

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K18065

研究課題名（和文）間葉系幹細胞エクソソームと脳血管標的化リポソーム融合によるBBB突破と脳梗塞治療

研究課題名（英文）Development of a novel DDS capable of overcoming the blood-brain barrier by fusion of mesenchymal stem cell-derived exosomes and cerebral vessel-targeting liposomes for ischemic stroke therapy

研究代表者

福田 達也（Fukuta, Tatsuya）

和歌山県立医科大学・薬学部・講師

研究者番号：90805160

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：脳梗塞のような中枢疾患の治療においては、脳への薬物移行の障壁となる血液脳関門（BBB）の突破が必要である。本研究では、BBB透過性を有する種類が報告されている細胞外小胞エクソソーム（Exo）に着目し、Exoの脂質膜組成を利用した脂質ナノ粒子リポソームとの融合法の確立に着手した。そして、構築した融合ナノ粒子が、がん細胞や脳血管内皮細胞に高い取り込みを示すことを明らかとした。また、Exoへの機能性脂質・低分子薬物の搭載において、超高压ホモジナイザーを用いた高压乳化処理が有用であることを示し、皮下移植担がんマウスを用いた検討から、in vivoでの疾患治療に適用可能であることが見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞外小胞エクソソーム（Exo）は、BBB透過性を有するなどの利点から、薬物送達システム（DDS）への利用が期待されており、リポソーム等のナノ粒子へのExo様機能の付与やExoへの簡便な機能性分子の修飾や高効率薬物封入の実現は、Exoを用いたDDS製剤の開発研究を加速化する新たな技術となる点で学術的意義がある。また、中枢疾患は未だアンメットメディカルニーズが多いが、本研究のさらなる発展は、中枢創薬に資する新たなDDS技術の開発に貢献できる可能性がある点で、社会的意義があると言える。

研究成果の概要（英文）：For the treatment of brain diseases (e.g., ischemic stroke), the way to overcome the blood-brain barrier (BBB) is necessary to realize efficient drug delivery to the brain.

In this study, we focused on one of the extracellular vesicles, exosomes (Exos), as Exos derived from some kinds of cells were reported to have the capability to pass through the BBB and deliver entrapped functional molecules. At first, we attempted to prepare functional nanoparticles by membrane fusion of Exos, on which membranes phosphatidylserine (PS) is reported to be present, and liposomes composed of PS. The prepared nanoparticles exhibited high cellular uptake into cancer cells and brain endothelial cells in vitro. Also, the present study demonstrated that use of high-pressure homogenization (HPH) using a microfluidizer is a promising approach to modify Exos with functional lipids and also to encapsulate low-molecular drugs into Exos, and that the prepared functional Exos is useful for cancer therapy.

研究分野：薬剤学・DDS

キーワード：細胞外小胞 エクソソーム リポソーム DDS 脂質膜融合 高压乳化処理 マイクロフルイダイザー
がん

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。

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞や脳腫瘍などの中枢疾患は、死因および要介護に至る原因疾患の上位を占めるものが多く、克服が強く望まれている。その治療薬候補として低分子医薬のみならず、核酸や抗体といった高分子医薬の開発が近年進んでいるが、脳への移行性は極めて低いのが現状である。その原因として、血液と脳の間物質移行を厳密に制御し、脳の恒常性に寄与している血液脳関門 (Blood-brain barrier: BBB) の存在が挙げられる。そのため、脳実質への確実な薬物送達を実現するためには、最大の障壁である BBB を突破する技術の開発が必須である。

生体内の細胞から分泌される細胞外小胞の一種であるエクソソーム (Exo) は、核酸やタンパク質等を内包し細胞間で輸送・情報伝達を行っていること、また BBB 透過能を有する Exo も報告されていることから、生体由来の脳への DDS キャリアとしての応用が期待されている。中でも、間葉系幹細胞 (MSC) 由来の Exo (MSC-Exo) は、膜タンパク質機能による BBB 透過性と内包物質による抗炎症効果等が知られ、脳梗塞を始めとする様々な疾患への応用が期待されているが、血中滞留性および脳梗塞部位への特異性が低く、患部への到達量の制限されること、また DDS キャリアとして用いる際に、効率的な薬物封入法が欠如していることが課題である。そこで、薬物封入・リガンド修飾技術に関して多くの実績があるリポソームに長期血中滞留性および脳梗塞部位 BBB 標的性を付与し、それを MSC-Exo と融合させることで、双方の機能を併せ持つナノ粒子を構築することができれば、脳梗塞部位 BBB を能動的に突破し、高い脳保護効果を発揮する新たな DDS を開発できると着想した。

