

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：23201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03821

研究課題名(和文) 治療用ナノ粒子の創製：リポタンパク質の構造と機能に着目した眼難治疾患治療戦略

研究課題名(英文) Development of therapeutically active nanomaterials: lipoprotein structure/function-based therapeutic strategies to treat intractable ocular diseases

研究代表者

村上 達也 (Tatsuya, Murakami)

富山県立大学・工学部・教授

研究者番号：90410737

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)：高密度リポタンパク質(HDL)の医療応用を目指して、多角的に研究を進め、以下に示す重要な結果を得た；(1)HDLに細胞膜透過ペプチドと新生血管標的化ペプチドを結合させた改変体を作製し、加齢黄斑変性モデルマウスに点眼投与すると、有意な治療効果が得られた；(2)HDL構成タンパク質のapoA-Iの部分ペプチド(いずれも1つのヘリックス領域に相当)の中から、温度応答性かつ抗炎症性の脂質ナノ粒子を形成できるペプチドを見いだした；(3)脂質ナノ粒子の血管内皮接着性を評価するためのゼブラフィッシュ仔魚のライブイメージング法を開発し、血管内皮接着性を示すHDL改変体を見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢黄斑変性に対する点眼剤が強く望まれている。新生血管ペプチドが角膜吸収促進剤としても機能し、かつそれを含むHDL改変体が有意な治療効果を示すという今回の発見は、世界初の点眼剤開発に向けた大きな前進である。

我々が見いだした温度応答性脂質ナノ粒子は、有効成分吸収促進や部位特異的薬物輸送に利用できる可能性が高く、将来、医薬品だけでなく化粧品分野での利用が期待される。

敗血症では血中毒素の除去および血管内皮保護が治療標的であり、両機能を有するHDLはそれ自体が治療薬候補である。血管内皮接着性を付与することで、血管内皮選択的薬物送達キャリアとしても利用できる。

研究成果の概要(英文)：We have conducted multifaceted research on reconstituted high-density lipoprotein nanoparticles (HDL) for medical applications and obtained the following important results; (1) a variant of HDL, bearing a cell-penetrating peptide and a neovasculature-targeting peptide, was prepared, and by its eye drop instillation to a mouse model of age-related macular degeneration a significant therapeutic effect was observed; (2) among the partial peptides of the HDL constituent protein, apoA-1, which correspond to single helix regions of apoA-1, a peptide capable of forming temperature-responsive and anti-inflammatory lipid nanoparticles was discovered; (3) a live imaging method in zebrafish larvae to evaluate the vascular endothelial adhesion of lipid nanoparticles was developed, and a vascular endothelial cell-adhesive variant of HDL was obtained by the above imaging method.

研究分野：生物化学、薬物送達学

キーワード：脂質ナノ粒子 高密度リポタンパク質 吸収促進 温度応答性 血管内皮接着

1. 研究開始当初の背景

(1) 加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration, AMD) を治療するための新しい点眼剤の開発
AMD は、失明に至る眼難治疾患である。応募者は、AMD の病態メカニズムが動脈硬化のそれと類似すること、高密度リポタンパク質 (high-density lipoprotein, HDL) が抗動脈硬化作用を示すこと、HDL が疎水性薬物を結合できることに着目して、眼科医と共同で AMD 点眼治療用ドラッグキャリアの開発を進めている。具体的には、HDL の様々な改変体を作製し、搭載薬物の角膜吸収効率・後眼部送達効率、AMD モデルマウスに対する治療効果を調べている。細胞膜透過ペプチド (cell-penetrating peptide, CPP) の一種である Penetratin (PEN) を用いて、既に有意な治療効果を示す HDL 改変体 (engineered lipoprotein, eLPs) を見いだしている (Suda, K. et al., J. Control. Release 2017, 266, 301)。一方で、AMD 疾患部位は脈絡膜新生血管 (CNV) であること、虚血によりマウス網膜に誘導した新生血管には細胞膜受容体 CD13 が高発現していること、AsnGlyArg (NGR) ペプチドが CD13 のリガンドであること、が知られている。

