

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06593

研究課題名(和文)自己免疫疾患根治を可能とする革新的DDS創薬

研究課題名(英文)Innovative DDS medicine for the complete recovery from autoimmune diseases

研究代表者

清水 広介(Shimizu, Kosuke)

浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・准教授

研究者番号：30423841

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫疾患である多発性硬化症(MS)治療に向け、自己抗原認識免疫細胞を標的可能な自己抗原修飾リポソーム製剤を用いた新たな治療法を開発した。実際には、MSの原因抗原の一つであるMOG35-55をリポソーム表面に付与し、ドキソルピシンを内封したMOG-LipDOXを開発し、MSモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)に対する治療効果を調べた。結果として、MOG-LipDOXの投与により脾臓におけるMOG35-55認識CD4陽性T細胞数が減少すること、脊髄における免疫細胞の浸潤抑制、さらにはEAEにより引き起こされる運動機能障害の臨床症状が強力かつ長期的に改善することを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多発性硬化症(MS)の現行の治療は、ステロイドや免疫抑制剤の投薬により症状を緩和させることで進行や再発を予防できるが根治はできず、また全身的な免疫抑制から生じる感染症発症などの重大な副作用が生じることもあるため問題となっている。本研究成果で確立した自己抗原認識免疫細胞を標的化するDDS戦略により、自己抗原認識T細胞を内封する薬物で直接障害することで自己抗原特異的な免疫反応を抑制し、臨床症状を強く抑えることができるこれまでの治療法とは一線を画す安全かつ有効な治療法を開発できたため、自己免疫疾患治療における新たな標的化DDS戦略の学術的意義、さらには新規MS治療法としての社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is to develop an autoreactive immune cell-targetable approach using autoantigen-modified liposomes for the treatment of multiple sclerosis (MS).

In the experiments, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) induced by autoantigenic myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide (MOG35-55) was used as a model of MS and DOX-encapsulated liposome that has been superficially modified with MOG35-55 (MOG-LipDOX) was used as a therapeutic drug. FACS analysis revealed that the number of MOG-recognizable CD4+ T cells in the spleen was obviously decreased and histological one showed that immune cell invasion into the spinal cord was strongly suppressed after the treatment of EAE with MOG-LipDOX. Therapeutic experiments demonstrated that the progression of encephalomyelitis symptoms of EAE mice was significantly suppressed by MOG-LipDOX. These findings suggest that the use of autoantigen-modified liposome promises to be a suitable therapeutic approach for the cure of MS.

研究分野：ドラッグデリバリーシステム

キーワード：自己免疫疾患治療 ドラッグデリバリーシステム 自己抗原修飾リポソーム 多発性硬化症 実験的自己免疫性脳脊髄炎 脾臓 抗原特異的T細胞 標的化DDS

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (MS) に代表される重篤かつ難治性自己免疫疾患は、確立された根治療法はなく、症状緩和のための対症療法とせざるを得ないのが現状である。またその対症療法となるステロイド投与による全身的な免疫抑制は、感染等の副作用リスクが高くなるため、満足な治療が行えないことも問題となっている。自己免疫疾患の効率的な治療を行う上では、免疫が担う通常の生体防御反応に影響を与えず、いかに自己抗原に対する免疫反応を特異的に抑制するかが鍵となる。本研究では、免疫抗原分子を標的化プローブとして用いることで薬物キャリア (リポソーム) を抗原特異的免疫細胞へと送達でき、内封する薬物を作用させることで免疫抗原特異的な免疫反応を抑えることができるという着想の元、実験を行った。

2. 研究の目的

自己免疫疾患治療法の新たな創成に向け、薬剤内封自己抗原修飾リポソームを開発し、その治療効果ならびに作用機序を解明する。実際には、多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性能脊髄炎に対し、その発症原因となる自己抗原分子を表面修飾したりポソームを調製し、その薬理効果ならびに標的細胞の同定を行い、本治療戦略の有用性を明らかとする。

