

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282131

研究課題名(和文) 疾患細胞ミトコンドリアへの分子送達を実現する遺伝子治療用ナノマシンの創製

研究課題名(英文) Development of nanomachine for mitochondrial gene therapy targeted to cells derived from mitochondrial disease patients

研究代表者

山田 勇磨 (YAMADA, Yuma)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60451431

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ミトコンドリア(Mt)を標的とする遺伝子治療法を確立するため、疾患細胞Mtを標的とした遺伝子送達・発現を到達目標とした。遺伝子送達に関しては、Mt融合性リポソーム、MITO-Porterを基盤とした『疾患細胞Mt標的型ナノキャリア』を構築し、疾患細胞Mtへの遺伝子送達を試みた。また、Mt独自の遺伝子コドン・転写/翻訳機構に適応する『Mt遺伝子発現プラスミドDNA』を設計し、疾患細胞Mtでの遺伝子発現に成功した。本研究で構築したMt遺伝子発現ナノキャリアは、Mtを標的とする遺伝子治療、ライフサイエンス、疾患モデル細胞・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)：In order to establish a therapeutic strategy targeting genes in mitochondria (Mt), we examined Mt gene delivery and mitochondrial exogenous gene expression in cells derived from Mt disease patients. To date, we have been able to develop a MITO-Porter, a nano carrier for Mt delivery. In this study, we report on the successful Mt gene delivery in disease cells that have a heteroplasmic mutation in mtDNA, using MITO-Porter system. In addition, we designed a pHSP-mtLuc (CGG) analog, an artificial Mt gene expression plasmid DNA vector that contains a promoter for Mt transcription and an artificial Mt genome with a reporter gene that records adjustments to the Mt codon system. Collectively, we succeeded in achieving Mt exogenous gene expression by the Mt delivery of a pHSP-mtLuc (CGG) analog using the developed MITO-Porter system. Our Mt exogenous gene expression carriers promises to be a useful approach to Mt gene therapy and research regarding Mt molecular biology.

研究分野：薬物送達学

キーワード：薬物送達システム ミトコンドリア

## 1. 研究開始当初の背景

近年、**ミトコンドリアゲノム (mtDNA) の変異**と種々の疾患 (ミトコンドリア脳筋症、神経変性疾患、癌、糖尿病など)との関連が報告されており、本オルガネラを標的とした遺伝子治療が期待されている。本治療戦略を実現するためには、遺伝子送達用のミトコンドリア標的型ドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発が必要不可欠である。ミトコンドリア移行性ペプチド MTS はタンパク質・化合物のミトコンドリア送達ツールとして報告されているが [G. Schatz, *Eur. J. Biochem.* (1987)], **送達分子の種類や大きさを制限**するため、遺伝子 (mtDNA、プラスミド) のような高次構造分子の送達は不可能である。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プラスミド DNA (pDNA) を設計する必要がある。現在までに試験管内での mtDNA の転写・翻訳反応は研究されているが [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。

代表者は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) を開発の開発に成功している [Y. Yamada et al, *Biochim Biophys Acta* 1778, 423-32 (2008)]. 膜融合を介する本戦略は、送達分子の種類や大きさを制限しない送達が可能となる。代表者は、ミトコンドリア専用の遺伝子発現プラスミド DNA (pDNA) を MITO-Porter に搭載する事で、**疾患細胞ミトコンドリアを標的とした遺伝子送達・発現**が可能になると考え、本申請研究を提案した。

## 2. 研究の目的

本申請研究では、ミトコンドリアを標的とする遺伝子治療を確立するため、疾患細胞ミトコンドリアを標的とした遺伝子送達・発現を目的とする。遺伝子送達に関しては、ミトコンドリア融合性リポソーム、MITO-Porter を基盤とした『**疾患細胞ミトコンドリア標的型ナノキャリア**』を構築し、疾患細胞ミトコンドリアへの遺伝子送達を実現する。また、ミトコンドリアでの遺伝子発現のために、ミトコンドリア独自の遺伝子コドン・転写/翻訳機構に適応する『**ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA**』を設計する。本研究で構築するミトコンドリア遺伝子発現システムは、ミトコンドリアを標的とする遺伝子治療を実現するだけでなく、多彩な機能を有したミトコンドリアを標的としたライフサイエンス、疾患モデル細胞・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、『ミトコンドリアを標的とする遺伝子治療を確立』するため、(1) ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA の設計および遺伝子発現の検証、(2) ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA の改良およびヒト細胞での遺伝子発現活性評価、(3) 疾患細胞ミトコンドリアへの遺伝子導入および外来遺伝子発現の検証 を下記に示す方法で実施した。

