

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23680054

研究課題名(和文) 経強膜マルチドラッグデリバリーによる神経網膜保護研究

研究課題名(英文) Retinal neuroprotection by transscleral multi-drug delivery

研究代表者

永井 展裕 (NAGAI, Nobuhiro)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30400039

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,900,000円、(間接経費) 5,970,000円

研究成果の概要(和文)：多剤を独立徐放性制御可能な経強膜マルチドラッグデリバリーシステム(DDS)を開発した。デバイスは微細成型したリザーバー、徐放膜、薬剤の3つから構成される。これらの基材として、光硬化性のポリエチレングリコールジメタクリレート(PEGDM)とトリエチレングリコールジメタクリレート(TEGDM)を使用した。薬剤の放出性はPEGDM/TEGDMの組成非で制御可能である。3種類の蛍光色素徐放デバイスをラット眼へ移植した結果、4週にわたって眼内に色素が確認できた。エダラボンとウノプロストンのマルチ徐放デバイスをラット眼に移植し、網膜光障害を行った結果、網膜電図等の解析からデバイスの網膜保護効果を確認した。

研究成果の概要(英文)：We developed a polymeric device for multi-drug transscleral-delivery to the retina at independently controlled release rates. The device comprises a microfabricated reservoir, controlled-release cover, and drug formulations, which were made of photopolymerized tri(ethyleneglycol)dimethacrylate (TEGDM) and poly(ethyleneglycol)dimethacrylate (PEGDM). The release rate of each drug is controlled by varying the PEGDM/TEGDM ratio in its formulation. When the devices containing three different fluorescents were implanted onto rat sclerae, fluorescence was observable in the ocular tissues during 4 weeks implantation. The device when simultaneously releasing two drugs, edaravone (EDV) and unoprostone (UNO), with controlled release manner precluded the reductions of electroretinographic amplitudes, retinal thickness, and the number of apoptotic cells after light exposure in rats, suggesting that co-delivery of EDV and UNO attenuates light-induced retinal damage morphologically and functionally.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：薬物伝達システム

1. 研究開始当初の背景

視覚は情報の8割を占めるため視覚障害は生活の質を著しく低下させる。失明原因の上位は網膜疾患である。中でも高齢者に多い加齢黄斑変性症(AMD)はその病態解明と治療法開発が十分ではなく、失明予防対策は社会的な重要課題の1つである。AMDは脈絡膜新生血管(CNV)が病態の中心となり二次的に視細胞を変性させる。視細胞を主とする神経網膜はいったん障害されると最善の治療を施しても視機能の回復は困難である。従って現時点の最善治療は予防である。AMDの予防的治療戦略はCNV抑制と神経網膜保護である。外科的なCNVの抜去・凝固は侵襲が強いため、薬物による網膜保護治療は患者に優しい。しかし眼の最深部である網膜に持続的に薬物を送達することは容易ではない。点眼は角膜によって網膜に薬物が到達しない場合が多い。眼内注射は網膜に直接投与できるため効果が高く、CNV発生に関わる血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の中和抗体は好成績を収めている。しかしVEGFの抑制は血管恒常性を崩壊する可能性がある。また、単純な眼内投与では薬物はクリアランスされるため頻回投与が必要になる。これは患者への身体的、経済的負担が大きい。従ってVEGF抑制に頼らない神経網膜保護薬の開発や低侵襲な薬剤投与方法の開発が重要になる。すなわちドラッグデリバリーシステム(DDS)は患者の負担を軽減し、面倒な点眼をなくして服薬コンプライアンスを改善し、効率的な投与によって医療費を節約できる可能性がある。過去に実用化された眼内インプラントDDSは眼内操作に伴う合併症等、患者の身体的負担が大きいため現実的ではない。研究段階の他のDDSも侵襲的な硝子体手術が必要なものばかりであるのが現状である。

2. 研究の目的

本研究は上述の課題、すなわち低侵襲で確実な眼内薬物投与方法の開発、眼内薬物動態の持続的制御、抗VEGF抗体のVEGF阻害による副作用の低減、単剤投与による一因子抑制だけでは病態抑制が困難、を解決するために次の検討を行う。侵襲性の低い強膜パッチ型の経強膜DDSの開発、新しい薬物拡散機構を有する徐放制御性に優れた薬物徐放カプセルの作製、HSP誘導剤、抗酸化剤、Caチャネル拮抗剤等の網膜保護薬剤による神経保護、多剤動態制御を可能にするマルチDDSの開発。また細胞培養と小動物実験で神経網膜保護が期待される臨床薬物をスクリーニングし、DDS化による多剤動態制御を検討する。網膜変性動物モデルを用いて網膜保護エビデンスを検討する。