(2) ペプチドを用いる新しい HDL 様ナノ粒子 (nanodisc, ND) の作製

HDL 改変体は遺伝子組み換えタンパク質 apoA-I を含む。apoA-I は連続した 10 個の両親媒性 α ヘリックスからなり、それらの α ヘリックス疎水面が脂質膜と結合する。N、C 両末端 α ヘリックスが強い脂質結合能を示し、それらの部分ペプチドはリポソームと混合すると、それぞれ単独で HDL 様粒子 (nanodisc, ND) を形成する。これらの領域以外の apoA-I 由来 α ヘリックスペプチドの ND 形成能は知られていない。

(3) 全身炎症性疾患を治療するための新しい注射剤の開発

敗血症は全身炎症性疾患であり、その治療標的は、血中毒素の中和と血管内皮の保護である。HDL は細菌毒素 (lipopolysaccharide, LPS) 中和作用および血管内皮保護作用を示すことから、敗血症等のアナフィラキシーショックに対する治療薬候補である。近年、敗血症モデルマウスに対して再構成 HDL は延命効果を示すことが報告されたが、その高い投与量 (40 mg/kg) が課題である。

2. 研究の目的

(1) CPP としてショウジョウバエの PEN を含む eLP (eLP1) に、さらに NGR を結合させた eLP1 (eLP2) を作製し、その構造、機能を調べる。

(2) 10 種類の α ヘリックス部分ペプチドをリポソームではなくリン脂質/コール酸ナトリウムミセルと反応させ、ND 形成能を再評価する。

(3) eLPs の血管内皮接着性を高めることで迅速かつ持続的な抗炎症活性を示し、かつ血管内皮選択的薬物送達を可能にするキャリアを見いだす。このためにゼブラフィッシュ仔魚を用いる新たな *in vivo* スクリーニング系を立ち上げ、多様な構造の eLPs の血管内皮接着性を調べる。

3. 研究の方法

(1) NGR を N 末端に、PEN を C 末端にもつ HDL 構成タンパク質 (apoA-I) を設計し、大腸菌発現により取得する。得られた融合タンパク質をリン脂質と混合し HDL 改変体 (eLP2) を作製する。

(2) 10 種類の α ヘリックス部分ペプチドを化学合成し、リン脂質/コール酸ナトリウムミセルとの反応物のサイズを測定し ND 形成能を調べる。

(3) ゼブラフィッシュ仔魚に蛍光脂質ラベルされた各種 HDL 改変体を血管内投与し、実体蛍光顕微鏡と共焦点蛍光顕微鏡観察を行い、両者の画像解析により血管内皮接着性の指標を得る。マウスにも同サンプルを血管内投与し、一定時間後大動脈を採取し、内壁表面の蛍光輝度を測定する。ゼブラフィッシュ仔魚およびマウスから得られたデータの相関性を調べる。

4. 研究成果

(1) NGR および PEN と apoA-I との融合タンパク質を遺伝子組換え技術により得た。このタンパク質をリン脂質/コール酸ナトリウムミセルと混合し、精製物をサイズ排除クロマトグラフィーもしくは密度勾配超遠心により精製すると、eLP1 と同程度のサイズの粒子(eLP2)が得られることがわかった。

eLP1 あるいは eLP2 を加齢黄斑変性モデルマウスに 1 日 2 回、1 週間点眼し、脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) エリアの減少度を比較したところ、eLP2 は eLP1 に比べて顕著に高い CNV 縮小効果を示した (図 1a)。点眼用量依存性を調べたところ、約 0.6 $\mu\text{g}/\text{eye drop}$ で CNV 縮小効果が飽和した (図 1b)。一方で eLP1 の場合、7.8 $\mu\text{g}/\text{eye drop}$ でも飽和しなかったことから (Suda, K. et al., J. Control. Release 2017, 266, 301)、NGR 結合により治療効果は 10 倍以上増強されることがわかった。

