

平成30年9月3日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H01806

研究課題名(和文) ssPalmが拓くマルチ創剤基盤：生体内包括イムノエンジニアリングと次世代癌治療

研究課題名(英文) Innovation of multi-Drug delivery platform based on the ssPalm:  
Immune-engineering and cancer therapy

研究代表者

秋田 英万 (Hidetaka, Akita)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：80344472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,100,000円

研究成果の概要(和文)： 癌ワクチンの機能には、細胞傷害性T細胞の活性化を介して標的細胞を抗原特異的に攻撃する『細胞性免疫』の誘導が必須である。これを人工的に誘導する技術として、DNAワクチンは非常に有用な技術である。一方、腫瘍内は免疫が負に制御された環境であり、効果的な癌ワクチンを開発するためには、腫瘍内環境を矯正する技術が必要である。我々はこれまで、細胞内環境にตอบสนองして生体膜を突破し、自己崩壊する脂質様材料(ssPalm)と、本材料から形成されるナノ粒子製剤技術を開発している。本研究では、ssPalmを基盤とした遺伝子および低分子のデリバリー技術を開発し、生体内の抗腫瘍免疫を人工的に制御するため技術へと応用した。

研究成果の概要(英文)： For the success of the cancer immune therapy, activation of antigen-specific cytotoxic T cell (CTL) is quite important. DNA vaccine is principally useful technology to induce this CTL activity. Meanwhile, the intra-tumor region is considered to be an immune-suppressive environment. Thus, for the effective function of the cancer vaccine, the normalization/neutralization of the immune-suppressive machinery is essential in parallel. Currently, we have developed a lipid nanoparticle composed of intracellular environment-responsive material (ss-cleavable and pH-activated lipid-like material: ssPalm) as a technology to overcome the biomembranes barrier, and spontaneous collapse. In this project, we developed a delivery system of Genes, and small compounds using ssPalm as a fundamental platform, and applied them for the immune-engineering for cancer therapy.

研究分野：薬剤学

キーワード：癌免疫 ナノ粒子 環境応答性材料 ワクチン DNA

## 1. 研究開始当初の背景

癌ワクチンの機能には、細胞傷害性 T 細胞 (Cytotoxic T lymphocyte; CTL) の活性化を介して標的細胞を抗原特異的に攻撃する『細胞性免疫』の誘導が必須である。DNA ワクチンは、原理的に細胞性免疫を誘導することを得意とするが、その実現には、免疫の開始・活性化に中心的な役割を担う樹状細胞等に対して抗原を効率的に導入し、さらに活性化させる技術が必要となる。

申請者は研究開始当初、樹状細胞に対する *ex vivo* 遺伝子導入と活性化を同時に達成する世界初の技術として、 $\alpha$ -ヘリックス構造を有するペプチド (KALA) を表面提示した遺伝子封入脂質ナノ粒子を開発した (PCT/JP2011/059738) (図 1)。本粒子は細胞質内の DNA センサーを刺激し、特に細胞性免疫の活性化に有利なサイトカインを誘導する点で、従来の免疫活性化剤と大きく差別化できる。しかし、本粒子を直接マウスに投与しても細胞性免疫が誘導されないことから、現時点では *ex vivo* で抗原遺伝子を導入した樹状細胞を生体に戻す細胞治療型 DNA ワクチンに用途が限定されていた。

一方、腫瘍組織内には免疫系を抑制する制御性 T 細胞等が局在している。従って、効率的な腫瘍免疫効果を得るには、これら細胞の機能をブロックする薬物を送達し、腫瘍組織内の抑制された免疫環境を矯正する技術も同時に必要となる。ヘテロな細胞集団である癌組織内の深部まで均一に薬物を届ける為には、サイズを 50nm 以下に小さく制御した血中滞留性ナノ粒子が必要となる。