3. 研究の方法

【DOX 内封 MOG₃₅₋₅₅ 修飾リポソーム (MOG-LipDOX) の調製】

ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) およびコレステロール (Cho) の脂質組成比が 2 : 1 からなるリポソームに細胞障害性薬物ドキシソルビシン (DOX) をリモートローディング法により封入した。リポソーム表面に修飾する自己抗原分子には、急性単相型の実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の誘導に用いる、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG) の部分ペプチド (MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK : MOG₃₅₋₅₅) を用いた。その MOG₃₅₋₅₅ と NHS を含む脂質誘導体 (DSPE-PEG-NHS) を、4°C にて 2 時間振とうすることで DSPE-PEG-MOG₃₅₋₅₅ を合成した。調製した Cont-LipDOX に DSPE-PEG-MOG₃₅₋₅₅ 反応溶液を加え、55°C で 1 時間振とうして、リポソームへの MOG の修飾を行った。超遠心後に上清を取り除き、再懸濁することで MOG-LipDOX を得た。

【EAE マウスの作製】

結核死菌を含む完全フロイントアジュバントと MOG₃₅₋₅₅ 溶液を混合して乳化させ、C57BL/6J 雌マウスに、MOG₃₅₋₅₅ 投与量が 200 µg/mouse となるように、左右後背部に 100 µL ずつ皮下投与した。さらに百日咳毒素溶液を、抗原感作から 0、2、4 日後に 200 ng/mouse/day となるように尾静脈内投与し、EAE を誘導した。

【MOG₃₅₋₅₅ 修飾リポソームの標的組織解析】

(1) MOG₃₅₋₅₅ 修飾リポソーム (MOG-Lip) の体内動態解析

[³H] Cholesterol hexadecyl ether で放射標識した未修飾リポソーム (Cont-Lip) および MOG₃₅₋₅₅ 修飾リポソーム (MOG-Lip) を EAE マウスに尾静脈内投与し、投与 3 時間後に血液、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脊髄、鼠経部リンパ節、脳を採取した。各臓器および血液中の放射活性を、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

(2) MOG-Lip の脾臓内分布解析

3,3'-Diocadecyloxocarbocyanine Perchlorate (DiO) で蛍光標識した Cont-Lip および MOG-Lip を EAE マウスに尾静脈内投与し、投与 3 時間後に脾臓を摘出した。10 µm の凍結切片を作製し、Anti-CD3 (mouse) mAb-PE を用いて T 細胞の染色を行い、さらに DAPI による核染色後、共焦点レーザー顕微鏡を用いて蛍光の観察を行った。

【EAE に対する治療実験】

(1) 急性単相型 (MOG₃₅₋₅₅ 誘導) EAE に対する MOG-LipDOX による治療

抗原感作から 10、14、18 および 22 日後の EAE マウスに、DOX 投与量として 0.01 または 0.05 mg/kg/day となるように、MOG-LipDOX を尾静脈内投与した。また別の検討では、DOX 投与量として 0.1 mg/kg/day となるように、DOX、Cont-LipDOX、MOG-Lip、MOG-LipDOX を尾静脈内投与した。DOX 投与量として 0.1 mg/kg/day となるように、DOX、Cont-LipDOX、MOG-Lip、MOG-LipDOX を尾静脈内投与した。感作後 0 日目から、マウスの運動機能の臨床症状を観察し、また体重測定を行った。臨床症状は後述する 13 段階のグレードで数値化した (臨床症状グレード : 0, 正常 ; 0.5, 尾の異常 ; 1, 尾の筋緊張低下 ; 1.5, 尾の半分以上が床につく ; 2, 尾の完全下垂 ; 2.5, 歩行異常 (腹部は床につかない) ; 3, 後肢の片麻痺 ; 3.5, 後肢の両麻痺 (歩行には持ちることが出来る) ; 4, 後肢の完全麻痺 ; 4.5, 前肢の異常 ; 5, 前肢の片麻痺 ; 5.5, 前肢の完全麻痺 ; 6, 死亡)。