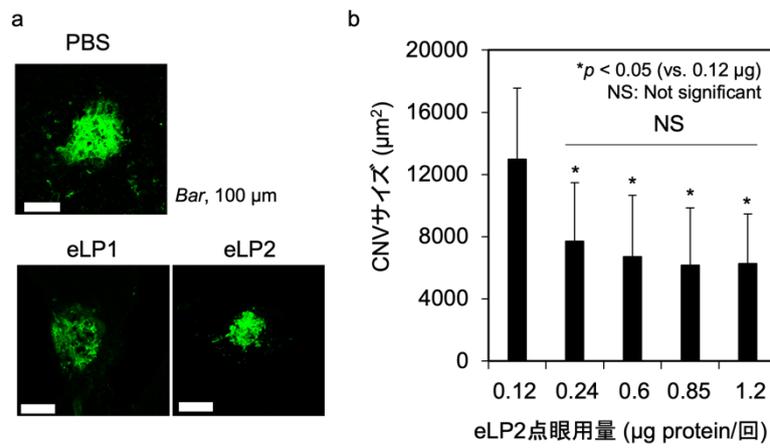


図 1. 加齢黄斑変性モデルマウスに対する点眼治療効果

a. 脈絡膜新生血管(CNV)エリアの蛍光画像. b. CNV サイズの eLP2 点眼用量依存性.

Coumarin 6 で蛍光ラベルしたサンプルを用いて、マウス角膜吸収 (図 2) とマウス CNV 集積 (data not shown) を評価した。この結果、eLP1 に比べて eLP2 はいずれも約 5 倍優れることがわかった。この時、CNV エリア周囲の脈絡膜蛍光輝度は、両者で差がなかったことから (data now shown)、経血管ではなく眼内ルートで coumarin 6 は eLP2 によって CNV 集積したことが示唆された。

NGR ペプチド結合によるこの角膜吸収促進は意外な結果であった。そこでマウス眼球の薄切片を作製し、抗 CD13 抗体による免疫染色を行ったところ、角結膜が陽性となった (data not shown)。さらに培養ヒト角膜上皮細胞 (HCE-T) および結膜細胞 (Chang Conjunctiva) の CD13 発現の有無をセルソーターで調べたところ、ヒト血管内皮細胞 (HUVEC) に比べてかなり弱いものの、発現が検出された (data not shown)。同細胞で CD13 mRNA 発現も検出された (data not shown)。一方で、蛍光ラベル eLP1, eLP2 を HCE-T, Chang Conjunctiva, HUVEC に作用させ、細胞接着・取込を評価すると、eLP2 は前者 2 つの細胞でのみ顕著に優れることがわかった (data not shown)。NGR は正常血管内皮に発現している CD13 ではなく、新生血管内皮に発現している CD13 サブタイプのリガンドとなることが知られている。我々の結果は、HCE-T と Chang Conjunctiva に発現している CD13 は、NGR に認識されやすい CD13 サブタイプであることを示唆した。以上の結果から、NGR ペプチドは角結膜の CD13 への結合により吸収促進剤として機能することが明らかとなった。

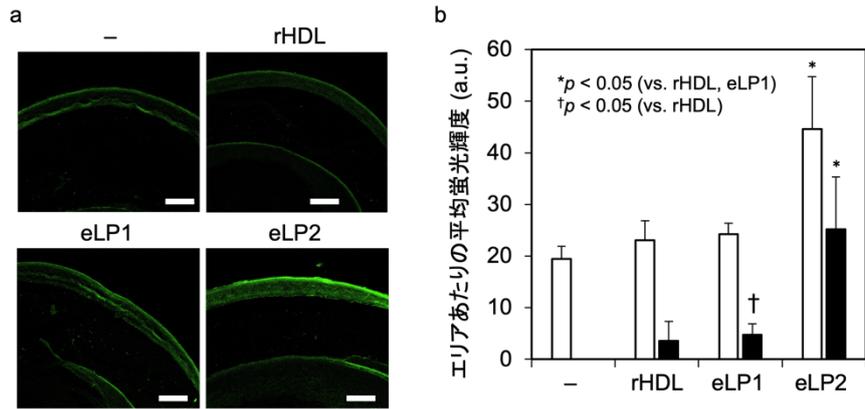


図 2. 蛍光ラベル eLP2 のマウス角膜吸収性

a. 正常マウス角膜薄切片の蛍光画像 (rHDL は再構成 HDL を表す). b. 蛍光輝度解析 (白棒、エリアあたりの平均蛍光強度; 黒棒、バックグラウンド (最左) の平均値を差し引いた後の値).