折しも我々は、独自の脂質様材料 (サーファクタント) として、SS-cleavable pH-activated lipid-like material (ssPalm) を開発してきた (PCT/JP2012/079160)。ssPalm は 2 本の疎水性足場を有し、DNA を内封するリポソーム状の膜を形成する。本粒子の最大の特徴は『電荷的に中性』であり、高い生体適合性が発揮される点である。また、ssPalm は内封遺伝子の効率的な細胞質への輸送を実現するためにデザインされた 2 種の細胞内微小環境応答ユニットを搭載している。

1) 第三級アミン: エンドソーム内における酸性環境に応じてプロトン化を受け、正に帯電することでエンドソーム膜の積極的な破壊を誘起する。

2) ジスルフィド結合: 細胞質内の還元環境に応じて切断されることでナノ粒子 (膜構造) の崩壊を誘起する。

本技術を応用することにより、生体内における免疫の活性化と、腫瘍内免疫環境の矯正を行うためのマルチ創剤基盤を確立することとした。

## 2. 研究の目的

1. に記載した背景のもと、本研究では ssPalm を基盤とした下記の 2 つの技術を開

発することを研究の目的とした。

**目的①:** 細胞内環境応答性と高い生体適合性を有する新規脂質様材料を導入し、さらに表面修飾素子 (KALA) に改良を加えながら、汎用性の高い *in vivo* 直接投与型 DNA ナノワクチン製剤を開発する。

**目的②:** 腫瘍免疫環境の矯正機能を有する難水溶性薬物を搭載した、従来のリポソームよりも小さな (<50 nm) 血中滞留性超微粒子製剤を新規脂質様材料との『共集合』原理に基づき開発する。

## 3. 研究の方法

### (1) DNA 搭載ワクチン製剤の開発

#### ① Short KALA ユニットの同定

KALA ペプチドは N 末端側から、WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKA という配列を持ち、生理的条件において  $\alpha$ -helix 構造を有するペプチドである。安全性や製造コストを考えると、実用化のためには、可能な限りカチオン性成分を排除した短いペプチドを用いることが望ましい。そこで、KALA ペプチドを段階的に短くした short-KALA ペプチドを 4 種類設計し、樹状細胞に対する遺伝子導入能と、免疫活性化能を両立する最小単位の同定を試みた。これらの KALA ペプチドを遺伝子搭載ナノ粒子へ表面修飾し、マウス骨髄由来樹状細胞 (MBDC) へ導入した際の遺伝子発現活性、及び IL-6 産生量を評価した。

#### ② ビタミン E 足場型脂質様材料の開発・分子改良と DNA 搭載ナノ粒子の開発

ナノ粒子の臓器への移行が最も容易である肝臓を標的とし、*in vivo* で機能する核酸のデリバリーに最適な ssPalm 分子を同定した。最適な脂溶性足場を同定する目的で、siRNA をミリスチン酸 (ssPalmM)、ビタミン A (ssPalmA)、ビタミン E (ssPalmE) を足場とした分子を合成した。これらを用いて調製した siRNA 搭載ナノ粒子を尾静脈より投与した。また、本構造の第三級アミン構造を改変することで、細胞質への高分子送達能を高めた。また、プラスミド DNA を搭載したナノ粒子を開発し、肝臓における遺伝子導入効率を評価した。

#### ③ 直接投与型 DNA ワクチン製剤の開発

DNA ワクチンがその機能を発揮するためには、コードされた遺伝子 (抗原) が効率的に発現することが必須となる。そこでまず、レポータータンパク質としてルシフェラーゼをコードした DNA を搭載した ssPalmE 粒子を皮下に投与した際の遺伝子発現活性評価を行った。また、モデル抗原として Ovalbumin (OVA) をコードした DNA を搭載した ssPalmE 粒子を開発し、同抗原を発現する細胞 (E. G7-OVA) に対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性化能を評価した。

