

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06769

研究課題名(和文) 眼深部組織を標的とした次世代型ナノ点眼剤の開発と網膜症治療への応用

研究課題名(英文) Design of new ophthalmic formulations based on drug nanoparticles and its application for therapy of retinopathy

研究代表者

長井 紀章 (Nagai, Noriaki)

近畿大学・薬学部・准教授

研究者番号：90411579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：臨床において、網膜障害は失明に繋がる重篤な問題である。我々は、点眼による網膜治療を目指し、湿式ビーズミル法を用い、ニルバジピン(NIL)ナノ結晶点眼剤を作製した(粒子径77 nm)。本剤を右目に点眼したところ、高い後眼部移行性が確認できた。また、非点眼群(左眼)では、網膜中での薬物検出はわずかであったことから、これら点眼後の眼後部への薬物移行は局所的であることが確認できた。さらに、このナノ剤の点眼により、糖尿病モデル(STZラット)の低下した網膜電図(ERG)及び網膜神経節、網膜外顆粒層の肥厚が改善されることを示した。本成果が点眼による網膜症治療薬開発に繋がることを期待する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病網膜症は、失明を伴う眼疾患で、我が国だけでなく世界中で社会的に問題視されている。本疾患の現在の治療には、ステロイドや抗VEGF抗体などが用いられるが、十分な治療とはいえない。また、眼領域治療で最も多用されている従来の点眼点眼システムでは、網膜をはじめとする眼後部まで薬物が到達せず、治療効果が期待できないのが現状である。一方で、本研究では、ナノ結晶化により点眼により薬物を網膜まで送達できる技術確立し、さらに、糖尿病モデル動物の網膜疾患治療に有用であることを示した。これら製剤技術及び治療効果は、今後の網膜症による失明患者の減少へと繋がるとともに学術的、社会的に意味のあるものである。

研究成果の概要(英文)：Retinopathy leads to irreparable vision loss via capillary closure and areas of nonperfusion. In this study, we prepared ophthalmic formulations containing nilvadipine nanoparticles (NIL-NPs), and demonstrated whether the instillation of NIL-NPs can prevent retinal dysfunction in rats injected with excessive streptozotocin (STZ rats). NIL-NPs was prepared by wet bead mill treatment, and the mean particle size was 77 nm. Changes in retinal function were evaluated by electroretinogram (ERG) and immunological methods. The instillation of NIL-NPs allowed the topical supplement of nilvadipine into the retina, and repetitive instillation of NIL-NPs (2 times/day for 1 week) attenuated the retinal disorders led by the excessive streptozotocin. An ophthalmic drug delivery system using drug nanoparticles may be useful the application for therapy of retinopathy.

研究分野：医療薬学

キーワード：ナノ結晶製剤 網膜 点眼剤 界面活性剤 糖尿病 バイオアベイラビリティ ビーズミル 湿式破砕

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

糖尿病網膜症は、失明を伴う眼疾患で、我が国だけでなく世界中で社会的に問題視されている。治療には、厳格な血糖コントロール、ステロイドや抗 VEGF 抗体の硝子体注射がなされているが、眼後部療法に必須な硝子体内注入は合併症や刺激感が問題視されており、十分な治療とはいえないのが現状である。また、薬物経口投与により網膜へ十分な量を供給するためには、高用量の服用が必要となり、全身性の副作用が問題となる。眼領域治療において最も安全で多用されるのは点眼療法であるが、従来の点眼システムでは、網膜をはじめとする眼後部まで薬物が到達せず、治療効果が期待できないのが現状である。一方、粒子サイズが 100 nm 以下の物質をナノ粒子とよび、反応性の増加や細胞への取り込み率が高いという特性を有し、新たな技術革新及び材料や製品等の産業創出が期待されている。申請者も、薬物粒子径を 100 nm 以下にすることで、角膜透過性及び結膜からの網膜移行性が飛躍期に上昇することを明らかとしており、これら薬物ナノ粒子を用いた点眼療法は、非侵襲的に眼後部薬物治療を可能にするドラッグデリバリーシステム (DDS) 製剤開発に有効と考えられる。また、近年では抗血小板薬であり血管拡張作用を有するシロスタゾール (CLZ) の経口投与が糖尿病網膜症に有用との報告もなされており、この CLZ を点眼により網膜へ到達させることが可能となれば、安全で効果的な新規の糖尿病網膜症治療に繋がるものと考えられる。この様な背景から、ナノ結晶を基盤とした眼科用製剤を開発するとともに、本製剤に眼領域および眼後部治療への応用が切望されている。

