1版

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　５ 月　２ 日現在

機関番号：１０１０１

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：２０Ｈ０３３７３

研究課題名（和文）PD-1抗体への獲得抵抗性を攻略する記憶NK細胞誘導型ナノがん免疫療法の開発

研究課題名（英文）Nano cancer immunotherapy using memory NK cells against PD-1 blockade resistant tumor

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）　13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、免疫記憶を有するメモリーnatural killer (NK) 細胞を効果的に誘導するためのアジュバント（免疫活性化物質）を搭載した脂質ナノ粒子を構築し、免疫チェックポイント阻害療法に耐性を示すがんに対する新しいがん免疫療法の開発を進めた。2種類のアジュバントを搭載した脂質ナノ粒子はメモリーNKを効率的に誘導し、免疫チェックポイント阻害療法に耐性を示すマウスメラノーマ肺転移に対する治療効果を増強することが明らかになった。また、予防的に投与することで、メラノーマ肺転移を強力に抑制できることから、免疫チェックポイント阻害療法に耐性を示すがんの転移予防にも有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
これまでにin vivoでメモリーNK細胞を誘導可能なシステムは報告されておらず、本研究にて開発したアジュバント搭載脂質ナノ粒子を用いたシステムが初めてである。それ故、学術的に高いインパクトを持つ。また、NK細胞のメモリー化を誘導することで、免疫チェックポイント阻害療法に耐性を持つがんに対する抗腫瘍活性の増強と転移予防効果を示すことから、現在のがん治療の課題を克服するための新しいがん免疫療法の開発に繋がる重要な知見である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed lipid nanoparticles (LNPs) loaded with two adjuvants to effectively induce memory natural killer (NK) cells, and demonstrated the cancer immunotherapy against PD-1 blockade (immune checkpoint inhibition therapy) resistant tumor. LNPs loaded with two types of adjuvants efficiently induce memory NK and enhance therapeutic efficacy against mouse melanoma lung metastasis that showed the resistant to PD-1 blockade. In addition, prophylactic administration can strongly suppress melanoma lung metastasis, suggesting that it may be effective in preventing metastasis of cancers that are resistant to immune checkpoint inhibition therapy.

研究分野：薬物送達学

キーワード：デリバリーシステム　脂質ナノ粒子　アジュバント　がん免疫療法　NK細胞　メモリー細胞

※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

がん免疫療法の躍進と新たな課題

近年の programmed cell death-1（PD-1）抗体や programmed cell death ligand 1（PD-L1）抗体に代表される免疫チェックポイント阻害剤（immune checkpoint inhibitor: ICI）の成功は、がん治療にパラダイムシフトをもたらした。しかしながら、現状では単剤の有効率は 20～30%であり、長期間に及ぶ使用症例の増加に伴い、治療耐性が出現することが明らかになってきた。この ICI に対する治療耐性は最近になって報告されてきた新しい問題であるが、その機序を解明し克服することは非常に重要である。

がん免疫療法に対する耐性機構

PD-1/PD-L1 抗体療法に対する耐性には、一次耐性（primary resistance）と獲得耐性（acquired resistance）がある [1]。一次耐性は発がんの過程でネオ抗原の喪失などにより腫瘍特異的 T 細胞（cytotoxic T lymphocyte: CTL）からの攻撃を回避する特性を得たがんであり、はじめから奏効が認められない。一方で、獲得耐性は長期にわたる臨床例の増加に伴い、最近になって明らかになってきたもので、治療奏功後の再発が該当する。その機序として、β2 ミクログロブリンの欠損に起因する抗原提示機構の機能異常による major histocompatibility complex class I（MHC-I）分子の欠損やネオ抗原の喪失、interferon（IFN）受容体関連の遺伝子異常による IFN 応答の阻害 [2] といった遺伝子変異、PD-1/PD-L1 抗体の使用により CTL の活性化が長期間持続したことによって疲弊状態に陥る機構が考えられている [3]。

Natural killer（NK）細胞を標的としたがん免疫療法の重要性

NK 細胞は自然免疫系に属するリンパ球で CTL と類似の特性を有しているが、最も重要な特性は細胞傷害活性がネオ抗原に依存しないという点である。つまり、ネオ抗原の喪失や MHC-I 分子の欠損があるがん細胞を障害できることを意味する。それ故、NK 細胞を利用したがん免疫療法は上述した一次耐性や獲得耐性を示すがんに対し、有効な戦略となる。さらに最近、NK 細胞ががん免疫応答の開始の樹状細胞のリクルートに重要な役割を担っていることが明らかになってきた [4]。つまり、NK 細胞を標的とすることで CTL 応答も活性化することができる。このように、がん免疫療法における NK 細胞の重要性に注目が集まってきている [5-6]。

自然免疫記憶（trained innate immunity）を利用した NK 細胞の強化

自然免疫記憶とは、自然免疫系の免疫細胞の遺伝子のエピゲノム変化が起こることで自然免疫応答が記憶される現象であり、最近になって明らかになってきた [7]。自然免疫記憶が誘導された NK 細胞（メモリーNK 細胞）は長期持続性と機能強化を得た記憶 NK 細胞へと分化することから、獲得耐性がんに対する活性の増強が期待できる。その誘導には、interlukine-12（IL-12）刺激が必須であり [8]、自然免疫受容体のアゴニスト（アジュバント）を組み合わせることで樹状細胞からの IL-12 産生が相乗的に増加することが明らかになっている [9]。さらに自然免疫受容体によって局在（細胞膜や細胞内）が異なっている点を踏まえ、drug delivery system（DDS）を利用したアゴニストの細胞内/体内動態制御により、メモリーNK 細胞を効果的に誘導可能であるという仮説を立てた。

２．研究の目的

本研究では、自然免疫記憶を利用した NK 細胞のさらなる強化を実現するためのアジュバント搭載 DDS を細胞内/体内動態の観点から構築し、獲得耐性を攻略するためのナノがん免疫療法を開発することを目的とした。

３．研究の方法

(1) NK 細胞を活性化するアジュバント搭載 DDS の開発

NK 細胞の活性化にはＩ型 IFN が重要であるため、自然免疫経路である stimulator of interferon genes（STING）経路のアゴニスト（cyclic di-GMP）をアジュバントとして選択した。STING アゴニストはアルコール希釈法を用いて、イオン化脂質を含む脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle: LNP）に内封した（以下、STING-LNP とする）。PD-1 抗体に一次耐性を示すマウス B16-F10 メラノーマ肺転移モデルに対して STING-LNP を静脈内投与し、STING-LNP の体内分布、フローサイトメートリー（FCM）による脾臓や肺での NK 細胞の活性化解析、RT-qPCR による腫瘍微小環境の免疫状態変化、肺転移に対する抗腫瘍活性を実施した。

また、NK 細胞へと効率的に核酸を送達させるためのイオン化脂質のスクリーニングを目的に、数種類のイオン化脂質を用いて siRNA を搭載した LNP をアルコール希釈法により調製した。ヒト NK 細胞株 NK-92 に各 LNP をトランスフェクションし、RT-qPCR 法による mRNA レベルでの標的遺伝子のノックダウンと WST-1 assay による細胞毒性評価を行った。

(2) メモリーNK 細胞を誘導可能な DDS の開発

メモリーNK 細胞を誘導するためのサイトカインとして、IL-1β、IL-12、IL-15、IL-18、Ｉ型 IFN が知られている。我々は本研究にて STING-LNP が効率的にＩ型 IFN の産生を誘導し、NK 細胞を活性化できることを見出している [10]。そこで STING-LNP に種々のアジュバントを組み合わせ

ることで、上述のサイトカインを効率的に産生可能な組み合わせを探索した。*In vitro* の実験では、マウスマクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞に対して、各アジュバントを作用させ、サイトカイン産生を RT-qPCR 法により定量した。*In vitro* の実験結果より選択した組み合わせに対して、*in vivo* でのサイトカイン産生とメモリーNK 細胞の誘導を検証した。サイトカイン産生は ELISA 法、メモリーNK 細胞の誘導はフローサイトメトリーを用いて評価した。

(3) メモリーNK 細胞を誘導可能な DDS の抗腫瘍活性評価

腫瘍モデルとして、マウス B16-F10 メラノーマ肺転移モデルを用いた。マウスに B16-F10 細胞を静脈内投与し、肺転移を作成後、アジュバント搭載 LNP を静脈内投与した。B16-F10 細胞はルシフェラーゼを発現しているため、抗腫瘍活性はルシフェラーゼ活性を測定することにより定量的に評価した。また、転移予防効果の検証として、アジュバント搭載 LNP をマウスへ静脈内投与した後、B16-F10 細胞を静脈内投与し、抗腫瘍活性を評価した。

