

令和 3 年 6 月 20 日現在

機関番号：82718

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23614

研究課題名（和文）RNAレプリコンによる遺伝子治療を実現する高分子ミセル型ナノキャリアの開発

研究課題名（英文）Development of flexible block ionomers for efficient RNA replicon delivery

研究代表者

宮崎 拓也（Miyazaki, Takuya）

地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所・「貼るだけ人工臓器」プロジェクト・研究員（任期有）

研究者番号：80844779

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：RNAレプリコンは自己複製によりメッセンジャーRNAを産出し、細胞質内において治療用タンパク質を翻訳することから核酸医薬としての応用が期待されているが、RNA分解酵素による分解が生体応用に向けた障壁となっている。そこで、本研究では、柔軟性の高いポリエーテルとレプリコンから高分子ミセルを作製し、RNAと強く相互作用するアミノ酸をミセルに導入することによって安定化させ、RNA分解酵素に対する安定性の向上を狙った。さらに、アミノ酸を導入する際に生分解性エステル結合を用いることで、ミセルへの生分解性の付与を試みた。本研究により安全性および有効性を両立したRNAレプリコン送達ナノキャリアの創製を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コロナワクチンをきっかけにメッセンジャーRNAが核酸医薬として注目され、有効性をさらに高めたRNAレプリコンが次世代の核酸医薬として注目されている。しかしながら、レプリコンは生体内で直ちに分解されることから臨床応用に向けては分解を抑制できるキャリア分子の開発が必要不可欠である。本研究では、RNAに強く結合する柔軟性ポリマーにアミノ酸を導入することで、レプリコンを酵素分解から保護することに成功した。その結果、レプリコンを培養細胞において機能させることに成功した。本研究で得られた成果をさらに発展させることで、近い将来にRNAレプリコンを臨床応用することができると考えられる。

研究成果の概要（英文）：RNA replicon is a therapeutic oligonucleotide to produce messenger RNA and translate therapeutic protein in the cytosol while its in vivo applications have been hampered by rapid enzymatic degradation. Thus, we have developed replicon-loaded polymeric micelles by mixing flexible polyether and replicon to protect RNA payload. Moreover, we have introduced functional amino acids as pendants in the polyether via degradable ester bonds to promote the strong interaction with replicon and to reduce the cytotoxicity against healthy tissue. In this study, we have developed amino acid conjugated polyether to construct replicon-loaded micelles with high efficacy and safety aimed to in vivo application of RNA replicon.

研究分野：生体医工学

キーワード：RNAレプリコン 遺伝子治療 高分子ミセル ポリエーテル ブロック共重合体 ドラッグデリバリーシステム ポリイオンコンプレックス 生分解性ポリマー

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

RNA レプリコン (RepRNA) は自己複製によりメッセンジャーRNA (mRNA) を産出し、細胞質内において治療用タンパク質を翻訳することから核酸医薬としての応用が期待されている。RepRNA などの核酸医薬は細胞内において多量のタンパク質を産出することから従来のタンパク質製剤に比べて効率的かつ持続的なタンパク質の導入が可能であると考えられる。特に、RepRNA や mRNA は細胞核内への導入が必要なプラスミド DNA に比べてゲノム遺伝子への挿入の危険性が低く、神経細胞などの非分裂細胞への導入が可能であるため様々な細胞種への安全な遺伝子導入法として注目されている。しかし、RepRNA 単体の全身投与では、標的細胞における治療用タンパク質の産出に関して有効性を示さなかった。これは、生体内に存在する RNA 分解酵素が障壁となって、RepRNA が分解されタンパク質を翻訳できないうえ、RepRNA が惹起する副作用が原因で投与量を増やすことができないためであると考えられる。このような背景の中で、RNA 分解酵素の障壁を超えて RepRNA を効率的に標的細胞内に送り届けることで、副作用を回避しながら遺伝子治療を奏功させるためのドラッグデリバリーシステムの開発が切実に求められている。