2. 研究の目的

ニルバジピン (NIL) は本態性高血圧症の治療薬である。この NIL は、膜電位依存性 L 型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させることで血圧降下作用を示し、血管拡張作用を有している。したがって、NIL を眼後部まで送達することが可能であれば、効果的な網膜循環改善薬になるものと考えられる。本課題において我々は多くの医薬品のナノ結晶化に成功し、眼科領域への治療法を提案してきた。そのなかでも点眼により網膜治療効果が認められた NIL ナノ点眼製剤 (NIL-NPs) の開発結果を示すとともに、糖尿病モデルラットを用いた NIL-NPs 点眼による視機能改善効果について概説する。

3. 研究の方法

(1) 実験動物：実験動物は 7 週齢 Wistar 系雄性ラットを用いた。ラットは 25 ± 3 の飼育室でケージに入れ、十分な給水と餌 (クレア CE-2) を与えたものを使用した。糖尿病モデルラット (STZ ラット) はイソフルラン麻酔下、100 mg/kg STZ を 2 日間 (12 時) 連続腹腔内投与することで作成した。

(2) NIL ナノ点眼製剤の作成：NIL 粉末は東京化成 (株) から購入した。NIL (終濃度 1%) と添加物メチルセルロース (MC、終濃度 0.5%) の混合粉末を、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (HP CD、終濃度 5%)、ベンザルコニウム塩化物 (BAC、終濃度 0.001%) に加え、0.1 mm ジルコニアビーズ及びビーズ式破碎装置 (和研薬社製) にて湿式破碎 (5,500 rpm、30 秒 \times 30 回、冷却下) することで NIL ナノ粒子含有分散液を調製した (NIL-NPs)。比較対象とした NIL マイクロ粒子含有分散液 (NIL-MPs) は、京化成 (株) から購入した粉末試料 (マイクロ NIL) と添加物 (MC、HP CD 及び BAC) を混合することで調製した。粒子径測定には SALD-7100 (島津製作所製) を用い、屈折率 $1.60 \pm 0.10i$ にて粒子の平均粒子径及び分布を調べた。また、NIL-NPs の薬物画像を原子間力顕微鏡 (AFM) にて撮影した。

(3) 薬物濃度の測定：NIL の濃度測定には HPLC 法を用い、カラムは Inertsil ODS-3 (2.1 \times 50 mm、ジールサイエンス株式会社)、移動相には 50 mM リン酸緩衝液/メタノール/アセトニトリル=50/25/25 (v/v/v) を用いた。移動相の流速は 0.25 mL/min、試料注入量 4 μ L、吸収波長 242 nm にて行った。

(4) 血糖値及びインスリン値の測定：STZ 投与 1 週間後に体重、空腹時血糖値及び血中インスリン濃度の測定を行った。採血方法はラット尾静脈に注射針 (テルモ注射針 27G \times 1) を穿刺しピペットにて 10 μ L 採血した。採血後速やかに Glucose Pilot Kit を用いて血中グルコース濃度を算出した。また、超高感度ラットインスリン測定キットを用いて血中インスリン濃度を算出した。

