

令和 2 年 5 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03974

研究課題名(和文)腫瘍リンパ節標的型クラスターナノDDSによる複合がん免疫療法

研究課題名(英文)Combined immunotherapy based on nano-DDS targeting tumor draining lymph nodes

研究代表者

中村 孝司(Nakamura, Takashi)

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：20604458

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：リンパ節へ優れた移行性を示す微小サイズの脂質ナノ粒子、リンパ節内のT細胞へ効率的に取り込まれる微小サイズ負電荷脂質ナノ粒子、抑制性樹状細胞の抑制性遺伝子IDO1をノックダウン可能なsiRNA搭載脂質ナノ粒子、免疫細胞への毒性を軽減する戦略に関する知見を得ることができた。特に、マイクロ流路デバイスを用いて調製した脂質ナノ粒子によるリンパ節デリバリーに関する成果は世界初である。これらの成果は、リンパ節を標的とした脂質ナノ粒子によるがん免疫療法の開発に有用な知見を与える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マイクロ流路デバイスを用いて調製した脂質ナノ粒子のリンパ節移行性やリンパ節内分布を調べた報告はなく、今回の成果は非常に重要な知見である。また、微小サイズかつ負電荷の脂質ナノ粒子がリンパ節内のT細胞へ効率的に取り込まれるという知見は、T細胞を標的とした脂質ナノ粒子開発へと繋がる有用なものである。さらに、樹状細胞やヒト免疫細胞へのsiRNA送達を効率的かつ低毒性で実現する脂質ナノ粒子は、リンパ節内の抑制環境を制御するための技術として期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we obtained new insights: small-sized lipid nanoparticles showing excellent transability to the lymph node; negative charged lipid nanoparticles that are efficiently taken up by T cells in the lymph node; siRNA-loaded lipid nanoparticles showing effective gene silencing of IDO1, inhibitory gene, in dendritic cells; a strategy for reducing cytotoxicity of siRNA-loaded lipid nanoparticles in immune cells. In particular, we first reported the delivery to lymph node with lipid nanoparticles prepared by microfluidic devices. These findings should provide useful insights for the development of cancer immunotherapy based on lipid nanoparticles targeting lymph nodes.

研究分野：薬物送達学

キーワード：ドラッグデリバリーシステム 脂質ナノ粒子 がん免疫療法 リンパ節 siRNA

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん患者の全身免疫抑制状態は、がん免疫療法の大きな障壁となっている。免疫チェックポイント阻害療法は、がん細胞を排除する免疫細胞の免疫抑制状態を解除することで薬効を発揮し、免疫抑制状態を解除するという治療戦略の有用性を証明した。一方で、十分な臨床効果を得るためには、予め患者自身の免疫細胞の活性化が必要であることも分かってきた。今後のがん免疫療法の成功には、患者自身の自発的ながん免疫システムの活性化が鍵であると言える。その実現のためには、【抑制状態にあるがん患者の免疫システムの回復】と【自発的ながん免疫応答の活性化】の2つを実行する必要がある。

がん患者における全身の免疫抑制には、腫瘍所属リンパ節(Tumor-Draining Lymph Node: TDLN)が関与している[引用文献 1]。リンパ液が腫瘍組織から TDLN へと流れるため、腫瘍抗原に加え、腫瘍組織にて産生された免疫抑制性因子や抑制状態にされた樹状細胞などが流入する。その結果、エフェクターT細胞(CD8<sup>+</sup>T細胞やCD4<sup>+</sup>T細胞)の抑制や制御性T細胞(Treg細胞)の誘導が起こり、TDLNの免疫抑制状態が成立する。さらに、Treg細胞などの抑制性免疫細胞や抑制性因子が、TDLNから全身へと循環することで、全身の免疫抑制状態へと移行する。一方で、TDLNは、腫瘍抗原が最初に流入するリンパ節であり、腫瘍特異的な免疫応答を効率的に誘起できるという利点がある[引用文献 2]。加えて、自発的ながん免疫応答は、腫瘍組織と TDLN を含めた環境で起こる[引用文献 3]。以上のことから、TDLNにおいて、免疫抑制状態の解除と免疫活性化を同時に実現できれば、従来のがん免疫療法では克服できなかった壁を突破し、これまでにない高い有効性と幅広い患者に対応可能ながん免疫療法になりうると思われる。しかしながら、抗体や低分子などの従来技術では、細胞内の標的分子の制御、TDLN 標的化、TDLN 内の細胞標的化が困難であるため、TDLN における複雑な免疫抑制状態を解除することができない。また、自発的ながん免疫を活性化するためのアジュバントに関しても同様に、それ単体では TDLN における免疫活性化はおろか、TDLN への送達も不可能である。