(4) PD-1/PD-L1 抗体療法に獲得耐性を示す腫瘍モデルマウスの構築

PD-1/PD-L1 抗体療法に獲得耐性を示す腫瘍モデルを作成するために、マウス直腸がん MC38 細胞の β2 ミクログロブリン遺伝子（*B2m*）を CRISPR-Cas9 を用いたゲノム編集によりノックアウトすることで作製した。*B2m* 遺伝子に対する sgRNA と Cas9 を発現する pDNA（pCRISPR-CG07）を MC38 にトランスフェクションし、GFP の発現をもとにクローニングした。その後、フローサイトメーターを用いた MHC クラス I の発現確認を実施した。

４．研究成果

(1) NK 細胞を活性化するアジュバント搭載 DDS の開発

STING-LNP による NK 細胞活性化と PD-1 抗体との併用効果

調製した STING-LNP をマウス尾静脈から投与した結果、STING-LNP は速やかに血中から消失し、主に肝臓（74%）、次いで脾臓（6%）と肺（3%）に集積した。肝臓ではマクロファージに取り込まれ、STING 経路が活性化したマクロファージが I 型 IFN を産生していることが明らかになった。産生された I 型 IFN は全身循環に入り、脾臓や肺の NK 細胞を顕著に活性化させ、NK 細胞上の PD-1 の発現上昇も認められた。また、STING-LNP を投与することで、B16-F10 メラノーマの肺転移コロニー内の免疫状態が変化し、NK 細胞の活性化や IFN-γ の産生など免疫の活性化が観察された。さらに、B16-F10 メラノーマの肺転移に対して STING-LNP と PD-1 抗体を併用することで、相乗的な治療効果を誘導できることが明らかになった。この併用効果は、STING-LNP 投与により、活性化した NK 細胞によって腫瘍微小環境の免疫状態が変化し、PD-1 抗体が効果を発揮できるようになったと考えられる（図 1）[10]。加えて、この併用効果を誘導するためには 2 回以上の繰り返し投与が必要であり、NK 細胞の活性化度合いが関与していることも明らかとすることができた[11]。

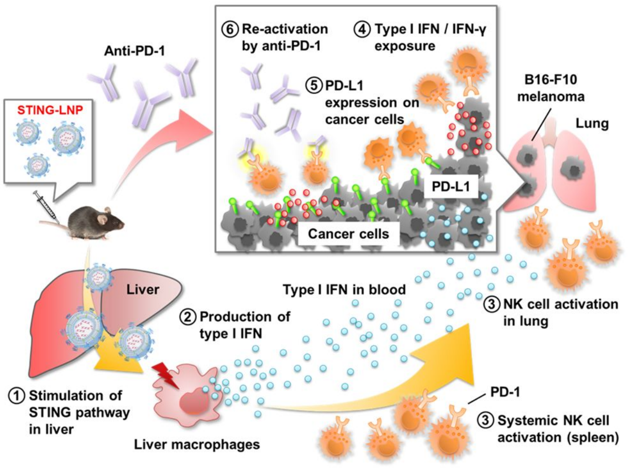

図1 STING-LNPによるNK細胞活性化とPD-1抗体との併用効果

NK 細胞に効率的に核酸を送達するイオン化脂質の検討

細胞へと siRNA や STING アゴニストなどの核酸を送達し、機能させるためには LNP が細胞に取り込まれた後、エンドソームから脱出する必要があり、LNP に含まれるイオン化脂質が重要な役割を担っている。ヒト NK 細胞株 NK-92 をモデルとして、in vitro にて NK 細胞へと効率的に核酸を送達可能な LNP の開発を行った。複数のイオン化脂質を用いて調製した LNP をトランスフェクションし、GAPDH に対する遺伝子ノックダウンを評価した結果、CL1H6 を含む LNP が最もノックダウン活性が高く、かつ細胞毒性が低いことが明らかになった[12]。

(2) メモリーNK 細胞を誘導可能な DDS の開発

メモリーNK 細胞を誘導するためのアジュバントの選定（*in vitro*、*in vivo*）

RAW264.7 細胞に対して、STING-LNP および各種アジュバントを単剤にて作用させ、一定時間後のサイトカイン産生（IFN-β、IL-1β、IL-2、IL-15、IL-18）を mRNA レベルで測定した。その結果、CpG-ODN、CL097、Diprovocim が IL-1β、IL-18、IL-2 の産生を誘導できることが明らかになった。続いて、マウスへそれぞれのアジュバントを静脈内投与した結果、CpG-ODN が最も効果的に IL-12 と IL-18 の産生を誘導したことから、STING-LNP と CpG-ODN を組み合わせることとした。

