

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03776

研究課題名（和文）mRNA医薬の変形性関節症治療への応用：軟骨組織内軟骨細胞へのアプローチ

研究課題名（英文）mRNA medicine for treatment of osteoarthritis: An approach for chondrocytes in cartilage tissue

研究代表者

位高 啓史 (Itaka, Keiji)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授

研究者番号：60292926

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では関節軟骨モデル組織作成やその解析手法についての検討を行った。3次元細胞集積技術・沈殿培養技術による軟骨モデル組織作成法を確立し、軟骨組織内の細胞間距離の制御により、種々の性質を持つ軟骨モデル組織作成の可能性が示された。また、ラマン分光法を用いたマウス変形性膝関節症モデルの軟骨の解析を行い、分子レベルでの軟骨変性最初期の変化の検出、mRNA医薬による治療効果を観察した。これらの解析手法を用いて、変形性関節症治療へ応用するmRNA医薬研究開発をさらに推進する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は変形性関節症の根治的治療を目指すmRNA医薬創製をゴールとして、軟骨モデル作成や解析手法について新たな知見を得たものである。これらの手法を応用して、軟骨の変性抑制や再生を可能とする医薬品開発がさらに加速することが期待される。

研究成果の概要（英文）：For detailed analyses on cartilage degeneration in osteoarthritis, we developed a 3D in vitro cartilage tissue with zonal differentiated structures by fabrication of chondrocytes with various collagen microfibers. The regulated intracellular distances in the model cartilage tissue affected the properties and differentiation of the chondrocytes. In addition, we demonstrated the feasibility of Raman spectroscopy to analyze the cartilage degeneration at the molecular as well as the therapeutic effect of mRNA medicines in a mouse osteoarthritis model. These methodologies will help developing a new mRNA medicine for the treatment of osteoarthritis.

研究分野：mRNA創薬

キーワード：mRNA医薬 関節軟骨 変形性関節症 転写因子

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

変形性関節症(OA)に対して、軟骨そのものを元に戻す根治的治療(疾患修飾性抗OA薬:DMOADs)は確立されていない。現在のOA治療は運動療法、薬物療法などの対症療法、関節破壊が進んだ場合の人工関節置換や骨切り術などに限られ、軟骨変性の進行自体は傍観するしかない状況と言える。本研究の背景として、この軟骨変性をmRNA医薬で抑制することによるOA早期介入治療実現の可能性を見出したことがある。軟骨誘導性転写因子であるRUNX1発現mRNAを、生体適合性、組織浸透性に優れたナノミセル型キャリアを用いて関節内投与することにより、軟骨細胞の軟骨マーカー発現亢進、軟骨変性進行抑制の治療効果を得た (SciRep2016)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、さらに軟骨変性抑制、さらに軟骨再生を目指した治療因子を選択・最適化する目的で、3次元細胞集積技術・沈殿培養技術によって作成される軟骨モデル組織の作成、およびこれを用いた解析を行うことである。またmRNA医薬の作用メカニズム(MOA)解明を目的に、ラマン分光法を用いた軟骨組織の分子レベル解析を行った。これらの知見を元に、新しい医薬品カテゴリーとして発展が期待されるmRNA医薬を用いたDMOADs創製を最終的なゴールとする。

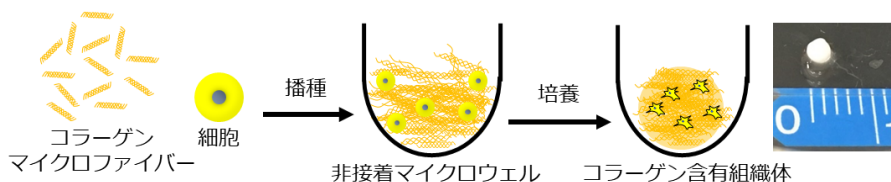
3. 研究の方法

(1) 3次元細胞集積技術を用いた軟骨モデル組織の作製とその解析

本細胞集積技術は、研究分担者松崎らによって独自に考案された、細胞表面におよそ10nmの細胞外マトリックス(ECM)のナノ薄膜を形成し、細胞間相互作用を誘起することで3次元組織体を構築する手法である。皮膚や骨格筋、心筋、腸管、血管壁など、種々の組織体を作製実績があり、血管・リンパ管網を有する腫瘍モデル組織は内外多くの創薬研究に応用されている。