3. 研究の方法

(1) 材料

デバイス基材

Polyethyleneglycol dimethacrylate (PEGDM、

Mn 875、Aldrich)

Triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDM、Mw 278.6、Aldrich)

2-Hydroxy-2-methylpropiophenone (HMP、Mw 164.2、Aldrich)

蛍光色素

Fluorescein (FL、Mw 332.31、Wako)

Rhodamine-B (Rho、Mw 479.02、Wako)

4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI、Mw 350.25、Wako)

薬剤

Geranylgeranylacetone (GGA、Mw 330.55、エーザイ社から提供)

Edaravone (EDV、Mw 174.20、Wako)

Unoprostone isopropyl (UNO、Mw 424.64、アールテック・ウエノ社から提供)

徐放試験

Phosphate-buffered saline (PBS、Wako)

Shim-pack VP-ODS 150L*4.6 (GGA用カラム、島津)

Gemini 5u C18 110A (EDV用カラム、

Phenomenex)

YMC-pack ODS-AQ (UNO用カラム、YMC)

動物実験

SDラット (200-250g、熊谷商店)

Deoxynucleotidyl transferase-mediated biotinylated deoxyuridine triphosphate nick end labeling (TUNEL、Millipore)

ウェスタンブロット試薬 (Biorad)

抗体 (Cell signaling)

(2) DDS作成方法

DDSはリザーバー、薬剤ペレット、カバーの3つから構成される。TEGDM 5mLにHMP 0.1mLを混ぜる。PEGDM 5mLにHMP 0.1mLを混ぜる。上記のTEGDM (P0)とPEGDM (P100)を2:8 (P80)、3:7 (P70)、4:6 (P60)、6:4 (P40)、8:2 (P20)で混ぜる。これらを真空ポンプで10分脱気する。Polydimethylsiloxane (PDMS)製の鋳型(作成方法は発表論文1,3を参照)にP0をキャストし、UV照射機(LC8、浜松ホトニクス)で11.6 mW/cm²で40秒照射しリザーバーを作成する。蛍光色素を任意のPEGDM/TEGDMポリマーに混合しPDMS鋳型にキャストし11.6 mW/cm²で40秒UV照射し、薬剤ペレットを作成する。リザーバーに薬剤ペレットを充填し、任意のPEGDM/TEGDMポリマーをペレット上にキャストし11.6 mW/cm²で4分UV照射しDDSが完成する。

(3) 蛍光色素マルチDDSの作製

FL、Rho、DAPIの3種類をモデル薬剤として使用した。各色素をP40、P60、P70、P100でペレット化し(50 mg/ml)、3分の1にカットして、各1個ずつをリザーバーに詰めて、P100でカバーしてマルチDDSを作成した。DDSをPBSに浸漬し37℃で静置し、定期的にPBSを回収して蛍光強度を測定した(Fluoroscanner Ascent)。新しいPBSを添加して、37℃静置を継続した。各蛍光色素の標準直線を作成し、濃度を算出した。Cumulative release

としてグラフ化した。

(4) FL を用いた徐放制御性の検討

本 DDS の徐放制御性を FL を用いて検討した。FL を P60 でペレット化し (50 mg/ml) リザーバーに詰めて、P0、P20、P40、P60、P80、P100 でカバーして DDS を作成した。DDS を PBS に浸漬し、37 で静置し、定期的に PBS を回収して蛍光強度を測定した。新しい PBS を添加して 37 静置を継続した。FL の標準直線を作成し、濃度を算出した。Cumulative release としてグラフ化した。

(5) PEGDM/TEGDM ポリマーの膨潤性

P0、P20、P40、P60、P80、P100 のペレットを作成し、重量を測定後 (Wa) PBS に浸漬し 37 で静置した。24 時間後、膨潤した各ペレットの重量を測定した (Wb)。膨潤率を $(W_a/W_b \times 100)$ として計算した。

(6) ラットへの蛍光色素マルチ DDS 移植

(5) で作成した蛍光色素マルチ DDS をラットの強膜上に移植し、1 週間後と 4 週間後に眼球を摘出して標本を作成し、蛍光色素の網膜内分布を観察した。また、摘出した眼球を網膜と強膜/脈絡膜/網膜色素上皮に分画して、各ホモジネートの蛍光強度を測定した。

(7) GGA、EDV、UNO の DDS 化

GGA、EDV、UNO を P40、P60 でペレット化し (250 mg/ml) リザーバーに詰めて、P0、P20、P40、P60、P100 でカバーして DDS を作成した。DDS を PBS に浸漬し 37 で静置し、定期的に PBS を回収して高速液体クロマトグラフィー (HPLC、島津) で濃度を測定した。新しい PBS を添加して 37 静置を継続した。薬剤の標準直線を作成し濃度を算出した。Cumulative release としてグラフ化した。

(8) 薬剤の細胞保護濃度の検討

ラット網膜神経節細胞株 (RGC-5) の低酸素・低栄養培養における EDV、UNO の細胞保護効果を検討した。96 ウェルプレートに細胞播種後、48 時間後に各薬剤を含む培地で 24 時間培養した (DMEM、5.5 mM Glucose)。各薬剤を含む低栄養培地 (DMEM、2.8 mM Glucose) に交換し、低酸素インキュベーター (2% O₂) で 24 時間培養した。細胞生存数を MTS キット (Promega) で測定した。

(9) ラット網膜光障害実験

EDV と UNO のマルチ DDS の網膜保護効果をラット網膜光障害モデルで検討した。EDV の P60 ペレットと UNO の P40 ペレットを 2 等分に分割し、各 1 個をリザーバーに詰めて、P60 でカバーしてマルチ DDS を作成した (EDV/UNO)。比較として PBS を P60 でペレット化し 2 等分に分割して、EDV ペレットと組み合わせた DDS (EDV) と UNO と組み合わせた DDS (UNO) および PBS のみで構成された DDS (PBS) の 3 つを作成した。DDS をラット強膜上に移植後、1 週間後に専用ケージで光障害を行った (8000Lux、24 時間)。障害後 4 日間暗順応し網膜電図 (ERG、Mayo) を測定した。刺激光は Single flash (0.477 log cd*s/m²) で行った。ERG 後 11 日目に眼球を

摘出しパラフィン包埋後の薄切標本の HE 染色および TUNEL を行った。また摘出眼球から網膜を分画しホモジネートのウェスタンブロットを行った (方法は発表論文 1 を参照)。

4. 研究成果

(1) 蛍光色素マルチ DDS の徐放性

3 種類の蛍光色素をモデルドラッグとして用いて各色素の独立徐放制御性を検討した。各色素は分子量の異なる 2 種類のポリエチレングリコールジメタクリレート (PEGDM と TEGDM) の混合物と混ぜて UV 重合しペレット化した。ペレットの PEGDM と TEGDM の混合率は P100、P70、P60 の 3 種類を検討した。カバーは P100 と P60 を使用した。その結果、DDS 中の各色素のペレット条件に応じて各色素の徐放性を独立に制御できることがわかった。また、カバー条件が変わると、カバーによる徐放制御によって各色素の徐放量を制御することができた。

本システムでは、ペレットやカバー中の PEGDM 比率が高いほど早い徐放性を示す。この考察として FL-P60 ペレットを P100、P80、P60、P40、P20、P0 でカバーしたシングル DDS を作成し、その徐放性と P100~P0 ペレットの水に対する膨潤性を評価した。その結果、FL の徐放性は PEGDM の比率が高いほど放出性が早く、TEGDM が 100% (P0) のときは放出を認めなかった。また膨潤性は PEGDM 比率が高いほど高かった。膨潤率と放出性の間には高い相関が見られた。これらの結果から TEGDM は膨潤性が低いため水分を透過することができず放出性を認めないこと、また PEGDM 比率が高まるほど膨潤性が高まり水分の透過が高まることによって放出性が高まること示唆された。

(2) 蛍光色素マルチ DDS の眼内動態

Device A (FL-P60/Rho-P40/DAPI-P60) と Device B (FL-P40/Rho-P60/DAPI-P60) をラット強膜上に移植後、1 週間と 4 週間後に眼球を摘出し薄切標本の蛍光顕微鏡観察を行った。Device A は FL が Rho より早い徐放を示し、Device B は Rho が FL より早い徐放を示すように設計した。DAPI はいずれも同じ徐放性とした。その結果、移植 1 週目において蛍光色素の徐放性とほぼ一致して網膜内の蛍光が観察された。また弱拡大写真ではデバイスの移植部位周辺部に強い蛍光が観察され、視神経の反対側には蛍光は観察されなかった。移植 4 週目においても 1 週目と同様に徐放性と一致して網膜内に蛍光が観察された。蛍光強度は 1 週目とほぼ同じであり、持続的に一定量が徐放されていることが示唆された。また、4 週目でも移植部位周辺に蛍光が観察され、高い局所性が示唆された。

(3) 薬剤 (GGA、EDV、UNO) の DDS 化

蛍光色素と同様に PEGDM/TEGDM の比率で GGA、EDV、UNO の徐放制御が可能であった。いずれも PEGDM 比率が高いほど放出性は高かった。ただし同じカバー条件でも放

出量は薬剤によって異なった。これは薬剤の性質（水溶性、脂溶性、分子量）によるものと推定している。

EDV の P60 ペレットと UNO の P40 ペレットをデュアルに搭載したマルチ DDS の徐放性は、蛍光色素の検討と同様に各ペレットの PEGDM/TEGDM 比を変えることによって各薬剤の徐放性を独立に制御できることがわかった。

(4) 薬剤の細胞保護濃度の検討

UNO の濃度は 100, 200, 300 μM に設定し、それぞれに EDV の濃度を 0, 18.75, 37.5, 75, 150, 300 μM で組み合わせたときの細胞生存率を MTS 法で評価した。その結果、UNO 単独 (100, 200, 300 μM) でも保護効果を示したが、EDV が 18.75 ~ 75 μM 共存するとき最も高い細胞生存率が見られ、相乗効果が見られた。EDV と UNO の濃度で細胞生存率を 3 次元プロットした結果、最も高い細胞生存率を示した組合せは UNO 300 μM / EDV 18.75 μM であった。以上より、EDV と UNO の同時添加によって相乗効果的に低酸素ストレスから細胞保護する可能性が示唆された。

(5) ラット網膜光障害実験

EDV/UNO 徐放デバイスの網膜保護エビデンスをラット網膜光障害モデルを用いて検討した。コントロールとして EDV/PBS、UNO/PBS、PBS/PBS の組合せデバイスを作成した。光障害によって ERG 振幅値の低下が観察された。最初に現れる負の振幅 (a 波) とその後現れる正の振幅 (b 波) の平均値を評価した。いずれも EDV および UNO の徐放によって振幅値の低下が抑制されていた。特に b 波では EDV/UNO 徐放デバイス群で有意に高い振幅値を示した。a 波は網膜外層で主に視細胞由来、b 波は網膜内層で主に双極細胞やアマクリン細胞由来の信号を示している。EDV と UNO のマルチ徐放によって視細胞だけでなく双極細胞やアマクリン細胞の保護に効果があることを示唆している。

組織学的評価から光障害によって ONL 厚みの低下を認めたと薬剤徐放デバイス群では厚みが維持されていた。EDV と UNO のシングル徐放デバイス群ではデバイス移植側で ONL 厚みが維持されていたが、マルチ徐放デバイス群ではデバイス反対側の ONL 厚みも維持されていた。TUNEL-positive 細胞 (死細胞) は光障害によって増加したが、薬剤徐放デバイス群では死細胞の数が減少していた。特に EDV/UNO マルチ徐放デバイス群で顕著に抑制されていた。プラセボ群 (PBS/PBS) では死細胞の減少は認めなかった。網膜のリン酸化 p38 (p-p38) のウェスタンプロットではデバイス徐放群で有意な発現低下が見られた。網膜のリン酸化 ERK1/2 (p-ERK1/2) のウェスタンプロットではデバイス徐放群で有意な発現増加が見られた。以上より、EDV/UNO マルチ徐放による In vivo 網膜保護効果が示された。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 7 件)

1. N Nagai, H Kaji, H Onami, Y Katsukura, Y Ishikawa, ZK Nezhad, K Sampei, S Iwata, S Ito, M Nishizawa, T Nakazawa, N Osumi, Y Mashima, T Abe. "A Platform for Controlled Dual-Drug Delivery to the Retina: Protective Effects against Light-Induced Retinal Damage in Rats" *Advanced Healthcare Materials*, doi: 10.1002/adhm.201400114. (2014).
2. T Abe, Y Tokita-Ishikawa, H Onami, Y Katsukura, H Kaji, M Nishizawa, N Nagai. "Intrasceral Transplantation of a Collagen Sheet with Cultured Brain-Derived Neurotrophic Factor Expressing Cells Partially Rescues the Retina from Damage due to Acute High Intraocular Pressure" *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 801, 837-843 (2014).
3. N Nagai, H Kaji, H Onami, Y Ishikawa, M Nishizawa, N Osumi, T Nakazawa, T Abe. "A polymeric device for controlled transscleral multi-drug delivery to the posterior segment of the eye" *Acta Biomaterialia*, 10, 680-687 (2014).
4. T Fujie, Y Mori, S Ito, M Nishizawa, H Bae, N Nagai, H Onami, T Abe, A Khademhosseini, H Kaji. "Micropatterned Polymeric Nanosheets for Local Delivery of an Engineered Epithelial Monolayer" *Advanced Materials*, 26(11), 1699-1705 (2014).
5. H Onami, N Nagai, H Kaji, M Nishizawa, Y Sato, N Osumi, T Nakazawa, T Abe. "Transscleral sustained vasohibin-1 delivery by a novel device suppressed experimentally induced choroidal neovascularization" *PLoS ONE*, 8(3), e58580, (2013).
6. H Onami, N Nagai, S Machida, N Kumasaka, R Wakusawa, Y Ishikawa, H Sonoda, Y Sato, T Abe. "Reduction of laser-induced choroidal neovascularization by intravitreal vasohibin-1 in monkey eyes" *RETINA The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 32(6), 1204-1213 (2012).
7. Y Ishikawa, N Nagai, H Onami, N Kumasaka, R Wakusawa, H Sonoda, Y Sato, T Abe. "Vasohibin-1 and retinal pigment epithelium" *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 723, 305-310 (2012).

(学会発表) (計 35 件)

1. N Nagai, H Kaji, ZK Nezhad, K Sampei, S Iwata, M Nishizawa, Y Mashima, T Abe "Controlled Transscleral Dual-drug Delivery by a Polymeric Device Reduces Light-induced Retinal Damage" 2014 ARVO annual meeting, Orlando, Florida,

- USA (May 4-8, 2014)
2. 永井展裕、梶弘和、西澤松彦、中澤徹、阿部俊明：「経強膜持続投与デバイスによる網膜保護の可能性」第118回日本眼科学会総会、東京国際フォーラム（2014.4.2-6）
 3. 梶弘和、藤枝俊宣、伊藤俊太郎、森好弘、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明：「眼科領域におけるマイクロ・ナノ技術応用」日本機械学会：第26回バイオエンジニアリング講演会、東北大学（2014.1.11-12）
 4. 森好弘、藤枝俊宣、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「ナノシートを用いる細胞送達システムの開発」化学とマイクロ・ナノシステム学会第28回研究会、イーグレ姫路（2013.12.5-6）
 5. 梶弘和、藤枝俊宣、森好弘、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明：「高分子ナノ薄膜を用いる細胞送達システムの開発」化学工学会細胞アッセイ研究会シンポジウム：細胞アッセイ技術の現状と将来、東京大学（2013.11.25）
 6. 永井展裕、梶弘和、岩田悟、泉田泰子、西澤松彦、眞島行彦、阿部俊明：「経強膜ウノプロストン徐放デバイスの作製と網膜保護」第35回バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀（2013.11.25-26）
 7. 岩田悟、永井展裕、泉田泰子、梶弘和、西澤松彦、眞島行彦、阿部俊明：「光硬化性生体材料によるウノプロストン徐放デバイスの作製と In vitro 薬効評価」第35回バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀（2013.11.25-26）
 8. ZK Nezhad, N Nagai, K Yamamoto, H Saya, H Kaji, M Nishizawa, T Nakazawa, T Abe. 「Protective effects of sustained clotrimazole release against light-induced retinal degeneration in rats」第35回バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀（2013.11.25-26）
 9. 伊藤俊太郎、綱島俊一、藤枝俊宣、永井展裕、長峰邦明、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「眼底組織モデル構築に向けたマイクロ流路デバイスの開発」第35回バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀（2013.11.25-26）
 10. 森好弘、藤枝俊宣、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「ナノシートを用いる細胞送達システムの開発」第35回バイオマテリアル学会大会、タワーホール船堀（2013.11.25-26）
 11. 伊藤俊太郎、綱島俊一、藤枝俊宣、永井展裕、長峰邦明、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「バルジ試験機構を用いた網膜色素上皮細胞評価システムの構築」電気学会：バイオ・マイクロシステム研究会、東京大学（2013.10.8）
 12. 森好弘、藤枝俊宣、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「自己支持性ナノシートによる細胞輸送システムの開発」電気学会：バイオ・マイクロシステム研究会、東京大学（2013.10.8）
 13. 永井展裕、梶弘和、小柳恵理、勝山綾、西澤松彦、眞島行彦、阿部俊明：「網膜変性モデル動物に対するウノプロストン徐放デバイスの網膜保護効果」第29回日本 DDS 学会学術集会、京都テルサ（2013.7.4-5）
 14. 梶弘和、森好弘、藤枝俊宣、永井展裕、西澤松彦、阿部俊明：「自己支持性ナノ薄膜を用いた細胞デリバリー療法の開発」第29回日本 DDS 学会学術集会、京都テルサ（2013.7.4-5）
 15. ZK Nezhad, N Nagai, K Yamamoto, H Saya, H Kaji, M Nishizawa, T Nakazawa, T Abe 「Protective effects of Clotrimazole against oxidative stress-induced cell death in RGC-5 cells and preparation of controlled release device」第29回日本 DDS 学会学術集会、京都テルサ（2013.7.4-5）
 16. N Nagai, H Kaji, H Onami, T Yamada, Y Katsukura, Y Ishikawa, M Nishizawa, Y Mashima, T Abe “Protective Effects of Transscleral Drug Delivery Device Against Photoreceptor Cell Death in S334ter Rhodopsin Mutant Rats” 2013 ARVO annual meeting, Seattle, Washington, USA (May 5-9, 2013)
 17. 永井展裕、梶弘和、大浪英之、山田琢也、勝倉由樹、小柳恵理、西澤松彦、眞島行彦、中澤徹、阿部俊明：「ウノプロストン徐放デバイスの作製と網膜保護効果」第117回日本眼科学会総会、東京国際フォーラム（2013.4.4-7）
 18. 永井展裕：「薬剤徐放デバイスの作製と経強膜投与による網膜保護」第5回RRM（Retina Research Meeting）東京医療センター（2012.12.8）
 19. 永井展裕、大浪英之、梶弘和、山田琢也、勝倉由樹、小柳恵理、西澤松彦、阿部俊明：「経強膜マルチドラッグ徐放デバイスの作製と網膜保護効果の検討」日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、仙台国際センター（2012.11.26-27）
 20. 伊藤俊太郎、永井展裕、長峰邦明、西澤松彦、阿部俊明、梶弘和：「マイクロ流路デバイスを用いる眼底組織培養モデルの開発」日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012、仙台国際センター（2012.11.26-27）
 21. 永井展裕、大浪英之、梶弘和、山田琢也、勝倉由樹、小柳恵理、西澤松彦、阿部俊明：「薬物徐放デバイスの作製と網膜光障害モデルに対する網膜保護効果の検討」第32回日本眼薬理学会学術集会、ピアザ淡海（2012.9.15-16）
 22. 藤枝俊宣、森好弘、伊藤俊太郎、西澤松彦、永井展裕、阿部俊明、Khademhosseini Ali, 梶弘和：「マイクロパターン化高分

