

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560219

研究課題名(和文)ミトコンドリアのセントラルドグマを科学するナノデバイスの設計

研究課題名(英文)Development of nano device for regulating mitochondrial gene expression

研究代表者

山田 勇磨 (Yamada, Yuma)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：60451431

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ミトコンドリア (Mt)を遺伝子レベルで制御するシステムの構築を実現するため、「機能性核酸によるRNAのノックダウン」および「人工Mt-DNAヌクレオイドによるMt外来遺伝子発現」を可能とする基盤技術の開発を到達目標とした。本研究では、Mtセントラルドグマ(複製・転写・翻訳)が営まれているMt最内部(Mtマトリクス)を標的とし、Mt融合性リポソーム、MITO-Porterを用いた核酸送達に成功し、細胞Mtにおける遺伝子発現制御を実現した。本研究で開発したMt遺伝子制御システムは、Mtを標的としたライフサイエンス、遺伝子治療、疾患モデル動物の作出に大きく貢献する事が期待される。

研究成果の概要(英文)：Mitochondria have attracted interest as an organelle that can be used as a target in medical therapy, in the maintenance of beauty & health and the development of the life sciences. The objectives of the research supported by this grant is to develop a nano device that can be used for regulating mitochondrial gene expression including mitochondrial gene silencing and mitochondrial transgene expression. In this study, we report on the successful mitochondrial delivery of nucleic acids in human cells using a MITO-Porter, which is a liposome-based carrier that is capable of introducing macromolecular cargos into mitochondria via membrane fusion. Moreover, we achieved mitochondrial RNA knockdown and mitochondrial transgene expression using such a MITO-Porter system. Our system for regulating mitochondrial gene expression system promises to have a significant impact on the medical and life sciences.

研究分野：薬物送達学

キーワード：薬学 ミトコンドリア ナノマシン 発現制御 薬物送達学

1. 研究開始当初の背景

独自のゲノムを有するミトコンドリアは様々な分野 (ライフサイエンス、疾患治療、美容・健康) から注目されているが、ミトコンドリアを遺伝子レベルで制御する方法が存在しなかったため、これらの進展の大きな障壁となっていた。ミトコンドリアでの遺伝子発現制御を実現するためには、転写・翻訳の場であるミトコンドリア2層膜の最内部領域である**ミトコンドリアマトリクスへ遺伝子を送達するキャリアの開発**が必要不可欠である。また、ミトコンドリアは核と異なる遺伝子コドン・転写/翻訳機構を有しているため、**ミトコンドリア専用の遺伝子発現装置**を構築する必要がある。これまでに試験管内でのミトコンドリア DNA (mtDNA) の転写・翻訳反応は確認されているが [D.J. Dairaghi et al, *J. Mol. Biol.* (1995)], 有用な遺伝子送達キャリアが存在しなかったため生細胞ミトコンドリア内での遺伝子発現に関する報告は皆無であった。

申請者は、本研究申請時点において、ミトコンドリア膜との膜融合を介して内封物質を送達する、ミトコンドリア融合性リポソーム (MITO-Porter) の開発に成功していた [Y. Yamada et al, *BBA* (2008)]。そのため、MITO-Porter システムに**ミトコンドリア遺伝子発現抑制能**を付加する事で、今までは実現不可能であったミトコンドリアセントラルドグマ (複製・転写・翻訳) を中心とするライフサイエンス研究・ミトコンドリア遺伝子治療を実現させられると考え、本申請研究を提案するに至った。

2. 研究の目的

本申請研究では、ミトコンドリアのもつ多彩な生物学的機能の基礎的理解を深め、細胞機能を新たなアプローチから理解するために、ミトコンドリアを遺伝子レベルで制御するシステムの構築を到達目標とした。具体的には、ミトコンドリアセントラルドグマが営まれているミトコンドリアマトリクスを標的とし、「**機能性核酸によるRNAのノックダウン**」および「**人工ミトコンドリアDNAヌクレオイドによるミトコンドリア外来遺伝子発現**」を遂行する。機能性分子送達に関しては、申請者が世界に先駆けて開発した MITO-Porter を用い、ミトコンドリアマトリクスへの送達を実現する。本研究で構築するミトコンドリア遺伝子制御システムは、細胞機能を理解するのに有用なだけでなく、ミトコンドリアを標的とした**ライフサイエンス、遺伝子治療、疾患モデル動物の作出**に大きく貢献する事が期待される。