### (1) ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA の設計および遺伝子発現の検証

**ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA (pHSP-mtLuc (CGG)) の設計:** 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 pDNA を設計する必要がある。ウイルスベクターを利用した先行研究 [H. Yu et al, *Proc Natl Acad Sci U S A* (2012)] を参考にして、ミトコンドリア内因性プロモーター heavy strand promoter (HSP) の下流に、レポーター発光タンパク質 NanoLuciferase (NLuc) をミトコンドリア遺伝子コドンに改変した mtLuc (CGG) 遺伝子を配置した pHSP-mtLuc (CGG) (図1) を設計した。野生型 NLuc は核でアルギニンをコードするコドン AGG がミトコンドリアの翻訳ストップコドンとなっているため、mtLuc (CGG) では核・ミトコンドリアでアルギニンをコードする CGG に改変した。また、mtLuc (CGG) は、核翻訳ストップコドン TGA を有しているため、検出されたルシフェラーゼはミトコンドリアで翻訳されたと判断できる。

図1 ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA [pHSP-mtLuc(CGG)]



ミトコンドリア遺伝子発現を評価するための遺伝子導入戦略として、「大容量の遺伝子溶液を短時間で投与し遺伝子を物理的に臓器細胞内に導入」するハイドロダイナミクス法 (肝臓、骨格筋、など、で適応) に着目した [F. Liu et al, *Gene Ther* (1999)]. 我々はこれまでに、本方法によって肝臓および骨格筋のミトコンドリアに効率的にプラスミド DNA を送達する事に成功している [Y. Yasuzaki, Y. Yamada et al, *Mol. Pharm.* 12: 4311-4320 (2015)].

**ウイルスプロモーターを有するミトコンドリア遺伝子発現 pDNA (pCMV-mtLuc (CGG)) の遺伝子発現検証:** 研究の過程で、コントロールとして設計した**ウイルス由来**のプロモーターを有する pCMV-mtLuc (CGG) が、内因性プロモーター HSP を有する pHSP-mtLuc (CGG) よりも強力な遺伝子発現活性を示す驚くべき知見を得た。ウイルス由来プロモーターがミトコンドリア遺伝子発現に寄与する報告はこれまで皆無であったので、

pCMV-mtLuc (CGG)のミトコンドリア遺伝子発現に関する以下の検証実験を行った。

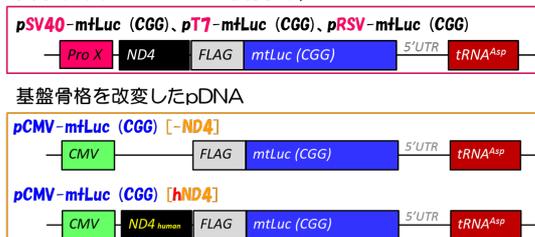
pCMV-mtLuc (CGG)が、核・細胞質を介した翻訳過程を経ていない事を証明するために、ミトコンドリア翻訳が可能な核翻訳ストップコドン TGA を mtLuc (CGG)内に複数有する pCMV-mtLuc (CGG)/3xTGA を設計し、ルシフェラーゼ活性を指標に遺伝子発現を評価した。次に、転写過程を評価するために、真核生物の核内における RNA 鎖合成阻害剤である -amanitin 存在下での遺伝子発現検証を行った。-amanitin は核内 RNA ポリメラーゼ阻害剤であるため、ミトコンドリアにおける転写は阻害せず、核内の RNA 鎖合成を選択的に阻害できると考えた。-amanitin 存在下におけるルシフェラーゼの遺伝子発現活性が変化しなければ、ミトコンドリアで転写・翻訳が行われたことが示唆される。