(2) 再発寛解型 (PLP₁₃₉₋₁₅₁ 誘導) EAE に対する PLP-LipDOX による治療

再発寛解型 EAE の誘導には、ミエリンプロテオリピッドタンパク質 (PLP) の改変ペプチド (HSLGKWLGHDPKFC-NH₂ : PLP₁₃₉₋₁₅₁ [C140S]-C) を用い、治療薬としては PLP-LipDOX を調製した。治療実験の投与スケジュールは、MOG-LipDOX と同様の方法 (ただし DOX 投与量と

しては 0.05 mg/kg/day) にて行った。

(3) 肝臓における副作用評価

4 回目の投与を行った 2 日後の Day 24 に肝臓を摘出し、パラフィン切片作製後、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色にて組織染色を行った。

(4) EAE に対する MOG-LipFin による治療

リポソーム内封薬物を DOX からフィンゴリモド (Fin) に変更し、MOG-LipFin を調製した。MOG₃₅₋₅₅ 抗原感作から 10、14、18 および 22 日後の EAE マウスに、Fin 投与量として 0.1 mg/kg/day となるように、Fin、Cont-LipFin、または MOG-LipFin を尾静脈内投与した。

【MOG-LipDOX 投与による脊髄への影響】

(1) MOG-LipDOX の免疫細胞浸潤に対する効果

MOG₃₅₋₅₅ 抗原感作から 10、14、18 および 22 日後の EAE マウスに、DOX 投与量として 0.1 mg/kg/day となるように、各サンプルを尾静脈内投与し、最終投与から 2 日後の Day 24 に脊髄を摘出した。パラフィン切片作製後、HE 染色にて組織染色を行った。

(2) MOG-LipDOX の脱髄に対する効果

摘出した脊髄のパラフィン切片を用いて、クリューバー・バレラ (KB) 染色によりミエリンの染色を行い、EAE 誘導による脱髄の様子および薬剤投与による改善効果を調べた。

【MOG-LipDOX 投与による脾臓 T 細胞への影響】

(1) 自己抗原認識 CD4 陽性 T 細胞への影響

2 回目の投与から 2 日後の Day16 に、脾臓を摘出し、I-A^b MOG₃₅₋₅₅ Tetramer-PE および Anti-CD4 (mouse) mAb-FITC にて脾臓細胞の蛍光標識を行い、FACS 解析を行った。

(2) MOG-LipDOX 投与による脾臓内 T 細胞サブセットへの影響

採取した脾臓細胞を溶血処理後に 500 ng/mL Ionomycin、50 ng/mL Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)、5 μg/mL Monensin を含む 5% FBS 含有 RPMI-1640 培地にて、37°C、5% CO₂ 存在下、5 時間培養した。その後、Mouse Th1/Th2/Th17 Phenotyping Cocktail を用いて、Th1、Th2、Th17 細胞を蛍光標識した。一方、脾臓から得られた細胞浮遊液を Anti-CD4 (mouse) mAb-FITC および Anti-FOXP3 (mouse) mAb-APC にて蛍光標識を行い、Treg 細胞を同定した。

4. 研究成果

【薬剤内封自己抗原修飾リポソームの調製】

(1) MOG-LipDOX の製剤特性

調製した MOG-LipDOX の平均粒子径は 155 nm であり、ゼータ電位はほぼ中性であった (表 1、図 1A、B)。また HPLC の解析により、MOG₃₅₋₅₅ 由来のピークおよび DOX 由来のピークが検出された (図 1C)。また Cont-Lip はコントロール抗体、抗 MOG₃₅₋₅₅ 抗体どちらにも結合しなかったのに対し、MOG-Lip は抗 MOG₃₅₋₅₅ 抗体にのみ結合した (図 1D)。

表 1. 各種リポソームの製剤特性

Liposome	Particle size (d.nm)	Polydispersity index	ζ-Potential (mV)	MOG ₃₅₋₅₅ conc. (μM)	DOX conc. (mg/mL)
Cont-Lip	144 ± 9	0.12 ± 0.04	-3.8 ± 1.5	—	—
MOG-Lip	178 ± 20	0.23 ± 0.05	-4.8 ± 1.0	20.8 ± 12.8	—
Cont-LipDOX	142 ± 11	0.07 ± 0.04	-3.8 ± 1.7	—	0.54 ± 0.21
MOG-LipDOX	155 ± 11	0.09 ± 0.07	-5.8 ± 1.8	24.9 ± 9.1	0.44 ± 0.15

