

令和 6 年 4 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18035

研究課題名(和文)mRNA導入技術を基盤とする免疫抑制性樹状細胞の創出と自己免疫疾患治療

研究課題名(英文)Development of immunosuppressive dendritic cells and autoimmune disease treatment based on mRNA delivery technology

研究代表者

田中 浩揮(Tanaka, Hiroki)

東北大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：60801743

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文):非炎症時の末梢組織では、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞が、恒常的に存在する自己のタンパク質に対して末梢免疫寛容を成立させる。本メカニズムを利用した治療原理として、寛容性樹状細胞(tolerative-DCs;tol-DCs)による細胞治療が提唱されてきた。本研究において我々は、mRNAベクターを用い、インビトロ転写により作成した免疫抑制因子を樹状細胞に導入することで、樹状細胞の表現型のリライティングに挑戦した。マウス骨髄由来樹状細胞に対して72時間以上遺伝子を導入でき、誰でも簡単にmRNA-LNPを得られる製剤を開発した。また、IL-10の産生を誘導可能な転写因子を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、誰でも簡単にmRNA-LNP製剤を作製可能な技術を開発し、それを用いて樹状細胞に遺伝子を導入することで、細胞の免疫学的な性質の改変を試みた。凍結乾燥を基盤とする新規の製剤を用いることで、だれでも5分程度でmRNA-LNPを作製可能となった。本技術は遺伝子治療への参入障壁を大きく下げたものである。また、本技術を用いた36種類のmRNAのスクリーニングにより、樹状細胞に免疫抑制性サイトカインであるIL-10の発現を誘導可能な候補を見出した。本知見は、遺伝子治療による自己免疫疾患治療の可能性を示唆するものと言える。

研究成果の概要(英文):In peripheral tissues during non-inflammation, antigen-presenting cells (APCs) such as dendritic cells and macrophages establish peripheral immune tolerance against constantly existing self-proteins. Cell therapy using tolerative dendritic cells (tol-DCs) has been proposed as a therapeutic principle utilizing this mechanism. In this study, we attempted to rewrite the phenotype of dendritic cells by introducing immunosuppressive factors by introducing in vitro transcribed mRNA into dendritic cells. We have developed a preparation that allows gene introduction into mouse bone marrow-derived dendritic cells for over 72 hours and allows anyone to easily obtain mRNA-LNP. We also discovered a transcription factor that can induce the production of IL-10.

研究分野:mRNAデリバリー

キーワード:mRNAデリバリー Lipid nanoparticles ドラッグデリバリーシステム 自己免疫疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自己免疫疾患の標準治療である免疫抑制薬を用いた病態制御は、生涯にわたる服薬が必要となす副作用が強いという問題を抱えている。本疾患の高いアンメットニーズを充足するには、患者体内に存在する自己反応性のT細胞を抑制したうえで、自己抗原に対する免疫寛容を成立させる必要がある。非炎症時の末梢組織では、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞が、恒常的に存在する自己のタンパク質に対して末梢免疫寛容を成立させる。本メカニズムを利用した治療原理として、抗原提示細胞に対して免疫抑制性の低分子やサイトカインを作用させてその形質を変化させた寛容性樹状細胞 (tolerative-DCs; tol-DCs) による細胞治療が提唱されてきた。従来の tol-DCs は患者体内へ投与されると、免疫抑制シグナルのインプットを失うとともに炎症環境に曝露されるため、生体内で炎症性に再誘導され炎症を増悪してしまうことが懸念されている。また、ペプチド処理により付与された抗原の特異性については、タンパク質のターンオーバーに従い消失することが懸念されている。本問題点を解決するためには、生体内で持続的に樹状細胞の表現型を改変し続けるための技術が必要と考えられ、細胞外から核酸を導入することで細胞にタンパク質を導入することが可能な遺伝子治療が重要な役割を担うと考えられてきた。

