

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 4 月 7 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18377

研究課題名（和文）ナノ粒子内を反応の場とする有機反応を利用したナノ空間分解性mRNAベクターの開発

研究課題名（英文）Development of self-degradable lipid like material based on intraparticle reaction

研究代表者

田中 浩揮（Tanaka, Hiroki）

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：60801743

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではmRNAによる遺伝子治療を実現するため、粒子内で特異的に誘起される有機反応を利用した自己分解性脂質様材料を開発した。本材料（ssPalmo-Phe）は還元剤存在下で自己分解し核酸を放出すると共に、生体への蓄積性が低く毒性が低いことが明らかとなった。また、本脂質を用いて炎症性疾患の治療を試みた。劇症肝炎モデルでは治療効果の確認が難しかったものの、これは本モデルが致死的であり、タンパク質補充の戦略が適さなかったためと考えられる。次にDSS腸炎モデルの治療を試みた。その結果、免疫抑制性のサイトカインであるIL-10や、大腸炎関連因子を導入することで、顕著な治療効果が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インヒト口転写で合成されるIVT-mRNAを用いた遺伝子の導入は、SARS-CoV-2に対するRNAワクチンの登場で大きな注目を集めた。一方、IVT-mRNAは任意のタンパク質を導入可能であるものの、ワクチン以外の応用は実用化されていない。これは、IVT-mRNAの送達に用いられる技術それ自体が免疫刺激性であるためである。本研究では、生体内で自発的に自己分解する素材を開発し、生体への影響をできるだけ低減したベクターを開発した。本ベクターを用い、炎症を抑えることで、潰瘍性大腸炎に対する治療効果が得られた。このような刺激性の低い分子は、IVT-mRNAを用いた治療の実現に有用であると期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a self-degradable lipid-like material which we refer as to ssPalmo-Phe for the delivery of mRNA. The ssPalmo-Phe can degrade itself under a reducing environment by intra-particle nucleophilic attacks to its phenyl ester moiety. The ssPalmo-Phe showed significant gene expression to the cells and mouse liver. The toxicity of the ssPalmo-Phe was significantly lower than that of conventional lipid nanoparticle system. We then tried to cure the inflammatory diseases using fulminant hepatitis model and inflammatory bowel diseases. In the case of fulminant hepatitis, no therapeutic effect was observed. It's because the fulminant hepatitis model (D-Gal/LPS) was a lethal model and the supplementation of the protein by mRNA was not adequate modality. In the case of inflammatory bowel disease, we used DSS-colitis model. The introduction of IL-10, an immuno-suppressive cytokine, resulted in the amelioration of the disease.

研究分野：薬物送達学

キーワード：mRNA送達 ドラッグデリバリー 炎症性疾患

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 遺伝子治療とは、治療用タンパク質を核酸にコードされた形で生体へ導入し、発現したタンパク質によって疾患を治療する戦略の総称である。本分野では、ウイルスを遺伝子の運び屋(ベクター)として用いる戦略が古くから試みられてきた。現在までに、アデノ随伴ウイルスを基盤とする遺伝子治療薬として、Glybera や Luxturna、Zolgensma などが承認されている。また、Strimvelis や Zalmoxis といった遺伝子改変を含む細胞医療についても、医薬品としての承認がなされている。遺伝子治療は、従来の治療法では困難であった細胞内タンパク質の補充や改変タンパク質の導入が容易であることから、今後もその医療応用が加速するものと考えられる。

ウイルスベクターは、ウイルスの種類によっては、ゲノム DNA を傷つけることによるがん原性や変異原性等の問題点を抱えている。これらを解決するため、人工ベクターを用いた遺伝子治療の開発が精力的に進められてきた。人工ベクターの分野では近年、生体外で転写され合成されたメッセンジャー RNA (*In vitro* transcribed messenger RNA; IVT-mRNA) が注目を集めている。IVT-mRNA は細胞質で作用し、核に作用しないことから遺伝子毒性を持たない。また、そのタンパク発現量は投与量とよく相関することに加え、生体内では最終的に分解されることから、タンパク質導入量の制御が容易であり、持続曝露の懸念を有さない。一方、IVT-mRNA は酵素分解に極めて脆弱であることから、人工ベクターがその送達に果たす役割は大きい。

