ナノ複合体を用いた遺伝子治療による内科的再生医療

京都大学 再生医科学研究所 助手

山本 雅哉

ナノ複合体を用いた遺伝子治療による内科的再生医療

山本雅哉

研究のねらい

これまでの再生医療は、皮膚、軟骨、骨など、組織学的および機能的に単純な組織を対象として、外傷や外科手術によって失われた機能の回復を目的としている。本研究のねらいは、内科的なアプローチにより、慢性疾患に対して生体組織の再生を誘導する治療法、すなわち“内科的再生医療”を提案することである。これは、肝硬変、肺線維症、など難治性の慢性線維性疾患に対する根本的な治療策をもたない現在の外科的再生医療の問題を解決する、次世代の再生医療と位置付けることができるであろう。本研究では、こうした線維化を解消するためのキーとなる生体シグナル分子の遺伝子と水溶性高分子とのナノ複合体を用いたドラッグデリバリーシステムを開発し、標的部位に効率よく遺伝子を導入することによって、疾患治療を試みる。

研究成果

1. はじめに

再生医療は、細胞を用いて自己の修復能力を高めることによって、生体組織を再生誘導させる新しい治療法である。その基本原理は、細胞外マトリックスや細胞増殖因子などの生体因子を、増殖・分化ポテンシャルの高い前駆細胞や幹細胞へ適切に作用させることによって、自己の修復能力を高め、生体組織を再生誘導することである。しかしながら、これまでの再生医療は、皮膚、軟骨、骨など、組織学的および機能的に単純な組織が多く、外科的な治療の延長線上にあり（外科的再生医療）、多くの内科的な難治性慢性疾患に対する再生誘導治療は実現されていない。

難治性慢性疾患の一つである線維性疾患は、細胞外マトリックスの過剰な産生による組織の線維化に特徴づけられ、心臓、肺、肝臓、腎臓、すい臓などの主要な臓器・組織において著明な機能障害を示す。一方、近年、線維性疾患の再生修復に関する基礎生物医学の進歩によって、内科的なアプローチ（内科的再生医療）により、その

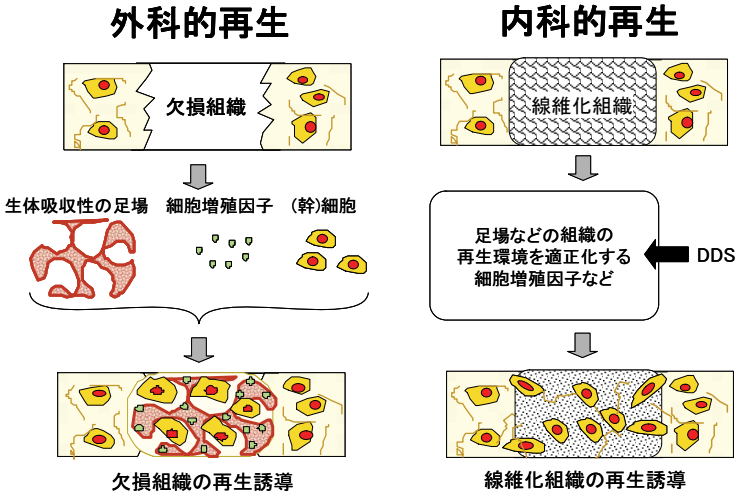

図１　再生医療における組織再生誘導戦略

再生誘導治療が可能になりつつある。この内科的再生医療の基本戦略(図1)として、以下の 3 つの方法が考えられる。

（1）低分子薬物、アンチセンス核酸、あるいは siRNA などにより、線維化を促進する分子の生理活性を抑制する。

（2）マトリックスメタロプロテアーゼなどにより、線維化組織を消化分解することによって、前駆細胞や幹細胞が増殖・分化することができる再生修復の場を確保する。

（3）細胞増殖因子、あるいはその遺伝子を用いて、線維化が解消された組織に対する周辺の正常組織からの再生修復を促進する。

これらのいずれの方法においても、線維化組織に対する、低分子薬物、ならびにタンパク質や遺伝子などのターゲティング、あるいは徐放化などのドラッグデリバリーシステム（DDS）技術が必要不可欠である。本研究では、遺伝子と水溶性高分子とからなるナノ複合体を用いて、臓器特異的に遺伝子をターゲティングかつ効率よく遺伝子導入する技術を開発し、遺伝子治療効果の増強を試みた。