本研究では、さらにECM豊富な組織モデルの調製を目指して技術を発展させ、II型コラーゲンマイクロファイバー(CMF)を細胞間接着に用いる沈殿培養技術を用いた。軟骨細胞の形質を持つ細胞株であるATDC5細胞を用いて、細胞とCMFの混合比率を変化させることにより、細胞間距離を変化させた種々の軟骨モデル組織を作成した(図1)。この軟骨モデル組織を用いて、組織学的解析、軟骨マーカー発現(定量PCR)、力学的性能、グリコサミノグリカン(GAG)分泌能などの評価を行った。

(図1)



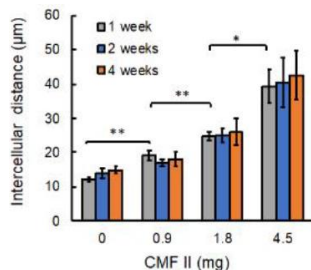
(2) ラマン分光法によるマウス軟骨の観察

内側副靭帯、内側半月板切除による関節不安定性誘導によるマウス膝変形性関節症(OA)モデルを用いて、脛骨内側関節面を観察対象とした。術後8週でレントゲン、組織学的に軟骨変性が顕在化することが分かっており(Osteoarthritis Cartilage 13: 632, 2005)、ここではまだその変化が明らかで無い術後1週からラマン分光顕微鏡を用いた脛骨内側関節面の解析を行った。

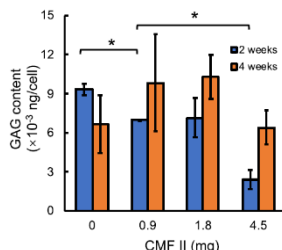
4. 研究成果

(1) 軟骨モデル組織の作製とその解析

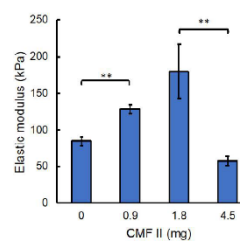
3×10^5 個のATDC5細胞に対して、CMF量を0.9、1.8、4.5mgをそれぞれ添加する条件で軟骨モデル組織を作成した。組織切片作成後、トルイジンブルー・核染色し、細胞間距離を画像ソフトで解析すると、右図に示すように、CMF量に相関して、細胞間距離の増加が観察された。この距離は、実際のヒト軟骨での細胞間距離に近似するものであった(図2)。



(図2)



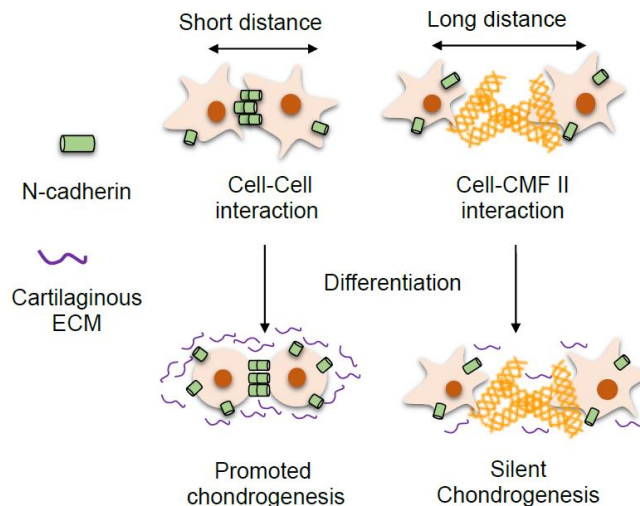
(図3)



(図4)

次いで、この組織内の細胞から mRNA 抽出し、軟骨マーカー発現を解析すると、特に組織作成後 4 週において、Co12, Sox9 などのマーカーが、平面培養細胞と比べて有意に発現亢進していた。GAG 分泌も作成後 4 週において亢進していた (図 3)。また強度試験機 (EZ Test) を用いた力学的強度試験では、生体軟骨の強度と比べ大幅に低いものの、CFM 量 1.8mg で作成したモデル組織で、生体軟骨の低いものに近似する強度が観察された (図 4)。以上より、CFM 量による細胞間距離の制御により、種々の性質を持つ軟骨モデル組織作成の可能性が示され、軟骨細胞の機能が制御されることが示唆された (図 5)。以上の成果は、ACS Biomaterials Science & Engineering 誌に論文発表した。