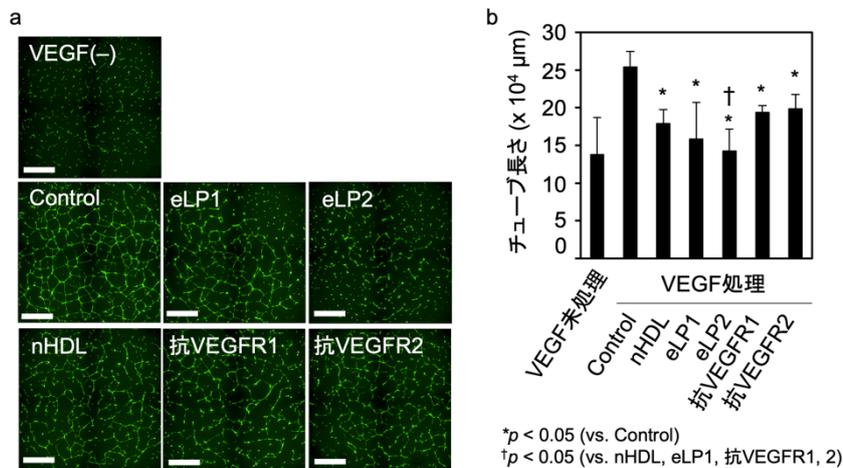


図 3. 血管内皮増殖因子(VEGF)により誘導される培養ヒト血管内皮細胞 (HUVEC) チューブ形成の eLP2 による阻害

a. チューブの蛍光染色画像 (VEGF 未処理 (最上段) ではチューブ形成はみられない; nHDL はヒトの天然 HDL を表す; 抗 VEGFR1, 2 はそれぞれ VEGF 受容体 1, 2 に対する抗体を表す). b. チューブ長さの定量解析.

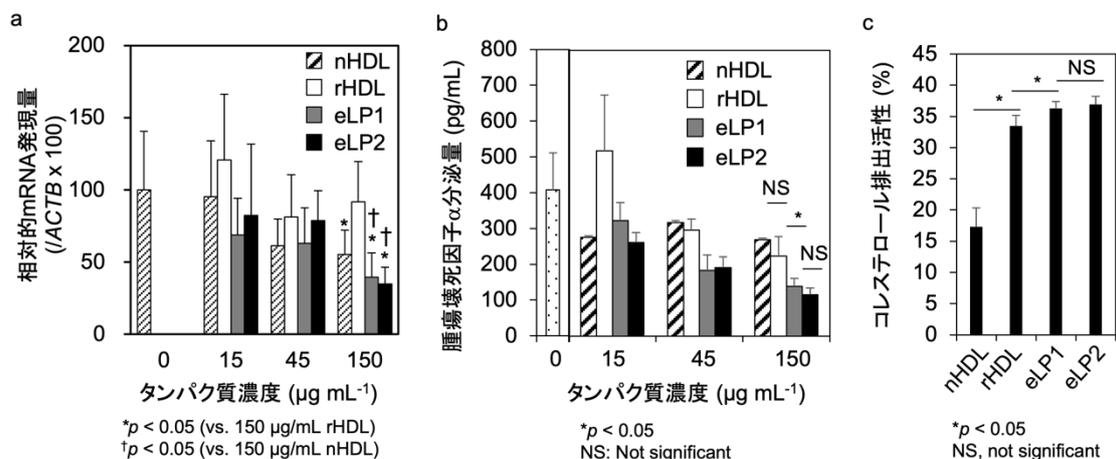


図 4. 培養ヒト単球(THP-1)由来マクロファージにおける eLP2 のコレステロール排出活性 (nHDL はヒトの天然 HDL を表す; rHDL は再構成 HDL を表す)