(2) IVT-mRNA を用いた遺伝子治療は 2020 年の COVID-19 にて広く注目された。これは、IVT-mRNA を用いてウイルスタンパク質を生体に導入する RNA ワクチンの技術が異例の速さで承認されたためである。RNA ワクチンは抗原情報が明らかとなれば直ちに製剤化を開始できるなど、従来のタンパク質ワクチンや弱毒化ワクチンに比べ複数の利点を有する。一方、IVT-mRNA は原理上あらゆるタンパク質を導入可能であることから、ワクチン応用のみならず、タンパク質の補充による様々な治療戦略を可能とする可能性を秘めている。しかしながら、ワクチン以外の応用で現在までに実用化に至った例は存在しない。これは、IVT-mRNA のための人工ベクターの中で、最もよく研究されている脂質ナノ粒子 (Lipid Nanoparticle; LNP) が本質的に免疫刺激性であり、導入されたタンパク質は基本的に生体にとって異物として認識されるためである。

### 2. 研究の目的

本研究では、LNP による IVT-mRNA の送達技術をワクチン以外の用途へ応用するため、生体に対する蓄積性の低い自己分解性脂質様材料の開発を目指した。本材料の設計には申請者自らが見出した LNP 内部特異的な加水分解反応を利用した。また、本材料を用いた遺伝子治療についてワクチン以外の応用として、炎症性疾患の治療を試みた。炎症性疾患には劇症肝炎モデルと潰瘍性大腸炎モデルを設定し、免疫抑制性のタンパク質や細胞死を阻害するタンパク質等を導入し治療効果を観察した。

### 3. 研究の方法

(1) 当研究室では人工ベクターの材料として、SS-cleavable and pH-activated lipid-like material (ssPalM) を開発してきた。ssPalM は環境感受性ユニットとして、第三級アミンとジスルフィド結合を分子内に含んでいる。第三級アミンは LNP に pH 感受性を与え、血中や細胞外液などの生理的 pH では粒子が中性電荷を示す。このため、非特異的な静電的相互作用を起こさず、細胞毒性などを引き起こしにくい。また、ジスルフィド結合は細胞内の還元環境で積極的に崩壊し、核酸の機能発現を促進する。我々は偶然にも、ジスルフィド結合の開裂により生成されたチオール基が粒子内という極微小空間に濃縮されることで、求核攻撃を発揮することを見出した。これを利用し、自己分解性材料の開発を進めた。チオールによる求核攻撃で分解するユニットとしてフェニルエステル結合を見出し、オレイン酸を足場とする ssPalM に組み込むことで ssPalM0-Phe (COATSOME® SS-OP) を開発した。本材料の遺伝子導入効率を評価すると共に、マウスやラットに対する毒性、並びに生体直接投与型遺伝子編集技術へと応用した。

(2) 劇症肝炎モデルとして、D-Gal/LPS モデル、および Fas アゴニスティック抗体モデルを用いた。また、潰瘍性大腸炎モデルとして DSS 腸炎モデルを用いた。劇症肝炎モデルでは生存率を指標として評価を行った。潰瘍性大腸炎モデルでは体重減少並びに大腸短縮の抑制を指標に評価を行った。細胞傷害を防ぐ目的で Bcl-2 を用いた。T 細胞の機能を阻害する目的で PD-L1 を用いた。大腸炎モデルでは、免疫抑制性のサイトカインである IL-10 を用いた。