また、本粒子のアジュバントとしての機能を解析する目的で、非コード DNA 搭載 ssPalmE

粒子と OVA 蛋白を同時に皮下投与した際の抗原特異的細胞傷害性 T 細胞の活性化能を評価した。

## (2) 低分子送達による腫瘍内免疫環境制御

### ① ssPalm を基盤とした微小ナノ粒子の調製と物性・動態評価

ssPalm からなる微小粒子を低分子デリバリーへと応用すべく、その界面物性、内部物性、環境応答性について、Laurdan や DPH などの蛍光分子を用いて定量的に解析を行った。4MU パルミチン酸エステル (4MU-Pal) を搭載したナノ粒子を調製し、10 mM グルタチオン存在下における搭載薬物の放出をはかることで、細胞内還元環境応答的な薬物放出能を評価した。また、蛍光標識ナノ粒子を担癌マウスモデルに静脈内投与した後の臓器分布を評価した。

### ② 低分子との共集合を基盤とした低分子搭載ナノ粒子の開発

脂溶性薬物として、抗炎症薬 (デキサメタゾン) のコレステロール誘導体を合成し、ssPalm との共集合により粒子を調製した。本粒子の腫瘍内微小環境に及ぼす影響について、DNA ワクチンの腫瘍効果に与える影響や腫瘍内サイトカイン量を指標に評価した。

### (3) mRNA ワクチンへの応用展開

これら DNA ワクチン製剤で培った技術を RNA ワクチンへと応用すべく、mRNA を搭載した KALA 修飾型 ssPalmE 粒子を調製した。BMDC に対してルシフェラーゼをコードした mRNA を搭載した粒子を導入することにより、遺伝子発現活性を評価した。また、OVA をコードした mRNA を導入した BMDC をマウスに免疫した際の CTL 活性を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) DNA 搭載ワクチン製剤の開発

#### ① Short KALA ユニットの同定

C 末より段階的に配列を削った結果、short-KALA3 (WEAKLAKALAKALA) までのペプチドはいずれも同程度の遺伝子発現活性と IL-6 産生能を有していたのに対し、short-KALA4 (WEAKALAKALA) は未修飾ナノ粒子と同程度の低い活性であった。本結果より、KALA ペプチドの機能的な最小単位が short-KALA3 であることが明らかとなった。CD スペクトルを解析した結果、KALA3 配列までは  $\alpha$  ヘリックス構造が保たれているが、KALA4 では本構造が消失していた。また、これに伴い、BMDC への取り込みが劇的に減少していた。このことから、 $\alpha$  ヘリックス構造が樹状細胞への取り込みに極めて重要な役割を果たすことが示唆された (発表論文⑥)。

#### ② ビタミン E 足場型脂質様材料の開発・分子改良と DNA 搭載ナノ粒子の開発

肝臓特異的に発現する第 VII 因子に対する

siRNA を搭載し、静脈内投与した結果、ビタミン E を足場とする ssPalm (ssPalmE) において最も効率的な遺伝子ノックダウンが認められた。体内動態を評価した結果、ssPalmE から形成される粒子は、ssPalmM から形成される粒子と比較して顕著に多く肝臓に取り込まれることが明らかとなった。

核酸デリバリーにおいて、細胞内動態の観点からは、エンドソーム脱出効率を強化することが極めて重要な課題となる。そこで我々は、第三級アミン構造のチューニングを図った。エンドソーム内の微小な pH 変化を敏感に感知し、正に帯電できるように、従来の ssPalmE の第三級アミン構造をピペリジン骨格に固定することで、安定的にプロトン化を受けられるように設計した。その結果、従来の ssPalmE と比較して低投与量で高い遺伝子ノックダウン効果を示す分子として ssPalmE-P4-C2 を同定することに成功した。

(図 1) (発表論文⑬)

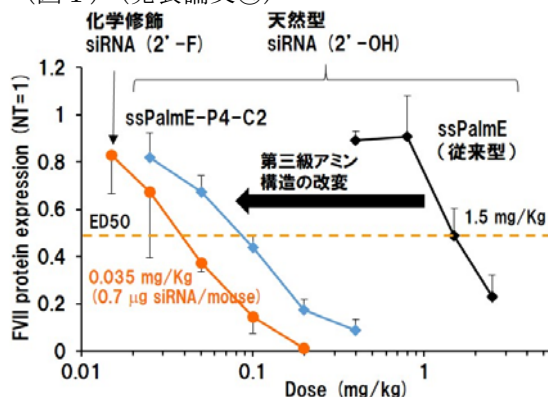


図 1 ビタミン E 足場型 ssPalm を基盤とした肝臓標的型 siRNA 導入システム

同様にプラスミド DNA を搭載したナノ粒子を搭載したナノ粒子を開発することにより、脳室内投与によっても高い遺伝子導入効果を示すことを見出した (発表論文①)。また、更なる第三級アミン構造の改良をすすめた結果、従来のミリスチン足場型粒子 (ssPalmM) や上記の ssPalmE-P4-C2 と比較しても、血中投与により肝臓において高い遺伝子導入活性を示す分子を見出すことに成功した。