そこで、核酸医薬を標的細胞に届けるために、カチオン性脂質やレトロウイルスを用いた手法が試みられてきたが、カチオン性脂質を用いた手法においては RNA 分解酵素に対する低い安定性が、レトロウイルスを用いた手法においては内包できる RNA の分子量に大きな制限があることが問題となり、生体応用の障壁となっている。一方で我々は、高分子ミセルのコア形成鎖として柔軟なポリエーテル鎖を導入することで、分子量の大きな mRNA を 100% という非常に高い効率で高分子ミセルのコアに内包することができ、既存 DDS の 50 倍にも上る非常に高い RNA 分解酵素に対する安定性を付与することができることを示した。また、柔軟なポリエーテル鎖にグアニジノ基を導入することで、ミセル構造を安定化し、RNA 分解酵素に対する耐性をさらに向上させた。柔軟なポリエーテル鎖をコア形成鎖とする高分子ミセルは、コアに内包する RNA の構造に応じてコア形成鎖の立体構造が変化することから、分子量の非常に大きな RepRNA とも高い結合力を有することが予想される。

2. 研究の目的

本研究では、ポリエーテル型ミセルの優れた特徴を活かして、RNA と強く結合するアミノ酸に着目し、このアミノ酸をポリエーテル型ミセルに導入することによって RepRNA の RNA 分解酵素に対する安定性の向上を狙う (図 1)。具体的には、ミセルのコア形成鎖であるポリエーテル鎖の側鎖構造にトリプトファン、チロシン、ロイシンを導入することによって、RepRNA との π - π 相互作用および疎水性相互作用によるミセル構造の安定化を目指す。また、トリプトファンを導入する際に生分解性エステル結合を用いることによって、標的細胞内での RepRNA 放出後のミセルの分解を目指す。RepRNA を内包したポリエーテル型ミセルを調製し、まず粒径分布と表面電位を最適化する。ここで、生体内での安定性を高めるためには、ミセルの粒径が 100 nm 以下に制御され、表面電荷が中和されている必要がある。続いて、構築されたポリエーテル型ミセルの RepRNA 送達効果および安全性を確認するために、ポリアニオン・RNA 分解酵素に対する安定性、培養細胞における遺伝子発現効率、生分解性エステル結合の開裂を、蛍光相関分光 (FCS) 法、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法、ルシフェラーゼアッセイ法、フルオレスカミン法により評価する。

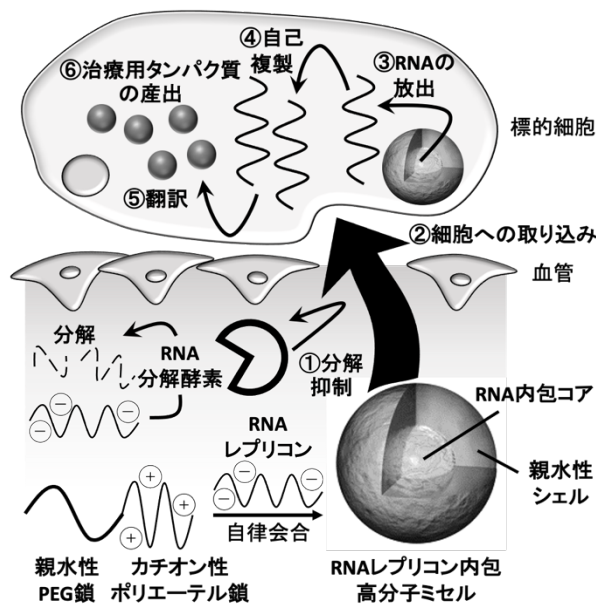


図 1. 本研究で開発した RepRNA 内包高分子ミセルの概念図.