### 4. 研究成果

(1) ssPalM0-Phe の自己分解性を検証した。この目的に、チオールへの反応性を有さないベンジルエステルを有する ssPalM0-Ben を合成し、還元時処理時の挙動を解析した。その結果、非分解性の ssPalM0-Ben では、還元剤処理によりダイマーがモノマーへと変換されるも、ダイマーとモノマーの量比はすぐにプラトーに達することが明らかとなった。この結果は、さらなる自己分解が起きない場合、ジスルフィド結合の開裂と架橋が平衡状態に達することを示しており、ジスルフィド結合単独では完全な分解を達成しえないことが明らかとなった。一方、ssPalM0-Phe からなる LNP を還元剤で処理した結果、ダイマーに加えモノマーも減少することがあきらかとなった。両者ともに 6 時間ほどで完全に消失した。また LC/MS を用いた検討により、想定される分解産物と中間体が確認された。このことから、フェニルエステルを分子内に含む ssPalM0-Phe が

還元依存的に自己深いことが確認された。また、ssPalm0-Phe からなる LNP と ssPalm0-Ben からなるナノ粒子に IVT-mRNA を搭載し、還元剤処理後の核酸放出を調べたところ、ssPalm0-Phe においてのみ遺伝子が放出されることが明らかとなった。この結果は、自己分解によって核酸放出を促進できることを示している。ssPalm0-Phe の分解性はナノ粒子のその他のヘルパー脂質を組み込んだ際にも確認され、LNP の基盤材料に採用することで自己崩壊性 LNP を調製できることが確認された。

実際に ssPalm0-Phe にレポーター遺伝子を搭載し、最適な脂質組成を検討した。その結果、粒子を安定化するジオレオイルホスファチジルコリン (DOPC) とコレステロールがそれぞれ 5-10% および 40% 以上存在することが重要であった。このことから、ssPalm0-Phe を用いた遺伝子送達における最適な脂質組成は ssPalm0-Phe/DOPC/Cholesterol = 52.5/7.5/40 であることが示された。本組成を用いて遺伝子導入を行ったところ、細胞系において、非分解性の ssPalm0-Ben に比べ有意に高い遺伝子発現を示した。また、予想外にも、芳香環を分子内に含む ssPalm0-Phe と ssPalm0-Ben はともに、芳香環を含まない親化合物である ssPalm0-P4C2 に比べて極めて高い遺伝子発現を示した。この理由を解明するため、物性評価を行ったところ、脂質分子に対する芳香環の導入が膜破壊活性を向上させ、エンドソーム脱出を促進している可能性が示唆された。次に、マウス生体に対する遺伝子導入を行った。0.05 mg/kg のルシフェラーゼ mRNA を導入したところ、現在核酸医薬品として承認されている ONPATRO の主成分である DLin-MC3-DMA と比較しても肝臓で高い遺伝子発現が得られることが示された。さらに、化学修飾 IVT-mRNA と組み合わせることで反復投与が可能であった。また、ラットに対する単回投与毒性を解析したところ、自己分解性 ssPalm0-Phe は DLin-MC3-DMA と比較し毒性が低いことが明らかとなった。本結果は、生体への蓄積性を低減した ssPalm0-Phe は生体に与える影響が小さいことを示している。最後に、CRISPR/Cas9 システムを用いた遺伝子編集を実施した。標的タンパク質をトランスサイレチン (TTR) とし、Cas9 の化学修飾 IVT-mRNA と sgRNA をともに 0.375 mg/kg で投与した。二回投与後の血中 TTR 濃度は未処置マウスに比べ 95% 以上低下しており、実際にマウス肝臓における遺伝子の破壊が確認された。上記の結果により新規に開発した ssPalm0-Phe は従来技術と比較して優れた遺伝子導入が可能であり、生体へ蓄積せず毒性が低く、導入された遺伝子によって生体機能を制御できることが示された。本研究成果は Advanced Functional Materials 誌 (IF=16) に筆頭著者並びに責任著者として採択された。

(2) 上記に述べたレポーター遺伝子 (Luciferase) や人工ヌクレアーゼ (Cas9) はともに、高クオリティの mRNA が市販されている。一方、ssPalm0-Phe を用いた炎症性疾患の治療を行うにあたり、任意の mRNA を高いクオリティで合成する必要がある。そこで、インビトロ転写反応の改良を行った。改良後のインビトロ転写反応では、ポリメラーゼによる合成時に化学修飾塩基を導入可能であるため、現在のスタンダードである N1-メチルシュードウリジン修飾体とした。また、インビトロ転写の副産物である二本鎖 RNA は、細胞のパターン認識受容体を刺激し、炎症応答を引き起こす可能性がある。そこで二本鎖 RNA を除くための生成処理を導入した。加えて、一般にインビトロ転写反応で用いられるリバースキャップアナログは、天然のキャップ構造と一部構造が異なり、この構造の際が抗ウイルスタンパク質に認識され翻訳が停止することが知られている。このため、キャップ構造についても天然の Cap1 とした。この Cap1/化学修飾/精製済み mRNA をマウス生体へ投与すると、血中サイトカインの減弱が見られた。このことから、免疫原性の低い高クオリティな IVT-mRNA の合成方法を確立した。

(3) 化学修飾型 IVT-mRNA を用いて炎症性疾患の治療を行った。初めに劇症肝炎モデルを用いた。一般に用いられる D-Gal/LPS モデルでは、モデルの誘導が安定せず評価が困難であった。このため、モデルの作成を抗 FAS アゴニスティック抗体に変更した。本モデルでは劇症肝炎モデルの誘導が確認できた。本マウスに、肝臓の細胞死を防ぐための Bcl-2 を導入したが、肝炎モデルの改善は見られなかった。また、獲得免疫の寄与を考慮し PD-L1 の mRNA を導入したが、治療効果は得られなかった。両モデル共に、苛烈な炎症応答と TNF-alpha に依存する肝障害が起きているものと予想され、病態に対して治療タンパク質の選定が誤っていたと結論付けた。次に、DSS 腸炎モデルに対し、腸炎と関連する複数のタンパク質を導入した。その結果、炎症抑制性のサイトカインである IL-10 の mRNA を腹腔内に導入することにより、有意な体重減少の抑制が見られた。また、その他の大腸炎関連タンパク質についても、一定の治療効果が見られた。本結果は一部論文投稿を準備しており、外部機関との連携についても開始している。

上記より、自己分解性を高め、生体への悪影響を排した脂質様物質を使用し IVT-mRNA を導入することで、潰瘍性大腸炎の病態を改善できることが示唆された。これらの結果により、当初目的を達成できたものと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tateshita N, Miura N, Tanaka H, Masuda T, Ohtsuki S, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Akita H	4. 巻 310
2. 論文標題 Development of a lipoplex-type mRNA carrier composed of an ionizable lipid with a vitamin E scaffold and the KALA peptide for use as an ex vivo dendritic cell-based cancer vaccine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 36-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2019.08.002	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 Maeta M, Miura N, Tanaka H, Nakamura T, Kawanishi R, Nishikawa Y, Asano K, Tanaka M, Tamagawa S, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Harashima H, Akita H	4. 巻 17
2. 論文標題 Vitamin E Scaffolds of pH-Responsive Lipid Nanoparticles as DNA Vaccines in Cancer and Protozoan Infection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1237-1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.9b01262	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 Tanaka H, Nakatani T, Frihata T, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Harashima H, Akita H.	4. 巻 15
2. 論文標題 In Vivo Introduction of mRNA Encapsulated in Lipid Nanoparticles to Brain Neuronal Cells and Astrocytes via Intracerebroventricular Administration.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Pharm	6. 最初と最後の頁 2060-2067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.7b01084	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 Shirane D, Tanaka H, Nakai Y, Yoshioka H, Akita H	4. 巻 41
2. 論文標題 Development of an Alcohol Dilution-Lyophilization Method for Preparing Lipid Nanoparticles Containing Encapsulated siRNA.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1291-1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00208	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 Togashi R, Tanaka H, Nakamura S, Yokota H, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Harashima H, Akita H	4. 巻 279
