

実績報告書（創成特定研究事業）

氏名： 原島 秀吉

■プロジェクト研究構想名：ナノテクノロジーが拓く革新的未来医療の創出

1. 研究構想概要

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、時代は**核酸医薬、遺伝子治療を中核とす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、北大発革新的ナノ医療の創出を目標として、産学連携本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の中核として、医学研究院、獣医学研究院、電子科学研究所との**融合研究を若手研究者を中心に展開し**、①肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬、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、を創製し、革新的未来医療の創出に貢献すると同時に、**北大に革新的ナノ医療の拠点形成すること**を最終目的としている。

2. 今年度の進捗、成果

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を検証し、両 miRNA 投与群において、繊維芽細胞の活性化に主に関連する TGF- β 発現の低下が認められた。また、miRNA A 投与群において四塩化炭素による体重減少の抑制が認められた。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治療の可能性を示唆するデータ**が得られた。

②**新興ウイルスパンデミックを回避するナノ DDS**：自然免疫を活性化する脂質ナノ粒子アジュバントを改良することで、**大幅な毒性軽減と免疫応答の増強に成功**した。またインフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスにおいて、本脂質ナノ粒子を静脈内投与すると、一部のマウスで防御効果が認められた。今回の投与量は、マウス 50%致死量の 10 倍量のウイルス感染に相当し、ウイルス増殖抑制および生存延長効果が確認されたことは、大きな成果であった。

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 (山田) と光化学 (高野) 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ことを目標とし、マイクロ流体デバイスを利用した**光応答性分子搭載ナノ 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) に成功した。

3. 今後の計画

①**肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の実現**：肝線維化抑制効果が認められたため、実験のタイムコースや投与量最適化を進める。また、繊維芽細胞への核酸導入を達成するための製剤の検討も進め、NASH モデルマウスにおける検討も進める。

②**新興ウイルスパンデミックを回避するナノ DDS**：ヒトでのインフルエンザを想定し、その暴露量に近いウイルス量による攻撃試験にて自然免疫を活性化する脂質ナノ粒子の防御効果を検証する。また、自然免疫応答の持続性の観点から、投与プロトコルの変更やアジュバントの最適化を行う。

③**微小組織環境動態を制御する光操作性ナノマシン**：3D 培養系での DDS 動態解析の結果、DDS の組織深部への到達は難しく癌光治療効果は限定的であった。今後は、微小組織中での DDS の最適化を図るとともに、より殺傷能力の高い光応答性分子を開発し、光操作性ナノマシンの創製を試みる。

4. 若手研究者のプロジェクトへの関与の状況、および、若手研究者育成への効果

本プロジェクトは若手研究者が主体となり、北大内部の共同研究者と連携して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、実用化を強く意識し、知財活用、企業連携、臨床研究などの創薬開発に若手が積極的・主体的に参加する機会となった。

①佐藤は実験計画法に基づいて肝臓へ核酸を効率的に送達可能な脂質ナノ粒子の製剤処方を同定し、須田はモデル動物における肝線維化抑制効果の POC を得ることに成功した。本プロジェクトに基づく綿密な連携により、新たな線維化治療の実現が期待される。また、世界的大手製薬企業との肝線維化治療を目的とした共同研究の準備を進めており、若手研究者が社会実装に向けて積極的に活動する契機となった。

②中村はがん免疫療法用の脂質ナノ粒子を開発し、磯田はウイルス感染治療効果を評価した。チャレンジなウイルス感染条件においても防御効果が認められたことから、自然免疫応答を活性化させる脂質ナノ粒子の新しい応用が期待された。また、肝線維化といった疾患下でのウイルス感染に対する防御効果の検証や光操作技術の付加による脂質ナノ粒子の性能向上など各 G との融合研究へ展開させ、がん免疫やウイルス感染症に対する新たなナノ DDS シーズの創出を目指している。

③山田・高野 G は、ヒトの生体組織環境を模倣した微小組織環境でのナノ DDS の動態・機能の可視化技術を確立し、光制御によるナノ DDS の操作を実現するため、独自のシーズを検証・実践する場を提供し、光操作技術を活用した微小組織環境の制御技術を共有した。また、企業と連携して北海道大学・産業創出講座を運営し、『ナノ医薬品』の創薬開発に挑戦し、革新的未来医療創出の突破口となることを目指している。

5. 若手研究者が参画したことによるプロジェクトへの効果

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)を構築することに成功した。

①本プロジェクトによって「ナノ DDS インフォマティクス」という新たな研究ビジョンが生まれた。本ビジョンでは、ナノ DDS の構造活性相関に関する膨大な知見をデータベース化・モデル化することで、究極的には目的とするナノ DDS の分子・材料設計や粒子製造プロセスの逆設計を可能とするものであり、今後の熾烈なナノ DDS 時代を勝ち抜く強力なプラットフォームとなる。

②がん免疫に加えウイルス感染症においても自然免疫を活性化させる脂質ナノ粒子の有用性を証明することができた。自然免疫応答はナノ DDS のような異物に対して最初に誘導される免疫応答なので、ナノ DDS により制御することができれば多くの免疫関連疾患の治療に応用できる。「自然免疫応答を細胞レベルで制御するナノ医療の実装」という研究ビジョンを着想した。

③4 部局が集う本プロジェクトに参画する事で、非常に短い期間で【光操作によって細胞・オルガネラの機能制御】という革新的研究を遂行できた。本成果は「細胞を操るオルガネラ制御学」という新たなビジョン形成の原動力となった。本ビジョンでは、「オルガネラに薬を運ぶ」従来型 DDS にとどまらず、「オルガネラを薬として細胞に運ぶ」オルガネラ導入技術など、オルガネラ制御を基盤とする、これまでとは全く異なる新しい細胞操作の実践、細胞・オルガネラ創製開発に挑戦する。