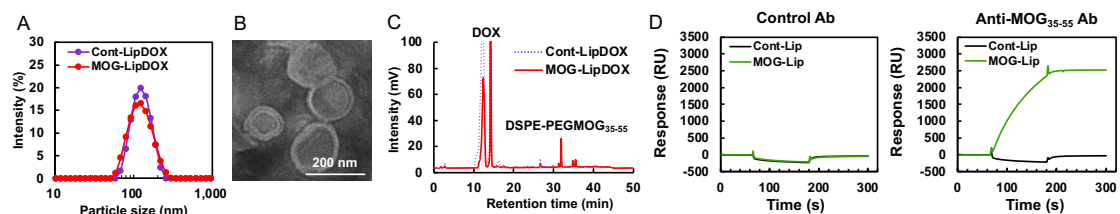


図 1. MOG-LipDOX の特性 (A) 粒度分布 (B) 透過型電子顕微鏡画像 (C) HPLC による検出 (D) 各抗体へのリポソームの結合性

【自己抗原修飾リポソームの標的性評価】

(1) MOG-Lip の体内動態解析

MOG-Lip は、肝臓および脾臓への集積が高く、特に脾臓においては Cont-Lip よりも有意に多く集積することが明らかとなった (図 2A)。

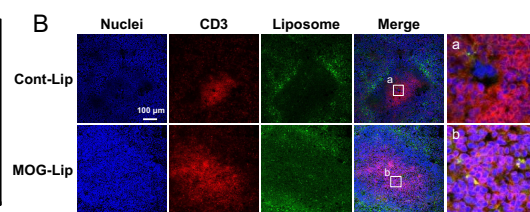
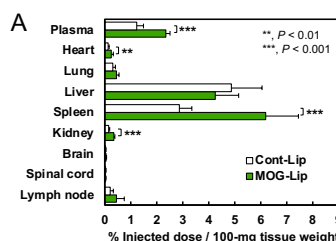


図 2. MOG-LipDOX の標的性 (A) 臓器分布 (B) 脾臓内分布

(2) MOG-Lip の脾臓内分布解析

投与後に集積が高かった脾臓における MOG-Lip の分布を調べたところ、MOG-Lip は脾臓全体に分布しており、また CD3 陽性の T 細胞と共局在している様子も観察できた (図 2B)。一方、Cont-Lip は T 細胞領域では集積が見られなかった。

【EAE に対する治療実験】

(1) 急性単相型 EAE に対する MOG-LipDOX の治療効果

DOX 投与量として 0.01 および 0.05 mg/kg のどちらの MOG-LipDOX を投与した際にも、臨床症状に対する改善効果が見られ、また効果は濃度依存的であった (図 3A)。0.1 mg/kg/day の投与を行った他の薬剤との比較検討においては、MOG-LipDOX を投与した群においてのみ非常に高い治療効果が確認された (図 3B)。さらに EAE 誘導から 101 日目の臨床症状を調べたところ、MOG-LipDOX 投与群においては臨床症状のスコアは低値を維持していた (図 3C)。また、MOG-LipDOX 投与による体重減少は観察されなかった (図 3D)。