2. 遺伝子ターゲティング

遺伝子治療とは、遺伝子を人為的に補う、あるいは、遺伝子発現を人為的に制御することによって、細胞の機能をコントロールし、病気の治療を行う手段である。近年、分子生物学の進歩にともなって新しい遺伝子の働きも解明され、遺伝子改変細胞を用いた細胞治療およびそれらの細胞の基礎生物医学研究への展開も期待されている。細胞への遺伝子導入法は、ウイルス法と非ウイルス法とに大別される。発現効率の高いことから、主として、アデノウイルス、レトロウイルス、アデノ改変ウイルスなどのウイルス法が用いられている。しかしながら、ウイルスの毒性や免疫原性などが問題であり、米国ではウイルスベクターを用いた患者の死亡例も報告された。一方、非ウイルス法では、非ウイルス性遺伝子キャリアあるいは電気、超音波などの物理刺激の利用があるが、いずれの場合も、その遺伝子導入効率のきわめて低いことに研究改良の余地が残されている。この問題を解決するために、カチオン性高分子あるいはカチオン性リポソームなどの非ウイルス性遺伝子キャリアが研究開発されている。

非ウイルス性遺伝子キャリアを用いた生体内遺伝子導入では、細胞とうまく遺伝子を相互作用させることに加えて、遺伝子の体内での安定性を高め、また遺伝子をいかに特定部位にターゲティングできるかが、遺伝子発現レベルを大きく左右する。例えば、カチオン性遺伝子キャリアは、タンパク質、脂質、血球細胞などの生体成分と相互作用しやすく、その体内動態の制御がきわめて難しい。本研究では、標的細胞に特異的に相互作用することのできる水溶性高分子として、プルランなどの多糖からなる非ウイルス性遺伝子キャリアを開発した。

3. カチオン化プルラン誘導体の作製と得られたカチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA とのポリイオンコンプレックス形成

プルランは天然の多糖であり、肝臓に高い親和性をもつとともに、肝実質細胞に発現しているアシアロ糖タンパク質レセプターを介して肝細胞へ取り込まれることが知られている。そこで、このよ

うな特性をもつプルランを遺伝子の DDS キャリアとして利用すれば、遺伝子の肝臓へのターゲティングが可能になると考えられる。まず、非電荷親水性高分子であるプルランに遺伝子とポリイオンコンプレックスを形成させるためにカチオン性残基を導入した。すなわち、分子量の異なるプルラン（昭和電工製、重量平均分子量（Mw）: 212,000、112,000、47,200、22800、11,800、および 5,900）を種々の濃度の *N, N'*-carbonyldiimidazole（CDI）、およびスペルミンと反応させた。得られたカチオン化プルラン誘導体のスペルミン導入率は元素分析法により定量した。

表1に作製したカチオン化プルラン誘導体の作製条件およびスペルミン導入率を示す。いずれの分子量のプルランでも、CDI の濃度を変化させることにより、スペルミン導入率を変化させることができた。次に、得られたカチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA とを混合することによって、ポリイオンコンプレックスを形成させ、得られたコンプレックスの物理化学的性質を評価した。カチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA との混合比は、プラスミド DNA のリン酸基に対するプルラン誘導体のアミノ基のモル数の比(N/P 比)で定義した。図2（A）は異なる分子量のカチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA とのポリイオンコンプレックスの濁度測定の結果を示す。いずれの分子量のプルランを用いた場合でも、イオン強度が高くなるにしたがって、濁度の減少が認められた。このことは、いずれの分子量のプルランを用いた場合も、ポリイオンコンプレックスが形成されていることを示している。一方、図2（B）は異なる分子量のカチオン化プルラン誘導体との混合によるプラスミド DNA－エチジウムブロマイド（EtBr）複合体の蛍光強度の変化を示す。用いたプルランの分子量によらず、N/P 比の増加にともない相対蛍光強度の減少が認められた。また、N/P 比が低い場合、分子量 5,900 および 11,800 のプルランが他の種類のプルランに比べて、減少傾向が弱いことがわかった。一般に、DNA に EtBr がインターカレートすることによって蛍光が生じる。プラスミド DNA とカチオン化プルラン誘導体とがポリイオンコンプレックスを形成、EtBr がプラスミド DNA にインターカレートできなくなり、プラスミド DNA から遊離