3. 研究の方法

(1) アミノ酸導入ポリエーテルの合成および機能評価

ポリエチレングリコール (PEG) のヒドロキシル基末端を開始剤とするアニオン重合法により PEG-ポリエピクロロヒドリン (PECH) を合成した。また、水酸化ナトリウム水溶液による加水分解により側鎖構造にヒドロキシル基を導入し、縮合剤によるエステル化によりトリプトファン・チロシン・ロイシン・グリシンを導入した。得られたポリマーの組成を $^1\text{H-NMR}$ 法、分子量分布をゲル浸透クロマトグラフィー法により評価した。その後、合成したポリマーの生分解性をポリマー中の 1 級アミン量を定量することで評価した。さらに、培養細胞に対する安全性を CCK-8 アッセイにより評価した。

(2) mRNA 内包高分子ミセルの安定性試験

ガウシアルシフェラーゼを発現する mRNA を 10 mM HEPES バッファー (pH 7.3) に溶解し、ポリマーを添加することで mRNA 内包ミセル (mRNA/m) を調製した。また、得られたミセルのサイズおよび粒径分布を動的光散乱 (DLS) 法により評価した。調製した mRNA/m にポリアニオンおよび血清を添加することで、安定性の指標とした。ここで、生体内においてポリアニオンコンプレックスがグリコサミノグリカンにより分解することが知られていることから[10]、ポリアニオンとしてヘパリンを用いた。具体的には、Cy5 標識した mRNA を内包したミセルにヘパリンを添加し、mRNA の放出に伴う拡散係数の増大を FCS 法により追跡した。また、mRNA/m にウシ胎児血清 (FBS) を添加し、残存した mRNA 量を RT-PCR 法により定量した。

(3) RepRNA 内包高分子ミセルの *in vitro* 機能評価

mRNA/m と同様の方法で RepRNA 内包ミセル (RepRNA/m) を調製した。調製したミセルを Huh-7 細胞から作製したスフェロイドに添加し、ルシフェラーゼアッセイ法により RepRNA の発現量を経時的に追跡した。

4. 研究成果

(1) アミノ酸導入ポリエーテルの合成および機能評価

$^1\text{H-NMR}$ 法および GPC 法より、分子量分布の狭いポリマーの形成を確認した (表 1)。また、エステル結合をもたない PEG-ポリリジン (PLL) において 1 級アミン量が変化しなかった一方で、エステル結合を有する PEG-PGTrp, PEG-PGTyr, PEG-PGLeu, PEG-PGGly において 1 級アミン量が経時的に減少したことから、エステル結合の開裂によるアミノ酸の放出が示唆された (図 2 A)。その結果、アミノ酸を導入したポリマーは、培養細胞に対して低い毒性を示し、ポリマーへの生分解性の付与による安全性の向上が達成された (図 2 B)。

表 1. アミノ酸導入ポリエーテルの構造解析.

	Mw/Mn ^a	DP of PEG ^a	DP of polycation ^b
PEG-PGTrp	1.07	261	71
PEG-PGTyr	1.08	261	75
PEG-PGLeu	1.03	261	79
PEG-PGGly	1.05	261	74

^aGPC法により決定. ^b¹H-NMR法により決定.

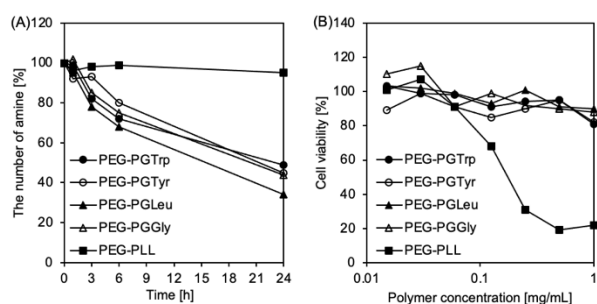


図 2. (A) 生理塩条件下でのポリマー中の 1 級アミン量の変化. (B) ポリマー添加後の培養細胞の生存率.

(2) mRNA 内包高分子ミセルの安定性試験

DLS 法より、粒径分布の狭い 60 nm サイズの mRNA/m の形成を確認した (表 2)。また、FCS 法より、ポリマーへのアミノ酸導入により mRNA の拡散係数の増加が抑制できたことから、ポリマー中のアミノ酸と mRNA の相互作用によりミセル構造が安定化されたことが示唆された (図 3 A)。特に、PEG-PGLeu から調製した mRNA/m (mRNA/mPGLeu) はロイシンによる疎水性相互作用を介して、PEG-PGTrp や PEG-PGTyr から調製した mRNA/m (mRNA/mPGTrp, mRNA/mPGTyr) はトリプトファンやチロシンと mRNA 中の塩基との π - π 相互作用を介してミセル構造を安定化させたと考えられる。その結果、RNA 分解酵素に対する安定性も向上し、mRNA/mTrp と mRNA/mTyr が最も優れた組成であることが示された (図 3 B)。そこで、RNA レプリコンの機能評価には PEG-PGTrp をキャリアとして用いた。

表 2. mRNA 内包高分子ミセルの構造解析.

