

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02614

研究課題名（和文）重症筋無力症根治に向けた革新的創薬基盤の構築

研究課題名（英文）Basic research for development of a new drug for the treatment of myasthenia gravis

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） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：重症筋無力症（MG）に対する新たな治療法開発に向け、新規MG治療薬としてMG発症の原因自己抗原であるアセチルコリン受容体（AChR）サブユニット（mChrna1）を表面修飾し、ドキソルビシン（DOX）を内封したリポソーム製剤であるAChR-LipDOXを調製した。mChrna1を免疫して誘導した実験的自己免疫性重症筋無力症（EAMG）に対してAChR-LipDOXを投与したところ、EAMGマウスの大腿筋における高頻度電気刺激時の複合筋活動電位（CMAP）の振幅低下に対する回復効果ならびにマウスの握力低下に対する改善効果が確認され、本治療法がMG治療におい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

難治性自己免疫疾患の一つである重症筋無力症（MG）の治療においては、確立された根治療法はなく、また症状緩和のためのステロイドや疾患修飾薬の投薬による非特異的な免疫抑制は、感染症発症のリスクが高くなるため、十分な治療を行えないことが課題となっている。本研究では、自己抗原分子をリポソームの標的化プローブとして用いることで内封する薬物を自己抗原認識免疫細胞へと送達、作用させる新たなアプローチにより、実際MGモデルマウスに対して治療効果を得ることに成功した。このため本研究により得られた学術的および社会的価値は十分あり、実用化に向けた今後の展開が期待される。

研究成果の概要（英文）：To develop a novel approach for the treatment of myasthenia gravis (MG), we prepared a causative autoantigen of MG onset, acetylcholine receptor subunit alpha (mChrna1)-modified, doxorubicin (DOX)-encapsulated liposomes (AChR-LipDOX) as a therapeutic drug, which enable to deliver encapsulated DOX to autoantigen-recognizing immune cells and eradicate them. When AChR-LipDOX was intravenously injected to experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) mice, the recovery effect of AChR-LipDOX on suppressed compound muscle action potential (CMAP) amplitude in muscle part of EAMG mouse were observed and grip strength of mice was subsequently improved. Our findings in the present study indicate that AChR-LipDOX would be a novel therapeutic drug for MG.

研究分野：ドラッグデリバリーシステム（DDS）

キーワード：重症筋無力症 自己抗原修飾リポソーム アセチルコリン受容体 サブユニット 実験的自己免疫性重症筋無力症（EAMG） 握力測定 筋電図測定

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

難治性自己免疫疾患の一つである重症筋無力症 (MG) の治療においては、確立された根治療法はなく、また症状緩和のためのステロイドや疾患修飾薬の投薬による非特異的な免疫抑制は、感染症発症のリスクが高くなるため、満足な治療を行えないことが課題となっている。このため、MG 根治に向けたアプローチとしては、MG 発症および進行の原因となる、自己抗原特異的免疫反応を効率よく抑制できるかにかかっている。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に標的化し、内封する薬物を送達、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

MG 治療法の新たな創成に向け、MG 発症の原因自己抗原であるアセチルコリン受容体 (AChR) を表面修飾したリポソーム製剤を開発し、その治療効果を解明する。実際には、MG モデルである実験的自己免疫性重症筋無力症 (EAMG) に対し、その誘導抗原であるアセチルコリン受容体  $\alpha$  サブユニット (Chrna1) を表面修飾したリポソームを調製し、その薬理効果を調べることで本治療戦略の有用性を明らかとする。

### 3. 研究の方法

#### 【EAMG マウスの作製と病態評価】

結核死菌を含む完全フロイントアジュバント (CFA) とシビレエイ由来アセチルコリン受容体  $\alpha$  サブユニット部分ペプチド (Recombinant *Torpedo californica* acetylcholine receptor subunit alpha (tcChrna1)) を混合して乳化させ、C57BL/6J 雌マウスに、tcChrna1 投与量が 20  $\mu\text{g}/\text{mouse}$  となるように、左右足の裏皮下および後背部皮下に 50  $\mu\text{L}$  ずつ皮下投与した。初回免疫から 1 ヶ月後に再び tcChrna1/CFA 混合液を大腿部皮下および背中皮下 50  $\mu\text{L}$  ずつ、20  $\mu\text{g}$  tcChrna1/200  $\mu\text{L}/\text{mouse}$  となるように投与し、EAMG を誘導した。EAMG の病態評価としては、マウスの前肢および四肢の握力を握力測定装置 (GPM-101B) にて測定し、また胸部および大腿筋付近に刺激電極、大腿筋に記録電極、アキレス腱付近に基準電極を挿入し、電気刺激により得られた筋電図から複合筋活動電位 (CMAP: Compound muscle action potential) の振幅変化を求めた。