### 2. 研究の目的

これらの課題を解決するためには、ナノバイオテクノロジーを駆使したドラッグデリバリーシステム(ナノDDS)を基盤とした新しいがん免疫療法戦略が不可欠である。そこで、抑制性免疫細胞の機能を改善するための siRNA と、自発的ながん免疫応答を活性化するアジュバントを搭載した TDLN 標的型ナノDDSを開発することで、TDLN における免疫抑制状態の解除と免疫活性化を同時に実現できるのではという着想に至った。我々は脂質ナノ粒子(lipid nanoparticle: LNP)を基盤としたナノDDS技術を開発しており、これまでの成果から、siRNAにより免疫細胞の機能を制御するナノDDS技術[引用文献 4、5]、自発的ながん免疫応答を活性化するナノDDS技術[引用文献 6、7]、ヒトのがん免疫応答を活性化させるアジュバント成分・メカニズムに関する知見[引用文献 8、9]を得ており、これらの技術を応用・進化させる。本研究では、TDLN 内の抑制性樹状細胞の抑制解除と免疫活性化を担うナノDDSと Treg細胞の機能抑制を担うナノDDSをクラスター化したクラスターナノDDSを開発することで、腫瘍所属リンパ内での免疫システムの抑制解除と自発的ながん免疫誘導を実現し、ナノテクに基づいた新しいがん免疫療法を確立することを最終目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) リンパ節標的 LNP の開発

微小サイズの LNP を調製するため、マイクロ流路デバイスを用いて LNP の調製を行い、粒子径が 30、100、200 nm の中性 LNP を得た。リンパ節への移行性の評価はフローサイトメトリーによる細胞取り込み解析と共焦点レーザー顕微鏡による組織観察により行った。さらに、リンパ節内の樹状細胞への LNP の取り込みはフローサイトメトリーによる細胞取り込み解析により評価した。

#### (2) リンパ節内 T 細胞へと送達可能な LNP の開発

マイクロ流路デバイスを用いて LNP の調製を行い、粒子径が 30 nm の中性、正電荷、負電荷の LNP を得た。リンパ節への移行性、リンパ節細胞への取り込み、リンパ節内の分布はフローサイトメトリーによる細胞取り込み解析と共焦点レーザー顕微鏡による組織観察により行った。

#### (3) siRNA 搭載 LNP による樹状細胞における indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) 遺伝子のノックダウンと機能評価

IDO1-siRNA (siIDO1) 搭載 LNP はアルコール希釈法を用いて調製した。マウス骨髄細胞から分化誘導した樹状細胞に対し、siIDO1 搭載 LNP を作用させ、24 時間後の遺伝子発現を RT-qPCR 法により測定した。また、IDO1 遺伝子をノックダウンした樹状細胞を担がんマウスモデル(E.G7-OVA 腫瘍)に投与し、抗腫瘍活性および腫瘍内の Treg 細胞への影響を調べた。