	Size [nm, d, volume] ^a	PDI ^a
mRNA/mPGTrp	59	0.18
mRNA/mPGTyr	55	0.19
mRNA/mPGLeu	60	0.15
mRNA/mPGGly	58	0.19

^aDLS法により決定.

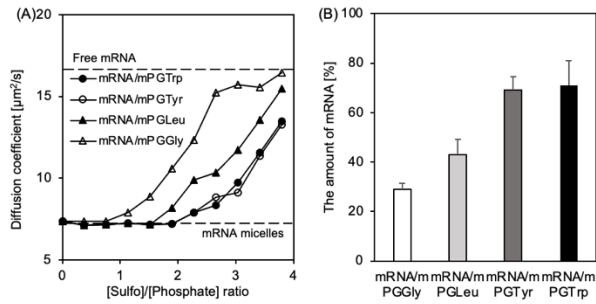


図 3. (A) ヘパリン添加後の mRNA の拡散係数の変化. (B) FBS 添加後の mRNA 残存量.

(3) RepRNA 内包高分子ミセルの *in vitro* 機能評価

ルシフェラーゼアッセイ法より、RepRNA/m において発光が検出されたことから、PEG-PGTrp により RNA 分解酵素による阻害を回避できたことが示唆された (図 4)。また、mRNA/m よりも効率的かつ持続的な遺伝子発現が得られたことから、PEG-PGTrp により細胞内での RepRNA の自己複製が促進されていることが示唆された。