2. 研究の目的

上記の研究背景に基づき、本研究では、Exo の脂質膜組成を利用したリポソームとの膜融合による機能性ナノ粒子 (Chimeric nanoparticles: CM-NP) の構築、およびその機能性評価を第一の目的とした。一方、本検討を行う過程で新たに生じた課題を解決するため、Exo への効率的かつスケールアップを考慮した薬物封入・機能性脂質修飾法の開発を目的として、超高压ホモジナイザーを用いた高压乳化処理による Exo の高機能化に関する検討も併せて実施した。

3. 研究の方法

(1) カルシウム融合法による Exo とリポソームの膜融合を利用した CM-NP の構築:

Exo 膜中の特徴的な構成脂質として phosphatidylserine (PS) が知られている。一方、Exo 膜と同様に脂質二分子膜から構成されるリポソームは、PS 等の酸性リン脂質を構成脂質とする場合に、カルシウムイオン存在下で脂質膜同士が融合し、その後キレート剤 EDTA を添加することで一枚膜リポソームを再形成することが知られ、カルシウム融合法として過去に DNA 等の封入などに応用されていた。本検討では、過去に我々が使用実績のあったマウスメラノーマ B16F1 細胞由来の Exo (B16-Exo) をモデル Exo として用い、またリポソームは egg phosphatidylcholine を主要構成成分として、dioleoylphosphatidylserine (DOPS) を 0, 10, 25, あるいは 50% 含有するものを使用し、カルシウム融合法による B16-Exo と PS リポソームの融合の有無を評価した。この時、リポソームを Rhodamine 標識 dioleoylphosphatidylethanol (DOPE)、NBD 標識 DOPE の 2 種の蛍光標識脂質を用いて標識することで、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) が生じる条件下とし、B16-Exo との膜融合によりリポソーム膜中での蛍光脂質間の距離が離れ、FRET 効率が低下することを指標に融合効率を評価した。また、密度勾配遠心分離法を利用することによっても、B16-Exo と PS リポソームの融合を確認した。

(2) CM-NP の細胞内取り込みおよび抗がん剤封入による細胞傷害効果に関する検討:

(1) で構築した CM-NP を Exo 蛍光標識試薬として汎用される PKH67 を用いて蛍光標識し、Exo の由来細胞である B16F1 細胞へ添加した際の一定時間後の細胞内取り込みを共焦点顕微鏡により観察した。また、細胞内取り込み効率を定量化するため、界面活性剤により細胞を溶解し、細胞溶解液中の PKH67 由来の蛍光をマイクロプレートリーダーにて測定した。また、硫酸アンモニウム濃度勾配により抗がん剤ドキソルビシン (DOX) を封入した PS リポソームを作製し、それをカルシウム融合に用いることで、Exo 内への DOX 封入が可能かどうか検討するとともに、B16F1 細胞に添加した際の細胞傷害活性を評価した。

(3) MSC-Exo を用いて作製した CM-NP のヒト脳血管内皮細胞株への細胞内取り込みに関する検討:

(1)、(2) の検討に基づき、ヒト MSC 由来の培養上清から超遠心法により単離した MSC-Exo を用い、MSC-Exo と PS リポソームをカルシウム融合させることで、CM-NP を作製した。本 CM-NP をヒト脳血管内皮細胞株である hCMEC/D3 細胞へ添加し、一定時間後の細胞内取り込みを共焦点顕微鏡により評価した。