#### (4) ヒト免疫細胞を標的とした siRNA 搭載 LNP の毒性軽減戦略

毒性軽減のために、siRNA をプロタミンを用いて調製した siRNA コアをアルコール希釈法により LNP へと内封した。モデル細胞として、ヒト NK 細胞株である NK-92 細胞を用いた。NK-92 細胞に対し、siRNA コア搭載 LNP を作用させ、遺伝子ノックダウン活性、細胞毒性、細胞取り込みをそれぞれ RT-qPCR 法、WST-1 アッセイ、フローサイトメトリーにより評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) リンパ節標的 LNP の開発

リンパ管を介したリンパ節へのナノ DDS の輸送は粒子のサイズや表面の特性が大きく影響する。特に粒子サイズは 20-50 nm が好ましいとされている。従来の LNP 調製法では 20-50 nm の粒子を調製することは難しかったが、マイクロ流路デバイスを用いることにより、微小サイズの LNP を調製することが可能になった。マイクロ流路デバイスで調製した LNP のリンパ節移行性やリンパ節内分布に関する知見は殆どなかったため、マイクロ流路デバイスを用いて、30、100、200 nm の中性 LNP (30-LNP、100-LNP、200-LNP) を調製し、リンパ節移行性を調べた。蛍光標識した各 LNP をマウス皮下へ投与し、24 時間後のリンパ節細胞への取り込みをフローサイトメトリーにより評価した。その結果、30-LNP は 100-LNP および 200-LNP と比較して著しく高いリンパ節細胞への取り込みを示した (図 1A)。また、共焦点レーザー顕微鏡観察からも 30-LNP が効率的にリンパ節へと到達している様子が認められた (図 1B)。さらに、30-LNP はリンパ節内の樹状細胞の約 80% に効率的に取り込まれていることが明らかになった (図 1C)。以上のことから、リンパ節へと効率的に到達し、さらに樹状細胞へ取り込まれる LNP の開発に成功した (引用文献 10)。

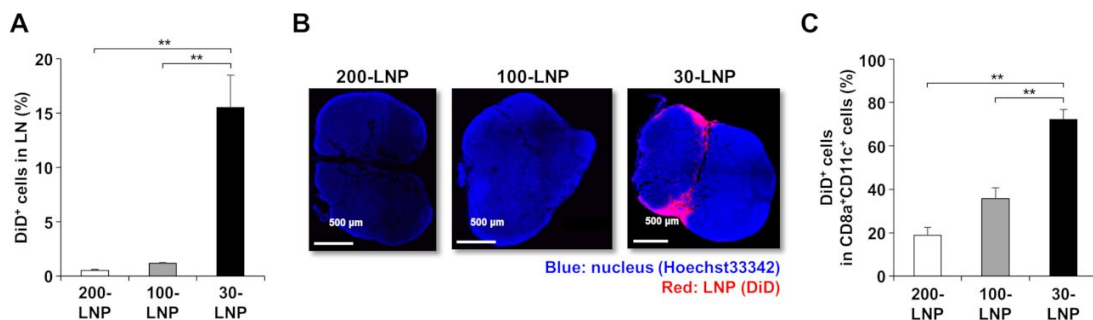


図 1 LNP のリンパ節移行性と樹状細胞への取り込み評価

(A) リンパ節細胞による LNP の取り込み (n = 3, \*\*P<0.01) (B) リンパ節切片の共焦点レーザー顕微鏡観察画像 (C) リンパ節内 CD8 陽性樹状細胞による LNP の取り込み (n = 3, \*\*P<0.01)