- 子ナノシートを用いた細胞デリバリー担体の開発」第 42 回医用高分子シンポジウム、産業技術総合研究所 臨海副都心センター (2012.7.29-30)
23. 永井展裕、大浪英之、梶弘和、山田琢也、勝倉由樹、小柳恵理、西澤松彦、阿部俊明：「網膜光障害モデルに対する経強膜 DDS の網膜保護効果」第 28 回日本 DDS 学会学術集会、札幌コンベンションセンター (2012.7.4-5)
24. 大浪英之、永井展裕、梶弘和、山田琢也、勝倉由樹、西澤松彦、中澤徹、阿部俊明：「プロテンドラッグ眼内徐放デバイスによる加齢黄斑変性治療の試み」第 28 回日本 DDS 学会学術集会、札幌コンベンションセンター (2012.7.4-5)
25. 大浪英之、永井展裕、梶弘和、西澤松彦、涌沢亮介、佐藤靖史、中澤徹、阿部俊明：「分子徐放デバイス作製と網膜保護」第 63 回東北臨床超微形態懇話会、東北大学医学部 (2012.6.28)
26. T Abe, Y Ishikawa, H Onami, Y Katsukura, N Nagai “Intra-scleral transplantation of collagen sheet with cultured brain-derived neurotrophic factor expressing cells partially rescued the retina from the damage of acute high intraocular pressure” RD2012 XV International Symposium on Retinal Degeneration, Bad Gogging, Bavaria, Germany (July 16-21, 2012)
27. N Nagai, H Onami, H Kaji, T Yamada, Y Katsukura, M Sato, Y Ishikawa, T Nakazawa, M Nishizawa, T Abe “Protective Effects of Transscleral Drug Delivery Device Against Light-induced Retinal Damage in Rats” 2012 ARVO annual meeting, Fort Lauderdale, Florida, USA (May 6-10, 2012)
28. H Onami, N Nagai, R Wakusawa, H Kaji, T Yamada, Y Ishikawa, M Nishizawa, Y Sato, T Nakazawa, T Abe “Suppression of Rat Choroidal Neovascularization by Transscleral Vasohibin-1 Delivery Device” 2012 ARVO annual meeting, Fort Lauderdale, Florida, USA (May 6-10, 2012)
29. 永井展裕：「経強膜ドラッグデリバリーによる網膜保護の試み」2011 年度視覚先端医療学講座報告会、東北大学医学部 (2012.4.9)
30. 永井展裕、大浪英之、梶弘和、山田琢也、勝倉由樹、佐藤真智子、中澤徹、西澤松彦、阿部俊明：「網膜光障害モデルに対する経強膜ドラッグデリバリーデバイスの網膜保護効果」第 116 回日本眼科学会総会、東京国際フォーラム (2012.4.5-8)
31. 大浪英之、永井展裕、梶弘和、西澤松彦、涌沢亮介、佐藤靖史、中澤徹、阿部俊明：「経強膜 vasohibin 徐放デバイスによるラット脈絡膜新生血管抑制」第 116 回日本眼科学会総会、東京国際フォーラム

(2012.4.5-8)

32. 大浪英之、永井展裕、梶弘和、西澤松彦、涌沢亮介、佐藤靖史、中澤徹、阿部俊明：「経強膜 vasohibin 徐放デバイスによるラット脈絡膜新生血管抑制」第 7 回 Vasohibin 研究会、東北大学加齢医学研究所 (2012.2.20)
33. 永井展裕、大浪英之、梶弘和、山田琢也、佐藤真智子、中澤徹、西澤松彦、阿部俊明：「網膜光障害モデルに対する経強膜 DDS の網膜保護効果」第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都テルサ (2011.11.21-22)
34. 永井展裕、大浪英之、梶弘和、山田琢也、佐藤真智子、西澤松彦、阿部俊明：「網膜保護用のマルチドラッグデリバリーシステムの作製」第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、京都テルサ (2011.11.21-22)
35. 永井展裕：「網膜光障害モデルに対する経強膜 DDS の網膜保護効果」2010 年度東北大学視覚先端医療学講座報告会、勝山館 (2011.7.15)

〔図書〕(計 1 件)

1. 永井展裕：「細胞製剤技術の現状と実用化の課題」DDS 技術の実用化手法、231-235、技術情報協会 (2013.3.29) 第 4 章 バイオ・生物製剤への応用に向けた DDS 技術の動向と実用化の可能性 第 2 節 バイオ分野に期待される技術の動向

〔産業財産権〕

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.dct.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永井 展裕 (NAGAI NOBUHIRO)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30400093

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

阿部 俊明 (ABE TOSHIKI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90191858

梶 弘和 (KAJI HIROKAZU)

東北大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：70431525