## (2) ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA の改良およびヒト細胞での遺伝子発現活性評価

### ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA の改良:

更なる遺伝子発現能の増強を目指し、pCMV-mtLuc (CGG)のプロモーター領域、基盤骨格の改良を行った。新たに設計した pDNA を図 2 に示した。pCMV-mtLuc (CGG)の CMV プロモーターを SV40 プロモーター、T7 プロモーター、RSV プロモーターに変更した。また、pCMV-mtLuc (CGG)が含有するマウス由来ミトコンドリア遺伝子領域 [ND4 配列]がミトコンドリア遺伝子発現に必要であるのかを検証するため ND4 を削除した pDNA、臨床応用を見据え、ヒト由来のミトコンドリア遺伝子領域 [hND4 配列]を有する pDNA を設計した。設計した pDNA をハイドロダイナミクス投与し、肝臓のルシフェラーゼ活性を測定し、遺伝子発現活性を評価した。

図2 pCMV-mtLuc (CGG)を基本骨格としたpDNAの設計  
異なる外来プロモーターを有するpX-mtLuc(CGG)



**ヒト細胞での遺伝子発現活性評価:** ヒト細胞でのミトコンドリア遺伝子発現活性を評価するため、ヒト子宮頸がん由来する HeLa 細胞を用いた検討を行った。pDNA を MITO-Porter に封入し、細胞ミトコンドリアに遺伝子導入し、ルシフェラーゼ活性を指標に遺伝子発現を評価した。本実験では、種々の検討を経て構築したミトコンドリア遺伝子導入に適した MITO-Porter、KALA (WEKLAKALAKALAKHLAKALAKALKA-NH2) を修飾した KALA-MITO-Porter を用いた。KALA は、細胞導入素子、ミトコンドリア移行シグナル、ミトコンドリア膜融合促進などミトコンド

リア遺伝子導入の駆動力となる特徴を有するカチオン性ペプチドである。

## (3) 疾患細胞ミトコンドリアへの遺伝子導入および外来遺伝子発現の検証

**自主臨床研究の整備:** ミトコンドリア病患者由来細胞を提供して頂き研究を実施するために、自主臨床研究『ミトコンドリア病に対する薬物治療法確立に向けた検討』を北海道大学薬学部・北海道大学医学部・市立札幌病院の3施設に申請・承認を得た。

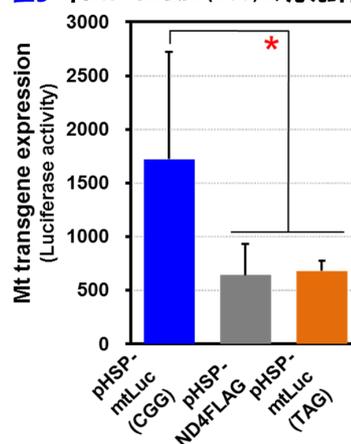
**疾患細胞を用いたミトコンドリア遺伝子発現システムの開発:** G625A 変異細胞に対して KALA-MITO-Porter を用いたミトコンドリア遺伝子導入・発現活性を評価したところ、ルシフェラーゼ活性は観察されなかった。G625A 変異細胞で遺伝子発現に十分なミトコンドリア遺伝子導入を実現するべく、キャリアの改良に着手した。我々はこれまでに、オクタアルギニン (R8) を修飾した R8-MITO-Porter にミトコンドリア移行性 RNA アプタマー (RNase P (RP) アプタマー) を修飾した Dual ligand MITO-Porter を構築し、HeLa 細胞を用いた検討において、2'-O-Methyl RNA で構成された RP アプタマー (5' - UCUCUCCUGAGCUUCAGG -3') 修飾が MITO-Porter の細胞導入能・ミトコンドリア移行能を亢進する事を報告している [Yamada Y, et al., J. Pharm. Sci. 105: 1705-13 (2016)]。この成果に基づき、KALA-MITO-Porter に RP アプタマー修飾を施した KALA/RP-MITO-Porter を構築し、G625A 変異細胞での細胞導入・ミトコンドリア移行能の促進を試みた。細胞導入能は蛍光標識を施した pDNA をキャリアに内封し、細胞に取り込まれた pDNA の蛍光シグナルをフローサイトメトリーで測定した。細胞内局在は、ミトコンドリアを染色後、共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて観察した。最適化した RP/KALA-MITO-Porter の遺伝子発現はルシフェラーゼアッセイにより評価した。