(4) 高圧乳化処理 (High-pressure homogenization: HPH) による Exo 物性への影響評価：
超高压ホモジナイザーとして、1-6 mL スケールのサンプルに適用可能な小型タイプの LV-1 を使用した。MSC-Exo は培養上清からの単離に比較的高価なランニングコストを要したため、炎症部位や脳への薬物送達に使用された例のあるマウスマクロファージ様細胞 RAW264 由来の Exo (RAW-Exo) を用いた。超遠心法により単離した RAW-Exo を HPH に供した後の粒子物性、膜タンパク質発現量、また細胞内取り込みへの影響に関してそれぞれ検討を行った。

(5) HPH による Exo への機能性脂質・薬物搭載とがん治療への応用：

機能性脂質として distearoylphosphatidylethanolamine-polyethylene glycol2000 (DSPE-PEG)、モデル薬物として低分子抗がん剤の DOX を用い、HPH による RAW-Exo へのそれぞれの搭載を細胞内取り込み効率の変化、および DOX 吸光度の測定により評価した。そして、HPH により作製した DOX 封入 PEG 修飾 RAW-Exo の *in vivo* における機能性を評価するため、マウス結腸癌細胞株 Colon26 皮下移植担がんマウスに尾静脈内後の抗がん効果を評価した。

4. 研究成果

(1) カルシウム融合法による Exo とリポソームの膜融合を利用した CM-NP の構築：

初めに、FRET 条件下にある PS リポソームと B16-Exo をカルシウム融合させた後の FRET 効率の低下を指標に、双方の融合効率を評価した。その結果、PS 0 mol% のリポソームでは、B16-Exo との融合による FRET 効率低下がほとんど認められなかった一方で、PS リポソーム、特に PS 25 mol% のリポソームにおいて最も FRET の解消が観察された (図 1)。次に、B16-Exo と PS 25 mol% リポソーム (以下、PS リポソームと称する) をそれぞれ PKH67 および Rhodamine 標識 DOPE にて標識し、カルシウム融合後のナノ粒子を密度勾配遠心分離に供し分画したところ、カルシウム融合処理を行っていない B16-Exo、PS リポソームはそれぞれ異なる画分に存在していた一方で、カルシウム融合させた場合では同一画分に PKH67 および Rhodamine の蛍光が観察された。これらの結果から、カルシウム融合法により Exo と PS リポソームを融合できること、すなわち CM-NP を構築できることが示唆された。

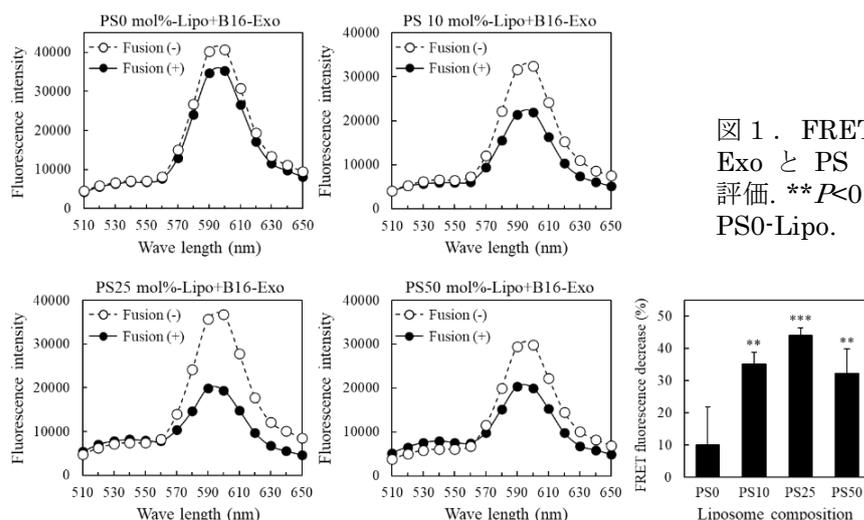


図 1. FRET を利用した B16-Exo と PS リポソームの膜融合評価. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. PS0-Lipo.