一方、本研究の中で、DNA を搭載したビタミン E 足場型 ssPalm 粒子は免疫活性化能を有することが明らかとなった。このことから、DNA 搭載 ssPalmE 粒子を DNA ワクチン製剤として応用するという発想に至った。

#### ③ 直接投与型 DNA ワクチン製剤の開発

ルシフェラーゼ遺伝子をコードした DNA を内封した ssPalmE 粒子を皮下投与した結果、naked DNA あるいは市販の正電荷ベクター (Lipofectamine 2000) を投与した際と比較して、高い遺伝子発現活性が認められた。また、モデル抗原である Ovalbumin (OVA) をコードする遺伝子を内封した粒子を免疫し、7 日後の CTL 活性を測定した結果、naked DNA 群、

Lipofectamine2000 群では、CTL 活性は極めて低いものであった。一方、ssPalmE では90%ほどの高いCTL活性を誘起するということが明らかとなった。

一方、最も効率よくCTLを誘導したssPalmE粒子に対して研究項目①で見出したshort-KALA3を修飾した場合、CTL活性の上昇が認められたものの、過剰な修飾は逆にCTL活性を減弱させることが明らかとなった。今後の実用化を考えるとシンプルな製剤であることが望ましいと考え、抗腫瘍効果については、KALAを修飾しないssPalmE製剤を用いて検証した。OVAをコードしたpDNAを内封したssPalmE粒子をマウス皮下へ1回投与することにより、OVA発現E.G7-OVAの腫瘍成長を効果的に抑制した。

また、非コードDNAを搭載したssPalmE粒子をOVA蛋白とともに投与した際においても、同様に抗腫瘍効果が認められた。従って、本粒子はアジュバントとしても機能することが示唆された。

## (2) 低分子送達による腫瘍内免疫環境制御

### ① ssPalmを基盤とした微小ナノ粒子の調製と物性・動態評価

蛍光色素 Laurdan を用いて評価した結果、ssPalm粒子は生理的条件下において、水の侵入を排除した安定な粒子を形成することが示された。一方、酸性条件下では、脂質膜のパッキングが緩み極性が上昇することが明らかとなった。酸性条件下でカチオン性を帯びたssPalm同士が静電的に反発し、脂質分子間の間隙が広がったためと考えられる。

一方、粒子の内部について、蛍光色素DPHの定常状態異方性を用いて流動性を解析したところ、粒子内部は温度やpHといった外部環境の影響を受けず、常に流動的であることが示唆された(発表論文⑨)。

また、搭載した脂溶性薬物が、還元環境下において速やかに放出されることも明らかとなった。これらの結果は、ssPalm粒子が細胞外では安定的に存在し、細胞内に取り込まれた後には表面が不安定化し、最終的に崩壊することで薬物を細胞内に放出することを示唆する結果である。

また、これら粒子のサイズを制御することにより、血中投与後に脾臓ならびに腫瘍に効率的に取り込ませることができることを明らかとした。

### ② 低分子との共集合を基盤とした低分子搭載ナノ粒子の開発

OVAをコードするDNAを搭載したssPalmE粒子をあらかじめ導入したBMDCを免疫することで、あらかじめ形成された腫瘍に対する抗腫瘍効果を検証した。この際、デキサメタゾンのコレステロール誘導体を搭載したナノ粒子を投与することにより、より高いDNAワクチン効果が認められた。また、腫瘍組織内における特定のサイトカイン等の産生が