2. 論文標題 A hepatic pDNA delivery system based on an intracellular environment sensitive vitamin E-scaffold lipid-like material with the aid of an anti-inflammatory drug.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 262-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2018.04.022	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 Kawai M, Nakamura T, Mura N, Maeta M, Tanaka H, Ueda K, Higashi K, Moribe K, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Harashima H, Akita H	4. 巻 14
2. 論文標題 DNA-loaded nano-adjuvant formed with a vitamin E-scaffold intracellular environmentally-responsive lipid-like material for cancer immunotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nanomedicine	6. 最初と最後の頁 2587-2597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nano.2018.08.006	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 Tanaka H, Watanabe A, Konishi M, Nakai Y, Yoshioka H, Ohkawara T, Takeda H, Harashima H, Akita H	4. 巻 4
2. 論文標題 The delivery of mRNA to colon inflammatory lesions by lipid-nano-particles containing environmentally-sensitive lipid-like materials with oleic acid scaffolds.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2018.e00959	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 Ohto T, Konishi M, Tanaka H, Onomoto K, Yoneyama M, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Akita H	4. 巻 42
2. 論文標題 Inhibition of the Inflammatory Pathway Enhances Both the in Vitro and in Vivo Transfection Activity of Exogenous in Vitro-Transcribed mRNAs Delivered by Lipid Nanoparticles.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 299-302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00783	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 Tanaka H, Takahashi T, Konishi M, Takata N, Gomi M, Shirane D, Miyama R, Hagiwara S, Yamasaki Y, Sakurai Y, Ueda K, Higashi K, Moribe K, Shinsho E, Nishida R, Fukuzawa K, Yonemochi E, Okuwaki K, Mochizuki Y, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Tamagawa S, Akita H	4. 巻 30
2. 論文標題 Self-degradable Lipid-like Materials based on "Hydrolysis accelerated by the intra-Particle Enrichment of Reactant (HyPER)" for Messenger RNA Delivery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Funct Mater	6. 最初と最後の頁 1910575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adfm.201910575	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 Tanaka H, Sakurai Y, Anindita J, Akita H	4. 巻 17
2. 論文標題 Development of lipid-like materials for RNA delivery based on intracellular environment-responsive membrane destabilization and spontaneous collapse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Drug Deliv Review	6. 最初と最後の頁 1237-1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.addr.2020.07.001	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 -