次に、eLP1 と eLP2 の HDL 生物活性 (炎症誘導血管新生阻害活性、コレステロール排出活性、抗炎症活性) を培養細胞 (ヒト血管内皮細胞 HUVEC とヒト単球 THP-1 由来マクロファージ) で評価した。eLP1 に比べて eLP2 が優れていたのは、炎症誘導血管新生阻害活性 (HUVEC チューブ形成阻害)のみであった (図 3)。一方で、天然 HDL (nHDL) および再構成 HDL (rHDL) に対しては、eLP1 および eLP2 はより強い抗炎症活性 (HUVEC、THP-1)、コレステロール排出活性 (THP-1) を示した (図 4)。

(2) 10 種類の apoA-I 部分ペプチド (Hn, n=1-10; N 末端ヘリックスペプチドを H1、C 末端ヘリックスペプチドを H10 とする) のそれぞれを 1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DSPC)/sodium cholate ミセルと混合し、DSPC のゲル-液晶相転移温度の 55°C で 30 分静置し、これらの反応液を動的光散乱測定した。この結果、既知の H1 と H10 以外に、Hx から粒子形成が検出された。精製後ペプチドを定量すると収率は 8% であった。このサンプルの 3 次元形状を原子間力顕微鏡で調べると、ディスク状であった。従って H1、H10 に加えて、Hx にも ND 形成能があることが明らかになった。

Hx を含む ND (Hx-ND) を 4、15、24、30、37°C で静置したところ、24°C 以上で凝集・沈殿が生じた。上清中の Hx 濃度を調べると、沈殿生成後も不変であったことから、ペプチド遊離によってリン脂質凝集体が生成することがわかった。つまり Hx とディスク状リン脂質二分子膜との不安定な相互作用が、この温度応答性に寄与することが示唆された。

Hx-ND を HDL 受容体発現細胞 (HUVEC, THP-1) に作用させると、rHDL 以上に取り込まれることがわかった。さらにその抗炎症活性を調べたところ、rHDL と同等以上の活性を示した。主要な HDL 受容体結合領域として知られているのは H10 であり、我々の知る限り H4 が何らかの受容体認識に関与するという報告はないため、これらの性質は温度応答性と関係している可能性がある。

(3) リポソーム、polyethylene glycol (PEG) 修飾リポソーム、rHDL、そして CPP として PEN あるいは octaarginine (R8) を含む rHDL (HDL/PEN、HDL/R8) をそれぞれ蛍光脂質でラベルし、ゼブラフィッシュ仔魚 (麻酔薬を含むゲル中に固定) の血管 (Duct of Cuvier) 内にインジェクションした。その後、実体蛍光顕微鏡と共焦点蛍光顕微鏡の両方で尾部血管をライブイメージングし、輝度データを取得した。前者からは、血液および血管内皮の両成分からの蛍光シグナル、後者からは、血液からの蛍光シグナルが得られるため、前者の輝度データから後者の輝度データを差し引いたデータ (ΔCF) は、血管内皮接着性と相関する。このとき、PEG 修飾リポソームは極めて低い血管内皮接着性を示すことを考慮して、PEG 修飾リポソームの ΔCF がゼロとなるように両データを規格化した。一方で、マウス血管内に同サンプルを投与し、一定時間後に大動脈を採取し、内腔表面の蛍光輝度を測定した。こうして得られたゼブラフィッシュ仔魚およびマウスデータを二次元にプロットすると、高い直線性が得られた ($R^2=0.9484$)。従ってゼブラフィッシュ仔魚のライブイメージングによって得られる蛍光ラベルサンプルの血管内皮接着性データはマウスに外挿できることが明らかになった。同時に、評価した 5 つのサンプルの中で、HDL/R8 が顕著に高い血管内皮接着性を示すことがわかった。