これら抗炎症薬の投与により抑制されることから、腫瘍内において細胞傷害性T細胞がより機能しやすい環境へと矯正されたと考えられる。

### (3) mRNAワクチンへの応用展開

KALA修飾型ssPalm粒子のBMDCに対する遺伝子導入効果を検証した結果、ビタミンE足場型粒子(ssPalmE)を用いた場合において、ミリスチン酸足場型ssPalmMと比較して高い遺伝子導入効果と免疫活性化効果を発揮できることを見出した。DNAワクチン技術として開発した技術が将来、RNAワクチン製剤として展開できることを示唆する結果である。

## 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17件)

① Hiroki Tanaka, Taichi Nakatani, Tomomi Furihara, Kota Tange, Yuta Nakai, Hiroki Yoshioka, Hideyoshi Harashima, Hidetaka Akita. In vivo Introduction of mRNA Encapsulated in Lipid-Nano-Particles to Brain Neuronal Cells and Astrocytes via Intracerebroventricular Administration. *Mol Pharm. in press*

② 秋田英万 「環境応答性脂質様材料：ssPalmを基盤とした体内・細胞内動態制御技術～遺伝子・核酸デリバリーへの応用を中心として～」細胞(Cell) 特集：ナノマテリアルとDDS 49(12) 597-601 (2017)

③ 田中浩揮、三浦尚也、秋田英万 「環境応答性脂質様材料：ssPalmを基盤としたナノテクノロジー～遺伝子・核酸デリバリーへの応用展開～」医学のあゆみ 262(2)：131-136 (2017)

④ 秋田英万 「環境応答性脂質様材料ssPalmの分子デザインと核酸デリバリー技術としての応用展開」Biophilia 6(1)：16-21 (2017)

⑤ Paraiso WKD, Tanaka H, Sato Y, Shirane D, Suzuki N, Ogra Y, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Harashima H, Akita H. Preparation of envelope-type lipid nanoparticles containing gold nanorods for photothermal cancer therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 160:715-723 (2017)

⑥ Miura N, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Harashima H, Akita H\*. Identification and Evaluation of the Minimum Unit of a KALA Peptide Required for Gene Delivery and Immune Activation. *J Pharm Sci*. 106(10):3113-3119 (2017)

⑦ Santiwarakool S, Akita H, Nakatani T, Kusumoto K, Kimura H, Suzuki M, Nishimura M, Sato Y, Harashima H. PEGylation of the GALA Peptide Enhances the Lung-Targeting Activity of Nanocarriers That Contain Encapsulated siRNA. *J Pharm Sci*.

106(9):2420-2427 (2017)

⑧ Miura N, Akita H\*, Tateshita N, Nakamura T, Harashima H. Modifying Antigen-Encapsulating Liposomes with KALA Facilitates MHC Class I Antigen Presentation and Enhances Anti-tumor Effects. *Mol Ther.* 25(4):1003-1013 (2017)

⑨ Tanaka H, Oasa S, Kinjo M, Tange K, Nakai Y, Harashima H, Akita H\*. Temperature and pH sensitivity of a stabilized self-nanoemulsion formed using an ionizable lipid-like material via an oil-to-surfactant transition. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 151:95-101 (2017)

⑩ Watanabe A, Tanaka H, Sakurai Y, Tange K, Nakai Y, Ohkawara T, Takeda H, Harashima H, Akita H\*. Effect of particle size on their accumulation in an inflammatory lesion in a dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis model. *Int J Pharm.* 509(1-2):118-122 (2016)

⑪ 秋田英万 「細胞内環境応答型ナノマテリアル: ssPalm が拓くマルチ創剤基盤」 *ファルマシア* 52 (11) : 1020-1024 (2016)

⑫ 田中浩揮, 秋田英万 「細胞内環境応答性材料(ssPalm)が拓くマルチ創剤基盤: 遺伝子デリバリーを中心として」 *Drug Delivery System* 31: 24-34 (2016)

⑬ Tanaka H, Sato Y, Harashima H and Akita H\*. Cellular environment-responsive nanomaterials in gene and siRNA delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 13 (7): 1015-27 (2016)