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Hiroki Tanaka
2. 発表標題 Development of DDS material and formulation technology that accelerates therapeutic application of mRNA
3. 学会等名 Dean's Grand Rounds Seminar, University of Alberta (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka H, Konishi M, Takata N, Takahashi T, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Tamagawa N, Akita H
2. 発表標題 Development of RNA carriers based on self-degradable materials
3. 学会等名 1st Chiba-Alberta Joint Symposium on Pharmaceuticals (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka H, Konishi M, Takata N, Takahasi T, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Tamagawa S, Akita H
2. 発表標題 Cytoplasmic delivery of exogenous IVT-mRNA using self-degradable lipid-like material
3. 学会等名 7th International mRNA Health Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanaka H, Konishi M, Takata N, Takahasi T, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Tamagawa S, Akita H
2. 発表標題 Cytoplasmic delivery of exogenous IVT-mRNA using lipid-like material
3. 学会等名 Liposome Research Days 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Anindita J, Tateshita N, Miura N, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Tanaka H, Akita H.
2. 発表標題 Development of RNA vaccine platform based on environment-responsive materials for cancer immunotherapy
3. 学会等名 1st Chiba-Alberta Joint Symposium on Pharmaceutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oyama R, Tateshita N, Anindita J, Tanaka H, Miura N, Sakurai Y, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Akita H
2. 発表標題 Development of RNA vaccine platform based on an intracellular environment-responsive lipid-like material with Vitamin E-scaffold
3. 学会等名 19th Symposium for Gene, Design and Delivery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shirane D, Tanaka H, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Sakurai Y, Akita H
2. 発表標題 Development of freeze-dried formulation of RNA-loaded neutral lipid-nanoparticle based on pH-sensitive lipid-like material
3. 学会等名 19th Symposium for Gene, Design and Delivery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tateshita N, Ohyama R, Anindita J, Tanaka H, Miura N, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Tamagawa S, Sakurai Y, Akita H
2. 発表標題 Development of DNA/RNA vaccine platform based on an intracellular environment-responsive material (ssPalm) for cancer immune therapy
3. 学会等名 Lymphatic Forum 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oyama R, Tateshita N, Anindita J, Tanaka H, Miura N, Sakurai Y, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Akita H
2. 発表標題 Development of RNA vaccine platform based on an intracellular environment-responsive lipid-like material with Vitamin E-scaffold
3. 学会等名 Liposome Research Days 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白根大貴、田中浩揮、丹下耕太、中井悠太、吉岡宏樹、櫻井遊、秋田英万
2. 発表標題 凍結乾燥ワンポット法を用いた核酸搭載型脂質ナノ粒子乾燥製剤の開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 大山遼太郎、館下菜穂、Jessica Anindita、田中浩揮、三浦尚也、櫻井遊、丹下耕太、中井裕太、吉岡宏樹、秋田英万
2. 発表標題 ビタミンE足場型pH応答性脂質様材料を基盤とするmRNAワクチンの開発
3. 学会等名 第25回創剤フォーラム若手研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小西真奈美、田中浩揮、白根大貴、中井悠太、丹下耕太、玉川晋也、櫻井遊、秋田英万
2. 発表標題 自己分解性脂質様物質を用いたmRNAの肝臓導入と反復投与に関する検討
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 白根 大貴、田中 浩揮、吉岡 宏樹、丹下 耕太、中井 悠太、秋田 英万
2. 発表標題 ワンボット調製法を用いた siRNA 搭載型中性脂質ナノ粒子の開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長島 彰太、加藤 大貴、三浦 可南子、秋田 智后、田中 浩揮、秋田 英万、山下 親正
2. 発表標題 COPD 根治治療薬としての Am80 封入 ssPalm ナノ粒子の有用性の検討
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五味昌樹、櫻井遊、田中浩揮、三浦尚哉、秋田新介、山路佳久、三科信之、秋田英万
2. 発表標題 ナノ粒子物性がリンパシステム内動態に及ぼす影響：リンパ流改変モデルマウスを用いた検証
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 館下菜穂、三浦尚也、田中浩揮、中井悠太、吉岡宏樹、秋田英万
2. 発表標題 環境応答性材料ssPalmを用いたmRNAキャリアの開発と癌免疫療法を目指したワクチン技術への応用
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白根大貴、田中浩揮、丹下耕太、中井悠太、吉岡宏樹、秋田英万
2. 発表標題 凍結乾燥ワンポット法によるsiRNA 搭載型中性脂質ナノ粒子の開発と機能評価
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田奈依、田中浩揮、高橋達成、小西真奈美、中井悠太、丹下耕太、吉岡宏樹、玉川晋也、秋田英万
2. 発表標題 還元環境依存的な粒子内分解機構を搭載した自己崩壊型RNA送達システムの開発