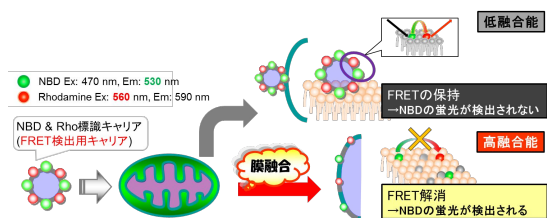
3. 研究の方法

本研究では、ミトコンドリア遺伝子制御システムを構築するために、(1) ミトコンドリアマトリクス送達核酸キャリアの基盤構築、(2) 細胞内動態の最適化およびミトコンドリア RNA ノックダウンの検証、(3) ミトコンドリア発現 DNA ベクターの設

計・構築、(4) 人工ミトコンドリア DNA ヌクレオイドの構築および MITO-Porter へのパッケージング、(5) ミトコンドリア遺伝子発現の検証および細胞機能評価を下記に示す方法で実施した。

(1) ミトコンドリアマトリクス送達核酸キャリアの基盤構築

ミトコンドリア外膜・内膜と融合能の高い脂質膜組成の探索: これまでに MITO-Porter によるミトコンドリアマトリクス送達は成功しているが [Y. Yasuzaki, Y. Yamada et al, *BBRC* (2010)], 脂質膜組成がミトコンドリア外膜を標的として探索してきたため、ミトコンドリア内膜には最適化されていなかった。本申請研究では、**ミトコンドリア外膜・内膜に膜融合能を有する脂質組成を探索**し、ミトコンドリア2枚膜突破に最適なキャリアへと発展させるために、ミトコンドリア外膜と内膜それぞれに対する膜融合脂質組成を探索し、膜融合能の最適化を行った。本実験では、単離ミトコンドリアの外膜を剥離した内膜のみを有するミトコンドリア (マイトプラスト) を調製した。その後、Fluorescence resonance energy transfer (FRET) を利用した膜融合の評価を行った [Y. Yamada et al, *Methods Enzymol.* (2012); Y. Yamada et al, *Methods Mol. Biol.* (2014)]。



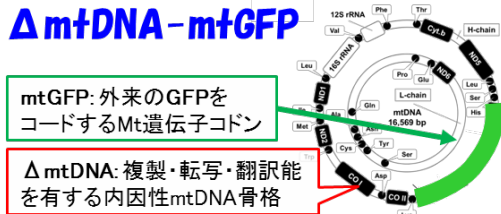
ミトコンドリア移行性素子の探索: 内因性のミトコンドリア移行性素子 (ペプチド/RNA) をキャリア表面に提示しミトコンドリア送達能の改善も試みた。本実験では、種々のミトコンドリア移行性素子を表面修飾した MITO-Porter を構築し、細胞ホモジネート溶液を用いた *in vitro* 実験においてミトコンドリア移行能を評価した [Y. Yamada et al, *Mitochondrion* (2012)]。

(2) 細胞内動態の最適化およびミトコンドリア RNA ノックダウンの検証

キャリアの細胞取り込み能をフローサイトメトリーを利用して評価、細胞内動態は共焦点レーザー स्क্যান顕微鏡を用いて観察し、細胞取り込み能およびエンドソーム脱出効率・ミトコンドリア移行能の最適化を行った。さらに、本キャリアのミトコンドリア最内部 (マトリクス) への核酸送達の検証・最適化を図った。具体的には、ミトコンドリア呼吸鎖タンパク質である COX2 コードするミトコンドリア内因性 mRNA を標的とするアンチセンスオリゴ核酸 (ASO) のナノ粒子をミトコンドリア内部に導入し、定量的 RT-PCR による mRNA の定量、免疫染色法を用いた標的タンパク質の発現量を評価した。また、ミトコンドリア内の膜電位を検出可能な蛍光色素 JC-1 を利用して評価し、ミトコンドリア呼吸鎖機能を維持する COX2 ノックダウン時の膜電位の低下を検証した。

