

# (プロジェクト名) ナノテクノロジーが拓く革新的未来医療の創出

研究チーム：原島秀吉（薬学研究院）・佐藤悠介（薬学研究院）・中村孝司（薬学研究院）・山田勇磨（薬学研究院）  
須田剛生（医学研究院）・磯田典和（獣医学研究院）・高野勇太（電子科学研究所）

**課題・背景** 2018年のオンパットロ®（世界初のsiRNA医薬品）、2019年のゾルゲンスマ®（アデノ随伴ベクターによる遺伝子治療）の承認により、核酸医薬、遺伝子治療が主役となるナノメディシンの時代に突入した。PIの原島は、1999年よりナノテクノロジーを基盤として細胞内動態・体内動態を制御する独自のシステム多機能性エンベロープ型ナノ構造体(MEND)の開発を進めてきた。20年間の戦略的機能進化を経て、**本システムによる細胞内動態制御・体内動態制御の性能は世界最高水準に到達し、核酸医薬・遺伝子治療の実用化を目標として、北海道大学産学連携部と共に臨床応用を進めている。**本提案においては、薬学研究院で開発した基盤技術を中核として、医学研究院、人獣共通感染症センター、電子科学研究所との融合研究を若手研究者が中心に展開し、**①肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の実現、②新興ウイルスパンデミックを回避するナノDDS、③微小組織環境動態を制御する光操作性ナノマシン**、の創製を目指し、革新的未来医療の創出に貢献することを最終目的とする。

**シーズ・方法** **①肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の実現**：佐藤（薬）はこれまでに独自の機能性脂質を分子デザインすることで核酸を肝臓へ世界最高水準の効率で送達可能な脂質ナノ粒子を開発することに成功した。須田（医）はC型肝炎治療後の臨床検体から肝線維化改善に関連するマイクロRNAを独自に見出した。本研究ではこれらの基盤技術の発展と融合により、**肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の創製**を目標とする。**②新興ウイルスパンデミックを回避するナノDDS**：中村（薬）は、ナノDDSとがん免疫学を融合し、アジュバント搭載ナノDDSを創製した。磯田（獣）は、日本で備蓄されているH5亜型高病原性鳥インフルエンザのワクチン（Vac-1ワクチン）の開発者である。本研究では、ウイルスの種類によらない抗ウイルス免疫を活性化するアジュバント（免疫賦活化剤）搭載ナノDDSを開発し、**迅速かつ汎用型の対パンデミック戦略を確立**する。**③微小組織環境動態を制御する光操作性ナノマシン**：山田（薬）は、オルガネラ標的型DDSの開発に成功し、ルカサイエンス株式会社と連携して北海道大学・産業創出講座を開設し、『ナノ医薬品』の開発研究に着手した。高野（電）は、光化学を専門とし、独自の光機能性分子の設計・合成に成功している。本研究では、DDS技術と光化学を統合した光操作性ナノマシンを構築し、悪性度の高い膵臓癌細胞の3D培養系（微小組織環境）を用いて、**組織動態の光制御および癌光治療を検証**する。

**成果** 本プロジェクトは若手研究者が主体となり、北大内共同研究者と連携して革新的ナノ医療の治療領域と治療戦略の拡張を図った。その結果、**研究室における原理的なPOCから臨床に対応するシステムへ軌道修正と拡張が行われた。**さらに、**若手が知財活用、企業連携、臨床研究などの実用化を強く意識した活動に積極的に参加する好機となった。****①肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の実現**：肝線維化改善と関連する候補miRNA AおよびBを内包した脂質ナノ粒子製剤の四塩化炭素線維化モデルマウスにおける線維化改善作用の検証を進め、二種類のmiRNA (A/B) 投与群において、繊維芽細胞の活性化に主に関連するTGF- $\beta$ 発現の低下が認められた。また、miRNA (A) 投与群においては四塩化炭素による体重減少の抑制効果が認められた。さらに、肝線維化の程度の抑制傾向も認められ、**本戦略が新たな肝線維化改善治療になる可能性を示唆するデータを得た。****②新興ウイルスパンデミックを回避するナノDDS**：アジュバント搭載脂質ナノ粒子のアジュバントを天然型に変更することで**大幅な毒性軽減と低用量での免疫応答の活性化に成功**した。またインフルエンザウイルス（H1N1型）感染マウスを用いた実験において、ウイルス感染前にアジュバント搭載脂質ナノ粒子を静脈内投与した一部のマウスにおいて防御効果が認められた。**③微小組織環境動態を制御する光操作性ナノマシン**：本研究では、DDS技術と光化学を統合した光操作性ナノマシンを構築し、マイクロ流体デバイスを利用した**光機能分子搭載ナノDDSの構築に成功**した。また、3D培養系を活用したナノDDSの超解像度・リアルタイムイメージングおよび癌光治療効果の可視化（細胞死のライブ観察）を試みた。**若手研究者が中心となり北大内共同研究を促進することで、北大ナノ医療チームの原型（コア）の構築に成功した。機能強化プロジェクト“血管とナノ医療”と融合し、さらに多部局連携を加速させ、北大発・世界初のナノ医療を創出する『北大ナノ医療拠点』の形成へと展開したい。**