

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00658

研究課題名（和文）脳疾患部位を標的とする先端核酸デリバリー技術の確立と脳疾患治療への挑戦

研究課題名（英文）Development of advanced nanomedicines for brain-targeted oligonucleotide delivery

研究代表者

宮田 完二郎（Miyata, Kanjiro）

東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・教授

研究者番号：50436523

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,740,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、核酸医薬を効率良く脳疾患部位へと送達することを目指し、核酸医薬内包高分子ナノ医薬の創製を行った。具体的には、申請者らが独自に開発した世界最小スケールの核酸封入ナノ医薬「ユニットポリイオンコンプレックス(uPIC)」を基盤技術と位置付け、uPICを構成するY字型ポリマーおよびuPICに搭載する核酸医薬の機能化を実施した。一連の結果を通じて、Y字型ポリマーの長さ（重合度）、核酸医薬の化学修飾構造（あるいはヌクレアーゼ耐性）、核酸医薬への機能性分子の付加、さらにはuPICのサイズにより、核酸医薬のデリバリー効率（あるいは脳疾患部への集積性）は劇的に改善可能であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、核酸医薬の効果を高める「ナノ医薬(ドラッグデリバリーシステム)」を開発することを目的としている。したがって、得られた研究成果は、核酸医薬の開発および次世代のナノ医薬開発に資するものであり、今後の医療社会、とりわけがんや遺伝病などの難治性疾患の治療に大きく貢献するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, a polymeric nanomedicine (or nucleic acid drug delivery system) was developed to efficiently deliver oligonucleotide drugs to the brain disease site. To this end, the applicants have developed an ultra-small nanomedicine, termed Unit Polyion Complex (uPIC)", specifically preparing Y-shaped block copolymers. The Y-shaped block copolymers and oligonucleotide drugs were highly functionalized for improving the oligonucleotide delivery efficiency.

研究分野：薬物送達システム

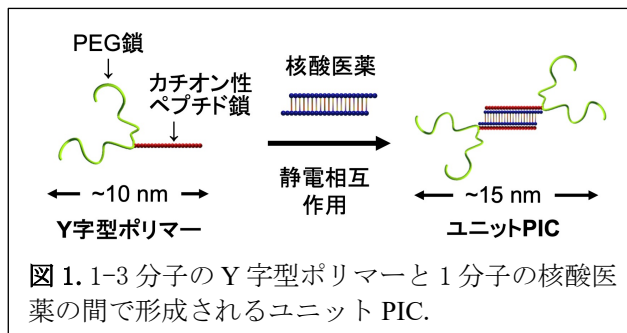
キーワード：薬物送達システム ナノ医薬 核酸医薬 核酸デリバリー 脳疾患

1. 研究開始当初の背景

Small interfering RNA (siRNA) に代表される核酸分子は、配列依存的にメッセンジャーRNA の分解 (RNA 干渉) を誘導することから、遺伝子異常を原因とするあらゆる難治性疾患に対する治療薬「核酸医薬」として期待されている。RNA 干渉の発見者らが、2006 年にノーベル生理学・医学賞を受賞したことから、核酸医薬への大きな期待が窺える。しなしながら、その潜在的な有用性の高さに反して、核酸医薬の開発は苦戦を強いられてきた。これは、核酸分子の標的組織に対する到達効率が非常に低いためである。すなわち、生体内 (具体的には血流中) に投与された核酸分子は、酵素による代謝を受けるとともに腎臓から速やかに排泄されてしまい、標的とする組織・細胞にはほとんど到達できないのである。

この課題を解決するために、核酸医薬デリバリーシステムの開発が世界的に進められている。多くの先行研究において、生体適合性に優れるポリエチレングリコール (PEG) 鎖で被覆されたナノ粒子内に核酸分子を封入する方法論 (ナノ医薬と呼ばれる) が検討されてきた。ナノ粒子への封入により、核酸分子は分解酵素からの攻撃を防ぐことができ、また腎排泄の閾値である約 10 nm を超えることになり、生体内あるいは血流中で安定に維持される。実際に、負に帯電した siRNA とカチオン性脂質の間で形成される脂質ナノ粒子は、肝臓に効率良く siRNA をデリバリーすることが報告されており、2018 年には世界初の siRNA 医薬 (オンパットロ: 家族性ポリアミロイドニューロパチー治療薬) として米国で承認され、2019 年には本邦でも承認されている。その一方で、脂質ナノ粒子の粒径は約 100 nm であることから、血管壁の隙間の大きい肝臓には集積可能であるものの、他の臓器・組織への核酸医薬デリバリーには適用困難である。従って、肝臓以外の臓器・組織への核酸デリバリーシステムの開発は生体医工学分野のホットトピックである。