(3) ミトコンドリア発現DNAベクターの設計・構築

mtDNA-mtGFP の構築: 天然型 mtDNA (16,300bp) の大部分を保持した mtDNA (約 10,000bp) に外来タンパク質をコードするミトコンドリア遺伝子コドン挿入したミトコンドリア発現 DNA ベクター (蛍光タンパク質 GFP をコード) を設計し、大腸菌株で構築を試みた。mtDNA は欠損部位のタンパク質産生以外の複製・転写・翻訳機能は保持されていることが報告されているので、mtDNA-mtGFP はミトコンドリア内部での GFP 発現が可能であると考えた。

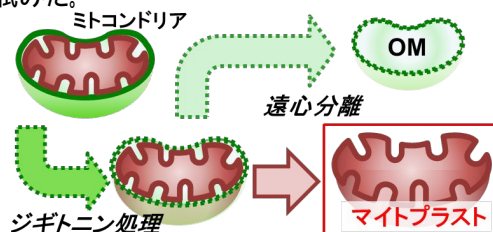


pHSP-mtLuc (CGG) の構築: ミトコンドリア内因性プロモーター HSP、転写・翻訳の過程に必要と考えられる配列 3'UTR tRNA などをも有する pDNA 骨格に、外来タンパク質をコードするミトコンドリア遺伝子コドン (NanoLuc タンパク質) を挿入したミトコンドリア発現 pDNA [pHSP-mtLuc(CGG)] を設計し、人工核酸合成断片および大腸菌を用いての構築を試みた。NanoLuc は従来型ルシフェラーゼよりも分子量が小さく、高発光・高安定性を有するため、**遺伝子改変がしやすく、高感度に遺伝子発現を検出する事が可能となると考えた。**

構築した DNA ベクターのミトコンドリア遺伝子発現評価はハイドロダイナミクス法を用いて行った。本方法は大容量の遺伝子溶液を短時間で局所投与し遺伝子を物理的に臓器細胞内に導入する方法であり、**標的臓器を標的とした遺伝子発現評価で用いられる。**申請者は、本方法の技術開発者である Prof. Dexi Liu [University of Georgia] の研究協力を得、**ラット骨格筋ミトコンドリア** [Y. Yasuzaki, Y. Yamada et al, J. Control. Release (2013), Pharmaceuticals (2014)] および **マウス肝臓ミトコンドリア** への核酸送達が可能であることを明らかにしている。ミトコンドリア遺伝子発現は、臓器の NanoLuc 発光量を測定し評価した。

(4) 人工ミトコンドリア DNA スクレオイドの構築および MITO-Porter へのパッケージング

pDNA (遺伝子) をナノ粒子化した人工ミトコンドリア DNA スクレオイドを MITO-Porter にパッケージングし、単離ミトコンドリアへの分子送達を試みた。



キャリアを単離ミトコンドリアに添加後、ミトコンドリア外膜をジギトニン処理により剥離したマイトプラストを精製し、定量的 PCR 法によってマイトプラスト内部の送達遺伝子量を測定し、ミトコンドリアマトリクスへの遺伝子送達を評価した。

(5) ミトコンドリア遺伝子発現の検証および細胞機能評価

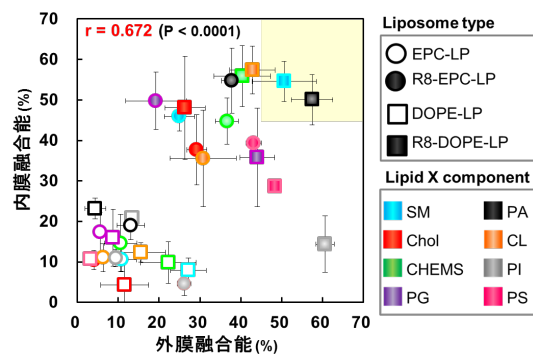
pHSP-mtLuc (CGG) をナノ粒子化した人工ミトコンドリア DNA スクレオイドを MITO-Porter にパッケージングし、生細胞ミトコンドリアへの分子送達およびミトコンドリア遺伝子発現を検証した。本実験では、HeLa 細胞 (ヒト子宮頸がん由来細胞)、NIH3T3 細胞 (マウス胎児皮膚由来細胞)、ミトコンドリア疾患由来細胞 (点変異 mtDNA を有する細胞) を検討に用い、NanoLuc 発光量を測定しミトコンドリア遺伝子発現を検証した。

4. 研究成果

(1) ミトコンドリアマトリクス送達核酸キャリアの基盤構築

ミトコンドリア外膜・内膜と融合能の高い脂質膜組成の探索:

肝臓より単離したミトコンドリアと FRET を利用して、ミトコンドリア外膜およびミトコンドリア内膜の膜融合能を評価する実験方法を確立した。評価の結果、ミトコンドリア内膜の膜融合には脂質膜組成の組み合わせよりも **正電荷の付加 (オクタアルギニン R8 修飾) が重要**である事が確認された (現在論文投稿中)。この結果に基づき、種々のカチオン分子を脂質膜組成に含有したリポソームを調製し、その膜融合を評価した。その結果、これまで用いていた従来型の MITO-Porter と比較して、ミトコンドリア外膜および内膜との融合能が高い、カチオン分子 A を含有する新規組成を探索する事に成功した (知財化を検討中)。



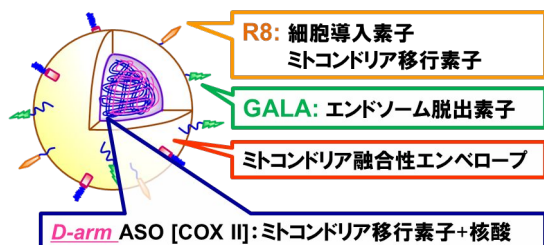
ミトコンドリア移行性素子の探索:

種々のミトコンドリア移行性素子を表面修飾した MITO-Porter を構築し、細胞ホモジネート溶液を用いた *in vitro* 実験においてミトコンドリア移行能を評価し、MITO-Porter のミトコンドリア移行改善に有用なペプチドおよび RNA を選定した。さらに、培養細胞にキャリアを添加しその細胞内動態を観察し、生細胞ミトコンドリアへの送達効率を検証した。その結果、細胞毒性が低いミトコンドリア移行能が高い S2 ペプチド

(Dmt-D-Arg-FK-Dmt-D-Arg-FK-NH₂, Dmt = 2, 6-dimethyltyrosine)がキャリアのミトコンドリア移行性素子 **ペプチド** として有用である事をみいだした [E. Kawamura, Y. Yamada et al, Mitochondrion (2013)].

また、*Leishmania* におけるミトコンドリア移行性が報告されていた RNA 配列 D-arm (5'-GGGACUGUAGCUCAAUUGGUAGAGCAU-3')がヒト細胞においてもミトコンドリア移行性素子 **RNA** として有用である事を明らかとした [R. Furukawa, Y. Yamada et al, Biomaterials (in press)]. さらに、オクタアルギニン (R8)修飾が施された従来型 MITO-Porter に 2' OMe 修飾 **RNA** から構成される RP aptamer (5'-UCUCCUGAGCUUCAGG-3')を共修飾する事で、細胞取り込みおよびミトコンドリア移行を飛躍的に上昇させる事を見出した(現在論文投稿中)。

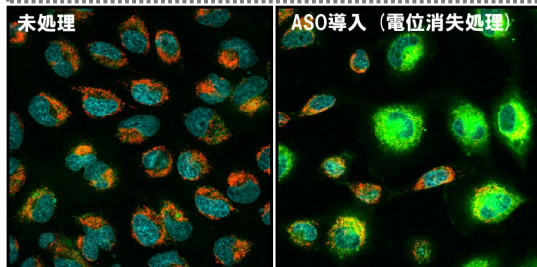
(2) 細胞内動態の最適化およびミトコンドリア RNA ノックダウンの検証



キャリアの細胞取り込み能評価および細胞内動態解析情報を基に、キャリアの核酸送達能を向上させる事に成功した。具体的には、キャリア表面に **細胞導入素子・ミトコンドリア移行素子である R8, エンドソーム脱出素子 GALA** を修飾し(種々の検討により至適修飾量を決定)、キャリア内部に **ミトコンドリア移行素子 D-arm** を付加した送達核酸を内封した R8/GALA-MITO-Porter (D-arm) を構築した。本キャリアは従来型 MITO-Porter と比較してエンドソーム脱出効率・ミトコンドリア移行能の促進が観察された [R. Furukawa, Y. Yamada et al, Biomaterials (in press)].

ミトコンドリア膜電位測定:

ミトコンドリア赤(膜電位維持)、細胞質緑(膜電位低下)



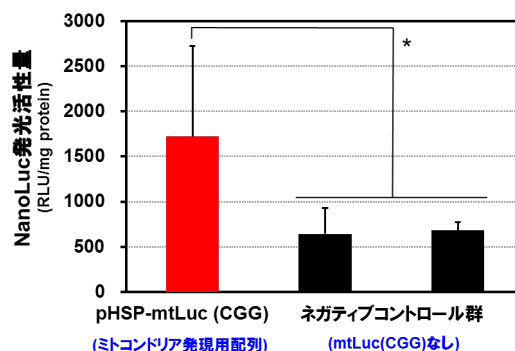
COX2 コードするミトコンドリア内因性 mRNA を標的とする ASO を搭載した R8/GALA-MITO-Porter(D-arm COX II)の構築に成功し、ASO 送達時の遺伝子発現制御の検証実験を行った。ヒト子宮頸がん由来細胞 HeLa

細胞にトランスフェクションし標的 mRNA の発現量を定量的 RT-PCR した結果、ASO 導入により 40%の抑制効果が認められた。さらに、標的 mRNA がコードする内因性ミトコンドリアタンパク質の発現量の低下も観察された。また、標的タンパク質のノックダウン時に膜電位が低下することも確認した [R. Furukawa, Y. Yamada et al, Biomaterials (in press)].

(3) ミトコンドリア発現 DNA ベクターの設計・構築

天然型 mtDNA の大部分を保持した mtDNA を有する mtDNA-mtGFP の構築を試みたが、大腸菌株での構築は達成できなかった。原因は、mtDNA-mtGFP の保有するミトコンドリア由来の遺伝子配列(複製領域部分)が大腸菌の生育を妨げる事が可能性として考えられた。特殊な大腸菌・培養環境を整え、種々の検討が必要である事が想定されたため、mtDNA-mtGFP の構築を断念した。新たに設計した pHSP-mtLuc (CGG)の構築が成功したため、本 DNA ベクターを用いて以降の研究を実施する事とした。

構築した pHSP-mtLuc (CGG)をハイドロダイナミクス法を用いて肝臓および骨格筋内部へ送達し、*in vivo* におけるミトコンドリア遺伝子発現を検証した。ハイドロダイナミクス投与後の臓器(肝臓または骨格筋)をホモジェナイズし、NanoLuc 発光量を測定したところ、ミトコンドリア発現用配列を有する pHSP-mtLuc(CGG)群は、ネガティブコントロール群 (mtLuc(CGG)遺伝子を有さない pDNA)と比較して、有意に高い NanoLuc 発光活性を示し、**pHSP-mtLuc(CGG)はミトコンドリアにおける外来遺伝子発現を可能とする有用な DNA ベクターである事が示唆された** (現在投稿準備中)。



(4) 人工ミトコンドリア DNA スクレオイドの構築および MITO-Porter へのパッケージング

pDNA をナノ粒子化した人工ミトコンドリア DNA スクレオイドをミトコンドリア **外膜・内膜** 融合性脂質エンベローブでパッケージングした MITO-Porter の構築に成功した。また、コントロールキャリアとして脂質エンベローブ A (ミトコンドリア **外膜: 低融合能**、ミトコンドリア **内膜: 高融合能**)および脂質エンベローブ B (ミトコンドリア **外膜: 高融合能**、ミトコンドリア **内膜: 低融合能**)を有するキャリア A およびキャリア B も構築した。肝臓より単離したミトコンドリアとジギトニン処理および