##### (2) リンパ節内 T 細胞へと送達可能な LNP の開発

続いて、ナノ DDS の表面の特性の 1 つである電荷がリンパ節移行性やリンパ節内分布に与える影響を調べた。マイクロ流路デバイスを用いて、粒子径が 30 nm の中性、正電荷、負電荷の LNP (Neu-LNP、Pos-LNP、Neg-LNP) を調製し、皮下投与後に同様にリンパ節細胞への取り込みをフローサイトメトリーにより評価した。その結果、Neg-LNP は Neu-LNP や Pos-LNP と比較して有意に高い細胞取り込みを示した (図 2A)。さらに興味深いことに、共焦点レーザー顕微鏡観察から Neg-LNP がリンパ節内深部、すなわち T 細胞領域まで到達している可能性が示唆された (図 2B)。そこで、T 細胞への取り込みをフローサイトメトリーおよび共焦点レーザー顕微鏡観察により調べた結果、Neg-LNP が T 細胞に取り込まれていることが明らかになった (図 2C、2D)。以上の結果より、リンパ節内の T 細胞へと送達可能な LNP を見出すことに成功した (引用文献 10)。

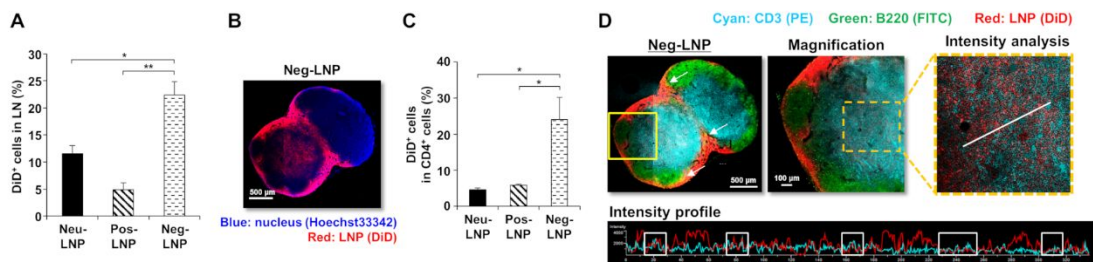


図 2 LNP のリンパ節移行性とリンパ節内分布

(A) リンパ節細胞による LNP の取り込み (n = 3, \*P<0.05, \*\*P<0.01) (B) リンパ節切片の共焦点レーザー顕微鏡観察画像 (C) リンパ節内 CD4 陽性細胞による LNP の取り込み (n = 3-5, \*P<0.05) (D) リンパ節切片の共焦点レーザー顕微鏡観察画像と CD3 陽性細胞との共有評価

##### (3) siRNA 搭載 LNP による樹状細胞における IDO1 遺伝子のノックダウンと機能評価

樹状細胞の抑制状態には、IDO1 の発現亢進が深く関与することが知られている。そこで siRNA による樹状細胞の IDO1 遺伝子のノックダウンががん免疫応答に与える影響を調べた。siIDO1 搭載 LNP をマウス骨髄細胞から分化誘導した樹状細胞に作用させ、遺伝子ノックダウン活性を評価した。その結果、効率的に IDO1 遺伝子をノックダウンすることに成功した (図 3A)。その活性は市販のトランスフェクション試薬と比較して顕著に高かった。さらに、IDO1 遺伝子をノッ

クダウンした樹状細胞を E.G7-OVA 腫瘍移植マウスへと投与した結果、コントロール群 (siCtl 搭載 LNP を作用させた樹状細胞) と比較して有意な腫瘍増殖抑制が認められた (図 3B)。また、腫瘍内の Treg 細胞に関連する遺伝子発現が減少していたことから、Treg 細胞の減少が示唆された (図 3C)。以上のことから、siIDO1 搭載 LNP が樹状細胞の IDO1 遺伝子発現を抑制するための有用なナノ DDS であると考えられる (引用文献 11)。