#### 【Chrna1 修飾リポソーム (AChR-Lip) の調製】

リポソーム表面に修飾する自己抗原分子には、マウス由来アセチルコリン受容体  $\alpha$  サブユニット部分ペプチド (mChrna1) を用いた。リポソームへの mChrna1 分子の修飾のためのリンカーとして、Ni-NTA を含む脂質誘導體 (18:1DGS-NTA(Ni)) を選択した。実際の調製法としては、リポソームを構成する主要リン脂質としてジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) およびリポソーム膜の安定化のためのコレステロール (Cho) に、18:1DGS-NTA(Ni) を加えて混合し (DPPC: Cholesterol: 18:1DGS-NTA(Ni) = 10: 5: 0.001)、薄膜法にて 18:1DGS-NTA(Ni) 含有リポソームを調製した。その後、エクストルーダーを用いて 100 nm 孔径のポリカーボネート製ニュークリポアメンブレンフィルターに 5 回通過させることでリポソームの粒子径を調整し、そこに mChrna1 を加えて (18:1DGS-NTA(Ni): mChrna1 = 5: 1)、2 時間室温で混合し、AChR-Lip を得た。調製した AChR-Lip については粒子径測定および透過型電子顕微鏡 (TEM) による観察を行った。

#### 【AChR-Lip の抗 Chrna1 抗体への結合実験】

マキシソープ 96 穴プレートに抗 mChrna1 マウス IgG 抗体およびコントロールマウス IgG 抗体溶液を 100  $\mu\text{L}$  添加し (500 ng/well)、4°C で一晩インキュベートし固相化した。1% BSA-PBS を用いて室温で 2 時間ブロッキングを行った後、DiIC<sub>18</sub> にて蛍光標識した 18:1DGS-NTA(Ni) 含有リポソーム (Cont-Lip) および AChR-Lip を添加し (DPPC 濃度として 2 mM)、室温で遮光下 3 時間インキュベートを行った。1% SDS-PBS (pH 7.4) を加えて可溶化した後、マイクロプレートリーダーを用いて励起波長: 549 nm、蛍光波長: 592 nm の条件で蛍光強度を測定した。

#### 【ドキシソルビシン内封 Chrna1 修飾リポソーム (AChR-LipDOX) の調製】

DPPC および Cho の脂質組成比が 2: 1 からなるリポソームをエクストルーダーによりサイズ調整した後、細胞障害性薬物であるドキシソルビシン (DOX) を、硫酸アンモニウムを用いたリモートローディング法により封入した (Cont-LipDOX)。一方で、自己抗原分子 mChrna1 と *N*-Hydroxysuccinimide (NHS) を含む脂質誘導體 (DSPE-PEG-NHS) を (DSPE-PEG-NHS: mChrna1 = 10: 3)、室温にて 2 時間振とうすることで DSPE-PEG-AChR を合成した。調製した Cont-LipDOX に DSPE-PEG-AChR 反応溶液を加え (DPPC: DSPE-PEG-AChR = 1: 0.004)、50°C で 1 時間振とうして、リポソームへの AChR 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 AChR-LipDOX を得た。調製した AChR-LipDOX については粒子径測定および透過型電子顕微鏡 (TEM) による観察、さらには HPLC による mChrna1 の修飾の確認を行った。また、抗 Chrna1 抗体に対する結合性を調べるため、コントロール抗体および抗 Chrna1

抗体を固相化したプレートに、DPPC 濃度として 2 mM となるように Cont-LipDOX および AChR-LipDOX を添加し、室温にて 1 時間インキュベートした後、プレートに結合したリポソーム中の DOX の蛍光（励起波長: 502 nm、蛍光波長: 559 nm）を測定した。