## 4. 研究成果

### (1) ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA の設計および遺伝子発現の検証

**ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA (pHSP-mtLuc (CGG)) の設計:** ミトコンドリアで NanoLuc タンパク質を発現する pHSP-mtLuc (CGG) の遺伝子発現評価

図3 pHSP-mtLuc (CGG)の発現評価



価のため、ネガティブコントロールとしてミトコンドリアにおいて翻訳停止となる翻訳ストップコドン（TAG）を有する pHSP-mtLuc (TAG)、mtLuc(CGG) 遺伝子を有さない pHSP-ND4FLAG を設計・構築した。これらの pDNA をハイドロダイナミクス法を利用してマウス肝臓に導入し、NanoLuc 発光活性を評価したところ、pHSP-mtLuc (CGG) はネガティブコントロールと比較して有意に高い値を示し（図 3）、pHSP-mtLuc(CGG) がミトコンドリアでの外来遺伝子発現を可能とする pDNA であることを明らかとした。

**ウイルスプロモーターを有するミトコンドリア遺伝子発現 pDNA (pCMV-mtLuc (CGG)) の遺伝子発現検証：** pCMV-mtLuc (CGG)、pCMV-mtLuc (CGG)/3xTGA、pCMV-mtLuc (TAG) をハイドロダイナミクス法で投与した後に、肝臓のルシフェラーゼ活性を測定した（図 4）。その結果、ミトコンドリア翻訳を停止する TAG コドン（TAG）を有する pCMV-mtLuc (TAG) では発現活性が低下したが、核翻訳のみを停止する TGA コドンを複数有する pCMV-mtLuc (CGG)/3xTGA では、遺伝子発現は低下しなかった。

転写過程を評価するために、-amanitin 存在下での pCMV-mtLuc (CGG) の遺伝子発現を評価した。

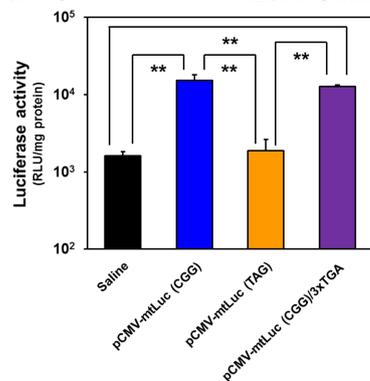
-amanitin が核内での転写阻害効

果を示す濃度を検討するため、核転写・細胞質翻訳をする市販のルシフェラーゼ発現 pDNA である pNL1.1 CMV [NLuc/CMV] Vector を用いた。HeLa 細胞に pDNA をリポフェクション後に、ルシフェラーゼ活性を測定し 10 ng/mL -amanitin 濃度で核内転写を 90% 阻害する事を確認した。同様の条件で、pCMV-mtLuc (CGG) の遺伝子発現活性を評価したところ、-amanitin 存在下においてもルシフェラーゼ活性の低下は確認されなかった [Yamada Y, et al., *Biomaterials*. (in press)]. 以上の結果より pCMV-mtLuc (CGG) は、ミトコンドリア内部で転写・翻訳される事が確認され、有用なミトコンドリア遺伝子発現用 pDNA であると結論した。

## (2) ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA の改良およびヒト細胞での遺伝子発現活性評価

**ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA の改良：** CMV プロモーターを異なるプロモーターに置換した pDNA の遺伝子発現活性を評価した。その結果、いずれのプロモーターを用いた際にも、CMV プロモーターを有する pCMV-mtLuc

図4 pCMV-mtLuc (CGG) の遺伝子発現検証

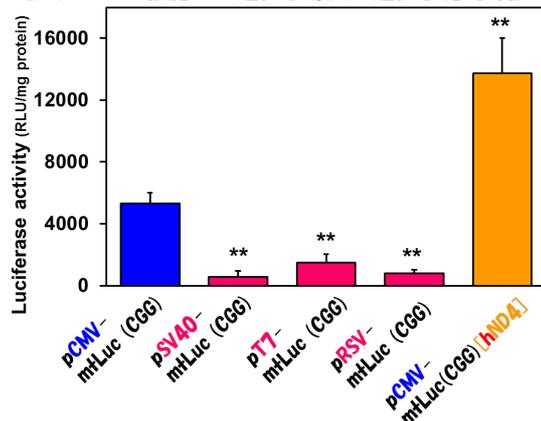


(CGG)と同程度の遺伝子発現活性が確認され、ミトコンドリア内因性プロモーター-HSP を有する pHSP-mtLuc (CGG) よりも非常に高い値を示した（図 5A）。次に、ND4 領域を改変した pDNA の遺伝子発現活性を評価した。その結果、ND4 領域を削除した際にも pCMV-mtLuc (CGG) と同程度の遺伝子発現活性が確認できた。また、マウスを用いた検討にも関わらず、ヒト由来 hND4 配列を有する pDNA はミトコンドリア遺伝子発現活性を著しく上昇させることを確認した（図 5B）。

## ヒト細胞での遺伝子発現活性評価：

KALA-MITO-Porter を用いて、HeLa 細胞ミトコンドリアに遺伝子導入し、その後、ルシフェラーゼ活性を測定した（図 6）。その結果、ヒト細胞を用いた検討では、CMV プロモーターを有する pDNA がミトコンドリア遺伝子発現に適している事を確認した。特に、CMV プロモーターの下流にヒト由来配列 hND4 を有する pCMV-mtLuc (CGG) [hND4] は、非常に高いミトコンドリア遺伝子発現活性を示すことが確認された。

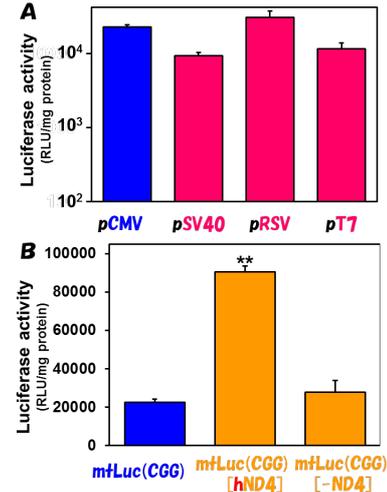
図6 HeLa細胞への遺伝子導入・遺伝子発現評価



## (3) 疾患細胞ミトコンドリアへの遺伝子導入および外来遺伝子発現の検証

**自主臨床研究の整備：** 自主臨床研究の承認後、ミトコンドリア病患者の皮膚生検より得た線維芽細胞の樹立・継代に成功した。ミトコンドリア病患者は、mtDNA の tRNA<sup>Phe</sup> 上に G625A 変異を有しており、mtDNA の変異率が 80% であり、臨床症状として、てんかんや進行性難聴が認められている。本疾患細胞は、複合体 III 活性が低下しており、ミトコンド

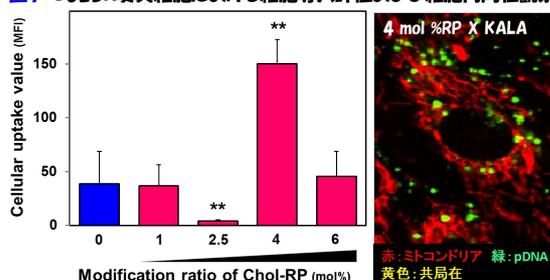
図5 設計したpDNAの遺伝子発現評価



リア膜電位・ATP産生が低下している事を確認した。

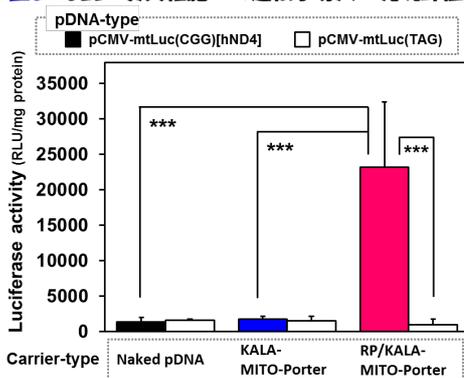
**疾患細胞を用いたミトコンドリア遺伝子発現システムの開発:** 異なる比率でPRアプターを修飾した RP/KALA-MITO-Porter を G625A 変異細胞に添加し、細胞内導入量を評価した。その結果、4 mol% RP アプターを修飾した RP/KALA-MITO-Porter は、KALA 単独修飾体よりも有意に高い核酸導入能を示した (図 7)。さらに、その細胞内局在を観察したところ、RP/KALA-MITO-Porter は、赤色に染色したミトコンドリアと緑色で示した pDNA との共局在を示す黄色のドットが観察された (図 7)。

図7 G625A変異細胞における細胞導入評価および細胞内局在観察



構築した RP/KALA MITO-Porter を用いて、G625A 変異細胞でのミトコンドリア遺伝子発現活性を評価した (図 8)。その結果、RP/KALA-MITO-Porter で強力なミトコンドリア遺伝子発現活性が確認されたが、KALA 単独体では活性は観察されなかった。また、ミトコンドリア翻訳能の無い pCMV-mtLuc (TAG) を投与した際には、いずれのキャリアにおいてもルシフェラーゼ活性は確認されなかった。

図8 G625A変異細胞への遺伝子導入・発現評価



本研究では、ミトコンドリアを標的とする遺伝子治療法を確立するため、『ミトコンドリア遺伝子発現 pDNA』および『疾患細胞ミトコンドリア標的型ナノキャリア』に関する研究を遂行し以下の成果を得た。

A. ウイルス由来プロモーターを有するミトコンドリア発現用 pDNA [pCMV-mtLuc (CGG) [hND4]] の設計・構築に成功した。

B. pCMV-mtLuc (CGG) [hND4] を搭載した RP/KALA-MITO-Porter は、ミトコンドリア病患者由来細胞において、効率的な外来遺伝子

発現を示した。

### 【国内外における位置づけとインパクト】

本研究は、MITO-Porter システムがミトコンドリアを標的とした遺伝子治療用キャリアとして有用である事を示し、国際特許出願および論文で成果を報告している。本申請研究で得た成果を元に、異常ミトコンドリアを認識する遺伝子治療用ナノカプセルの構築 [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】

本申請研究内では、微小管輸送を介したミトコンドリア標的型キャリアの構築およびミトコンドリア応答性核酸ナノ粒子の構築についても検討を進めてきた。我々が開発したミトコンドリア外来遺伝子発現システムにこれらの技術も統合し、本システムを改良していきたい。今後は、ミトコンドリア病患者(ヒト)を対象とした臨床研究へ向けた研究を展開していく予定である。

## 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 18 件)

1. Y. Yamada. Mitochondrial DDS Opens Innovative Pharmaceuticals. Yakugaku Zasshi 136: 55-62 (2016) (査読有) doi: 10.1248/yakushi.15-00227-3.
2. Y. Yamada, R. Furukawa, H. Harashima. A Dual-Ligand Liposomal System Composed of a Cell-Penetrating Peptide and a Mitochondrial RNA Aptamer Synergistically Facilitates Cellular Uptake and Mitochondrial Targeting. J Pharm Sci 105: 1705-1713 (2016) (査読有) doi: 10.1016/j.xphs.2016.03.002.
3. R. Furukawa, Y. Yamada, E. Kawamura, H. Harashima. Mitochondrial delivery of antisense RNA by MITO-Porter results in mitochondrial RNA knockdown, and has a functional impact on mitochondria. Biomaterials 57: 107-115 (2015) (査読有) doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.04.022.
4. Y. Yamada, Y. Fukuda, H. Harashima. An analysis of membrane fusion between mitochondrial double membranes and MITO-Porter, mitochondrial fusogenic vesicles. Mitochondrion 24: 50-55 (2015) (査読有) doi: 10.1016/j.mito.2015.07.003.
5. Y. Yasuzaki, Y. Yamada, T. Ishikawa, H. Harashima. Validation of mitochondria gene delivery in liver and skeletal muscle via hydrodynamic injection using an artificial mitochondrial

reporter DNA vector. Molecular Pharmaceutics 12: 4311-4320 (2015). ( 査 読 有 ) doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00511.