(2) CM-NP の細胞内取り込みおよび抗がん剤封入による細胞傷害効果に関する検討：

PS 25 mol% リポソームを用いて作製した CM-NP を PKH67 にて蛍光標識し、Exo の由来細胞である B16F1 細胞に添加し、その細胞内取り込みを評価した。その結果、PS リポソームと比較して有意に高い取り込みを示し、またその取り込み効率は B16-Exo と同程度であることが、共焦点顕微鏡観察および細胞溶解による PKH67 蛍光量の測定から明らかとなった (図 2)。このことから、カルシウム融合法により作製した CM-NP の脂質膜中に、Exo 由来の膜タンパク質が存在しており、それにより Exo と同程度の細胞内取り込みを示したことが示唆された。次に、リポソーム内外水相の硫酸アンモニウム濃度勾配を利用したリモートローディング法により、抗がん剤である DOX を内封した PS リポソームを調製し、本リポソームを B16-Exo とカルシウム融合させた後の CM-NP への DOX 封入効率を評価したところ、PS リポソーム群で約 71%、CM-NP 群で約 67% とほぼ同程度であった。DOX を B16-Exo とインキュベートしたのみでは DOX 封入効率が約 5% であったことから、カルシウム融合法が Exo への薬物封入法としても応用できる可能性が示された。さらに、DOX 封入 CM-NP を B16F1 細胞に添加し、その細胞傷害活性を評価したところ、遊離の DOX 溶液および DOX 封入 PS リポソーム群と比較して高い活性を示した。モデル Exo として B16-Exo を用いたこれまでの検討結果から、PS を利用したカルシウム融合による Exo とリポソームの融合が可能であること、また本方法が Exo への薬物封入法として応用できることが示唆された。一方、動的光散乱法による測定結果から、CM-NP の平均粒子径は約 380 nm であったことから、*in vivo* 応用への課題が残った。

(3) MSC-Exo を用いて作製した CM-NP のヒト脳血管内皮細胞株への細胞内取り込みに関する検討:

ヒト MSC 由来の培養上清から超遠心法により MSC-Exo を単離し、Exo マーカータンパク質である CD9、CD81 の発現を Western blotting により確認した。また平均粒子径、多分散指数、 ζ 電位はそれぞれ約 240 nm、0.342、-22 mV であった。得られた MSC-Exo を用い、

(1)・(2) の検討結果に基づき CM-NP の作製を行ったところ、FRET の解消が認められ、MSC-Exo と PS リポソームの膜融合が確認できた。一方、カルシウム融合後の CM-NP の平均粒子径が約 640 nm と顕著に増大し、B16-Exo を用いて作製した際と同様に課題が残る結果となった。次に、MSC-Exo および CM-NP を PKH67 で蛍光標識し、hCMEC/D3 細胞へ添加した 6、24 時間後の細胞内取り込みを共焦点顕微鏡にて評価したところ、CM-NP は MSC-Exo と同程度の細胞内取り込みを示したことから、構築した CM-NP の膜中に MSC-Exo の膜タンパク質が保持され、その機能が発揮されたことが示唆された。しかし、カルシウム融合法による CM-NP 構築において粒子径の制御が難しく再現性が乏しいこと、またスケールアップを考慮した際に簡便かつ効率的な Exo への薬物封入、リガンド修飾による機能性付与の必要があることから、次のステップとして超高压ホモジナイザーを用いた HPH による Exo 製剤の構築に着手した。

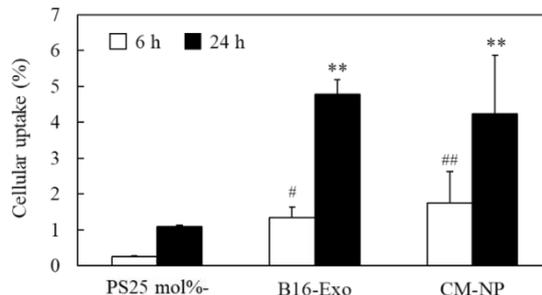
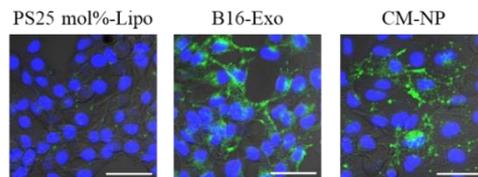


図 2. CM-NP の B16F10 への細胞内取り込みの共焦点顕微鏡観察画像、および細胞溶解による定量評価の結果 (下部)。青:細胞核、緑:ナノ粒子、スケールバー: 50 μ m. # P <0.05, ## P <0.01 vs. PS25 mol%-Lipo (6 h) and ** P <0.01 vs. PS25 mol%-Lipo (24 h).