定量的 PCR 法を利用して、ミトコンドリアマトリクスへの遺伝子送達量を評価する実験方法を確立した。評価の結果、MITO-Porter はコントロールキャリアと比較して有意に高いミトコンドリアマトリクス遺伝子送達を実現した（現在論文投稿中）。

(5) ミトコンドリア遺伝子発現の検証および細胞機能評価

pHSP-mtLuc (CGG)をナノ粒子化した人工ミトコンドリア DNA ヌクレオイドをミトコンドリア外膜・内膜融合性脂質エンベロープでパッケージングした MITO-Porter の構築を試みた。調製方法を最適化し、粒子径 150 nm 程度の正に帯電したキャリアを構築する事に成功した。各種細胞のミトコンドリアに pHSP-mtLuc (CGG)を導入し NanoLuc 発光量を測定しミトコンドリア遺伝子発現を評価した。その結果、HeLa 細胞(ヒト子宮頸がん由来細胞)を用いた際には、NanoLuc 発光は観察されなかった。pHSP-mtLuc (CGG)はマウス mtDNA 由来の HSP を有しており、前述実験においてマウス肝臓およびラット骨格筋においてはミトコンドリア遺伝子発現が確認されていたため、種差が影響していると考え NIH3T3 細胞(マウス胎児皮膚由来細胞)を用いた検討を実施したが、NanoLuc 発光は観察されなかった。一方、ミトコンドリア疾患由来細胞(点変異 mtDNA を有するヒト疾患細胞)を用いた場合には、微弱ではあるが NanoLuc 発光が観察された。

本申請研究では、ミトコンドリア遺伝子制御システムを構築するために、『機能性核酸による RNA のノックダウン』および『人工ミトコンドリア DNA ヌクレオイドによるミトコンドリア外来遺伝子発現』に関する研究を遂行し以下の成果を得た。

A. 生細胞ミトコンドリアを標的とした内因性 RNA ノックダウンに成功した。

B. ミトコンドリアにおける外来遺伝子発現を可能とする pHSP-mtLuc(CGG)の構築に成功し、培養細胞における検証を実施した。

(国内外における位置づけとインパクト)

独自のゲノムを有するミトコンドリアを遺伝子レベルで制御する方法が存在しなかったため、ミトコンドリアに関連する様々な事業の進展の大きな障壁となっていた。本申請研究では、ミトコンドリアマトリクスへの核酸送達を可能とする **MITO-Porter を基盤としたミトコンドリア遺伝子制御システム**の構築に成功し、『細胞ミトコンドリアを標的とした内因性 RNA ノックダウン』および『ミトコンドリア発現 DNA ベクターの構築』を実現した。本申請研究で構築したミトコンドリア遺伝子制御システムは、ミトコンドリアを標的とした **ライフサイエンス、遺伝子治療、疾患モデル動物の作出**に大きく貢献する事が期待される。

本申請研究で得た成果を元に、ミトコンドリア

環境応答性核酸ナノ粒子の構築 [挑戦的萌芽研究]および疾患細胞ミトコンドリアを標的とした 遺伝子発現・治療の検証 [基盤研究 B]に関する申請研究が採択され、現在鋭意遂行中である。本申請研究で確立した基盤技術は申請者にとってこれからの根幹をなす重要な成果であると確信している。

(今後の展望)

本申請研究では、ミトコンドリアの 遺伝子発現の抑制および外来遺伝子の発現を実現するミトコンドリア遺伝子制御システムの構築に成功した。しかしながら、ナノ粒子構造設計に基づいた遺伝子制御の調節(発現・抑制量、発現・抑制時間、など)の検討は研究期間中に検討する事ができなかったため、後継研究で詳細に検討を進めていきたい。本研究を遂行するためには、有機化学、分子生物学、臨床研究などの異分野研究との融合が必要不可欠であると確信している。そのため、様々な分野の研究者との共同研究を積極的に行い、『ミトコンドリアのセントラルドグマを科学するナノデバイスの設計』を継続していきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