この様な背景のもとで研究代表者・宮田は、脂質ナノ粒子では送達困難な組織である固形がん、心筋・骨格筋、リンパ節、および脳への核酸デリバリーに関する研究を行ってきた。その中で、1 分子の核酸医薬を選択的に内包する最小スケールの核酸医薬デリバリーシステムとして『ユニットポリイオンコンプレックス (PIC)』を創製した (図 1)。このユニット PIC の粒径は約 15 nm であり、脂質ナノ粒子と比べて大幅なダウンサイジングを実現し、脂質ナノ粒子では到達し得なかった脳腫瘍モデルに対して効率良く核酸医薬をデリバリーすることに成功した。さらに、がん遺伝子を標的とするアンチセンス核酸をユニット PIC で脳腫瘍へとデリバリーしたところ、強力な抗腫瘍効果を得ることに成功した。本ユニット PIC に関しては、現在臨床開発が進行中である。



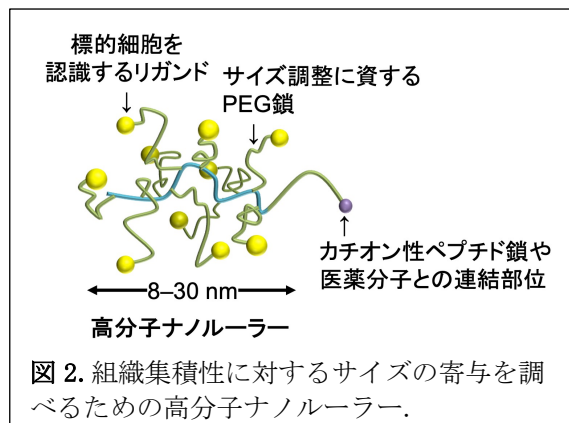
2. 研究の目的

次世代の医薬品開発の最も大きな課題の 1 つとして、血液-脳関門 (blood-brain barrier, BBB) を備えた脳疾患部位への中分子/高分子医薬の送達が挙げられる。脳組織は、BBB の存在により血液中からの物質の移行が著しく制限されており、脳を標的とする多くの医薬品の臨床開発が失敗に終わっている。従って、脳疾患部位へのデリバリー技術の確立は医薬品開発における最重要課題の 1 つであり、本研究の目的でもある。

BBB が備わった正常な脳組織では、本来 15 nm 径のユニット PIC は血流から脳実質側にアクセスできないと考えられる。これに対してユニット PIC の効率的な脳腫瘍への集積は、BBB が腫瘍組織において一部破綻しているという現象により説明可能である。しかしながら、脳腫瘍において BBB の破綻がどの程度生じているのか、さらには BBB の破綻とユニット PIC の腫瘍集積性との関連性は明らかになっていない。このような標的組織への集積メカニズムの解明は、医薬品開

発の妥当性を示すうえで必要不可欠な検討課題である。また、脳虚血(梗塞)のような脳疾患部位においても BBB の部分的な破綻が報告されている。従って、それら脳腫瘍以外の BBB 破綻部位への核酸デリバリーにおいてもユニット PIC が高い有効性を示す可能性がある。

そこで本研究は、研究代表者らが独自に開発中の「ユニット PIC」を基盤技術として位置づけ、BBB あるいは部分的に破綻した BBB を突破して脳疾患部位に到達する核酸デリバリー技術を確認することを目的とした。具体的には、ユニット PIC を構成する「Y字型ポリマー」および内包する「核酸分子」の機能化を通じて、静脈内投与を介して安全かつ効率良く脳疾患部位に核酸医薬を送達する材料分子創製に挑戦した。これと並行して、脳組織集積メカニズムの解明に向けた取り組みとして、精密サイズ調整された「高分子ナノルーラー」をモデル高分子として合成し、脳疾患部位への集積性に対するサイズ効果を検証した(図 2)。