(4) 高压乳化处理 (High-pressure homogenization: HPH) による Exo 物性への影響評価:

以降の検討で使用した RAW-Exo は超遠心法により培養上清から単離し、平均粒子径、多分散指数、 ζ 電位はそれぞれ約 150 nm、0.25、-30 mV であった。HPH による処理圧力を 20,000 あるいは 30,000 psi (LV-1 による最大処理圧力) とし、HPH を 10 サイクル繰り返した際の粒子物性や Exo マーカータンパク質発現量への影響について検討した。なお、HPH により生じる熱による Exo 中のタンパク質変性等を防ぐ目的で、各サイクル間でサンプルを 5 分間氷上にて冷却した。検討の結果、未処理の RAW-Exo と比較して 20,000 psi の処理では 10 nm 程度、30,000 psi では 20 nm 程度の平均粒子径の減少が観察されたが、多分散指数は 0.3 未満と良好な値であり (図 3A)、またクライオ電子顕微鏡観察より、粒子形状には変化が認められなかった。さらに、 ζ 電位や Exo マーカータンパク質 Alix、CD81 の発現量にも変化は観察されなかった。次に、20,000 あるいは 30,000 psi で 10 サイクルの HPH 処理を行った RAW-Exo を PKH67 にて蛍光標識し、由来細胞である RAW264 細胞、またマウス結腸癌 Colon-26 細胞への取り込みを評価したところ、未処理の RAW-Exo と比較していずれの細胞に対しても取り込み効率はほとんど変化しなかった (図 3B)。このことから、本検討で使用した HPH 条件においては、RAW-Exo の粒子物性やタンパク質発現量と機能性に変化がないことが示唆された。

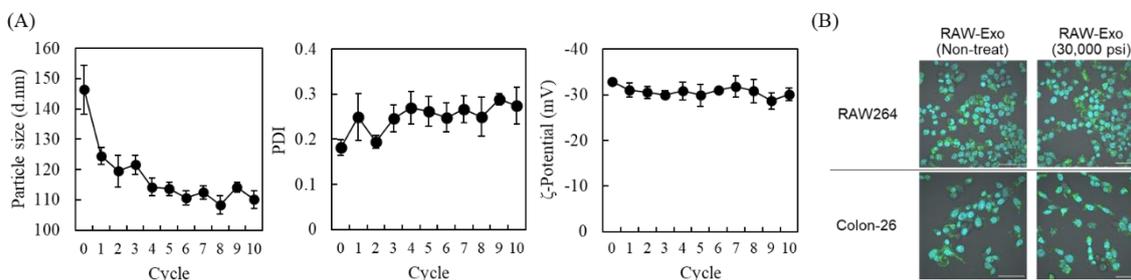


図 3. HPH 後の RAW-Exo の粒子物性 (A)、細胞内取り込み (B、青:細胞核、緑:RAW-Exo) への影響評価。

(5) HPH による Exo への機能性脂質・薬物搭載とがん治療への応用:

次に、HPH による RAW-Exo への DSPE-PEG 修飾と、低分子抗がん剤 DOX の封入を行った。まず、DSPE-PEG を RAW-Exo 懸濁液に混合し、30,000 psi の HPH を 10 サイクル行ったところ、PEG 修飾により RAW264、Colon-26 細胞への取り込み効率が減少し、過去に報告されていた 37°C で 1 時間 DSPE-PEG をインキュベーションするのみと同程度の取り込み効率の減少が観察された。このことから、HPH による処理中に Exo へ PEG が修飾されたことが明らか