アジュバント搭載 LNP によるメモリーNK 細胞誘導（*in vivo*）

B16-F10 メラノーマ肺転移モデルマウスに対して、STING-LNP と CpG-ODN を混合した溶液（CpG/STING-LNP）を静脈内投与し、フローサイトメーターを用いて脾臓におけるメモリーNK 細胞の誘導を検証した。NK 細胞は CD3-NK1.1+細胞として同定され、CD27 および CD11b の発

現によって成熟ステージが規定されており、CD27-CD11b-、CD27+CD11b-、CD27+CD11b+、CD27-CD11b+の順で成熟が進む[13]。CD27-CD11b+ NK 細胞がメモリー能力を持つ可能性が示唆されているが、十分な検証はなされていない[14]。フローサイトメトリー解析の結果、STING-LNP 単剤や CpG-ODN 単剤を投与したマウス群と比較して、CpG/STING-LNP を投与したマウス群では、CD27-CD11b- NK 細胞と CD27+CD11b- NK 細胞の割合が有意に減少し、CD27-CD11b+ NK 細胞の割合が有意に増加した（図 2）。この結果より、CpG/STING-LNP が効率的に CD27-CD11b+ NK 細胞を誘導できることが明らかとなった。

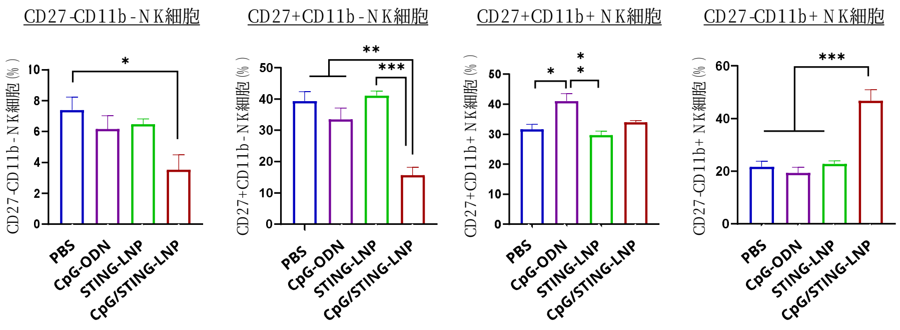

図2 アジュバント搭載LNPによるメモリーNK細胞の誘導

(3) メモリーNK 細胞を誘導可能な DDS の抗腫瘍活性評価

続いて、B16-F10 メラノーマ肺転移モデルマウスに対する治療効果について検証した。マウスへ B16-F10 細胞を移植し 6 日目と 10 日目に CpG/STING-LNP を静脈内投与した。14 日目に抗腫瘍活性を評価した結果、STING-LNP 単剤や CpG-ODN 単剤では PBS 群と比較して有意な抗腫瘍活性は認められなかったが、CpG/STING-LNP 群では有意な抗腫瘍活性が認められた。それ故、2 種類のアジュバントを併用することで、PD-1 抗体に一次耐性を示す腫瘍に対する治療効果を増強できる可能性が示唆された（図 3）。また、CpG/STING-LNP が誘導する抗腫瘍活性に関与するエフェクター細胞を調べるため、NK1.1 抗体を用いて NK 細胞を枯渇した条件と CD8 抗体を用いて CTL を枯渇した条件にて抗腫瘍活性を評価した。その結果、NK 細胞を枯渇した条件下のみで抗腫瘍活性の顕著な減少が認められたことから、CpG/STING-LNP が誘導する抗腫瘍活性には NK 細胞がエフェクター細胞として働いていることが示唆された。

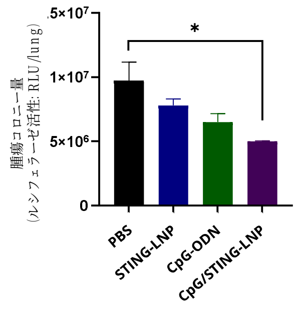

図3 メラノーマ肺転移治療効果

次に CpG/STING-LNP の投与が記憶免疫応答を示すかを検証した。健常マウスに対して CpG/STING-LNP を 0 日目と 4 日目に静脈内投与し、14 日目に B16-F10 細胞を静脈内から移植して転移に対する予防効果を調べた。28 日目に抗腫瘍活性を評価した結果、STING-LNP 単剤や CpG-ODN 単剤では PBS 群と同程度の転移が認められ、全く転移予防効果がなかったのに対し、CpG/STING-LNP を投与した群では劇的に転移コロニーの数が減少した（図 4）。以上のことから、CpG/STING-LNP はメラノーマ肺転移に対する予防効果を誘導できることが明らかになり、CpG/STING-LNP により誘導される CD27-CD11b+ NK 細胞がメモリー能を有している可能性が示唆された。