遺伝子治療では現在、安全かつ効率的な機能性核酸として、インビトロ転写で合成された mRNA が注目を集めている。研究開始当初の段階では、新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンの開発が進められており、mRNA 製剤初の承認例になると予想されており、実際にその後 Spikevax® および Comirnaty® といった mRNA ワクチン製剤が承認された。本製剤の臨床試験はウイルスの遺伝子配列が報告されてからわずか 66 日後に開始されており、抗原として使用された新型コロナウイルスのタンパク質には類縁ウイルスの知見を基にアミノ酸の変異が施されている。このような迅速な開発スピードと変異導入などへの柔軟な対応は、mRNA を基盤とする遺伝子治療が新たな治療モダリティになり得ることを示している。

mRNA は極めて分解性が高いため、医療への応用には細胞内へ送達するための mRNA ベクターが必須となる。脂質を構成成分とする LNP は核酸の送達効率に優れる。また、本質的に免疫刺激性であるため抗原の導入と免疫活性化の両立が重要なワクチンへの応用は合理的である。一方、mRNA ベクターを基盤とする新規治療モダリティを開拓する上では、免疫刺激性の回避が必須である。申請者は mRNA ベクターの免疫刺激性や毒性の軽減に世界に先駆けて取り組み、粒子内分解反応を基盤とする自己分解性の付与によりこれらを改善した新規素材 (ssPalmo-Phe-P4C2) を開発した。本材料は従来の mRNA ベクターと比較しても高い遺伝子導入効率を示すうえ、生体投与時の安定性も高いことが明らかとなっていた。また、本技術を用いて Cas9 の mRNA と sgRNA を同時に導入することで In vivo に置ける遺伝子編集を達成できることや、siRNA やアンチセンス核酸を封入することでノックダウンを達成できることについて報告してきた。

本研究において我々は、ssPalmo-Phe-P4C2 を基盤とする mRNA ベクターを用い、インビトロ転写により作成した免疫抑制因子を樹状細胞に導入することで、樹状細胞の表現型の“上書き (リライトイング)” に挑戦した。

2. 研究の目的

本研究では、次に示す技術の開発を目的とした。複数の異なる mRNA を迅速に製剤化可能な新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発、樹状細胞に対するタンパク質導入の最適化、樹状細胞に対し転写因子を導入し免疫抑制性形質を付与するための技術

3. 研究の方法

mRNA の導入システムとして、ssPalmo-Phe-P4C2 を基盤とする Lipid nanoparticles (LNPs) を採用した。研究開始当初、mRNA-LNPs は従来から頻用されるエタノール希釈法を用いて作成した。作成した mRNA-LNPs の物性については、動的光散乱法や蛍光色素法を用いて検証した。マウス骨髄由来樹状細胞はマウス大腿骨から採取した骨髄細胞をサイトカイン存在下で培養することにより得た。当初、マウス骨髄由来樹状細胞中に含まれる Ly-6c (Low) / CD11c (high) サブpopulation に着目したが、本細胞への直接的な遺伝子導入は困難であったため、改めてマウス骨髄由来樹状細胞全体に着目した。遺伝子導入効率の検証はレポーター遺伝子としてルシフェラーゼを用い、発光を経時的に定量することで行なった。製剤の最適化にあたっては複数のパラメータを効率的に最適化することが可能な実験計画法を用いた。また、複数の mRNA を迅速に製剤化可能な製剤として、中身を封入していない LNPs の凍結乾燥体を基盤とする新規製剤の開発を行った。樹状細胞に対する抑制性形質の付与では、T細胞内で免疫抑制性を発揮すると考えられる 36 種の遺伝子の組み合わせを樹状細胞に導入した。抑制性形質は免疫抑制性のサイトカインである IL-10 を定量することで行なった。また、免疫抑制剤との相乗的な効果が得られるか検証するため、デキサメタゾン等との併用を行った。