(5) 網膜電図 (electroretinogram, ERG) の測定: NIL-NPs 点眼は STZ 投与から 1 日 2 回、1 週間行った。ERG の測定は連続点眼最終日の 9 時の点眼から 5 時間後に行った。ラットは暗所にて 19 時間 (19 時から翌 14 時) 飼育することで暗順応させた。暗順応後、ミドリン P により散瞳させ、10 分後にベノキシール®を用い、眼球に対し局所麻酔を行った。ベノキシールを点眼後 3% ペントバルビタール (30 mg/kg, i.p.) にて麻酔を施し、動物用 ERG 電極 (メイヨー、愛知、日本) を右眼に装着した。アース電極 (メイヨー) は口腔内に差し込み、クリップ電極 (メイヨー) は尾のつけねに装着した。これらの手順は赤色光下のみで行った。ERG のフラッシュ強度は -2.92 [$\log \text{cds/m}^2$] から始め、順に -1.92 [$\log \text{cds/m}^2$]、 -1.02 [$\log \text{cds/m}^2$]、 -0.02 [$\log \text{cds/m}^2$]、 0.98 [$\log \text{cds/m}^2$] と計測した (11)。得られた ERG の解析は PuREC (メイヨー) にて行った。図 1 に示すとおり、a 波は基準線から最初の陰性反応の底まで、b 波は最初の底からそれに続く陽性波の頂きまで、Oscillatory potential (OP) は a 波及び b 波のピーク間における小波振幅を測定した (12)。OPs の解析はフラッシュ強度 0.98 [$\log \text{cds/m}^2$] にて行った。また、OPs は、PuREC 内蔵ソフトピュレックソフトウェアにて、カットオフ周波数をローパスフィルターからハイパスフィルターに変更することで解析した。



図 1 ラット網膜電位図の波形。ローパスフィルターでの a 波、b 波及び Ops (左) とハイパスフィルターでの Ops (右)

(6) H.E. 免疫組織染色法: ラットを安楽死させた後、眼球を摘出して組織用迅速固定液 (SUPER FIX: KURABO, 大阪) にて固定後、常法のようにパラフィン切片標本を作製した。免疫組織染色を行うために切片を親水化し H.E. 免疫組織染色を行った。本研究では、網膜神経細胞層の最内層にある神経線維層から内顆粒層までの距離を Image J にて測定し、神経節細胞層から内顆粒層の間隙として表した。

4. 研究成果

(1) NIL-NPs 製剤の開発

NIL-MPs の平均粒子径は $16 \mu\text{m}$ であったのに対し NIL-NPs では平均粒子径 77nm と各種添加剤及びビーズミル法を組み合わせることで NIL をナノサイズにすることが可能となった (図 2)。これら添加剤の役割を検討したところ、MC 非添加において湿式破碎を行った際には、薬物がメレンゲ状となり十分な微細化 (ナノ化) が行われなかった。また、HP CD 非存在下にて破碎を行った場合には、HP CD 存在下と比較し粗粒子となった。さらに HP CD 非存在下では凝集性が高くなるという結果が得られた。これら結果から、MC はミル法による薬物破碎を効果的に行う上で必須であり、HP CD は NIL ナノ結晶分散液の安定性向上に適した添加物であることを明らかとした。

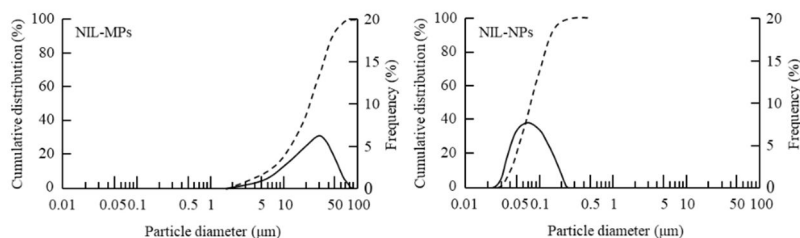


図 2 NIL-MPs (左) 及び NIL-NPs (中央) の粒子径分布と AFM イメージ (右)

(2) NIL-NPs 点眼後の眼後部薬物移行性評価

図3はNIL点眼製剤点眼後の血中及び眼後部への薬物送達について示す。ラットの右眼にNIL-MPs及びNIL-NPsを10分おきに5回30 μ Lずつ点眼後、1回目の点眼から50分後に採血するとともに、左右の網膜を摘出し、HPLCにて薬物量を測定した。NIL-MPs点眼群に比べ、NIL-NPs点眼群は血中及び網膜中NIL濃度が有意に高く、NIL-NPs点眼により、高い眼後部移行性が確認できた。また、非点眼群(左眼)ではNIL-MPs、NPs点眼群ともに網膜において同程度のNILが検出されたことから、これら点眼後の眼後部への薬物移行は局所的であることが確認できた。

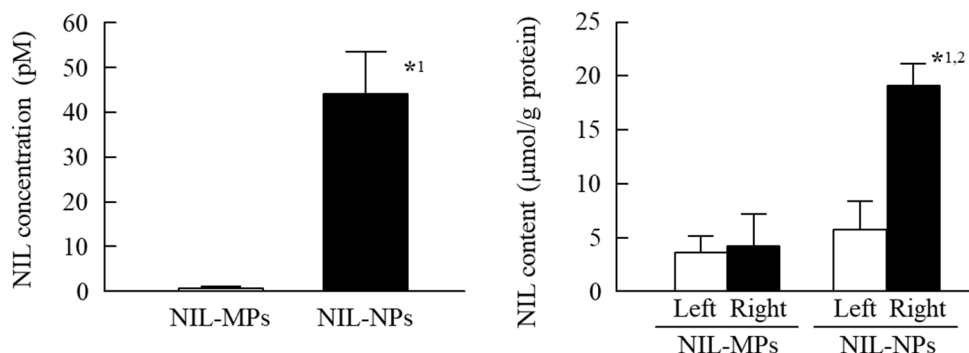


図3 NIL点眼製剤の血中(左)及び網膜中(右)薬物移行性

(3) STZラットにおける体重、血糖値及び血中インスリン濃度の変化

図4はSTZ未投与の正常ラットとSTZ投与1週間後のラットの体重、空腹時血糖値及び血中インスリン濃度を示す。STZ投与1週間後で体重の減少が見られ、空腹時血糖値は300mg/dl以上と高血糖状態であった。また、血中インスリン濃度はSTZ投与後から急激な減少を示し、STZ投与1週間後ではほとんど検出されなかった。

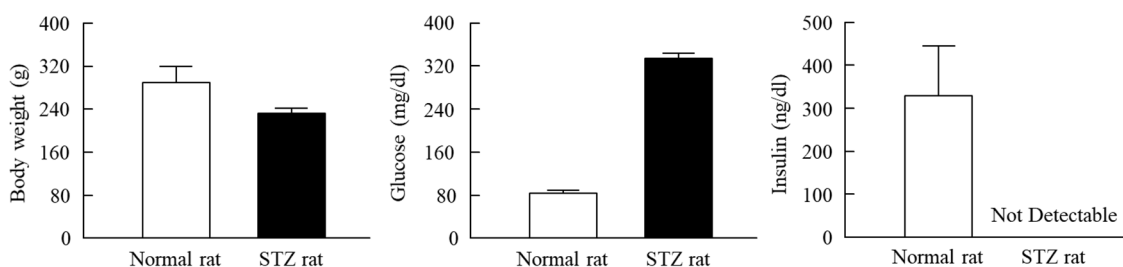


図4 正常ラット、STZ投与1週間後のラットの体重(左)、空腹時血糖値(中央)及び血中インスリン濃度(右)

(4) NIL点眼製剤がSTZラットのERGへ与える影響

図5及び図6は、正常ラット及びSTZ投与1週間後の非点眼群、Vehicle点眼群、NIL-MPs点眼群、NIL-NPs点眼群のERGの代表波形(図5)とa波・b波・OPs(図6)を示す。Vehicle群のERGは非点眼群のそれと差はみられなかったが、NIL-MPs点眼群は、非点眼群と比較しa波、b波、OPsにおいて改善傾向を示した。また、NIL-NPs点眼群では、非点眼群と比較しa波、b波、OPsにおいて有意に改善した。本研究結果は、NIL-NPs点眼が糖尿病初期による視機能低下を改善することを示唆した。

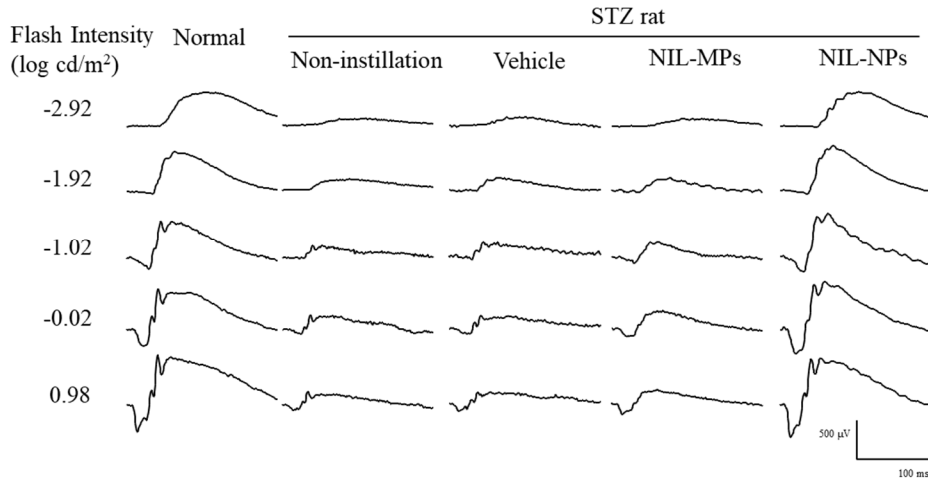


図 5 STZ 投与後 1 週間連続点眼時における ERG 代表波形の変化

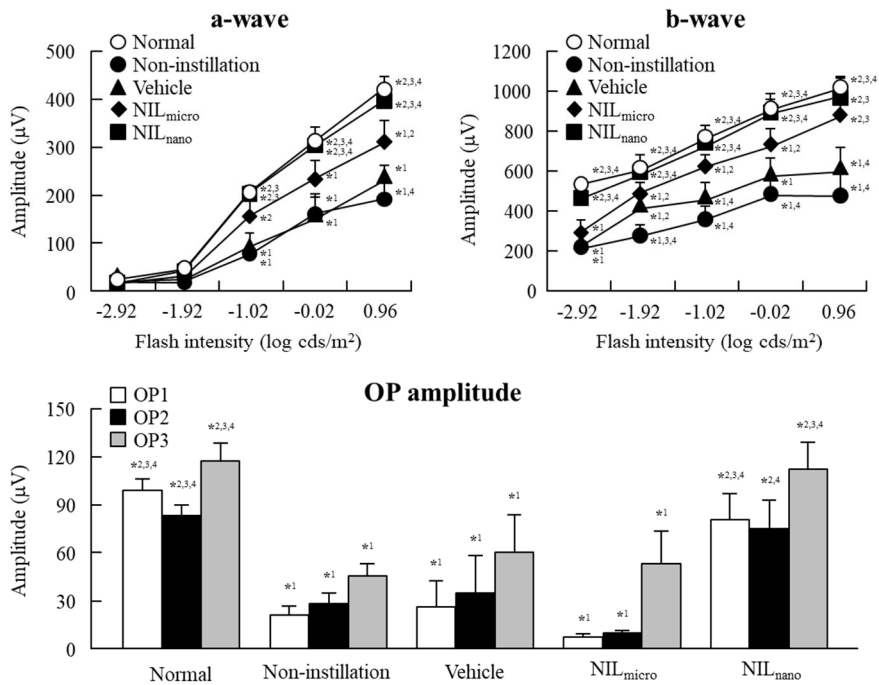


図 6 STZ 投与後 1 週間連続点眼時における a 波・b 波・Ops 値の変化

(5) STZ ラットにおける網膜肥厚と NIL-NPs 点眼による抑制効果

図 7 は正常ラット、STZ ラット網膜の H.E. 免疫組織染色の結果を示す。STZ 投与により網膜神経節、網膜外顆粒層ともに肥厚が認められ、Vehicle 群においても非点眼群と同様に肥厚が認められた。一方、NIL-NPs 点眼によりこれら肥厚は抑制された。また、神経節細胞層と外核層の遠位境界との間の距離として網膜の肥厚度合いを計算したところ、正常ラットでは 71 μm 、STZ ラットでは 130 μm と、STZ ラットにおいて網膜肥厚が認められた。一方、NIL-NPs 点眼によりこれら網膜肥厚は抑制された。

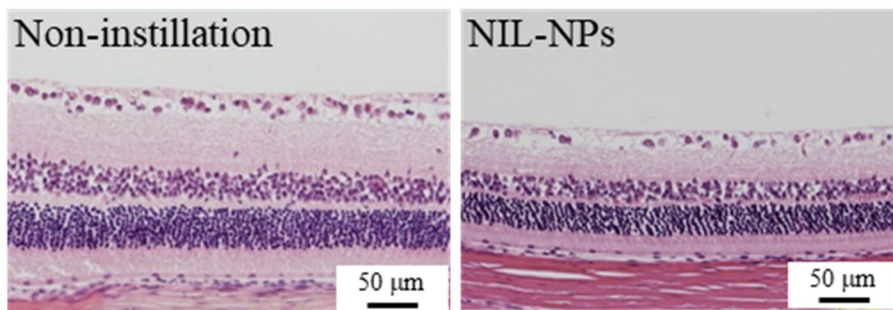


図 7 STZ 投与 1 週間後における未処理及び NIL -NPs 点眼群の網膜の免疫組織染色の代表画像

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nagai Noriaki, Minami Misa, Deguchi Saori, Otake Hiroko, Sasaki Hiroshi, Yamamoto Naoki	4. 巻 8
2. 論文標題 An in situ Gelling System Based on Methylcellulose and Tranilast Solid Nanoparticles Enhances Ocular Residence Time and Drug Absorption Into the Cornea and Conjunctiva	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fbioe.2020.00764	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 Nagai Noriaki, Umachi Kazuki, Otake Hiroko, Oka Mikako, Hiramatsu Noriko, Sasaki Hiroshi, Yamamoto Naoki	4. 巻 12
2. 論文標題 Ophthalmic In Situ Gelling System Containing Lanosterol Nanoparticles Delays Collapse of Lens Structure in Shumiya Cataract Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 629 ~ 629
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics12070629	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 Nagai Noriaki, Seiriki Ryotaro, Deguchi Saori, Otake Hiroko, Hiramatsu Noriko, Sasaki Hiroshi, Yamamoto Naoki	4. 巻 12
2. 論文標題 Hydrogel Formulations Incorporating Drug Nanocrystals Enhance the Therapeutic Effect of Rebamipide in a Hamster Model for Oral Mucositis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 532 ~ 532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics12060532	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 Nagai Noriaki, Ishii Miyu, Seiriki Ryotaro, Ogata Fumihiko, Otake Hiroko, Nakazawa Yosuke, Okamoto Norio, Kanai Kazutaka, Kawasaki Naohito	4. 巻 12
2. 論文標題 Novel Sustained-Release Drug Delivery System for Dry Eye Therapy by Rebamipide Nanoparticles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 155 ~ 155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics12020155	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 Nagai Noriaki, Fukuoka Yuya, Sato Kanta, Otake Hiroko, Taga Atsushi, Oka Mikako, Hiramatsu Noriko, Yamamoto Naoki	4. 巻 21
2. 論文標題 The Intravitreal Injection of Lanosterol Nanoparticles Rescues Lens Structure Collapse at an Early Stage in Shumiya Cataract Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1048 ~ 1048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21031048	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 Nagai Noriaki, Ogata Fumihiko, Yamaguchi Mizuki, Fukuoka Yuya, Otake Hiroko, Nakazawa Yosuke, Kawasaki Naohito	4. 巻 20
2. 論文標題 Combination with l-Menthol Enhances Transdermal Penetration of Indomethacin Solid Nanoparticles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3644 ~ 3644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20153644	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15件(うち招待講演 1件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 田茂裕, 馬地一稀, 福岡侑也, 大竹裕子, 平松範子, 山本直樹, 酒井裕子, 岡 美佳子, 長井紀章
2. 発表標題 ニルバジピンナノ結晶点眼剤の開発: 遺伝性白内障ラットSCRにおける水晶体混濁進行抑制効果
3. 学会等名 第59回日本白内障学会総会・第46回水晶体研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南 実沙, 石井美有, 勢力諒太郎, 大竹裕子, 平松範子, 山本直樹, 長井紀章
2. 発表標題 経眼適応レバミピドナノゲル製剤によるドライアイ治療
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 南 実沙, 山崎由夏, 蛭子小春, 宇野 樹, 大竹裕子, 長井紀章
2. 発表標題 ナノ結晶点眼製剤による新規結膜炎治療薬の確立：トラニラストナノ結晶点眼液の抗炎症効果
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 山口瑞季, 福岡侑也, 永福 紡, 川口陽菜子, 原 雅紀, 大竹裕子, 長井紀章
2. 発表標題 l-メントールによるインドメタシンナノ結晶製剤の経皮吸収促進効果とその透過機序の解明
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 Nagai Noriaki, Ogata Fumihiko, Otake Hiroko, Nakazawa Yosuke, Kawasaki Naohito
2. 発表標題 Endocytosis is Responsible for Drug Transcorneal Penetration Following the Instillation of Ophthalmic Formulations containing Indomethacin Nanoparticles
3. 学会等名 Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishii Miyu, Okamori Nanami, Fukuoka Yuya, Otake Hiroko, Kanai Kazutaka, Nagai Noriaki
2. 発表標題 Co-instillation of Nano-solid Magnesium Hydroxide Enhances Corneal Permeability of Dissolved Timolol
3. 学会等名 Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuoka Yuya, Deguchi Saori, Ishii Miyu, Otake Hiroko, Okamoto Norio, Shimomura Yoshikazu, Nagai Noriaki
2. 発表標題 Enhancement in Corneal Permeability of Dissolved Carteolol by Its Combinaiton with magnesium hydroxide nanoparticles
3. 学会等名 Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石神太佐, 本多公貴, 岡森那々海, 大竹裕子, 長井紀章
2. 発表標題 インドメタシン点眼製剤の開発研究: PluronicF-127は薬物ナノ結晶の角膜透過性を高める
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 石井美有, 勢力諒太郎, 大竹裕子, 長井紀章
2. 発表標題 新規経眼瞼レバミピドナノ製剤の開発 - 家兔涙液眼表面崩壊に対する保護効果とドライアイ治療への応用 -
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会, 兵庫
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福岡侑也, 馬地一稀, 大竹裕子, 佐藤完太, 多賀 淳, 岡 美佳子, 平松範子, 山本直樹, 長井紀章
2. 発表標題 ナノ化技術を核としたラノステロールの製剤化研究: 遺伝性白内障ラットSCRにおける治療効果
3. 学会等名 第58回日本白内障学会・第45回水晶体研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南 実沙, 出口粧央里, 福岡侑也, 馬地一稀, 大竹裕子, 平松範子, 山本直樹, 長井紀章
2. 発表標題 ニルバジピンナノ結晶点眼製剤の抗白内障作用: ストレプトゾトシン誘発糖尿病性白内障ラットに対する有用性評価
3. 学会等名 第58回日本白内障学会・第45回水晶体研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今岡未奈, 國松 紬, 大竹裕子, 長井紀章
2. 発表標題 シロスタゾールナノ硝子体内投与製剤の開発: 薬物動態と視機能改善効果の測定
3. 学会等名 第68回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本田公貴, 岡森那々海, 大竹裕子, 金井一享, 岡本紀夫, 長井紀章
2. 発表標題 ナノ点眼持続性製剤の確立に関する研究: 増粘剤添加が薬物ナノ粒子の角膜滞留性・眼内移行量へ与える影響
3. 学会等名 第68回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長井紀章
2. 発表標題 ナノ結晶による眼科DDS (ドラッグデリバリー・システム) 前眼部・抗眼部への薬物供給と眼疾患の治療
3. 学会等名 日本獣医眼科カンファランスJVOC2018年年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Noriaki Nagai, Saori Deguchi, Miyu Ishii, Yuya Fukuoka, Hiroko Otake, Yosuke Nakazawa
2. 発表標題 Therapeutic Effect of Ophthalmic Formulation containing Nilvadipine Nanoparticles on Retinal Dysfunction in Rats Injected with Streptozotocin
3. 学会等名 The Association for Research in Vision and Oththlmology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

近畿大学薬学部 製剤学研究室 https://www.phar.kindai.ac.jp/pharmtec/

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