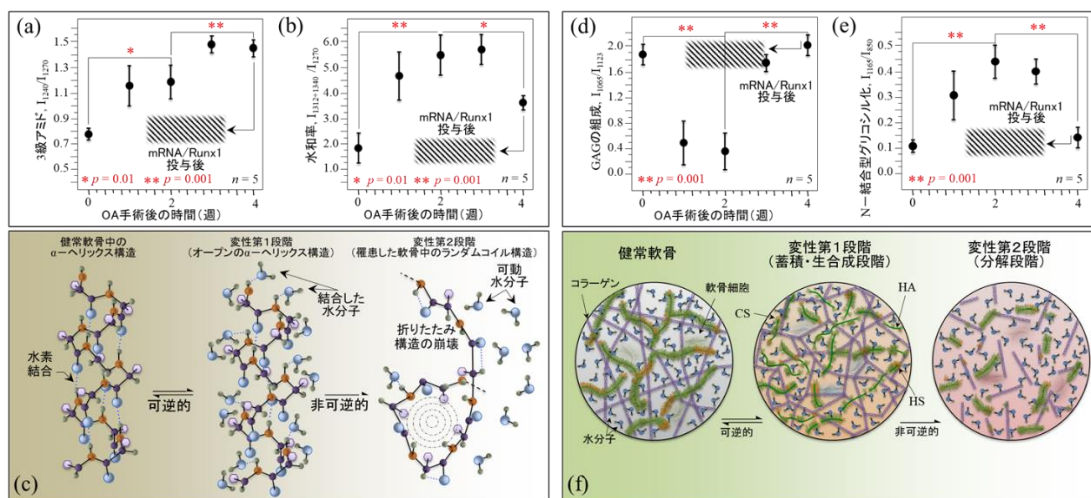
(図 5)



(2) ラマン分光法によるマウス軟骨の解析

ラマン分光法解析では、術後 1 週でコラーゲンの分子構造に変化を見られ、これは関節不安定性による局所的な摩擦熱がトリガーとなった変化として矛盾しない。その後も経時的に変性が進行し、不可逆的な変性 (ランダムコイル構造) に至る。一方、ヒアルロン酸 (HA) やコンドロイチン硫酸 (CS) などのプロテオグリカンは、変性初期では軟骨内の含有量が増加し、特に HA 量の増加は、コラーゲン構造が loosening したことに伴い、関節液中の HA の軟骨基質内への移行量が増加したためと推測している。しかし、変性が進むにつれ、図には示されないが、プロテオグリカンの軟骨基質内でのトータル含有量が減少する。Runx1 mRNA の関節内投与を行うと、このコラーゲン高次構造の変化が有意に抑えられることが分かり、また理由は不明ながら、軟骨基質内の HA 含有量の著明な増加が観察された。

以上のように、ラマン分光法によって、まだ他の手法では検出できない軟骨変性の最初期変化を捉えることができ、また mRNA 医薬によってこれを防ぐことができる可能性を見出した。本成果は Materials Today Bio 誌に論文発表した。