4. 研究成果

本研究では、樹状細胞に対して複数の遺伝子を導入する必要があった。従来の mRNA-LNP の作成方法エタノール希釈法と呼ばれ、エタノールに溶解させた LNP 成分(すなわちイオン性脂質、ヘルパー脂質、コレステロール、ポリエチレングリコール結合型脂質(PEG 脂質))を mRNA の酸性水溶液と混合することで行なわれる。エタノール濃度の低下に伴って脂質の溶解度が低下し、溶けきれなくなった脂質分子がナノ粒子として析出する。この際、酸性バッファ中で正電荷を帯びたイオン性脂質と mRNA が相互作用することにより、内封がなされると考えられてきた。エタノール希釈法を再現よく行うためには、エタノール相と水相の混合を制御する必要がある。現在この目的には、マイクロ流体デバイスが頻用されている。しかしながら、マイクロ流体デバイスを用いたエタノール希釈法を実施するためには高額な設備費やノウハウが必要である。加えて、多種の mRNA を製剤化するためにはそれぞれを流路内で混合する必要があるものの、装置の流路に依存するデッドボリュームにより多大なロスが発生する。本現象は、本研究のような少量の mRNA 用いる場合に特に問題となる。そこで本研究では、マイクロ流体デバイスを用いずに様々な mRNA を製剤に内封することができる製剤の探索を試みた。

我々は mRNA の後封入法に着目した。本方法では、事前に中身が封入されていない empty-LNPs を作成し、mRNA を加えることにより核酸の内封を行う。empty-LNPs は使用する mRNA によらず同一であることから、マイクロ流体デバイスの工程を簡略化することができる。また、mRNA の内封工程には専門的な知識や高度な機器を必要としないため、誰でも簡単に mRNA を製剤化できると考えた。後封入には凍結乾燥技術に着目した。LNPs を凍結乾燥した場合、粒子周囲の水分子が一時的に除去されるため、粒子内環境が変化すると考えられる。再水和に伴い脂質分子の再配列が起こると考えられるため、これを利用し mRNA を内封できると考えた。実験計画法を用いて empty-LNPs の作成条件を検討した、5 因子 3 水準の実験計画法と 5 因子 2 水準の実験計画法を実施することで、empty-LNPs 凍結乾燥体の最適な作成条件が明らかとなった。検討した条件の中でも、製剤の pH と mRNA 溶液添加後の加温が mRNA の内封に極めて重要であった。また、脂質の組成が mRNA の封入に与える影響を調べたところ、リン脂質やコレステロールといったヘルパー脂質が内封に極めて重要であることが明らかとなった。

後封入法で作成した mRNA-LNPs が一般的な mRNA-LNPs と同様の物性を持つか解析するために、X 線小角散乱法(SAXS)を用いて内部構造を解析した。その結果、mRNA の添加と続く加熱に依存して粒子の内部構造が段階的に変化することが明らかとなった。未加熱の empty-LNPs は従来の mRNA-LNPs と異なった構造を示す一方で、核酸を加え加熱することで後封入を行った mRNA-LNPs は従来の製剤と同等の内部構造を示した。SAXS ピークの位置から内部構造を推定したところ、核酸の添加により逆ヘキサゴナル様の Worm-like micelle が出現すること、および、かねつによりコレステロール結晶の溶解が起き、最終的に従来の mRNA-LNPs と同等の構造に行きつくことが明らかとなった。本製剤に対して Cas9 の mRNA とマウストランスサイレチンを標的とする sgRNA を添加し、mRNA / sgRNA 共搭載製剤を作成した。本製剤をマウスに尾静脈から 2 回投与したところ、マウス肝臓ちゅうのトランスサイレチン遺伝子の 55% が破壊され、血中トランスサイレチン量は 95% 以上低下した。この結果から、凍結乾燥を基盤とし、任意の mRNA を内封可能な新規製剤(Ready-to-Use 製剤)の開発に成功した。