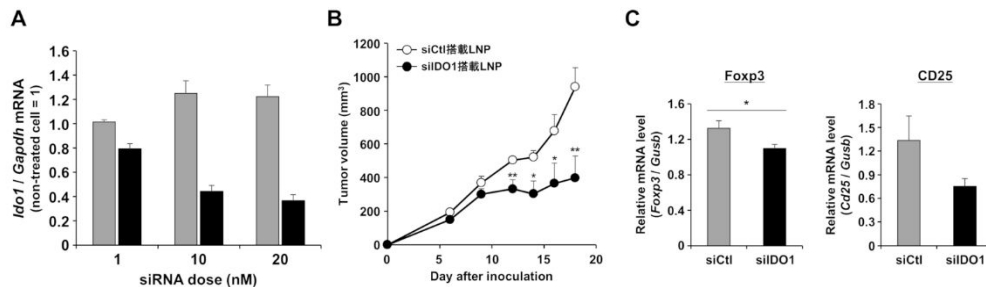


図 3 siIDO1 搭載 LNP の機能評価

(A) マウス樹状細胞における siIDO1 搭載 LNP の遺伝子ノックダウン活性 (n = 3) (B) IDO1 遺伝子をノックダウンした樹状細胞による抗腫瘍活性 (n = 4-5, \*P<0.05, \*\*P<0.01) (C) 腫瘍組織における Treg 細胞マーカー遺伝子 (Foxp3 と CD25) の発現 (n = 4-5, \*P<0.05)

#### (4) ヒト免疫細胞を標的とした siRNA 搭載 LNP の毒性軽減戦略

これまでに我々が開発した siRNA 搭載 LNP は免疫細胞へ効率的に siRNA を導入可能であるが、細胞によっては毒性が認められていた (引用文献 4、5)。LNP を構成する正電荷脂質が毒性の原因である可能性が示唆されたため、LNP を構成する脂質量を減らすことを試みた。正電荷を有するペプチドであるプロタミンにより siRNA をコア化することで、正電荷脂質と siRNA の電荷比率 (charge ratio: CR) が異なる siRNA コア搭載 LNP (CR10、5、3、2.5) を調製した。従来の siRNA 搭載 LNP の CR は 16.9 であった。NK-92 細胞に対する毒性評価の結果、CR5 以下では顕著に細胞毒性が軽減できることが明らかになった (図 4A)。物性評価の結果も合わせて、CR5 を以降の実験で用いることとした。遺伝子ノックダウン評価では、CR5 においても同等の遺伝子ノックダウン活性が維持されていた (図 4B)。興味深いことに、CR5 では細胞取り込みが減少する傾向が観察され (図 4C)、取り込まれた LNP あたりの遺伝子ノックダウン活性が増加していたことから (図 4D) siRNA コアを用いることで細胞内動態が改善された可能性が示唆された。以上のことから、siRNA のコア化戦略が免疫細胞への毒性軽減に有用であることが示された (引用文献 12)。

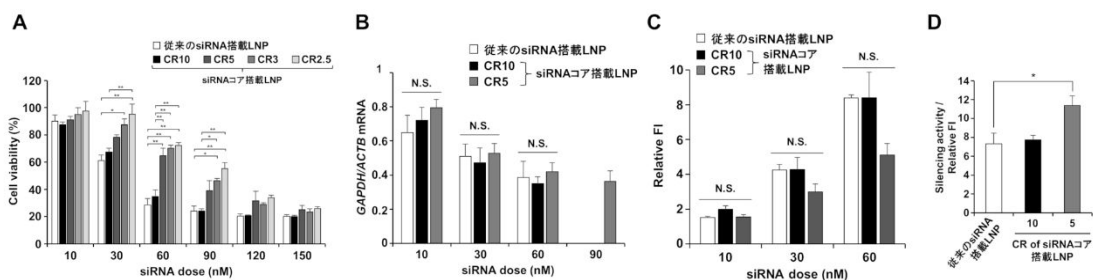


図 4 NK-92 細胞と用いた siRNA コア搭載 LNP の機能評価

(A) NK-92 細胞に対する細胞毒性 (n = 3, \*P<0.05, \*\*P<0.01) (B) NK-92 細胞における GAPDH 遺伝子のノックダウン活性 (N.S.: not significant) (C) NK-92 における細胞取り込み (N.S.: not significant) (D) 細胞取り込みに対する遺伝子ノックダウン活性 (n = 3, \*P<0.05)