本プロジェクトで創出した技術を北大内で共有する事で、多くの研究者が集う研究実践の場を提供し、異分野連携を加速させ北大発・世界初の新しいコンセプトを基盤とする革新的ナノ医療の拠点形成を目指したい。

6. 研究チーム構成

研究代表者：原島秀吉（薬学研究院・教授、年齢：62 歳）原著論文：410 報、特許出願：80 件、賞：北海道大学総長賞（2015 年、2016 年、2019 年）、FIP Distinguished Science Award（2010 年）、GRS Fellow(2013 年)、19th SONG EUM Med-Pharm Award（2016 年）、日本薬理学会学会賞（2016 年）、FIP Host Madsen Medal 2021(2021 年)他。2009 年より概算要求プロジェクト「血管を標的とする革新的医薬分子送達法の基盤技術の確立」を主導し、2019 年より「血管を標的とするナノ医療の実装～Personalized Nanomedicine の北大ブランド化～」を樋田京子教授（歯学研究院）、渡慶次学教授（工学研究院）とともに推進中。

研究グループ①：肝線維化を改善する新規核酸ナノ医薬の実現

佐藤悠介（所属・役職：薬学研究院・助教、年齢：33歳、原著論文：56報、特許出願：14件、賞：北海道大学研究総長賞奨励賞（2015）、日本薬学会奨励賞（2020年度））：活性化繊維芽細胞を標的化可能な新規リガンドの分子デザインと構造最適化を行う。モデル動物における活性化繊維芽細胞移行性や核酸導入効率を指標としてリガンド修飾脂質ナノ粒子の製剤処方最適化を行う。

須田剛生（所属・役職：医学研究院・特任助教、年齢：46歳、原著論文：61報、特許出願：3件、賞：Journal of Gastroenterology High Citation Award (2019年), The 3rd Joint Session between TDDW-JDDW-KDDW Rising Star Award (2019年), APDWF-JGHF Emerging Leader Award (2020年)）：構築したリガンド搭載脂質ナノ粒子を肝線維化モデルマウスに投与し、線維化の改善効果を評価する。

研究グループ②：新興ウイルスパンデミックを回避するナノ DDS

中村孝司（所属・役職：薬学研究院・助教、年齢：40歳、原著論文：42報、総説論文：25報、特許出願：7件、賞：日本薬学会奨励賞、日本薬剤学会奨励賞など7件）：抗ウイルス免疫を効果的に誘導するアジュバントの組み合わせとナノ DDS の体内動態の最適化を行い、抗ウイルス免疫活性化アジュバント搭載ナノ DDS を構築する。

磯田典和（所属・役職：獣医学研究院・准教授、年齢：43歳、原著論文：56報、総説論文：6報、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) を開発）：構築したナノ DDS をインフルエンザウイルスもしくは新型コロナウイルスを感染させたモデル動物に投与し、重症化の予防効果と治療効果を評価する。

研究グループ③：微小組織環境動態を制御する光操作性ナノマシン

山田勇磨（所属・役職：薬学研究院・准教授、年齢：41歳、原著論文：58報（筆頭著者：47報）、特許出願20件（譲渡契約等10件）、賞：2017年北海道科学技術奨励賞：ナノマシンの開発及び光がん治療の評価を担当する。現状のナノカプセルでは臓器深部への到達は難しいため、ナノマシンのサイズ、電荷、流動性を制御し、微小組織中での最適化を図る。

高野勇太（所属・役職：電子科学研究所・准教授、年齢：38歳、原著論文：37報、特許出願：2件（譲渡契約等1件）、賞：2016年第13回大澤賞（学会賞）：ナノマシンの光観察を可能とする量子ドット、および癌光治療に用いる光応答性分子の合成を担当する。また、3D培養系での超解像度・リアルタイムイメージングを担当し、ナノマシンの細胞内動態情報を解析する。

7. 若手研究者が使用した経費の使途と金額

費目	内訳	金額（概算）（千円）
事業費 消耗品	実験動物、培養関連試薬、 蛍光試薬、脂質、核酸、化学試薬、 抗体、等	9,000
設備費	なし	なし
	合計	9,000千円

8. 出版された原著論文数（プロジェクト開始以降）

2020年：19報（うち国際共著論文2報）：被引用率 Top10%以内は 10報、52.6%。

総説も含めると 27報、被引用率 Top10%以内は 12報、44.4%。

2021年：7報（うち国際共著論文4報、総説2報）：

9. 8. に著名な学術雑誌への掲載論文が含まれている場合、当該論文の書誌情報

1) Satrialdi, Munechika R, Biju V, Takano Y, Harashima H, Yamada Y. The Optimization of Cancer Photodynamic Therapy by Utilization of a Pi-Extended Porphyrin-Type Photosensitizer in Combination With MITO-Porter. Chem Commun (Camb) 56 (7), 1145-1148 (2020) **被引用数 14回 Top1%以内**

2) Kawamura E, Maruyama M, Abe J, Sudo A, Takeda A, Takada S, Yokota T, Kinugawa S, Harashima H, Yamada Y. Validation of Gene Therapy for Mutant Mitochondria by Delivering Mitochondrial RNA Using a MITO-Porter. Mol Ther Nucleic Acids. 20:687-698 (2020). **被引用数 11回 Top1%以内**