

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03818

研究課題名（和文）mRNA送達を基盤とした革新的T細胞誘導型ワクチン医薬の創成

研究課題名（英文）Development of innovative T cell-inducing vaccine drug based on mRNA delivery

研究代表者

川上 茂（Kawakami, Shigeru）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（薬学系）・教授

研究者番号：20322307

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）：本研究の目的は、安全性と有効性を追求したmRNA/脂質ナノ粒子（Lipid Nanoparticle: LNP）の樹状細胞への効率的送達を基盤とする新規mRNAワクチン医薬を創成することである。本研究において、再現性のある実験を遂行するためのmRNA/LNPの保存安定性に関する情報を得て、mRNA/LNPの局所/肝臓の発現比を制御するためのLNP脂質組成におけるコレステロール含量の影響を明らかにし、mRNA/LNPに様々な機能を付与する、新規細胞集積型HFQ脂質、配向性制御型HFQ脂質、細胞内動態制御型HFQ脂質や外部刺激応答システムの開発を行い、細胞選択的/高効率に発現を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代型となる標的指向性を有するmRNA/LNPの開発が国内外で盛んに行われている。本研究では、mRNA/LNPに様々な機能を付与する、新規細胞集積型HFQ脂質、配向性制御型HFQ脂質、細胞内動態制御型HFQ脂質と独自の3種類のHFQ脂質の開発を行い、細胞選択的かつ高効率に発現を得ることに成功している。HFQ脂質は機能性向上だけでなく、mRNA/LNPの品質保証や大量調製法の確立まで考慮した設計を行っているため、トランスレーショナル研究への展開が容易である。今後、論文化、知財化、産学連携研究をすすめ、革新的なmRNA医薬の実現に寄与していきたいと考えている。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to create a novel mRNA vaccine medicine based on efficient delivery of mRNA/Lipid Nanoparticle (LNP) to dendritic cells for safety and efficacy. Therefore, we obtained information on the storage stability of mRNA/LNPs to carry out reproducible experiments, clarified the effect of cholesterol content in the LNP lipid composition to control the local/liver expression ratio of mRNA/LNPs, and develop novel cell-accumulating, orientation-regulating, and intracellular dynamics-regulating HFQ lipids that confer various functions on mRNA/LNPs and also study external stimulus response system and, succeeded in obtaining cell-selective and/or highly efficient expression by functionalized mRNA/LNP using these HFQ lipids.

研究分野：薬物送達学

キーワード：ドラッグデリバリーシステム 標的指向化 多色深部イメージング ワクチン mRNA

1. 研究開始当初の背景

mRNA ワクチンは、中和抗体産生に加え、ウイルス抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導するため、ウイルス抗原発現細胞を認識して排除し、体内でのウイルス産生を抑制することができるため強力であり、COVID-19 など世界中で蔓延する難治性感染症に対するワクチンとして期待されている。mRNA 封入脂質ナノ粒子は、筋肉内投与後、全身循環血に入った後、PEG 脂質が離脱し、ApoE タンパク質が結合するため、肝臓実質細胞の LDL レセプターを介して取り込まれ、同細胞で高い発現を示す。したがって、筋肉内投与後、投与局所での発現を向上させて肝臓での発現を下げることで副作用の減弱が期待できる。また、*in vitro* で抗原タンパク質や抗アポトーシス分子の mRNA を高効率に樹状細胞に導入して作成するデザイナー樹状細胞ワクチンによっても有効性の向上と副作用の減弱が期待できる。しかしながら、これら局所投与後の投与局所での発現を向上させる DDS や樹状細胞への高効率な mRNA 発現を可能にする機能性脂質に関する情報は極めて少ない。機能性脂質の開発には、国内外でスペーサー部やナノ粒子表面の水和層形成のために水溶性高分子であるポリエチレングリコール (PEG) が使用されてきた。研究代表者は、PEG が配向性を制御できない点、分子量分布を持っている点などの欠点を有しているため、ナノ DDS 製剤の機能性や品質確保を目的として、単一分子量で水に高分散したりエタノールに溶解できる機能性脂質を高機能・高品質 (High Functionality and Quality: HFQ) 脂質と定義して、その開発と評価を行ってきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、安全かつ有効性の高い mRNA ワクチンの構築を行うことである。そのために、*in vivo* で *in vitro* 使用で様々な機能を mRNA/LNP に付与することができる新規 HFQ 脂質の設計と開発を行った。まず、局所的に作用する局所発現型 mRNA/LNP の開発を行う。次に、配向性制御型 HFQ 脂質と抗体修飾 mRNA/LNP の開発を行う。さらに細胞内動態制御型 HFQ 脂質と細胞内動態制御型 mRNA/LNP の開発を行う。最後に、デザイナー樹状細胞ワクチン構築を目的として、*in vitro* の培養された樹状細胞への高効率な mRNA 発現を行う、細胞集積型 HFQ 脂質と細胞集積型 mRNA/LNP の開発を行う。