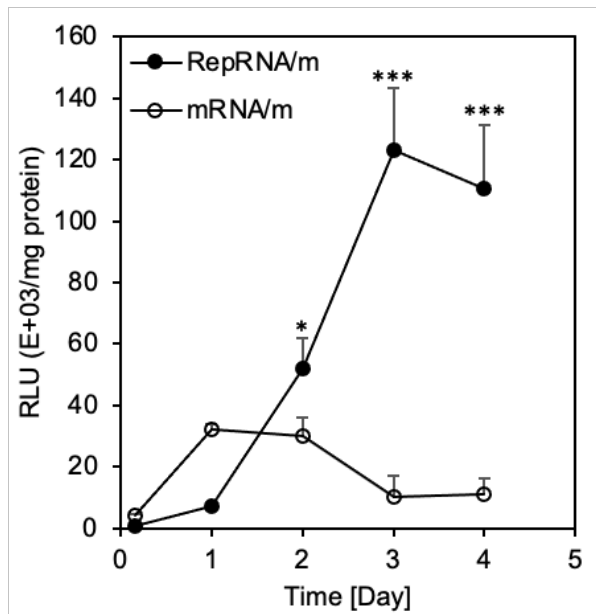


図 4. RepRNA/m の遺伝子発現量 (* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$) .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Takuya Miyazaki, Satoshi Uchida, Satoru Nagatoishi, Kyoko Koji, Taehun Hong, Shigeto Fukushima, Kouhei Tsumoto, Kazuhiko Ishihara, Kazunori Kataoka, Horacio Cabral	4. 巻 -
2. 論文標題 Polymeric Nanocarriers with Controlled Chain Flexibility Boost mRNA Delivery In Vivo through Enhanced Structural Fastening	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials	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 Chen Siyuan, Miyazaki Takuya, Itoh Michiko, Matsumoto Hiroko, Moro-oka Yuki, Tanaka Miyako, Miyahara Yuji, Suganami Takayoshi, Matsumoto Akira	4. 巻 2
2. 論文標題 Temperature-Stable Boronate Gel-Based Microneedle Technology for Self-Regulated Insulin Delivery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Applied Polymer Materials	6. 最初と最後の頁 2781 ~ 2790
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsapm.0c00341	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 Koji Kyoko, Yoshinaga Naoto, Mochida Yuki, Hong Taehun, Miyazaki Takuya, Kataoka Kazunori, Osada Kensuke, Cabral Horacio, Uchida Satoshi	4. 巻 261
2. 論文標題 Bundling of mRNA strands inside polyion complexes improves mRNA delivery efficiency in vitro and in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 120332 ~ 120332
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biomaterials.2020.120332	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 Miyazaki Takuya, Uchida Satoshi, Hatano Hiroaki, Miyahara Yuji, Matsumoto Akira, Cabral Horacio	4. 巻 140
2. 論文標題 Guanidine-phosphate interactions stabilize polyion complex micelles based on flexible cationomers to improve mRNA delivery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 110028 ~ 110028
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.eurpolymj.2020.110028	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 Cabral Horacio, Miyazaki Takuya, Uchida Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of polymeric micelles for <i>in vivo</i> mRNA delivery through stable complexation with flexible block cationomers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials Proceedings	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) 10.3390/10CN2020-07857	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 Miyazaki Takuya, Nakagawa Yasuhiro, Cabral Horacio	4. 巻 -
2. 論文標題 Strategies for ligand-installed nanocarriers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Handbook of Nanotechnology Applications	6. 最初と最後の頁 633 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/b978-0-12-821506-7.00024-7	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 Oda Hiroko, Nagamatsu Takeshi, Schust Danny J, Cabral Horacio, Miyazaki Takuya, Iriyama Takayuki, Kawana Kei, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 162
2. 論文標題 Recombinant Thrombomodulin Attenuates Preeclamptic Symptoms by Inhibiting High-Mobility Group Box 1 in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology	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) 10.1210/endo/bqaa248	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 Miyazaki Takuya, Khan Thahomina, Tachihara Yoshihiro, Itoh Michiko, Miyazawa Taiki, Suganami Takayoshi, Miyahara Yuji, Cabral Horacio, Matsumoto Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Boronic Acid Ligands Can Target Multiple Subpopulations of Pancreatic Cancer Stem Cells via pH-Dependent Glycan-Terminal Sialic Acid Recognition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	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/acsbm.1c00383	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 Martin John D., Miyazaki Takuya, Cabral Horacio	4. 巻 -
2. 論文標題 Remodeling tumor microenvironment with nanomedicines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology	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) 10.1002/wnan.1730	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 Oda Hiroko, Nagamatsu Takeshi, Cabral Horacio, Miyazaki Takuya, Iriyama Takayuki, Kawana Kei, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 111
2. 論文標題 Thrombomodulin promotes placental function by up-regulating placental growth factor via inhibition of high-mobility-group box 1 and hypoxia-inducible factor 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2021.06.002	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 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Takuya Miyazaki, Satoshi Uchida, Horacio Cabral