以上の成果より、リンパ節へ優れた移行性を示す LNP、リンパ節内の T 細胞へ効率的に取り込まれる LNP、抑制性樹状細胞の IDO1 をノックダウン可能な siRNA 搭載 LNP、免疫細胞への毒性を軽減する戦略に関する知見を得ることができた。特に、マイクロ流路デバイスを用いて調製した LNP によるリンパ節デリバリーに関する知見は世界初である。今後は、これらのシステムや知見を組み合わせ、クラスターナノ DDS としての有用性を評価していく。

#### <引用文献>

- Munn DH, Mellor AL. The tumor-draining lymph node as an immune-privileged site. *Immunol Rev* 213: 146-58 (2006).
- Jeanbart L, Ballester M, de Titta A, Corthésy P, Romero P, Hubbell JA, Swartz MA.

- Enhancing efficacy of anticancer vaccines by targeted delivery to tumor-draining lymph nodes. *Cancer Immunol Res* 2: 436-47 (2014).
3. Corrales L, McWhirter SM, Dubensky TW Jr, Gajewski TF. The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *J Clin Invest* 126: 2404-11 (2016).
  4. Warashina S, Nakamura T, Sato Y, Fujiwara Y, Hyodo M, Hatakeyama H, Harashima H. A lipid nanoparticle for the efficient delivery of siRNA to dendritic cells. *J Control Release* 225: 183-91 (2016).
  5. Nakamura T, Kuroi M, Fujiwara Y, Warashina S, Sato Y, Harashima H. Small-sized, stable lipid nanoparticle for the efficient delivery of siRNA to human immune cell lines. *Sci Rep* 6: 37849 (2016).
  6. Miyabe H, Hyodo M, Nakamura T, Sato Y, Hayakawa Y, Harashima H. A new adjuvant delivery system 'cyclic di-GMP/YSK05 liposome' for cancer immunotherapy. *J Control Release* 184: 20-7 (2014).
  7. Nakamura T, Miyabe H, Hyodo M, Sato Y, Hayakawa Y, Harashima H. Liposomes loaded with a STING pathway ligand, cyclic di-GMP, enhance cancer immunotherapy against metastatic melanoma. *J Control Release* 216: 149-57 (2015).
  8. Nakamura T, Fukiage M, Higuchi M, Nakaya A, Yano I, Miyazaki J, Nishiyama H, Akaza H, Ito T, Hosokawa H, Nakayama T, Harashima H. Nanoparticulation of BCG-CWS for application to bladder cancer therapy. *J Control Release* 176: 44-53 (2014).
  9. Nakamura T, Fukiage M, Suzuki Y, Yano I, Miyazaki J, Nishiyama H, Akaza H, Harashima H. Mechanism responsible for the antitumor effect of BCG-CWS using the LEEL method in a mouse bladder cancer model. *J Control Release* 196: 161-7 (2014).
  10. Nakamura T, Kawai M, Sato Y, Maeki M, Tokeshi M, Harashima H. The effect of size and charge of lipid nanoparticles prepared by microfluidic mixing on their lymph node transitivity and distribution. *Mol Pharm* 17: 944-53 (2020).
  11. Endo R, Nakamura T, Kawakami K, Sato Y, Harashima H. The silencing of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) in dendritic cells by siRNA-loaded lipid nanoparticles enhances cell-based cancer immunotherapy. *Sci Rep* 9: 113335 (2019).
  12. Nakamura T, Yamada K, Fujiwara Y, Sato Y, Harashima H. Reducing the cytotoxicity of lipid nanoparticles associated with a fusogenic-cationic lipid in a natural killer cell line by introducing a polycation based siRNA core. *Mol Pharm* 15: 2142-50 (2018).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Endo Rikito, Nakamura Takashi, Kawakami Kyoko, Sato Yusuke, Harashima Hideyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 The silencing of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) in dendritic cells by siRNA-loaded lipid nanoparticles enhances cell-based cancer immunotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47799-w	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 Nakamura Takashi, Yamada Yuma, Sato Yusuke, Khalil A Ikramy, Harashima Hideyoshi	4. 巻 218