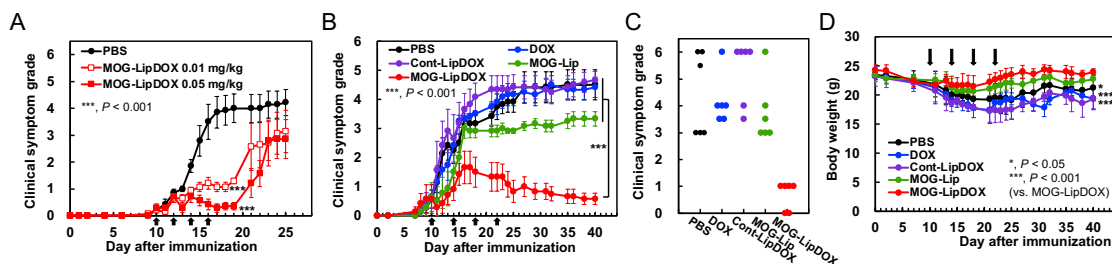


図 3. 急性单相型 EAE 治療 (A)臨床症状改善効果 (B)他の薬剤との効果の比較 (C)101 日後の臨床症状 (D)体重変化

(2) 再発寛解型 EAE に対する PLP-LipDOX の治療効果

調製した PLP-LipDOX の平均粒子径は 118 nm であり、HPLC により PLP₁₃₉₋₁₅₁ および DOX の検出ができた (表 2、図 4A)。治療実験の結果、PLP-LipDOX の投与により、再発寛解型の臨床症状が有意に抑えられることが明らかとなった (図 4B)。また投与による体重減少は観察されなかった (図 4C)。

表 2. PLP-LipDOX の製剤特性

Liposome	Particle size (d.nm)	Polydispersity index	ζ-Potential (mV)	PLP ₁₃₉₋₁₅₁ conc. (μM)	DOX conc. (mg/mL)
PLP-LipDOX	118 ± 9	0.11 ± 0.03	-0.8 ± 0.3	56 ± 14	0.46 ± 0.08

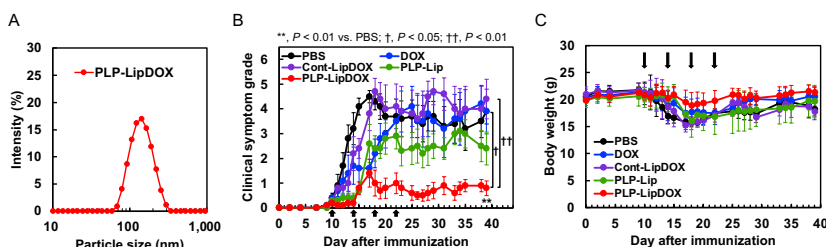
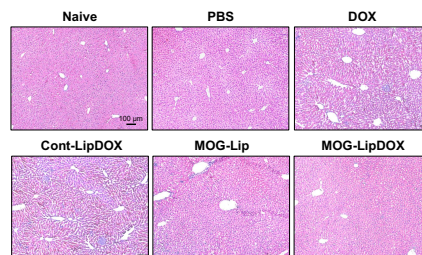


図 4. 再発寛解型 EAE 治療 (A)PLP-LipDOX の粒度分布 (B)臨床症状改善効果 (C)体重変化

(3) 肝臓における副作用評価

リポソームが集積しやすい肝臓への障害について、HE 染色による組織染色により評価を行ったところ、DOX や Cont-LipDOX 投与においては組織障害が観察されたのに対し、MOG-LipDOX 投与においては目立った障害は見られなかった (図 5)。

図 5. 肝臓への副作用評価



(4) EAE に対する MOG-LipFin の治療効果

MOG-Lip に Fin (図 6A) が封入された MOG-LipFin の平均粒子径は 112 nm であり、MOG₃₅₋₅₅ の修飾も確認できた (表 3、図 6B)。治療比較実験においては、MOG-LipDOX を用いた検討の際と同様に、MOG-LipFin のみで高い治療効果を示した (図 6C)。また MOG-LipFin 投与群においては、体重減少は観察されなかった (図 6D)。

図 6. MOG-LipFin による EAE 治療

(A) Fin の化学構造式
(B) MOG-LipFin の粒度分布
(C) 臨床症状改善効果
(D) 体重変化

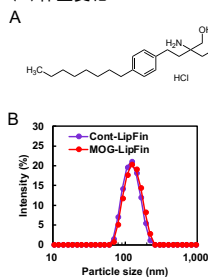
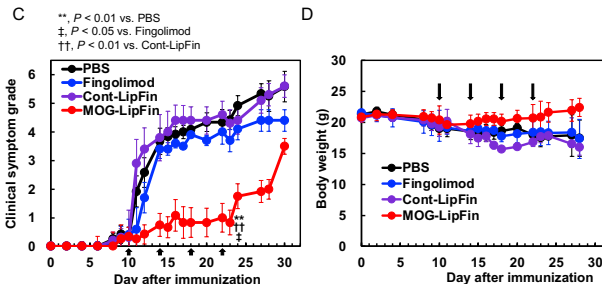