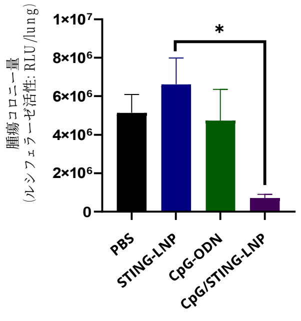

図4 メラノーマ肺転移予防効果

(4) PD-1/PD-L1 抗体療法に獲得耐性を示す腫瘍モデルマウスの構築

MC38 細胞に *B2m* 遺伝子に対する sgRNA と Cas9 を発現する pCRISPR-CG07 を、Lipofectamine を用いてトランスフェクションした。24 時間後に細胞を回収し、96 穴プレートに 1 細胞/well になるように播種した。その後、1 細胞/well かつ GFP を発現しているものを選定し、クローニングを進めた。単一クローンを確保した後、フローサイトメーターによる MHC クラス I の発現を調べた結果、細胞表面の MHC クラス I 分子の消失は認められた。以上のことから、免疫チェックポイント阻害療法に獲得耐性を示すモデルとして MC38/*B2m* KO 細胞を得ることに成功した。

以上の成果より、STING アゴニストと CpG-ODN の 2 種類のアジュバントを組み合わせた DDS を用いることで CD27-CD11b+ NK 細胞を効率的に誘導することができ、免疫チェックポイント阻害療法に一次耐性を示すメラノーマ肺転移に対する治療効果と転移予防効果を増強できることを明らかにし、NK 細胞を標的とした新たながん免疫療法の開発に貢献する知見を得ることができた。今後は、獲得耐性を示す腫瘍モデルを用いた検証を進める。

＜引用文献＞

1 Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, *et al.* Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell* 2017;168:707-23.

2 Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, *et al.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med* 2016;375:819-29.

3 Koyama S, Akbay EA, Li YY, *et al.* Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nature Communications* 2016;7:10501.

4 Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, *et al.* NK Cells Stimulate Recruitment of cDC1 into the Tumor Microenvironment Promoting Cancer Immune Control. *Cell* 2018;172:1022-37.e14.

5 Demaria O, Cornen S, Daëron M, *et al.* Harnessing innate immunity in cancer therapy. *Nature* 2019;574:45-56.

6 Souza-Fonseca-Guimaraes F, Cursons J, Huntington ND. The Emergence of Natural Killer Cells as a Major Target in Cancer Immunotherapy. *Trends Immunol* 2019;40:142-58.

7 Netea MG, Joosten LA, Latz E, *et al.* Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* 2016;352:aaf1098.

8 Sun JC, Madera S, Bezman NA, *et al.* Proinflammatory cytokine signaling required for the generation of natural killer cell memory. *J Exp Med* 2012;209:947-54.

9 Krummen M, Balkow S, Shen L, *et al.* Release of IL-12 by dendritic cells activated by TLR ligation is dependent on MyD88 signaling, whereas TRIF signaling is indispensable for TLR synergy. *J Leukoc Biol* 2010;88:189-99.

10 Nakamura T, Sato T, Endo R, *et al.* STING agonist loaded lipid nanoparticles overcome anti-PD-1 resistance in melanoma lung metastasis via NK cell activation. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002852.

11 Khalifa AM, Nakamura T, Sato Y, *et al.* Interval- and cycle-dependent combined effect of STING agonist loaded lipid nanoparticles and a PD-1 antibody. *Int J Pharm* 2022;624:122034.

12 Nakamura T, Nakade T, Yamada K, *et al.* The hydrophobic tail of a pH-sensitive cationic lipid influences siRNA transfection activity and toxicity in human NK cell lines. *Int J Pharm* 2021;609:121140.

13 Chiossone L, Chaix J, Fuseri N, *et al.* Maturation of mouse NK cells is a 4-stage developmental program. *Blood* 2009;113:5488-96.