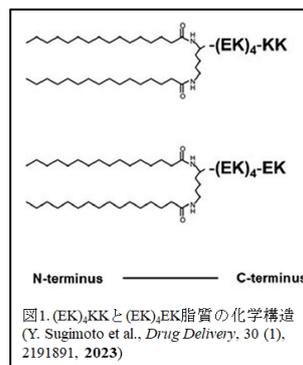
3. 研究の方法

mRNA 封入脂質ナノ粒子に機能性分子を付与するために、新規リポペプチドを設計・合成した。リポペプチドは固相合成法で合成し、高速液体クロマトグラフィーによる精製を行い、質量分析により精製物の分子量を評価し一致していることを確認した。mRNA/LNP は、マイクロ流体デバイスを用いて調製した。mRNA/LNP の物理化学的性質として電位と平均粒子径、品質として PDI を評価した。局所発現型 mRNA/LNP の開発やデザイナー細胞開発においては、定量性に優れたホタルルシフェラーゼをコードした mRNA を用いた。マウスに *luciferase* mRNA/LNP を筋肉内投与後、マウス筋肉あるいは全身臓器におけるルシフェラーゼ発光を指標に発現の評価を行った。デザイナー樹状細胞の構築では、マウス樹状細胞株 DC2.4 細胞を用い、*in vitro* でのルシフェラーゼ発光を指標に発現の評価を行った。細胞内動態制御型 mRNA/LNP の開発では、共焦点レーザー顕微鏡を用いて細胞内局在の観察を行った。ワクチン効果の評価においてはオボアルブミン OVA をコードした mRNA を構築し、抗 OVA 抗体産生を指標に液性免疫の評価を行った。

4. 研究成果

mRNA/LNP は筋肉内投与後、全身循環血で PEG 脂質が遊離、内因性 ApoE タンパク質と結合し、肝臓実質細胞の LDL レセプターに認識し取り込まれ、肝臓で高い発現を示すことが知られている。このような全身での発現は、抗原タンパク質次第では予期せぬ副作用を引き起こす可能性がある。そこで、まず、投与局所で発現を示すものの、全身に移行後は製剤自体が不安定となり、肝臓では発現がなくなる製剤設計を行った。その結果、筋肉組織での発現は示すものの、肝臓での発現が大きく低下する脂質組成の要因を明らかにすることに成功した。まず、mRNA/LNP を取り扱っていく上で重要であるが、保存安定性に関する情報が少ないため、mRNA-LNP 製剤を調製後、温度、凍結保護剤、振動、光照射、およびバイアルからのシリンジ吸引が、ナノ粒子の物理化学的特性に及ぼす影響を、*in vitro/in vivo* タンパク質発現能との関連で評価した。これらの要因のうち、凍結保護剤なしの -80℃での保存は、発現の低下を引き起こし、これは粒子の凝集に起因すると考えられた。振動や光への曝露も、特定の条件下で同様の変化を引き起こした。以上、再現性のある mRNA/LNP の実験を行っていくために必要となる保存安定性に関する情報を得ることができた。

樹状細胞の機能をデザインするデザイナー樹状細胞の樹立に向けて、樹状細胞への遺伝子導入条件の探索を行い、エレクトロポレーション法ならびにエタノール希釈法で作成したpDNA/LNP、mRNA/LNPによる生存率と導入効率の比較を行った。その結果、mRNA/LNPが、樹状細胞における生存率ならびに導入効率に対して最も優れた方法であることが明らかとなった。細胞へのmRNA導入において正電荷を有するトランスフェクション試薬を用いた場合には細胞毒性が懸念され、細胞医薬としての品質保証が難しくなる。よって、中性電荷を有するものの高効率に細胞にmRNAを発現させるシステムの開発を目指した。そこで我々は、新規細胞膜集積型HFQ脂質、(EK)₄-KK