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 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takata Koji, Shibukawa Shiori, Morimoto Chika, Hashioka Shingi, Murakami Tatsuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Microvortex-induced turbulent mixing for reconstitution of high-density lipoprotein-mimicking nanoparticles with aggregation-prone phosphatidylcholine	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d3lc01077e	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 Fukuda Ryosuke, Shima Rumina, Shibukawa Shiori, Murakami Tatsuya	4. 巻 7
2. 論文標題 Comprehensive Analysis of Drug Loading into Engineered Lipoprotein Nanoparticles toward Their Eye Drop Application	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 99 ~ 103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsabm.3c01003	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 Fukuda Ryosuke, Tani Misaki, Shibukawa Shiori, Nobeyama Tomohiro, Nomura Taiji, Kato Yasuo, Murakami Tatsuya	4. 巻 28
2. 論文標題 Effects of lipoprotein nanoparticles' composition and size on their internalization in plant and mammalian cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 881 ~ 892
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.13075	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 Nobeyama Tomohiro, Tataka Koji, Mori Megumi, Murakami Tatsuya, Yamada Yoichi, Shiraki Kentaro	4. 巻 19
2. 論文標題 Synthesis of Butterfly Like Shaped Gold Nanomaterial: For the Regulation of Liquid-Liquid Phase Separated Biomacromolecule Droplets	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Small	6. 最初と最後の頁 202300362
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/smll.202300362	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 Fukuda Ryosuke, Mahmuda Nargis, Kasirawat Sawangrat, Kawakami Ryo, Shima Rumina, Mizukami Yu, Shibukawa Shiori, Tada Yuki, Kawanishi Fumitake, Ogura Masatsune, Matsuki Kota, Nagai Yoshinori, Nakano Eri, Suda Kenji, Tsujikawa Akitaka, Murakami Tatsuya	4. 巻 6
2. 論文標題 High Density Lipoprotein Engineering for Eye Drop Treatment of Age Related Macular Degeneration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Therapeutics	6. 最初と最後の頁 2300186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adtp.202300186	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 村上 達也	4. 巻 11
2. 論文標題 加齢黄斑変性治療標的として的高密度リポタンパク質	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 別冊BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 92-96
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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Tatsuya MURAKAMI, Ryosuke FUKUDA, Rumina SHIMA, Shiori, SHIBUKAWA, Yu MIZUKAMI, Ryo KAWAKAMI, Reina NAKANISHI, Fumitake KAWANISHI
2. 発表標題 Evaluation of Vascular Endothelium Adhesion of Lipid Nanoparticles in Zebrafish Embryo
3. 学会等名 Materials Research Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 水上 侑、河上 亮、島 瑠美奈、澁川 しおり、福田 亮介、長井 良憲、村上 達也
2. 発表標題 Apolipoprotein A-I helix4ペプチドを含む脂質ナノ粒子の物性・機能評価
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村上 達也、福田 亮介、島 瑠美奈、澁川 しおり、水上 侑、河上 亮、中西 伶奈、河西 文武
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ幼生ライブイメージングによる脂質ナノ粒子の血管内皮接着性評価
3. 学会等名 第96回日本生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 澁川 しおり、河上 亮、福田 亮介、河西 文武、中野 絵梨、須田 謙史、辻川 明孝、村上 達也
2. 発表標題 角膜接着性と生物活性が増強された高密度リポタンパク質の加齢黄斑変性モデルマウスに対する治療効果
3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tatsuya MURAKAMI
2. 発表標題 High-Density Lipoprotein Engineering for Eye Drop Treatment of Age-Related Macular Degeneration
3. 学会等名 The 7th Toyama-Baseel Joint Symposium Connect to the Future Sustainable Collaborations for Drug Development (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 T. Murakami
2. 発表標題 Donor-Acceptor-Linked Molecules for Controlling the Membrane Potential of Living Cells
3. 学会等名 241th ECS Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Murakami
2. 発表標題 Photoregulation of the Membrane Potential of Living Cells with Ferrocene-Porphyrin-Fullerene-Linked Molecules
3. 学会等名 103rd Annual Meeting of the Chemical Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Y. Mizukami, R. Kawakami, R. Shima, S. Shibukawa, R. Fukuda, T. Murakami
2. 発表標題 Apolipoprotein A-I由来ペプチドを用いる新規脂質ナノ粒子の作製
3. 学会等名 The 143rd Annual Meeting of the Japanese Pharmaceutical Society
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 S. Shibukawa, Y. Tsukio, R. Fukuda, T. Murakami
2. 発表標題 Corneal epithelial cell affinity and posterior eye drug delivery ability of lipoprotein variants
3. 学会等名 MBSJ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 R. Kawakami, R. Fukuda, K. Suda, E. Nakano, A. Ichioka, A. Tsujikawa, T. Murakami
2. 発表標題 Neovasculature-targeted lipoprotein mutant eye drops for the treatment of wet age-related macular degeneration in mice
3. 学会等名 MBSJ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Ohashi, R. Fukuda, S. Shibukawa, T. Murakami
2. 発表標題 加齢黄斑変性の早期病態改善を目指した網膜内薬物送達法の開発
3. 学会等名 第71回高分子学会北陸支部研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 SHIMA, Rumina; FUKUDA, Ryosuke; SHIBUKAWA, Shiori; MIZUKAMI, Yu; KAWAKAMI, Ryo; KAWANISHI, Fumitake; HUWYLER, Jeorg; MURAKAMI, Tatsuya
2. 発表標題 Comparative analysis of the pharmacokinetic properties of high-density lipoprotein between zebrafish embryos and mice
3. 学会等名 Toyama-Basel Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 FUKUDA, Ryosuke; NARGIS, Mahmuda; KAWAKAMI, Ryo; NAGAI, Yoshinori; NAKANO, Eri; SUDA, Kenji; TSUJIKAWA, Akitaka; MURAKAMI, Tatsuya
2. 発表標題 Potential of engineered lipoprotein eye drops for the treatment of age-related macular degeneration
3. 学会等名 Toyama-Basel Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福田亮介, NARGIS, Mahmuda, 河上亮, 長井良憲, 中野絵梨, 須田謙史, 辻川明孝, 村上達也
2. 発表標題 CD13リガンドと細胞膜透過ペプチドを含む人工HDL点眼剤の可能性
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 河上亮, 福田亮介, 河西文武, 小倉正恒, 村上達也
2. 発表標題 アクティブターゲティング能を付与した治療用ナノ粒子の作製と生物活性評価
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1件

