上正裕、ヤヌス微粒子及びその製造方法、特願 2014-237362、PCT/JP2015/083082
 Matsumoto A, Murao S, Watanabe C, Murakami M., Fabrication of Janus particles composed of poly (lactic-co-glycolic) acid and hard fat using a solvent evaporation method. Drug Discov. Ther., 10(6), 2016, 307-313
 Murakami M, Matsumoto A, Watanabe C, Kurumado Y, Takama M., Fabrication of porous ethyl cellulose microspheres based on the acetone-glycerin-water ternary system: Controlling porosity via the solvent-removal mode. Drug Discov. Ther., 9(5), 2016, 303-309

以上

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matsumoto Akihiro, Watanabe Chie, Murakami Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Janus microspheres for enhanced enteral drug delivery: Preparation and orientated attachment to a Caco-2 monolayer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 343 ~ 353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2019.01090	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 村上 正裕、渡辺 知恵、松本 昭博	4. 巻 52
2. 論文標題 核酸医薬品へのパラダイムシフトを加速する 経口核酸送達システムの開発戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 53-59
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 Matsumoto Akihiro, Murakami Masahiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Dry fabrication of poly(DL-lactide-co-glycolide) microspheres incorporating a medium molecular drug by a ball mill method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 20 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/ddt.2021.01004	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Akihiro Matsumoto, Chie Watanabe, Masahiro Murakami
2. 発表標題 Use of porous microsphere-containing suppository in the hepatocyte-specific enteral delivery system for the delivery of siRNA.
3. 学会等名 46th Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition (Valencia, Spain) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chie Watanabe, Masahiro Murakami
2. 発表標題 Systemic liver-targeting delivery of a novel DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide via an enteral route
3. 学会等名 3rd Edition of Global Conference on Pharmaceutics and Drug Delivery Systems (Paris, France) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷川友亮、松本昭博、村尾聡、村上正裕
2. 発表標題 腸管吸収におけるディンプル型坐剤の有用性に関する研究：蛍光ラベル化デキストランを用いた検討
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村尾聡、谷川友亮、松本昭博、村上正裕
2. 発表標題 ディンプル型坐剤によるLabrasolの吸収促進作用の増強効果
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西口未紗、松本昭博、村上正裕
2. 発表標題 乳酸・グリコール酸コポリマー マイクロスフェアの溶媒フリー製法の開発：製造条件の検討及び液中乾燥法との比較
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松添誠、松本昭博、村上正裕
2. 発表標題 乳酸・グリコール酸共重合体マイクロスフェアの溶媒フリー製法：表面解析及び熱力学的特性の評価
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 Akihiro Matsumoto, Chie Watanabe, Masahiro Murakami
2. 発表標題 Improved hepatic delivery of siRNA by condensed drug loading in a dimpled suppository
3. 学会等名 Pharma R&D 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 ナノ粒子の製造方法	発明者 村上正裕、松本昭博	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-017631	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ヤヌス微粒子及びその製造方法	発明者 村上正裕、松本昭博	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-124921	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	渡辺 知恵 (Watanabe Chie) (30737747)	城西大学・薬学部・准教授 (32403)	

6. 研究組織（つづき）

	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	松本 昭博 (Matsumoto Akihiro) (80824911)	大阪大谷大学・薬学部・准教授 (34414)	

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