脂質の開発を行った(図1)。(EK)₄-KK脂質のLNPにおける脂質修飾量は3 mol%とした際のKK-mRNA/LNPの粒子径、ゼータ電位、PDI、mRNA封入率は、約123 nm、1 mV、0.175、92%であり、ほぼ中性の均質かつ高品質なナノ粒子製剤であった。マウス樹状細胞由来細胞株DC2.4細胞において、KK-mRNA/LNPでは、mRNA/LNPに対して約85倍ルシフェラーゼ発現量が増加し、蛍光タンパク質ZsGreenの発現はより広範囲で認められた。一方、細胞結合性について、KK-mRNA/LNPでは3時間後まで経時的に結合性の増加が認められ、発現の増強に細胞結合性の寄与が大きいことが示唆された。加えて、KK-mRNA/LNPは、mRNA/LNPと同様に細胞毒性は示さなかった。また、抗アポトーシス効果を示す*bcl-2* mRNAの樹状細胞へのKK-mRNA/LNPでの導入により細胞障害性の軽減がみられた。一方、*in vivo*での適用に関して、ワクチン効果が期待されており、注射針無で投与することができる経肺投与に着目した。細胞膜集積型KK-mRNA/LNPのマウス経肺投与実験を行ったところ、mRNA/LNPに比べて有意に高い発現を得ることができた。これらの結果は、有効性が高く安全なデザイナー樹状細胞ワクチンやmRNA/LNP製剤を開発する上での重要な基礎的知見となり得ることが期待される。

mRNA/LNPを筋肉内投与後の全身での発現と保存状態の影響について評価した。図2は、mRNA/LNPを調製直後、光照射(1.2×10⁶ルクス(1x)・h)後、-80℃保存後に当該製剤を筋肉内投与した後の全身での発現特性を示す。mRNA/LNPを筋肉内投与後、*luciferase*の発現は筋肉だけでなく肝臓でみられた。また、光照射した際や-80℃で保存した際に発現能は大きく減弱し、mRNA/LNPを適切な状態で保存しなければ発現が得られなくなることを確認した。これらの知見は過去の報告とも一致する。そこで、mRNAワクチンの副作用を考える上で、肝臓での発現を減弱させることができると考えられた。そこで、副作用減弱を目的として、投与局所での発現は維持するものの、肝臓での発現を低減できる投与局所発現型のmRNA/LNPの開発を行った。LNPの脂質組成においてコレステロールは脂質膜安定化に寄与しており、その含量が重要な因子である。そこで、我々はLNPの脂質組成におけるコレステロール含量の低下は、全身移行後のLNPを不安定化し、全身移行後の発現を減弱することができると考えた。そこで、局所特異的発現型mRNA/LNPとして、LNPの脂質組成におけるコレステロール含量の影響を解析した。その結果、コレステロール含量を通常の40mol%から20mol%あるいは10mol%に減らすことで、筋肉組織の発現は維持できるものの、肝臓での発現を減弱できることが明らかとなった(図3)。これらの結果は、副作用の少ないmRNAワクチンを開発する上で重要な基礎的知見となるかもしれない。

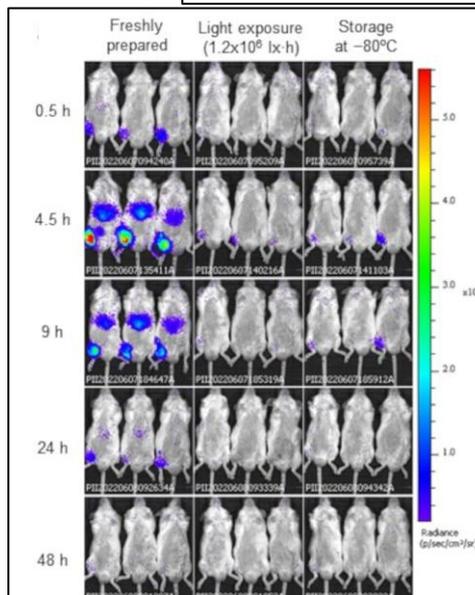


図2. mRNA/LNPを調製直後、光照射後、-80℃保存後に当該製剤を筋肉内投与した際の全身発現特性。mRNA/LNPでは筋肉だけでなく、肝臓でも発現が認められる。また、保存状態が悪いと失活する。(M. Kamiya et al., *Pharmaceutics*, 14 (11), 2357, 2022)

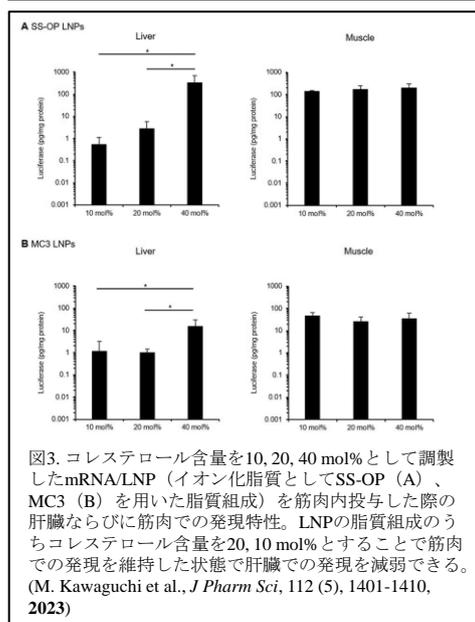


図3. コレステロール含量を10, 20, 40 mol%として調製したmRNA/LNP(イオン化脂質としてSS-OP(A)、MC3(B)を用いた脂質組成)を筋肉内投与した際の肝臓ならびに筋肉での発現特性。LNPの脂質組成のうちコレステロール含量を20, 10 mol%とすることで筋肉での発現を維持した状態で肝臓での発現を減弱できる。(M. Kawaguchi et al., *J Pharm Sci*, 112 (5), 1401-1410, 2023)

そこで、局所特異的発現型mRNA/LNPとして、LNPの脂質組成におけるコレステロール含量の影響を解析した。その結果、コレステロール含量を通常40mol%から20mol%あるいは10mol%に減らすことで、筋肉組織の発現は維持できるものの、肝臓での発現を減弱できることが明らかとなった(図3)。これらの結果は、副作用の少ないmRNAワクチンを開発する上で重要な基礎的知見となるかもしれない。

標的細胞への標的指向性を付与するため、抗体配向性を制御して mRNA/LNP に修飾することができる配向性制御型 HFQ 脂質である、ペプチド X 修飾脂質を合成した。in vitro 実験により配向性制御型抗体修飾 X-mRNA/LNP の抗原タンパク質発現細胞での発現効率は顕著に増大した。よって、配向性制御型抗体修飾 mRNA/LNP のプロトタイプの開発に成功した。さらに、集束超音波照射とマイクロバブルを併用することで、外部刺激応答を利用して集束超音波照射部位で mRNA/LNP による発現を得ることをできる基盤技術の開発にも成功した。今後、これらの情報を統合して、樹状細胞指向性を示す抗体を用いた配向性制御型抗体修飾 mRNA/LNP を用いた細胞選択的かつ高効率な mRNA デリバリーシステムの開発を進めていく予定である。

イオン化脂質の機能を補助する細胞内動態制御型 HFQ 脂質である、ペプチド Y 修飾脂質の開発を行った。Y-mRNA/LNP は未修飾 mRNA/LNP に比べて有意に高い in vitro ならびに in vivo 発現能を示した。次に、mRNA ワクチン効果を評価するために、マウス体内での免疫学的な評価を考慮して OVA のコドン最適化を通じて OVA をコードした mRNA の合成を行った。そこで、OVA mRNA による評価を行った。Y-OVA mRNA/LNP は、OVA mRNA/LNP に比べて高い血清抗 OVA 抗体産生能を示した。よって、細胞内動態制御機能型 mRNA/LNP を開発し、抗体産生が向上できることを明らかにした。

以上、本研究において、再現性のある実験を遂行するための mRNA/LNP の保存安定性に関する情報を得て、mRNA/LNP の局所/肝臓の発現比を制御するための LNP 脂質組成におけるコレステロール含量の影響を明らかにし、mRNA/LNP に様々な機能を付与する新規細胞集積型 HFQ 脂質、配向性制御型 HFQ 脂質、細胞内動態制御型 HFQ 脂質の開発や外部刺激応答システムの開発を行い、細胞選択的/高効率に発現を得ることに成功した。これらの知見は、有効かつ安全なデザイナー樹状細胞および多機能型 mRNA ワクチン用 LNP を開発する上で有益な基礎的情報となり得ることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Geng Longjian, Kato Naoya, Kodama Yukinobu, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 637
2. 論文標題 Influence of lipid composition of messenger RNA-loaded lipid nanoparticles on the protein expression via intratracheal administration in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 122896 ~ 122896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2023.122896	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 Kawaguchi Maho, Noda Marin, Ono Akari, Kamiya Mariko, Matsumoto Makoto, Tsurumaru Masako, Mizukami Shusaku, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 112
2. 論文標題 Effect of Cholesterol Content of Lipid Composition in mRNA-LNPs on the Protein Expression in the Injected Site and Liver After Local Administration in Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 1401 ~ 1410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2022.12.026	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 Sugimoto Yuri, Suga Tadaharu, Umino Mizuki, Yamayoshi Asako, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 30
2. 論文標題 Investigation of enhanced intracellular delivery of nanomaterials modified with novel cell-penetrating zwitterionic peptide-lipid derivatives	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Delivery	6. 最初と最後の頁 2191891 ~ 2191891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10717544.2023.2191891	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 Geng Longjian, Kato Naoya, Kodama Yukinobu, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 637
2. 論文標題 Influence of lipid composition of messenger RNA-loaded lipid nanoparticles on the protein expression via intratracheal administration in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 122896 ~ 122896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2023.122896	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 Kaniya Mariko, Matsumoto Makoto, Yamashita Kazuma, Izumi Tatsunori, Kawaguchi Maho, Mizukami Shusaku, Tsurumaru Masako, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 14
2. 論文標題 Stability Study of mRNA-Lipid Nanoparticles Exposed to Various Conditions Based on the Evaluation between Physicochemical Properties and Their Relation with Protein Expression Ability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2357 ~ 2357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14112357	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 Mukai Hidefumi, Ogawa Koki, Kato Naoya, Kawakami Shigeru	4. 巻 44
2. 論文標題 Recent advances in lipid nanoparticles for delivery of nucleic acid, mRNA, and gene editing-based therapeutics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100450 ~ 100450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2022.100450	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 Ogawa Koki, Kato Naoya, Yoshida Michiharu, Hiu Takeshi, Matsuo Takayuki, Mizukami Shusaku, Omata Daiki, Suzuki Ryo, Maruyama Kazuo, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 348
2. 論文標題 Focused ultrasound/microbubbles-assisted BBB opening enhances LNP-mediated mRNA delivery to brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 34 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2022.05.042	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 Sugimoto Yuri, Suga Tadaharu, Kato Naoya, Umino Mizuki, Yamayoshi Asako, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 Volume 17
2. 論文標題 Microfluidic Post-Insertion Method for the Efficient Preparation of PEGylated Liposomes Using High Functionality and Quality Lipids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Nanomedicine	6. 最初と最後の頁 6675 ~ 6686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IJN.S390866	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 Sugimoto Yuri, Suga Tadaharu, Umino Mizuki, Yamayoshi Asako, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 30
2. 論文標題 Investigation of enhanced intracellular delivery of nanomaterials modified with novel cell-penetrating zwitterionic peptide-lipid derivatives	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Delivery	6. 最初と最後の頁 2191891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10717544.2023.2191891	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 Kawaguchi Maho, Kato Naoya, Kamiya Mariko, Mukai Hidefumi, Kawakami Shigeru	4. 巻 37
2. 論文標題 The current situation and perspectives of mRNA delivery to the kidney	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 253 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2745/dds.37.253	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 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 Mukai Hidefumi, Ogawa Koki, Kato Naoya, Kawakami Shigeru	4. 巻 44
2. 論文標題 Recent advances in lipid nanoparticles for delivery of nucleic acid, mRNA, and gene editing-based therapeutics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100450 ~ 100450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2022.100450	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 神谷万里子, 川上 茂	4. 巻 91
2. 論文標題 mRNAワクチンの基幹技術: 核酸デリバリーと脂質ナノ粒子	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 科学	6. 最初と最後の頁 1118-1122
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 -

[学会発表] 計19件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 川上 茂
2. 発表標題 遺伝子導入技術
3. 学会等名 第38回日本DDS学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷万里子, 松本 眞, 泉 龍昇, 三浦樹幸, 向井英史, 川上 茂
2. 発表標題 mRNA封入脂質ナノ粒子の保存条件が物理化学的性質および発現に及ぼす影響
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第7回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷万里子, 実政 澗, 仙波紗英, 山下和真, 松本 眞, 泉 龍昇, 三浦樹幸, 鶴丸雅子, 向井英史, 川上 茂
2. 発表標題 エレクトロポレーション法およびLNPを用いた樹状細胞への遺伝子およびmRNA導入法による発現特性ならびに抗原提示能の比較
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 川上 茂
2. 発表標題 脂質ナノ粒子の標的指向型製剤の設計と評価
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 川上 茂
2. 発表標題 脳を標的としたリポソーム・脂質ナノ粒子のDDS技術の開発
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神谷万里子, 川口真帆, 小野亜佳莉, 鶴丸雅子, 水上修作, 向井英史, 川上 茂
2. 発表標題 Luciferase mRNA封入脂質ナノ粒子の保存安定性に関する研究
3. 学会等名 日本薬剤学会第2回超分子薬剤学FGシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向井英史, 川上 茂
2. 発表標題 核酸・mRNA医薬品ナノ粒子製剤の動態評価手法
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川上 茂
2. 発表標題 標的指向DDS開発と組織透明化評価
3. 学会等名 創剤研究コンソーシアム 2021年度 第2回研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川口 真帆, 小野 亜佳莉, 神谷 万里子, 水上 修作, 向井 英史, 川上 茂
2. 発表標題 筋肉内投与における脂質ナノ粒子コレステロール含有量のタンパク発現分布への影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神谷 万里子, 松本 眞, 川口 真帆, 水上 修作, 向井 英史, 川上 茂
2. 発表標題 mRNA封入脂質ナノ粒子の安定性、物理化学的性質、タンパク質発現の相関の評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigeru Kawakami
2. 発表標題 Development of Ligand Modified Nanoparticles for Targeted Drug Delivery of Nucleic Acid
3. 学会等名 7th Gratama Workshop（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川上 茂
2. 発表標題 脂質ナノ粒子製剤を対象としたアクティブターゲティング技術の開発
3. 学会等名 日本薬学会第38年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川上 茂
2. 発表標題 ナノ粒子を用いた核酸医薬の標的指向化技術の開発に関する研究
3. 学会等名 第20回技術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Geng Longjian, Makoto Matsumoto, Mizuki Umino, Mariko Kamiya, Hidefumi Mukai, Shigeru Kawakami
2. 発表標題 Influence of lipid composition of messenger RNA-loaded lipid nanoparticles on the protein expression via intratracheal administration in mice
3. 学会等名 第28回創剤フォーラム若手研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神谷万里子, 向井英史, 川上 茂
2. 発表標題 In vivo での投与部位選択的高発現を目指した KK 脂質修飾 mRNA 封入脂質ナノ粒子の開発
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会 第 22 回シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mariko Kamiya, Makoto Matsumoto, Mizuki Umino, Hidefumi Mukai, Shigeru Kawakami
2. 発表標題 Development of local expression mRNA-loaded lipid nanoparticles based on a modification of novel peptide lipids
3. 学会等名 2023 ICCP450/JSSX International Joint Meeting in Shizuoka (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大貝 洋一郎, Geng Longjian, Yao Feijie, 神谷 万里子, 向井 英史, 川上 茂
2. 発表標題 mRNA 封入脂質ナノ粒子における KK ペプチド脂質の修飾量が 物理化学的性質および肺における発現に及ぼす影響
3. 学会等名 日本バイオマテリアル学会2023年度九州ブロック研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川上 茂
2. 発表標題 超音波照射とマイクロバブルを利用した脳内へのmRNA封入脂質ナノ粒子の送達
3. 学会等名 第129回日本解剖学会総会・全国学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 川上 茂
2. 発表標題 脂質ナノ粒子の高機能化を目的としたリポペプチドの開発と核酸・細胞医薬創出への展開
3. 学会等名 高度な基礎力と研究マインドを持った先導的薬剤師育成事業、SDGs推進に係る連携創出の場形成支援事業 合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脂質性化合物、リポソーム、エクソソーム、脂質ナノ粒子及びドラッグデリバリーシステム	発明者 川上 茂, 向井英史, 杉本友里, 海野水綺, 神谷万里子	権利者 長崎大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/043546	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

長崎大学 生命医科学域 医薬品情報学分野 https://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/arp/index-j.html

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	水上 修作 (Mizukami Syusaku) (00508971)	長崎大学・熱帯医学研究所・准教授 (17301)	
研究分担者	向井 英史 (Mukai Hidefumi) (60570885)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授 (17301)	

	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
研究協力者	神谷 万里子 (Kamiya Mariko)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	小川 昂輝 (Ogawa Koki)		
研究協力者	川口 真帆 (Kawaguchi Maho)		
研究協力者	加藤 直也 (Kato Naoya)		
研究協力者	杉本 友里 (Sugimoto Yuri)		
研究協力者	耿 龍堅 (Geng Longjian)		
研究協力者	大貝 洋一郎 (Oogai Youichiro)		

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