表 1　異なるスペルミン導入率をもつカチオン化プルラン誘導体の作製

Pullulan Molecular weight	Molar ratio of pullulan hydroxyl groups to CDI ([CDI] / [OH])				
	0.5	1.0	1.5	3.0	5.0
5,900			12.9	18.8	
11,800			12.3	22.0	
22,800	2.7	5.6	11.0	23.0	32.5
47,300	1.1	6.0	12.3	20.4	32.9
112,000	2.2	7.4	10.7	26.3	33.1
212,000			9.7	30.7	

Spermine introduction was determined by the conventional elemental analysis.

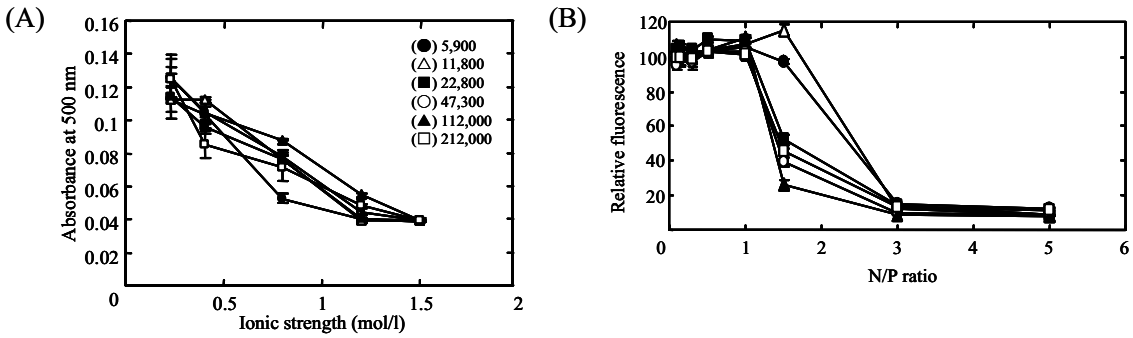

図2　異なる分子量をもつカチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA とのポリイオンコンプレックス形成
（A）異なるイオン強度で作製したカチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA とのポリイオンコンプレックスの濁度変化、（B）N/P 比がプラスミド DNA にインターカレートしたエチジウムブロマイドの蛍光強度に与える影響

することによって蛍光強度が減少する。蛍光強度減少の弱さはプラスミド DNA とカチオン化プルラン誘導体との相互作用が弱いことが考えられる。以上の結果は、形成されたポリイオンコンプレックスの安定性がプルランの分子量によって変化することを示唆している。

表2は分子量の異なるカチオン化プルラン誘導体とプラスミドDNAとのポリイオンコンプレックスの見かけの分子サイズならびにゼータ電位を示す。分子量 5,900 および 11,800 のプルランでは、元のプラスミド DNA に比べて大きな分子サイズを認めたが、分子量が 22,800 から 212,000 のプルランでは、分子サイズが 200～300 nm であった。プラスミド DNA はポリアニオンであるため、その分子鎖は、電気的反発力で広がっていると考えられる。カチオン化プルラン誘導体とのポリイオンコンプレックス形成により、電気的中和と分子鎖のからまりが起こり、この分子鎖の広がりが変化すると考えられる。分子量の低いプルランでは分子鎖が短く、十分にプラスミド DNA 分子を凝縮させることができないため、分子サイズが低下しなかったと考えられる。一方、分子量が大きくなると、ポリイオンコンプレックスによりプラスミド DNA 分子は効率よく凝縮され、分子サイズが低下したと考えられる。また、分子量 22,800、47,300 ならびに 112,000 のカチオン化プルラン誘導体について、異なるスペルミン導入率をもつプルラン誘導体を用いてポリイオンコンプレックスの分子サイズとゼータ電位とを測定した。その結果、スペルミン導入率の低いプルランでは、分子量が低いプルランを用いた場合と同様に、プラスミド DNA が凝縮されず、ポリイオンコンプレックスが凝集することによって、プラスミド DNA のみの場合と比較して、分子サイズが大きくなることがわかった。また、スペルミン導入率の低いプルラン誘導体では、カチオン性残基が少ないため、コンプレックスのゼータ電位の低いことがわかった。以下、カチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA とのポリイオンコンプレックスをナノ複合体と称する。