表 3. MOG-LipFin の製剤特性

Liposome	Particle size (d.nm)	Polydispersity index	ζ-Potential (mV)	MOG ₃₅₋₅₅ conc. (μM)	Fin conc. (mg/mL)
Cont-LipFin	117 ± 17	0.10 ± 0.03	-1.8 ± 0.7	—	0.43 ± 0.03
MOG-LipFin	112 ± 11	0.10 ± 0.01	-2.4 ± 0.5	30 ± 14	0.39 ± 0.08



【MOG-LipDOX 投与による病態組織における効果】

(1) MOG-LipDOX の脊髄における免疫細胞浸潤に対する効果

EAE ならびに MS の疾患部位である中枢神経系の脊髄における免疫細胞の浸潤に対する MOG-LipDOX の効果を、HE 染色により調べた。この結果、EAE の誘導で見られた免疫細胞の浸潤が、MOG-LipDOX の投与により抑えられている様子が観察され (図 7A)、その数も有意に減少していた (図 7B)。一方で DOX や Cont-LipDOX、MOG-Lip 投与においては、抑制効果はほとんど見られず、免疫細胞の浸潤が観察された。

(2) MOG-LipDOX の脊髄における脱髄に対する効果

EAE による運動機能障害は、自己免疫反応による中枢神経系の神経細胞における脱髄が起因していることが知られている。そこで MOG-LipDOX 投与による脱髄への影響を調べた。KB 染色にてミエリン鞘の染色を行ったところ、EAE 誘導で見られた脊髄における脱髄が、MOG-

LipDOX 投与群の脊髄においては抑えられていることが明らかとなった (図 8)。

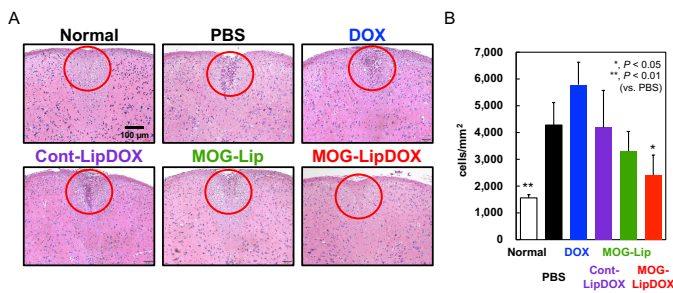


図 7. 脊髄における免疫細胞の浸潤抑制効果 (A) 脊髄の HE 染色 (B) 細胞浸潤数

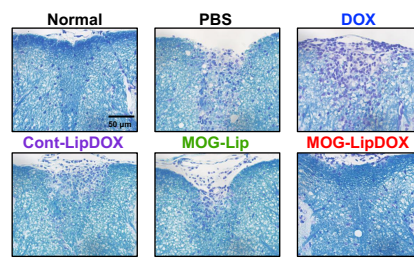


図 8. 脊髄における脱髄抑制効果

【MOG-LipDOX 投与による脾臓 T 細胞への影響】

(1) MOG-LipDOX 投与による自己抗原認識 CD4 陽性 T 細胞への影響

リポソームの体内動態および脾臓における分布解析の結果から、MOG-LipDOX の標的細胞として脾臓内 T 細胞が考えられた。そこで MOG-LipDOX 投与後の脾臓内自己抗原認識 T 細胞 (MOG₃₅₋₅₅ 認識 CD4 陽性 T 細胞) 数への影響を調べた。FACS 解析の結果、Naive マウスではほとんど見られなかった MOG₃₅₋₅₅ 認識 CD4 陽性 T 細胞画分において、EAE マウスにおいてはその数が増加しているのが確認され (図 9A)、さらに MOG-LipDOX 投与群においては、PBS 投与群に比べて有意に減少していることが明らかとなった (図 9A, B)。また他の薬剤投与群と比較したところ、MOG-LipDOX 投与においてのみ、脾臓内 MOG₃₅₋₅₅ 認識 CD4 陽性 T 細胞数が減少することが示された (図 9C)。

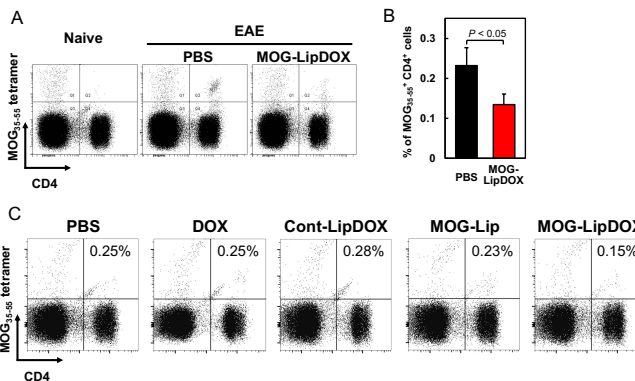


図 9. 脾臓内 MOG35-55 認識 CD4 陽性 T 細胞への障害性 (A) 脾臓細胞のドットプロット解析 (B) 細胞数変化 (C) 他の薬剤との比較

(2) MOG-LipDOX 投与による脾臓内 T 細胞サブセットへの影響

MSをはじめとする自己免疫疾患の発症および進行に関与する T 細胞サブセットが多数知られており、なかでもエフェクター T 細胞である Th17 細胞や制御性 T 細胞である Treg 細胞については、その増減 (Th17 細胞については増加、Treg 細胞については減少) が発症に重要とされている。そこで MOG-LipDOX 投与による脾臓内 T 細胞 (Th1, Th2, Th17, Treg) 数への影響を調べた。FACS 解析の結果、MOG-LipDOX の投与により Th17 細胞数が有意に減少することが明らかとなった。一方で Treg 細胞については MOG-LipDOX の投与によりその数は増加した (図 10)。また Th1 および Th2 細胞については、若干の減少が見られたが有意ではなかった。

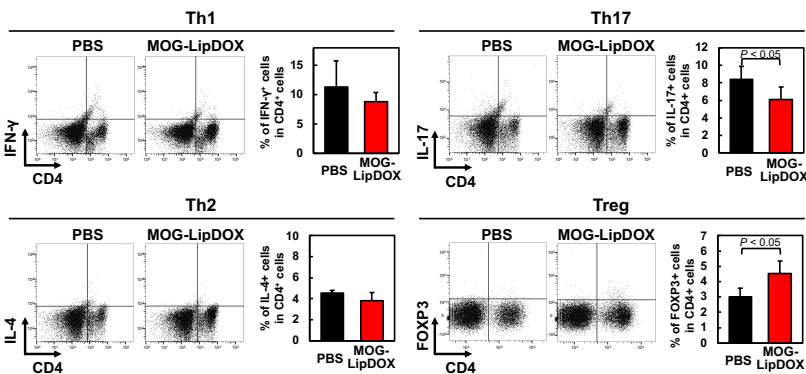


図 10. 脾臓内 T 細胞サブセットへの影響

【結果のまとめ】

本研究期間において、MS 治療に向けた薬剤内封自己抗原修飾リポソーム (MOG-LipDOX 等) を開発し、MS モデルである EAE に対して有効かつ長期的な治療効果を示すこと、脊髄における免疫細胞の浸潤を抑制し、脱髄抑制効果を示すこと、さらには脾臓内における自己抗原認識 T 細胞 (MOG₃₅₋₅₅ 認識 CD4 陽性 T 細胞) に障害を与え、Th17 細胞や Treg 細胞数に影響を与えることを明らかとした (図 11)。すなわち自己抗原修飾リポソームを薬物キャリアとして用いる標的化 DDS 戦略が、MS 治療に有用であることを証明した。