【EAMG マウスに対する AChR-LipDOX を用いた治療実験①】

前述のように tcChrna1 を免疫したマウスに対し、初回免疫から 22、25 および 28 日目に、DOX 投与量として 0.1 または 0.5 mg/kg/day となるように、AChR-LipDOX を尾静脈内投与した。29 日目 (Week 4) に tcChrna1 を大腿部近傍皮下および背中皮下 50  $\mu$ L ずつ、10  $\mu$ g 自己抗原/200  $\mu$ L/mouse となるように投与し、EAMG を誘導した。初回免疫から 7 週間後 (Week 7) のマウスについて握力測定を行い、筋電図 (CMAP) についても測定した。

【筋組織におけるアセチルコリン受容体発現への影響】

tcChrna1 を免疫したマウスに対し、初回免疫から 22 および 26 日目に、DOX 投与量として 0.2 mg/kg/day となるように、PBS および AChR-LipDOX を尾静脈内投与した。28 日目 (Week 4) に tcChrna1 を大腿部近傍皮下および背中皮下 50  $\mu$ L ずつ、10  $\mu$ g 自己抗原/200  $\mu$ L/mouse となるように投与し、その 1 週間後 (Week 5) にマウス的大腿筋を摘出し、横断及び縦断でパラフィン標本作製後、HE 染色を行った。また、筋組織における AChR の発現を調べるために、抗 Chrna1 抗体にてインキュベートした後、シンプルステインマウス MAX-PO(R) を反応させ、さらに DAB による発色およびマイヤーヘマトキシリンによる核染色を行った。得られた標本について、光学顕微鏡を用いて観察を行った。

【EAMG マウスに対する AChR-LipDOX を用いた治療実験②】

tcChrna1 を免疫したマウスに対し、初回免疫から 22、25 および 28 日目に、DOX 投与量として 0.2 mg/kg/day となるように、PBS、DOX 単体、Cont-LipDOX、AChR-Lip、AChR-LipDOX を尾静脈内投与した。33 日目 (Week 4) に tcChrna1 を大腿部近傍皮下および背中皮下 50  $\mu$ L ずつ、10  $\mu$ g 自己抗原/200  $\mu$ L/mouse となるように投与し、EAMG を誘導した。初回免疫から 8 週間後 (Week 8) のマウスについて握力測定を行った。

【EAMG マウスにおける自己抗体の血中濃度測定】

tcChrna1 を免疫したマウスに対し、初回免疫から 22、25 および 28 日目に、DOX 投与量として 0.2 mg/kg/day となるように、PBS、DOX 単体、Cont-LipDOX、AChR-Lip、AChR-LipDOX を尾静脈内投与した。33 日目 (Week 4) に tcChrna1 を大腿部近傍皮下および背中皮下 50  $\mu$ L ずつ、10  $\mu$ g 自己抗原/200  $\mu$ L/mouse となるように投与し、追加免疫を行った。初回免疫から 5、6、7、8 週間後 (Week 5-8) に、イソフルランにて吸入麻酔したマウスの尾動脈より採血を行い、遠心により血球成分を除去した後、血漿を得た。得られたサンプルについて、Mouse acetylcholine receptor antibody ELISA Kit (MyBioSource, Inc.) を用いることで、血液中の抗アセチルコリン受容体抗体価を算出した。

4. 研究成果

【EAMG マウスの作製と病態評価】

MG モデルマウスを作製するにあたり、EAMG の作製に広く用いられているシビレイ由来 AChR タンパク質 (実験にて用いたものは、MG 患者において自己抗体が確認されている  $\alpha$  サブユニット部分の Chrna1) を自己免疫抗原として免疫した。得られた EAMG マウスについて、握力測定を行ったところ、四肢および前肢 (二肢) の両方において、正常マウスに比べて握力が低下していることが示された (図 1)。また体重については、正常マウスおよび EAMG マウスともに大きな変化は見られなかった。

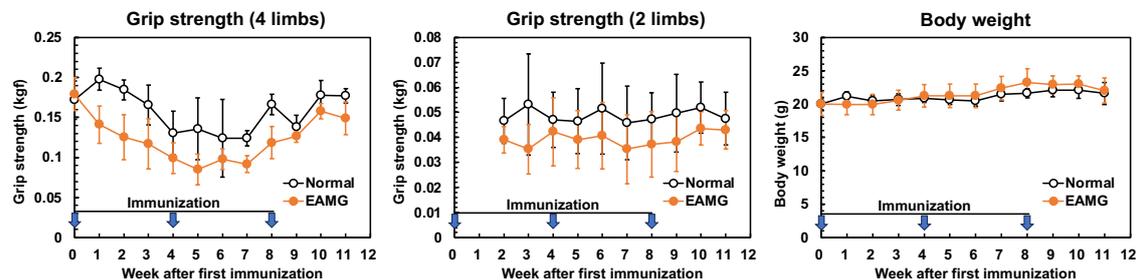


図 1. EAMG マウスにおける握力および体重変化

次に神経筋接合部における運動神経からの筋肉への情報伝達の異常により引き起こされる MG においては、筋電図測定の結果に変化が見られ、特に高頻度刺激に対する神経伝達の回復の異常が見られる。そこで高頻度電気刺激 (40 Hz) 後の複合筋活動電位 (CMAP) を測定することで、EAMG マウスにおける筋電図への影響を調べた。この結果、正常マウスに比べ EAMG マウスにおいて CMAP の振幅の低下が確認された (図 2)。このことから作製した EAMG マウスにおいて、神経筋接合部の情報伝達に異常があることが示された。

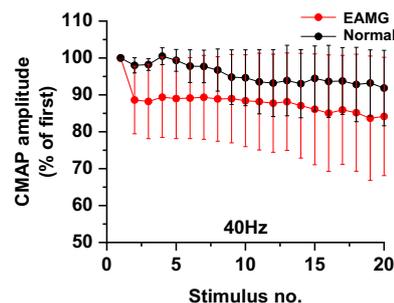


図 2. EAMG マウスにおける筋電図変化

### 【AChR-Lip の調製と抗 Chrna1 抗体への結合性評価】

EAMG 誘導のための自己抗原である Chrna1 を表面修飾したリポソーム (AChR-Lip) の調製を行った。N 末端に 6 x His タグ分子を含むマウス由来 Chrna1 (mChrna1) をリポソーム表面に修飾するにあたり、Ni-NTA を含む脂質誘導体をリンカーとして用い、18:1DGS-NTA(Ni) 含有リポソームを調製した後に mChrna1 を混合することで AChR-Lip を調製した。この結果、粒子径 150 nm 程度の AChR-Lip を調製することに成功し、ゼータ電位は若干の負電荷を示した (図 3A、B)。また、抗 Chrna1 抗体に対する結合性を調べたところ、未修飾のリポソームはコントロール抗体および抗 Chrna1 抗体への結合性 (蛍光強度) は同程度であったのに対し、AChR-Lip はコントロール抗体に比べて抗 Chrna1 抗体への結合性が高いことが明らかとなった (図 3C)。

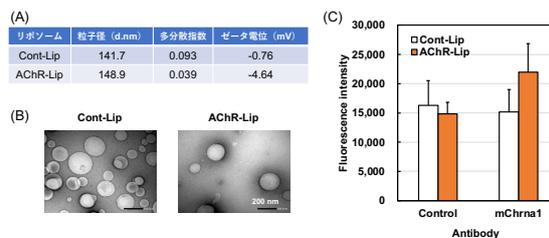


図 3. AChR-Lip の調製とその製剤特性 (A) リポソームの粒子径およびゼータ電位。動的分散法 (DLS) により測定。 (B) 酢酸ウランを用いたネガティブ染色後のリポソームの TEM 画像。 (C) 蛍光標識リポソームの抗体への結合性。コントロール抗体および抗 mChrna1 抗体を固相化したウェルに、Dil で蛍光標識したリポソームを添加し、3 時間インキュベートした後の蛍光強度を測定。

### 【AChR-LipDOX の調製と製剤特性評価】

自己抗原を認識する免疫細胞への細胞障害を誘導するため、リポソームに内封する細胞障害性薬物としてドキソルビシン (DOX) を選択し、AChR-Lip に内封した AChR-LipDOX を調製した。mChrna1 分子のリポソームへの修飾には、mChrna1 分子に含まれる一級アミン残基に反応性を示す DSPE-PEG-NHS をリンカーとして用い、リポソーム内外の pH 勾配を利用したリモートローディング法により調製した Cont-LipDOX に対し、DSPE-PEG-AChR を挿入することで調製した。この結果、粒子径 150 nm 程度の AChR-LipDOX が得られ、ゼータ電位は若干の負電荷を示した (図 4A)。TEM による観察を行ったところ、球形のリポソーム構造が確認された (図 4B)。

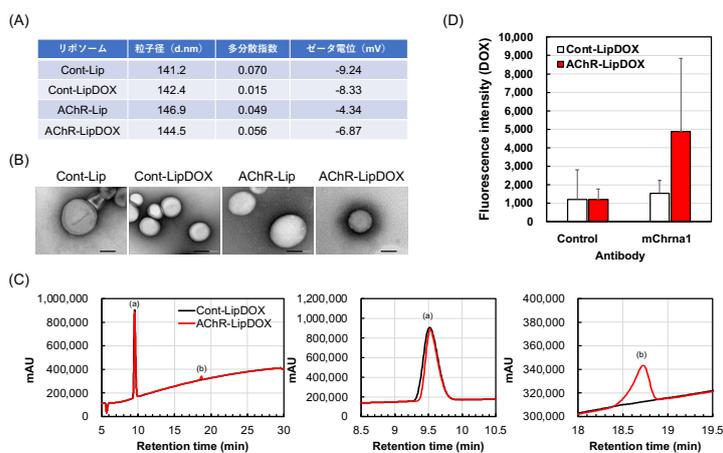


図 4. AChR-LipDOX の調製とその製剤特性 (A) リポソームの粒子径およびゼータ電位。 (B) 酢酸ウランを用いたネガティブ染色後のリポソームの TEM 画像。 (C) HPLC を用いた mChrna1 の検出。DOX (a) および DSPE-PEG-mChrna1 (b) 由来のピークが検出された。 (D) 抗 mChrna1 抗体への AChR-LipDOX の結合性。1 時間インキュベートした後の DOX の蛍光強度を測定。

また HPLC (ODS カラム) を用いて mChrna1 修飾の確認を行ったところ、Cont-LipDOX では見られなかった保持時間 18.7 分付近に単一ピークが確認されたため、AChR-LipDOX において mChrna1 の修飾が確認できた (Fig. 4C)。一方保持時間 9.5 分付近においては、Cont-LipDOX および AChR-LipDOX ともピークが確認でき、内封入する DOX 由来のものであることが示された。さらに抗 Chrna1 抗体への結合性を DOX の蛍光強度を測定することにより評価したところ、AChR-LipDOX において抗 Chrna1 抗体への高い結合性が確認された (Fig. 4D)。

### 【EAMG マウスに対する AChR-LipDOX の治療効果】

tcChrna1 を免疫したマウスに対し、調製した AChR-LipDOX (DOX 投与量として 0.1 および 0.5 mg/kg/day) を全身投与し、さらに追加免疫した際の EAMG マウスにおける治療効果を評価した。この結果、EAMG マウスにおいて低下したマウスの握力 (前肢) が AChR-LipDOX の投与により回復していることが明らかとなった (図 5A)。さらに治療を行ったマウスについて筋電図測定を行ったところ、未処置の EAMG マウスにおいては高頻度刺激 (40 Hz) に対する CMAP の振幅は大きく低下したのに対し、AChR-LipDOX を投与したマウスにおいては、その低下が抑えられ、特に 0.5 mg/kg を投与したマウスにおいては顕著であった (図 5B)。これ

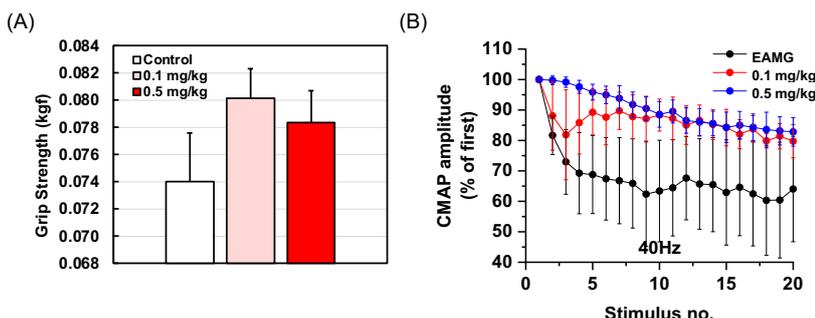


図 5. EAMG マウスに対する AChR-LipDOX の治療効果 (A) EAMG マウスにおける握力変化。EAMG マウスに対し追加免疫 (Week 4) を行った 3 週間後 (Week 7) にマウスの握力。 (B) 大腿筋における筋電図変化。複数回の高頻度電気刺激 (40 Hz) を行った際の筋電図を測定し、CMAP の初回刺激に対する振幅変化を求めた。

らの結果より、AChR-LipDOXはEAMGに対して治療効果を示すことが示めされた。

#### 【大腿筋におけるAChRの発現への影響】

MGは、神経筋接合部におけるAChRタンパク質への自己免疫反応により発症、進行することが知られている。そこでEAMGマウスにおける神経筋接合部(大腿筋)のAChRタンパク質の発現変化ならびにAChR-LipDOXを投与した際の発現への影響について、免疫組織染色により評価した。この結果、正常マウスに比べてEAMGマウスにおいて、摘出した筋組織全体でAChRタンパク質の発現が高くなっていることが示された(図6)。これは自己抗原分子(tcChrna1)の大腿部皮下への投与(追加免疫)により残存するtcChrna1が免疫染色の際の抗体に反応したものと考えられた。またAChR-LipDOXを投与したEAMGマウスの筋組織においても未処置のEAMGマウスと同様に、

AChRタンパク質の高い発現が観察された(図6)。よってAChR-LipDOXの投与によっては、AChRタンパク質の発現に影響を与えないことが示唆された。

#### 【EAMGマウスに対するAChR-LipDOXの治療効果(比較検討)】

EAMGマウスに対するAChR-LipDOXの治療効果の、リポソームへの自己抗原分子mChrna1の修飾ならびにDOXの内封の効果調べるため、投与サンプルとしてPBS(Control)、DOX単体、mChrna1未修飾のCont-LipDOX、DOX未封入のAChR-LipおよびAChR-LipDOXを投与した際のEAMGマウスにおける握力変化を調べた。この結果、DOXおよびCont-LipDOX投与においてもコントロール群に比べ若干の握力回復効果は見られたが、AChR-LipおよびAChR-LipDOX投与群においては、握力がさらに回復することが示された(図7)。一方AChR-Lip投与とAChR-LipDOX投与の間においてはその効果に大きな差は見られなかった。mChrna1を表面修飾したリポソーム投与により、内封する薬物の有無に関わらず、mChrna1を認識する免疫細胞へと何らかの影響を示し、治療効果が得られたことが推察された。

#### 【EAMGマウスにおける自己抗体産生への影響】

MG患者の多くは、AChRに対する自己抗体が産生されており、実際MGの診断基準として、血中の抗AChR抗体濃度の測定が位置づけられている。そこで本治療法における抗AChR抗体産生への影響を、サンドイッチELISAによる抗体価の測定により評価を行った。この結果、未処置のコントロール群と比較し、DOX投与群、Cont-LipDOX投与群、AChR-Lip投与群、AChR-LipDOX投与群の間で血中抗AChR抗体濃度に大きな差は認められなかった。よって本治療スケジュールにおいては、抗AChR抗体産生に影響を与えないことが示唆された。

#### 【結果のまとめ】

MGに対する新たな治療法開発に向けて、本研究期間においてはMG発症の原因抗原であるAChRを表面修飾し、細胞障害性薬剤を内封したAChR-LipDOXの調製に成功した。実際EAMGマウスに対して、AChR-LipDOXを投与したところ、マウスの握力の改善効果や筋肉への神経伝達の回復効果が確認され、本治療法がMG治療において有用であることが示された。

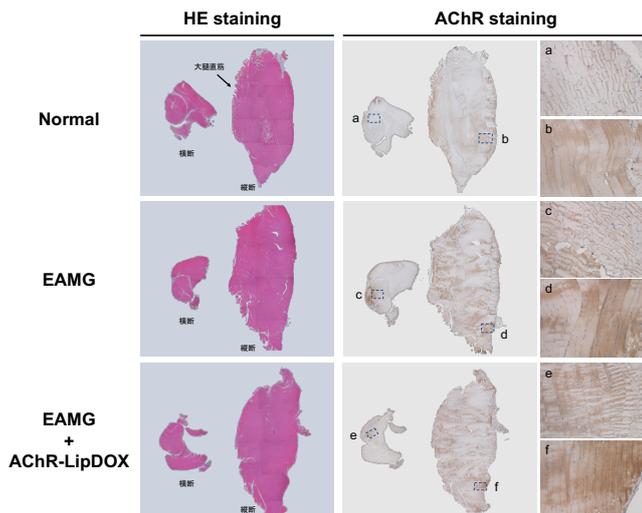


図6. 筋組織におけるAChRタンパク質の発現変化  
正常マウス、EAMGマウスならびにAChR-LipDOX(DOX投与量として0.2 mg/kg/day)を投与したEAMGマウスの大腿筋におけるHE染色ならびにAChRタンパク質の免疫組織染色像。

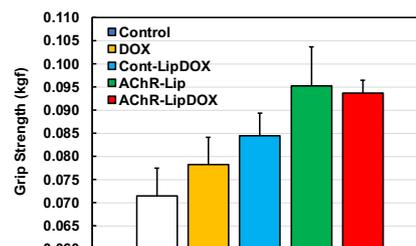


図7. 治療によるEAMGマウスの握力変化  
EAMGマウスに対し、PBS(Control)、DOX、Cont-LipDOX、AChR-LipおよびAChR-LipDOX(DOX投与量として0.2 mg/kg/day)を、中2日、合計3回投与した後に追加免疫を行った4週間後(Week 8)のマウスの前肢の握力を測定。

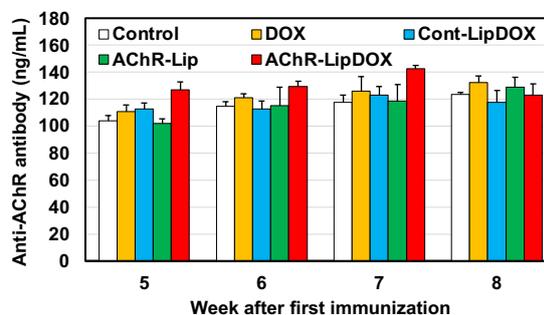


図8. 抗AChR抗体産生への影響  
EAMGマウスに対し、PBS(Control)、DOX、Cont-LipDOX、AChR-LipおよびAChR-LipDOX(DOX投与量として0.2 mg/kg/day)を、中2日、合計3回投与した後に追加免疫を行った1~4週間後(Week 5-8)のマウスから血液を採取し、サンドイッチELISAにより血中抗AChR抗体濃度を測定。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1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 -

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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 4件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 清水広介
2. 発表標題 免疫疾患を克服する新たな標的化DDS創薬-免疫記憶を消去する創薬への挑戦-
3. 学会等名 徳島大学大学院医歯薬学研究部DDS研究センター 合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2024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 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 Liposome Research Days Conference 2022 (LRD2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水広介、高杉昇平、阿形寿規、間賀田泰寛、奥 直人
2. 発表標題 自己抗原特異的免疫細胞への標的化DDSによる多発性硬化症治療
3. 学会等名 第43回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水広介、高杉昇平、阿形寿規、成田雄大、奥 直人、間賀田泰寛
2. 発表標題 MS治療に向けた自己抗原修飾リポソーム製剤のEAE治療効果の検討
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水広介
2. 発表標題 免疫疾患克服に向けた新たな標的化DDSの開発
3. 学会等名 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2022
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の新規製剤技術
3. 学会等名 BioJapan 2021
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
2. 発表標題 鮮明なイメージング画像を得るためのDDSの利用と病態イメージング応用
3. 学会等名 日本薬学会第36年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水広介、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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	間賀田 泰寛  (Magata Yasuhiro)  (20209399)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授   (13802)	
研究 分担者	山岸 覚  (Yamagishi Satoru)  (40372362)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授   (13802)	
研究 分担者	福田 敦夫  (Fukuda Atsuo)  (50254272)	浜松医科大学・医学部・教授   (13802)	

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