表2　異なる分子量ならびにスペルミン導入率をもつカチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA とのポリイオンコンプレックスの見かけの分子サイズとゼータ電位

Pullulan molecular weight	Molar ratio of pullulan hydroxyl groups to CDI ([CDI] / [OH])			
	1.0	1.5	3.0	5.0
5,900		1530 / +11.3 (12.9)		
11,800		1290 / +14.4 (12.3)		
22,800	2200 / +7.00 (5.60)	327 / +14.3 (11.0)	282 / +13.6 (23.0)	195 / +14.5 (32.5)
47,300	1280 / +9.04 (5.95)	246 / +15.0 (12.3)	205 / +16.0 (20.4)	282 / +16.8 (32.9)
112,000	1250 / +10.0 (7.35)	259 / +13.4 (10.7)	288 / +10.8 (26.3)	282 / +11.3 (33.1)
212,000		280 / +14.1 (9.74)		
Free plasmid DNA		410 / -14.7 (-)		

Apparent molecular size (nm) / zeta potential (mV) (spermine introduction)

3. カチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA とのナノ複合体を用いた in vitro 遺伝子導入

得られたナノ複合体の物理化学的性質が細胞への遺伝子導入に与える影響について検討した。まず、プルランが結合することができるアシアロ糖タンパク質レセプターをもつ細胞である、ヒト肝がん細胞株（HepG2 細胞）ならびにラット骨髄より単離した骨髄間質細胞（MSC）を用いて、ナノ複合体を用いた in vitro の遺伝子導入について検討した。用いた遺伝子は、化学発光を利用して高感度で遺伝子発現レベルを評価することができる Luciferase タンパク質をコードするプラスミド DNA である。図3は HepG2 細胞に対するナノ複合体を用いた遺伝子導入結果を示す。図3（A）から明らかのように、遺伝子発現は、用いるカチオン化プルラン誘導体の分子量によって変化し、分子量 47,300 のプルランが最も高い遺伝子発現を示した。一方、アシアロ糖タンパク質レセプタ

一に結合するアシアロフェツインで処理した細胞に対して遺伝子導入を行ったところ、アシアシアロフェツインの濃度が高くなるにつれて、遺伝子発現の低下することがわかった（図３（B））。以上のことから、プルランを用いた肝細胞への遺伝子導入には、レセプターを介したナノ複合体と肝細胞との特異的な相互作用が関与していることがわかった。