⑭ Akita H\*, Fujiwara T, Santiwarangkool S, Hossen N, Kajimoto K, Ei-Sayed A, Tabata Y, Harashima H. Transcytosis-targeting peptide, a conductor of liposomal nanoparticles through the endothelial cell barrier. *Small.* 12(9): 1212-1221 (2016)

⑮ Akita H\*, Noguchi Y, Hatakeyama H, Sato Y, Tange K, Nakai Y, Harashima H. Molecular tuning of a vitamin E-scaffold pH-sensitive and reductive cleavable lipid-like material for accelerated in vivo hepatic siRNA delivery. *ACS Biomater Sci Eng.* 1(9): 834-844 (2015)

⑯ Akita H\*, Kurihara D, Schmeer M, Schleef M, Harashima H. Effect of the Compaction and the Size of DNA on the Nuclear Transfer Efficiency after Microinjection in synchronized cells. *Pharmaceutics.* 7(2): 64-73 (2015)

⑰ Akita H\*, Nakatani T, Kuroki K., Maenaka K, Tange K, Nakai Y, Harashima H. Effect of hydrophobic scaffold on the cellular uptake and gene transfection activities of DNA-encapsulating liposomal nanoparticles via intracerebroventricular administration. *Int J*

Pharm. 490(1-2):142-145 (2015)

〔学会発表〕(計 43 件)

【スペースの都合上、招待講演および国際学会発表のみ記載】

① 秋田英万, 田中浩揮 細胞内における動態制御・崩壊を考慮した脂質様材料の開発とその物性および機能評価 日本薬学会第 138 年会 シンポジウム 「ナノDDS 製剤の特性解析とその分析評価技術」 2018 年 3 月 28 日 金沢市アートホール

② 田中浩揮, 秋田英万 環境応答性脂質様材料を基盤とする外来 mRNA 導入技術の設計と開発 日本薬学会第 138 年会 シンポジウム 「人工 RNA による生体機能制御への挑戦」 2018 年 3 月 28 日 大原学園金沢校

③ 秋田英万 細胞内環境応答性脂質 ssPalm を基盤としたマルチ創剤基盤 理研セミナー 2018 年 2 月 26 日 理化学研究所(和光市)

④ 秋田英万 環境応答性材料が拓くナノDDS: DNA/RNA 創剤基盤としての ssPalm を中心として nano tech 2018 国際ナノテクノロジー総合展・技術会議 2018 年 2 月 14 日 東京ビッグサイト

⑤ 秋田英万 細胞内環境応答性脂質ナノ粒子を基盤としたイムノエンジニアリング: 核酸送達を中心として 創薬科学研究センター 創剤研究コンソーシアム 2017 年度第 2 回研究会 2018 年 2 月 2 日 立命館大学びわこくさつキャンパス

⑥ 秋田英万 細胞内環境応答性材料 ssPalm を基盤とした体内・細胞内動態制御 第 52 回 大学院医歯学総合研究科 大学院セミナー 2017 年 12 月 11 日 東京医科歯科大学

⑦ 秋田英万 薬物送達システムの新展開 薬剤部セミナー 2017 年 11 月 24 日 東北大学

⑧ 秋田英万 細胞への効率的デリバリー機能を有する脂質系材料: 核酸医薬への応用を中心として バイオ医薬品開発最前線 2017 2017 年 7 月 7 日 御茶ノ水

⑨ 秋田英万 細胞内環境応答性脂質様材料 ssPalm が拓くマルチ創剤基盤 第 33 回日本 DDS 学会学術集会 2017 年 7 月 7 日 京都

⑩ Hidetaka Akita, Intracellular environment-responsive lipid like material as a multi-nanoDDS platform. FIP PSWC2017 6th Pharmaceutical Sciences World Congress. May 22, 2017, Stockholm

⑪ Hiroki Tanaka, Sho Oasa, Masataka Kinjo, Kota Tange, Yuta Nakai, Hideyoshi Harashima, Hidetaka Akita. Analysis of physicochemical properties of self-nanoemulsion constructed from environment sensitive ionizable lipid. FIP PSWC2017 6th Pharmaceutical Sciences World Congress. May 22, 2017, Stockholm