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第4回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五味昌樹、櫻井遊、田中浩揮、三浦尚也、秋田新介、山路佳久、三川信之、秋田英万
2. 発表標題 リンパ流改変モデルマウスの開発およびナノ粒子の物性がリンパ節移行性に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会 第18回夏期セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋達成、田中浩揮、中井悠太、吉岡宏樹、秋田英万
2. 発表標題 粒子内自己分解性脂質様材料の開発とmRNA送達への応用
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会 第18回夏期セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小西真奈美、田中浩揮、高橋達也、高田奈依、中井悠太、丹下耕太、吉岡宏樹、玉川晋也、秋田英万
2. 発表標題 細胞内環境応答性脂質様材料を基盤とするin vivoメッセンジャーRNA送達システムの開発
3. 学会等名 第12回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大東昂良、田中浩揮、土井瑞貴、三浦尚也、丹下耕太、中井悠太、吉岡宏樹、秋田英万
2. 発表標題 抗腫瘍免疫の正常化を目的とした脾臓および腫瘍組織における炎症環境の同時改善：がん治療における RISET 戦略の提唱
3. 学会等名 第40回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中浩揮、小西真奈美、高田奈江、高橋達成、中井悠太、丹下耕太、吉岡宏樹、玉川晋也、秋田英万
2. 発表標題 環境応答性脂質様物質を用いた生体投与型mRNAデリバリーシステムの構築
3. 学会等名 第40回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka H, Konishi M, Takata N, Takahashi T, Nakai Y, Yoshioka H, Akita H.
2. 発表標題 Development of self-hydrolyzable lipid-like material equipped with environment sensing motifs.
3. 学会等名 18th Symposium for Gene, Design and Delivery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中浩揮、中井悠太、丹下耕太、吉岡宏樹、秋田英万
2. 発表標題 細胞内/粒子内環境に応答性を有する脂質様材料の分子設計と核酸キャリアの物性評価
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Tanaka, Manami Konishi, Nae Takata, Tatsunari Takahasi, Yuta Nakai, Kota Tange, Hiroki Yoshioka, Shinya Tamagawa, Hidetaka Akita
2. 発表標題 Development of RNA carriers based on self-degradable materials
3. 学会等名 1st Chiba-Alberta Joint Symposium on Pharmaceuticals (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三山亮、田中浩揮、中井悠太、櫻井遊、玉川晋也、丹下耕太、秋田英万
2. 発表標題 人工mRNAベクターを基盤とするT細胞エンジニアリング技術の開発
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会、2020年12月2-4日、オンライン、ポスター発表
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土井瑞貴、大東昂良、田中浩揮、三浦尚也、櫻井遊、秋田英万
2. 発表標題 抗腫瘍免疫の正常化を目的とした脾臓の炎症環境の改善：RISSET療法の提唱
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会、2020年10月7-9日、ホテルライフオー札幌（北海道）（Web参加）、口頭発表
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大山遼太郎、館下菜穂、Jessica Anindita、田中浩揮、三浦尚也、櫻井遊、石亀晴道、岡田峰陽、丹下耕太、中井裕太、吉岡宏樹、秋田英万
2. 発表標題 ビタミンE足場型pH応答性新規材料を基盤とするmRNAがんワクチンの開発
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会、2020年10月7-9日、ホテルライフオー札幌（北海道）（Web参加）、口頭発表
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大山遼太郎、館下菜穂、Jessica Anindita、田中浩揮、三浦尚也、櫻井遊、石亀晴道、岡田峰陽、秋田英万
2. 発表標題 mRNAとビタミンE足場型の新規pH応答性材料を基盤とするがんワクチン技術の開発
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会神戸学院大学 ポートアイランドキャンパス2020/8/29
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土井瑞貴、田中浩揮、櫻井遊、秋田英万
2. 発表標題 エマルション型ナノ粒子製剤における薬物の疎水性が血中動態に及ぼす影響
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会 神戸学院大学ポートアイランドキャンパス2020/8/29
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jessica Anindita、田中浩揮、大山遼太郎、萩原伸哉、白根大貴、櫻井遊、玉川晋也、中井悠太、丹下耕太、秋田英万
2. 発表標題 Development of RNA vaccine platform based on environmentally-responsive and self-degradable lipid-like material with Vitamin E scaffold ( ssPalME-Ph )
3. 学会等名 日本薬剤学会 第35年会熊本2020/5/14-16
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土井瑞貴、大東昂良、田中浩揮、三浦尚也、櫻井遊、秋田英万
2. 発表標題 抗炎症薬搭載ナノ粒子による脾臓を標的とした新規がん治療戦略の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会 第35年会熊本2020/5/14-16
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三山亮、田中浩揮、中井悠太、櫻井遊、玉川晋也、丹下耕太、秋田英万
2. 発表標題 人工mRNAベクターを基盤とするT細胞エンジニアリング技術の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会 第35年会 熊本2020/5/14-16
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原伸哉、田中浩揮、白根大貴、高田奈依、櫻井遊、玉川晋也、中井悠太、丹下耕太、秋田英万
2. 発表標題 凍結乾燥を基盤とするmRNA内封脂質ナノ粒子Ready-to-Use製剤の創成
3. 学会等名 日本薬剤学会 第35年会熊本2020/5/14-16
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 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 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/012302	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 脂質ナノ粒子の凍結乾燥組成物	発明者 秋田英万、田中浩揮 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/036196	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

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
---------	---------