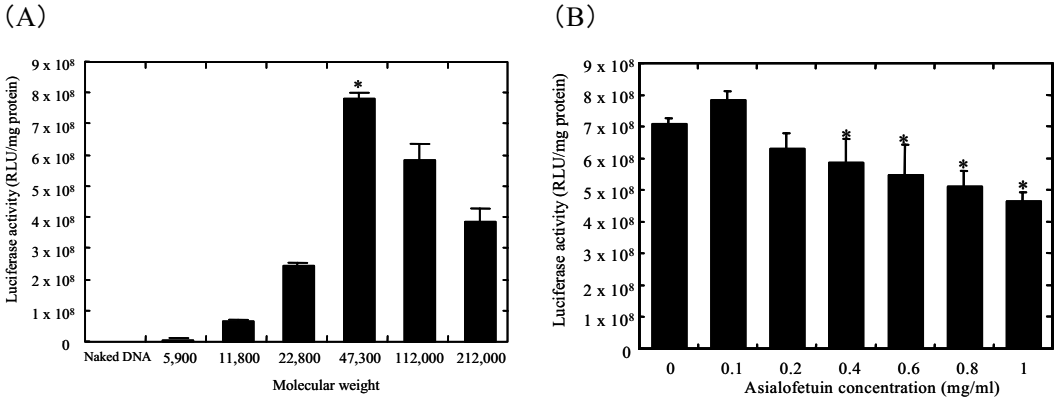

図３　肝細胞における in vitro 遺伝子発現
（A）カチオン化プルラン誘導体の分子量が遺伝子発現に与える影響、
（B）アシアロ糖タンパク質レセプター阻害剤処理による遺伝子発現抑制
プラスミド DNA 量：2.5 μg/mL、N/P 比 3.0
*　p<0.05 asialofetuin 未添加群と比較して有意に遺伝子発現が減少

図４は、異なる分子量ならびにカチオン化度をもつカチオン化プルラン誘導体を用いた HepG2 細胞ならびに MSC における遺伝子発現レベルを示す。図から明らかなように、いずれの分子量のプルランを用いた場合も、プルランのカチオン化度に依存して遺伝子発現は変化した。また、最も高い遺伝子発現を示すカチオン化度は、用いたプルランの分子量により異なっていた。これまでに、遺伝子導入では、ポリイオンコンプレックスのサイズが 200 nm 程度で正に帯電している場合、高い遺伝子発現が得られることが知られている。表 2 に示すように、プルラン誘導体の分子量が 22,800 より高く、スペルミン導入率が 10%より高い場合、ポリイオンコンプレックスの分子サイズは、200～300 nm 程度、ゼータ電位は約＋15 mV であり、大きさやゼータ電位だけでは、図4で示した結果を説明することはできない。おそらく、分子量やスペルミン導入率が高い場合、ポリイオンコンプレックスがより安定化され、細胞内で遺伝子がキャリアから解離しないため、遺伝子発現が低下したと考えられる。

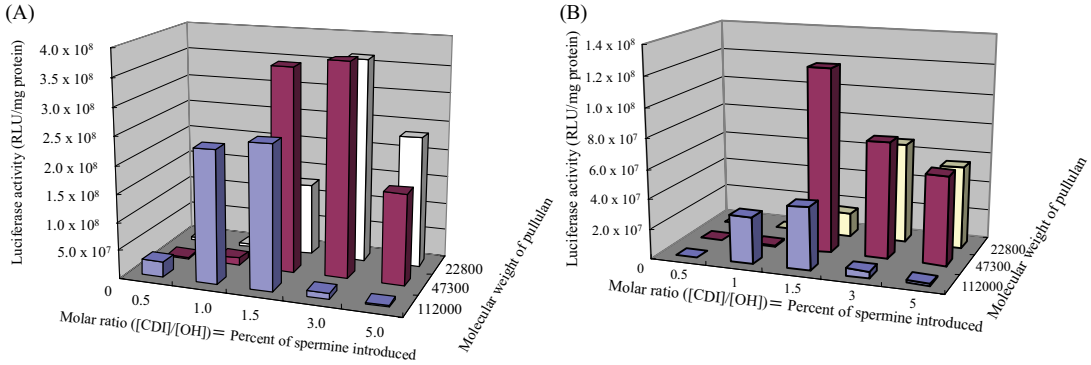

図４　カチオン化プルラン誘導体の分子量ならびにスペルミン導入率が HepG2 細胞（A）ならびに MSC（B）における in vitro 遺伝子導入に与える影響

4. カチオン化プルラン誘導体とプラスミド DNA とのナノ複合体を用いた MSC への in vitro 遺伝子導入メカニズム

MSC は患者から単離が可能な増殖分化ポテンシャルの高い幹細胞であり、骨、軟骨、脂肪、筋肉など異なる種類の細胞へ分化するため、再生医療において、すでに臨床応用されている。こうした幹細胞を用いた再生医療において、幹細胞の遺伝子改変技術は、基礎研究のみならず、細胞治療に用いる細胞の機能化に必要不可欠である。以下に、MSC に対する遺伝子導入メカニズムについて検討した結果を示す。