膝OAモデルマウス軟骨のラマン分光顕微鏡を用いた解析

内側側副靭帯・半月板切除により関節不安定性を誘導し、脛骨内側関節面の軟骨変性進行を経時的に観察した。軟骨基質内のコラーゲン (左枠)、プロテオグリカン (右枠) に相当する波数領域を測定し、(a)コラーゲン分子内の3級アミド、(b)水和率、(d)ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸の組成比、(e)グリコシル化、を指標に解析を行った。(c)(f)は分子レベル変化の想定される模式図で、コラーゲンのタンパク高次構造の変化、軟骨内に含まれるプロテオグリカンのトータル含有量低下、組成比の変化などが観察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Oyama Natsuko, Kawaguchi Maho, Itaka Keiji, Kawakami Shigeru | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Efficient Messenger RNA Delivery to the Kidney Using Renal Pelvis Injection in Mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pharmaceutics | 6. 最初と最後の頁 1810 ~ 1810 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13111810 | 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 Pezzotti Giuseppe, Zhu Wenliang, Terai Yuki, Marin Elia, Boschetto Francesco, Kawamoto Komei, Itaka Keiji | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Raman spectroscopic insight into osteoarthritic cartilage regeneration by mRNA therapeutics encoding cartilage-anabolic transcription factor Runx1 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Materials Today Bio | 6. 最初と最後の頁 100210 ~ 100210 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtbio.2022.100210 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Nakanishi Hideyuki, Saito Hirohide, Itaka Keiji | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Versatile Design of Intracellular Protein-Responsive Translational Regulation System for Synthetic mRNA | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 ACS Synthetic Biology | 6. 最初と最後の頁 1077 ~ 1085 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssynbio.1c00567 | 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 Nakanishi Hideyuki, Itaka Keiji | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Synthetic mRNA for ex vivo therapeutic applications | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics | 6. 最初と最後の頁 100447 ~ 100447 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2022.100447 | 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 位高啓史 | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 mRNA医薬・mRNAワクチンとは何か | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 学術の動向 | 6. 最初と最後の頁 38～43 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| 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 中西秀之、位高啓史 | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 mRNA医薬・mRNAワクチンの基礎と応用 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 実験医学増刊号 | 6. 最初と最後の頁 2693～2701 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| 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 位高啓史 | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 新しい創薬モダリティとしてのmRNA | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 BIO Clinica | 6. 最初と最後の頁 1371～1375 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| 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 位高啓史 | 4. 巻 279 |
| 2. 論文標題 新規創薬・ワクチンモダリティとしてのmRNA | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 988～992 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| 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 位高啓史 | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 mRNAを用いた新しい創薬の可能性 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 実験医学 | 6. 最初と最後の頁 550 ~ 556 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 Hayashi Kenichiro, Nozaki Kosuke, Tan Zhenquan, Fujita Kazuhisa, Nemoto Reina, Yamashita Kimihiro, Miura Hiroyuki, Itaka Keiji, Ohara Satoshi | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Enhanced Antibacterial Property of Facet-Engineered TiO2 Nanosheet in Presence and Absence of Ultraviolet Irradiation | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Materials | 6. 最初と最後の頁 78 ~ 78 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13010078 | 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 位高啓史 | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 mRNA医薬に利用されるキャリア開発：ナノミセル型キャリア | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Drug Delivery System | 6. 最初と最後の頁 27 ~ 34 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 Uchida Satoshi, Yanagihara Kayoko, Matsui Akitsugu, Kataoka Kazunori, Itaka Keiji | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 mRNA as a Tool for Gene Transfection in 3D Cell Culture for Future Regenerative Therapy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Micromachines | 6. 最初と最後の頁 426 ~ 426 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi11040426 | 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 位高啓史 | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 mRNA医薬の臨床展開 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 PHARMSTAGE | 6. 最初と最後の頁 65 ~ 68 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 Li Jinyu, Sasaki Naoko, Itaka Keiji, Terpstra Margo, Levato Riccardo, Matsusaki Michiya | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Regulation of Chondrocyte Differentiation by Changing Intercellular Distances Using Type II Collagen Microfibers | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering | 6. 最初と最後の頁 5711 ~ 5719 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.0c00427 | 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 該当する |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Fukushima Yuta, Uchida Satoshi, Imai Hideaki, Nakatomi Hirofumi, Kataoka Kazunori, Saito Nobuhito, Itaka Keiji | 4. 巻 270 |