3. 研究の方法

(1) ユニット PIC を構成する Y字型ポリマーの寄与

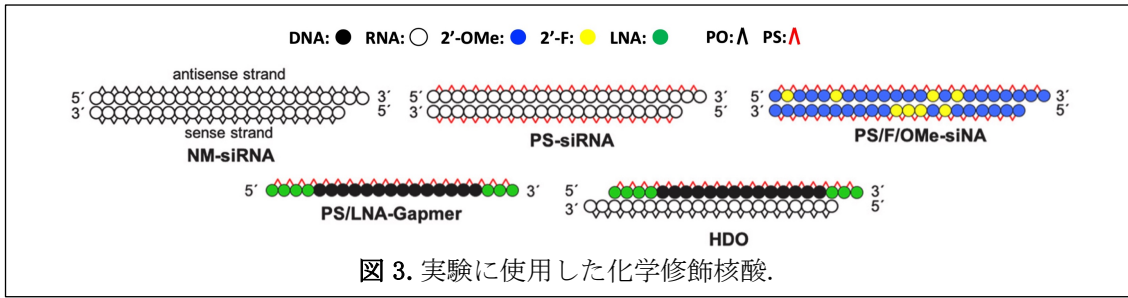
ユニット PIC の高機能化に向け、ユニット PIC を構成する Y字型ポリマーの構造最適化を実施した。具体的には、Y字型ポリマーのペプチド鎖長(重合度)依存性を評価した。実際に、分子量 8 万の二本鎖 PEG (bPEG) を開始剤としてポリリシン (PLys) を重合し、PLys 重合度が 10、14、19、41、76 となる 5 種類の bPEG-PLys を得た。bPEG-PLys の化学構造の解析は、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) および核磁気共鳴分光法 (NMR) により実施した。siRNA およびそれぞれの bPEG-PLys を緩衝液に溶解し、一定の比率で単純混合することでユニット PIC を調製した。各サンプルに対して、アガロースゲル電気泳動を行うことで siRNA の内包率を、臭化エチジウムを用いた色素排除実験により bPEG-PLys と siRNA の結合定数を、動的光散乱測定や蛍光相関分光測定を行うことで流体力学直径や会合数に関する物性値を得た。さらに、実験動物(マウス)を用いた生物評価を行うことで、ユニット PIC の血中動態に関する知見を得た。

上述の検討を通じて最適化された bPEG-PLys (および 3-2 の取り組みで最適化された核酸医薬) を用いてユニット PIC を調製し、脳疾患部位に対する集積性評価を行った。具体的には、エンドセリンという薬物を用いて脳梗塞モデルを作成し、梗塞部位に対するユニット PIC の集積性を評価した。集積量に関しては、蛍光標識核酸医薬に由来する蛍光強度に基づいて数値化した。次いで、リアルタイム定量 PCR による核酸医薬による標的遺伝子ノックダウン効率の評価を行った。

(2) ユニット PIC に内包する核酸分子の機能化

ユニット PIC に内包する核酸分子の機能化に向けては、まず化学修飾核酸の寄与を評価した。次いで、核酸への「ブースター鎖」の付与を介した「ブースター核酸」によるさらなるデリバリー効率改善への可能性を検証した。

化学修飾核酸の寄与については、図 3 に示すように、いわゆる天然型の siRNA (NM-siRNA)、フォスフォロチオエート修飾の siRNA (PS-siRNA)、2'-O-メチル/フルオロ修飾の siRNA (PS/F/OMe-siRNA)、Gapmer 型のアンチセンス核酸 (PS/LNA-Gapmer)、およびヘテロ二本鎖アンチセンス核酸 (HDO) の 5 種類を比較検討した。各核酸分子および bPEG-PLys を用いてユニット PIC を調製し、物性評価から生物評価に至る一連の機能評価を実施した。一方、ブースター核酸については、細胞内移行性を改善機する能性分子の探索を行った。具体的には、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) や葉酸、さらには独自に見出した膜透過分子の導入個数や細胞内移行時間の検討も行った。



(3) 高分子ナノルーラーによる組織集積性評価

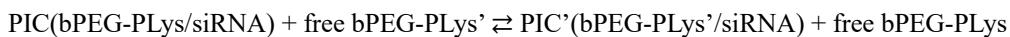
ユニット PIC を用いた脳疾患部位標的化の妥当性を検証するため、サイズが精密調整された高分子ナノルーラーを合成し、組織集積性に対するサイズ効果を検証した。具体的には、ポリアスパラギン酸(重合度 100)の側鎖カルボキシ基に対して分子量の異なる PEG 鎖を導入することで、8.5、10、14、21、30 nm とサイズの異なる高分子ナノルーラー(あるいは PEG グラフト共重合体)を合成し、脳腫瘍同所移植モデルマウスに対する組織集積性評価へと展開した。高分子ナノルーラーのサイズ(流体力学直径)および組織集積性の定量評価は、蛍光標識を介した蛍光相関分光法解析および組織懸濁液の蛍光強度測定により実施した。

4. 研究成果

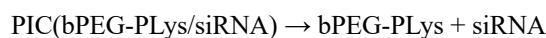
(1) ユニット PIC の機能評価

PLys の重合度が 10、14、19、41、76 と異なる 5 種類の bPEG-PLys を用いてユニット PIC を調製し、比較検討を行った。まず bPEG-PLys と siRNA の間での結合定数に関しては、PLys 重合度の増加とともに増加し、重合度 41 前後で頭打ちに挙動が認められた。用いた siRNA の負電荷数が分子当たり 40 であること、および bPEG-PLys と siRNA の結合は静電相互作用に由来することを考慮すると、PLys 重合度 40 前後で頭打ちになる結果は妥当と考えられた。また、siRNA の内包率に関して、bPEG-PLys 由来の正電荷数(N)と siRNA 由来の負電荷数(P)の比(N/P)に換算して、 $N/P = 1$ 以上では PLys 重合度に関わらず 100%近いことが確認された。次いで、ユニット PIC の流体力学直径を測定したところ、PLys 重合度の増加に伴い、20 nm から 15 nm へと減少する傾向が観測された。この理由に関して、ユニット PIC 当たりの bPEG-PLys 会合数の変化によるものと考察された。すなわち、PLys 重合度 10 の場合、3 分子の bPEG-PLys から成るユニット PIC、PLys 重合度 14、19 の場合、2 分子の bPEG-PLys から成るユニット PIC、PLys 重合度 41、76 の場合、1 分子の bPEG-PLys から成るユニット PIC が形成されるため、PLys 重合度の増加に伴い会合数が減少し、ユニット PIC のサイズも減少したものと考えられる。

次に、各ユニット PIC の血中滞留性を評価したところ、PLys 重合度の増加に伴い、血中滞留性が低下する傾向が認められた。この理由を明らかにするために、ユニット PIC を構成する bPEG-PLys 単体(siRNA 非共存下)の血中滞留性を評価したところ、ユニット PIC の血中滞留性との高い相関が認められた。この結果および先行研究で得られた知見に基づいて、血中でのユニット PIC は bPEG-PLys 単体とユニット PIC との動的平衡状態



にあることが示唆された。すなわち、ユニット PIC を構成する Y 字型ポリマーは、系中に存在する別の Y 字型ポリマーと絶えず置き換わりを生じており、Y 字型ポリマーそのものの濃度が低下すると、以下の式



が進行し、ユニット PIC から siRNA が放出されることで血中から消失するものと考察された。一連の検討を通じて、ユニット PIC の血中動態機構が明らかになるとともに、高い血中滞留性を得るための PLys 重合度も明らかになった。血中滞留性そのものに着目すると、PLys 重合度 10 あるいは 14 の bPEG-PLys が優れていたが、siRNA の電荷中和により多くの Y 字型ポリマーが必要となることから、ポリマー投与量とのバランスを考慮して、PLys 重合度 19 の bPEG-PLys から成

るユニット PIC を以降の実験に用いることとした。

次に、ユニット PIC の脳梗塞部位に対する集積性を評価した。マウスモデルに関しては、所定の方法に基づいて構築した。リン酸緩衝液投与群、siRNA 単体投与群、ユニット PIC 投与群と比較したところ、ユニット PIC で最も高い脳梗塞部位集積性が認められた。これより、ユニット PIC を用いることで、先行研究で認められた脳腫瘍のみならず、脳梗塞部位に対しても優れた標的化機能を有することが明らかになった。一方で、脳梗塞部位における遺伝子ノックダウン効率を評価したところ、有意なノックダウン効果は認められなかった。したがって、さらなる機能改善が必要であることが示唆された。

(2) ユニット PIC に内包する核酸分子の機能化

より高い遺伝子ノックダウン効果を得るために、ユニット PIC に内包する核酸分子の機能化にも着目した。まず、化学修飾核酸(図 3)の効果を検証した。その結果、ユニット PIC のサイズに関しては、化学修飾核酸の影響は認められなかった一方で、化学修飾核酸構造数の増加(あるいは核酸分解酵素耐性の増加)に伴い、ユニット PIC の血中滞留性は劇的に上昇することが明らかになった。とりわけ、低い N/P で調製されたユニット PIC に対して、化学修飾核酸の寄与は顕著であった。以上より、酵素耐性に優れる核酸医薬を内包することで、ユニット PIC の血中動態も有意に改善できることが明らかになった。一方、ブースター核酸に関しては、独自に見出した機能性分子を複数個導入することで、10 分程度という非常に短時間で細胞内に移行することが明らかとなった。

(3) 高分子ナノルーラーによる組織集積性評価

脳腫瘍同所移植モデルにおける投与 24 時間後の高分子ナノルーラー(8.5、10、14、21、30 nm 直径の 5 種類)の臓器分布を評価したところ、脳腫瘍組織への集積量は 10 nm 前後でピーク値(14 dose%/g tissue)をとり、30 nm のものはピーク値の 1/4 ほどの集積量であった。これより、脳腫瘍組織集積性に対するナノ粒子(ナノルーラー)のサイズ効果が明らかになるとともに、既存のデリバリー技術(例えば約 100 nm 径の脂質ナノ粒子や約 40 nm 径の高分子ミセル)と比べ、ユニット PIC を用いて脳腫瘍標的化を行う意義が確認された。興味深いことに、10 nm 径の高分子ナノルーラーであっても、健常な脳組織への集積性はほとんど認められなかった(1 dose%/g tissue 以下)。これより、10 nm 径の高分子ナノルーラーの高い脳腫瘍集積性は、脳腫瘍組織において BBB が部分的に破綻しているためであることが強く示唆された。さらに、脳腫瘍組織の組織切片を作成し、腫瘍内分布の顕微鏡観察を行ったところ、30 nm 径の高分子ナノルーラーは腫瘍組織の辺縁部に集積しているのに対し、10 nm 径の高分子ナノルーラーは組織内部まで比較的均一に分散している様子が観察された。これより 10 nm 径の高分子ナノルーラーは、総量としての高い脳腫瘍組織集積性に加え、広範囲の脳腫瘍組織に広く分布できることが明らかになった。この結果は、10 nm 径のデリバリーシステムは広範囲の脳腫瘍細胞に薬を届けることができることを示唆しており、今後のデリバリーシステムの研究開発に対して非常に有用な知見となる。

一般に、ナノ粒子型デリバリーシステムは、腎臓からの排泄を回避できる代わりに、(基底膜がないために)血管壁の透過性が高い肝臓や脾臓に集積する傾向を示す。従って、肝臓や脾臓以外の臓器・組織を標的化する(例えば、がんを標的化する)場合、肝臓・脾臓への避けられない集積性は、克服すべき課題となっていた。この課題に関して、今回の高分子ナノルーラーを用いた実験を通じて、肝臓や脾臓に対する集積性のサイズ閾値も 10-30 nm の間に存在する可能性が示唆された。具体的には、肝臓への集積性に関しては 21 と 30 nm の間に、脾臓への集積性に関しては 14 と 21 nm の間に閾値が認められた。すなわち、ナノ粒子サイズを 21 nm 以下に調整することで、肝臓および脾臓に対する集積性を有意に低減できる可能性が示唆された。

以上の一連の検討結果より、約 15 nm 径のユニット PIC を用いて脳腫瘍/脳疾患部位の標的化を実施する意義が認められるとともに、今後の脳標的化デリバリー技術の開発に有用な知見を得ることに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11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 Sonobe Ryosuke, Yang Peng, Suzuki Miho M., Shinjo Keiko, Iijima Kenta, Nishiyama Nobuhiro, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori, Kajiyama Hiroaki, Kondo Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Long noncoding RNA TUG1 promotes cisplatin resistance in ovarian cancer via upregulation of <sc>DNA</sc> polymerase eta	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.16150	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 Fujiura Kento, Naito Mitsuru, Tanaka Yukiko, Tanaka Masaru, Nakanishi Yurie, Ejima Hirotaka, Negishi Lumi, Kujirai Tomoya, Kurumizaka Hitoshi, Ohta Seiichi, Miyata Kanjiro	4. 巻 141
2. 論文標題 Development of stealth nanoparticles coated with poly(2 methoxyethyl vinyl ether) as an alternative to poly(ethylene glycol)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Applied Polymer Science	6. 最初と最後の頁 e55044
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/app.55044	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 Suzuki Miho M., Iijima Kenta, Ogami Koichi, Shinjo Keiko, Murofushi Yoshiteru, Xie Jingqi, Wang Xuebing, Kitano Yotaro, Mamiya Akira, Kibe Yuji, Nishimura Tatsunori, Ohka Fumiharu, Saito Ryuta, Sato Shinya, Kobayashi Junya, Yao Ryoji, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori, Suzuki Hiroshi I., Kondo Yutaka	4. 巻 14
2. 論文標題 TUG1-mediated R-loop resolution at microsatellite loci as a prerequisite for cancer cell proliferation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4521
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-40243-8	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 Naito Mitsuru, Watanuki Yusuke, Toh Kazuko, Yum Jongmin, Kim Beob Soo, Taniwaki Kaori, Ogura Satomi, Ishida Hiroki, Cho Masaru, Chaya Hiroyuki, Miyajima Ken, Yamasaki Yuichi, Osada Kensuke, Minegishi Katsura, Aoki Yoshitsugu, Miyata Kanjiro	4. 巻 347
2. 論文標題 Size-tunable PEG-grafted copolymers as a polymeric nanoruler for passive targeting muscle tissues	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 607 ~ 614
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2022.05.030	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 Chaya Hiroyuki, Naito Mitsuru, Cho Masaru, Toh Kazuko, Hayashi Kotaro, Fukushima Shigeto, Yamasaki Yuichi, Kataoka Kazunori, Miyata Kanjiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Dynamic Stabilization of Unit Polyion Complexes Incorporating Small Interfering RNA by Fine-Tuning of Cationic Block Length in Two-Branched Poly(ethylene glycol)- <i>b</i> -poly(<i>l</i> -lysine)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 388 ~ 397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.1c01344	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 M. Naito, H. Chaya, K. Toh, B. S. Kim, K. Hayashi, S. Fukushima, T. Nagata, T. Yokota, K. Kataoka, K. Miyata	4. 巻 330
2. 論文標題 Structural tuning of oligonucleotides for enhanced blood circulation properties of unit polyion complexes prepared from two-branched poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lysine)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 812-820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.01.001	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, Li Junjie, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori	4. 巻 2
2. 論文標題 Controlling the biodistribution and clearance of nanomedicines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Reviews Bioengineering	6. 最初と最後の頁 214 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s44222-023-00138-1	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 Mohit J. Mehta, Hyun Jin Kim, Sung Been Lim, Mitsuru Naito, Kanjiro Miyata	4. 巻 2300366
2. 論文標題 Recent progress in the endosomal escape mechanism and chemical structures of polycations for nucleic acid delivery	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Macromolecular Biosciences	6. 最初と最後の頁 2300366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mabi.202300366	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 Uchida Satoshi, Lau Chun Yin Jerry, Oba Makoto, Miyata Kanjiro	4. 巻 199
2. 論文標題 Polyplex designs for improving the stability and safety of RNA therapeutics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Drug Delivery Reviews	6. 最初と最後の頁 114972 ~ 114972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.addr.2023.114972	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 Kim Hyun Jin, Kim Ahram, Miyata Kanjiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Synthetic molecule libraries for nucleic acid delivery: Design parameters in cationic/ionizable lipids and polymers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100428 ~ 100428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2021.100428	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 Mi Peng, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori, Cabral Horacio	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical Translation of Self Assembled Cancer Nanomedicines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Therapeutics	6. 最初と最後の頁 2000159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adtp.202000159	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54件 (うち招待講演 31件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 K. Miyata
2. 発表標題 Advanced polymeric nanomedicines for nucleic acid delivery
3. 学会等名 2nd International Seminar on Nanomedicines (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 K. Miyata
2. 発表標題 Polymeric nanomedicines for RNA delivery & their immune engineering potential
3. 学会等名 IEEE-NANOMED 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Miyata
2. 発表標題 Polymer nanotechnology for advanced nucleic acid delivery
3. 学会等名 2023 International Advanced Drug Delivery Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 生体内バリアを突破する核酸ナノ医薬の創成
3. 学会等名 第454回CBI学会研究講演会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 生体内バリアを突破する高分子ナノ医薬の開発
3. 学会等名 徳島大学大学院医歯薬学研究部DDS研究センター/徳島大学研究クラスター合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 高分子ナノ医薬による生体内バリアの克服
3. 学会等名 第2回神戸大学先端バイオ工学研究センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 内藤瑞，茶谷洋行，藤加珠子，谷脇香，張賢，福島重人，片岡一則，宮田完二郎
2. 発表標題 1分子核酸医薬内包ユニットポリイオンコンプレックスを用いた骨格筋への核酸医薬送達
3. 学会等名 第45回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石橋幸首，内藤瑞，張賢，堀真緒，宮田完二郎
2. 発表標題 グルコース修飾グラフト共重合体の合成と生体組織標的化に向けた機能評価
3. 学会等名 第45回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 ナノ医薬の現状と展望
3. 学会等名 第123回未来医療セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石橋幸音, 内藤瑞, 張賢, 堀真緒, 宮田完二郎
2. 発表標題 グルコース修飾グラフト共重合体の合成と生体組織標的化に向けた機能評価
3. 学会等名 第72回高分子討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤瑞, 綿貫裕介, 藤加珠子, 張賢, 茶谷洋行, 谷脇香, 小倉里美, 長田健介, 福島重人, 片岡一則, 宮田完二郎
2. 発表標題 炎症性筋組織への薬物送達を目指したキャリアの設計と核酸医薬の送達
3. 学会等名 第72回高分子討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 高分子材料を基盤とするナノ医薬の現状と展望
3. 学会等名 第27回薬物動態談話会セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 谷脇香, 茶谷洋行, 内藤瑞, 藤加珠子, 福島重人, 張賢, 峰岸かつら, 青木吉嗣, 永田哲也, 横田隆徳, 片岡一則, 宮田完二郎
2. 発表標題 1分子核酸内包ユニットポリイオンコンプレックスを用いた骨格筋への核酸医薬送達
3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Lau Chun Yin Jerry, 勝智也, Chang Heemin, 内藤瑞, 宮田完二郎
2. 発表標題 Polymeric amine-induced RNA degradation and polyplex stability: Simulation and experimental insights
3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤瑞, 張賢, 藤加珠子, 茶谷洋行, 宮田完二郎
2. 発表標題 グラフト高分子を用いた核酸医薬デリバリーシステムの血中滞留性向上を目指した分子設計
3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎, 内藤瑞
2. 発表標題 サイズに基づく組織特異的核酸医薬デリバリー
3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤浦健斗, 内藤瑞, 根岸瑠美, 鯨井智也, 田中有希子, 山本安希, 太田誠一, 胡桃坂仁志, 田中賢, 宮田 完二郎
2. 発表標題 生体適合性と細胞接着性を両立するビニルエーテルポリマーの設計とDDS への応用を目指した機能評価
3. 学会等名 第52回医用高分子シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 核酸医薬デリバリー技術の最前線
3. 学会等名 インターフェックスジャパン専門技術セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤端，綿貫裕介，藤加珠子，ヨムジョンミン，張賢，茶谷洋行，山崎裕一，長田健介，宮田完二郎
2. 発表標題 サイズ制御性に優れたグラフト型高分子”ナノルーラー”の設計と炎症性筋組織への移行評価
3. 学会等名 第72回高分子年次大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 高分子科学を基盤とするナノ医薬の設計
3. 学会等名 第72回高分子年次大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 高分子材料の精密構造設計に基づく核酸デリバリー
3. 学会等名 北海道DDS研究会 公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 核酸医薬デリバリーに向けた高分子ナノ医薬の設計
3. 学会等名 令和4年度創薬サイエンス部門シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 がんを標的とする核酸デリバリーの現状と課題
3. 学会等名 EPOC/CPOTセミナー DDSの最前線（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 核酸デリバリーに向けた高分子ナノ医薬の精密構造設計