14 Ni J, Miller M, Stojanovic A, *et al.* Sustained effector function of IL-12/15/18-preactivated NK cells against established tumors. *J Exp Med* 2012;209:2351-65.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計6件（うち査読付論文　6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 Nakamura Takashi、Sato Takanori、Endo Rikito、Sasaki Shun、Takahashi Naomichi、Sato Yusuke、Hyodo Mamoru、Hayakawa Yoshihiro、Harashima Hideyoshi	４．巻 9
２．論文標題 STING agonist loaded lipid nanoparticles overcome anti-PD-1 resistance in melanoma lung metastasis via NK cell activation	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	６．最初と最後の頁 e002852
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jitc-2021-002852	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、Nakade Taisei、Yamada Koharu、Sato Yusuke、Harashima Hideyoshi	４．巻 609
２．論文標題 The hydrophobic tail of a pH-sensitive cationic lipid influences siRNA transfection activity and toxicity in human NK cell lines	５．発行年 2021年
３．雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	６．最初と最後の頁 121140～121140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijpharm.2021.121140	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 Sato Yusuke、Nakamura Takashi、Yamada Yuma、Harashima Hideyoshi	４．巻 330
２．論文標題 The nanomedicine rush: New strategies for unmet medical needs based on innovative nano DDS	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Journal of Controlled Release	６．最初と最後の頁 305～316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2020.12.032	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 Yamada Yuma、Sato Yusuke、Nakamura Takashi、Harashima Hideyoshi	４．巻 348
２．論文標題 Innovative cancer nanomedicine based on immunology, gene editing, intracellular trafficking control	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Journal of Controlled Release	６．最初と最後の頁 357～369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2022.05.033	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、Sato Yusuke、Yamada Yuma、Abd Elwakil Mahmoud M.、Kimura Seigo、Younis Mahmoud A.、Harashima Hideyoshi	4．巻 188
2．論文標題 Extrahepatic targeting of lipid nanoparticles in vivo with intracellular targeting for future nanomedicines	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Advanced Drug Delivery Reviews	6．最初と最後の頁 114417～114417
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.addr.2022.114417	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 Khalifa Alaa M.、Nakamura Takashi、Sato Yusuke、Sato Takanori、Hyodo Mamoru、Hayakawa Yoshihiro、Harashima Hideyoshi	4．巻 624
2．論文標題 Interval- and cycle-dependent combined effect of STING agonist loaded lipid nanoparticles and a PD-1 antibody	5．発行年 2022年
3．雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6．最初と最後の頁 122034～122034
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijpharm.2022.122034	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8件（うち招待講演　5件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 中村孝司
2．発表標題 がん免疫療法を加速するナノDDSの開発
3．学会等名 日本薬学会 第142年会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 中村孝司、山田小春、佐藤悠介、原島秀吉
2．発表標題 低温下での脂質ナノ粒子の免疫細胞表面への結合が引き起こすトランスフェクション活性の消失
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 中出泰誠、中村孝司、山田小春、佐藤悠介、原島秀吉
２．発表標題 ヒトNK細胞株への効率的なsiRNAデリバリーを可能とする脂質ナノ粒子の開発
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 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 リンパ節送達とリンパ節内分布に影響を与える脂質ナノ粒子特性
３．学会等名 日本薬剤学会 第36年会
４．発表年 2021年

１．発表者名 中村孝司
２．発表標題 ナノDDSを利用したがん免疫制御システムの開発
３．学会等名 DDS（ドラッグデリバリーシステム）/製剤技術ウェビナー（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名 Takashi Nakamura
２．発表標題 Nano cancer immunotherapy mediated by lipid nanoparticles
３．学会等名 The 7th Japan-Taiwan Joint Symposium For Pharmaceutical Sciences（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2022年

１．発表者名 中村孝司
２．発表標題 免疫システムを制御する脂質ナノ粒子の開発
３．学会等名 日本薬物動態学会第37回年会（招待講演）
４．発表年 2022年

１．発表者名 中村孝司
２．発表標題 免疫システムを制御するデリバリー技術
３．学会等名 国立がん研究センター EPOC/CPOTセミナー（招待講演）
４．発表年 2023年

〔図書〕　計1件

１．著者名 中村孝司（他執筆者:101名、企画編集: 技術情報協会）	４．発行年 2021年
２．出版社 技術情報協会	５．総ページ数 598
３．書名 創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術	

〔出願〕　計1件

産業財産権の名称 脂質ナノ粒子	発明者 中村孝司、原島秀吉、佐藤悠介、山田小春、中出泰誠	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/6427	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕　計0件

〔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
http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/index.html

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