| 2. 論文標題 Treatment of ischemic neuronal death by introducing brain-derived neurotrophic factor mRNA using polyplex nanomicelle | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biomaterials | 6. 最初と最後の頁 120681 ~ 120681 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2021.120681 | 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 Lin Chin-Yu, Crowley Samuel Thomas, Uchida Satoshi, Komaki Yuji, Kataoka Kazunori, Itaka Keiji | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Treatment of Intervertebral Disk Disease by the Administration of mRNA Encoding a Cartilage-Anabolic Transcription Factor | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids | 6. 最初と最後の頁 162 ~ 171 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2019.02.012 | 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 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 位高啓史、秋永士朗、井上貴雄 | 4. 巻 50 |
| 2. 論文標題 mRNA医薬開発の世界的動向 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS | 6. 最初と最後の頁 242 ~ 249 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 荒戸 照世, 位高 啓史, 秋永 士朗, 佐藤 秀昭, 山口 照英, 真木 一茂, 内田 恵理子, 吉田 徳幸, 井上 貴雄 | 4. 巻 50 |
| 2. 論文標題 mRNA医薬品の品質・安全性評価の考え方 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS | 6. 最初と最後の頁 300 ~ 306 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 Crowley Samuel T., Fukushima Yuta, Uchida Satoshi, Kataoka Kazunori, Itaka Keiji | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Enhancement of Motor Function Recovery after Spinal Cord Injury in Mice by Delivery of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Therapy - Nucleic Acids | 6. 最初と最後の頁 465 ~ 476 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2019.06.016 | 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52件 (うち招待講演 32件 / うち国際学会 10件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬・ワクチンとは何か |
| 3. 学会等名 日本薬学会・日本学会議共同主催 公開シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNAワクチン・mRNA医薬の開発と今後の展望 |
| 3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNAワクチン・mRNA医薬品とは何か？ |
| 3. 学会等名 日本学術会議 公開シンポジウム「新型コロナワクチンを正しく知る」（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬を用いた新しい遺伝子治療の可能性 |
| 3. 学会等名 第24回日本ムコ多糖症研究会・日本ムコ多糖症患者家族の会 合同シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-----------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の現状と今後の展望 |
| 3. 学会等名 ロシユWebinar（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬品の実用 |
| 3. 学会等名 一般財団法人製剤機械技術学会 第31回大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA 医薬・mRNA ワクチンによる新しい創薬の可能性 |
| 3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021（日本化学会秋季事業）（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 福島雄大，今井英明，中富浩文，齊藤延人，位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の神経保護治療応用：ナノミセルを用いたBDNF mRNAによる全脳虚血後海馬神経細胞死治療 |
| 3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬品の開発と応用 |
| 3. 学会等名 第62回日本先天代謝異常学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kendall Free, Hideyuki Nakanishi, Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 mRNAs Encoding Split Cytotoxic Proteins for Selective Cell Elimination Based on Specific Protein Detection |
| 3. 学会等名 9th International mRNA Health Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬・mRNAワクチンの開発と今後の課題 |
| 3. 学会等名 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬・mRNAワクチンの過去・現在・未来 |
| 3. 学会等名 第36回Wakoワークショップ |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 mRNA medicine and mRNA vaccine: A new drug modality for various diseases |
| 3. 学会等名 14th International Symposium on Nanomedicine (ISNM 2021) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA 医薬・mRNA ワクチン開発と実用化 |
| 3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第20回シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中西秀之、齊藤博英、位高啓史 |
| 2. 発表標題 標的タンパク質を発現する細胞選択的にmRNA の翻訳を制御する技術の開発 |
| 3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第20回シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の実用化に必要とされるDDS |
| 3. 学会等名 第7回日本筋学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 メッセンジャーRNA (mRNA) を用いた新しい創薬・遺伝子治療 |
| 3. 学会等名 第131回SCE・Net技術懇談会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA創薬：ワクチン・医薬品への新展開 |
| 3. 学会等名 2022ライフサイエンス知財フォーラム（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋拓也、福島雄大、位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の骨格筋へのハイドロダイナミクス法投与と末梢神経損傷治療への応用 |
| 3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬開発と難治疾患治療・再生医療への応用 |
| 3. 学会等名 ナノ学会第18回大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の現状と将来展望 |
| 3. 学会等名 ウェビナー「mRNA創薬の最前線」（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 川上茂、大山奈津子、川口真帆、位高啓史 |
| 2. 発表標題 腎臓を標的とするmRNA送達の基礎的検討 |
| 3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuta Fukushima, Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 Intraventricular BDNF mRNA administration prevents ischemic neuronal death with the uptake predominantly by astrocytes |
| 3. 学会等名 8th International mRNA Health Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hideyuki Nakanishi, Keiji Itaka, Hirohide Saito |
| 2. 発表標題 Conditional transitional regulation of synthetic mRNAs by caliciviral VPg protein-based translational activator (CaVT) |
| 3. 学会等名 8th International mRNA Health Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 mRNA therapeutics: A new modality for treatment of bone and joint diseases |
| 3. 学会等名 Japan Bone Academy 2020 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬実用化に向けた展望 |
| 3. 学会等名 第22回インターフェックスジャパン（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 mRNA therapeutics for regulating cell fate and functions |
| 3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNAで拓く未来医学 |
| 3. 学会等名 未来医学研究会マンスリーセミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の可能性～ワクチンから再生医療まで |
| 3. 学会等名 時事トップセミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬開発と難治疾患治療・再生医療への応用 |
| 3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA therapeutics: from vaccine to regenerative medicine |
| 3. 学会等名 COINS Seminar #57（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 mRNA medicine for introducing therapeutic transcription factors |
| 3. 学会等名 Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Protein Replacement through Nucleic Acid Therapies（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuta Fukushima, Satoshi Uchida, Kazunori Kataoka, Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 mRNA therapeutics for ischemic neuronal death: Intraventricular administration of BDNF mRNA using polyplex nanomicelles |
| 3. 学会等名 19th Symposium for Gene Design and Delivery |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fumiya Ebihara, Kazuya Nagata, Yuta Fukushima, Masahito Matsumoto, Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 Muscle-targeted hydrodynamic injection of mRNA medicine for treating peripheral nerve injury |
| 3. 学会等名 19th Symposium for Gene Design and Delivery |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬が生み出す新しい治療戦略 |
| 3. 学会等名 第3回バイオ医薬EXPO「次世代の核酸医薬・遺伝子治療の可能性」(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の再生医療への応用 |
| 3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 蛭原郁弥、長田和也、福島雄大、松本征仁、位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の骨格筋への投与による末梢神経障害の早期機能回復 |
| 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 福島雄大、内田智士、片岡一則、位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の脳神経保護薬への展開：BDNF mRNAのナノミセルによる脳室内投与 |
| 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 位高啓史 |
| 2. 発表標題 核酸医薬・mRNA医薬実用化に求められるDDS |
| 3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Keiji Itaka, Chin-yu Lin, Samuel Crowley, Satoshi Uchida, Yuji Komaki, Kazunori Kataoka |
| 2. 発表標題 mRNA medicine encoding a cartilage-anabolic transcription factor for treatment of intervertebral disc disease |
| 3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 新しい核酸医薬としてのmRNA医薬：その実用化に向けた課題 |
| 3. 学会等名 日本核酸医薬学会DDS部会主催合同サテライトシンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sanyogitta Puri, Masai M, Akinaga S, Itaka K |
| 2. 発表標題 Design, Characterisation And Optimisation Of Novel Polymeric Nanoparticle Systems For Intratumoral Delivery Of Messenger RNA |
| 3. 学会等名 46th Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の運動器疾患治療への応用 |
| 3. 学会等名 日本筋学会第5回学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 mRNA therapeutics for intractable diseases and regenerative medicine |
| 3. 学会等名 Seoul Brain Barrier Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 メッセンジャーRNA医薬による軟骨・椎間板疾患治療 |
| 3. 学会等名 第20回運動器科学研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 位高啓史、Chin-yu Lin, Samuel Crowley、内田智士、小牧裕司、片岡一則 |
| 2. 発表標題 メッセンジャーRNA (mRNA) 医薬を用いた椎間板疾患治療 |
| 3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史、福島雄大、松本征仁 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬の関節・軟骨疾患治療への応用 |
| 3. 学会等名 第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tetsuo Yoshida, Miki Masai, Satoshi Uchida, Shiro Akinaga, Kazunori Kataoka, Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 In vivo Delivery of mRNA Therapeutics by unique polyplex nanomicelles |
| 3. 学会等名 7th International mRNA Health Conference (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuta Fukushima, Satoshi Uchida, Kazunori Kataoka, Keiji Itaka |
| 2. 発表標題 BDNF mRNA therapeutics for ischemic neuronal death |
| 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 福島雄大, 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA医薬による虚血性中枢神経疾患神経保護治療 |
| 3. 学会等名 第4回日本遺伝子細胞治療学会若手研究会セミナー |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 蛸原郁弥、長田和也、福島雄大、松本征仁、位高啓史 |
| 2. 発表標題 骨格筋を標的とするmRNA医薬の開発と末梢神経障害治療への応用 |
| 3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 位高啓史 |
| 2. 発表標題 mRNA 医薬の開発と難治疾患治療への応用 |
| 3. 学会等名 第7回お茶の水サイエンス倶楽部（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|-------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 位高啓史 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 情報機構 | 5. 総ページ数 197 |
| 3. 書名 三次元培養における培養手法と周辺技術動向 | |

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 位高啓史 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 技術情報協会 | 5. 総ページ数 486 |
| 3. 書名 認知症の早期診断技術と進行抑制/予防薬・機能性食品の開発 | |

〔出願〕 計2件

| | | |
|---|--------------|---------------|
| 産業財産権の名称 軟骨変性の分析装置、これを含む診断または診断補助のための装置、軟骨の変性程度を判定する方法、および被験物質の薬効を評価する方法 | 発明者 位高啓史 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、2021-18138 | 出願年 2022年 | 国内・外国の別 外国 |

| | | |
|---|--------------|---------------|
| 産業財産権の名称 軟骨変性の分析装置、これを含む診断または診断補助のための装置、軟骨の変性程度を判定する方法、および被験物質の薬効を評価する方法 | 発明者 位高啓史 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、2021-018138 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

| |
|---|
| <p>東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生体材料機能医学分野 https://www.tmd.ac.jp/i-mde/www/biofunctions/biofunctions-j.html</p> |
|---|

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 |
|-------|--|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 松崎 典弥 (Matsusaki Michiya) (00419467) | 大阪大学・工学研究科・教授 (14401) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|