⑫ Naoya Miura, Takashi Nakamura, Hideyoshi Harashima, Hidetaka Akita. Development of liposome-based DNA vaccine: an effective gene delivery system

for antigen presentation and innate immune activation against dendritic cells. FIP PSWC2017 6th Pharmaceutical Sciences World Congress. May 22, 2017, Stockholm

⑬ Hidetaka Akita Particle formed by ssPalm as a nanoDDS platform for the genes and nucleic acid. The 4th Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences. February 9-10, 2017, Seoul University

⑭ Hidetaka Akita Particle formed with ssPalm as a multi-nanoDDS platform. 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo Nov. 28. 2016 Tokyo Univ.

⑮ 秋田英万 細胞内環境応答性脂質様材料：ssPalm が拓くマルチ創剤基盤 第1回黒潮カンファレンス 2016年10月22日 九十九里

⑯ 秋田英万 細胞内環境応答性脂質様材料を基盤としたマルチ創剤基盤 日本薬物動態学会 第31回年会 2016年10月15日 松本

⑰ 秋田英万 「Development of intracellular environment-responsive material as a nanoDDS platform: Analysis, control of the intracellular trafficking and beyond…」 熊本大学リエゾンラボ研究会／リーディングプログラム：HIGO 最先端研究セミナー 2016年9月21日 熊本大学

⑱ 秋田英万 効率的な肝臓への siRNA デリバリーのためのビタミンE骨格、pH 応答性並びにジスルフィド結合開裂能を有する脂質様物質の分子チューニング 第16回油脂優秀論文賞受賞講演会（日本油化学会第55回年会） 2016年9月7日 奈良女子大学

⑲ Hidetaka Akita. Particle formed by ssPalm as a nanoDDS platform for the genes and nucleic acids. The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics. June 24-25 (2016)

⑳ Hidetaka Akita 体内・細胞内動態の情報に基づくベクター開発と蛍光技術を用いたナノ粒子物性評価 日本薬学会第136年会、2016年3月29日、パシフィコ横浜、横浜

㉑ 秋田英万 「ssPalm が拓くマルチ創剤基盤 遺伝子・核酸デリバリーを中心として」 金沢大学薬物動態学セミナー 2016年1月27日 金沢大学

㉒ Hidetaka Akita Development of a nanoDDS platform based on an analysis of intracellular trafficking. 日本薬物動態学会第30回年会、2015年11月12-14日、タワーホール船堀、東京

㉓ Hidetaka Akita Keynote Lecture: Development of non-viral nanoDDS for DNA: Analysis, control of the intracellular trafficking and beyond. World Drug Delivery Summit 2015, August 17-19 2015, Houston, USA

㉔ Hidetaka Akita. Particle formed by ssPalm as a nanoDDS platform for the genes and nucleic acids. World Drug Delivery

Summit 2015, August 17-19 2015, Houston, USA.

㉕ 秋田英万 ssPalm の分子チューニングに基づく肝臓標的型遺伝子・核酸デリバリー技術の開発 第31回日本DDS学会学術集会、2015年7月2-3日、京王プラザホテル、東京  
【その他】 国内発表 18件

〔産業財産権〕

○出願状況（計3件）

名称：細胞内動態を改善した新規カチオン性脂質

発明者：秋田英万、田中浩揮、高田奈依、高橋達成、小西真奈美、吉岡宏樹、丹下耕太、中井悠太、玉川晋也

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2018-60764

出願年月日：2018年3月27日

国内外の別：国内

名称：核酸を細胞内に送達するための脂質膜構造体

発明者：秋田英万、三浦尚也、館下菜穂

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2017-227192

出願年月日：2017年11月27日

国内外の別：国内

名称：O/W型エマルション

発明者：原島秀吉、秋田英万、田中浩揮、渡邊綾香、三浦尚也、中井悠太、丹下耕太

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2015-200148

出願年月日：2015年10月8日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.jp/lab/yakubutu/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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：80344472

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし