

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00657

研究課題名(和文)自己ナノ組織化プロドラッグの創製：癌免疫サイクルの矯正と癌治療への応用展開

研究課題名(英文)Development of self-assembly prodrug: Application to the cancer therapy by reset of immune-cycle

研究代表者

秋田 英万 (Akita, Hidetaka)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：80344472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,100,000円

研究成果の概要(和文)：難水溶性薬物の動態制御技術としてリポソームが挙げられる。本製剤に薬を搭載し、血液中でも脂質膜に留めるためには、高い疎水性が必要であった。折しも我々は、細胞内環境に応答して生体膜バリアを突破し、自己崩壊する脂質様材料(ssPalm)を開発してきた。本研究では、本材料から形成される脂質ナノ粒子に統合可能なプロドラッグを開発し、薬物同士が自発的にナノ粒子を形成し、体内・細胞内動態を制御し、細胞内環境に応答して自己崩壊することで薬物を放出するシステムを開発した。また、これらを投与した際の癌の治療効果を実証するとともに、核酸送達システムとしての応用についても検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の基盤となるssPalmは、『電荷的に中性なナノ粒子の形成能』と『エンドソーム脱出促進能(第三級アミン)』、『自己崩壊能(ジスルフィド結合)』を一分子内に集約した脂質様材料である。本材料から形成されるナノ粒子を低分子に応用することで、負に制御された癌免疫サイクルを矯正することで癌を治療するという、抗癌剤を用いない治療原理を提唱するものである。エステラーゼ等に依存する従来のプロドラッグにおいては、その分解効率が化学構造により大きく影響をうけるために、適用できる薬物に制限があった。今回開発するナノ粒子はどの細胞においても普遍的な還元環境に反応して、薬物放出を可能とする点で高い汎用性がある。

研究成果の概要(英文)：Liposomes have been identified as a technique for controlling the dynamics of poorly water-soluble drugs. A high degree of hydrophobicity is required to retain drugs in the lipid membrane in the bloodstream. Coincidentally, we have developed lipid-like materials (ssPalm) that respond to the intracellular environment, penetrate the biological membrane barrier, and are destabilized for nucleic acid drug discovery. In this study, we developed a system that integrates prodrugs compatible with lipid nanoparticles formed from this material, and (1) spontaneously forms nano particles from drugs, (2) controls in vivo and intracellular trafficking and (3) release drugs by self-degradation in responds to the intracellular environment. We demonstrated the therapeutic effect on cancer when administering these drugs, and also verified their potential as nucleic acid delivery systems.

研究分野：薬剤学

キーワード：脂質様材料 癌免疫 プロドラッグ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新薬候補品の中で、難水溶性化合物の占める割合は増加傾向にある。難水溶性という特性は、血中投与を困難とするだけでなく、薬効や副作用と密接に関わる体内動態を制御する上で不利となる。難水溶性薬物の水中分散化や体内動態の制御には、リポソーム等を用いたナノ製剤化が検討されてきた。しかし、血液中で安定的に薬物を脂質膜に留めるためには、高い疎水性が必要であった。

これまで申請者は、核酸の医療応用に向けて、細胞質に効率的に分子を届けるための脂質様材料 (ss-cleavable and pH-activated lipid like material: ssPalm) を独自に開発してきた。本材料は2本の脂肪酸鎖を有し、種々の核酸を内封するナノ粒子を形成する。本粒子は『電荷的に中性』であり、高い生体適合性が発揮される。また、ssPalm は内封分子を細胞質へ放出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として、第三級アミン(エンドソーム内における酸性環境に反応し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破壊を誘起)および、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の崩壊を誘起)を有している。

一方、ssPalm は自発的に 30 ~ 150 nm の油滴構造を形成する (Tanaka et al. Colloids Surf B Biointerfaces (2017))。これらの実績を踏まえ、ssPalm を低分子薬物の送達技術として応用することを考案した。これまで我々は、生体内の免疫環境を総合的にエンジニアリングするために、低分子薬物を脾臓へ送達することで腫瘍の免疫環境が改善するという結果を得ており、

『Reprogramming of Immuno-reaction in Spleen and Extra-parenchyma in Tumor (RISET)』と名付けている。具体的には、デキサメタゾンのコレステロール誘導体 (DexCHEMS) を搭載した LNP の静脈内投与により抗腫瘍効果が認められること、さらには、また、免疫チェックポイント阻害剤である PD-1 抗体との併用により、相乗的な抗腫瘍効果が認められることも明らかにしてきた。

2. 研究の目的

難水溶性薬物の動態制御技術としてリポソームが挙げられる。本製剤は、脂質から形成されたナノ粒子に薬を『搭載』することを原理とする。一方我々は、細胞内に取込まれた後にエンドソームを脱出して自己崩壊する ssPalm を基盤とした、内水層の無い脂質ナノ粒子を開発している。本研究では、この粒子を低分子の細胞内デリバリーシステムへと応用すべく、本ナノ粒子に搭載可能なプロドラッグを開発することを目的とした。

本開発を進める上で、様々な足場構造を有するモデル蛍光分子を合成し、これらを搭載した LNP および、搭載分子の血中滞留性を評価することにより、血中でも安定的に ssPalm から形成される LNP の上に保持されるために必要な構造ならびにその物理化学的特性に関する基礎情報を得ることとした。また、細胞内の環境に反応した分解性を高めた脂質材料の機能評価をすすめるとともに、様々な疾患において共通の増悪因子となる炎症に着目し、これらを制御するプロドラッグの開発をすすめることとした。

3. 研究の方法

近年我々は、ジスルフィド脂質を構成成分として含むナノ粒子を還元環境に曝露すると、粒子内部で特異的にジスルフィド結合が分解され、さらに産生するチオールがフェニルエステル基を効率的に加水分解することを見出した。そこで、本フェニルエステルを脂質様材料の頭部と尾部の間に自己分解性リンカーとして挿入した ssPalmO-Phe を開発した。ssPalmO-Phe の分解反応や遺伝子導入効率、細胞内動態解析、物性解析などについて評価を行い、DDS 技術としての有用性を評価した。

また、ssPalm から形成された LNP に対して、血中でも安定的に保持される低分子薬物の物理化学的特性を明らかとするため、様々な疎水性基を結合した FITC を合成した。これらを ssPalm から形成される脂質ナノ粒子に搭載し、その血中滞留性を評価した。

Dex-Chol を搭載した ssPalm 粒子を静脈内投与した後の、血中および脾臓、さらには骨髄におけるのポピュレーションを解析し、本製剤が負に制御された癌免疫を解除できることを実証した。

最後に、新規のプロドラッグの機能について、*in vitro* 細胞系における薬理作用や、静脈内投与した際の抗腫瘍効果、さらには、本製剤を搭載した LNP の核酸導入効果について検証した。

4. 研究成果

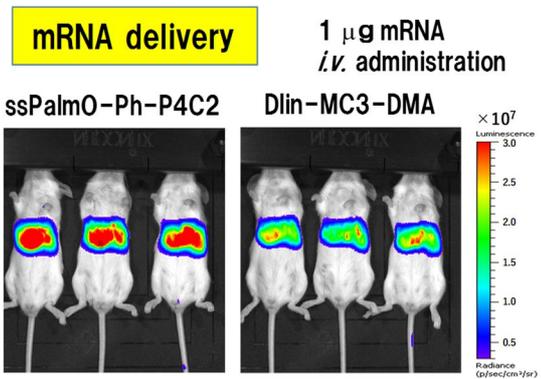
分子内にジスルフィド結合とフェニルエステルを同時に有する ssPalmO-Phe は、反応基がナノ粒子内というきわめて濃縮された環境を利用して反応が促進されるという、”Hydrolysis accelerated by the intra-Particle Enrichment of Reactant”と名付けた反応経路に従い、還元環境下における第一段階の反応(チオールの産生)に引き続く逐次的な反応(フェニルエステル基への求核攻撃)により、自己分解性を示すことを明らかとした。この細胞内における高い分解特性に伴い、

当該分子は、静脈内投与により、先行技術 (DLin-MC3-DMA) と比較しても高い肝臓への siRNA や mRNA の導入効率を示した。さらに、その安全性は従来技術と比較して有意に高かった (図 1)。分解経路の詳細な解析や、ゲノム編集への応用などのデータを追加し、原著論文として採択された。(Tanaka H et al., Adv Funct Mater, 30(34):1910575 2020)。

また、ssPalm から形成されるナノ粒子に対して血中でも安定的に保持できる低分子の物理化学的特性を明らかとすべく、様々な脂溶性足場構造を有する FITC を LNP に搭載した上で、静脈内投与後の血中濃度推移を解析した。系統的に炭素鎖の長さを改変した 1 本鎖脂質を修飾した場合、血中における LNP への保持を達成するためには C18 以上の炭素鎖が必要であることが明らかとなった。この際の cLogP 値 10 以上であった。さらに、系統的に炭素鎖を伸ばした 2 本鎖の足場構造を有する FITC を各種合成し、LNP に搭載した蛍光分子の血中滞留性を評価した。その結果、より短い炭素鎖 (C10) から血中滞留性が認められ、LNP に対して安定的に保持されることが見いだされた。この際の cLogP 値についても 10 以上であった。これらのことから、従来のリポソームで得られた知見と同様に、血中において LNP に低分子を保持するために必要な cLogP 値は 10 以上であることが示唆された。

これまで我々は、DexCHEMS を搭載した LNP の静脈内投与をおこない、抗腫瘍効果を得てきたが、本分子の cLogP 値が 11 以上であることから、LNP を用いて体内動態制御をすすめる上で有用な物性であったことが確認された。本薬物搭載 LNP を投与した際の抗腫瘍メカニズムを解明すべく、血中ならびに脾臓・腫瘍における MDSC のポピュレーションを解析した。初期の 3 時間のタイムポイントにおいて脾臓内の MDSC が減少し、最終的に 18 時間のタイムポイントで腫瘍内の MDSC が減少することをこれまでの研究で明らかとしてきたが (科学研究補助金 挑戦的研究 (萌芽): 19K22948) 9 時間のタイムポイントで血中の MDSC が減少していることが明らかとなった (図 2)。この結果から、血液を介した免疫抑制細胞の臓器間クロストークが阻害されていることを示唆された。さらに、DexCHEMS 搭載ナノ粒子の投与により、MDSC の骨髄から全身への遊走 (分布) が抑制できる可能性などが示唆された。MDSC 細胞は、PD-1 抗体の効果を阻害する因子であることが示されており、上記の免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強するための有用な技術となりうることを示唆された。これらの解析を追加し、原著論文として採択された (Doi M et al. Small. e2205131 2023)。

最後に、これまでの知見を生かし、LNP に搭載可能な新規プロドラッグを開発した。in vitro 細胞系において、本 LNP は、プロドラッグの親化合物と比較しても同程度の活性を有することが示された。さらに、本 LNP と血中投与することにより、抗腫瘍効果が得られることが見いだされた。さらに、脂質組成が異なる自己ナノ組織化プロドラッグに Luciferase をノックダウン可能な siRNA を搭載させ、定期的に Luciferase を発現した Hela 細胞に曝露することで、最も高いノックダウン効果を示す脂質組成を決定した。最適化した組成の自己ナノ組織化プロドラッグは Naked の siRNA よりも高いノックダウン効率を発揮したことから、本技術は低分子薬物と核酸医薬品の 2 つの異なるモダリティを同時に送達可能な技術であることが期待できる。



エリスロポエチン (EPO) コード mRNA の静脈内投与後における蛋白質発現

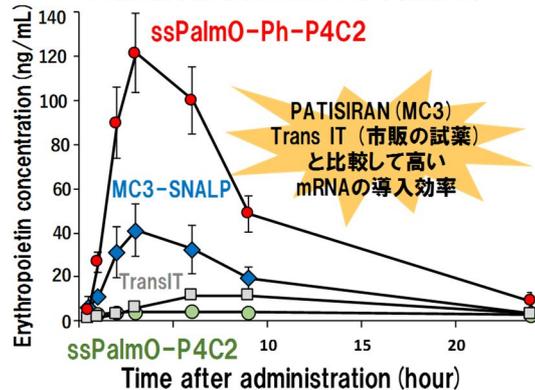


図 1: ssPalmO-Phe (ssOP) を用いた肝臓への mRNA 送達: 先行技術 (MC3) との比較

各組織における単球系 MDSC の存在割合

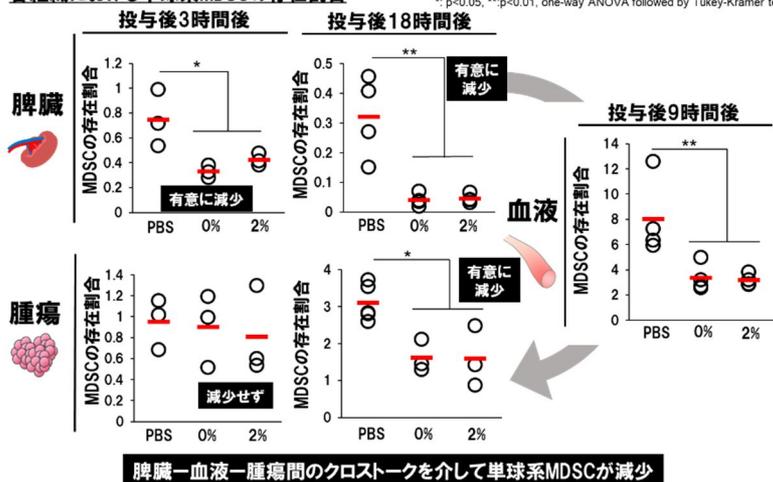


図 2: DexCHEMS 搭載 LNP を静脈内投与した際の血中・各種臓器における MDSC 存在割合の変化

最後に、これまでの知見を生かし、LNP に搭載可能な新規プロドラッグを開発した。in vitro 細胞系において、本 LNP は、プロドラッグの親化合物と比較しても同程度の活性を有することが示された。さらに、本 LNP と血中投与することにより、抗腫瘍効果が得られることが見いだされた。さらに、脂質組成が異なる自己ナノ組織化プロドラッグに Luciferase をノックダウン可能な siRNA を搭載させ、定期的に Luciferase を発現した Hela 細胞に曝露することで、最も高いノックダウン効果を示す脂質組成を決定した。最適化した組成の自己ナノ組織化プロドラッグは Naked の siRNA よりも高いノックダウン効率を発揮したことから、本技術は低分子薬物と核酸医薬品の 2 つの異なるモダリティを同時に送達可能な技術であることが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tanaka H, Hagiwara S, Shirane D, Yamakawa T, Sato Y, Matsumoto C, Ishizaki K, Hishinuma M, Chida K, Sasaki K, Yonemochi E, Ueda K, Higashi K, Moribe K, Tadokoro T, Maenaka K, Taneichi S, Nakai Y, Tange K, Sakurai Y, Akita H	4. 巻 17(3)
2. 論文標題 Ready-to-Use-Type Lyophilized Lipid Nanoparticle Formulation for the Postencapsulation of Messenger RNA	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 2588-2601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.2c10501	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 Doi M, Tanaka H, Ohoto T, Miura N, Sakurai Y, Hatakeyama H, Akita H	4. 巻 -
2. 論文標題 Reactivation of Anticancer Immunity by Resetting Interorgan Crosstalk in Immune-Suppressive Cells with a Nanoparticulated Anti-Inflammatory Drug	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Small	6. 最初と最後の頁 e2205131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/smll.202205131	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 Sakurai Y, Yoshikawa K, Arai K, Kazaoka A, Aoki S, Ito K, Nakai Y, Tange K, Furihata T, Tanaka H, Akita H	4. 巻 353
2. 論文標題 siRNA delivery to lymphatic endothelial cells via ApoE-mediated uptake by lipid nanoparticles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Control Release	6. 最初と最後の頁 125-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2022.11.036	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, Miyama R, Sakurai Y, Tamagawa S, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Akita H	4. 巻 13
2. 論文標題 Improvement of mRNA Delivery Efficiency to a T Cell Line by Modulating PEG-Lipid Content and Phospholipid Components of Lipid Nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13122097	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, Takata N, Sakurai Y, Yoshida T, Inoue T, Tamagawa S, Nakai Y, Tange K, Yoshioka H, Maeki M, Tokeshi M, Akita H	4. 巻 13
2. 論文標題 Delivery of Oligonucleotides Using a Self-Degradable Lipid-Like Material	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13040544	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, 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 intraParticle 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 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 Mol Pharm	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 Cho R, Sakurai Y, Jones HS, Akita H, Hisaka A, Hatakeyama H	4. 巻 2
2. 論文標題 Silencing of VEGFR2 by RGD-modified lipid nanoparticles enhanced the efficacy of anti-PD-1 antibody by accelerating vascular normalization and infiltration of T cells in tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12123630	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 -

〔学会発表〕 計36件（うち招待講演 22件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 ナノ粒子を基盤としたリンパシステム内動態制御
3. 学会等名 北海道DDS研究会 公開特別シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 RNA創薬に向けた細胞内環境応答性LNP開発 領域融合シンポジウム「核酸・DDS・ワクチン
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 RNA創薬を加速する脂質様材料の開発 ～DDS研究から考える薬学教育～
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 細胞内環境応答性脂質ナノ粒子を基盤とした核酸・RNA創剤
3. 学会等名 第96回日本薬理学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hidetaka Akita
2. 発表標題 Development of intracellular environment-responsive lipid-like material: ssPalm for the acceleration of nucleic acid/RNA-based medication
3. 学会等名 NIMS WEEK2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 環境応答性脂質様材料ssPalmを基盤とした核酸・RNAデリバリー
3. 学会等名 東北大学金属材料研究所共同研究ワークショップ/日本バイオマテリアル学会東北ブロック講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hidetaka Akita
2. 発表標題 Development of intracellular environment-responsive lipid-like material: ssPalm towards RNA-based medication
3. 学会等名 2022 Fall International Convention of PSK (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 核酸・RNA創薬を加速する細胞内環境応答性脂質材料の開発
3. 学会等名 第43回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 mRNA医薬のDDS技術としてのLNP
3. 学会等名 日経バイオテク・プロフェッショナルセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 Development of intracellular environment-responsive lipid-like material (ssPalm), as a platform of nucleic acid/RNA delivery
3. 学会等名 化学系学協会東北大会/Joint Meeting of the Tohoku Area Chemistry Societies（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 核酸・mRNAのデリバリー技術としての細胞環境応答性脂質材料
3. 学会等名 日本核酸医薬学会 第7回年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 RNA創薬を加速する脂質用材料の開発 ～DDS研究に必要な薬学教育～
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2022/第30回クリニカルファーマシーシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 ナノ粒子のリンパシステム内動態制御に基づく核酸・RNA送達技術の開発
3. 学会等名 第38回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 RNA創剤基盤としての細胞内環境応答性脂質
3. 学会等名 第64回日本脂質生化学会ミニシンポジウム「脂質と感染症」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Watanabe H, Harada A, Nishio K, Hashimoto K, Sakurai Y, Gomi M, Suzuki M, Oyama R, Handa T, Sato R, Takeuchi H, Taira R, Tezuka K, Tange K, Nakai Y, Akita H, Uchida Y
2. 発表標題 Efficient mRNA delivery to brain capillary endothelial cells using lipid nanoparticles based on environmentally responsive lipids
3. 学会等名 NIMS WEEK2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本理奈、藤田翔也、田中浩揮、櫻井遊、中井悠太、丹下耕太、金沢貴憲、秋田英万
2. 発表標題 脳を標的とするNose-to-Brain型mRNA送達技術の開発
3. 学会等名 第43回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本理奈、藤田翔也、田中浩揮、櫻井遊、中井悠太、丹下耕太、金沢貴憲、秋田英万
2. 発表標題 脳を標的とするNose-to-Brain型mRNA送達技術の開発
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第21回シンポジウム・第20回夏季セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田純希、櫻井遊、渡邊妃香、西尾一真、橋本耕平、五味昌樹、鈴木諒良、大山遼太郎、半田拓巳、佐藤理沙、竹内妃奈、平良怜雅、手塚健太、丹下耕太、中井悠太、秋田英万、内田康雄
2. 発表標題 ssPalnを基盤としたmRNA搭載脂質ナノ粒子による脳毛細血管内皮細胞への効率的な遺伝子導入
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第21回シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井遊、阿部のどか、丹下耕太、中井悠太、田中浩揮、秋田英万
2. 発表標題 抗体修飾LNPIによるリンパ管内皮細胞へのsiRNA送達
3. 学会等名 第7回日本核酸医薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻井遊、吉川啓斗、中井悠太、丹下耕太、田中浩揮、秋田英万
2. 発表標題 脂質ナノ粒子による生体内機構を利用したリンパ管内皮細胞へのsiRNA送達技術の開発
3. 学会等名 第38回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2022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組織間の免疫抑制クロストークを標的とした新規がん治療戦略の提唱
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 細胞内環境に応答する脂質様材料を基盤としたRNA・核酸創剤
3. 学会等名 薬学会北陸支部会例会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 細胞内環境応答性脂質様材料ssPalmの開発
3. 学会等名 Chem-Station V（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akita H
2. 発表標題 An intracellular responsive lipid like material (ssPalm) as a nucleic acid delivery platform.
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021.（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021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 組織間のクロストークを標的とした新規がん治療戦略の提唱
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021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介したRISSET療法の作用機序解析と応用展開
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021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 pH応答性脂質を基盤としたT細胞へのmRNA送達技術の開発
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 細胞内環境に応答する脂質様材料ssPalinが拓くマルチ創剤基盤～低分子デリバリーからRNA創薬まで～
3. 学会等名 薬物動態談話会 第43年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 ssPalMが拓くRNA創剤基盤
3. 学会等名 JBA “未来へのバイオ技術” 勉強会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 細胞内環境に応答性を示す脂質様材料を基盤としたRNA創剤
3. 学会等名 量子ナノ医療研究センター シンポジウム「コロナウイルス感染症とナノメディシン」（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋田 英万
2. 発表標題 遺伝子・核酸創薬を加速する環境応答性脂質様材料ssPalMの開発
3. 学会等名 第36回日本DDS学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋田 英万、田中浩揮
2. 発表標題 環境応答性脂質様材料を基盤としたmRNA導入技術の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会 第35年会（招待講演）
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
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
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
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
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------