となり、PEG 末端に標的化リガンド等を修飾することでさらなる機能性の付与が可能となることが期待できる結果を得た。次に、DOX 溶液を RAW-Exo 懸濁液に一定量懸濁させ、37°C で 1 時間インキュベート、あるいは 20,000 psi、30,000 psi で HPH した際の DOX 封入効率を評価したところ、単なるインキュベートと比較して HPH の処理圧力依存的な DOX 封入効率の増大が認められ、さらに DSPE-PEG を同時に混合し HPH することでその効率が有意に上昇した。HPH による RAW-Exo 中への DOX 封入メカニズムや存在様式等を今後詳細に明らかとする必要があるが、上記の検討結果より、超高压ホモジナイザーを用いた HPH により Exo への機能性脂質および低分子抗がん剤 DOX の一製剤工程での同時搭載が可能であることが明らかとなった。最後に、疾患モデルとして容易に作製可能な Colon-26 皮下移植マウスを用い、作製した DOX 封入 PEG 修飾 RAW-Exo を尾静脈内投与し (DOX 量として 2 mg/kg/injection) その抗腫瘍効果を評価したところ、PBS 投与群と比較して有意に腫瘍成長を抑制し、DOX 溶液投与群と比較して高い抗腫瘍効果を発揮した (図 4)。以上の結果より、作製した Exo 製剤が *in vivo* の疾患治療においても適用可能であることが示され、Exo の高機能化において超高压ホモジナイザーによる HPH が有用であることが示唆された。

本研究成果より、Exo 膜中の PS を利用した PS リポソームとのカルシウム融合により、Exo 内へ簡単に薬物を封入可能であること、またリポソームへ Exo 様機能を付与できる可能性を見出したが、脳疾患治療に向けた *in vivo* 応用に向けては粒子径制御等の課題も見つかった。一方、超高压ホモジナイザーを用いた HPH による Exo の高機能化に関する検討から、一製剤工程により Exo への機能性脂質修飾・薬物封入が可能であることが明らかとなり、*in vivo* の疾患治療にも適用可能であることを見出した。今後さらに研究を進展させ、中枢創薬に資する DDS 開発に向け、検討を進めていきたい。