次に、上記の Ready-to-Use 製剤を用いてマウス骨髄由来樹状細胞に対する遺伝子導入を行った。ルシフェラーゼ mRNA を後封入し mRNA-LNPs を作成した。本 mRNA-LNPs をマウス骨髄由来樹状細胞に導入し発光を計測したところ、タンパク質の発現は導入から 12 時間程度でピークに達し、24 時間が経過する間に減弱することが明らかとなった。次に、EGFP の mRNA を後封入し遺伝子導入を行ったところ、EGFP(-)の集団と EGFP(+)の集団に分かれることが明らかとなった。フローサイトメトリーを用いて各フラクションの性質を解析したところ、特に CD11c(high)のポピュレーションで高い遺伝子発現が見られることが明らかとなった。CD11c(high)の集団は、さらに Ly-6c(Low)および Ly-6c(high)のポピュレーションに分けることができる。本研究では、組織修復性を有すると考えられる Ly-6c(Low)の集団に着目することとし、Ly-6c(Low)/CD11c(high)の集団に対する遺伝子導入を試みることにした。しかしながら、セルソーターを用いて Ly-6c(Low)/CD11c(high)細胞群へ EGFP を導入したところ、本細胞に対する直接的な遺伝子導入は困難であることが明らかとなった。この結果は、Mixture としての骨髄由来樹状細胞中に本細胞の前駆細胞があり、遺伝子導入された状態で分化している可能性を示唆していた。Ly-6c(Low)/CD11c(high)群への遺伝子導入が困難であることから、実験の対象をマウス骨髄由来樹状細胞に改め、引き続き研究を進めた。

次に、実験計画法を用いて樹状細胞への遺伝子導入に最適化された Ready-to-Use 製剤の開発を試みた。実験計画法を用い、PEG 脂質の量、ヘルパー脂質の種類、ヘルパー脂質の量、コレステロールの量、加熱時の温度について事前検討を行った。結果として、リン脂質の種類とその量が遺伝子発現に影響することが明らかとなった。次に本検討として、5 因子 3 水準の検討を行うことにより、ヘルパー脂質の量が 7.5% であること、および、製剤の pH が 6.0 であることが樹状細胞に対する遺伝子導入に重要であると明らかとなった。最適化された Ready-to-Use 製剤を用

いてマウス骨髄由来樹状細胞にルシフェラーゼmRNAを導入し、その発現を経時的に評価した。その結果、AUCが約2倍に上昇することが明らかとなった。更に、その遺伝子発現は計測終了ポイントとなる72時間後以降も継続していることが示唆され、樹状細胞に対して長時間遺伝子を導入することができる製剤の作成に成功したと結論付けた。

続いて、本製剤を用いて樹状細胞に対する免疫抑制性形質の付与を試みた。樹状細胞に存在する転写因子のうち、免疫抑制との関連が知られる転写因子を8種類選定した。これらの転写因子を単独、あるいは2種組み合わせることで合計36種類のmRNA-LNPsを作成した。粒子の作成にRtoU製剤を用いることで、時間的および物質的なコストを大幅に削減することができたと考えている。マウス骨髄由来樹状細胞に対しこれらの製剤を作用させ、48時間後に培養上清中のIL-10をELISA法により計測した。その結果、特定の遺伝子をふくむ9条件において高いIL-10の発現が認められた。本遺伝子によるIL-10の産生を更に高めるため、抗炎症効果を有するデキサメタゾン、および抗ストレス応答効果を有するISRIBを併用し、IL-10の産生を調べた。しかしながら、これらの低分子薬物の併用はIL-10の産生に影響を及ぼさなかった。IL-10を産生する樹状細胞がT細胞に与える影響を解析した。この際炎症性の樹状細胞の機能を制御できるか検証するためにLipopolymer(LPS)により処理した樹状細胞を脾臓より単離し刺激培養したT細胞と共培養した。その結果、LPS処理を行った樹状細胞はCD4陽性T細胞への分化と増殖を促進した一方、転写因子が導入された樹状細胞ではCD4陽性T細胞の増殖が抑制された。加えて、抑制性のT細胞であるTregの増加が認められた。本結果より、樹状細胞に対してmRNA-LNPsを用いて転写因子を導入することにより免疫活性化を抑制できることが明らかとなった。

上記より、本研究では、任意のmRNAを迅速かつ簡単に製剤化することが可能なRtoU製剤を開発し、樹状細胞に対して最適化を行った。最適化後の製剤はマウス骨髄由来樹状細胞に対して72時間以上にわたって遺伝子を導入し続けることができることが明らかとなった。製剤化の簡便性を活かし、8種の転写因子の組み合わせ等からなる36種のmRNA-LNPsを作成し、樹状細胞に対するIL-10の誘導能を解析した。結果として、ある転写因子がIL-10を顕著に誘導することが明らかとなった。本転写因子を炎症性樹状細胞に導入したところ、単離T細胞との共培養においてヘルパーT細胞の低下とTregの増加を引き起こすことが明らかとなった。今後、抗原タンパク質と本転写因子を導入した樹状細胞を生体へ導入することにより、免疫寛容を引き起こすことができる可能性がある。しかしながら、Ex vivo細胞治療は細胞の培養や改変に多大なコストが必要という問題点を抱えている。このため、今回開発した製剤をIn vivo直接投与型製剤へと拡張した方が良いと考えられる。このためには、生体内へ投与されたmRNA-LNPsによる免疫活性化を回避しなければならない。我々は、mRNA-LNPsがリンパ管内皮細胞(Lymphatic endothelial cells; LECs)に認識されるとケモカインの産生を誘導することや、mRNA-LNPsに含まれるコレステロールの集合状態が免疫刺激性に影響を与えることなどを見出してきた。これらの知見を踏まえ、In vivo直接投与が可能な免疫回避型mRNA-LNPsによるへと展開させていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 M. Doi, H. Tanaka*, T. Ohoto, N. Miura, Y. Sakurai, H. Hatakeyama, H. Akita*.	4. 巻 NA
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 H. Tanaka, S. Hagiwara, D. Shirane, T. Yamakawa, Y. Sato, C. Matsumoto, K. Ishizaki, M. Hishinuma, K. Chida, K. Sasaki, E. Yonemochi, K. Ueda, K. Higashi, K. Moribe, T. Tadokoro, K. Maenaka, S. Taneichi, Y. Nakai, K. Tange, Y. Sakurai, H. Akita*.	4. 巻 17
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 Tanaka Hiroki, Miyama Ryo, Sakurai Yu, Tamagawa Shinya, Nakai Yuta, Tange Kota, Yoshioka Hiroki, Akita Hidetaka	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 ~ 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 Chida Katsuyuki, Sakurai Yu, Ohtani Asa, Masuda Takeshi, Ohtsuki Sumio, Tanaka Hiroki, Akita Hidetaka	4. 巻 44
2. 論文標題 Proteomics Analysis of Lymphatic Metastasis-Related Proteins Using Highly Metastatic Human Melanoma Cells Originated by Sequential <i>in Vivo</i> Implantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1551 ~ 1556
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-00463	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 Yu、Suzuoki Miho、Gomi Masaki、Tanaka Hiroki、Akita Hidetaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Optimization of Sentinel Lymph Node Imaging Methodology Using Anionic Liposome and Hyaluronidase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1462 ~ 1462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13091462	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 田中浩揮、秋田英万	4. 巻 80
2. 論文標題 細胞内動態・崩壊性を制御するDDS材料としての脂質様材料の分子デザイン	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 55 ~ 63
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 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34件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田中浩揮、秋田英万
2. 発表標題 「使用者の利便性を追求したmRNA-LNP製剤の開発」
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会学術シンポジウム4 (招待講演)
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 山川拓真、田中浩揮、萩原伸哉、白根大貴、高田奈依、櫻井遊、福田翔、福澤薫、米持悦生、玉川晋也、中井悠太、丹下耕太、秋田英万
2. 発表標題 mRNA内封脂質ナノ粒子Ready-to-Use製剤の物性評価
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 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 山川拓真、田中浩揮、萩原伸哉、櫻井遊、佐々木香純、米持悦生、福沢薫、中井悠太、丹下耕太、秋田英万
2. 発表標題 Ready-to-Use型mRNA内封脂質ナノ粒子製剤の物性評価
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 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
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大山遼太郎、Jessica Anindita、田中浩揮、櫻井遊、石亀晴道、岡田峰陽、丹下耕太、中井悠太、吉岡宏樹、秋田英万
2. 発表標題 ビタミンE足場型材料が誘導する免疫活性化メカニズムの解明
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 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を基盤とした脂質ナノ粒子による脳毛細血管内皮細胞へのmRNA導入
3. 学会等名 第27回創剤フォーラム若手研究会
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 佐藤裕果、田中浩揮、萩原伸哉、山川拓真、櫻井遊、中井悠太、丹下耕太、秋田英万
2. 発表標題 一工程で使用可能なmRNA内封脂質ナノ粒子Ready-to-Use液体製剤の開発
3. 学会等名 第43回生体膜と薬物相互作用シンポジウム
4. 発表年 2022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 日本DDS学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jessica Anindita, Hiroki Tanaka, Ryotaro Oyama, Shinya Hagiwara, Daiki Shirane, Shinya Tamagawa, Yuta Nakai, Kota Tange, Hiroki Yoshioka, Hidetaka Akita
2. 発表標題 'Ready-to-Use' ssPalmE-Phe lipid nanoparticle as a platform for RNA-based cancer vaccine delivery
3. 学会等名 日本DDS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 抗腫瘍免疫の正常化を介したR1SET療法の作用機序解析と応用展開
3. 学会等名 日本DDS学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萩原伸哉, 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 ワンステップで使用可能なmRNA内封脂質ナノ粒子Ready-to-Use製剤の創成
3. 学会等名 日本DDS学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中浩揮, 高田奈依, 吉田徳幸, 井上貴雄, 丹下耕太, 中井裕太, 吉岡宏樹, 秋田英万
2. 発表標題 自己分解性脂質を用いたオリゴ核酸の送達
3. 学会等名 日本DDS学会
4. 発表年 2021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 ² , 岡田隆陽 ² , 丹下耕太 ³ , 中井裕太 ³ , 吉岡宏樹 ³ , 秋田英万 ¹
2. 発表標題 ビタミンE足場型pH応答性材料が誘導するワクチン効果メカニズムの解明
3. 学会等名 日本DDS学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山川拓真, 萩原伸哉, 田中浩揮, 白根大貴, 高田奈依, 櫻井遊, 福田翔, 福澤薫, 米持悦生, 玉川晋也, 中井悠太, 丹下耕太, 秋田英万
2. 発表標題 mRNA内封脂質ナノ粒子Ready-to-Use製剤の物性評価
3. 学会等名 日本DDS学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中浩揮, 高田奈依, 吉田徳幸, 井上貴雄, 丹下耕太, 中井裕太, 吉岡宏樹, 秋田英万
2. 発表標題 自己分解性脂質を用いたsiRNA/ASOの送達
3. 学会等名 核酸医薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jessica Anindita, Hiroki Tanaka, Ryotaro Oyama, Shinya Hagiwara, Daiki Shirane1, Shinya Tamagawa, Yuta Nakai, Kota Tange, Hiroki Yoshioka, Hidetaka Akita
2. 発表標題 'Ready-to-Use' -type ssPalmE-Phe lipid nanoparticle as a platform for RNA-based vaccine
3. 学会等名 核酸医薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋原伸哉, 田中浩揮, 白根大貴, 山川拓真, 櫻井遊, 玉川晋也, 中井悠太, 丹下耕太, 秋田英万
2. 発表標題 水和の一工程のみで使用可能なmRNA内封脂質ナノ粒子Ready-to-Use製剤の創生
3. 学会等名 核酸医薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山達太郎, 館下菜穂, Jessica Anindita, 田中浩揮, 三浦尚也, 櫻井遊, 石亀晴道, 岡田隆陽, 丹下耕太, 中井裕太, 吉岡宏樹, 秋田英万