3. 学会等名 ニューモダリティと有機合成化学」研究部会 第 8 回勉強会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 K. Miyata, M. Naito, H. J. Kim
2. 発表標題 Polymeric nanomedicines for advanced nucleic acid delivery
3. 学会等名 2022 Annual Meeting & International Conference of the KSPST（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 K. Miyata
2. 発表標題 Polymeric nanomedicines for advanced nucleic acid delivery
3. 学会等名 2022 International Graduate Symposium on Biopharmaceuticals (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 高分子化学によるナノ構造体設計と核酸DDSへの展開
3. 学会等名 第27回創剤フォーラム若手研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤瑞, 茶谷洋行, 張賢, 藤加珠子, 林光太郎, 福島重人, 山崎裕一, 片岡一則, 宮田完二郎
2. 発表標題 血中滞留性向上を目指した1分子siRNA内包ユニットポリイオンコンプレックスの設計
3. 学会等名 第27回創剤フォーラム若手研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤瑞, 茶谷洋行, 張賢, 藤加珠子, 林光太郎, 福島重人, 片岡一則, 宮田完二郎
2. 発表標題 1分子核酸内包ユニットポリイオンコンプレックスの血中滞留性向上を指向した分子設計
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 標的組織に送り届ける、留ませる高分子ナノ医薬
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第7回年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤瑞，茶谷洋行，張賢，藤加珠子，林光太郎，福島重人，山崎裕一，片岡一則，宮田完二郎
2. 発表標題 血中滞留性向上を目指した1分子siRNA内包ユニットポリイオンコンプレックスの設計
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第7回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 核酸医薬を届ける・留ませる高分子ナノ医薬
3. 学会等名 第28回日本遺伝子細胞治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 核酸デリバリーに向けた高分子ナノ医薬の設計
3. 学会等名 第38回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 張賢, 木下動, 内藤瑞, 綿貫裕介, ヨム ジョンミン, キム ポブス, 山崎裕一, 宮田完二郎
2. 発表標題 リガンド導入数を制御可能なグラフトコポリマーの合成および細胞取り込み挙動の評価
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤瑞, 茶谷洋行, 張賢, 藤加珠子, 林光太郎, 福島重人, 山崎裕一, 片岡一則, 宮田完二郎
2. 発表標題 1分子核酸医薬内包ユニットポリイオンコンプレックスの血中滞留性向上を指向したブロック共重合体のカチオン鎖長設計
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 超微小ナノ医薬「ユニットポリイオンコンプレックス」による核酸医薬デリバリー
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H. Chaya, M. Naito, K. Toh, B. S. Kim, K. Hayashi, S. Fukushima, K. Kataoka, K. Miyata
2. 発表標題 Prolonged blood circulation of siRNA-loaded ultrasmall polymeric nanocarriers by fine-tuning of oligonucleotide structures
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Controlled Release Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 核酸医薬の体内分布を制御する高分子材料設計
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 核酸医薬デリバリーに資する高分子材料の設計
3. 学会等名 第22回ケムステVシンポ「次世代DDSナノキャリア」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茶谷洋行, 内藤瑞, 張賢, 藤加珠子, キム ボブス, キム ヒョンジン, 林光太郎, 福島重人, 片岡一則, 宮田完二郎
2. 発表標題 1分子核酸内包キャリアの血中滞留性向上を指向したブロック共重合体の精密設計
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 高分子材料設計による先端的核酸医薬デリバリー
3. 学会等名 CEMS Topical Meeting Online（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 高分子材料の精密設計による核酸デリバリー
3. 学会等名 第9回Chem-Bio Joint Seminar 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茶谷洋行, 内藤瑞, 藤加珠子, 林光太郎, 福島重人, 片岡一則, 宮田完二郎
2. 発表標題 血中動態の改善を指向した化学修飾核酸siRNA封入ユニットポリイオンコンプレックスの構築
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 核酸医薬の実用化に資するナノマシン：送達困難な組織への核酸医薬デリバリー
3. 学会等名 COINS seminar 58 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 送達困難とされる生体組織への核酸医薬デリバリー
3. 学会等名 CPhI Japan 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茶谷洋行, 渡邊秀美代, 林光太郎, 藤加珠子, キム ヒョンジン, 内藤瑞, キム ポプス, 片岡一則, 宮田完二郎
2. 発表標題 高分子材料及び核酸化学構造の精密設計に基づく極小核酸送達システムの構築と難治がん治療応用への展開
3. 学会等名 日本薬学会第141年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 難治がん薬を送り届ける、やさしいナノ医療
3. 学会等名 第7回COINSシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 茶谷洋行, 内藤瑞, 藤加珠子, キム ポプス, 林光太郎, 福島重人, 片岡一則, 宮田完二郎
2. 発表標題 1分子核酸内包キャリアの血中滞留性向上を指向した核酸医薬の精密構造設計
3. 学会等名 第15回ナノ・バイオメディカル学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林光太郎, 藤加珠子, 福島重人, 宮田完二郎, 片岡一則
2. 発表標題 カチオン性ブロック共重合体の精密設計によるsiRNAの生体内での安定化効果
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮田完二郎
2. 発表標題 核酸医薬/遺伝子医薬の開発に資する高分子研究のこれまでとこれから
3. 学会等名 第69回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林光太郎, 藤加珠子, 福島重人, 西山伸宏, 宮田完二郎, 片岡一則
2. 発表標題 単分子核酸医薬内包ナノ粒子の設計と間質の豊富な臍臓がんモデルへの効果
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮島健, 内藤瑞, 松元亮, 宮原裕二, 宮田完二郎
2. 発表標題 がん細胞表面のシアル酸を標的としたピリジルボロン酸含有ポリマー型リガンドの設計と機能評価
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 J. Yum, 内藤瑞, H. J. Kim, 宮田完二郎
2. 発表標題 グラフトポリマー型ナノキャリアの設計と固形がんへの集積性に対するサイズ効果の検討
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 林光太郎, 藤加珠子, 福島重人, 宮田完二郎, 片岡一則
2. 発表標題 ポリアミノ酸の精密設計によるsiRNA内包ナノ粒子の生体内での安定化効果
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 石橋幸音, 内藤瑞, 宮田完二郎, 他	4. 発行年 2024年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 360
3. 書名 核酸医薬	