1. 著者名 村上 達也、澁川 しおり	4. 発行年 2022年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 9
3. 書名 新規モダリティ医薬品のためのDDS技術と製剤化(第6章、第9節:ペプチド会合体のDDS)	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 ナノ粒子作製法	発明者 高田耕児、村上達也	権利者 富山県産業技術 研究開発セン ター、富山県立
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-146373	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 高密度リポタンパク質およびその細胞親和性ペプチドを融合した高密度リポタンパク質の 点眼による後眼部薬物デリバリー	発明者 村上達也、須田謙 史、辻川明孝	権利者 京都大学、富山 県立大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-141459	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 複合脂質含有複合体及びこの複合体を含む組成物	発明者 村上達也	権利者 富山県立大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2024-030964	出願年 2024年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 薬物デリバリーキャリアおよびこれを用いる医薬組成物	発明者 村上 達也、サウエン ラトット カシラワッ ト、福田 亮介、他4	権利者 富山県立大学、 京都大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第7497854	取得年 2024年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

富山県立大学村上研究室HP
<https://www.pu-toyama.ac.jp/BR/murakami/>
 富山県立大学村上研究室HP
<https://www.pu-toyama.ac.jp/BR/murakami/>

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	小倉 正恒 (Ogura Masatsune) (30532486)	順天堂大学・医療科学部・教授 (32620)	
研究分担者	須田 謙史 (Suda Kenji) (70779157)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	

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