2. 発表標題 ピタミンE足場型新規材料を基盤とするmRNAワクチンの開発
3. 学会等名 核酸医薬学会
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 日本薬学会関東支部例会
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 T細胞エンジニアリングを可能とする脂質ナノキャリアの開発
3. 学会等名 日本薬学会関東支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Anindita Jessica, 田中浩揮, 大山遼太郎, 萩原伸哉, 白根大貴, 玉川晋也, 中井悠太, 丹下耕太, 吉岡宏樹, 秋田英万
2. 発表標題 'Ready-to-use' ssPalmE-Phe lipid nanoparticle as a carrier for RNA-based vaccine delivery
3. 学会等名 日本薬学会関東支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山川拓真, 田中浩揮, 萩原伸哉, 白根大貴, 高田奈依, 櫻井遊, 福田翔, 福澤薫, 米持悦生, 玉川晋也, 中井悠太, 丹下耕太, 秋田英万
2. 発表標題 Ready-to-Use型脂質ナノ粒子製剤の物性評価
3. 学会等名 日本薬学会関東支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萩原伸哉, 田中浩揮, 白根大貴, 山川拓真, 櫻井遊, 玉川晋也, 中井悠太, 丹下耕太, 秋田英万
2. 発表標題 一工程でmRNAを内封できるReady-to-Use型脂質ナノ粒子製剤の創生
3. 学会等名 日本薬学会関東支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大山遼太郎, Jessica Anindita, 田中浩揮, 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足場型材料が誘導する免疫活性化メカニズムの解明
3. 学会等名 日本薬学会関東支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菱沼美保, 田中浩揮, 秋田英万
2. 発表標題 脂質ナノ粒子による統合的ストレス応答(ISR)メカニズムの解明
3. 学会等名 分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 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 日本薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jessica Anindita, Hiroki Tanaka, Ryotaro Oyama, Shinya Hagiwara, Daiki Shirane1, Shinya Tamagawa, Yuta Nakai, Kota Tange, Hiroki Yoshioka, Hidetaka Akita
2. 発表標題 'Ready-to-Use' ssPalmE-Phe lipid nanoparticle as a platform for RNA-based cancer vaccine delivery
3. 学会等名 日本薬剤学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中浩揮, 秋田英万
2. 発表標題 mRNA創薬の加速を目指した脂質分子の構造改変と製剤検討
3. 学会等名 日本薬剤学会 (招待講演)
4. 発表年 2021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, 岡田隆陽, 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足場型新規材料を用いたmRNAがんワクチンの開発とその機能解析
3. 学会等名 日本薬剤学会 (学生主催シンポジウム)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萩原伸哉, 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 使用者の利便性を限りなく追求した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
4. 発表年 2021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, 岡田隆陽, 丹下耕太, 中井悠太, 吉岡宏樹, 秋田英万
2. 発表標題 ビタミンE足場型新規材料を基盤とするmRNAがんワクチンの開発とその機能解析
3. 学会等名 日本薬剤学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 田中浩揮、秋田英万	4. 発行年 2023年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 10
3. 書名 mRNAを製造するための原料：細胞内環境応答性脂質ナノ粒子によるDDS効果の向上（14章）	

1. 著者名 田中浩揮、秋田英万	4. 発行年 2021年
2. 出版社 情報機構	5. 総ページ数 401
3. 書名 医薬品におけるDDS技術開発と製剤への応用（4章2節）	

1. 著者名 田中浩揮、秋田英万	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 598
3. 書名 創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術（6章7節）	

〔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
---------	---------