1. 著者名 宮田完二郎, 他	4. 発行年 2023年
2. 出版社 シーエムシー・リサーチ	5. 総ページ数 290
3. 書名 核酸医薬・mRNA医薬の製造分析の基礎と基盤技術開発	

1. 著者名 宮田完二郎, 他	4. 発行年 2023年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 580
3. 書名 新規モダリティ医薬品のための新しいDDS技術と製剤化	

1. 著者名 杉林堅次、他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 239
3. 書名 中分子創薬に向けたDDS開発の新展開	

1. 著者名 佐久間 一郎、秋吉 一成、津本 浩平、他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 544
3. 書名 医用工学ハンドブック	

1. 著者名 宮田完二郎、他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 講談社サイエンティフィク	5. 総ページ数 576
3. 書名 核酸科学ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東大マテリアル宮田研究室ホームページ http://www.bmm.t.u-tokyo.ac.jp 宮田研究室ホームページ http://www.bmm.t.u-tokyo.ac.jp/index.html 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻・宮田研究室ホームページ http://www.bmm.t.u-tokyo.ac.jp/index.html 九州大学大学院薬学研究院・先端的核酸創成化学分野ホームページ https://bioorg.phar.kyushu-u.ac.jp</p>
--

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
研究分担者	谷口 陽祐 (Taniguchi Yosuke) (00452714)	九州大学・薬学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	劉 学瑩 (Liu X.) (30777470)	公益財団法人川崎市産業振興財団(ナノ医療イノベーションセンター)・ナノ医療イノベーションセンター・主任研究員 (82731)	
研究分担者	藤 加珠子 (Toh Kazuko) (90342732)	公益財団法人川崎市産業振興財団(ナノ医療イノベーションセンター)・ナノ医療イノベーションセンター・研究員 (82731)	
研究分担者	林 光太郎 (Hayashi Kotaro) (00780660)	公益財団法人川崎市産業振興財団(ナノ医療イノベーションセンター)・ナノ医療イノベーションセンター・研究員 (82731)	

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