1. Y. Yamada, H. Harashima. Targeting the Mitochondrial Genome via a Dual Function MITO-Porter: Evaluation of mtDNA Levels and Mitochondrial Function. *Methods Molecular Biology*. 1265: 123-133 (2015) (査読有) doi: 10.1007/978-1-4939-2288-8_10
2. K. Kajimoto, Y. Sato, T. Nakamura, Y. Yamada, H. Harashima. Multifunctional envelope-type nano device for controlled intracellular trafficking and selective targeting in vivo. *Journal of Controlled Release* 190: 593-606 (2014). (査読有) doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.058
3. Y. Yamada, M. Tabata, Y. Yasuzaki, M. Nomura, A. Shibata, Y. Ibayashi, Y. Taniguchi, S. Sasaki, H. Harashima. A nanocarrier system for the delivery of nucleic acids targeted to a pancreatic beta cell line. *Biomaterials*. 35: 6430-6438 (2014) (査読有) doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.017
4. E. Kawamura, Y. Yamada, H. Harashima. Mitochondrial targeting functional peptides as potential devices for the mitochondrial delivery of a DF-MITO-Porter. *Mitochondrion* 13: 610-4 (2013) (査読有) doi: 10.1016/j.mito.2013.08.010
5. E. Kawamura, Y. Yamada, Y. Yasuzaki, M.

Hyodo, H. Harashima H. Intracellular observation of nanocarriers modified with a mitochondrial targeting signal peptide. *J. Biosci. Bioeng.* 116: 634-7 (2013) (査読有) doi: 10.1016/j.jbiosc.2013.05.001

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 山田勇磨, 原島秀吉. ミトコンドリアを科学するナノデバイス MITO-Porter の創製. 日本薬学会 第135年会. 一般シンポジウム S46-5 (招待講演). 2014年3月27日. 神戸学院大学 (兵庫県).
2. 山田 勇磨. ミトコンドリア標的型核酸ナノキャリアの開発と今後の展開 第30回日本DDS学会. 特別シンポジウム (招待講演). 2014年7月31日. 慶應義塾大学(東京).
3. 山田勇磨. ミトコンドリアを標的とするDrug Delivery Systemの開発. 日本薬剤学会 第29年会 奨励賞受賞講演 (招待講演). 2014年5月21日. 大宮ソニックシティビル(埼玉県)
4. 山田勇磨. ミトコンドリア標的型ナノデバイス”MITO-Porter”の創製. 日本薬学会 第134年会 奨励賞受賞講演 (招待講演). 2014年3月28日. ホテル日航熊本 (熊本県)
5. Y. Yamada, R. Furukawa, E. Kawamura, H. Harashima. An approach to mitochondrial genesilencing by the mitochondrial delivery of anti-sense RNA. 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society. July 21 - July 24, 2013. Hawaii Convention Center (USA)

〔図書〕(計 2 件)

1. Y. Sato, T. Nakamura, Y. Yamada, H. Akita, H. Harashima. Elsevier. Nonviral Vectors for Gene Therapy (Vol. 88): Lipid- and Polymer-based Gene Transfer (2014) 428 頁 (139-204)

〔その他〕

報道関連情報:

ミトコンドリア DDS (日本薬学会奨励賞) に関する研究成果が薬事日報 (2014 年 3 月 24 日・21 面) に掲載された。

MITO-Porter (研究戦略 YAKU 学) に関する研究成果が薬事日報 (2014 年 7 月 14 日・8 面) に掲載された。

アウトリーチ活動:

企業説明会への参加

ミトコンドリア DDS に関する研究成果を **JST 発 新技術説明会(第3回)(2014年3月11日(東京))**で紹介したところ、いくつかの企業が興味を示しており共同研究の内諾を得る事に成功した。今後も、講演や企業説明会で積極的に研究成果を紹介していき、創薬開発を共同で実施可能な企業を探索し本事業の技術移転を実現したい。

臨床研究を見据えた活動

ミトコンドリア DDS に関する研究成果を **北海道大学病院・小児科セミナー(2013年8月18日(札幌))**で紹介したところ、本 DDS に興味を持って頂き臨床応用を見据えた共同研究を着手するに至った。今後、より一層連携を深め、本研究を基盤とした医療応用を目指した研究も展開していきたい。

ホームページ:

北海道大学大学院薬学研究院・薬剤分子設計学研究室(所属研究室)HP:

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 勇磨 (YAMADA YUMA)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号: 60451431