一般に細胞表面に結合した物質は、その大きさなどに対応して、異なるメカニズムにより細胞内へ取り込まれる。遺伝子と遺伝子キャリアとのコンプレックスの場合、エンドサイトーシスを介した細胞内取り込みメカニズムが提唱されている。エンドサイトーシスのメカニズムとして、クラスリンならびにカベオラを介した経路の二つが考えられる。そこで、それぞれの経路の阻害剤である、chloropromazine（クラスリン阻害剤）ならびに methyl-β-cyclodextrin（カベオラ阻害剤）を用いて遺伝子導入を行い、ナノ複合体を用いた遺伝子導入メカニズムについて検討した。

図5は市販の遺伝子導入試薬である LipofectAmine 2000 と最も高い遺伝子発現を示したカチオン化プルラン誘導体（分子量 47,300、スペルミン導入率 12.3%）とについて、異なるエンドサイトーシス阻害剤の添加後の遺伝子発現レベルを示す。LipofectAmine 2000 を用いた場合、クラスリン阻害剤の添加によって遺伝子発現は著しく低下するものの、ガベオラ阻害剤では著明な遺伝子発現の変化は認められなかった。一方、カチオン化プルラン誘導体を用いた場合、クラスリンならびにカベオラのいずれの経路も遺伝子発現に関与していることがわかった。また、カチオン化プルラン誘導体では、カベオラに対する阻害効果のほうがクラスリンの場合よりも高かった。

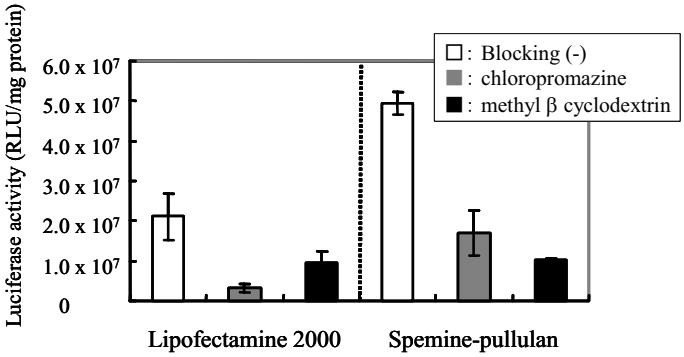

図５　chloropromazine（クラスリン阻害剤）ならびに methyl-β-cyclodextrin（カベオラ阻害剤）を用いた遺伝子取り込みメカニズムの解析

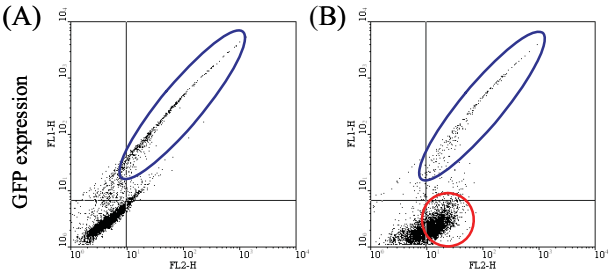

図6　FACS を MSC への用いた遺伝子取り込みと発現との関係
（A）LipofectAmine 2000、（B）カチオン化プルラン誘導体
（分子量 47,300、スペルミン導入率 12.3%）
青印：遺伝子発現細胞、赤印：遺伝子を取り込んでいるが遺伝子発現していない細胞

図6は、MSC における遺伝子取り込みと遺伝子発現との関係を示す。すなわち、Rhodamine で蛍光標識した Green fluorescent protein（GFP）タンパク質をコードするプラスミド DNA の取り込み率と取り込んだ GFP 遺伝子を発現した細胞の比率とをフローサイトメーター（Fluorescent-activated cell sorter: FACS）を用いて解析した結果である。図6の青印は遺伝子を取り込み後、遺伝子発

現した細胞群であり、赤印は遺伝子を取り込んだものの遺伝子発現が認められない細胞群を示している。図から明らかのように、LipofectAmine 2000 と比べて、カチオン化プルラン誘導体では、遺伝子を取り込んだものの発現していない細胞の多いことがわかった。図5の阻害剤を添加していない場合の遺伝子発現レベルを比較すると、カチオン化プルラン誘導体を用いた場合、市販の LipofectAmine 2000 よりも高い遺伝子発現を認めた。これらの結果は、カチオン化プルラン誘導体を用いた場合、LipofectAmine 2000 と比較して、細胞内への遺伝子の取り込みが促進されるものの、遺伝子発現効率は低いことを示している。一方、LipofectAmine 2000 はカチオン化プルラン誘導体と比較して細胞毒性が高いこともわかっている。以上のことから、カチオン化プルラン誘導体が LipofectAmine 2000 よりも高い遺伝子発現を示したと考えられる。

表3は MSC における遺伝子取り込みと遺伝子発現との関係を示す。分子量 112,000 ならびに 212,000 のプルランを用いた場合、プラスミド DNA の取り込み率は約 20%と他の分子量のプルランを用いた場合よりも低いことがわかった。しかしながら、他の分子量のプルランでは、分子量ならびにスペルミン導入率によらずプラスミド DNA の取り込み率は 65～80%であった。上述したとおり、遺伝子発現はプルランの分子量ならびにスペルミン導入率に依存して変化する。表 3 の結果は、遺伝子発現の変化には、プラスミド DNA の取り込み以外に、細胞内での遺伝子の動態が影響を及ぼしていることを示唆している。

表3　骨髄間質細胞における遺伝子取り込みと発現との関係

Pullulan molecular weight	Molar ratio of pullulan hydroxyl groups to CDI ([CDI] / [OH])			
	1.0	1.5	3.0	5.0
5,900		62.6 / 3.2 (12.9)		
11,800		79.0 / 2.2 (12.3)		
22,800	67.5 / 1.5 (5.6)	65.9 / 2.6 (11.0)	76.0 / 7.6 (23.0)	79.9 / 6.3 (32.5)
47,300	47.9 / 2.2 (6.0)	64.3 / 6.7 (12.3)	68.7 / 9.1 (20.4)	78.4 / 7.9 (32.9)
112,000	27.5 / 2.5 (7.4)	23.6 / 3.8 (10.7)	19.1 / 1.8 (26.3)	55.6 / 3.6 (33.1)
212,000		20.5 / 3.1 (9.7)		
PBS		2.0 / 2.0 (-)		
Free plasmid DNA		3.5 / 3.2 (-)		

Percent efficiency of gene transfection / gene expression (spermine introduction)

今後の展開

本研究で得られた成果をまとめると、以下の 3 つに大別される。

（1）in vitro 遺伝子導入

市販の遺伝子導入試薬と比較して、細胞毒性が低くかつ遺伝子発現レベルの高い非ウイルス性遺伝子キャリアを作製することができた。また、得られた遺伝子キャリアと遺伝子とのナノ複合体を用いた遺伝子導入は、細胞表面のレセプターによる取り込みが関与していることがわかった。本研究で開発した遺伝子導入法は、骨髄間葉系幹細胞など、今後、再生医療の実用化に向けて必須の細胞に対する効率よい遺伝子導入方法として利用することが可能であると考えられる。

最近、カチオン化多糖を用いて間葉系幹細胞へ機能遺伝子を導入することにより、心筋梗塞の治療効果を増強できることを示す知見が研究室内の別のグループによって示されている。また、カチオン化多糖を基板上へ固定化することにより、遺伝子導入効率を高める試みも研究室内の別のグループによって進められている。細胞培養基材上へ遺伝子を固定化する技術は、DNA チップなどの解析技術としての応用も可能である。以上のように、本研究成果は、再生医療のみならず、基礎生物医学研究のための遺伝子導入方法としても有効であると考えられる。