2. 論文標題 Innovative nanotechnologies for enhancing nucleic acids/gene therapy: Controlling intracellular trafficking to targeted biodistribution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 119329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2019.119329	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 Nakamura Takashi, Kawai Minori, Sato Yusuke, Maeki Masatoshi, Tokeshi Manabu, Harashima Hideyoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 The Effect of Size and Charge of Lipid Nanoparticles Prepared by Microfluidic Mixing on Their Lymph Node Transitivty and Distribution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 944 ~ 953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01182	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 Nakamura Takashi, Yamada Koharu, Fujiwara Yuki, Sato Yusuke, Harashima Hideyoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Reducing the Cytotoxicity of Lipid Nanoparticles Associated with a Fusogenic Cationic Lipid in a Natural Killer Cell Line by Introducing a Polycation-Based siRNA Core	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2142 ~ 2150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.7b01166	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 Nakamura Takashi, Harashima Hideyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Integration of nano drug-delivery system with cancer immunotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Therapeutic Delivery	6. 最初と最後の頁 987 ~ 1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4155/tde-2017-0071	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12件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中村孝司
2. 発表標題 ナノDDS技術を利用したがん免疫療法の開発
3. 学会等名 第35回 日本DDS学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村孝司、河合美典、佐藤悠介、真栄城正寿、渡慶次学、原島秀吉
2. 発表標題 脂質ナノ粒子のサイズと電荷がリンパ節移行とリンパ節内分布に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤力斗、中村孝司、川上今日子、佐藤悠介、原島秀吉
2. 発表標題 siRNA搭載脂質ナノ粒子を用いた樹状細胞のIDO1発現制御と免疫細胞療法への展開
3. 学会等名 日本薬剤学会 第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村孝司
2. 発表標題 がん免疫療法のための核酸医薬DDS技術
3. 学会等名 日本薬剤学会 第34年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村孝司、黒井萌花、山田小春、藤原優希、藁科翔太、佐藤悠介、原島秀吉
2. 発表標題 siRNA搭載脂質ナノ粒子を用いた免疫細胞の遺伝子発現制御
3. 学会等名 第22回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村孝司、山田小春、藤原優希、佐藤悠介、原島秀吉
2. 発表標題 脂質ナノ粒子を用いたヒトNK細胞株NK-92へのsiRNA導入
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村孝司、河合美典、佐藤悠介、真栄城正寿、渡慶次学、原島秀吉
2. 発表標題 微小化脂質ナノ粒子によるアジュバントのリンパ節送達
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 遠藤力斗、中村孝司、佐藤悠介、原島秀吉
2. 発表標題 siRNA搭載脂質ナノ粒子を用いた樹状細胞のIDO発現抑制
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第145回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田小春、中村孝司、藤原優希、佐藤悠介、原島秀吉
2. 発表標題 ポリカチオンを用いたsiRNA搭載脂質ナノ粒子によるヒトNK細胞株への毒性の軽減
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第145回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村孝司
2. 発表標題 脂質ナノ粒子を基盤としたがん免疫療法のためのナノDDS開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田小春、中村孝司、藤原優希、佐藤悠介、原島秀吉
2. 発表標題 ヒトナチュラルキラー細胞株への毒性回避を目指したsiRNA搭載脂質ナノ粒子の開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河合美典、中村孝司、佐藤悠介、真栄城正寿、渡慶次学、原島秀吉
2. 発表標題 リンパ節内樹状細胞を標的とした極小ナノキャリアシステムの開発
3. 学会等名 第33会日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院薬学研究院 薬剤分子設計学研究室ホームページ <a href="http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/index.html">http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/index.html</a>
---

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