#### 【学会発表】(計 29 件)

1. 山田勇磨. ミトコンドリア DDS の創製と心疾患治療への展開. 第 3 回 iHF フォーラム. 2016 年 8 月 7 日. ホテルオークラ東京 (東京都・港区).
2. Y. Yamada, H. Harashima. MITO-Porter, mitochondrial drug delivery system toward innovative therapy. DRUG DELIVERY 2015, World Drug Delivery Summit. 2015 年 8 月 18 日 (Houston, USA).
3. 山田勇磨, 原島秀吉. ミトコンドリア標的型ナノマシン “MITO-Porter” の開発. 第 24 回日本 Cell Death 学会 シンポジウム 1. 2015 年 7 月 11 日. 大阪大学会館 (大阪府・豊中市).
4. 山田 勇磨. ミトコンドリア DDS が拓く医療・ライフサイエンス革命. 第 31 回日本 DDS 学会 第 7 回奨励賞受賞講演. 2015 年 7 月 3 日. 京王プラザホテル(東京都・新宿区).
5. 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. 2014 年 5 月 21 日, 大宮ソニックシティビル(埼玉県・大宮市)

#### 【図書】(計 3 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)

#### 【産業財産権】

出願状況 (計 3 件)

1. 名称: 組換え発現ベクター及び当該ベクターを封入した脂質膜構造体、発明者: 原島秀吉, 山田勇磨, 石川卓哉、秋田永万、権利者: 国立大学法人北海道大学、種類: 特許、番号: PCT/JP2016/85098、出願年月日: 2016 年 11 月 28 日、国内外の別: 国外
2. 名称: 心不全の治療及び/又は予防に用いるための心筋幹細胞、発明者: 原島秀吉, 山田勇磨, 阿部二郎、武田充人、権利者: 国立大学法人北海道大学、種類: 特許、番号: 特願 2016-223069、出願年月日: 2016 年 11 月 16 日、国内外の別: 国内
3. 名称: 組換え発現ベクター及び当該ベクターを封入した脂質膜構造体、発明者: 原島秀吉, 山田勇磨, 石川卓哉、秋田永万、権利者: 国立大学法人北海道大学、種類: 特許、番号: 特願 2015-230498、

出願年月日: 2015 年 11 月 26 日、国内外の別: 国内

#### 【その他】

##### 報道関連情報:

ミトコンドリア DDS (平成 28 年度北海道科学技術奨励賞 (知事表彰)) [[http://www.pref.hokkaido.lg.jp/kz/kgs/H28kagisy\\_top.htm](http://www.pref.hokkaido.lg.jp/kz/kgs/H28kagisy_top.htm)] に関する研究成果が北海道新聞 (2017 年 1 月 7 日・28 面) に掲載された。

##### アウトリーチ活動情報:

市民講演での発表

ミトコンドリア核酸医薬に関する研究成果を **ミトコンドリア病を知る市民公開講座 (2016 年 11 月 19 日(札幌))** で紹介した。本講座に参加されていた異分野の基礎研究者、臨床研究者・医学者と治療法に関する具体的な議論ができた。本講座を通じて、自分の研究を患者の皆さんに伝える事ができ、また患者さんと直接議論する事で、患者視点のニーズを知る事ができた。長中期的な研究計画を改めて設計して、基礎研究の確立・医療への貢献をしてきたいと強く思う良い経験ができた。

7 SEAS PROJECT への参加

「ミトコンドリア病」の新しい治療法の研究開発を目指す創薬プロジェクト『7 SEAS PROJECT』 [<https://7sp.life/>] の構成メンバーとなり、本研究成果を医薬品へと発展させ、医療・経済・社会への貢献を目指し、新たな研究を計画・推進中である。

##### ホームページ:

北海道大学大学院薬学研究院 HP:

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp>

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・准教授

研究者番号: 60451431

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

秋田 英万 (AKITA, Hidetaka)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号: 8034472

兵頭 守 (HYODO, Mamoru)

愛知工業大学・工学部・講師

研究者番号: 30548186

##### (4) 研究協力者

なし