（2）肝臓への in vivo 遺伝子導入

in vivo において、肝臓へ特異的に遺伝子導入が可能な非ウイルス性遺伝子キャリアを作製することができた。また、肝臓へ機能遺伝子を導入することにより、肝臓疾患治療の可能性を示した。しかしながら、当初の目的である肝臓の線維症治療への展開に向けた研究は、現在、継続中である。肝臓への遺伝子導入が可能になれば、線維症のみならず、肝臓疾患や肝臓がん治療などへの応用も期待されるため、今後、研究を継続する予定である。

（3）肺への in vivo 遺伝子導入

非ウイルス性遺伝子キャリアと遺伝子とのポリイオンコンプレックスの作製条件を変化させることにより、in vivo において肺における遺伝子発現を増強することができた。現在、当初の目的である肺線維症治療の効果について検討しているところであり、今後、さらに研究を継続する予定である。

以上、本研究は、in vitro ならびに in vivo の遺伝子導入法として、ようやく確立された段階にある。今後、継続して、ナノ複合体を用いた遺伝子治療に基づく内科的再生医療による慢性疾患治療について、検討を重ねていく必要がある。また、近年、microRNA や siRNA など、核酸物質が細胞の分化や病原有害遺伝子の発現抑制などに有効であることが示唆されている。こうした新しい知見を取り入れながら、本研究で確立した遺伝子導入技術と組み合わせることにより、内科的再生医療の分野のみならず、分子生物学や発生生物学などの分野において、本研究成果は、生体への新たな遺伝子導入方法としての可能性をもっていると考えられる。

研究成果リスト

（1）論文（原著論文）発表

1. Yamamoto, M. and Tabata, Y.: Tissue engineering by modulated gene delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. to be published.
2. Jo, J., Yamamoto, M., Matsumoto, K., Nakamura, T., and Tabata, Y.: Liver targeting of plasmid DNA with a cationized pullulan for tumor suppression. J. Biomed. Nanotechnol. to be published.

（2）特許出願

研究期間累積件数：2件

発　明　者：　山本雅哉、田畑泰彦

発明の名称：　核酸の肝臓へのターゲティング

出　願　人：JST、山本雅哉、田畑泰彦

出願番号（出願日）：特願 2003-414504（平成 15 年 12 月 12 日）

公開番号（公開日）：特開 2005-170877（平成 17 年 6 月 30 日）

発　明　者：　山本雅哉、田畑泰彦

発明の名称：核酸の肝臓へのターゲティング

出 願 人: 国立大学法人京都大学
出願番号(出願日):特願 2004－207329(平成 16 年 7 月 14 日)
公開番号(公開日):特開 2006-028061(平成 18 年 2 月 2 日)

(3)その他の成果

学会発表

国際学会:3 件

- Yamamoto, M., Jo, J., Matsumoto, K., Nakamura, T., and Tabata, Y.: Liver targeting of plasmid DNA with a cationized pullulan for tumor suppression. 7th World Biomaterials Congress (2004.5.17-21 Sydney)
- Yamamoto, M., Jo, J., Okazaki, A., Ikai, T., Hirano, Y., and Tabata, Y.: Polysaccharide-based non-viral gene delivery system for adult stem cells. 32nd Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society. (2005.6.18-22. Miami)
- Jo, J., Yamamoto, M., Okazaki, A., Ikai, T., Hirano, Y., and Tabata, Y. : Effect of physicochemical properties of cationized pullulan complexed with plasmid DNA on the level of gene expression for mesenchymal stem cells. The 8th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems. (2005.11.18-23. Hawaii)

国内学会:10 件
招待講演:1 件

- 山本雅哉、田畑泰彦: ドラッグデリバリーシステムを利用した慢性線維性疾患に対する内科的再生医療の試み、「第 21 回日本 DDS 学会」(2005.7.22-23. 長崎)

著作物

1. 山本雅哉、田畑泰彦:線維性慢性疾患に対する組織再生誘導治療. 日本 DDS 学会誌 20(2), 110-117 (2005).
2. 山本雅哉:ナノ複合体を用いた遺伝子治療による内科的再生医療. Japan Nanonet Bulletin 第 90 号(2005).