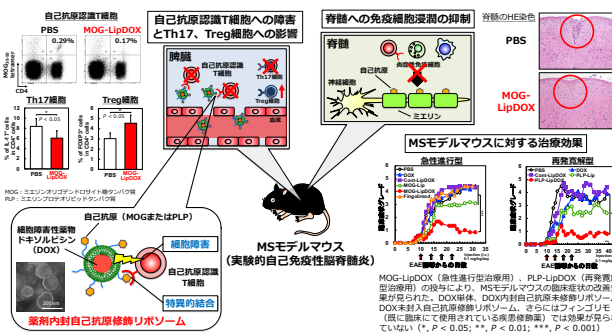


図 11. 研究成果の概要

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

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 清水広介	4. 巻 37
2. 論文標題 免疫疾患治療のための新たなDDS創薬	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PHARM TECH JAPAN	6. 最初と最後の頁 161 ~ 168
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 清水広介	4. 巻 35-5
2. 論文標題 自己抗原認識免疫細胞への薬物送達と多発性硬化症治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 367 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2745/dds.35.367	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 清水広介	4. 巻 9
2. 論文標題 多発性硬化症治療の現状とDDS創薬	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 別冊BIO Clinica 慢性炎症と疾患 自己免疫疾患	6. 最初と最後の頁 137 ~ 141
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 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 清水 広介	4. 巻 78
2. 論文標題 逆標的化DDS：新概念の標的化DDSによる免疫疾患治療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 薬剤学	6. 最初と最後の頁 56～61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14843/jpstj.78.56	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16件（うち招待講演 2件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kosuke Shimizu, Shohei Takasugi, Kazuki Agata, Yudai Narita, Tomohiro Asai, Yasuhiro Magata, Naoto Oku
2. 発表標題 A new strategy for multiple sclerosis treatment with autoantigen-modified liposomes
3. 学会等名 17th Liposome Research Days 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水広介
2. 発表標題 免疫疾患治療・根治に向けた標的化DDS創薬研究
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水広介
2. 発表標題 免疫疾患治療のため新規製剤技術
3. 学会等名 BioJapan2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水広介、間賀田泰寛
2. 発表標題 Neogenin遺伝子発現抑制による実験的自己免疫性脳脊髄炎治療
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 清水広介
2. 発表標題 免疫疾患治療のための新たなDDS創薬研究
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会（招待講演）
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 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 多発性硬化症治療に向けた自己抗原修飾リポソーム製剤の開発
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020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 自己抗原認識免疫細胞を標的とする多発性硬化症治療薬の開発
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 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を用いた標的化DDSによる自己免疫疾患治療
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高杉昇平, 清水広介, 阿形寿規, 成田雄大, 間賀田泰寛, 奥 直人, 浅井知浩
2. 発表標題 自己抗原修飾リポソームを用いた自己免疫疾患治療の機構解析
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shohei Takasugi, Kazuki Agata, Yudai Narita, Naoto Oku, Tomohiro Asai, Kosuke Shimizu
2. 発表標題 Development of autoantigen-modified liposomes for the treatment of autoimmune diseases
3. 学会等名 CRS2019 Annual Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shohei Takasugi, Kazuki Agata, Naoto Oku, Tomohiro Asai, Kosuke Shimizu
2. 発表標題 Autoantigen-modified liposomes as an immune cell-targetable drug carrier for the treatment of multiple sclerosis
3. 学会等名 Liposome Research Days 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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 自己抗原認識免疫細胞への標的化DDSと多発性硬化症治療応用
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高杉昇平、清水広介、阿形寿規、成田雄大、奥 直人、浅井知浩
2. 発表標題 自己抗原修飾リポソームを用いた実験的自己免疫性脳脊髄炎治療
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水広介、阿形寿規、後藤峻吾、高杉昇平、成田雄大、奥 直人
2. 発表標題 逆標的化DDS戦略を利用した自己免疫疾患治療
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 清水広介
2. 発表標題 自己免疫疾患治療を可能とする新たなDDS創薬
3. 学会等名 BIO tech 2018 第15回アカデミックフォーラム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shimizu Kosuke, Oku Naoto	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 325
3. 書名 Cancer Drug Delivery Systems Based on the Tumor Microenvironment	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 自己免疫疾患の治療又は予防剤	発明者 清水広介、奥 直人	権利者 浜松医科大学、 帝京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特開2019-031481	出願年 2018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	浅井 知浩 (Asai Tomohiro) (00381731)	静岡県立大学・薬学部・教授 (23803)	

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