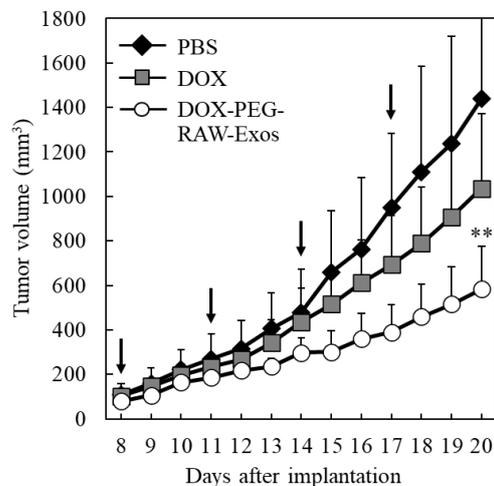


図 4. DOX 封入 PEG 修飾 RAW-Exo によるがん治療効果. 矢印: 各サンプル投与日. ** $P < 0.01$ vs. PBS.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Fukuta Tatsuya, Nishikawa Akina, Hiramachi Ami, Yamashita Sachika, Kogure Kentaro	4. 巻 46
2. 論文標題 Development of functional chimeric nanoparticles by membrane fusion of small extracellular vesicles and drug-encapsulated liposomes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	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） なし	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 Fukuta Tatsuya, Ikeda-Imafuku Mayumi, Kodama Satoshi, Kuse Junko, Matsui Ko, Iwao Yasunori	4. 巻 16
2. 論文標題 One-Step Pharmaceutical Preparation of PEG-Modified Exosomes Encapsulating Anti-Cancer Drugs by a High-Pressure Homogenization Technique	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 108 ~ 108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ph16010108	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 Fukuta Tatsuya, Ikeda-Imafuku Mayumi, Iwao Yasunori	4. 巻 --
2. 論文標題 Development of Edaravone Ionic Liquids and Their Application for the Treatment of Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	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） 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00103	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 Fukuta Tatsuya	4. 巻 141
2. 論文標題 Development of Biomembrane-mimetic Nanoparticles for the Treatment of Ischemic Stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1071 ~ 1078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/yakushi.21-00114	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 Fukuta Tatsuya, Oku Naoto, Kogure Kentaro	4. 巻 14
2. 論文標題 Application and Utility of Liposomal Neuroprotective Agents and Biomimetic Nanoparticles for the Treatment of Ischemic Stroke	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 361 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14020361	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 Fukuta Tatsuya, Kogure Kentaro	4. 巻 70
2. 論文標題 Biomimetic Nanoparticle Drug Delivery Systems to Overcome Biological Barriers for Therapeutic Applications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 334 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00961	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 Yoneda Shintaro, Fukuta Tatsuya, Ozono Mizune, Kogure Kentaro	4. 巻 611
2. 論文標題 Enhancement of cerebroprotective effects of lipid nanoparticles encapsulating FK506 on cerebral ischemia/reperfusion injury by particle size regulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	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) 10.1016/j.bbrc.2022.04.080	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 福田達也	4. 巻 46(5)
2. 論文標題 脳梗塞部位の血管内皮層突破を目指した生体膜模倣微粒子の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 膜 (MEMBRANE)	6. 最初と最後の頁 306 ~ 311
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 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 米田晋太郎、福田達也、大園瑞音、小暮健太郎
2. 発表標題 FK506封入脂質ナノ粒子の粒子径制御による脳虚血/再灌流障害に対する治療効果の向上
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山下祥花, 平町愛美, 福田達也, 大園瑞音, 真島英司, 小暮健太郎
2. 発表標題 改変型Protein Aを用いた抗体修飾によるエクソソーム基盤ナノ粒子への標的化能の付与
3. 学会等名 日本膜学会第44年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平町愛美, 福田達也, 大園瑞音, 小暮健太郎
2. 発表標題 エクソソームとリポソームのキメラナノ粒子構築と脳血管内皮細胞取り込みの検討
3. 学会等名 膜シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金山鈴華, 福田達也, 大園瑞音, 小暮健太郎
2. 発表標題 細胞外小胞Exosomeの皮内送達による皮膚炎症抑制の検討
3. 学会等名 膜シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田達也, 池田真由美, 兒玉智史, 松井 航, 長谷川浩司, 岩尾康範
2. 発表標題 高压乳化処理を用いた一製剤工程によるPEG修飾抗がん剤封入エクソソームの調製とがん治療への応用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiramachi A, Fukuta T, Ozono M, Kogure K
2. 発表標題 Development of a novel DDS carrier having targetability to specific tissues by membrane fusion of exosome and liposome
3. 学会等名 13th International Congress on Membranes and Membrane Processes (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamashita S, Hiramachi A, Fukuta T, Ozono M, Majima E, Kogure K
2. 発表標題 Antibody modification of exosome-based nanoparticles using improved Protein A to provide targeting ability
3. 学会等名 13th International Congress on Membranes and Membrane Processes (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田達也, 小暮健太郎
2. 発表標題 生体バリアの突破を目指した生体膜模倣DDSの開発
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 福田達也
2. 発表標題 脳梗塞部位の血管内皮層突破を目指した生体膜模倣微粒子の開発
3. 学会等名 日本膜学会第43年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福田達也
2. 発表標題 白血球・細胞外小胞の特性を模倣した生体膜模倣微粒子の開発
3. 学会等名 第28回日本血液代替物学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米田晋太郎，福田達也，小暮健太郎.
2. 発表標題 脳虚血/再灌流障害の治療を目指した粒子径制御リポソーム化FK506の構築
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米田晋太郎，福田達也，大園瑞音，小暮健太郎.
2. 発表標題 粒子径制御FK506内封脂質ナノ粒子の構築と脳梗塞部位への送達効率の向上
3. 学会等名 第60回日本薬学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平町愛美, 西川明菜, 福田達也, 小暮健太郎, 大園瑞音
2. 発表標題 エクソソームとリポソームの膜融合による組織指向性を有する新規DDSキャリアの構築
3. 学会等名 膜シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下祥花, 福田達也, 大園瑞音, 小暮健太郎
2. 発表標題 改変型Protein Aを用いた抗体修飾によるエクソソームへの標的化能の付与
3. 学会等名 膜シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金山鈴華, 福田達也, 大園瑞音, 小暮健太郎
2. 発表標題 ヒト骨髄由来間葉系幹細胞Exosome の皮内送達による皮膚炎症抑制の試み
3. 学会等名 膜シンポジウム2021
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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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