2. 発表標題 Development of polymeric micelles for mRNA delivery through stable complexation with flexible block ionomers
3. 学会等名 1st French-Japanese Symposium on Polymer Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎拓也
2. 発表標題 妊娠期の化学療法に向けたナノ医薬の開発
3. 学会等名 第26回次世代医工学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎拓也、鈴木研資、永松健、片岡一則、カブラルオラシオ
2. 発表標題 妊娠期の化学療法に向けた高分子ミセルのサイズ制御
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuya Miyazaki, Satoshi Uchida, Horacio Cabral
2. 発表標題 Strong interactions between detachable tryptophan and mRNA enhance the stability and the biodegradability of polyion complex micelles aimed to in situ production of therapeutic proteins
3. 学会等名 Controlled Release Society Virtual Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎拓也、内田智士、片岡一則、カブラルオラシオ
2. 発表標題 柔軟なポリエーテル骨格ポリカチオンによるmRNA内包高分子ミセルの安定化
3. 学会等名 第66回高分子研究発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎拓也
2. 発表標題 妊娠期の化学療法に向けた高分子ミセル型ナノキャリアの構造最適化
3. 学会等名 第28回日本胎盤学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuya Miyazaki, Satoshi Uchida, Horacio Cabral
2. 発表標題 Development of polymeric micelles for in vivo mRNA delivery through stable complexation with flexible block cationers
3. 学会等名 2nd international online-conference on nanomaterials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎拓也、Chen Siyuan、伊藤美智子、松元亮、識澤杏香、宮原裕二、松本裕子、金井紗耶香、菅波孝祥
2. 発表標題 吸水性と力学的強度を向上させるポリグリセロール融合型ゲルマイクロニードルの設計と評価
3. 学会等名 第32回高分子ゲル研究討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立原義宏、中川泰宏、アンキタオ、ファンジョージ、宮崎拓也、五十嵐一紀、クォーダーサービーナ、安楽泰孝、片岡一則、カブラルオラシオ
2. 発表標題 難治性膵臓癌を標的としたホストゲスト相互作用を介した環状中分子薬剤担持型pH応答性高分子ミセルの開発
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会2020年度関東ブロック発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wenqian Yang, Takuya Miyazaki, Yasuhiro Nakagawa, Pengwen Chen, Taehun Hong, Horacio Cabral
2. 発表標題 Effect of PEG-Polycation Chain Flexibility on siRNA loaded Polyion Complex Micelles Assembly
3. 学会等名 3rd G' Lowing Polymer Symposium in KANTO (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshihiro Tachihara, Yasuhiro Nakagawa, Anqi Tao, George Huang, Takuya Miyazaki, Kazunori Igarashi, Sabina Quader, Yasutaka Anraku, Kazunori Kataoka, Horacio Cabral
2. 発表標題 Development of Macrocyclic Drug Loaded pH-sensitive Polymeric Micelles via Host Guest Chemistry
3. 学会等名 3rd G' Lowing Polymer Symposium in KANTO (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taehun Hong, Takuya Miyazaki, Kazunori Igarashi, Yasuhiro Nakagawa, Eger Rigte Boonstar, Koji Kyoko, Yu Matsumoto, Tatsuya Yamasoba, Horacio Cabral
2. 発表標題 Development of phosphocoline-based ligands for in vivo mitochondria targeting
3. 学会等名 The 36th Annual Meeting of the Japan Society of Drug Delivery System
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wenqian Yang, Takuya Miyazaki, Yasuhiro Nakagawa, Pengwen Chen, Taehun Hong, Horacio Cabral
2. 発表標題 Effect of PEG-Polycation Chain Flexibility on siRNA loaded Polyion Complex Micelles Assembly
3. 学会等名 2nd International online conference on nanomedicine
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taehun Hong, Takuya Miyazaki, Kazunori Igarashi, Yasuhiro Nakagawa, Eger Rigte Boonstar, Koji Kyoko, Yu Matsumoto, Tatsuya Yamasoba, Horacio Cabral
2. 発表標題 Phosphocoline ligands target tumor cell mitochondria in vivo
3. 学会等名 33rd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wenqian Yang, Takuya Miyazaki, Yasuhiro Nakagawa, Satoshi Uchida, Kazunori Kataoka, Horacio Cabral
2. 発表標題 Bioinspired design of stable siRNA-loaded polyion complex micelles from strong Tryptophan/Tyrosine-RNA interactions for siRNA delivery
3. 学会等名 69th Society of Polymer Science (SPSJ) Annual Meeting
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 妊娠期の化学療法に向けた高分子ミセルの設計	発明者 宮崎拓也	権利者 東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-016186	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 薬剤送達デバイスおよびその製造方法	発明者 宮崎拓也	権利者 東京医科歯科大学、神奈川県立産業技術総合研
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-057997	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 タンパク質内包高分子ミセル	発明者 宮崎拓也	権利者 東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/025086	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ニコチンアミド内包ミセル	発明者 宮崎拓也	権利者 東京大学、あすか製薬
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-171414	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ポリグリセロール、該ポリグリセロールを含む複合ゲル組成物、該複合組成物を含む薬剤送達マイクロニードルおよびそれらの製造方法	発明者 宮崎拓也	権利者 東京医科歯科大学、神奈川県立産業技術総合研
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-003838	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------